



T. C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ÇOCUKLARDA VE ERİŞKİNLERDE HEPATİT A VİRÜSÜ
SEROPREVALANSI**

Mervat SAEED

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof.Dr. Tekin KARSLIGİL

**Gaziantep
2015**

**T. C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ÇOCUKLARDA VE ERİŞKİNLERDE HEPATİT A VİRÜSÜ
SEROPREVALANSI**

**Mervat SAEED
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN
Prof.Dr. Tekin KARSLIGİL**

**Gaziantep
2015**

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLARDA VE ERİŞKİNLERDE HEPATİT A VİRÜSÜ
SEROPREVALANSI
MERVAT SAEED**

Tez Savunma Tarihi: 23.01.2015

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof.Dr.Mehmet TARAKÇIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir “Yüksek Lisans” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof.Dr. Tekin KARSLIGİL
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

İmzası

Prof.Dr.Tekin KARSLIGİL

Doç.Dr. Fahriye EKŞİ

Doç.Dr. İlkay KARAOĞLAN

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Mervat Saeed

23.01.2015

TEŞEKKÜR

Tez alışmamn her aşamasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm çalışmalarımın yönlendirilmesi ve sonuçlandırılmasında büyük emeği geçen tez danışmanım sayın Prof.Dr. Tekin KARSLIGİL'e çok teşekkür ederim. Eğitim sürecim boyunca bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren Doç.Dr Fahriye EKŞİ, Doç.Dr. Yasemin ZER ve Prof.Dr.Ayşen BAYRAM 'a sonsuz teőekkürler .

Yardımlarından dolayı Gaziantep Üniversitesi mikrobiyoloji labratuarı seroloji bölümü çalışanlarına teşekkür ederim.

Ve son olarak beni hiç sorgulamadan her zaman destekleyen, ömrümü güzelleştiren hayatımın en önemli iki parçası annem ve babama sonsuz teşekkür ederim.

Mervat Saeed

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

Sayfa

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	ii
KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Viral Hepatitler	2
2.1.1. Tarihçe	2
2.2. Hepatit A virüsü (HAV)	3
2.2.1. Hepatit A virüsünün özellikleri.....	4
2.2.2. Epidemiyolojik özellikleri.....	8
2.2.3. Bulaşma yolları.....	14
2.2.4. Risk grupları.....	16
2.2.5. Patogenez	16
2.2.6. Klinik.....	18
2.2.7. Tanı.....	21
2.2.8. Tedavi.....	24
2.2.9. Korunma	25
2.2.9.1. Genel önlemler.....	25
2.2.9.2. İmmünizasyon	26
2.2.9.2.A. Pasif immünizasyon	26
2.2.9.2.B. Aktif immünizasyon	27
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	31
3.1. Çalışmanın Amacı	31
3.2. Yöntem	31
3.2.1. Kit içeriği.....	31
3.2.2. Prosedürün biyolojik ilkeleri	32
3.2.3. Yöntem	33
3.3. Verilerin Analizi.....	33
4. BULGULAR	34
KAYNAKLAR	51
ÖZGEÇMİŞ.....	60

KISALTMALAR

ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
HAV	: Hepatit A Virüsü
CMV	: Cytomegalovirüs
EBV	: Epstein-Barr Virüs
VZV	: Varicella Zoster Virüs
HIV	: Human İmmündeficiency Virüs
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
UV	: Ultra viyole
VPg	: Genomik Viral protein
IRES	: Internal Ribosomal Entry Site
C°	: Santigrat derece
PCR	: Polimerase Chain Reaction
RT-PCR	: Reverse Transcription Polimerase Chain Reaction
RNA	: Ribonükleik Asit
IgG	: Immuno globulin G
IgM	: Immuno globulin M
IgA	: Immuno globulin A
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
İSG	: İmmün Serum Globülin
İVIG	: İntravenöz İmmün Globülin
PT	: Protrombin Zamanı
U	: Ünite

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Kriyoelektron mikroskopide HAV'ın yüzey yapısı.....	4
Şekil 2.2. HAV genom yapısı	5
Şekil 2.3. HAV genom ve proteinleri	6
Şekil 2.4. Hepatit A virüsünün tahmini prevalansı	9
Şekil 2.5. Suudi Arabistan'da 12 yaş altı çocuklarda 1989, 1997 ve 2005 yıllarındaki HAV seroprevalansı ve epidemiyolojik kayma	10
Şekil 2.6. İsrail'de 1-4 yaşındaki çocuklarda 1993-2004 yılları arasındaki HAV insidansındaki değişim	11
Şekil 2.7. ABD'de 1982-2006 yılları arasındaki yıllık akut Hepatit A insidansı	12
Şekil 2.8. ABD'de 1990-2006 yılları arasındaki yaş gruplarına göre yıllık akut Hepatit A insidansı	13
Şekil 2.9. HAV enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar seyri	23

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Hepatit A virüsünün karakteristik özellikleri	7
Tablo 4.1. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı	34
Tablo 4.2. Yaşa göre hastaların dağılımı	34
Tablo 4.3. Evdeki kişi sayısına göre dağılım	35
Tablo 4.4. Kullanılan içme suyu kaynağına göre dağılım.....	35
Tablo 4.5. Evdeki toplam oda sayısına göre dağılım	35
Tablo 4.6. Yaşam yerine göre dağılım	36
Tablo 4.7. HAV aşısı durumuna göre dağılım	36
Tablo 4.8. Sarılık geçirme öyküsüne göre dağılım.....	36
Tablo 4.9. Ailede sarılık geçirme öyküsüne göre dağılım	37
Tablo 4.10. Kronik Geçirilmiş hastalık durumuna göre dağılım.....	37
Tablo 4.11. HAV-IgG durumuna göre hastaların dağılımı	37
Tablo 4.12. HAV-IgM durumuna göre hastaların dağılımı.....	38
Tablo 4.13. HAV-IgM pozitif olan hastaların değerlendirilmesi	38
Tablo 4.14. Cinsiyete göre HAV-IgG pozitifliğinin karşılaştırması	38
Tablo 4.15. Yaş gruplarına göre HAV-IgG pozitifliğinin karşılaştırması.....	39
Tablo 4.16. Evdeki kişi sayısına göre HAV-IgG pozitifliğinin karşılaştırması	40
Tablo 4.17. İçme suyu kaynağına göre HAV-IgG pozitifliğinin karşılaştırması	40
Tablo 4.18. Oda sayısına göre HAV-IgG pozitifliğinin karşılaştırması.....	41
Tablo 4.19. Yaşam yerine göre HAV-IgG pozitifliğinin karşılaştırması	41
Tablo 4.20. Aşılama durumuna göre HAV-IgG pozitifliğinin karşılaştırması.....	42
Tablo 4.21. Sarılık geçirme öyküsüne göre HAV-IgG pozitifliğinin karşılaştırması	42
Tablo 4.22. Ailede sarılık öyküsüne göre HAV-IgG pozitifliğinin karşılaştırması ..	42
Tablo 4.23. Geçirilmiş hastalığa göre HAV-IgG pozitifliğinin karşılaştırması	43
Tablo 5.1. Türkiye’de çeşitli bölgelerde HAV seropozitiflik oranları	45

ÖZET

ÇOCUKLARDA VE ERİŞKİNLERDE HEPATİT A VİRÜSÜ SEROPREVALANSI

Mervat Saeed

Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Tekin KARSLIĞİL

Ocak 2015, 60 Sayfa

Amaç: Hepatit A dünyada akut viral hepatitin en sık görülen şeklidir. Hepatit A görülme sıklığı başlıca coğrafi farklılıklar, hijyen ve diğer sağlık koşulları ve sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi göstergeleri ile yakından ilişkilidir. HAV enfeksiyonu çoğunlukla asemptomatik geçirilmekle birlikte, hastalık önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Bu çalışmada Gaziantep-Üniversite hastanesine başvuran erişkin ve pediatrik hastalarda Hepatit A enfeksiyonu seroprevalansının saptanması ve çeşitli sosyo-demografik verilerle olan ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Gaziantep Üniversitesi Şahinbey hastanesine çeşitli hastalıklarla başvuran erişkin ve pediatrik kişilerden (Şubat 2014- Haziran 2014 arasında) serum toplanarak ELISA yöntemiyle anti-HAV IgG ve IgM araştırılmıştır. Ayrıca kişilerin sosyo-demografik bilgileri anket ile saptanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 47'si kadın ve 55'i erkek olmak üzere toplam 102 kişi dahil edilmiştir. Bunların 87'si (%85.3) anti HAV IgG, 2'si (2.0%) anti-HAV IgM pozitif tespit edilmiştir. Cinsiyet ile HAV IgG arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde Anti-HAV IgG seropozitifliğinin yaşlanma ile arttığı saptanmıştır. Anti-HAV IgG seropozitifliği, 0-5 yaş kişilerde %50 iken, 65 yaş ve üzeridekilerde %90 oranında pozitif bulunmuştur. Anti-HAV IgG seropozitifliği ile içme suyu çeşitleri arasında anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte ticari su kullananlarda seropozitiflik daha düşük saptanmıştır. Aşılandığını belirten 6 kişinin HAV IgG değerleri negatif bulunmuştur.

Sonuç: Türkiye'de hepatit A ile karşılaşmanın ileri yaşlara kaydığı söylenebilir. Bu hastalık ilerlemiş yaşlarda gençlerden daha komplike geçirilmektedir. Adölesanlar ve risk grubundaki kişilerin HAV enfeksiyonu için değerlendirilmesini ve duyarlı bireylerin HAV enfeksiyonuna karşı aşılınması önerilmektedir.

Anahtar kelimeler: HAV seroprevalansı, ELISA

ABSTRACT

Seroprevalence of hepatitis A virus in children and adults

Mervat Saeed

Master Thesis, University of Gaziantep, Institute of Medical Sciences

Department of Medical Microbiology

Thesis Supervisor: Prof.Dr. Tekin KARSLIGİL

January 2015, pages 60

Objective Aims: Hepatitis A is the most common form of acute viral hepatitis in the world. Major geographical differences in endemicity of hepatitis A are closely related to hygienic and sanitary conditions and other indicators of the level of socioeconomic development. Although most patients are asymptomatic, the disease can produce significant morbidity and mortality. In this study we aimed to investigate the seroprevalence of hepatitis A for adults and pediatric in university hospital-Gaziantep, and to demonstrate the relationship between various socio-demographic data and seropositivity. **Method:** Serum samples, were taken from individuals who were admitted to Sahinbey hospital in Gaziantep with various diseases between February 2014 and June 2014, Anti HAV IgG and Anti HAV IgM, were investigated by ELISA method. Also individual's socio-demographic data was determined by a questionnaire. **Result:** A total of 102 individuals, 55 male and 47 female, were included in the study. Anti HAV IgG positivity was detected in 87(85.3%), anti HAV IgM positivity was detected in 2 (2.0%). There weren't any significant gender differences in HAV IgG. By analysis according to the age, Anti-HAV IgG seropositivity increased with aging. Anti-HAV IgG seropositivity was (50%) in children who are up to 5 and (90 %) in the adults (65 years old and over). Although there was no significant difference in HAV IgG seropositivity according to the types of drinking water supply, HAV IgG seropositivity was detected in a less percentage in individuals who drink the commercial water. The values of Anti-HAV IgG were negative in 6 individuals who reported that they received the HAV vaccine. **Conclusion:** In Turkey HAV infection has been shifted to older ages than younger age. The disease is more complicated in advanced age than younger people. We recommend that subjects who are susceptible against to HAV infections might be included in the routine immunization schedule.

Keywords: HAV seroprevalence, ELISA

1. GİRİŞ

Primer olarak çocukluk döneminde görülen Hepatit A tüm dünya genelinde son derece yaygın olan bir enfeksiyon hastalığıdır. Çocukluk döneminde asemptomatik geçirme oranı yüksek olmakla birlikte yaş ilerledikçe semptomatik seyir sıklaşır ve fulminan hepatit gibi komplikasyonların görülme olasılığı artar (1,2).

Bilhassa hijyenik koşulların elverişsiz olduğu, kişilerin eğitim ve ekonomik seviyelerinin kötü olduğu, su kaynakları ve alt yapıların iyi olmadığı toplumlarda daha sık görülür. Yüksek endemisiteye sahip olan bu tarz bölgelerde yaşayan 10 yaş altı çocukların %90'dan fazlasında bu virüs görülür. Halbuki sanitasyon ve hijyenik koşulların iyi olduğu bölge ve toplumlarda enfeksiyon daha ileri yaşlarda görülmektedir (3-4).

Bir toplumda hepatit A gibi geniş kitleleri ilgilendiren, önemli morbidite ve mortaliteye sebep olan bir hastalıkta koruyucu önlemleri belirlemek için, hastalığın o toplumdaki seroprevalansının gösterilmesi ve yıllar içindeki değişimin belirlenmesi önemlidir (1).

Bu çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey hastanesine başka hastalıklar nedeni ile başvuran erişkin ve pediatrik hastalarda Hepatit A enfeksiyonu seroprevalansının saptanması ve çeşitli sosyo-demografik verilerle olan ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Viral Hepatitler

Viral hepatitler, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir sağlık sorunudur. Günümüzde en az 5 adet patojenik hepatotropik virüs tanımlanmış olup bunlar A, B, C, D ve E virüsleridir. Oldukça fazla sayıda virüsler de hepatite neden olabilir ve çoğunlukla sistemik hastalığın bir bileşeni olarak kendini gösterirler. Hepatite yol açan diğer virüsler Herpes simplex virüs (HSV), Cytomegalovirüs (CMV), Epstein—Barr virus (EBV), Varisella-zoster virüs (VZV), Human Immunodeficiency virüs (HIV), Rubella, Adenovirus, Enterovirüs, Parvovirus B19 ve Arbovirüs'tür (5).

2.1.1. Tarihçe

Tıp tarihi incelendiğinde “sarılık” tanımlamasının oldukça eski kayıtlarda bulunduğu görülmektedir. Hipokrat dönemine ait belgelerde, çeşitli sebeplere bağlanan bu hastalığın tablosu gözlenmektedir. 1947’de ilk olarak Mac Callum “Hepatit A” ve “Hepatit B” tanımlamalarını gündeme getirmiştir (6).

1950-1970 arasında Murray ve Krugman başta olmak üzere çeşitli araştırmacılar HAV’ın çeşitli özelliklerini belirlemişler ve verilerin hızlı bir şekilde elde edilmesini sağlamışlardır. 1973’te Feinstone, immün elektron mikroskopi yönetimini kullanarak enfekte bireylerin dışkılarında atılan etkeni göstermiştir (6).

1965 yılında Blumberg ve arkadaşları, insan serum proteinlerinin polimorfizmi üzerinde çalışırken “Australia” antijenini keşfetmeleri HBV ile tanışmada ilk adım olmuş ve bu çalışmasından dolayı Blumberg’e 1976 yılında Nobel Ödülü verilmiştir. Araştırmacılar Avustralya kökenli bir Amerikalının kanında, çok sayıda kan transfüzyonu yapılmış hemofiliyak bir hastadan elde edilen serum ile agar jel

difüzyonda prespitin bandı oluşturan bir antijen tespit etmişler ve bu antijen “Australia” (Au) antijeni olarak adlandırılmıştır. Bu antijenin konağa ait antijen olduğu düşünülmüştür. Bu buluştan yıllar sonra Au antijeninin akut hepatit ile ilişkili olduğu tespit edilmiş ve “Hepatitis Associated Antigen” (HAA) olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra konuyla ilgili yapılan çalışmalar Hepatit B ile ilişkiyi ortaya koymuş ve “Hepatitis B Surface Antigen” (HBsAg) olarak günümüzdeki ismini almıştır. HBsAg'nin keşfi ile büyük bir patlama görülen Hepatit B araştırmaları serolojik yöntemlerin ve moleküler biyolojik metodların gelişim kaydetmesiyle günümüzdeki seviyelerine ulaşmıştır. Bu antijenik yapının bulunmasından sonraki araştırmalar HBV'nin tüm dünyada ciddi bir sağlık sorunu olduğunu ortaya koymuştur (7).

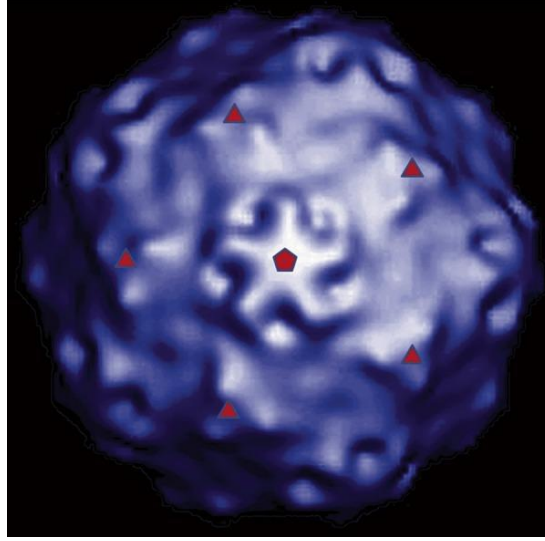
2.2. Hepatit A virüsü (HAV)

Hepatit A hastalığı, HAV'ın neden olduğu karaciğerin primer inflamatuvar hastalığıdır. Virüs diğer dokuları enfekte edebilirse de klinik görünüm tamamen karaciğerin enflamasyonuna bağlıdır. Enfeksiyon asemptomatikten, fulminan hepatite kadar farklı akut hepatit formlarına neden olabilirken kronikleşme görülmemektedir (8,9).

Dünya genelindeki yaygınlığı sosyo-ekonomik durumla yakından ilişkilidir. Gelişmiş ülkelerde anti-HAV prevalansı yaşa bağlı olarak artış gösterirken gelişmekte olan ülkelerde çocukluk döneminde geçirilme daha yoğundur (1). Burada yaşam kalitesi, altyapının gelişmişlik durumu, kişisel hijyen gibi sosyo-kültürel ve ekonomik faktörler etkili olmaktadır (1,10).

2.2.1. Hepatit A virüsünün özellikleri

HAV, *Picornaviridae* ailesinin bir üyesidir. *Picornavirüsler* küçük, zarfsız, tek sarmallı RNA virüsleri olup *Enterovirus*, *Rhinovirus*, *Aphovirus* ve *Hepatovirus* cinslerini içermektedir (Şekil 2.1) (1). Hepatit A virüsü *Hepatovirus* cinsine aittir (11).



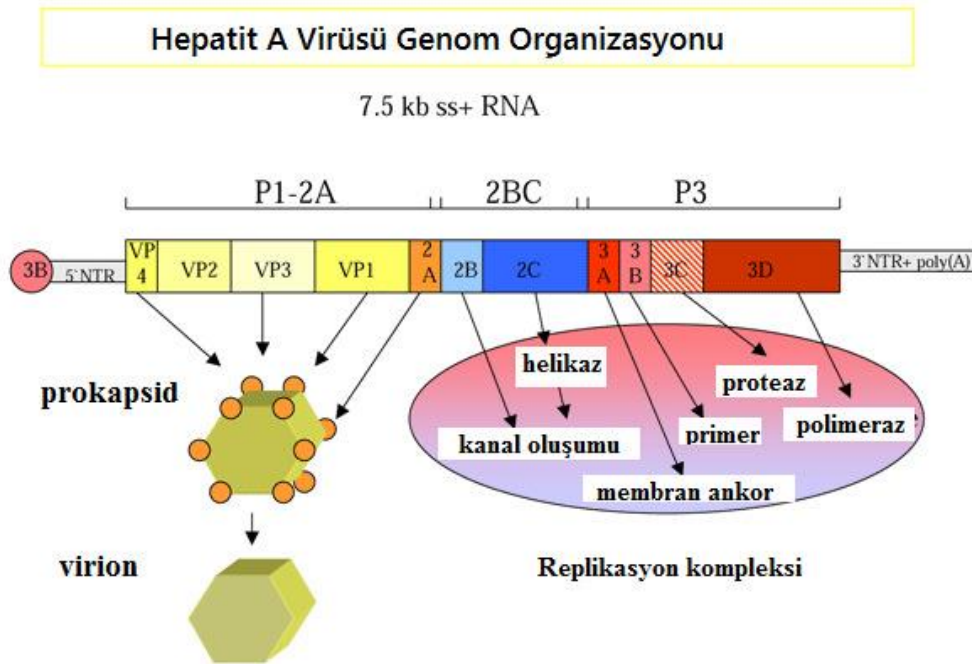
Şekil 2.1. Kriyoelektron mikroskopide HAV'nin yüzey yapısı (1).

HAV, 1980'lerde *Enterovirus* Tip 72 olarak sınıflandırılmış, fakat fiziksel ve kimyasal koşullara direnç durumu ve replikasyon özelliklerinin yanı sıra son yıllarda detaylı bir şekilde belirlenen genom yapısı, aile içerisinde sadece kendisinin bulunduğu bir cinste sınıflandırılması gerektiğini ortaya çıkarmıştır (1).

HAV, düşük pH düzeylerinde stabil olup oda sıcaklığında pH = 3'te 3 saat boyunca stabilitesi bozulmaz. Diğer *Picornaviridae* üyesi virüslere kıyasla sıcaklığa daha fazla dayanıklıdır. Kaynatılma ile 5 dakikada inaktif hale geçerken 60°C'de 10-12 saatlik bekletme ile kısmi inaktivasyon gerçekleşir. Kurumuş vaziyette oda sıcaklığında haftalar boyunca enfektivitesini, - 20°C'de yıllar boyunca canlılığını korur. HAV %20'lik dietiletere, kloroforma ve %50'lik triklorotrifloroetana dirençlidir. Otoklavda 121°C'de 30 dakikada, 1.5-2.5 mg/L konsantrasyondaki

klorda 15 dakikada, yüksek formalin dilüsyonlarında (1/4000 oranında, 37°C’de 72 saat süresince veya % 3’lük konsantrasyonda, 25°C’de 5 dakikada), UV ışınında (1.0 W, 0.9 cm derinlikte 60 saniye ve 60°C’de), 3 mg/L iyot ve 30 mg/L potasyum permanganat konsantrasyonlarında 5 dakikada inaktive olur (1,12).

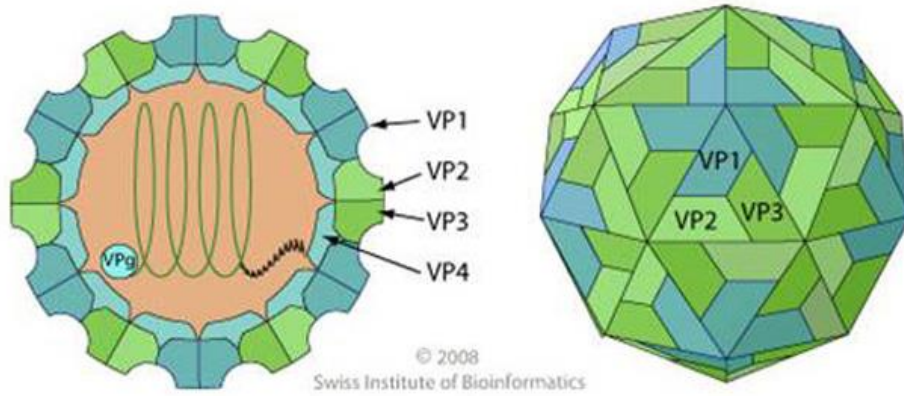
HAV yaklaşık olarak 27-28 nm çapında, lineer pozitif polariteli ve tek sarmallı RNA’ya sahip olan zarfsız bir virüstür. Viral partiküller sferik kapsomerli, kübik simetride dizilime sahiptirler (2,13,14).



Şekil 2.2. HAV genom yapısı (15)

HAV genomu, tek sarmallı, pozitif polariteli, 7478 nükleotid uzunluğunda lineer RNA’dan oluşmaktadır (Şekil2.2). Genom üzerinde %10 kadarını kaplayan 5’ noncoding bölgesi, kapsid proteinlerinin sentezi için P1, yapısal olmayan proteinlerin sentezi için P2 ve P3, tüm viral proteinlerin sentezini kodlayan bölge ve 3’ noncoding bölgesi bulunur. Diğer Picornaviridae üyesi virüslerde olduğu gibi 5’ ucu bir “cap structure” adı verilen başlık bölgesi içermez. Bunun yerine 5’ ucuna kovalent olarak bağlanan VPg olarak adlandırılan küçük bir proteine sahip olup bu protein içerisinde “internal ribozomal entry site” (IRES) denilen ve translasyonu başlatan bir bölge

mevcuttur. Translasyon ürünleri poliprotein prekürsörlerdeki bölgelere göre (1A, 1B, 1C, 2A gibi) adlandırılır (1). IRES'teki nokta mutasyonlar, viral protein sentezini, doku tropizmini, virülansı ve ısıya duyarlılık gibi bazı fenotipleri etkilemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda IRES'in yalnızca kendi başına translasyon verimliliğini etkilemediği, bunun yanı sıra translasyonda kodlama yapan bölgelerin de etkili olduğu bildirilmiştir (1). Genomun 5' ucunun 735. nukleotidinden başlayan transkripsiyon neticesinde prekürsör proteinler oluşur. Bunların proteazlarla kesilmesi neticesinde P1 bölgesi tarafından kodlanan dört kapsid proteini ve P2 ve P3 bölgeleri tarafından kodlanan yapısal olmayan proteinler ortaya çıkar. Yapısal proteinler farklı şekil ve ağırlıklara sahiptir. Bunlar birbirleri ile bağ yaptıklarından, HAV'ın ayrıca özelliği olan ikosahedral görünümü verirler. Virüsün VP1, VP2, VP3 ve VP4 olmak üzere dört çeşit yapısal P1 proteini vardır ve bunlar altmış protomerlik kapsid proteinlerini oluşturur (Şekil 2.3). VP1, VP2, VP3, VP4 sırasıyla 300, 222, 246 ve 23 aminoasitten oluşur. Yapısal proteinler üzerinde HAV'a karşı gelişen ve virüs nötralizasyonunu sağlayan antikörlerin bağlandığı antijenik epitoplarda bulunmaktadır. Yapısal olmayan proteinler virüsün replikasyonu sırasında çeşitli görevlerde yer alan enzimleri ve proteinleri kodlar (16).



Şekil 2.3. HAV genom ve proteinleri (17)

HAV konservatif bir virüs olup antijenik olarak bir serotipinin bulunmasına karşılık dizilimde küçük sapmalar gösteren 7 adet genotipi bulunmaktadır. Bunlardan 4'ü (I, II, III, VII) insanlarda enfeksiyona yol açabilmektedir. HAV izolatlarının birbirinden genom farklılığı genel olarak %20'den fazladır ve kapsid proteinlerinin aminoasit dizilimlerinde konservasyon çok daha fazladır. Bu sebepten ötürü antijenik farklılığa

sahip HAV yoktur (9). HAV'ın en önemli konağı insanlar olmakla birlikte insan dışı konakları da söz konusudur. deneysel olarak insanlardan marmosetlere ve daha sonra da şempanzelere virüsler verilerek enfeksiyon oluşturulmuştur. Şempanzelerde, gorillerde ve diğer maymun türlerinde HAV'a karşı antikorlar tespit edilmiş olup bu durum doğada enfeksiyon için bir konak olabileceğinin göstergesidir. Fakat bu antikorlar düşük titrede olduğu için çapraz inaktif antikorları da yansıtabilir (1).

HAV'ın izolasyonu ilk olarak Henle tarafından 1950'de kıyılmış civciv embriyosunda ve sonra civcivin amniyotik kavitesinde gerçekleştirilmiştir. Daha sonra fetal maymun böbrek doku hücreleri ve insan diploid akciğer kültür hücrelerinde üretilmiştir. Virüs, kültürlerde yavaş replike olması nedeniyle tanıda hücre kültürlerinden izolasyonun önemi yoktur (9). Hepatit A virüsünün sahip olduğu genel özellikler Tablo 2.1'de görülmektedir.

Tablo 2.1. Hepatit A virüsünün karakteristik özellikleri (18)

Aile	Picornaviridae
Genus	Hepatovirus
Serotipleri	1 adet, insan
Genotipleri	4 adet, insan
Nükleik asit	Lineer, tek şeritli RNA
Genom boyutu	7.5 kb
Open Reading Frame (ORF)	Tek, 1.7 kb
Boyut	27-33 nm çap
Morfoloji	Küresel partikül
Simetri	İkosahedral
Sezyum klorürde kaldırma dansitesi	1.33 g/cm ³
Sükrozda kaldırma dansitesi	1.34 g/cm ³
Sedimentasyon katsayısı	156s-160s
Fizikokimyasal özellikler	Kimyasal/termal direnç
Zarf	Yok
Replikasyon	Hepatosit sitoplazması
Kapsomer yapısal proteinler	4 adet, VP 1-4
Yapısal olmayan proteinler	7 adet
Primat konakçı aralığı	İnsanlar, maymunlar, marmosetler

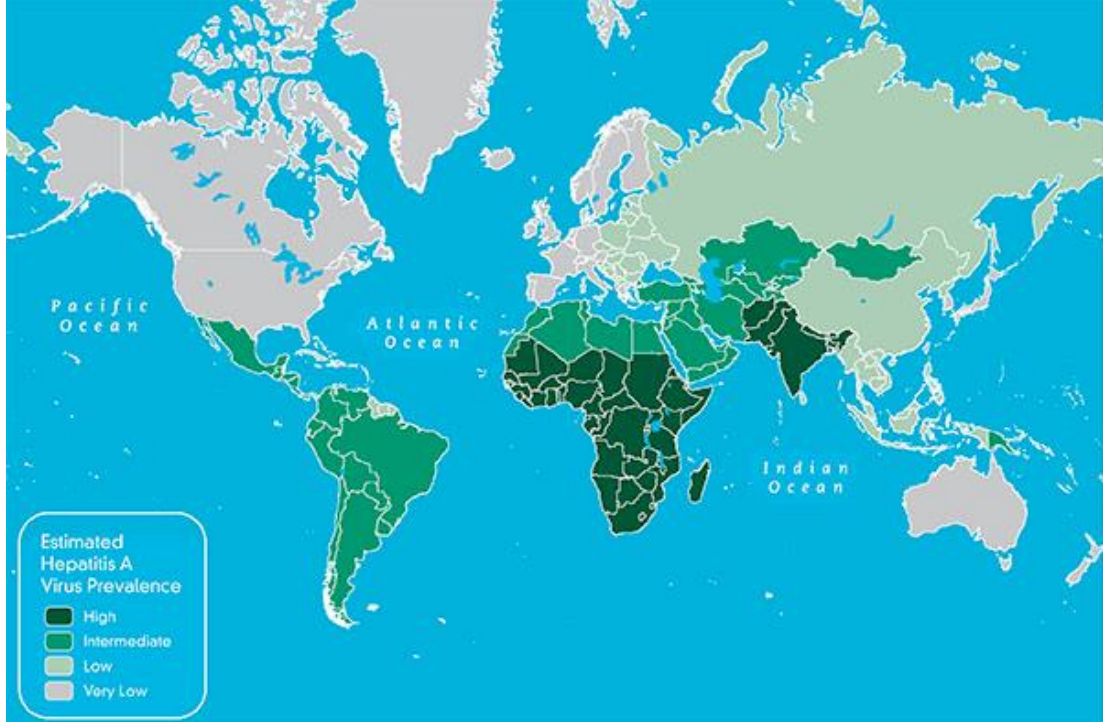
2.2.2. Epidemiyolojik özellikleri

1997 yılında Hadler ve ark Hepatit A endemisite kriterlerini yayınlamışlardır (19). Hepatit A, dünya genelinde yaygın olarak bulunan ve epidemilere neden olan bir enfeksiyon hastalığıdır. En sık görülen akut hepatit etkenidir. Enfeksiyonun epidemiyolojisi farklı coğrafi bölgelerde değişiklikler göstermektedir. Hijyen, temiz su kaynaklarına ulaşabilme ve diğer sosyoekonomik belirteçlerdeki düzelmeye bağlı olarak bilhassa gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı azalmış olsa da gelişmekte olan ülkelerde önemli morbiditeye ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Ülkelerdeki rutin aşılama programları da epidemiyoloji üzerinde etkili olan bir unsurdur. Gelişmiş ülkelerde dondurulmuş gıdalar veya deniz ürünleri gibi çeşitli besin maddelerinden kaynaklı enfeksiyonlar bildirilmektedir (1,20).

Dünya Sağlık Örgütü, farklı yaş gruplarındaki prevalansa göre hepatit A endemisitesini aşağıdaki gibi sınıflandırmıştır (Şekil 2.4) (21):

- Yüksek endemik bölge
- Orta endemik bölge
- Düşük ve çok düşük endemik bölge

Yüksek endemik bölgede yaşayan 10 yaşından küçük çocukların %90'ından fazlası HAV seropozitifdir. Orta endemik bölgede yaşayan 20 yaşından küçüklerin ise % 80'inden fazlası HAV seropozitifdir. Düşük endemik bölgede yaşayan 15 yaşından küçük çocukların %10'unda fazlası ve 50 yaş altındaki kişilerin de %70'den azında HAV seropozitifliği söz konusudur. Çok düşük endemik bölgelerde yaşayanlarda ise 35-40 yaşına kadar HAV seropozitifliği %10'un altındadır (21).



Şekil 2.4. Hepatit A virüsünün 2014 prevalansı (CDC) (22).

Yüksek endemik bölge: Oldukça kötü hijyen ve sanitasyon koşullarına sahip olan (Afrika, Asya, Orta ve Güney Amerika) ülkeleri içine almaktadır. Enfeksiyon, erken çocukluk döneminde asemptomatik yahut hafif enfeksiyon şeklinde geçirilmektedir. Bu bölgelerde hastalık oranları ender olarak rapor edilir, salgınlar çok fazla görülmez. Yılda rapor edilen insidans 150/100.000'e kadar ulaşabilmektedir (21).

Orta endemik bölge: Gelişmekte olan, sanayileşmiş şehirleri bulunan, sanitasyon koşulları şehirler arasında farklı olabilen ülkeler bu gruptadır (Avrupa'nın Güneyi ve Doğusu, Ortadoğu'nun bazı bölümleri). Çocuklar erken dönemde HAV ile enfekte olmayabilir ve ekonomik ve sanitasyon koşullarının gelişmesi, enfeksiyonun daha ileri yaşlarda geçirilmesine neden olur. Salgınlar yaygın olarak görülür. Bu ülkelerde klinik olarak kanıtlanan Hepatit A daha yüksek oranda rapor edilir (21).

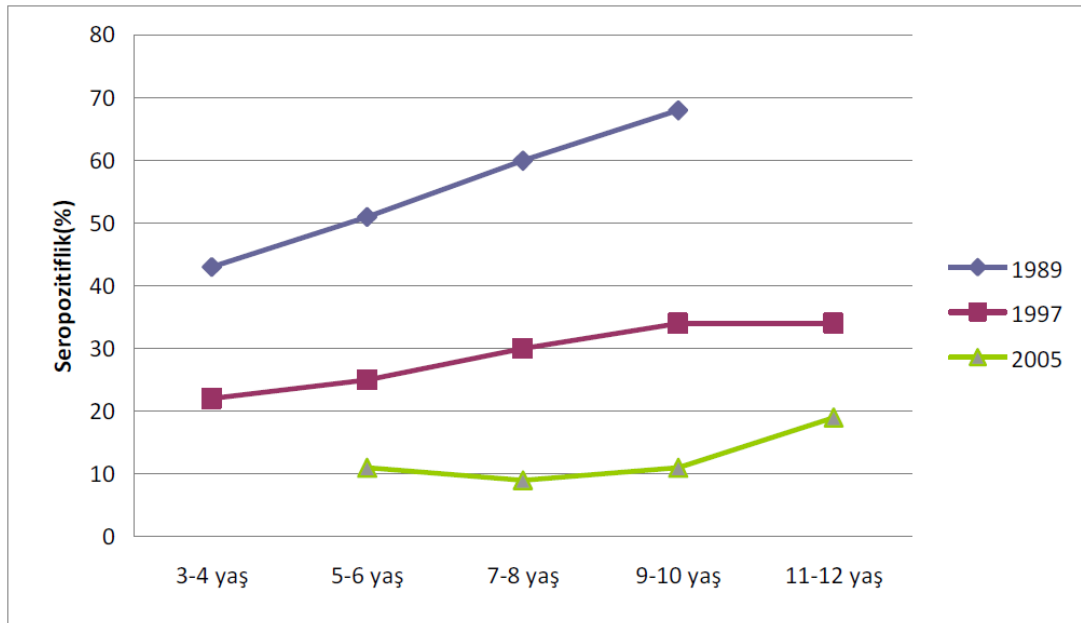
Düşük ve çok düşük endemik bölge: Sanitasyon ve hijyen koşulları iyi olan Norveç, Batı Avrupa, ABD, Japonya, Avustralya, Yeni Zelanda, Kanada gibi ülkelerdir. Bu bölgelerde HAV enfeksiyonu oranları düşüktür. Spesifik risk

gruplarında (en sık orta ve yüksek endemik bölgelere seyahat edenler, IV ilaç bağımlıları ve erkek homoseksüeller) hastalık gözlenebilir (21).

Son yıllarda gerek uluslararası gerekse ülkemizde yapılan çalışmalarda anti-HAV IgG seropozitifliğinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde giderek azalma eğiliminde olduğu ve sosyo-ekonomik durumda yaşanan düzelmeye paralel olarak da vakaların ileri yaşlara kaydığı bildirilmektedir (23-25).

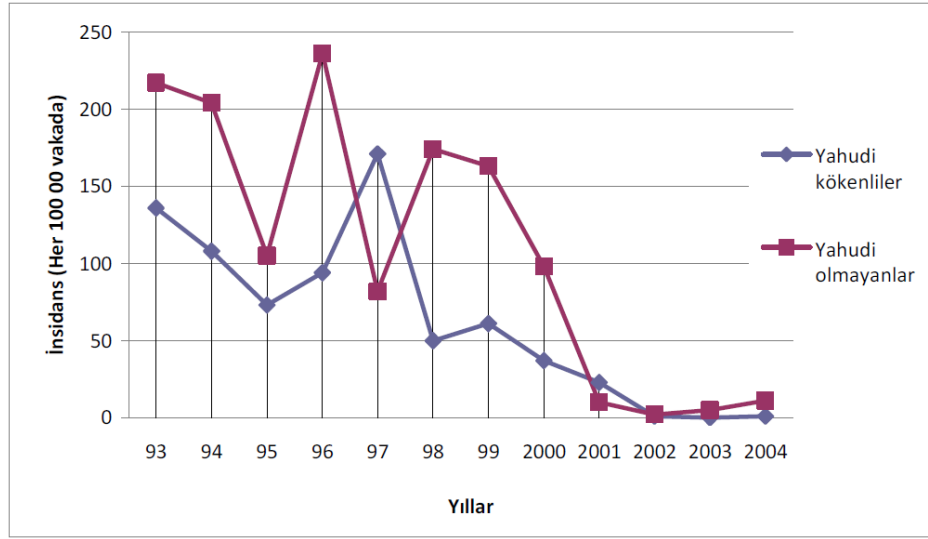
Orta endemik bölge olan Güney Kore’de Park ve ark tarafından yenidoğan-69 yaş arasındaki 2.737 olgu incelenmiş ve HAV seroprevansı 1988-1989, 1990-1991, 1992-1993, 1994-1995, 1996-1997 yıllarında sırasıyla %52.9, %52.1, % 44.1, %42.5, %31.2 olarak saptanmıştır (26).

Orta endemik bölgelerden olan Suudi Arabistan’da 2005 yılında gerçekleştirilen çalışmada HAV seroprevalansı 8 yaşından küçük çocuklarda HAV seropozitifliği % 7, 8-11 yaş arasında %14, 12-15 yaş arasında %30 ve 16-18 yaş arasında ise %52 olarak bulunmuştur (27) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Suudi Arabistan’da 12 yaş altı çocuklarda 1989, 1997 ve 2005 yıllarındaki HAV seroprevalansı ve epidemiyolojik kayma (27)

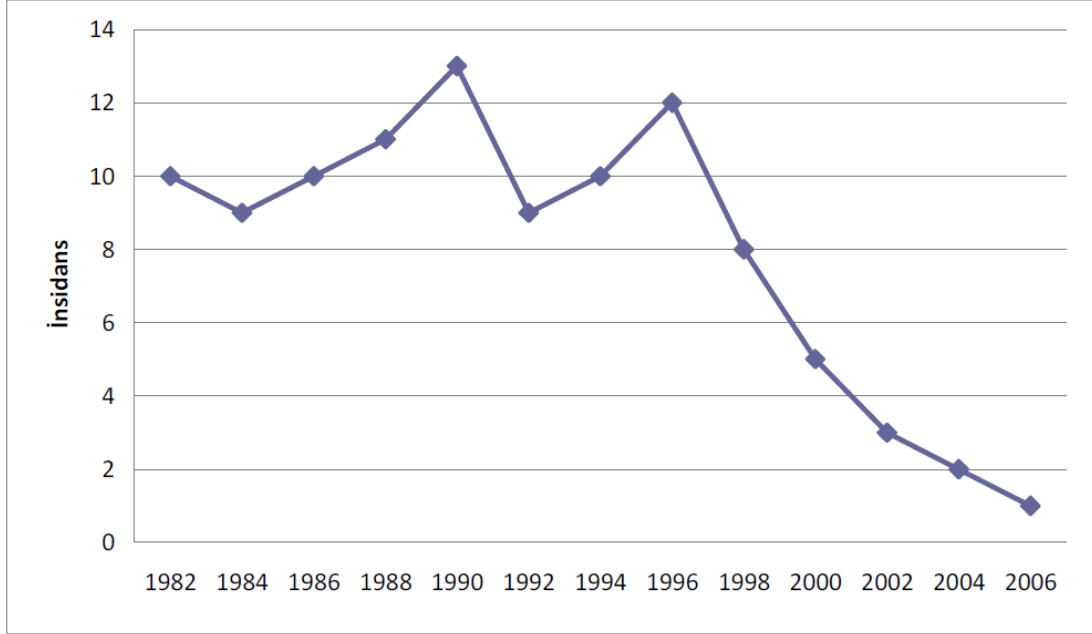
İsrail HAV için orta endemik bölge kabul edilmekte idi. Ancak 1999 yılında “İnfantlar İçin Ulusal Hepatit A Aşılama Programı” uygulanmaya başlanmıştır (31). İlk doz 18. ayda, ikinci doz 24-30. ayda uygulanmıştır. Dagan ve ark.(28) ulusal aşılama sonrası İsrail’de 1993’den 2004’e tüm popülasyonlarda (Yahudiler ve Yahudi olmayanlarda) hastalık insidansındaki belirgin düşüşü göstermiştir (Şekil 2.6). 1993-1998 yıllarında yıllık Hepatit A insidansı 50.4/100.000 iken 2002-2004 yıllarında insidans %95 azalmış ve 2.2-2.5 /100.000’lere düşmüştür (28).



Şekil 2.6. İsrail’de 1-4 yaşındaki çocuklarda 1993-2004 yılları arasındaki HAV insidansındaki değişim (28).

Amerika Birleşik Devletlerinde 1987-1997 yılları arasında yılda ortalama 28.000 Hepatit A vakası tespit ediliyordu, Hepatit A ülkenin en sık rapor edilen hastalığı idi (29). Bu nedenle Hepatit A aşılması önem kazandı. Hepatit A aşısı 1995 yılında ABD’de lisans aldı.1996 yılında ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) tarafından uluslararası seyahat edenler, erkek homoseksüeller, ilaç bağımlıları ve hastalığın yüksek oranda görüldüğü toplumlarda yaşayan çocuklardan oluşan risk gruplarına Hepatit A aşılması önerildi. ACIP’in önerisi ile 1999’da Hepatit A insidansının en yüksek olduğu ABD’nin 11 eyaletinde ve ayrıca ulusal ortalamanın üzerindeki 6 eyaletinde iki yaş üstü çocuklara aşı uygulaması yapıldı. 2005 yılında FDA (Food and Drug Administration) 12- 23 aylık çocuklarda Hepatit A aşısının kullanımı için onay verdi. 2006’da ise yine ACIP’in tavsiyesi ile ABD’nin tüm eyaletlerinde (50 eyalet) Hepatit A rutin aşı semasına girdi ve 12-23 ay arası

çocuklara uygulandı. Ayrıca seçilmiş bölgelerde daha büyük çocukların catch up (yakalama) aşılması ve risk gruplarının (endemik bölgelere seyahat edenler, IV ilaç kullananlar, erkek homoseksüeller) aşılması önerildi. Aşılamaya sonrası 2008 de yapılan araştırmada Hepatit A insidansı 1.2/100.000 vaka gibi çok düşük seviyelere düştüğü rapor edilmiştir (Şekil 2.7) (29).

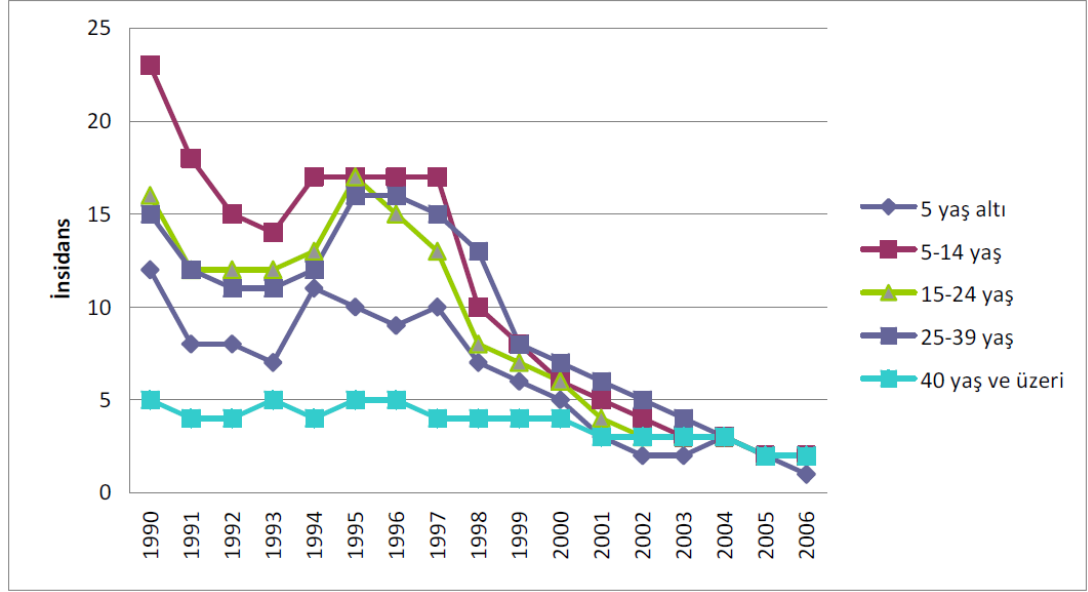


Şekil 2.7. ABD’de 1982-2006 yılları arasındaki yıllık akut Hepatit A insidansı (Her 100 000 kişide) (29).

Hepatit A insidansında yaşanan düşme ABD’de bu hastalığın epidemiyolojik profilinde kaymaya eşlik etmiştir. HAV’ın bulaşmasında son derece önemli bir rol oynayan ve çoğunlukla hastalığı asemptomatik geçiren çocuklarda enfeksiyon oranı düştüğünden, geniş bir kesimi ilgilendiren Hepatit A salgınları kaybolmuş fakat bu şekilde riskli grupta Hepatit A vakalarında artış gerçekleşmiştir (29).

2004 yılında Amerika Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) 5.683 HAV vakası bildirmiştir (34) Yeni saptanan vakaların %15’inde seyahat öyküsü mevcuttu. Endemik bölgeye seyahat öyküsü olanların %72’si Meksika, Orta-Güney Amerika’ya, %10’u Afrika’ya, %9’u Asya ve Pasifikler’e ve %9’u Ortadoğu’ya yolculuk yapmıştı (29).

ABD’de Hepatit A’nın rutin aşı programına girmesinin ardından seropozitifliğin yaş gruplarına göre dağılımında farklılık olmuştur. Rapor edilen Hepatit A insidansının en yüksek olduğu yaş grubu, aşılamaya öncesi 5-14 yaş iken (vakaların 1/3’ü), aşılamaya sonrası bu yaş grubunda HAV insidansında belirgin bir düşüş olmuştur. Sonuçta tüm yaş gruplarında oranlar benzer olmuştur (Şekil 2.8). 2006’da hastalığın en yüksek oranda 20-44 yaş arası erkeklerde görüldüğü saptanmıştır (29).



Şekil 2.8. ABD’de 1990-2006 yılları arasındaki yaş gruplarına göre yıllık akut Hepatit A insidansı (Her 100.000 kişiye) (29).

Hastalık, alt yapı koşullarının yetersiz, kişisel hijyen imkanlarının iyi olmadığı geri kalmış yahut gelişmekte olan ülkelerde oldukça sık olarak görülür. Endemisite paterni açısından değerlendirildiğinde Türkiye yaş, sosyo-ekonomik durum ve coğrafi bölgelere göre değişmekle beraber erişkin yaş grubunda ortalama %80’ler dolayında, 10 yaş altında ise %20 dolayında anti-HAV seropozitifliği ve hepatit-A virus prevalansı açısından orta endemik bölgede yer aldığı bildirilmektedir (30).

Ülkemiz endemisitesi açısından önemli bir durum da bölgesel farklılıkların olmasıdır. Batı ve Orta Anadolu bölgeleri HAV için orta endemisite bölgesi iken Doğu Anadolu bölgesi ise yüksek endemisite bölgesi özelliği göstermektedir. Bu enfeksiyonun endemisitesi sağlık ve hijyenik koşullara bağlı olarak ülkeler arasında ve aynı zamanda ülkenin farklı bölgelerinde sosyo-ekonomik farklılıklar sebebiyle

değişiklik gösterebilmektedir (31). Hepatit A dünya çapında aşı ile önlenebilen bir enfeksiyondur. Aşılamaya yönelik tavsiyeler genellikle hastalığın endemisitesine bağlıdır. Bu nedenle, çoğu ülkenin tamamını temsil eden endemik özelliğine göre bir aşı politikası kullanmaktadır (31).

Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünün istatistiki verilerine göre 1990 yılına kadar Türkiye’de Hepatit A için yeterli bilgi bulunmadığı bildirilmektedir. Bu tarihten itibaren bildirilen olgu sayısının ise her yıl kademeli olarak azaldığı görülmektedir. 2005 yılında hazırlanan bu raporda 1990 yılında 30.662, 1999 yılında 14.323 ve 2004 yılında 8.824 olgu görüldüğü bildirilmektedir (32). Ayrıca Türkiye nüfusundaki artış da göz önünde tutulursa, olgu sayısında azalma daha dikkat çekici olmaktadır.

Veriler ülkemizde HAV enfeksiyonunun son derece yaygın olduğunu ortaya koymaktadır (33). Türkiye’nin farklı bölgelerinde gerçekleştirilen çalışmalarda çocuk yaş grubu ele alındığında Türkiye için seroprevalansın %35-80 arasında olduğu bildirilmektedir (34). Bu çalışmada enfeksiyonun genel olarak 2-6 yaş arasında pik yaptığı ve seroprevalansın 14 yaşta erişkin düzeyine ulaştığı bildirilmiştir. 2011’de gerçekleştirilen bir çalışmada çocuk prevalansı %29.5 olarak bildirilmiştir (35). Yapılan çalışmalarda erişkin yaş grubunda prevalansın %88.8-100 arasında olduğu bildirilmektedir. Yaştaki artışa bağlı olarak enfekte kişi sayısı da artmaktadır (36).

Ülkemizde değişik yıllarda ve bölgelerde erişkin popülasyonda yapılmış çalışmalar incelenecek olduğunda seroprevalansın %47.1 ile %96.3 arasında olduğu bildirilmektedir (37-43).

2.2.3. Bulaşma yolları

Genel itibariyle 4 temel bulaşma yolu tespit edilmekle beraber bunların dışında bulaşma yolları da söz konusudur (1,10,50,51).

1. Kişiden kişiye: Geçiş genellikle aile içinde olduğu gibi, çok yakın temaslara sınırlıdır. Bilhassa küçük çocuklarda aile içi bulaşım çok sık görülür. Çünkü enfeksiyon bu grupta genellikle sessizdir ve yetişkinlere göre çocuklar arasında hijyen daha düşüktür (1).

2. Besinler ve su yoluyla bulaşma: Bilhassa gelişmekte olan ülkelerde kanalizasyon sistemlerinin yeterince düzenli olmaması ve su temininin uygun şekilde yapılamaması bu yolla bulaşmayı ön plana çıkarmaktadır. Kontamine su, pişmemiş yiyecekler ya da piştikten sonra ellenen yiyecekler bulaştırıcıdır. Çiğ veya az pişmiş kabuklu deniz ürünlerinin tüketimi enfeksiyon geçişinde önemli bir yoldur. Yine çiğ süt, portakal suyu gibi içecekler ve pasta, hamburger, krema, spagetti, salata gibi yiyecekler geçiş araçlarını teşkil eder (52). Kontamine sularda yüzmekle de geçiş söz konusu olabilmektedir. Alaska'da bir kampta 20 kişinin enfekte olduğu bir salgın bildirilmiştir (53).

3. Parenteral yol ile bulaşma: Yapılan çalışmalarda HAV'ın çok ender de olsa kan transfüzyonu ile geçebileceği gösterilmiştir. Genel olarak HAV'ın kanla; sarılığın başlamasından 25 gün, serolojik olarak saptanmasından 14-21 gün önce ve sarılıktan 3-7 gün sonra bulaşıcı olduğu kabul edilir. Kanda düşük HAV konsantrasyonu olması, taşıyıcılığın olmaması ve vireminin kısa sürmesi nedeniyle kan transfüzyonu ile geçiş azdır. Faktör VIII binlerce donörden alınan geniş plazma havuzlarından hazırlanıp, ısı veya çözücü deterjanlarla inaktive edilmektedir. Hepatit A rölatif olarak ısıya dayanıklıdır ve esansiyel lipid içermediği için bu muameleler etkisiz kalmaktadır (51).

4. Prenatal geçiş: Viremik durumdaki anne kanı ile plasenta ayrılması sırasında virüs fetal sirkülasyona geçebilmekte ya da bebek, anne dışkısı ile temas sonucu enfeksiyonu alabilmektedir (54). Genellikle anne-fetus için klinik iyi seyrederken, fetal asit, mekonyum peritonit ve doğumdan sonra da perfore distal ileum tespit edilen vakalar da bildirilmiştir.

5. Diğer geçiş yolları: Cinsel temas, viremi döneminde ve HAV'ın gaitada sekrete edildiği dönemlerde hijyen kurallarına uyulmadığında risk taşır. HAV tükürük ve nazofarengial sekresyonlardan izole edilmiş ve bu yolla bulaş da bildirilmiştir. Ülkemizde 39 akut viral hepatit A'lı hastada bulaş yolları araştırıldığında; %53.9'unda bulaş yolu tespit edilemezken, hepatitli hasta ile temas %12.8, yatılı okul ve misafirhanede kalma %10.2, kampta yaşama %7.7, diş çekimi %5.1, şüpheli enjeksiyon %5.1, operasyon %2.6 olarak bulunmuştur (14).

2.2.4. Risk grupları

Hepatit A'nın görüldüğü modele göre risk grupları değışse de genel olarak bazı grupların konumları sebebiyle Hepatit A açısından yüksek riskli oldukları kabul edilir. Hepatit A açısından yüksek risk grupları aşağıdaki gibi sıralanabilir (1,2 ,18, 51,56,57).

1. Entelektüel yetenekleri bozulmuş, özel bakıma gereksinim gösteren hastaları barındıran kurumlardaki hastalar ve sağlık/bakım personelleri.
2. Yuva ve kreşlerdeki personel ve çocuklar.
3. Eğitim birliklerinde kalabalık koşullarda yaşayan ve özellikle altyapısı yetersiz arazilerde eğitime çıkan askeri personel.
4. Damar içi uyuşturucu bağımlıları.
5. Kanalizasyon işçileri.
6. Oral-anal seks ilişkilerinin yoğun olduğu eşcinsel gruplar.
7. Düşük insidanslı ülkelere yüksek insidanslı ülkelere seyahat edenler.

2.2.5. Patogenezi

Virüs, dışkı-ağız yoluyla vücuda alındıktan sonra gastrointestinal sistem vasıtasıyla ince barsaklardaki epitel hücrelerinde çoğalır. Aside dirençli olan virüs bu şekilde mide asidinden korunur ve buradan kan dolaşımına geçer. Daha sonra ana

replikasyon bölgesi olan karaciğere ulaşır. Virüs replikasyonunu hepatositler ve Kupffer hücrelerinde gerçekleştirir. Virüs bu hücrelere reseptörlere bağlı endositoz mekanizması ile alınır. Daha sonra safra kanaliküllerde in barsağa atılan virüs ya dışkı ile dışarı atılır yahut tekrar kan dolaşımına geçer. Histopatolojik olarak, portal ve periportal alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonu ve hepatositlerde genişleme ve yer yer nekroz alanları izlenir (1, 58).

HAV enfeksiyonu ile ortaya çıkan hepatosit hasarının virüsün direkt sitopatik etkisinden çok bağışıklık yanıt ile ilişkili olduğu, bilhassa hücresel bağışıklığın bu süreçte rol oynadığı bilinmektedir. Doğal öldürücü hücreler ve virüse özgül sitotoksik CD8+T lenfositleri karaciğer hasarında rol oynamaktadır. Dolaşımda bulunan antikolar ise virüsün henüz enfekte olmamış hepatositlere ve diğer organlara yayılımını engeller. Virüs hücre kültürlerinde sitolitik etki göstermemektedir. Hayvan ve insan deneylerinde de virüs replikasyonunun tavan yaptığı dönemde immünohistokimyasal yöntemlerle boyanan hepatositlerin büyük kısmının enfekte olduğu, fakat geniş çaplı bir hepatosit nekrozunun olmadığı görülmüştür (11). Virüs, karaciğer hasarı oluşturmada transaminazlarda yükseklik saptanmadan önce kan ve safrada bulunabilir. Klinik semptomlar başlamadan 1-2 hafta önce de dışkıda yüksek oranda tespit edilebilir. Karaciğer hücrelerinde yeterli düzeyde interferon oluştuğunda virüsün replikasyonu durmaktadır. İnkübasyon süresi, virüsün vücuda giriş yolundan etkilenmemekte olup enfeksiyöz doz ile ilgilidir. Alınan enfektif viral partikül sayısına göre 10-50 gün (ortalama 28 gün) arasında değişebilir. İnkübasyon dönemi boyunca dışkıda yüksek oranda virüs atılımının gerçekleştiği ve bu dönemde hastanın semptomları henüz ortaya çıkmadığı bildirilmektedir (59). Bu durum, hastaların kolay bir şekilde çevrelerini enfekte edebilmelerine yol açmaktadır. Çocuklar erişkin bireylere kıyasla daha uzun süre virüsü yaymaya devam eder. Prematür bebeklerde dışkı ile virüsü yayma periyodunun tanıdan sonra 6 aya kadar uzayabileceği gösterilmiştir (60). Klinik bulguların ortaya çıkışıyla birlikte dışkıda virüs atılımı sonlanır. HAV'ın yapısal proteinlerine karşı oluşan hümmoral yanıtın göstergesi olan IgM antikoları, semptomlar belirmeden önce oluşmaya başlamaktadır ki bu antikolar yaklaşık 3 ay

içinde kaybolurlar. IgM oluşumundan hemen sonra kanda IgG antikorları tespit edilebilir ve bu antikorlar endeksiyondan sonra hayata boyu bağışıklık sağlar (58).

Anti HAV IgA tipi antikorlar intestinal bariyerde önemli bir rol oynamaktadırlar. Bu antikorlar hepatit A enfeksiyonunun akut fazında dışkıda bulunabilirler ve konvelesan faz boyunca aylar boyunca persiste edebilirler. Fakat IgA tipi antikorların nötralizan aktivitesi gösterilememiştir. Bu antikorlar tüm hastalarda bulunmaz, aynı zamanda iyileşme koruyucu bağışıklıktaki rolleri de henüz tam olarak bilinmemektedir (59).

2.2.6. Klinik

İnkübasyon periyodu: Hepatit A'nın inkübasyon periyodu 15-50 gün arasında değişmekle birlikte ortalama süre 28 gündür (60,61).

Klinik seyir: Viral hepatit A enfeksiyonunun klinik seyri, tipik ve atipik olmak üzere iki grup altında incelenmektedir. Tipik Hepatit A üç şekilde seyreder:

i) Belirtisiz Hepatit A: Tarama sırasında anti HAV pozitifliği ile tanı konulur.

ii) Subklinik Hepatit A: Tarama sırasında anti HAV pozitifliği yanında, transaminaz değerlerinde artış da vardır.

iii) Klinik Hepatit A: Hastalığın ciddiyet derecesini etkileyen en önemli faktör yaştır. Hastalık daha çok adolesan yaşlarda ve erişkin dönemde semptomatik olur. İkterik veya anikterik olabilir. Enfeksiyon akut ateşli bir hastalık olarak belirir. Buna iştahsızlık, bulantı, kusma ve sarılık eşlik eder. Hastalığın ortalama süresi 7-14 gündür. Diğer organ sistemleri de hastalık süresince etkilenebilir. Bölgesel lenf nodlarında ve dalakta büyüme görülebilir. Kemik iliği orta derecede hipoplastik olabilir ve aplastik anemi görülebilir. Akut pankreatit ve miyokardit bildirilmiştir, oldukça ender olmakla birlikte dolaşan immün

komplekslere bağlı olarak nefrit, artrit, vaskülit ve kriyoglobülinemi görülebilir. Çocuklarda çoğunlukla asemptomatik yahut hafif bulgularla seyrederken yaşı ilerledikçe semptomlar artar ve ağırlaşıır (5).

İnkübasyon dönemini takiben prodromal dönem başlamaktadır. Hastalığın bu döneminde kişı, klinik bulguların ortaya çıkmasından 1-2 hafta önce bulaştıracıdır. Gaita ile atılan viral partiküller serum transaminazlarının yükseldiği döneme kadar devam eder ve bu dönemde çocukların büyük bölümünün asemptomatik olduğu dikkate alındığında toplum için ne denli bulaş kaynağı olabileceği anlaşılır. Sarılık başlangıcına kadar 1-7 gün, nadiren daha uzun süre devam eden prodromal dönemde ateş, yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, kilo kaybı gibi durumlar görülür. Bazan sigaraya karşı isteksizlik olur. Hastaların sigaraya karşı tiksinti duymaları bu dönemin spesifik bulgularından birisi olarak nitelendirilir. Çocuklarda ishal, öksürük, nezle, artralji görülebilmekte olup bu semptomlar genel olarak hastaların doktora başvurmalarını gerektirecek yahut işten alıkoyacak düzeyde değildir (61).

Prodromal dönemden sonra ikterik dönem gelmektedir. Bu dönemin ilk spesifik bulgusu idrar renginin koyulaşması olup idrar rengindeki bu koyulaşmayı çoğunlukla soluk yahut kül rengi dışkı, skleraların, cilt ve mukozal membranların sararması izler (62). Olguların %50-80'inde hepatomegali saptanır. Karaciğer sert, kenarları düzenli ve bazen hassastır. Hastaların %4-9'unda splenomegali ve lenfadenopati saptanır. Spider nevüs görülebilir ve genellikle konvelesan dönemde kaybolur. Kaşıntı kolestazın sık bir belirtisidir. Hastalığın başlangıcından 2-3 hafta sonra dışkı rengi normalleşir. Bu durum iyileşmenin iyi bir göstergesidir (1).

Tipik akut viral hepatitli olgularda klinik iyileşme yaşa göre değişmekle beraber, belirtilerin ortaya çıkışından bir ile sekiz hafta kadar sonra olur. Biyokimyasal düzelme 3-16 hafta, histopatolojik iyileşme 6-18 hafta sonra olur. Hastaların tamamen iyileşmesi 6-12 ay sürebilir. Akut A hepatiti kronik karaciğer hastalığına sebep olmaz. Hepatit A seyrinde ekstrahepatik bulgular nadiren görülür. Ürtiker, kardiak tutulum, ensefalit, Guillain-Barre sendromu, kolesistit, akut pankreatit,

interstisyel nefrit, aplastik veya hemolitik anemi, agranülositoz, trombositopenik purpura, pansitopeni, kriyoglobülinemi görülebilen klinik tablolardır (63). HAV enfeksiyonunda ortalama %7 civarında gözlenen atipik seyir üç şekilde tanımlanmıştır (64):

- 1. Kolestatik Hepatit:** Uzamış sarılık, ateş, ishal, kaşıntı ve kilo kaybı ile karakterizedir. Bazı hastalarda transaminaz düzeyleri normale doğru inerken uzun süren bir sarılık periyodu ortaya çıkar. Bilirubin seviyesi 12-29 mg/dl'ye kadar yükselebilir. Alanin aminotransferaz (ALT) seviyesi genellikle 500 IU/L'nin altındadır. Karaciğer biyopsisinde sentrilobuler kolestaz ve portal enflamasyon görülür. Kolestatik formun prognozu iyidir ve hastalar çoğunlukla iyileşirler. Kortikosteroidlerin kısa süreli uygulanmaları sonucu semptomlar azalır ve rezolüsyon hızlanır. Bu dönemdeki hastalar enfeksiyöz değildir (65).
- 2. Alevlenen veya uzamış akut Hepatit A:** Olguların %3-20'sinde, klinik semptom ve bulguların tekrar görülmesi ve karaciğer enflamasyonunun biyokimyasal bulgularının tekrar gelişmesiyle akut ataktan bir ile dört ay sonra ortaya çıkan yinelenme şeklindedir. Enfeksiyöz oldukları kabul edilir. Olayda immün mekanizmalarının rol oynadığı düşünülmektedir. Fakat tüm olguların sekel bırakmaksızın, klinik ve biyokimyasal olarak bir yıl içinde iyileştiği gözlenmiştir (66).
- 3. Fulminan Hepatit:** Hepatit A'nın ciddi bir komplikasyonudur ve karaciğer işlevlerinin birden ve ağır bir şekilde bozulması veya karaciğer hücrelerinin yoğun nekrozunun bir belirtisi olup ender görülür (67). Klinik tablonun ağırlaşması hastalığın başlangıcından itibaren iki hafta içinde gerçekleşirse fulminan hepatit, 2-8 hafta içinde gelişirse subfulminan hepatit olarak tanımlanır. Fulminan hepatit klinikte sarılığın artışı, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, kanama diyatezi, hepatik ensefalopati ve komanın gelişimiyle karakterizedir. Başlangıçta ani ateş yükselmesi görülebilir, karaciğer boyutlarında hızlı bir küçülme, protrombin zamanında uzama, bilirubin düzeyi yükselirken transaminaz düzeylerinde düşme gözlenir. Karaciğer fonksiyonlarının bozulması ile histolojik olarak, sadece retikulum çatısı ve portal yollar kalacak şekilde, karaciğer parankiminin tamamen ve ani

destrüksiyonu olur. Nadiren portal yolların yakınındaki bir grup hepatosit sağlam kalır. Bunlar da rejenerasyona işaret eder. Çok az enflamatuvar yanıt mevcuttur. Fulminan seyreden viral hepatitlerin %10-20'sinden HAV sorumludur. İleri yaş, karaciğerde önceden var olan hastalıklar önemli risk faktörleridir. Mortalite %50 kadardır (1,9).

2.2.7. Tanı

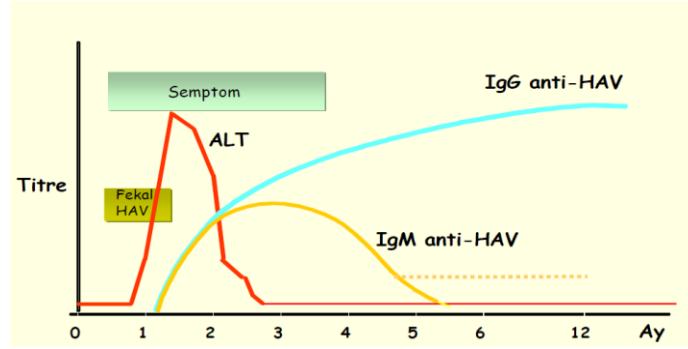
Tanı öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile konmaktadır. Genellikle orta derecede bir lökositoz ($12.000/\text{mm}^3$ 'ün üstünde ise prognoz kötü olabilir), formülde lenfositöz, ender olarak büyük, atipik mononükleer hücreler görülmekte olup bu hücreler toplam lenfosit sayısının %10'undan fazla değildir. Hemoglobin ve hemotokrit değerleri, pıhtılaşma faktörleri, fulminan gidişli hepatit dışında normaldir. Ender olarak trombositopeni, agranülositoz, pansitopeni ya da aplastik anemi görülebilir. Kolestatik dönemde gaita akolik renktedir (1,6,14). Karaciğer hasarına bağlı olarak, serum bilirubin, aspartat aminotransferaz (AST) alanin aminotransferaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) düzeyleri artar. AST ve ALT düzeylerindeki yükselmeler prodromal dönemde başlar ve karaciğer hücre harabiyetinin oldukça duyarlı göstergeleridir (1,14).

Hepatositlerde AST, mitokondri (%80) ve sitozolde (%20) bulunurken, ALT ise yalnızca sitozolde bulunur. Viral hepatitlerde hasar çoğunlukla sitoplazmik membrana yönelik olduğundan ve sitozolla sınırlı kaldığından ALT düzeyleri AST düzeylerinden daha yüksek olmaktadır. AST/ALT oranı "de Ritis oranı" olarak adlandırılır ve viral hepatitlerde <1 'dir. Fakat 400 IU/L üzerindeki ALT değerleri, viral hepatitlerde AST/ALT oranından daha ayırt edici bir değerdir. Çünkü böyle yüksek değerler toksik hepatit dışında obstrüktif sarılık, kolanjit ve sirozda sık değildir (6,14). Transaminazlardaki artış, klinik belirtilerin başlamasından 3-10 gün sonra pik yapar. Serum ALT düzeyleri genellikle 400-2000 IU/L düzeylerindedir. ALP ve GGT genel olarak orta derecede yüksektir. Normalin iki katını aşan değerler kolestatik ilişkilidir (1,51). Timin kinaz enzimi akut dönemde artmakta, iyileşme

döneminde ise hızlı bir şekilde düşmektedir. Total serum bilirubin seviyesi genellikle 10 mg/dl'nin altında olmakla birlikte bazı olgularda daha yüksek değerler saptanabilir. 1-2 hafta içinde pik yapar ve normal değerlere düşüş genellikle yavaştır. Bu durum olguların çoğunda 6 haftayı bulur. Serum albümin düşüklüğü, tanı ve prognozu tahminde önemli olmakla birlikte yarılanma ömrü 2-3 hafta kadar olduğu için, seviyesindeki düşme geç anlaşılır. Yarı ömrü 2 gün olan ve karaciğerde sentezlenen, akut hepatitlerde belirgin azalma gösteren prealbümin, tanısal amaçlı kullanılabilir. Prealbümin düşüklüğü, transaminazlardaki yükselme ile birlikte akut viral hepatitin önemli bulgular arasında yer almaktadır. Protrombin zamanında aşırı uzamalar sık görülmez, varlığı ciddi bir sentez defektine işaret eder ve fulminan hepatit gelişiminin habercisi olabilir. Fulminan hepatitlerde Faktör V belirgin olarak düşer, fibrinojen düzeyinde azalmalar olabilir ve kan şekeri düzeyinde bozukluklar ile hipoglisemi gelişebilir (1,6,14,68).

Hepatit A enfeksiyonunun özgül tanısı, ya virüs veya antijenlerinin yahut antikor yanıtı varlığının gösterilmesi ile konur (51,68). HAV antijenlerini, serumda antikor oluşmadan önce, dışkıda ya da karaciğerde göstermek olası ise de zor ve pahalı olmaları sebebiyle tercih edilmemektedir. Hastalığın ortaya çıkmasıyla birlikte HAV'a karşı virüse özgül antikorlar serumda yükselmeye başlar. Anti-HAV IgM 2-4 haftada en yüksek seviyesine ulaşır ve 4-6 ay pozitif kalır. Akut hastalığın tanısında anti-HAV IgM pozitifliği yeterlidir. Bazı olgularda 12 aya kadar pozitif saptanabilir. Relapsing hepatitli olgularda anti-HAV IgM kaybolduktan sonra serumda tekrar ortaya çıkabilir. Anti-HAV IgA, IgM antikorları ile birlikte saptanır ve 2 yıl içinde kaybolur. Anti-HAV IgG, enfeksiyondan birkaç hafta sonra pozitifleşmeye başlar ve anti-HAV IgM titresinin düşme eğilimine girmesi ile düzeyi artar ve genellikle ömür boyu pozitif kalır (51,69).

HAV enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar seyri Şekil 2.9'da gösterilmiştir.



Şekil 2.9. HAV enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar seyri (70).

Son yıllarda daha spesifik olarak 3C proteinaza karşı oluşan antikoları ölçen ELISA'lar geliştirilmiştir. Böylece replikasyonun bir işareti olan ve transaminazların yükselmesi ile birlikte ortaya çıkan 3C proteinaz varlığı gösterilebilmektedir (1). İdrarda bilirubinüri ve ürobilinojenüri tespit edilir, ikterik dönemde idrar çay rengini alır. Olguların bazılarında hafif mikroskobik hematüri ve minimal proteinüri saptanabilir (1). Tükürükten Anti-HAV IgG'yi ölçen ve sensitivitesi %99 olan ELISA testleri aşı öncesi ve aşı sonrası kontrol amaçlı kullanılabilir. HAV RNA'sı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve in-situ hibridizasyon yöntemleri ile tespit edilebilir. Salgın araştırılmasında antijen capture PCR ile P1/P2 genom bölgeleri incelenir. Histopatolojik incelemede hepatositlerde şişme, nükleuslarda genişleme ve balonlaşma dejenerasyonu gözlenir, sitoplazmik membranda kalınlaşma saptanır. Hücrelerde büzüşme meydana gelir, eozinofilik boyanma tespit edilir. Portal sistem ödem ve inflamatuvar hücreler nedeniyle genişler. Hızla rejenere olan hücreler ise genellikle iki-üç ay içerisinde normale döner. Akut viral hepatitlerde nadiren karaciğer biyopsisi endikasyonu ortaya çıkar. İmmunofluoresan ve immunperoksidaz boyama yöntemleri ve ince kesitli electron mikroskopisi ile HAV varlığı gözlenebilir (1).

Kolestatik dönemde gaita akoliktir, olguların bazılarında geçici ve hafif steatore görülebilir (1,11). Klinik materyal örneklerinden etkeni izole etmek, virüsün üreme hızının yavaş olması sebebiyle kullanışlı bir yöntem değildir (1,14).

2.2.8. Tedavi

HAV enfeksiyonu için spesifik, etkili bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Enfeksiyon kendini sınırlayıcıdır. Hastalık belirtileri başladıktan sonra enfeksiyonun seyrini değiştirecek ilaç bulunmamaktadır bu nedenle destek tedavisi uygulanabilir. Hastaneye yatırımları genellikle gerekmez fakat belirli aralıklarla çağrılarak izlenebilirler. Fulminan hepatit, koagülopati, ensefalopati gibi komplikasyonları bulunan, karın ağrısı veya kusma ile birlikte inatçı bulantıları bulunan, bilirubin yahut transaminazları yüksek seviyedeki hastalar hastaneye yatırılmalıdır (1).

Klinik açıdan değeri kanıtlanmamış olmakla birlikte hastalara akut dönemde yatak istirahati önerilmekle birlikte bu genellikle mutlak yatak istirahati şeklinde değildir. Aşırı bedensel aktivite göstermeden günlük gereksinimlerini karşılayabilirler. Özel bir diyetleri bulunmamakla birlikte çoğu hastada yağlı gıdalar bulantı ve kusmaya neden olduğu için bu tür gıdalara karşı kendiliğinden isteksizlik söz konusudur. Diyetle yeteri kadar protein ve kalori bulunmalıdır. Hastaların tolere edebileceği besinleri yemesine izin verilebilir. Ağızdan beslenemeyen hastalara intravenöz dengeli elektrolit ve glikoz içeren sıvılar verilebilir. Aşırı kusan hastalara anti-emetik olarak promethazine veya metaclopramide verilebilir. Protrombin zamanı akut viral hepatitli hastalarda fulminan seyir sırasında yükselebilir. Üç gün üst üste K vitamini intramuskuler yolla verilebilir. Kolestaza bağlı ise protrombin zamanı kısalabilir. B ve C gibi vitamin preparatları vermenin yararı gösterilememiştir. Bilhassa karaciğerde metabolize olan ilaçlar başta olmak üzere zorunlu haller dışında ilaç ve alkol alınmaması önerilmektedir. Kolestazlı, uzamış olgular haricinde kortikosteroidlerin yararı gösterilememiştir. Virüse karşı geliştirilmiş bir anti-viral ajan hali hazırda bulunmamaktadır. Ursodeoxycholic asit kullanımının hastalığın seyrini etkilememesine rağmen, kolestatik belirtileri önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir (71).

2.2.9. Korunma

2.2.9.1. Genel önlemler

Hastalığın etkin bir tedavisi bulunmadığı için korunma önlemleri önem arz etmektedir. Fekal-oral yolla bulaşma gerçekleştiği için aile içi ve toplum içi bulaşın önlenmesinde hijyenik kurallara uyma, ellerin iyi bir şekilde yıkanması, HAV enfeksiyonlu kişiye ait gaita ve kan bulaşmış eşyaların temizlenmesi, kanalizasyon atıklarının içme sularına karışmaması son derece önemlidir (1). Virüs bulaşan eşyalar 5 dakika kaynatma ile yahut 1 mg/l konsantrasyonda olacak şekilde çamaşır suyunda 30 dakika bekletilerek temizlenebilir. Virüsün inaktif hale getirilmesi, gıdaların pişirilmesi ve temas edilen yüzeylerin dezenfekte edilmesi ile sağlanır. İçme sularındaki klor konsantrasyonu hepatit A virüsünü inaktive etmede yeterlidir. Hepatit A enfeksiyonunun önlenmesinde el yıkama en etkili yöntemdir (1,14,51).

Evde bakılan Hepatit A hastalarını izole edilmesi gerekmez. Hastanede yatanlarda ise gerekli hijyenik önlemler alınarak servislerde yatırılır. İşhali olan yahut dışkıyı tutamayan hastalar için personelin önlük ve eldiven kullanması önerilmekle birlikte eldiven giyilmesi el yıkama gerekliliğini ortadan kaldıran bir durum değildir (1,14).

Yüksek risk taşıyan kreşlerde, okullarda ve kışlalarda aynı odayı ve tuvaleti paylaşanlar arasında enfeksiyonun yayılmasını önlemek zordur. En önemli sorun seronegatif çocuk bakıcıları ile ilişkilidir. HAV enfeksiyonunda risk, sağlık personeli için normal popülasyondan farklı değildir (72). İnfekte bebeklerden sağlık personeline bulaş %15-18 oranlarında bildirilmiştir. Fakat özellikle çocuk servislerinde, enfeksiyonu geçirmemiş çocuklara bulaştırma açısından sağlık personeli dikkatli olmalıdır (1,14,73).

HAV enfeksiyonunun yoğun görüldüğü ülke yahut bölgelere seyahat eden duyarlı kişilerin hijyenik koşullara dikkat etmeleri, çiğ yahut tam pişmemiş kabuklu deniz ürünlerinden yememeleri gerekir (1,74).

2.2.9.2. İmmünizasyon

2.2.9.2.A. Pasif immünizasyon

Pasif immünizasyon için HAV'a karşı immünite geliştirmiş kişilerden elde edilen immun serum globulin (ISG) kullanılır. Soğuk etanol fraksiyon yöntemi ile hazırlanan ISG'ler, kanla bulaşabilir diğer virüsler açısından da güvenilir preparatlardır. ISG, hepatit A enfeksiyonunu ya tamamen önler ya da semptomları hafifletir. Temas sonrası uygulandığında virüsün ikincil intrahepatik yayılımını ve viremiyi engeller. Böylece infekte hepatosit sayısı azalır. Temas öncesi veya inkübasyon süresi boyunca verildiğinde, klinik olarak hastalığın ortaya çıkışını önler. Hepatit A virüsü ile temastan 2 hafta önce ve temastan sonraki 2 hafta içinde verildiğinde koruyuculuk %80-90'dır (1,50).

ISG'nin olağan dozu 0.02–0.06 ml/kg intramüsküler tek dozdur, deltoid veya gluteal kas içine derin uygulanır. Yarılanma ömrü 14-21 gün olup, koruyuculuğu 2-6 ay sürer. ISG preparatı %16'lık solüsyonun 1ml'sinde 160 mg antikor içerir. Virüsle temastan önce, kısa süreli temas için 0.02 ml/kg, uzun süreli temas için 0.06 ml/kg dozda önerilir. Temastan sonra ise bütün yaş gruplarında önerilen doz 0.02 ml/kg'dır. Erişkinlerde maksimum 5 ml, 2 yaşın altındaki çocuklarda ise maksimum 3 ml yapılır (1,2).

Temastan en az bir ay önce 1 doz hepatit A aşısı yapılmış olanlara ISG verilmesi gerekmez. ISG, hepatit A aşısı ile aynı zamanda farklı anatomik bölgelerden verilebilir (aşı ile istenilen koruyuculuk sağlanana kadar olan süre ISG ile kapatılmaya çalışılır). ISG, oral polio aşısına ve genelde inaktif aşılarla immün yanıtı bozmaz. ISG, canlı attenüe aşılarla (kızamık, kabakulak, kızamıkçık, suçiçeği gibi) immün yanıtı bozabilir. Hepatit A profilaksisi için ISG verildikten sonra canlı attenüe aşıların uygulanması en az 5 ay süre ile ertelenmelidir. Canlı aşı uygulandıktan sonraki 2 hafta içinde (suçiçeği aşısı için 3 hafta) ISG uygulanmasının yararı aşının yararından çok olmadıkça ISG uygulanmamalıdır. Bu durumda ISG verildikten en az 5 ay sonra aşı tekrarlanmalıdır. ISG intravenöz uygulanmamalıdır.

İntravenöz immünglobulin (IVIG) 400 mg/kg dozunda uygulandığında 6 ay koruyucudur. Ancak IVIG preparatları ve hatta aynı preparatın farklı lotlarındaki anti-HAV titresinin farklı olma ihtimali vardır. HAV enfeksiyonu geçirme olasılığı yüksek populasyondan elde edilen preparatlarda daha yüksek koruyuculuk vardır. ISG'nin ciddi yan etkisi nadirdir. IgA eksikliği olanlarda anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu kişilere ISG uygulanmamalıdır (75).

Hepatit A bulaşımının engellenmesi için ISG uygulaması önerilenler aşağıdaki gibi sıralanabilir (1,2):

1. Gelişmekte olan bölgelere üç aydan daha kısa seyahat edenlere,
2. Hepatit A'lı kişilerle aynı evi paylaşan ve seksüel ilişki kuranlara,
3. Kreş ve yuvalarda çalışan personele,
4. Okullarda salgın sırasında, özellikle tuvalet temizleyenler dahil seronegatif kişilere,
5. Hastanelerde salgınlarda dışkı ve infekte hastalarla temasta olan kişilere,
6. Hepatit A'lı hastanın hazırladığı yiyeceği yiyenlere, temastan sonraki 2 hafta içinde uygulanır.

2.2.9.2.B. Aktif immünizasyon

Enfeksiyöz virüsün ya da onun komponentlerinin insana verilerek aktif immün yanıtın uyarılması ile antikor üretimi oluşturulmaya çalışılır. Günümüze dek inaktif, attenüe ve kombine aşılar geliştirilmiş olup (1,14,76) bunlar aşağıda kısaca açıklanmıştır.

1. İnaktif aşılar: Formalin ile inaktive edilmiş ve immünojenitlerinin artırılması için alüminyum hidroksit ile adsorbe edilmiştir. HAV ile infekte olan fibroblast diploid hücre kültürlerinden pürifiye edilen viral antijenler içerirler. İnaktif Hepatit-A aşısının antikor üretiminin yanı sıra HAV spesifik T hücre proliferasyonunu ve gamma interferon üretimini de sağladığı tespit edilmiştir. Günümüze dek geliştirilmiş olan 5 çeşit inaktif Hepatif A aşısı bulunmakta olup bunlar; Havrix (Smith Kleim

Beacham), Vaqta (Merck), Avaxim (Pasteur), Epexal (Swiss serum and Vaccine Institute) ve Japonya'da Japanese Chemo Sero Therapeutic Research Institute tarafından geliştirilmiş alüminyum hidroksit içermeyen bir aşıdır (1,14,76,77). Ülkemizde bu aşılarından ilk üçü bulunmakta olup ilk iki aşının çocuk ve erişkin dozları farklıdır. Avaxim ise her iki gruba da aynı dozda uygulanır. Aşılar 2 yaşından sonra yapılır. Anneden geçen antikolar ilk iki yaş içerisinde koruyucudur (78,79).

Aşılanmanın ardından serumda HAV antikoları immünoassay yöntemiyle ölçülebilir. Antikor titrasi milimetrede mili-internasyonal ünite (mIU) olarak ifade edilir ve 20 mIU/ml üzerindeki konsantrasyonlar koruyucu olarak nitelendirilir (1,14).

İnaktif Hepatit A aşıları 2-8°C'de tutulmalı, dondurulmamalı, ışıktan korunmalı, dilüe edilmemeli, diğer aşılarla aynı şırıngada verilmemelidir. Deltoid kasa derin intramüsküler uygulanır. Hepatit A aşısı, ayrı enjektörlerle ayrı yerlere enjekte edilmek kaydıyla diğer tüm aşılarla beraber uygulanabilir. Aşılamaya, başlanan aşıyla devam edilmelidir. Hepatit A aşısının enjeksiyon yerinde hafif ağrı, kızarıklık ve ateş dışında komplikasyonu yoktur. Aşı, anneden geçen antikolarla interaksiyon yapabileceği için 2 yaşın altındakilere önerilmemektedir, fakat yapılması halinde herhangi bir yan etkisi bulunmamaktadır. Yapılan bir çalışmada, anti-HAV negatif annelerden doğan çocukların yaşamlarının ilk iki yılı içinde aşılanmaları önerilmektedir. Dozlar tamamlandığında aşıların koruyuculuğu %100 saptanmıştır (1,14,28). İnaktif aşıların koruyuculuğunun en az 20 yıl kadar olduğu bilinmektedir ancak B hepatiti aşısında olduğu gibi yaşam boyu olabileceği düşünülmektedir (80,81).

Aşılama öncesi çocukluk döneminde HAV için antikor tayini genellikle önerilmemektedir. Bölgelere göre değişmekle birlikte yaş arttıkça aşı uygulanacaklarda antikor bakılması, kar-zarar açısından karlı bulunmaktadır (1,82). Aşı yapıldıktan sonra antikor titrasyonunun rutin olarak bakılmasına gerek yoktur. Fakat bağışıklık sistemi bozuk olan hastalarda alışılmış dozlarla yeterli seviyede antikor oluşmayabilir ki bu hastalarda antikor titrelerine bakılarak doz tekrarı önerilmektedir (18).

HAV aşısının önerildiği durumlar: HAV aşısının önerildiği durumlar aşağıdaki gibi sıralanabilir (1,2,14,76,83):

1. Gelişmekte olan bölgelere seyahat edenlere:
 - 3 aydan daha uzun ve sık sık seyahat edenlere,
 - Askeri ve diplomatik personele
2. Ciddi seyredebileceğinden dolayı kronik karaciğer hastalarına,
3. Sık sık Faktör VIII alan hemofili hastalarına (ancak, aşı subkutan yapılmalı, aşılama öncesi kontrol yapılabilir),
4. Uyuşturucu kullananlara,
5. Laboratuvarlarda direkt virüsle çalışan personele,
6. Salgınlar sırasında mental olarak zayıf kişilere,
7. Çocuk bakım merkezlerinde çalışan personele,
8. Homoseksüellere,
9. Hijyen uyumunun zayıf olduğu temizlik işçileri ve gıda işlerinde çalışanlara,
10. Sağlık personeline.

Hepatit A ile temas sonrası profilaksi: Hepatit A hastası ile aynı evde yaşayanlara ve cinsel temasta bulunanlara 2 hafta içinde markerlarına bakılmaksızın ISG uygulanır. Doğumdan 2 hafta öncesinde ve doğumdan sonra 1 hafta içinde hepatit A enfeksiyonu bulguları gösteren annelerin bebeklerine 2 hafta içinde 0.02 ml/kg dozda ISG yapılır. Kreşlerde ve bakımevlerinde HAV enfeksiyonu geçirenlerle temas eden ve aşılanmamış 2 yaşın üstündekilere 0.02 ml/kg dozda ISG yapılır. Hastanelerde çalışanlara HAV enfeksiyonu salgınları sırasında, aşılanmamışlar ise temas sonrası 2 hafta içinde 0.02 ml/kg dozda ISG yapılır (1,14).

2. Attenüe Aşılar: Hepatit A profilaksisinde attenüe aşılarda ilgili çalışmalar sürmektedir. Bu aşılarda bilhassa Çin'de yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada attenüe aşının tek doz kullanımı, immünite süresinin uzunluğu ve düşük ürün maliyeti nedeniyle üstünlüklerinin bulunduğu belirtilmiştir (1). Güvenli ve etkili attenüe HAV aşısının geliştirilmesi, konak ve virüs arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasına bağlıdır (1,14).

3. Kombine Aşılar: Smith Klein Biologicals firması tarafından Hepatit A ve Hepatit B aşılarını içeren Twinrix adlı kombine aşı çıkarılmıştır. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda kombine ya da tek tek A ve B aşılamasından sonra kombine aşının daha iyi tolare edilebildiği ve daha yüksek antikor oluşturduğu saptanmıştır (14).

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı Gaziantep ilindeki erişkin ve pediatrik yaş grubunda Hepatit A enfeksiyonu seroprevalansının saptanması ve çeşitli sosyo-demografik değişkenler ile olan ilişkisinin belirlenmesidir.

3.2. Yöntem

Çalışmada Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesine çeşitli hastalıklarla başvuran erişkin ve pediatrik kişilerden serum toplanarak anti-HAV IgG ve IgM tayini Enzim immuno assay (ELISA) yöntemi ile (ACHETECT System - ABBOTT, Wiesbaden- Germany) araştırılmıştır. Çalışma süresince toplam 102 hasta örneği kullanılmıştır. Kişilerden alınan serum örnekleri -20°C'de bekletilmiş, yeterli sayıya ulaşıldığında ise üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmıştır. Kişilerin aynı zamanda çeşitli demografik verileri de kaydedilmiştir. Bu bağlamda kişilerin izni alınarak yaş, cinsiyet, aşılanma hikayesi, yaşam yeri, içme suyu kaynağı, evdeki toplam oda sayısı, evde ikamet eden kişi sayısı, kronik hastalık varlığı, geçirilmiş Sarılık öyküsü ve ailede geçirilmiş Sarılık öyküsü gibi değişkenlere ilişkin bilgiler elde edilmiştir.

3.2.1. Kit içeriği

- 1- Mikropartiküller (Microparticles)
- 2- Konjugat (Conjugate)
- 3- Tetkik Diluenti (Assay diluent)
- 4- Pre-trigger Solüsyon (Pre-trigger solution)

5- Trigger Solüsyon (Trigger solution)

6- Yıkama Tamponu(Wash Buffer)

3.2.2. Prosedürün biyolojik ilkeleri

Architect Anti-HAV tetkiki, insan serumu ve plasmasında bulunan anti-HAV' nin kalitatif belirlenmesi için kemilüminesan mikropartikül immünolojik tetkik (CMIA) teknolojisi ile iki adımlı bir immünolojik tetkiktir.

İlk adımda numune, rekombinant HAV antijen kaplı paramanyetik mikropartiküller ve tetkik diluenti birleştirilir. Örnekte mevcut anti-HAV, HAV kapalı mikropartiküllere tutunur.

Yıkamadan sonra insan kaynaklı olmayan akridinium etiketli konjugat ikinci adımda ilave edilir.

Tekrar yıkama yapıldıktan sonra pre-trigger ve trigger solüsyonları reaksiyon karışımına ilave edilir.

Elde edilen kemilüminesan reaksiyon relatif ışık üniteleri olarak ölçülür (Relative Light Unit).

Örnekteki anti-HAV miktarı ve ARCHITECT system optics (optik sestemleri) ile tespit edilen RLU'lar arasında doğrudan bir ilişki bulunmaktadır.

Örnekteki anti-HAV'nin varlığı ya da yokluğu reaksiyondaki kemilüminesan sinyalinin önceki Architect Anti-HAV kalibrasyonundan elde edilen cut-off sinyali ile karşılaştırılmasıyla tespit edilir.

Örnekteki kemilüminesan sinyal, cut off sinyalinden büyük veya eşit ise, örnek Anti-HAV için reaktif olarak değerlendirilmektedir.

Örneğin S/co değeri ≥ 1 (reaktif)

Örneğin S/co değeri < 1 (non-reaktif)

3.2.3. Yöntem

1. HAVAb-IgG/IgM kitini sisteme ilk kez yüklemeyen önce mikropartikül şişesi mikropartikülleri tekrar süspansiyon haline getirmek için karıştırıldı.
2. Mikropartikül şişesi 30 kez ters çevrilerek karıştırıldı.
3. Mikropartiküllerin tekrar süspansiyon haline gelip gelmediğinden emin olmak için mikropartikül şişesi görsel olarak kontrol edildi. Tekrar süspansiyon haline gelmeyen mikropartiküller kullanılmadı.
4. Mikropartiküller tekrar süspansiyon haline geldiğinde başlık boşaltıldı.
5. HAVAb-IgG/IgM kiti Architect i Sistemine yüklendi.
6. Tüm gerekli reaktiflerin olup olmadığı kontrol edildi. Tüm reaktif şişelerinde septumların olup olmadığı kontrol edildi.
7. Evaporasyonun etkilerini minimize etmek için uygun olan numune kabı kullanıldı.
8. Architect HAVAb-IgG/IgM kalibratör 1 ve kontroller 5-10 kez hafifçe çevrilerek karıştırıldı.
9. Tavsiye edilen hacmi elde edebilmek için şişeler dikey olarak tutuldu ve kalibratör veya her bir kontrolden 4 damla sırasıyla numune kaplarına dağıtıldı.
10. Numuneler cihaza yüklendi.
11. Run tuşuna basıldı.

3.3. Verilerin Analizi

Çalışmadan elde edilen verilerin analizinde SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences) Programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak yüzde dağılımlar ve sayılar verilmiştir. Verilerin analizinde Ki-Kare testi (Cross tabs-Chi Square Test) uygulanmış olup elde edilen sonuçlar %95 anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmadan elde edilen bulgular aşağıda tablolar halinde verilmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmaya 47'si (%46.1) kadın ve 55'i (%53.9) erkek olmak üzere toplam 102 kişi dahil edilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Kişilerin cinsiyetlerine göre dağılımı

Cinsiyet	n	(%)
Kadın	47	46.1
Erkek	55	53.9
Toplam	102	100

Çalışmaya dahil edilen kişilerden 16'sı 0-5 yaş grubunda, 17'si 6-11 yaş grubunda, 6'sı 12-18 yaş grubunda, 32'si 19-44 yaş grubunda, 21'i 45-64 yaş grubunda yer almakta iken 10'u da 65 yaş ve üzerindedir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Yaşa göre kişilerin dağılımı

Yaş	n	(%)
0-5 yaş	16	15.7
6-11 yaş	17	16.7
12-18 yaş	6	5.9
19-44 yaş	32	31.4
45-64 yaş	21	20.6
65 yaş ve üzeri	10	9.8
Toplam	102	100.0

Çalışmaya dahil edilen kişilerin 22'sinin (%21.6) evlerinde 3 veya daha az, 45'inin (%44.1) evinde 4-5 kişi, 35'inde (%34.3) ise 5'ten fazla kişi yaşamaktadır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Evdeki kişi sayısına göre dağılım

Evdeki kişi sayısı	n	(%)
<= 3	22	21.6
4-5	45	44.1
5'ten fazla	35	34.3
Toplam	102	100.0

Evde kullanılan içme suyu kaynağına göre dağılım incelendiğinde kişilerden 66'sının (%64.7) evlerinde şebeke suyu kullandığı, 24'ünün (%23.5) arıtma cihazı kullandığı ve 12'sinin (%11.8) ise ticari su kullandığı görülmüştür (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Kullanılan içme suyu kaynağına göre dağılım

İçme suyu kaynağı	n	(%)
Şebeke	66	64.7
Arıtma	24	23.5
Ticari su	12	11.8
Toplam	102	100.0

Çalışmaya dahil edilen kişilerden 13'ünün (%12.7) evinde ise 2 veya daha az sayıda oda varken, 46'sının (%45.1) evi 3 odalı, 43'ünün (%42.2) ise evinde 3'ten fazla oda bulunmaktadır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Evdeki toplam oda sayısına göre dağılım

Evdeki oda sayısı	n	(%)
<= 2	13	12.7
3 oda	46	45.1
3'ten fazla	43	42.2
Toplam	102	100.0

Kişilerden 71'i (%69.6) kentsel yaşam sürmekte iken 31'i (%30.4) ise kırsal yaşam sürmektedir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Yaşam yerine göre dağılım

Yaşam yeri	n	(%)
Kentsel yaşam	71	69.6
Kırsal yaşam	31	30.4
Toplam	102	100.0

Çalışmamıza dahil olan kişilerden 41'i (%40.2) HAV aşısı olmadıklarını, 26'sı ise (%25.5) olduklarını ifade etmiştir. Bununla birlikte kişilerden 35'i ise (%34.3) HAV aşısının olup olmadığını bilmemektedir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. HAV aşısı durumuna göre dağılım

Aşılama	n	(%)
Yok	41	40.2
Var	26	25.5
Bilmiyor	35	34.3
Toplam	102	100.0

Kişilerin sarılık öyküsüne göre durumları incelenmiş ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir. Buna göre kişilerin 83'ünde (%81.4) sarılık öyküsü bulunmamakta iken 19'unda (%18.6) sarılık öyküsü vardır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Sarılık geçirme öyküsüne göre dağılım

Sarılık geçirme öyküsü	n	(%)
Yok	83	81.4
Var	19	18.6
Toplam	102	100.0

Çalışmamıza dahil edilen kişilerin 77'sinin (%75.5) ailesinde sarılık geçirme öyküsü bulunmamakta, 25'inin (%24.5) ailesinde ise bulunmaktadır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Ailede sarılık geçirme öyküsüne göre dağılım

Ailede sarılık geçirme öyküsü	n	(%)
Yok	77	75.5
Var	25	24.5
Toplam	102	100.0

Kişilerden 49'unda (%48) herhangi bir kronik hastalık yokken 53'ünde (%52) böbrek, kalp ve şeker hastalığı gibi kronik hastalık bulunmaktadır (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Kronik hastalık durumuna göre dağılım

Kronik hastalık	n	(%)
Yok	49	48.0
Var	53	52.0
Toplam	102	100.0

Çalışmaya alınan kişilerin % 14.7'sinin Hepatit A virüsü ile karşılaşmadığı ve HAV IgG si negatif olduğu saptanmıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. HAV-IgG durumuna göre kişilerin dağılımı

HAV-IgG	n	(%)
Negatif	15	14.7
Pozitif	87	85.3
Toplam	102	100.0

Yapmış olduğumuz çalışma sonucunda kişilerin yalnızca 2'sinde (%2) HAV-IgM pozitif olarak tespit edilmiş olup 100 hasta (%98) ise negatif bulunmuştur (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. HAV-IgM pozitifliğine göre hastaların dağılımı

HAV-IgM	n	(%)
Negatif	100	98.0
Pozitif	2	2.0
Toplam	102	100.0

Positif HAV IgM bulunan kişiler, enfeksiyon polikliniğe sarılık ve halsizlik şikayeti ile başvurmuş, rutin tetkikleri esnasında pozitiflik saptanmıştır. Hastaların yapılan tetkiklerinde ALT ve AST leri de pozitif (Normal değerler ALT 5-33, AST 5-32 IU/L) bulunmuştur (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. HAV-IgM pozitif olan hastaların değerlendirilmesi

	Sarılık	Halsizlik	ALT(IU/L)	AST(IU/L)	Yaş	Cinsiyet
1-Hasta	Var	Var	946	529	23	Kadın
2-Hasta	Var	Var	616	311	30	Erkek

Araştırmaya dahil edilen 102 kişi HAV-IgG pozitifliği ve cinsiyete göre istatistiki olarak değerlendirildiğinde anti HAV-IgG pozitifliği açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p = 0.542$; $p > 0.05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Cinsiyete göre HAV-IgG pozitifliğinin karşılaştırması

Cinsiyet		HAV-IgG		Toplam	χ^2	P
		Negatif	Pozitif			
Kadın	n	8	39	47	0.373	0.542
	%	17	83	100.0		
Erkek	n	7	48	55		
	%	14.7	85.3	100.0		

Çalışmamıza dahil olan kişilerden 0-5 yaş aralığında yer alanların 8'inde (%50); 6-11 yaş aralığında yer alanların 11'inde (%64.7), 12-18, 19-44 ve 45-64 yaş aralığında yer alanların tamamında (%100); ve 65 yaş ve üzerinde yer alanların da %90'ında HAV IgG pozitifliği tespit edilmiş olup yaşa göre HAV IgG pozitifliği açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0.05) (Tablo 4.15). HAV IgGsi negatif olan bir kişinin 65 yaşında olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.15. Yaş gruplarına göre HAV-IgG pozitifliğinin karşılaştırması

YAŞ		HAV IgG		Toplam	χ^2	P
		Negatif	Pozitif			
0-5 yaş	n	8	8	16	24.235	0.000
	%	50.0	50.0	100.0		
6-11 yaş	n	6	11	17		
	%	35.3	64.7	100.0		
12-18 yaş	n	0	6	6		
	%	.0	100.0	100.0		
19-44 yaş	n	0	32	32		
	%	.0	100.0	100.0		
45-64 yaş	n	0	21	21		
	%	.0	100.0	100.0		
65 yaş ve üzeri	n	1	9	10		
	%	10.0	90.0	100.0		

Çalışmamıza dahil edilen kişilerin evlerindeki kişi sayısına göre HAV IgG pozitifliğinin değişiklik arz edip etmediğini tespit etmek için yapılan istatistiksel analiz neticesinde kişi sayısı 3 veya daha az olanların tamamında (n = 22, %100); 4-5 sayıda kişi olanların 34'ünde (%75.6) ve 5'in üzerinde olanların da 31'inde (%88.6) HAV IgG pozitifliği tespit edilmiş olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0.05). Çalışmaya dahil edilen hastaların evindeki kişi sayısı ile seropozitiflik oranları değerlendirildiğinde, evinde 3 ve altında kişi bulunanların seropozitiflik oranı daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Evdeki kişi sayısına göre HAV-IgG pozitifliğinin karşılaştırması

		HAV IgG		Toplam	χ^2	P
		Negatif	Pozitif			
Evdeki kişi sayısı	<= 3	n	0	22	7.824	0.020
		%	.0%	100.0		
	4-5	n	11	34		
		%	24.4%	75.6		
	5'ten fazla	n	4	31		
		%	11.4%	88.6		

Çalışmamıza dahil edilen kişilerin kullanmış oldukları içme suyu kaynağına bağlı olarak HAV IgG pozitifliğinin farklılık arz edip etmediğini tespit etmek için yapılan istatistiksel analiz neticesinde içme suyu olarak şebeke suyu kullananların 59'unda (%89.4), arıtma suyu kullananların 20'sinde (%83.3) ve ticari su kullananların da 8'inde (%66.7) HAV IgG pozitifliği tespit edilmiş olup gruplar arasında içme suyu kaynağına bağlı olarak HAV IgG pozitifliğinin anlamlı farklılığa sahip olmadığı görülmüştür ($p>0.05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. İçme suyu kaynağına göre HAV-IgG pozitifliğinin karşılaştırması

		HAV IgG		Toplam	χ^2	P
		Negatif	Pozitif			
İçme suyu	Şebeke	n	7	59	4.278	0.102
		%	10.6	89.4		
	Arıtma	n	4	20		
		%	16.7	83.3		
	Ticari	n	4	8		
		%	33.3	66.7		

Çalışmaya dahil edilen kişilerin evlerindeki oda sayısına bağlı olarak HAV IgG pozitifliğinin farklılık arz edip etmediğini tespit etmek için yapılan analiz neticesinde evinde 2 veya daha az sayıda oda bulunan 13 kişinin 8'inde (%61.5), 3 oda bulunan 46 kişinin 40'ında (%87) ve 3'ten fazla oda bulunan 43 kişinin da 39'unda (%90.7) HAV IgG pozitifliği tespit edilmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Oda sayısına göre HAV-IgG pozitifliğinin karşılaştırması

			HAV IgG		Toplam	χ^2	P
			Negatif	Pozitif			
Oda sayısı	<= 2	n	5	8	13	19.588	0.000
		%	38.5	61.5	100.0		
	3 oda	n	6	40	46		
		%	13.0	87.0	100.0		
	3'ten fazla	n	4	39	43		
		%	9.3	90.7	100.0		

Yaşam yerine göre anti HAV-IgG pozitifliği değerlendirildiğinde aşağıdaki tabloda görülen sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan analiz neticesinde yaşam yerine göre anti HAV-IgG pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p = >0.05$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Yaşam yerine göre HAV-IgG pozitifliğinin karşılaştırması

			HAV-IgG		Toplam	χ^2	P
			Negatif	Pozitif			
Yaşam yeri	Kentsel yaşam	n	13	58	71	2.419	0.120
		%	18.3	81.7	100.0		
	Kırsal yaşam	n	2	29	31		
		%	6.5	93.5	100.0		

Çalışmaya dahil edilen kişilerden HAV aşısı olduğunu belirten 26 kişinin 20'sinde (%76.9), aşı olmadığını belirten 41 kişinin 34'ünde (%82.9) ve bilmediğini ifade eden 35 kişiden 33'ünde (%94.3) HAV IgG pozitifliği tespit edilmiş olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.20). Aşı olduğunu belirten 6 kişi (%23.1) anti HAV IgG açısından seronegatif olarak bulunmuştur.

Tablo 4.20. Aşılama durumuna göre HAV-IgG pozitifliğinin karşılaştırması

			HAV IgG		Toplam	χ^2	P
			Negatif	Pozitif			
Aşılama	Yok	n	7	34	41	3.892	0.143
		%	17.1	82.9	100.0		
	Var	n	6	20	26		
		%	23.1	76.9	100.0		
	Bilmiyor	n	2	33	35		
		%	5.7	94.3	100.0		

Çalışmaya dahil edilen ve sarılık geçirme öyküsü bulunan 19 kişinin 18'inde (%94.7), sarılık geçirme öyküsü olmayan 83 kişinin ise 69'unda (%83.1) HAV IgG pozitifliği tespit edilmiş olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Kişinin sarılık geçirme öyküsüne göre HAV-IgG seropozitifliği

			HAV-IgG		Toplam	χ^2	P
			Negatif	Pozitif			
Sarılık geçirme öyküsü	Yok	n	14	69	83	1.660	0.198
		%	16.9	83.1	100.0		
	Var	n	1	18	19		
		%	5.3	94.7	100.0		

Ailesinde sarılık geçirme öyküsü olan 25 kişinin 23'ünde (%92), ailesinde sarılık geçirme öyküsü bulunmayan 77 kişinin ise 64'ünde (%83.1) HAV IgG pozitifliği tespit edilmiş ancak gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0.05$) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Ailede sarılık öyküsüne göre HAV-IgG seropozitifliği

			HAV-IgG		Toplam	χ^2	P
			Negatif	Pozitif			
Ailede sarılık geçirme öyküsü.	Yok	n	13	64	77	1.187	0.276
		%	16.9	83.1	100.0		
	Var	n	2	23	25		
		%	8.0	92.0	100		

Kronik hastalık durumuna göre anti HAV-IgG pozitifliği değerlendirildiğinde aşağıdaki tabloda görülen sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan analiz neticesinde anti HAV-IgG pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p = 0,118) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Kronik hastalığa göre HAV-IgG pozitifliğinin karşılaştırması

			HAV-IgG		Toplam	χ^2	P
			Negatif	Pozitif			
Kronik hastalık	Yok	n	10	39	49	2.445	0.118
		%	20.4.	79.6	100.0		
	Var	n	5	48	53		
		%	9.4	90.6	100.0		

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Viral hepatitler gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ciddi sağlık sorunu olmayı sürdürmektedir. Hepatit A enfeksiyonu erken yaşlarda geçirildiğinde genel olarak kendi kendini sınırlayan, asemptomatik seyreden, kronik hale gelmeyen ve ender olarak fulminan seyreden bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde hastalıkla karşılaşma ileri yaşlara doğru kaymakta olup ileri yaşlarda semptom ve komplikasyon görülme sıklığı artmaktadır. Bu sebepten ötürü hastalık için koruyucu önlem almada toplumdaki prevalansın bilinmesi son derece önem arz eden bir durumdur. Hepatit A enfeksiyonu yaygınlığı toplumun hijyen ve sanitasyon koşullarına ve yaş gruplarına göre ülkeler arasında, hatta aynı ülkede bölgeler arasında ve yıllar içerisinde değişiklik arz etmektedir.

HAV seroprevalansı yaşa göre 3 farklı modelde gözlenmekte olup birinci model; Hepatit A'nın hiperendemik oluşu gelişmekte olan ülkelerdeki prevalansı yansıtır. İnfeksiyon genellikle 10 yaşından önce geçirilir, erişkin yaş grubunun hemen hemen tamamı bağışıktır. Bulaşma kişiden kişiye şeklindedir. İkinci model; orta endemisite bölgeleridir. İnfeksiyon geç çocukluk yahut adölesan dönemde pik yapar. Bulaşma kişiden kişiye yahut yiyecekler ve su ile olur. Salgınlar sıktır. Üçüncü model; büyük bölümünün Hepatit A'ya duyarlı olduğu kapalı toplumlarda görülür (1,14). Toplumlarında belirtilen 3 modelden birisi görülür. Aynı zamanda aynı ülkenin farklı bölgelerindeki prevalans oranları, yaşam standartları ve çevresel faktörlerin HAV prevalansı üzerindeki etkisini yansıtmaktadır (14).

Çalışmamızda erkeklerde HAV IgG pozitifliği %85.3, kadınlarda ise %83 olarak tespit edilmiştir. Dünyada ve ülkemizde gerçekleştirilen çalışmalar HAV seroprevalansının her iki cinste de benzer olduğunu göstermektedir. Anahita Rabiee ve ark.(24) tarafından Tahran Üniversitesi'ne kayıt edilen öğrencilerde yapılmış bir çalışmada 2011 yılında HAV IgG pozitifliği kadınlarda %37, erkeklerde %54 olarak tesbit edilmiştir. Almuneef MA ve ark.(25) tarafından Suudi Arabistan'da 4-18 yaş grubunda yapılmış bir çalışmada HAV IgG pozitifliği kızlarda %29.5, erkeklerde ise %28.2 olarak tespit edilmiştir. Kanra ve ark.(39) tarafından Türkiye'de çeşitli illerin

verilerinin toplandığı çalışmada kadınlarda %73, erkeklerde ise %69.3 oranında pozitiflik tespit edilmiştir.

Genel olarak bakıldığında Türkiye’de çeşitli araştırmalar yapılmış olup oranlar bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte genel olarak birbirine yakındır. Ankara’da yapılan bir çalışmada 15-30 yaş arası erişkinlerde seroprevalans %72 (37), Trabzon’da yapılan bir diğer çalışmada ise total prevalans %47.1 olarak saptanmıştır(38). 2002 yılında Türkiye’nin çeşitli illerinden elde edilen veriler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada ortalama prevalans %50 bulunmuştur. Aynı çalışmada total prevalans Diyarbakır’da %81, Erzurum’da %77 olarak belirlenmiştir(39). Daha yakın geçmişte yapılmış çalışmalarda erişkinlerde (15 yaş üstü) seropozitifliğin %86-96.3 arasında değişebileceği görülmektedir (40,41,42). Ancak bazı çalışmalarda 1-80 yaşlar arasında ortalama prevalansın daha düşük olabildiği görülmektedir(37-43). Yine Orta Karadeniz bölgesinde Ünye’de yapılmış bir çalışmada 728 hastanın sonuçlarıyla total seropozitiflik oranı %57.9, yaş gruplarında ise 21-30 yaş arası; %74.4, 31-40 yaş arası; %93.7, 41-50 yaş arası; %96.3 oranında pozitif olarak tespit edilmiştir (40). Türkiyede yapılmış çeşitli çalışmalar Tablo 5.1 de görülmektedir.

Tablo 5.1. Türkiye’de çeşitli bölgelerde yapılmış çalışmalar

Çalışma	Yıl	Bölge/Şehir	Yaş Grubu	Anti HAV IgG Seropozitifliği (%)
Tekeli ve ark. (44)	1991	Ankara	20-52	99
Dündar ve ark. (45)	1994	Adana	20 yaş ve üzeri	99-100
Cesur ve ark. (37)	2001	Ankara	15-30	72.7
Kanra ve ark. (39)	2002	9 merkezli	30 yaş altı	71.3
Tosun ve ark. (42)	2003	İzmir	15-45	92.5
Arabacı ve Oldacay (46)	2009	Çanakkale	42-46	98.2
Türker ve ark. (47)	2004-2009	4 merkezli	20-60	96.8
Altuntaş ve ark. (41)	2006-2011	Haseki	27-49	91
Tosun ve ark. (43)	2007-2009	4 merkezli	1-80	74
Tosun ve ark. (48)	2011	10 merkezli	23-51	91.1
Çetinkol ve Yıldırım (40)	2011	Ünye	41-50	96.3
Karakaş ve ark. (49)	2012	Ankara	25 yaş ve üzeri	86

Bu bağlamda yapmış olduğumuz çalışmadan elde edilen sonuç bölgesel olarak değerlendirildiğinde oranın Türkiye’nin batısında yapılan çalışmalardan biraz daha fazla olduğu ancak uyumlu olduğu görülmektedir.

Çalışmamıza dahil olan kişilerden 0-5 yaş aralığında yer alanların 8'inde (%50); 6-11 yaş aralığında yer alanların 11'inde (%64.7), 12-18, 19-44 ve 45-64 yaş aralığında yer alanların tamamında ve 65 yaş ve üzerinde yer alanların da %90'ında HAV IgG pozitifliği tespit edilmiş olup yaşla pozitifliğin arttığı görülmektedir. İstatistiki olarak değerlendirildiğinde yaşa göre HAV IgG pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Amerika'da 1990 yılında incelenen 3970 kişide anti HAV pozitifliği 0-9 yaş grubunda %7, 10-19 yaş grubunda %13, 20-29 yaş grubunda %20, 30-39 yaş grubunda %35, 40-49 yaş grubunda %52 ve 50 yaşın üzerindekiilerde ise %79 olarak tespit edilmiştir(84). İran'da 2014 yılında, anti HAV pozitifliği 0-19 yaş grubunda %32, 20-30 yaş grubunda %50, ve 30 yaşın üzerindekiilerde ise %79 olarak tespit edilmiştir (85). Şili'de 2002 yılında yapılan başka bir çalışmada ortalama prevalans %32.4 olarak tespit edilmiştir. Şili'de gerçekleştirilen bu çalışmada aynı zamanda 5-9 yaş % 26.2, 10-14 yaş % 43.4, 15-19 yaş % 57.4, 20-24 yaş % 73.9 olarak saptanmıştır(86). Konuyla ilgili olarak İngiltere'de gerçekleştirilen bir çalışmada 1-4 yaş grubunda seroprevalans % 4 ve 5-14 yaş grubunda ise % 10.6 olarak tespit edilmiştir (87). Düşük endemisiteye sahip bir ülke olan İtalya'da Stroffolini ve ark. (88) çocuk ve adolesanlarda yaptıkları bir araştırmada anti-HAV prevalansı 3-5, 6-7, 11-12, 14-16, 17-19 yaşlarda sırayla % 2.3, % 3.9, % 10, % 9.7 ve % 16.3 olarak tespit etmişlerdir. Hong Kong'da gerçekleştirilen bir çalışmada 30 yaş altında seropozitiflik % 19.7 iken, 30 yaş üzerinde bu oran % 79.8 bulunmuştur (89). İzmir'de yapıldığı bir çalışmada 2008 yılında HAV pozitifliği 1-4 yaş grubunda %4.6, 10-14 yaş grubunda %23 ve 20-29 yaş grubunda %85 olarak tespit edilmiştir (90). Ankara'da okul çağında bulunan çocuklarda HAV pozitifliği %43.7 olarak bulunmuş (91), Antalya'da yapılan bir çalışmada HAV seroprevalansı 0-5 yaş grubunda %19.9, 6-12 yaş grubunda ise %43.9 bulunmuştur (92). 2004 yılında Düzce deprem konutlarındaki 0-6 yaş arası çocuklarda HAV seroprevalansı %44.4 olarak saptanmıştır (93).

Bu sonuçlar dikkate alındığında çalışmamızdan elde edilen sonuçların genel itibariyle daha önce yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar ile paralellik arz ettiği görülmektedir.

Kalabalık yaşam koşulları hepatit A'nın bulaşmasını kolaylaştırmaktadır. İnsandan insana ve fekal-oral yolla bulaşan enfeksiyon bilhassa ev içi ve gün içinde uzun süre birlikte bulunulan bakımevleri, kreş, kışla gibi kurumlarda hızlı bir yayılmaya sahiptir (14). Türkiye'nin 9 farklı ilinde gerçekleştirilen bir çalışmada 6 ve daha fazla kişinin yaşadığı geniş ailelerde seropozitiflik %80.1, 5 ve daha az kişinin yaşadığı ailelerde ise %66.7 olarak bildirilmiştir(39). Atabek ve ark.'nın (95) çalışmasında kalabalık ortamda bulunmak ile HAV IgG pozitifliği arasında anlamlı ilişki tespit etmiştir. Çalışmamıza dahil edilen kişilerin evlerindeki kişi sayısına göre HAV IgG pozitifliğinin değişiklik arz edip etmediğini tespit etmek için yapılan istatistiksel analiz neticesinde evlerindeki kişi sayısı 3 veya daha az olanların tamamında, 4-5 sayıda kişi olanların %75.6 ve 5'in üzerinde olanların da %88.6'sında HAV IgG pozitifliği tespit edilmiş olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır. Evlerinde 3 veya daha az kişi bulunan 22 kişinin dördünde HAV aşısı yapıldığı, ayrıca 10 kişinin kronik hastalığının bulunduğu (kalp, şeker, böbrek hastalığı) belirlenmiştir. Aşılı kişiler zaten pozitif bulunacağından bulaş açısından değerlendirme 18 kişi üzerinden yapılmalıdır. Ayrıca kronik hastalığı bulunan 10 kişinin sık hastane ziyareti düşünüldüğünde bu grubun enfeksiyonla karşılaşma olasılığının fazlalığı nedeniyle pozitiflik oranlarının artmış olması beklenmelidir. Çalışmamızda oranlar birbirine yakın olmakla birlikte literatür ile örtüşecek şekilde kalabalık aile ortatmındaki kişilerde seroprevalans yüksek bulunmuştur.

Hepatit A enfeksiyonu sık olarak kontamine yiyecek ve içeceklerle bulaşır. Fekal materyal ile kontamine olan su ve yiyecekler epidemilere yol açabilir (1). Hepatit A bulaşmasının engellenmesi için kanalizasyon atıklarının içme sularına karışmaması son derece önemlidir ve içme sularındaki klor konsantrasyonu hepatit A virüsünü inaktive etmede yeterlidir (1). Şili'deki çalışmada temiz ve güvenli su kullanan grupta seropozitiflik anlamlı olarak düşük (%5.5) bulunmuştur (86). Atabek ve ark.'nın Konya'daki çalışmasında içme suyunu dışarıdan temin edenlerde seropozitiflik anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (95). Gelişmiş ülkelerde sağlam altyapı tesisleri ve temiz içme suyu temini ile HAV enfeksiyonu geçirilme yaşı erken erişkinlik dönemlerine kaymıştır. Konuyla ilgili olarak yapılan çalışmalarda içme suyu kalitesinin enfeksiyona karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (96). Çalışmamızda içme suyu kaynağına göre, şebeke suyu, arıtma suyu ve ticari su,

olmak üzere 3 grup belirlendi. Bu gruplarda seroprevalans sırasıyla %89.4, %83.3, %66.7 bulundu. Ticari su kullananlarda seropozitiflik daha düşüktü. Ülkemiz alt yapı durumu ve belli bölgelerde şebeke suyunun yeterli klorlanmaması nedeniyle daha az hijyenik olabileceği dikkate alındığında çalışmamızdan elde edilen bulguların konuyla ilgili olarak yapılan çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Yapılan araştırmalarda oda başına düşen kişi sayısının artışıyla bulaşma ve enfeksiyonun geçirilme oranlarının yükseldiği bildirilmektedir. Bu çalışmalardan Erdoğan ve ark. nın çalışmasında oda başına düşen kişi sayısındaki artışa bağlı olarak seropozitifliğin de anlamlı şekilde arttığını bildirmiştir (97) . Bizim çalışmamızda evinde 2 veya daha az sayıda oda bulunan 13 kişinin 8'inde (%61.5), 3 oda bulunan 46 kişinin 40'ında (%87) ve 3'ten fazla oda bulunan 43 kişinin da 39'unda (%90.7) HAV IgG pozitifliği tespit edilmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu bağlamda çalışmamızdan elde edilen sonuçlar ile literatürün uyumlu olmadığı görülmektedir. Ancak üç odalı evde yaşayan 40 kişiden 6'sı, 3 ten fazla odada kalan kişilerden ise 12'si HAV aşısı yaptırdığını söylemektedir. Bu durumda ≤ 2 , 3 ve >3 odalarda kalan ailelerde oran sırasıyla %61.5, %73.9, %62 olduğu düşünülebilir. Bu oranlar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bunun nedeni bu kişilerin sanitasyon kurallarına uyan veya aşılama nedeni ile bağışık ailelerde yaşayan kişilerden oluştuğu düşünülebilir.

Çalışmamıza dahil edilen kişilerden kırsal kesimde yaşayanlarda HAV IgG pozitifliği kentsel kesimlerde yaşayanlara oranla daha yüksek bulunmuş ancak aradaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür. Yerleşim bölgeleri ile anti HAV seropozitifliğinin araştırılan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Konya'da Atabek ve ark.'nın (95) yaptığı çalışmada, çalışma bölgesi ikiye ayrılmış, kırsal kesimde seroprevalansın yüksek olduğu ve % 87-57.4 ile anlamlı farklılık bulunduğu bildirmiştir. Erdoğan ve ark.'nın (97) Edirne'de yaptığı çalışmada gelişmişlik ve altyapı durumuna göre yerleşim bölgeleri dört gruba ayrılmış ve özellikle alt yapı sorunlu 2 bölgede anlamlı yüksek prevalans bulunmuştur. Özkınay ve ark.'nın(98) çalışmasında köyde oturanlarda anlamlı yüksek oranlar bulunmuş, ayrıca yaş grupları dikkate alındığında 7 - 18 yaş arasında bu fark daha belirgin saptanmıştır. Yapmış

olduğumuz çalışmadan elde edilen sonuçlar ile daha önce yapılan çalışmaların uyumlu olduğu görülmektedir.

Yaptığımız çalışmada aşılama öyküsü bulunan 26 kişinin 6 sinde (%23.1) HAV IgG negatif bulunmuştur. Bu kişiler 1-5 yaş arasında çocuklardan oluşmaktadır(3 kişi 5 yaşında, 1 kişi 4 yaşında, 1 kişi 2, 1 kişi de 1 yaşındadır). Bu çocukların aileleri tarafından aşılarının yapıldığı belirtilmekte, ancak verilen bilgilerin yanlış olduğu, Hepatit B aşısıyla karıştırıldığı düşünülmektedir. Ayrıca, bu çocuklarda immün süprese bir durumun olup olmadığı bilinmemektedir. Bu gruptaki çocuklar korunmasız olarak dolaşmakta ve enfeksiyona açık halde bulunmaktadır. Şangay'da 2009 yılında yapılan bir çalışmada , HAV seropozitifliği 0-5 yaş grubunda en yüksek (%74.6), iken 20-24 yaş grubunda en düşük (%34.4) olarak tespit edilmiştir. Çalışmada, Hepatit A aşısı politikalarının Şangay'da 0-30 yaş gurubunda Anti-HAV seroprevalansının yüksekliğini açıkladığı belirtilmektedir(99). 2005 yılında yapılan bir çalışmada ise HIV pozitif kişilerde HAV'a karşı aşılama immün yanıtının yokluğu, aşılama sırasında CD4 hücre sayısında düşük olması nedenine bağlanmıştır(100). Dolayısıyla immünsüpresyonun da aşı ile yada doğal olarak enfeksiyonu geçirmiş kişilerdeki sero negatifliği açıklayabileceği düşünülebilir.

Hepatit A enfeksiyonu farklı şekillerde görülmekte olup genel olarak asemptomatik olarak geçirilir ve tarama esnasında tanı konulur. Araştırmalarda birçok ailede sarılık geçirme öyküsünün verilmediği görülmektedir. Akbak ve ark.'nın (101) 1-15 yaş arası çocuklar üzerinde gerçekleştirdiği çalışma neticesinde anti HAV pozitif çocukların sadece %19'unda sarılık geçirme öyküsü tespit edilmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmaya dahil edilen ve sarılık geçirme öyküsü bulunan 19 kişinin 18'inde (%94.7), sarılık geçirme öyküsü olmayan 83 kişinin ise 69'unda (%83.1) HAV IgG pozitifliği tespit edilmiş olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ailesinde sarılık geçirme öyküsü olan 25 kişinin 23'ünde (%92), ailesinde sarılık geçirme öyküsü bulunmayan 77 kişinin ise 64'ünde (%83.1) HAV IgG pozitifliği tespit edilmiş ancak gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür. Konuyla ilgili olarak daha önce yapılmış olan çalışmalardan elde edilen sonuçlar ve

çalışmamızdan elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığı aralarında bir uyum gözlenmektedir.

Çalışmada kronik hastalık durumuna göre anti HAV-IgG pozitifliği değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan kişilerden 39'unda (%79.6) herhangi bir kronik hastalık yokken, 48'inde (%90.6) böbrek, kalp ve şeker hastalığı gibi kronik hastalık bulunmaktadır. Kronik hastalıklara sahip kişiler hastanelere normal kişilerden daha fazla başvuracağından yani hastane ortamında daha çok bulunacağından bu tür enfeksiyonları kazanma riski diğer şahıslara göre daha fazla olduğu düşünülebilir. Ancak yaptığımız çalışmada anti HAV-IgG pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p = 0.118$).

Sonuç: Türkiye'de hepatit A ile karşılaşmanın ileri yaşlara kaydığı görülmektedir. Bu çalışmada anti-HAV IgG seropozitifliği, 0-5 yaş kişilerde %50 iken 65 yaş ve üzere kişilerde %90 bulunmuştur. Aşılama ile oluşan korunma ortalama 20 yıl sürmekte ve bu süre sonunda kişiler korumasız hale gelmektedirler. Özellikle küçük yaşta aşılandıkları için kendilerinin bu enfeksiyona karşı korunduğunu düşünen kişiler ileri yaşlarda enfeksiyona açık hale gelmektedir. İleri yaşlarda geçirilen HAV enfeksiyonu daha ağır geçmekte, mortalitesi yüksek olmaktadır. Bu nedenle adölesanlar ve risk grubundaki kişilerin HAV enfeksiyonu için değerlendirilmesini ve duyarlı bireylerin HAV enfeksiyonuna karşı aşılmasını önermekteyiz. Ayrıca sanitasyon kurallarına uyulması, şebeke sularında günlük klor bakiye ve bakteriyolojik denetimlerin düzenli bir şekilde yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wasley A, Feinstone S, Bell B. Hepatitis A Virus. Ğinde: Mandell G, Bennett J, Dolin R. (ed). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice Of Infectious Disease. Churchill Livingstone Elsevier. Philadelphia 7. ed. 2010. s: 2367-2387.
2. Aygen B. Hepatit A Virüsü. Ed: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M: *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt I.*, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002: 1340-1349.
3. Steffen R. Hepatitis A in travelers: the European experience. *Journal of Infectious Diseases* 1995, 171(Suppl 1):24-28.
4. Koff RS. Hepatitis A. *Lancet*, 1998; 341:1643-1649.
5. Yazigi N., and Balistreri W.F. Viral hepatitis. Kleigman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanson B.F, editors. Nelson textbook of Pediatrics 18th edition 2007;1680-1690.
6. Badur S. Viral Hepatitler, "Moleküler, Tanısal ve Klinik Viroloji" Ed. Ş.Ustaçelebi, H.Abacıoğlu, S.Badur, 175-202, Güneş kitabevi Ltd.Şti., Ankara, 2004.
7. Hollinger FB and Dienstag JL: Hepatitis B and D viruses, Manual of Clinical Microbiology, 6th ed. (Ed: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH)'da, Washington DC, ASM Press, 1999: 1035-1044.
8. Jacobsen KH, Koopman JS. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analysis. *Epidemiol Infect*; 2004;132(6):1005-1022
9. Kanra G, Kara A: Hepatit Virüsü ve Hepatit A. *Katkı Pediatri Dergisi*; 1998; 19(6) : 575-593.
10. Gust ID. Epidemiological Patterns of Hepatitis A in Different Parts of the World. *Vaccine* 1992;108(1):56-58.
11. Cuthbert JA. Hepatitis A: Old and New. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14(1):38-58.
12. Gosert R, Dollenmaier G, Weitz M: Identification of Active-Site Residues in Protease 3C of Hepatitis A Virus by Site-Directed Mutagenesis. *J Virol* 1997; 71 (4):3062-3068.
13. Lemon SM. Hepatitis A virus In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases*. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1998;2180.

14. Akbulut A. HAV İnfeksiyonu. Ed: Tekeli E, Balık İ: Viral Hepatit 2003. Roche, İstanbul, 2003;57-84.
15. (Gauss-Müller V, Kusov Y, Thiele-Bössel K. 2007. Hepatitis A Virus (HAV): Molecules and Mechanisms in the Viral Life Cycle. Erisim: <http://www.vuz.uniluebeck.de/gaussmueller.htm> Erisim tarihi: 02.09.2011)
16. Jia XI-YU, Tesar M, Summers DF, et al. Replication of hepatitis A viruses with chimeric 5' nontranslated regions. J Virol 1996; 70: 2861-2868.
17. Hepatitis A Virus, <http://www.abcam.com/?pageconfig=resource&rid=13135>
18. Schultheiss T, Kusov YY, Gauss Müller V: Proteinase 3C of hepatitis A Virus (HAV cleaves the HAV polyprotein P2-P3 at all sites including VP1/2A and 2A/2B. Virology 1994; 198(1):275-281.
19. Koff R.S. Hepatitis A and E, In "Hepatology A Text Book of Liver Disease" Ed. D. Zakim, T.D. Boyer, Volum II, 4th, 939-958, Saunders, Philadelphia, 2003.
20. Murphy T, Feinstone S, Bell B. Hepatitis A vaccines. içinde: Plotkin S, Orenstein W, Offit P. (ed). Vaccines. Elsevier. 6th ed. 2013. s: 183-204.
21. WHO position paper on hepatitis A vaccines. Wkly Epidemiol Rec 2012; 87: 261-276.
22. (wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-a.)
23. <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/hep16.gif> Erişim tarihi: 07.05.2014
24. Anahita Rabiee, Sina N, Seyed R H, Mostafa M, Marzieh A, Roozbeh R, Shahin M, Seroprevalence of Hepatitis A among Students Enrolled in Tehran University of Medical Sciences during 2011. Middle East journal of Digestive diseases. jul 2013; 5(3) 137.
25. Almuneef MA, Memish ZA, Balkhy HH, Qahtani M, Alotaibi B, Hajeer A, Qasim L, Knawy BA. Epidemiologic shift in the prevalence of Hepatitis A virus in Saudi Arabia: A case for routine Hepatitis A vaccination. *Vaccine*, 2006;24:5599-5603.
26. Park CH, Cho YK, Park JH, Jun JS, Park E, Seo JH, Lim J-Y, Woo HO. Changes in the age-specific prevalence of Hepatitis A virus antibodies: A 10-Year Cohort study in Jinju, South Korea. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42:1143-50.

27. Al-Faleh FZ, Al –Jeffri MH, Ramia ST, Al-Rashed RS, Arif MA. Hepatitis A in Saudi Arabia: A comparative sero-epidemiological study. *Saudi Med J* 1999; 20(9) 678-81.
28. Dagan R, Leventhal A, Anis E. Incidence of Hepatitis A in Israel following universal immunization of Toddlers. *JAMA* 2005; 294(2):202-210.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for Acute Viral Hepatitis-United States, 2006 March 21 2008/Vol.57/No.SS-2. www.cdc.gov/mmwr.
30. Yamazhan T. Hepatit A: Epidemiyoloji, Bulaşma Şekli ve Korunma. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2010;3(1):7-10.
31. Ceyhan M, Yildirim I, Kurt N, Uysal G, Dikici B, Ecevit C, et al. Differences in Hepatitis A Seroprevalence Among Geographical Regions in Turkey: a need for regional vaccination recommendations. *Journal of Viral Hepatitis* 2008;15(suppl 2):69-72.
32. Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü 2004 Çalışma Yıllığı. T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara. <http://www.sb.gov.tr/istatistikler/temel2004/tablo-50.htm>
33. Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Ed: Tekeli E, Balık İ: *Viral Hepatit 2003*. Roche, İstanbul, 2003;9-56.
34. Tekay F. Hakkari Devlet Hastanesine Başvuran 0–14 Yaş Grubu Çocuklarda Hepatit A Sıklığı. *Dicle Tıp Dergisi*. 2006;33: 245-7.
35. Çopur Çiçek, A., Özkasap, S, Dereci S ,Şahin K, Dilek A.R, Gündoğdu Ulusan, D.Z., Ertürk, A. Rize İlinde Çocuk Hastalarda Hepatit A, B ve C Seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*, 2012;18(3):102-6.
36. Aygen B. Hepatit A Virüsü. Ed: Willke Topçu, A., Söyletir, G., Doğanay, M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt II.*, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2008;1871-1882.
37. Cesur S, Akin K, Dogaroglu I, Birengel S, Balık I: Hepatitis A and hepatitis E seroprevalence in adults in the Ankara area. *Mikrobiyol Bul.* 2002;36(1):79-83.
38. Baki A, Aynacı M, Köksal I. Prevalence of antibody to hepatitis A virus among children in Trabzon. *Infection* 1993; 21(2): 132-133
39. Kanra G, Tezcan S, Badur S; Turkish National Study Team. Hepatitis A seroprevalence in a random sample of the Turkish population by simultaneous EPI cluster and comparison with surveys in Turkey. *Turk J Pediatr* 2002;44 (3):204-210.

40. Çetinkol, Y., Yıldırım, A.A. Ünye Devlet Hastanesine Başvuran Hastalarda Hepatit A Seroprevalansı. *The Medical Journal of Kocatepe*. 2011;12: 18-22.
41. Altuntaş AÖ, Kumbasar KH, Korkusuz R, Ataoğlu HE, Nazlıcan Ö. HIV/AIDS Hastalarında HAV IgG Seroprevalansı. XI. Ulusal Viral Hepatit Kongre Kitabı. Antalya, 2012; 84-85.
42. Tosun YS, Özacar T, Zeytinoğlu A, Tavmergen E, Bilgiç A. İnfertilite olgularında hepatit A, hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. *Medical Network Klinik Bilimler ve Doktor*. 2003; 9(2): 215-9.
43. Tosun S, Ayaz H, Deveci S, Aksu S. Çocuk ve Erişkinlerde Hepatit A Virüsü ile Karşılaşma Durumunun Değerlendirilmesi. X.Ulusal Viral Hepatit Kongre Kitabı. Antalya, 2010; 121.
44. Tekeli E, Wilke A, Balık A. Kan vericilerin serumlarında hepatit A virus antikorlarının araştırılması. 3. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi 22-26 Nisan 1991; Sorgun, Antalya. Kongre Kitabı 1991;330-1
45. DüNDAR İH, Yaman A, Çetiner S, Kılıç NB, Apan TZ. Kan Donörlerinde ve Random Seçilmiş Hasta Örneklerinde Muhtelif Hepatit Markerlerinin Sıklığı. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derg*. 1994; 24: 236-9.
46. Arabacı F, Oldacay M. The seroprevalance of Hepatitis A in Different Age Groups and Hepatitis A Incidence in Acute Hepatitis Cases in The Çanakkale Province. *J Pediatr İnf*. 2009;3: 58-61.
47. Türker K, Oğan CH, İskender G, Erbay Ç, Balcı E, Haşçuhadar M, Yeşilyurt H. Günümüz Türkiye'sinde Hepatit A Kronik Viral Hepatitlerde Gerçek Bir Sorun mudur? X.Ulusal Viral Hepatit Kongre Kitabı. Antalya, 2010; 167.
48. Tosun S, Yıldız O, Tekinkoruk S, Çelen MK, Yılmaz G, Karabay O, Asan A, Evirgen Ö, Sünbül M, Yalçı A, Balık İ, Tabak F. Kronik HBV ve HCV Olgularının HAV ile Karşılaşma Durumlarını Yeterince Değerlendiriyor muyuz? XI. Ulusal Viral Hepatit Kongre Kitabı. Antalya, 2012; 80-81.
49. Karakaş A, Coşkun Ö, Mert G, Gül HC, Avcı İY, Eyigün CP. Hepatit A Seroprevalansında Yedi Yılda Ne Değişti? XI. Ulusal Viral Hepatit Kongre Kitabı. Antalya, 2012; 52
50. Ryder DS. Viral Hepatitis. Ed: Cohen J, Powderly W: *Infectious Diseases*. Second Edition. Mosby, Boston 2004;529-546
51. Yenen, O.Ş. Akut Viral Hepatitler. Ed: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M: *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt I*. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul, 2002;820-834.

52. Wheeler C, Vogt TM, Armstrong GL, Vaughan G, Weltman A, Nainan OV, Dato V, Xia G, Waller K, Amon J, Lee TM, Highbaugh-Battle A, Hembree C, Evenson S, Ruta MA, Williams IT, Fiore AE, Bell BP. An outbreak of hepatitis A associated with green onions. *N Engl J Med*. 2005 Sep 1;353(9):890-897.
53. Rajaratnam G, Patel M, Parry JV, et al. An outbreak of hepatitis A: School toilets as a source of transmission. *J Public Health Med*. 1992;14:72.
54. Watson JC, Fleming DW, Borella AJ, Olcott ES, Conrad RE, Baron RC. Vertical transmission of hepatitis A resulting in an outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1993;167:567
55. Livni G, Plotkin S, Yuhas Y, Chodik G, Aloni H, Lerman Y, Ashkenazi S. Seroepidemiology of hepatitis A antibodies among children's hospital staff. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(7):618-622.
56. Tjon GM, Gotz H, Koek AG, de Zwart O, Mertens PL, Coutinho RA, Bruisten SM. An outbreak of hepatitis A among homeless drug users in Rotterdam, The Netherlands. *J Med Virol*. 2005 Nov;77(3):360-366.
57. Malay S, Tizer K, Lutwick LI: Current Update of Pediatric Hepatitis Vaccine Use: *Pediatr Clin North Am* 2000; 47:395-400
58. Güleç H. Hastane Personelinde Suçiçeği ve Hepatit A Antikoru Prevalansı, Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniv. İstanbul Tıp Fak. Tıbbi Mikrobiyoloji A.B.D, İstanbul, 2013.
59. Paula V. Laboratory diagnosis of hepatitis A, review. *Future Virol* 2012; 7: 461-472.
60. Nainan OV, Xia G, Vaughan G, Margolis HS. Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 63-79
61. Stapleton JT, Lemon SM. Hepatitis A and E. Eds. Hoeprieh PD, Jordan MC, Ronald AR. *Infectious Diseases*. Fifth ed, Philadelphia: JB Lippincott Company; 1994;790-800.
62. Akbulut A, Kılıçoğlu A, Felek S, Kalkan A, Kılıç SS. Akut viral hepatit A olgularının değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Derg* 1998; (2):109-111.
63. Davis TV, Keefe EB. Acute Pancreatitis Associated with Acute Hepatitis A. *Am J Gastroenterol* 1992; 87(11):1648-1650.
64. Ciocca M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine* 2000;18 (1):71-74.

65. Rachima CM, Cohen E, Garty M. Acute hepatitis A: combination of the relapsing and the cholestatic forms, two rare variants. *Am J Med Sci* 2000;319(6):417-419.
66. Sjogren MH, Tanno H, Fay O, et al. Hepatitis A virus in stool during clinical relapse. *Ann Intern Med* 1987; 106(2):221-226.
67. Hoofnagle JH, Carithers RLJ, Shapiro C, et al. Fulminant Hepatic Failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 1995; 21(1):240-252.
68. Yurdaydın C. Hepatik ensefalopati. Ed: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M: *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt I. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul*, 2002;847-852.
69. Etiz N, Türkoğlu S: Viral hepatitlerin tanısında kullanılan testler vestandardizasyonu. Ed: Tabak F, Balık İ, Tekeli E. *Viral Hepatit 2005*. Orhan Matbaası, İstanbul 2005;127-150.
70. Alhan E, Somer A, Küçük M. Hepatit A enfeksiyonu. Alhan E (ed). *Çocukluk Çağında Viral Hepatitler. Türk Pediatri Kurum Derneği Yayını* 2007; No:1 :s 15-25.
71. Fabris P, Tositti G, Mazzella G, et al. Effect of ursodeoxycholic acid administration in patients with acute viral hepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13(9):1187-1193.
72. Adıgüzel S. Diyarbakır İl Merkezinde 7 - 14 Yaş Arası Çocuklarda Hepatit A Seropozitifliği, Uzmanlık Tezi, Uzmanlık Tezi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, 2011.
73. Wasley A, Samandari T, Bell BP. Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination. *JAMA*, 2005 Jul 13;294(2):194-201.
74. Steffen R. Changing travel-related global epidemiology of hepatitis A. *Am J Med.* 2005; 118 Suppl 10A:S46-49.
75. Sidal M, Ünüvar E, Oguz F, Cihan C, Önel D, Badur S. Age-specific seroepidemiology of hepatitis A, B, and E infections among children in Istanbul, Turkey. *Eur J Epidemiol*, 2001;17(2):141-144
76. Akova M: Hepatit B ve A aşılıları. Ed: Uzun Ö, Ünal S: *Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları Cilt II. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara*, 2002;609-612.
77. Innis BL, Sanitbhan R, Kunasol P, et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 1994; 271(17):1328-34

- 78.** Koff R.S. Hepatitis A and E, In “Hepatology A Text Book of Liver Disease” Ed. D. Zakim, T.D. Boyer, Volum II, 4th, 939-958, Saunders, Philadelphia, 2003.
- 79.** Tanaka J. Hepatitis A shifting epidemiology in Latin America. *Vaccine* 18, 2000;18:57-S 60.
- 80.** Tosun S. HAV enfeksiyonunda klinik ve korunma. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, editors. *Viral Hepatit 2007*. 1. basım. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2005. s. 62-93.
- 81.** Akbulut A. HAV enfeksiyonu. In: Badur S, Kılıçturgay K, editors. *Viral Hepatit 2001*. İstanbul: deniz ofset; 2000. s. 57-85.
- 82.** Özkınay F, Kurugöl Z, Koturoglu G ve ark. İzmir’de farklı yaş gruplarında hepatit A prevalansı ve sosyoekonomik faktörlerle ilişkisi. Adana II. Ulusal Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kongre kitabı 2001, Adana:50-52.
- 83.** Franco E, Vitiello G. Vaccination strategies against hepatitis A in southern Europe. *Vaccine*. 2003 Jan 30;21(7-8):696-697.
- 84.** Shapiro C, McQuillan G, Robertson B. Et al. Seroepidemiology of hepatitis A infection in the United States. In: Program and abstract of the international symposium on viral hepatitis and liver disease. Houston, Tex. April 1990; Abstract 22.
- 85.** Farajzadegan Z, Hoseini SG, Kelishadi R, Jamshidi F, Nokhodian Z, Noori R, Mirmoghtadaee P, Hovsepian S, Mostafavi SN. Systematic review and meta-analysis on the age-specific seroprevalence of hepatitis A in Iran. *J Res Med Sci*. 2014 Mar; 19(Suppl 1):S56-63
- 86.** Fix AD, Martin OS, Gallicchio L, Vial PA, Lagos R: Age-specific prevalence of antibodies to hepatitis A in Santiago, Chile; risk factors and shift in age of infection among children and young adults. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66(5):628-632
- 87.** Roberts RJ, Palmer SR: Exposure to school children as a risk factor in a community outbreak of hepatitis A in young adults: a case control study *Epidemiol. Infect.*, 1-5 Cambridge University Press doi:10.1017/S0950268805005625 Printed in the United Kingdom 2005 262 1998. 8:65-67 2000.
- 88.** Strofollini T, Chiaramonte M, Franco E, et al. Baseline seroepidemiology of hepatitis A virus infection among children and teenagers in Italy. *Infection* 1991; 19(2): 97-100

89. Wong KH, Liu YM, Ng PS, Young BW, Lee SS: Epidemiology of hepatitis A and hepatitis E infection and their determinants in adult Chinese community in Hong Kong. *J Med Virol.* 2004;72(4):538-544.
90. Kurugol Z, Aslan A, Turkoglu E, Koturoglu G. Changing epidemiology of hepatitis A infection in Izmir, Turkey. *Vaccine.* 2011 Aug 26;29(37):6259-61. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.06.069. Epub 2011 Jul 18.
91. Bozdayı G, Özden A, Dönderici Ö, Çetinkaya H. Ankara’da bir ilkokulun öğrencilerinde son on yıl içinde hepatit A virus seropozitifliğinde saptanan değişiklikler. *Mikrobiyol Bült.* 2001;35(2): 285-9.
92. Çolak D, Ögünç D, Günseren F, Velipaşaoğlu S, Aktekin MR, Gültekin M. Seroprevalance of antibodies to hepatitis A and E viruses in pediatric age groups in Turkey. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2002; 49 (1): 93-7.
93. Şencan I, Şahin I, Kaya D, Öksüz S, Yıldırım M. Assessment of HAV and HEV seroprevalance in children living in post-earthquake camps from Duzce, Turkey. *Eur J Epidemiol* 2004; 19(5): 461-5.
94. Cesur S, Akın K, Doğaroğlu İ, Birengel S, Balık İ. Ankara bölgesinde erişkinlerde Hepatit A ve Hepatit B seroprevalansı. *Mikrobiyol Bült.* 2002; 36(1): 79-83.
95. Atabek ME, Fındık D, Gulyuz A, Erkul I. Prevalence of anti-HAV and anti-HEV antibodies in Konya, Turkey. *Health Policy; Mar;*67(3):265-269 2004.
96. Barzaga NG. Hepatitis A shifting epidemiology in South-East Asia and China. *Vaccine* 2000;18(Suppl 1):S61-S64.
97. Erdogan MS, Otkun M, Tatman-Otkun M, Akata F, Ture M: The epidemiology of hepatitis a virus infection in children, in Edirne, Turkey. *Eur J Epidemiol.*; 19(3):267-273 2004.
98. Özkınay F, Kurugöl Z, Koturoglu G ve ark. İzmir’de farklı yaş gruplarında hepatit A prevalansı ve sosyoekonomik faktörlerle ilişkisi. Adana II. Ulusal Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kongre kitabı 2001, Adana:50-52.
99. Zhu Y, Yuan Z, Zhao Q, Chen G, Xu B. Seroprevalence of hepatitis A virus antibody in a population aged 0-30 years in Shanghai, China: implications for hepatitis A immunization. *Epidemiol Infect.* 2013 Mar; 141(3):556-62. Epub 2012 Jun 12.
100. Rimland D1, Guest JL. Response to hepatitis A vaccine in HIV patients in the HAART era. *AIDS.* 2005 Oct 14;19(15):1702-4

- 101.** Akbak M. Çocukluk yaş grubunda hepatit A,B,C,D seroprevalansı, risk faktörleri, bulaşma yolları ve HBV seropozitif çocuklarda aile taraması. Uzmanlık Tezi, 1996, Ankara

ÖZGEÇMİŞ

01.01.1974 tarihinde Suriye-Halep'te dünyaya geldim. İlkokul'u Halep'te, ortaokul ve liseyi Halep'te okudum. 1998 yılında Halep Üniversitesi, Tıp Fakültesinden mezun oldum. 2002 yılında Halep Üniversitesinde Hematoloji anabilim dalından uzmanlığımı yaptım. 2013 yılında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans eğitimime başladım.