



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

# ANTALYA'DA 1 - 15 YAŞ GRUBUNDA HEPATİT A VİRUSU SEROEPİDEMİYOLOJİSİ

Dr. Ayşe DURAN

Uzmanlık Tezi

T 1605/1-1

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Sevtap VELİPAŞAOĞLU

*“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”*

“ Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından  
2001.01.0103.010 numaralı proje ile desteklenmiştir”

Antalya, 2004

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı başta tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Sevtap Velipaşaoğlu olmak üzere, Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Akif Yeşilipek'e, olguların seçimindeki katkılarından dolayı Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerinden Sayın Doç. Dr. Hakan Erengil'e, sonuçların değerlendirilmesindeki yardımlarından ötürü Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerinden Sayın Doç. Dr. Dilek Çolak'a, serumları çalışan Mikrobiyoloji laborantlarından Sayın Bengü Kırkpınar'a, istatistiklerin yapılmasındaki yardımlarından dolayı Biyoistatistik Ana Bilim Dalı Araştırma görevlilerinden Sayın Özgür Tosun'a, anketlerin yapılmasındaki yardımlarından dolayı Sayın Dr. Kemalettin Özden'e, serumların saklanmasıdaki yardımlarından ötürü tüm immünoloji laboratuvarı çalışanlarına, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız tüm öğretim üyeleri ve asistan arkadaşlarıma ve her zaman yanımda olan babaanneme sonsuz teşekkürler....

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Şekiller Dizini	vii
Çizelgeler Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. HAV'ın Sınıflandırılması; Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	3
2.3. HAV'ın Genom Yapısı ve Replikasyon Stratejisi	4
2.4. Antijenik Kompozisyonu	5
2.5. Konak Aralığı	5
2.6. Hücre Kültürü	5
2.7. Epidemiyoloji	6
2.8. Risk Grupları	9
2.9. Bulaşma Yolları	10
2.10. Patogenez ve Patoloji	11
2.11. Klinik	12
2.12. Tanı	18
2.13. Tedavi	20
2.14. Korunma ve Bağışıklama	21
2.15. Aşılama Sonuçları	25
2.16. İmmünitenin Süresi	26
2.17. Aşı Endikasyonları	26

3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	48
7. ÖZET	49
8. KAYNAKLAR	51

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	Alanin aminotransferaz
ALP	Alkalen fosfataz
AST	Aspartat aminotransferaz
CDC	Centers for Disease Control
EIA	Enzyme immünoassay
ELISA	Enzyme-linked immünosorbent assay
GGT	$\gamma$ -glutamil transferaz
HAV	Hepatit A
HAV-IgA	Hepatit A İmmünglobulin A
HAV-IgG	Hepatit A İmmünglobulin G
HAV-IgM	Hepatit A İmmünglobulin M
HAV-PCR	Hepatit A virusu polimeraz zincir reaksiyonu
INF	İnterferon
ISG	İmmün serum globulin
NK	Natural killer
nm	Nanometre
RIA	Radioimmünoassay
RNA	Ribonükleik asit

(Alfabetik sıraya göre verilmiştir)

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1. HAV enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar bulgularının seyri	19
Şekil 2. Çalışmaya alınan olguların bölgelere göre dağılımı	30
Şekil 3. Farklı bölgelerdeki çocukların genel HAV-IgG pozitif ve negatifliğine katkıları	32
Şekil 4. Yaşlara göre HAV-IgG sonuçları	33
Şekil 5. Yaş gruplarına göre HAV-IgG sonuçları	34

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Hepatit A virus enfeksiyonuna ait farklı yaygınlık şekillerinin karşılaştırılması	8
Tablo 2. Hepatit A’da yaşa bağlı mortalite	13
Tablo 3. Türkiye’deki akut hepatit A vakalarında semptomların görülme sıklığı	15
Tablo 4. Türkiye’deki akut hepatit A vakalarında klinik bulguların oranı	16
Tablo 5. Temas öncesi profilaksi	22
Tablo 6. Temas sonrası profilaksi	22
Tablo 7. İnaktive hepatit A aşısı uygulama şeması	24
Tablo 8. Çalışmaya alınan çocukların bölgelere ve HAV-IgG sonuçlarına göre dağılımı	33
Tablo 9. Yaş grupları ve bölgelere göre HAV-IgG sonuçları	34
Tablo 10. HAV-IgG seropozitiflik oranlarında sosyodemografik özelliklere göre gözlenen değişiklikler	36
Tablo 11. Evdeki kişi sayısına göre HAV-IgG sonuçları	38
Tablo 12. Türkiye’de yapılmış HAV prevalansı çalışmaları	42

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit A (HAV) geniş bir klinik spektrum ile seyreden enterik viral bir hastalıktır.<sup>1</sup> HAV enfeksiyonu sessiz veya subklinik hepatitten fulminan hepatite kadar çok geniş bir klinik yelpazeye sahiptir.<sup>1</sup> HAV enfeksiyonu kliniğini etkileyen en önemli faktör kişinin hastalığı geçirdiği yaştır.<sup>2</sup> Beş yaş altındaki olguların %90'ı enfeksiyonu asemptomatik veya subklinik geçirirken, 15 yaş üzerindekiilerin %90'ı hastalığın klinik belirti ve bulgularını gösterir.<sup>2</sup>

HAV enfeksiyonu tüm dünyada görülebilmesine karşın hastalık prevalansı ülkeler, aynı ülkedeki farklı bölgeler ve yaş grupları arasında büyük değişkenlikler gösterir.<sup>3-7</sup> Hijyen ve sanitasyon koşullarının uygun olduğu düşük endemik bölgelerde HAV daha çok erişkin çağının hastalığıdır.<sup>3-7</sup> Yüksek endemik bölgelerde ise hastalık etkeniyle genellikle çocukluk çağında karşılaşılır.<sup>3-7</sup> Bunun sonucunda enfeksiyon asemptomatik veya subklinik geçirilir.<sup>3-7</sup> Ülkeler endüstrileştikçe ve geliştikçe sanitasyonun düzelmesi ile HAV immünglobulin G (HAV-IgG) prevalansı azalmakta ve böylece daha büyük bir toplum hassas hale gelmektedir. Bu durumda enfeksiyonun yaşı da ileriye kaymaktadır. İleri yaşlarda HAV enfeksiyonunun morbidite, mortalite ve tedavi maliyeti artmaktadır. Hastalığın en ağır formu olan fulminan hepatit riski 5 yaş altındaki olgularda binde 1,5 iken, erişkinlerde binde 27'dir.<sup>2</sup>

Türkiye'de hastalığın geçirildiğini gösteren HAV-IgG seroprevalansı ile ilgili pek çok çalışmanın sonuçları büyük farklılıklar göstermektedir.<sup>8-13</sup> Bu konuda en geniş çaplı araştırma Kanra ve ark.<sup>14</sup> tarafından 1998 yılında Türkiye'yi temsilen dokuz ilde yapılan çalışmadır. 15 yaş altında yaklaşık 2500 çocuğu içeren bu çalışmada HAV-IgG seroprevalansı 1-4 yaş grubunda %42,7, 5-9 yaş grubunda %57 ve 10-14 yaş grubunda %70,6 bulunmuştur. Son yıllarda Türkiye'de HAV geçirme yaşının giderek ileri yaşlara kaydığı ve fulminan hepatit olgularında artma olduğu bildirilmektedir.<sup>12</sup> Bu durum, sanitasyon ve hijyen koşullarındaki düzelmelere veya bazı çalışmalarda tanımlanan hastalık epidemiyolojisindeki 5-10 yılda bir ataklarla seyreden döngüsel paterne bağlı olabilir.

Bir bölgedeki HAV-IgG seroepidemiyolojisini bilmenin hastalık konusunda oluşturulacak politikalara karar verilmesinde son derece önemli olduğu bilinmektedir.<sup>15</sup>

Bu çalışmanın amacı:

- 1-Antalya ili merkezinde farklı sosyoekonomik koşullarda yaşayan çocuklarda yaşlara göre HAV-IgG seroprevalansını saptamak,
- 2-HAV-IgG durumuna etki eden faktörleri belirlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe:

Salgın yapan sarılıkların belgelenmiş tarihi Hipokrat dönemi metinlerine kadar uzanmaktadır.<sup>16 17</sup> Aynı zamanda epidemik sarılık terimi de bu dönemde kullanılmıştır.<sup>16</sup> Orta Çağ'a gelindiğinde, hem salgınların hem de sporadik olguların toplumsal felaketlerle birlikteliği gözlemlenmiştir.<sup>16</sup> Hastalık, özellikle sefere çıkan ordu birliklerindeki yaygınlığı nedeniyle "sefer sarılığı" adını almıştır.<sup>16</sup>

1880'lere kadar tüm sarılıkların tıkanma ile ilgili olduğu düşünülürken; enfeksiyöz bir etkenin söz konusu olabileceği ilk kez 1886'da Weil'in leptospirozları tanımlaması ile düşünülmüştür. Salgın yapan sarılıklarda etkenin bir virus olabileceği ise; bu yüzyılın başında McDonald tarafından öngörülmüştür.<sup>18</sup> 1947 yılında, ilk kez "hepatit A" ve "hepatit B" tanımlamaları gündeme gelmiştir.<sup>16</sup> 1950-1970 yılları arasında bir dizi araştırmacı günümüzde hepatit A olarak isimlendirilen, o gün için MS-1 şeklinde tanımlanan tablonun, fekal-oral yolla bulaşan bir etken ile oluşturulduğunu saptamışlardır.<sup>17</sup> 1966 yılında virus marmoset maymunlarına bulaştırılmıştır.<sup>16 19</sup> 1973 yılında immün elektron mikroskobu tekniği kullanılarak, enfekte bireylerin dışkılarından atılan etken gösterilmiştir.<sup>16 17</sup> 1979 yılında, virusun hücre kültürlerinde üretilmesi başarılmış ve aşı çalışmaları için ilk önemli adımlar atılmıştır.<sup>17</sup>

Yapılan birçok çalışma sonucunda, HM175 hepatit A virusu suşunun MRC-5 insan diploid hücrelerinde pasajlanması ve formaldehid ile inaktive edilmesi ile ilk hepatit A aşısı geliştirilmiştir.<sup>19</sup>

### 2.2. HAV'ın Sınıflandırılması; Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri:

Hepatit A virusu önceleri, biyokimyasal ve biyofiziksel özellikleri açısından enteroviruslar ve kardioviruslara yakınlığı nedeniyle enterovirus tip 72 olarak sınıflandırılmıştır.<sup>16 17</sup> Günümüzde ise; Picornaviridae ailesine ait, Hepatovirus genusu içinde yer almaktadır.<sup>16-18 20-22</sup>

HAV kılıfsız, 27-28 nm çapında; sferik bir yapıya sahiptir. Virusun ince yapısal analizleri ikozahedral simetri gösterir. Tek zincirli bir RNA (Ribonükleik asit) virusudur ve tek bir serotipi vardır.<sup>15 18 20-23</sup>

Aynı aile içindeki diğer virüslere göre asit ortama daha dirençlidir; oda ısısında ve pH:1'de enfeksiyözitesini sekiz saat korumaktadır.<sup>17</sup> Virus zarflı

olmadığı için % 20'lik dietil etere, kloroforma ve %50'lik triklorotifluoroetana dirençlidir.<sup>16-18 21 22</sup> Picornaviridae ailesinin diğer üyeleri 56°C'ye duyarlı iken, HAV ısıya daha dayanıklı olup, 60°C'de bir saat süreyle yapısını korur, 10-12 saatte kısmen, kaynatmakla ise 5 dakika içinde tam olarak inaktive olur.<sup>15-18 20 22</sup> Deneysel çalışmalarda, duyarlı hücrelerde HAV enfektivitesinin 70°C'de 4 dakikada, 80°C'de 5 saniyede, 85°C'de ise derhal tam olarak inaktive olduğu gözlenmiştir.<sup>15 18 21 22 24</sup>

HAV tatlı suda, kaynak suyunda, deniz suyunda, kayalarda, istridyede günler ve aylarca canlı kalabilir.<sup>22</sup> 1.5-2.5 mg/L konsantrasyonlarındaki klorda 15 dakikada inaktive edilebilir. Her ne kadar su dekontaminasyonunda en yaygın olarak klor kullanılıyorsa da, iyodun 3mg/L'lik konsantrasyonunda 5 dakikada inaktive olmaktadır.<sup>16 18 22</sup>

### **2.3. HAV'ın Genom Yapısı ve Replikasyon Stratejisi:**

Hepatit A virus genomu  $2,25 \times 10^6$  dalton molekül ağırlığında, 7478 nükleotitten oluşan tek iplikçikli lineer RNA içerir.<sup>15 18 22</sup> HAV genomu düşük G+C oranına sahiptir (%38).<sup>17 21 22</sup> Virusun protein yapısındaki dört farklı yapıtaşının yinelenmesinden meydana gelen bir kapsid tabakası vardır.<sup>16 17 20-22</sup>

Diğer picornaviruslara benzer şekilde HAV 3 kısımdan oluşur:<sup>22 25 26 27</sup>

1-Genomun yaklaşık olarak %10'unu kapsayan 5' noncoding bölgesi (5'NCR),

2- Kapsid proteinlerinin sentezi için P1, yapısal olmayan proteinlerin sentezi için P2 ve P3, tüm viral proteinlerin sentezini kodlamak için tek bir open reading frame,

3- Kısa bir 3' noncoding bölgesi

HAV midenin asit pH'sına dayanıklı olduğundan gastrointestinal mukozadan geçip karaciğere ulaşır. Hepatositler içerisine reseptöre bağlı endositoz mekanizmasıyla alınır. HAV replikasyonun ilk aşamasında enfekte ettiği hepatosit içinde kılıfından ayrılan RNA, bir yandan viral proteinlerin translasyonu, öte yandan ara replikasyon ürünlerinin transkripsiyonu için kalıp görevini üstlenir.<sup>17 22 27</sup>

Enfekte karaciğerde HAV replikasyonunun çoğunluğu periportal alandaki hepatositlerde oluşmaktadır.<sup>22 27</sup> Karaciğer haricinde diğer insan dokularında da hepatit A'nın replikasyonuna dair kanıtlar mevcuttur. Bununla birlikte fekal-oral

yolun en önemli bulaş yolu olması, gastrointestinal sistemdeki bazı hücrelerin HAV'a duyarlı olduğunu düşündürmektedir. Bazı hayvan deneylerinde orofarinks, tonsiller doku ve ince barsağın üst kısmında virusun replikasyonuna dair kanıtlar elde edilmiştir<sup>18 22 27-29</sup>

#### **2.4. Antijenik Kompozisyonu:**

Büyüme karakteristikleri, nükleotid dizilimi veya coğrafik orijini bakımından en az 20 hepatit A suşu tanımlanmıştır. HM175 (Avustralya) suşu başta olmak üzere CR326 (Costa Rica), MS-1 (New York), LA, SD11 (California), HAS15 (Arizona), MBB (Kuzey Afrika), GBM (Almanya), A-1 (Çin), PA21 (Panama owl monkey suşu) tespit edilen, laboratuvar suşu olarak kullanılan ve hücre kültürlerine adapte edilen suşlardır. Dünyanın farklı bölgelerinden izole edilen viruslarda VP1/2A kavşağı etrafındaki bölgede nükleik asit dizilimi kıyaslamasına göre, hepatit A virusunun dört farklı genotipi insanlardan (I, II, III, VII) ve 3 ilave tipi (IV, V, VI) ise hepatit A benzeri bir hastalık geçirmekte olan maymunlardan izole edilmiştir. Suşlar arasında nükleotid ve aminoasit zincirlerinde yüksek derecede benzerlik mevcuttur.<sup>21 22 27 30</sup>

#### **2.5. Konak Aralığı:**

İnsanların hepatit A virusunun en önemli rezervuarı oldukları kabul edilir.<sup>18 22</sup> Ancak insanlardan deneysel olarak marmosetlere ve daha sonra da şempanzelere virus verilerek enfeksiyon oluşturulmuştur.<sup>22</sup> 1962'de Deinhardt ve ark.<sup>31</sup> insan feçesleri ile inoküle edilmiş şempanzelerde karaciğer fonksiyon testlerinin bozulduğunu göstermiştir. Şempanzelerde, gorillerde, orangutanlarda, şebeklerde, macaque'larda, owl monkeylerde, pig tail maymunlarda, rhesus maymunlarında hepatit A ya karşı antikorlar tespit edilmiştir.<sup>22</sup> Bu, doğada enfeksiyon için bir rezervuar olduğunu göstermekle birlikte bu antikorların düşük titrede olması çapraz reaktif antikorları da yansıtabilir.<sup>22</sup>

#### **2.6. Hücre Kültürü:**

İlk defa 1950 yılında Henle virusu, kıyılmış civciv embriyosunda ve sonra civcivin amniyotik kavitesinde üretmiştir. Daha sonra marmosetlerin karaciğer doku hücrelerinde invitro olarak virus üretilmiş ve fetal rhesus maymunlarının böbrek hücrelerinde çoğaltılmıştır. Takip eden çalışmalarda virus Afrika yeşil maymun böbrek hücrelerinde (AGMK) ve insan diploid akciğer (MRC5) hücre

kültürlerinde üretilmiştir. AGMK'dan türetilen BS-C-1, Vero, BGMK, fetal rhesus kidney (FRhK 4, FR4K6, Frp/3) ya da insan hepatoma hücrelerinde (PLC-PRF-5) replikasyon çalışmaları ile virus üretimi başarılmıştır.<sup>22</sup>

Hepatit A virusu'nun hücre kültürlerindeki majör karakteristikleri şunlardır:<sup>15 18 22 27</sup>

Hücre kültürlerine adaptasyon zorluğu gösterir.

Yavaş büyür.

Primat orijinli hücelere sınırlı kalır.

Sitopatik etki göstermez.

Çok sayıda hücreyi enfekte eder.

Enfekte hücrelerde persistan olarak kalma eğilimindedir.

## 2.7. Epidemiyoloji:

Hepatit A enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olup, gelişmekte olan ülkelerde diğer enterik viruslarda olduğu gibi, çocukluk çağının tipik bir hastalığıdır.<sup>15 18 22</sup> Kalabalık ortam ve kötü hijyenle yakından ilgilidir.<sup>15 18 22 32</sup> Kalabalık koşullar altında özellikle sınırlı temiz su kaynaklarına ulaşım imkanları ve insan dışkısının uzaklaştırılmasındaki yetersizlik yüzünden HAV birçok insanı erken yaşlarda enfekte etmektedir.<sup>15 18 22</sup> Yüksek düzeyde temizlik ve alt yapı hizmetleri olan toplumlarda çocuklar ileri yaşlara kadar virusla karşılaşmadan yaşayabilirler.<sup>15 22</sup> Avusturya'da 18-30 yaş arasında hepatit A antikor varlığı %7'dir.<sup>15</sup>

Birçok ülkede hastalığın insidansı konusunda gerçekçi veri yoktur.<sup>18 22</sup> 1996'da ABD'de yaklaşık 29.000 hepatit A vakası bildirilmiştir.<sup>22</sup> CDC (Centers for Disease Control) her yıl ABD'de yaklaşık 143.000, dünyada ise 1.4 milyon HAV enfeksiyonu görüldüğünü tahmin etmektedir.<sup>22</sup> Hepatit A'nın en düşük insidansı İskandinav ülkelerinde görülür.<sup>15 18 22</sup> İskandinav ülkelerinde 40 yaşın altında prevalans sadece %0.3 olarak raporlanmıştır.<sup>33</sup>

İskandinav ülkelerini Japonya, Avustralya ve bazı Avrupa ülkeleri izlemektedir.<sup>15 18 21 22</sup> Buralarda çocuklarda HAV enfeksiyonları nadirdir ve 50 yaş üstü toplum tabakası muhtemelen çocuklukta enfeksiyondan dolayı seropozitiflerdir.<sup>15</sup> Akdeniz kıyısı, Afrika ve bazı gelişmekte olan ülkelerde yaşayanlarda ise HAV insidansı yüksektir.<sup>21 22</sup>

Yurdumuz ile ilgili bilgiler, Sağlık Bakanlığı verilerine dayanmaktadır. T. C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre, 2002 yılı içinde 10600 hepatit A olgusu bildirilmiş ve bunun 122'sinin Antalya iline ait olduğu belirtilmiştir.<sup>34</sup> Ancak hastalık bildiriminin yetersiz yapılması nedeniyle Türkiye'de yılda 200 bin civarında hepatit A olgusu görüldüğü tahmin edilmektedir.<sup>35</sup>

Yaş spesifik prevalans verilerine göre HAV bulaşı dört farklı yaygınlık şekli gösterir:<sup>35</sup>

1.Model: Sanitasyon ve hijyen koşullarının kötü olduğu Hindistan, Güney Doğu Asya, Alaska ve Güney Amerika kıtasındaki birçok ülke yüksek endemisite bölgelerini oluşturur.<sup>35</sup> Yüksek endemik bölgelerde enfeksiyon sıklığı erken çocukluk döneminde tepe noktasına ulaşır.<sup>15 18 22 35</sup> Ancak bu grupta hastalığın klinik belirtileri sıklıkla gözlenmediğinden düşük hastalık oranları ortaya çıkar.<sup>18</sup> Bu bölgelerde çocukların tümü 9 yaşına gelmeden önce enfekte olmaktadır.<sup>22 35</sup> Yetişkin popülasyon hemen tamamen bağışıktır.<sup>22</sup> Seronegatif erişkinler bu bölgelerde yüksek enfeksiyon ve hastalık riskine sahiptirler.<sup>15</sup> Ancak popülasyondaki yüksek antikor prevalansından dolayı salgınlar nadirdir.<sup>15</sup> HAV enfeksiyonu geçirilme yaşının Hindistan Pune'de 3, Pakistan'da ise 5 olduğu gösterilmiştir.<sup>22 35-37</sup> Ülkemizde de Elazığ yöresinde 1-18 yaşları arasında yapılan bir çalışmada; 6 yaş civarında %72.5, 14 yaş ve üzerinde ise %100 seropozitiflik tespit edilmiştir.<sup>22 35 38</sup> Ülkemizde yaşlara göre HAV prevalansı araştırıldığında ise, genel olarak yapılan çalışmaların sonuçları, Poyraz ve ark.<sup>8</sup> tarafından Sivas'ta yapılan çalışma ile paralellik göstermektedir. Çalışmada, 3-10 yaşta %54.5 seropozitiflik tespit edilirken; bu oran 20 yaşından sonra %95-100 düzeylerine yükselmiştir.<sup>8 22</sup>

Hijyen ve sanitasyon koşullarının düzelmesi, vaka sayısını düşürürken temas yaşını da yükseltmiştir.<sup>22</sup> Ergönül,<sup>12</sup> Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğine 1984-1992 yılları arasında yatırılan hastaların oranı %17.1 iken; 1994-1995 yılları arasında bu oranın %38.8 olduğunu göstermiş ve klinik seyirli hepatit A enfeksiyonunun arttığını vurgulamıştır.

2.Model: Doğu Avrupa ülkeleri, Sovyetler Birliğinden bağımsızlığını kazanmış ülkeler, Arjantin, İspanya gibi bazı gelişmekte olan ülkeler ve gelişmiş olan ülkelerin bazı bölgeleri orta endemisite bölgesini oluşturur.<sup>35</sup> Ülkemiz HAV enfeksiyonu açısından orta endemisite bölgesinde yer alır.<sup>16 35</sup> Orta endemik bölgelerde enfeksiyon sıklığı geç çocukluk, adölesan ve genç erişkin döneminde

tepe noktasına ulaşır.<sup>15 35</sup> Bu bölgelerde HAV bulaşı daha ileri yaşlarda olduğu, dolayısıyla semptomatik hastalık daha fazla olduğu için; rapor edilen hepatit A olgu sayısı yüksek endemik bölgelere göre daha yüksektir.<sup>15 18 35</sup> Hepatit A virusuna duyarlı nüfusun artmasına bağlı olarak, her 5-10 yılda bir gıda ve su kaynaklı epidemiler görülür.<sup>35</sup>

3. Model: Hijyen koşulları iyi olan, ekonomik düzeyin yüksek olduğu Kuzey Amerika, Avustralya, İngiltere, Fransa gibi ülkeler düşük endemisiteli bölgelerdir.<sup>35</sup> Düşük endemik bölgelerde hastalık oranları da düşük görünmektedir.<sup>15 18</sup> Bu ülkelerde çocukluk çağında temas olasılığı azdır.<sup>35</sup> Enfeksiyon genellikle genç erişkinleri etkiler.<sup>15 35</sup> Hastalık kişiden kişiye bulaşır.<sup>35</sup> Hepatit A virusuna karşı duyarlı nüfusun artmasına bağlı epidemik riski vardır.<sup>35</sup> Besin ve su kaynaklı epidemiler de olabilir.<sup>35</sup>

4. Model: Çok düşük endemisiteye sahip Kuzey ve Batı Avrupa ülkelerinde enfeksiyon erişkin yaşlarda görülür.<sup>35</sup> Duyarlı nüfusun artmış olmasına karşın epidemiler nadirdir. Hepatit A, hastalığın endemik olduğu bölgelere seyahat edenler, uyuşturucu bağımlıları, erkek homoseksüeller ve hemofili hastaları gibi risk gruplarında görülmektedir.<sup>15 35</sup>

Yukarıdaki modellerde irdelenen bölgelerde, enfeksiyon yaşı ve bulaş paterni toplu şekilde Tablo 1'de gösterilmiştir.<sup>18</sup>

Tablo-1: Hepatit A virus enfeksiyonuna ait farklı yaygınlık şekillerinin karşılaştırılması

Endemisite	İnsidans	Enfeksiyon yaşı	Bulaş paterni
Yüksek	Düşük-Yüksek	Erken çocukluk	Kişiden kişiye, epidemik sık değil
Orta	Yüksek	Geç çocukluk, adölesan, genç erişkin	Kişiden kişiye, besin ve su kaynaklı epidemiler
Düşük	Düşük	Genç erişkinler	Kişiden kişiye, besin ve su kaynaklı epidemiler
Çok düşük	Çok düşük	Erişkinler	Seyahat edenler, epidemik sık değil

\* Kaynak 18'den alınmıştır.

Erken çocukluk evresinde kazanılan antikorların ileri yaşlarda serumda ya ölçülemeyecek kadar azaldığı ya da kaybolabileceği belirtilmiştir.<sup>39</sup> Ancak endemisitenin yüksek olduğu ülkelerde ileri yaşlardaki antikor pozitifliği, birden fazla karşılaşma ile antikor yapımının devamlı uyarılabileceğini akla getirmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, 60 yaş ve üzerindeki %100 seropozitiflik oranı bunu doğrulamaktadır.<sup>22</sup>

Enfeksiyon bireydeki biyolojik süreçler açısından ele alındığında, virusun enfeksiyonun kuluçka döneminde dışkı ile bol miktarda çıkartılıyor olması bulaşma zincirinin en önemli halkasını oluşturur.<sup>16</sup> Viremi döneminin kısa olması ise, transfüzyon ile bulaşmanın çok az sıklıkta görülmesine neden olmaktadır.<sup>16 20</sup>

Tropikal bölgelerde hastalık bildiriminin en yüksek olduğu mevsim yağmurların bol olduğu dönemlerdir.<sup>16</sup> Ilıman iklimlerde ise, bulaşma başlıca sonbahar ayları ile kış mevsiminin başlangıcında artar.<sup>16 22 40 41</sup> ABD ve Avrupa'da mevsimsel özellikler gözlenmemiştir.<sup>16 22 40</sup> Yurdumuzda ise, hastalığın en yüksek oranda rastlandığı dönem sonbahar ve kış aylarıdır.<sup>16 22 40 41</sup>

Hepatit A enfeksiyonunun meslek (lağım işçileri, çocuk bakıcıları, temizlik işçileri) ve yüksek risk faktörü taşıyanlar (erkek homoseksüeller, intravenöz ilaç kullananlar) dışında cinsiyet ile ilişkisi yoktur.<sup>18 22</sup>

Sosyoekonomik düzey düşüklüğü, kalabalık ortamlarda yaşama, anne-babanın eğitim düzeyinin düşük olması, kırsal bölgede yaşama ile paralel olarak HAV prevalansı artmaktadır.<sup>14 22</sup>

## 2.8. Risk Grupları:

Hepatit A'nın görüldüğü modele göre risk grupları değişse de, konumları nedeniyle bazı grupların hepatit A için yüksek riskli oldukları kabul edilir.<sup>16-18 21 22</sup>

1. Eğitim birliklerinde kalabalık koşullarda yaşayan özellikle alt yapısı yetersiz arazilerde eğitime çıkan askeri personel,
2. Özel bakıma gereksinim gösteren hastaları barındıran kurumlarda, hem hastalar hem de sağlık ve bakım personeli,
3. Yuva ve kreşlerde, hem personel hem de çocuklar,
4. Kanalizasyon işçileri,
5. Damar içi uyuşturucu bağımlıları,
6. Oral-anal seks ilişkilerinin yoğun olduğu eşcinsel gruplar,

7. Hastalık insidansının düşük olduğu ülkelerden, yüksek endemisine gösteren ülkelere seyahat edenler.

## 2.9. Bulaşma Yolları:

HAV'ın bulaşında genel olarak 4 geçiş yolu tespit edilmiştir:

**1. Kişiden kişiye bulaş:** Geçiş genellikle aile içinde olduğu gibi, çok yakın temaslarla sınırlıdır.<sup>22</sup> Aile içi bulaş daha sık olarak çocuklarda görülür.<sup>22</sup> Ev halkındaki ikincil atak klinik olarak %20-50 arasındadır.<sup>42</sup> Günlük temaslarla nadiren bulaşır.<sup>22</sup> Fekal salınım primer olarak kişiden kişiye geçiş şeklidir.<sup>15</sup> Gaytanın bulaştırıcılığı, sarılıktan 14-21 gün önce başlar ve 8 gün sonrasına kadar devam eder.<sup>15 18 21</sup> Bulaşmanın yakın temas ile olması ve inkübasyon periyodunun haftalarca uzun sürmesi hepatit A salgınlarının toplumda yavaş yayılmasına, pik düzeye aylar içinde ulaşmasına ve daha uzun sürede salgının sona ermesine neden olmaktadır.<sup>21 22</sup>

**2. Besinler ve su yoluyla bulaş:** Özellikle gelişmekte olan ülkelerde kanalizasyon sistemlerinin düzensiz olması ve su temininin uygun şekilde yapılamaması bu yolla bulaşı ön plana çıkarmaktadır. Kontamine su, pişmemiş yiyecekler veya piştikten sonra ellenen yiyecekler bulaştırıcıdır. Birçok ülkede çiğ ya da az pişmiş kabuklu deniz ürünlerinin tüketimi enfeksiyon geçişi için önemli bir yoldur. Kontamine sularda yüzmekle de geçiş mümkündür.<sup>16 21 22</sup>

**3. Parenteral bulaş:** Yapılan çalışmalarda çok nadir de olsa HAV'ın kan transfüzyonu ile geçebileceği gösterilmiştir.<sup>15 16 18 21 22</sup> Dündar ve ark.<sup>43</sup> kan donörlerinde HAV-IgM pozitifliğini %0.38 olarak bulmuşlardır. Tekeli ve ark.<sup>22</sup> 200 kan vericisinde yaptıkları çalışmada sadece 4 hastada HAV-IgM pozitifliğini tespit etmişler ve kanla bulaşın %5'in altında olabileceğini vurgulamışlardır. Faktör 8 konsantreleri ile de geçiş gözlenmektedir.<sup>15 18 21 22</sup> Kan transfüzyonuyla düşük oranda geçişin birkaç nedeni vardır:<sup>18 21 22</sup>

- 1- Kanda düşük oranda HAV konsantrasyonu,
- 2- Taşıyıcılığın olmaması,
- 3- Hepatit A'ya karşı oluşmuş antikorların da birlikte transfüzyonu.

Devecioğlu ve ark.<sup>44</sup> tarafından Dicle Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada; kan ve kan ürünü alanlarla, almayanlar arasında HAV (total) seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Kumar ve ark.<sup>45</sup> tarafından yapılan bir çalışmada kemoterapi alan, sık

transfüzyon yapılan hastalarda HAV'ın kontrol grubuna göre bir farklılık göstermediği ve daha önce var olan HAV immünitelerinin bozulmadığı tespit edilmiştir.

**4. Perinatal bulaş:** Viremik durumdaki anne kanıyla plasenta ayrılması sırasında virus fetal sirkülasyona geçebilmekte ya da anne dışkıları ile temas sonucu bebek enfeksiyonu alabilmektedir.<sup>16,21,22</sup>

Hepatit A tükürük ve nazofarengeal sekresyonlardan da izole edilmiş ve bu yollarla da bulaş bildirilmiştir.<sup>46</sup>

Ülkemizde 39 akut viral hepatit A'lı hastada bulaş yolları araştırıldığında %53.9'un da 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.<sup>11,22</sup> Bulaş yolu tespit edilemeyen kişilerin asemptomatik şahıslarla temas sonucu enfeksiyonu aldığı düşünülmektedir.<sup>47</sup>

## 2.10. Patogenez ve patoloji:

Hepatit A virusu hücre kültürlerinde sitopatik etki göstermez.<sup>16,18</sup> Bu nedenle HAV enfeksiyonu sırasında gözlenen karaciğer patolojisi doğrudan virusun sitopatik etkisine bağlanamamaktadır. Hayvan modellerinde HAV-IgM antikorlarıyla karaciğer transaminazlarındaki yükselmenin birlikte ortaya çıkışı, karaciğerdeki hasarda immün yanıtın işe karıştığını göstermektedir.<sup>16,18,21,48</sup> İn vitro koşullarda; virus ile enfekte edilen hücrelerde farklılık görülmediği ve metabolizmalarında da değişiklik olmadığı saptanmıştır. Bu veriler, hücrelerde meydana gelen patolojik farklılaşmalardan immün mekanizmaların sorumlu olduğunu desteklemiş ve in vitro çalışmalarda HAV ile enfekte hücrelerin NK'ların yanı sıra, MHC'ye bağımlı mekanizma uyarınca CD8 sitotoksik T lenfositlerinin hedefi haline geldikleri saptanmıştır.<sup>17</sup>

Kişinin virusla karşılaşması ister oral, ister parenteral yolla olsun inkübasyon süresi aynıdır.<sup>18,21</sup> Karşılaştıktan 1-2 hafta sonra virus karaciğerde bulunabilir ve 3-4 haftaya kadar pik seviyeye ulaşır.<sup>21</sup> Virus hepatositler içinde inkübasyon süresince kısa süren viremiden önce ve dışkı ile atılmadan önce immünfloresan ile gösterilebilir.<sup>21</sup> HAV'ın replikasyonu esas olarak hepatositlerin sitoplazmasında olur.<sup>21</sup> Sinüzoidler yoluyla kana veya safra kanalikülleri yoluyla safraya geçer.<sup>21</sup> Safradan da dışkıyla atılır.<sup>21</sup> Virusun dışkı ile en fazla atıldığı

dönem prodromal dönem ve hepatitin biyokimyasal bulgularından öncedir.<sup>21</sup> İnsanlarda yapılan bir çalışmada, aynı gün içinde alınan dışkı örneğinin serumdan 100 bin kat, serumun ise tükürükten 10 bin kat daha fazla enfeksiyöz olduğu saptanmıştır.<sup>17</sup>

Genel olarak akut viral hepatitlerde karaciğerdeki değişiklikler birbirine benzemektedir.<sup>16 17 49 50</sup> Akut HAV enfeksiyonlu hastaların karaciğer dokularında sık görülen iki bulgu; periportal inflamasyon ve nekrozis ile perivenüler kolestaz'dır.<sup>49</sup> Ayrıca çok belirgin olmayan parankimal değişiklikler (fokal nekroz, kupffer hücre proliferasyonu, asidofilik cisimcikler ve balonlaşma dejenerasyonu) gözlenir.<sup>16</sup> Hepatit B'ye oranla periportal alandaki mononükleer hücre inflamasyonu ve nekroz daha belirgindir.<sup>17</sup> Bazı olgularda periportal alanlardaki hepatositlerdeki fokal nekrozu, kronik hepatitlerin "güve yeniği" nekrozundan ayırmak olanaksızdır.<sup>16</sup> Köprüleşme nekrozu görülmesi fulminan gidişle ilişkilidir.<sup>16</sup> HAV enfeksiyonunda diğer hepatitlere göre kolestatik hepatit daha sık gelişir.<sup>16</sup>

### **2.11. Klinik:**

Hepatit A karaciğerin akut ya da subklinik enfeksiyonudur.<sup>18 21</sup> Enfeksiyonun kliniği değişmesine karşın, genel olarak hafif ve kendini sınırlayan bir hastalıktır.<sup>18 21</sup> Hastalığın şiddetini belirleyen en önemli faktör yaştır.<sup>2 18 21</sup> Çocuklarda hepatit A enfeksiyonu %80-90 sessiz seyreder.<sup>2 21</sup> Yaşla birlikte klinik belirtilerde artar.<sup>2 18 21</sup> Yetişkin hastalarda %70 hepatit A enfeksiyonu semptomatik seyrederken, hastaların %70-80'inde sarılık görülür.<sup>21</sup> Hepatit A'ya bağlı fatalite hızının ortalama binde 1-2 olduğu kabul edilmektedir.<sup>35</sup> Ölüm oranı dikkati çekecek şekilde yaşa bağlıdır.<sup>2 15 18 22</sup> 1970-1974 yıllarında Greenland adalarında meydana gelen salgında 4961 hastadan 17'si (%0.3) kaybedilmiş, 45 yaş üzerinde ölüm oranı %2.1 olarak tespit edilmiştir.<sup>22</sup>

Hepatit A'da yaş ile mortalite arasındaki ilişki, Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo-2: Hepatit A'da yaşa bağlı mortalite\*

Yaş grupları	Vaka sayısı (%)	Ölüm sayısı (%)	Vaka ölüm oranı (1000)
<5	6.165 (5.3)	9 (2.4)	1.5
5-14	22.548 (19.5)	1 (0.3)	0.004
15-29	49.642 (43)	28 (7.3)	0.57
30-49	26.961 (23.3)	67 (17.6)	2.5
>49	10.235 (8.8)	276 (27.4)	27
Total	115.551	381	3.3

\*Viral hepatit inceleme programı, CDC 1983-1989.

Hepatit A, tipik ya da atipik seyredebilir.<sup>16 21 22</sup> Tipik hepatit A üç şekilde görülür; **a) Belirtisiz hepatit A:** Taramalarda HAV antikor pozitifliği ile tanı konur.<sup>21 22</sup> Hastalarda herhangi bir semptom veya bulgu yoktur.<sup>21</sup> **b) Subklinik hepatit A:** Tarama sırasında HAV pozitifliği yanında transaminaz yüksekliği de saptanır.<sup>21 22</sup> **c) Klinik hepatit A:** Laboratuvar değerleri müspetliği yanında klinik belirtiler de vardır.<sup>21 22</sup>

Hepatit A, ikterik veya anikterik seyredebilir.<sup>18 21 22</sup> Enfeksiyonun geliştiği yaşa bağlı olarak ikterik hastaların anikterik hastalara oranı 1/12-3.5/1 arasındadır.<sup>18 21 22</sup>

Viral hepatitte enfeksiyonun seyri; inkübasyon dönemi, preikterik dönem (prodromal dönem), ikterik dönem ve konvalesan dönem olmak üzere dört kategoride incelenebilir.<sup>16 17 51</sup> Enfeksiyon anikterik ve belirtisiz olarak seyredebilir.<sup>51</sup>

**a) İnkübasyon dönemi:** Etkenin alımından enfeksiyon bulgularının ortaya çıkmasına kadar geçen süreye denir. Hepatit A enfeksiyonunun inkübasyon süresi alınan virus miktarı arttıkça daha kısa olmak kaydıyla 15-50 gün arasında (ortalama 30 gün) değişmektedir.<sup>15 17 18 42</sup> Erken semptomlar hafif ve özgün olmadığı için hastalığın inkübasyon süresini saptamak zordur.<sup>17 18 21 22</sup> Hastalığın başlangıcı için en önemli gösterge, idrar renginde meydana gelen değişikliktir.<sup>15 18 22</sup> Çünkü hastaların ilk dikkatini çeken bulgu budur.<sup>22</sup> İnkübasyon periyodunun doza bağlı olarak değiştiği primatlarda gösterilmiştir. En kısa

inkübasyon periyodu 10<sup>6</sup> enfeksiyöz doz verilmesiyle bir haftadan az, en uzun ise bir enfeksiyöz doz verilmesiyle 7 hafta olarak tespit edilmiştir.<sup>18 21 22</sup>

**b) Preikterik (prodromal) dönem:** Prodromal dönem sarılığın başlangıcından önce, 1-7 günlük bir süreci kapsar<sup>16-18 22</sup> Bu semptomlar hastanın doktora başvurmasını gerektirecek veya işinden alıkoyacak derecede ciddi değildir.<sup>18 22</sup> Bu dönemde ateş (38C civarında, nadiren 40C'ye çıkabilir), kırgınlık, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, yorgunluk, miyalji, bulantı ve kusma gibi belirtiler görülebilir.<sup>17 21 22 51</sup> Özellikle yağlı yiyecekler bulantı verir.<sup>17 22</sup> Hastaların sigaraya karşı tiksinti duymaları prodromal döneme ait bir bulgudur.<sup>17 22 37</sup> Hastalık esnasında kilo kaybı yaygındır.<sup>18 22 51</sup> İshal, öksürük, influenza benzeri semptomlar, artralji, artrit ve döküntü gibi atipik semptomlarla da seyredebilir.<sup>18 22 51</sup>

Hastaların büyük bölümünde hepatomegali saptanır (%50-80). Karaciğer sert, kenarları düzenli ve bazen hassas olabilir.<sup>16-18 21 22</sup> Hepatomegalinin takibi önemlidir. Boyutlarındaki hızlı küçülme masif nekrozu düşündürür.<sup>16 17 21 22</sup> Hastaların %4-9'unda splenomegali ve lenfadenopati saptanır.<sup>21 22</sup> Nadir olarak kolestaz gelişmeden de ürtiker görülebilir.<sup>18</sup> Spider nevüs görülebilir ve genellikle konvalesan dönemde kaybolur.<sup>18 21 22</sup>

1988 Şangay epidemisinde 8.647 hastanede yatırılmış olguda kilo kaybı %82, sarılık %84, ateş %76, halsizlik %80, bulantı %69, kusma %47, abdominal ağrı %37, artralji %6 oranında saptanmıştır. Aynı hasta grubunun %87'sinde hepatomegali, %9'unda splenomegali, %3'ünde deri döküntüsü, %2'sinde hafif ödem ve %2'sinde peteşi saptanmıştır.<sup>15</sup>

Türkiye'de bu konu ile ilgili yapılmış iki çalışma Tablo 3'de birlikte gösterilmektedir.

Tablo-3: Türkiye'deki akut hepatit A vakalarında semptomların görülme sıklığı

	Fincancı <sup>52</sup> N=12; Yaş ort. 17	Akbulut <sup>40</sup> n=27; yaş ort. 18
Semptomlar	%	%
Halsizlik-yorgunluk	100	59.3
Sarılık	100	92.6
Koyu renkli idrar	-	74.1
İştahsızlık	-	51.9
Bulantı-kusma	92	66.7-48.1
Ateş	75	22.2
Baş ağrısı	-	-
Karın ağrısı	-	40.7
Açık renkli dışkı	50	7.4
İshal	-	-
Kabızlık	-	3.7
Miyalji	-	-
Artralji	17	7.4
Kaşıntı	42	11.1
Sigaraya karşı tiksinti	-	-
Boğaz ağrısı	-	3.7

**c) İkterik dönem:** Hastalığın ilk spesifik bulgusu olan idrar rengindeki koyulaşmayı sıklıkla , soluk veya kül rengi dışkı izler. Bunlarla beraber mukoza, konjonktiva, sklera ve deride sararma görülür. Klinik olarak sarılık tablosunun oluşumu total bilirubin miktarının 2-4 mg/dl düzeyini aştığının göstergesidir. Ateş varsa, sarılığın ilk birkaç gününde normale döner.<sup>16 17 22 53</sup> Kaşıntı kolestazın sık görülen belirtisidir.<sup>18 22</sup>

**d) Konvalesan dönem:** Hastalığın başlangıcından 2-3 hafta sonra dışkı rengi normale döner. Bu, hastalığın rezolüsyonunu gösteren iyi bir belirtidir.<sup>21 22</sup> Hastalığın süresi değişse de, hastaların çoğu üçüncü haftada kendini iyi hisseder; hepatomegali kaybolur ve karaciğer fonksiyon testleri de normal değerlerine yaklaşır.<sup>18</sup> İyileşme döneminde önce klinik sonra biyokimyasal ve nihayet histolojik düzelme görülür. Klinik iyileşme tipik bir akut viral hepatit olgusunda

yaşa göre değişmek üzere, belirtilerin ortaya çıkmasından 1-8 hafta sonra, biyokimyasal düzelme 3-16 hafta sonra, histolojik iyileşme ise 6-18 hafta sonra görülür.<sup>16 17 21 22</sup>

Yine aynı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmada; akut viral hepatit A'lı hastalarla saptanan klinik bulgular Tablo 4'de bir arada gösterilmektedir.

Tablo-4: Türkiye'deki akut hepatit A vakalarında klinik bulguların oranı

	Fincancı <sup>52</sup> N=12; Yaş ort. 12	Akbulut <sup>40</sup> N=22; yaş ort. 18
Bulgular	%	%
Hepatomegali	58	48.1
Splenomegali	8	3.7
Deri döküntüsü	-	3.7
Hafif ödem	-	-
Peteşi	-	-
Kardiyak aritmi	-	-

Hepatit A'nın klinik seyri her zaman bu tipik bulgu ve belirtilerle karakterize değildir. Bazen atipik süreçler de görülebilir. Atipik seyir %7 oranında görülür.<sup>47</sup> Üç klinik şekli vardır:

a) Kolestatik hepatit A: Kolestaz tüm hepatit formlarında görülebilirse de, en sık hepatit A'da rastlanır ve özellikle erişkin olgularda belirgindir.<sup>51</sup> Akut hepatit atağını takiben, karaciğer fonksiyon testleri normale doğru inerken bilirubin seviyesi yükselir.<sup>22</sup> Uzayan sarılığı ateş, kaşıntı, kilo kaybı ve ishal takip eder.<sup>16 17 22</sup> Serum bilirubin düzeyleri 12-29mg/dl'ye ya da daha yüksek değerlere çıkarken; ALT (alanin aminotransferaz) seviyeleri 500 IU/L'nin altında kalır ve klinik tablo 12-18 hafta kadar sürer.<sup>17 18</sup> Kolestatik formun prognozu iyidir ve hastalar tümüyle iyileşirler.<sup>17 22</sup>

b) Alevlenen ya da uzamış akut hepatit A (relapsing hepatit): Klinik ve biyokimyasal belirtilerin kısmen veya tamamen düzelmesinden 15-90 gün (genellikle 21 gün) sonra tekrar benzer şikayetlerin ortaya çıktığı, transaminaz ve bilirubinlerin yükseldiği, HAV-IgM pozitifliğinin devam ettiği gözlenir.<sup>22</sup> Bazı çalışmacılar serum transaminaz seviyesinin en az %50 azalıp, tekrar %50

oranında artması ve 8 haftadan uzun sürmesini uzamış hepatit olarak değerlendirmişlerdir.<sup>22</sup> Viral hepatite ait bulguların tekrarlaması genellikle ilk semptomlara göre daha hafiftir.<sup>18,51</sup> Relapsın nedeninin muhtemelen kalıcı viral enfeksiyona bağlı devamlı antijenik uyarımla immün mekanizmaların cevabı arasındaki ilişkiye bağlı olduğu bildirilmiştir.<sup>22</sup> Relaps oranları %1.5-18.5 arasında bildirilmiştir.<sup>21,22</sup> Relaps hastalığın seyrini uzatır.<sup>21</sup> Bazı çalışmalarda 14-17 haftaya kadar uzayabileceği belirtilmektedir.<sup>21</sup> Bu dönemde hastalar enfeksiyöz olarak kabul edilirler.<sup>18,21</sup> Tüm vakaların bir yıl içinde klinik ve biyokimyasal olarak iyileştiği gözlenmiştir.<sup>16,22</sup>

c) Fulminan hepatit: Fulminan hepatit, karaciğer işlevlerinin birden ve ağır bir biçimde bozulmasına ya da karaciğer hücrelerinin yoğun nekrozuna işaret eden bir terimdir.<sup>16,17,22</sup> Fulminan hepatit, karaciğer hastalığı belirtilerinin görülmesinden itibaren 2 hafta içinde; subfulminan hepatit ise 2-8 hafta içinde ensefalopatinin ortaya çıktığı durumları belirtir.<sup>16,22</sup> Hepatit A'nın nadir bir komplikasyonudur.<sup>18,22</sup> Çocuklardaki fulminan hepatit vakalarının %20-70'inden HAV sorumludur.<sup>35</sup>

Fulminan hepatit klinikte belirgin karın ağrısı, kusma ve sarılığın artışı takiben hepatic ensefalopati, kanama diyatezi, ve koma gelişimiyle özellenir. Başlangıçta ani ateş yükselmesi görülebilir, karaciğer boyutlarında hızlı bir küçülme, protrombin zamanında uzama, bilirubin düzeyi yükselirken transaminaz düzeylerinde düşme gözlenir.<sup>16,17,21,22</sup> Fulminan hepatit riski 5 yaş altındaki olgularda %0,15 iken; 49 yaş üzerinde %2.7'dir.<sup>2</sup>

**Hepatit A'nın Ekstrahepatik Bulguları:** Hepatit A virusuna bağlı gelişen akut hepatitler; nadiren ekstrahepatik bulgularla da seyredebilir.<sup>18,21</sup> Ekstrahepatik semptomlar uzayan hepatit A enfeksiyonlarında daha çok görülür.<sup>54</sup> Bu bulgular içinde taşsız kolesistit, interstisiyel nefrite sekonder akut böbrek yetmezliği, akut pankreatit, reaktif artrit, plevral ve perikardial efüzyon, bradikardi, elektrokardiyogramda PR uzaması, hafif T dalgası çökmesi, otoimmün trombositopenik purpura, aplastik anemi, hemolitik anemi, saf eritroid aplazisi, agranulositoz, Guillain-Barre sendromu, postviral ensefalit, transvers myelit, rubelliform döküntüler, vaskülit ve kriyoglobulinemi sayılabilir.<sup>18,21,22,54</sup> Ekstrahepatik lezyonların patogenezinin 'immün mediated' mekanizmalar aracılığı ile indirekt ve virusun sitopatik etkisi ile direkt olduğu kabul edilir.<sup>54</sup> Bu değişiklikler konvalesan dönemde hızla iyileşirler.<sup>18,21</sup>

## 2.12. Tanı:

Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulgularıyla tanı konur. Anamnez ve fizik muayene bulguları diğer akut viral hepatitlerden farklı değildir.<sup>18 21 22</sup>

### Laboratuvar Bulguları;

a) Genel laboratuvar bulguları: Genel olarak tipik akut viral hepatitli hastada normal ya da hafifçe düşmüş parçalı lökosit sayısı ve nispeten lenfosit vardır.<sup>21 22</sup> Atipik mononükleer hücreler görülebilir ancak; genellikle total lenfosit sayısının %10'undan azdır.<sup>21 22</sup> Beyaz küre 12.000/mm<sup>3</sup>ün üzerinde ise hastalığın daha ciddi bir formu olabilir.<sup>21 22</sup> Nadiren agranülositoz, trombositopeni, pansitopeni ya da aplastik anemi görülebilir.<sup>17 21 22</sup> Herhangi bir kanama komplikasyonu olmaksızın minör pıhtılaşma bozuklukları ve fibrinojen düzeylerinde azalmalar ortaya çıkabilir.<sup>21 22</sup> Pıhtılaşma faktörlerindeki ileri derecede azalmalar fulminan hepatitin göstergesidir.<sup>16 21 22</sup>

b) Karaciğer hasarı sonucu ortaya çıkan bulgular: Akut viral hepatitli hastalarda serum bilirubinleri, aspartat aminotransferaz (AST), ALT, alkalin fosfataz (ALP),  $\gamma$ -glutamil transferaz (GGT) değerlerinde yükselmeler olur.<sup>16 17 21 22 50</sup> ALT ve AST hepatosellüler hasarın en duyarlı göstergeleridir.<sup>16 18 21 22</sup>

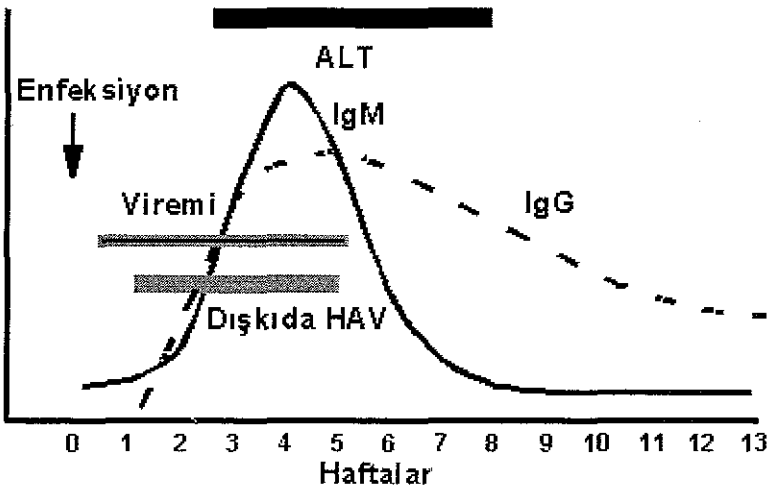
Hepatositte AST mitokondria (%80'i) ve sitozolde (%20) bulunur.<sup>16 22</sup> ALT ise sitozolle sınırlıdır.<sup>16 22</sup> Viral hepatitlerde enflamatuvar yanıt genellikle plazma membranına yönelik olduğu için ALT AST'den daha çok yükselir.<sup>16 20</sup> Yani başka bir deyişle AST/ALT oranı (deRitis oranı) 1'den küçüktür.<sup>16 22</sup> AST ve ALT'deki yükselme düzeylerine bakılarak hastalığın sonucu hakkında bir öngörude bulunulamaz.<sup>16</sup> Transaminazlardaki artış genellikle prodromal dönemde başlar ve klinik belirtilerin başlamasından 3-10 gün sonra doruk düzeylere ulaşır.<sup>16 22 27</sup> Hepatit A'da diğer viral hepatitlere göre transaminaz düzeyleri daha yüksek olarak saptanır.<sup>16 17</sup> Serum ALT değerleri 400-2000 IU/L düzeylerindedir.<sup>16 17 22</sup> GGT ve ALP düzeyleri normalin iki katını aşmaz.<sup>16 22</sup> Albümin'in plazma konsantrasyonu prognoz ve tedavide önemli bir yol göstericidir ancak; yarı ömrü 2-3 hafta kadar uzun olduğu için seviye düşüşü geç anlaşılır.<sup>22</sup> Plazma yarı ömrü 5 saat olan prealbümin akut karaciğer hasarında protein sentezi hakkında daha tanı koydurucu olabilir.<sup>20 22</sup> Prealbümin düzeyi düşüklüğü çocukluk çağı viral hepatitlerinde tanısal amaçlı kullanılabilir.<sup>22</sup>

Total serum bilirubin düzeyleri genellikle 10 mg/dl'nin altındadır. Bazı olgularda 20 mg/dl ya da daha yüksek değerlere çıkabilir.<sup>16 17</sup> Doruk düzeylere 1-2 haftada ulaşır. Normal düzeye düşüşü yavaşdır ve genellikle 6 haftayı bulur.<sup>16 17</sup>

c) Özgül tanı: HAV enfeksiyonunda özgül tanı ya virus ya da antijenlerinin veya özgül antikor yanıtının varlığının gösterilmesi ile konur.<sup>16 22</sup>

Virus partiküllerinin gösterilmesinde immün elektron mikroskopi yöntemi kullanılır.<sup>16 21</sup> Hepatit A antijeninin gösterilmesinde ELISA (enzyme-linked immünosorbent assay) ve RIA (radioimmünoassay), HAV RNA'sının gösterilmesinde in situ hibridizasyon ve HAV-PCR (hepatit A virusu polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemleri kullanılmaktadır.<sup>16 21 22</sup> Ama gerek HAV izolasyonu gerekse viral antijenin ya da RNA'nın gösterilmesi karmaşık, ayrıntılı, pahalı yöntemlerdir ve standardize edilmemişlerdir.<sup>16</sup> Bu nedenle günlük uygulama bakımından tanıda bu yöntemler uygun değildir ve kullanılmamaktadırlar.<sup>16 55</sup>

Akut hepatit A'nın spesifik tanısı sıklıkla hepatit A'ya karşı gelişen IgM'lerin saptanmasıyla konur.<sup>18 22 55</sup> Enfeksiyonun alınmasından birkaç hafta sonra HAV-IgM antikorları ortaya çıkar ve genellikle 6 ay içinde kaybolur.<sup>16</sup> Ancak hastaların % 20'sinde 12 aya kadar pozitif kalabilir.<sup>16 21 22</sup> Olguların %85'inden fazlasında HAV-IgM'nin kayboluşundan önce ya da aynı dönemde karaciğer enzimleri de normale döner.<sup>16</sup> HAV-IgG aynı şekilde enfeksiyondan birkaç hafta sonra pozitifleşmeye başlar ancak yüksek titrelere ulaşması HAV-IgM'nin titrelerinin düşmeye başlamasından sonradır.<sup>16</sup> Ömür boyu pozitif kalır, bağışıklıktan sorumludur.<sup>16 17 55</sup> Bu bulgular şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil-1: HAV enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar bulgularının seyri

Son yıllarda tükürükte HAV-IgG' yi ölçen enzyeme immünoassay (EIA) testi geliştirilmiştir. Testin sensitivite ve spesifitesinin %99 olduğu kabul edilmektedir. Bu test invazif olmadığından çocuklarda aşılama öncesi ve sonrasında immüniteyi saptamak için kolaylıkla kullanılabilir.<sup>22 29</sup> Oba ve ark.<sup>56</sup> ELISA yöntemini kullanarak tükürükte HAV antikorlarını araştırdıkları bir çalışmada; sensitiviteyi HAV-IgM için %100, HAV-IgA için %80.8, total antikorlar için ise %82.1; spesifiteyi ise tümü için %100 olarak bulmuştur ve Hepatit A salgınlarının izlenmesinde kolay ve yararlı bir yöntem olabileceğini vurgulamıştır.

HAV-IgA antikorları ise IgM ile birlikte oluşur ve ikinci ayda pik yapar. Yaklaşık iki yıl içinde kaybolur.<sup>22 27</sup>

### 2.13. Tedavi:

Özgül bir tedavisi yoktur.<sup>16 18 21 22 53</sup> İstirahat önerilir ve hastalar belirli periyotlarla takip edilir. Ancak günlük kişisel etkinliklerin yasaklanmasına gerek yoktur.<sup>16 22</sup> Akut viral hepatitli hastaların büyük bölümünün hastaneye yatırılmaları gerekmez.<sup>16 22 27</sup> Fulminan hepatit, koagülopati ve ensefalopati gibi komplikasyonları olan; karın ağrısı, inatçı bulantı-kusma semptomları olan ve bilirubin ve transaminaz değerleri çok yüksek olan hastalar hastaneye yatırılarak takip edilirler.<sup>16 21 22 27</sup> Karaciğerde metabolize edilen ilaçlar ve alkol kullanmaması önerilir.<sup>21 22</sup>

Özel bir diyeteye gerek yoktur; ancak diyet yeteri kadar protein (1g/kg) ve kalori (30-35 cal/kg) içermelidir.<sup>16 21 22 27</sup> Kortikosteroidlerin, antibiyotiklerin, immün serum globulinin (ISG), antioksidan bileşiklerin akut viral hepatit tedavisinde yeri yoktur.<sup>16 17 21 22</sup> Kolestatik formda, kortikosteroidlerle semptomatik iyileşme sağlanabilir.<sup>18 21</sup> Yine kolestatik formda ursodeoxycholic asid kullanımının hastalığın seyrini etkilememesine rağmen, kolestatik belirtileri önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir.<sup>22</sup> Protrombin zamanı uzun olan hastalara 3 gün üst üste 10 mg K vitamini verilmelidir.<sup>16 17 22</sup>

Antiviral ilaçlardan amantadin, ribavirin, glukozamin, protamin, atropin ve alfa interferonun ( $\alpha$ -IFN) HAV replikasyonunu inhibe ettiği in vitro deneylerle gösterilmiştir; özellikle amantadin, ribavirin ve  $\alpha$ -IFN'nin ağır seyreden ve rekürren hepatit A olgularında kullanımı önerilmektedir. Fulminan hepatitlerde ise, prostoglandin E ve  $\alpha$ -IFN ile olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Ancak bildirilmiş kontrollü çalışmalar yoktur.<sup>16 17</sup> Karaciğer transplantasyonu ile de

fulminan hepatitte başarılı sonuçlar alınmıştır.<sup>16 47</sup> Arjantin'de yapılan bir çalışmada fulminan hepatitte KC transplantasyonu sonrası 1 yıllık survey %64 olarak bildirilmiştir. Bu da tek başına medikal tedaviden sonraki %43'lük surveyden daha iyidir.<sup>47</sup>

#### 2.14. Korunma ve Bağışıklama:

A tipi viral hepatitin önlenmesi amacıyla, bir yandan virusun bulaş olasılığının ortadan kaldırılması, öte yandan tüm dünyada sayıları gittikçe artan seronegatif bireylerin bağışıklama yoluyla dirençli hale getirilmeleri için çalışmalar yapılmaktadır.<sup>17</sup> Özgül bir tedavisinin olmaması nedeniyle en etkili yaklaşım korunmadır.<sup>16 17</sup> HAV'ın esas bulaş yolunun fekal-oral yol olması nedeniyle virusun yiyecek, su ve çevreyi kontamine etmesinin önlenmesi en önemli kontrol yöntemidir.<sup>16 22 27</sup> Hijyenik yaşam, el yıkama ve gıda satıcılarının kontrolü toplum yayılımını önlemede önemlidir.<sup>22</sup> Uzun dönemde alt yapının düzeltilmesi yanında eğitim ile kişisel temizlik anlayışının kazandırılması ve çevre temizliğinin sağlanması ile hepatit A kontrol altına alınabilir.<sup>22</sup> Nozokomiyal enfeksiyonlar nadir görülmektedir.<sup>22</sup> Sağlık personeli HAV açısından risk altında değildir.<sup>22</sup>

Öte yandan, özgül korunma açısından son yıllara dek uygulamada tek seçenek olan pasif özgül korunma (ISG) yanında, simdiler de, aktif özgül korunma (aşılama) olanağının da varlığı HAV enfeksiyonu bulaşma zincirini denetim altına almakta önemli bir aşama olarak ortaya çıkmaktadır.<sup>16</sup>

**Pasif bağışıklama:** ISG, daha önceden hepatit A'ya karşı immünite geliştirmiş kişilerden elde edilir.<sup>22</sup> Plazma yarı ömrü 14-24 gündür.<sup>22</sup> Kısa zamana kadar hepatit A'ya maruz kalmış ya da maruz kalma olasılığı bulunan kişilerde esas kullanılan ISG idi.<sup>15 18</sup> Fakat yüksek riskli toplumlarda ISG epidemileri önlemede yeterli değildir.<sup>15 18</sup> İnaktive hepatit A aşılarının bulunmasından sonra temas öncesi ISG kullanımı azalmıştır.<sup>15</sup> Bununla beraber ISG hala temas sonrası profilakside tavsiye edilir.<sup>15 18</sup> Küçük topluluklarda hepatit A'nın yayılımını ve salgınları sınırlar.<sup>15 18</sup> Temastan sonraki iki hafta içinde kullanılırsa, klinik hastalığın şiddetini azaltır veya hastalığı önler.<sup>15 17 18 22</sup> ISG dozu 0.02-0.06 mL/kg intramusküler tek dozdur.<sup>15 16 18 22 57</sup> Düşük doz 3 ay, yüksek doz 6 aya kadar korur.<sup>15 18</sup> Doza bağlı olmak üzere % 90-100 oranında koruyucudur.<sup>22</sup> Aşılanmamış olan 2 yaşın altındaki çocuklarda temas varsa özellikle ISG kullanılır.<sup>15 18</sup>

ISG ile temas öncesi profilaksi endemik bölgeye gidecek duyarlı kişiler için önerilmektedir.<sup>16 18</sup> Temas sonrası profilaksi ise hepatit A'lı kişilerin yaşadığı aile bireyleri ve cinsel partnerleri için önerilmektedir.<sup>16</sup>

Hepatit A'ya karşı tavsiye edilen profilaksi şemaları aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir (Tablo-5, Tablo-6)

Tablo-5: Temas öncesi profilaksi

Yaş	Temas süresi	Tavsiye edilen profilaksi
<2	Kısa süreli (<3 ay)	IG 0.02 ml/kg
<2	3-5 ay	IG 0.06 ml/kg
<2	>5 ay	IG 0.06 ml/kg her 5 ayda bir tekrar
>2	Kısa yada uzun süreli	HAV aşısı HAV aşısı+IG (temas 2 haftadan önce bekleniyorsa) IG (Eğer aşı kontrendike ise veya istenmiyorsa)

\*Kaynak 15'den alınmıştır

Tablo-6: Temas sonrası profilaksi

Temastan itibaren geçen süre	İleride temas olasılığı	Tavsiye edilen profilaksi
<2 hafta	Yok	IG 0.02 ml/kg
<2 hafta	Var	IG 0.02 ml/kg+ HAV aşısı
>2 hafta	Yok	Hiçbiri
<2 hafta	Var	IG 0.06 ml/kg karşılaşma esnasında her 5 ayda bir tekrarlanır. (2 yaşından sonra)
>2 hafta	Var	HAV aşısı

\*Kaynak 15'den alınmıştır

ISG'nin bazı istenmeyen etkileri de gelişebilir. İnjektasyon yerinde duyarlılık, hafif ateş, miyalji, letarji görülebilir. Anafaktik reaksiyonlar çok nadirdir.

İSG, gama globuline alerjisi olduğu bilinen kişilerde ya da anti-IgA antikorları saptananlarda kontrendikedir.<sup>17</sup>

**Aktif bağışıklama:** HAV seroprevalansının ülkelerin kalkınmışlık derecesi ile ilintili olmak üzere azalıyor olması (duyarlı kişi sayısının giderek artması) gelişmiş ülkelerde HAV enfeksiyonunun ileri yaşlara kayması (daha ağır klinik hastalık), orta endemisite kuşağında çocuklar için az da olsa fulminan hepatit riskinin sürüyor olması ve nonendemik bölgelerden endemik bölgelere gezilerin artması HAV enfeksiyonuna karşı korunmada aktif bağışıklamanın önemini ortaya koymaktadır.<sup>16</sup> Hepatit A aşısını aşı programına alan ilk ülke İsrail'dir.<sup>58</sup> Enfeksiyöz virusun ya da onun komponentlerinin kişiye verilerek aktif immün cevabın uyarılması ile antikor üretimi oluşturulmaya çalışılır.<sup>22</sup> Günümüze kadar inaktif, attenüe ve kombine olmak üzere 7 tip aşı geliştirilmiştir.<sup>22</sup>

a) İnaktif aşılar: HAV enfeksiyonlarına karşı ilk aşı çalışmaları 1970'li yılların sonunda başlamıştır.<sup>16 17</sup> İlk hepatit A aşısı, 1978'de Provost ve Hilleman'ın marmosetleri HAV'la enfekte etmeleri, bu marmosetlerin karaciğerinden ekstrakte ettikleri virusu formalinle inaktive ederek, duyarlı marmosetlere verdiklerinde antikor cevabının uyarıldığını görmeleri ile geliştirilmiştir.<sup>17 22</sup> Bu çalışmaları aşı üretimini artırmak ve daha ucuza mal etmek için HAV'ın çeşitli hücre kültürlerinde üretilmesi izlemiştir.<sup>17 22</sup> HM-175 hepatit A virusu suşu Avusturalya'daki epidemide bir ailenin dışkısından izole edilmiştir, daha sonra marmoset tipi maymunlara bulaştırılıp çok sayıda pasajlar alınarak elde edilen MRC-5, önce insan diploid hücrelerinde üretilmiş, sonra da formaldehid ile inaktive edilerek 1992 yılında piyasaya verilmiştir.<sup>16 59</sup> Günümüze kadar lisans almış ve almak üzere bulunan 5 inaktif hepatit A aşısı mevcuttur.<sup>19 22</sup> Havrix<sup>TM</sup> ve Avaxim<sup>TM</sup> prezervatif olarak polyanethanol içerirken, Vaqta<sup>TM</sup> içermez.<sup>15</sup> Epaxal diğerlerinden farklı olarak alüminyum hidroksit içermez.<sup>15 16 19 22</sup>

İnaktif hepatit A aşıları 2-8°C'de saklanmalı, dondurulmamalı, ışıktan korunmalı, dilüe edilmemeli, diğer aşularla aynı enjektörde karıştırılarak verilmemelidir.<sup>22</sup>

İnaktive hepatit A aşısı için önerilen dozlar ve uygulama şeması Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo-7: İnaktive hepatit A aşısı uygulama şeması

Yaş	Aşı	Doz	Volüm(ml)	Doz Sayısı	Uygulama şeması
2-18	Havrix	360 EU	0.5	3	0,1 ve 6-12 ay
	Havrix	720 EU	0.5	2	0 ve 6-12 ay
	Vaқта	25 ünite	0.5	2	0 ve 6-12 ay
>15	Avaxim	160 antijen ünitesi	0.5	2	0 ve 6-12 ay
>18	Havrix	1440 EU	1.0	2	0 ve 6-12 ay
	Vaқта	50 ünite	1.0	2	0 ve 6-12 ay

\*Kaynak 15'den alınmıştır

HIV (+) olanlara ve KC yetmezliği olanlara yetersiz antikor cevabından dolayı daha yüksek dozlarda aşı yapılması önerilmektedir.<sup>21 22</sup>

İnaktif hepatit A aşısının antikor üretiminin dışında, HAV spesifik T hücre proliferasyonunu ve gamma IFN üretimini de sağladığı tespit edilmiştir.<sup>22</sup> Formalinle inaktive aşilar, viral kapsid antijenleri ve viral partiküller içerir. İmmünojenik potansiyel kapsid antijenlerine bağlıdır.<sup>22</sup>

Aşı üretimi sırasında kullanılan metotların farklı olması nedeniyle farklı aşilar içindeki antijen miktarını karşılaştırmak mümkün değildir.<sup>15</sup>

Flehming ve ark.<sup>60</sup> tarafından GBM ve HM175 ile hazırlanan iki inaktif aşının karşılaştırılmasında; GBM suşu ile 2 haftada daha yüksek antikor titreri elde edildiği, ancak bu farkın daha sonraki haftalarda kaybolduğu saptanmıştır.

**b) Attenue aşilar:** Farklı düzeylerde attenue edilmiş birçok HAV suşu geliştirilmiştir ve marmosetler, şempanzeler ve gönüllü insanlarda denenmiştir.<sup>16 22</sup> Attenuasyon, hücre kültürlerinde 32-35 °C'lerde ardışık pasajlarla gerçekleştirilmektedir.<sup>16 22</sup>

Canlı attenue aşı çalışmalarında aşının veriliş yolu enjeksiyondur. Gerçekte oral yolla aşı verimi tercih edilen yoldur. Ancak bu yolla yapılan çalışmalarda antikor yanıtı sağlanamamıştır.<sup>21 22</sup>

Attenue HAV aşiları açısından insanlarda en geniş kapsamlı çalışmalar Çin'de gerçekleştirilmiştir.<sup>16 22</sup> HAV H2 suşu ile hazırlanmış aşı subkütan yol ile verildiğinde inokülasyondan 4 hafta ve 12 ay sonra sırasıyla %97.5-%90.6

bulunmuştur. Yine de aşılanmış kişilerin serumlarından elde edilen immünglobulin preparatları bir şempanzeyi hepatit A virusuna karşı korumuştur.<sup>15</sup>

### **2.16. İmmüitenin Süresi:**

Önerilen şemaya göre (0 ve 6-12. aylarda) yapılan aşılama her ne kadar doğal enfeksiyonun yarattığı antikor düzeyinden düşük de olsa, yüksek düzeyde antikor yanıtı oluşturmaktadır.<sup>15</sup> Yapılan bir çalışmada; iki doz aşılamadan sonra olgular 6 yıl boyunca izlenmiş olup, 6 yıl sonunda koruyucu düzeyde antikor bulunduğu tespit edilmiştir.<sup>64</sup> Rapel dozundan sonra matematiksel hesaplamalara göre 24-47 yıllık koruyucu antikor düzeylerinin devam edeceği öngörülmektedir.<sup>15 22</sup>

### **2.17. Aşı Endikasyonları:**

2 yaş veya üzerinde olan, hepatit A ile temas riski yüksek olan ve önceden antikorunu bulunmayan herkese önerilmektedir.<sup>15 18 19</sup> Eğer çocuklar öncesinde yüksek endemik bir bölgede yaşamamışlarsa veya temas öyküsü yoksa aşılama öncesinde tarama yapmak maliyet-etkin değildir.<sup>15 18</sup> Yöresel epidemiyolojik duruma bağlı olarak hepatit A antikor pozitifliği ihtimali %50 nin üzerinde olan erişkinlere tarama yapılabilir.<sup>15 18 22</sup> Öncesinde antikorunu olan kişilerin aşılanması herhangi bir risk taşımamaktadır.<sup>15 18</sup>

Hepatit A enfeksiyonlarının yarısı herhangi bir risk faktörü olmayan bireylerde görüldüğü için sadece yüksek riskli grupların aşılanma stratejisi hastalık insidansını azaltmaya yetmeyecektir.<sup>65 66</sup> Amerikan İmmünizasyon Komitesi'nin önerisine göre; Hepatit A hızının ulusal ortalamadan en az 2 kat fazla olduğu bölgelerde yaşayan çocuklar rutin olarak aşılanmalıdır.<sup>65 67</sup>

Temas öncesi aşılama endikasyonları:

1) HAV'ın endemik olduğu bölgelere yolculuk edenler:<sup>15 68</sup> Avustralya, Kanada, Japonya, Yeni Zelanda ve Batı Avrupa ile İskandinavya dışındaki ülkelere seyahat edenlere profilaksi önerilmektedir.<sup>67</sup> Afrika'ya, Asya'ya ve Güney Amerika'ya seyahat eden Avrupalılarda o bölgede kaldıkları her ay için 1000 kişiden 3'ünde HAV enfeksiyonu söz konusu iken, oranın bölgesel şartları ile yaşayanlarda her ay için 1000 kişiden 20'sinde HAV enfeksiyonu görülür.<sup>15</sup> İsveç'te 1985-1990 yılları arasında yolculukla ilintili hepatit A vakalarının sayısı yaklaşık yılda 140 vaka olarak sabit kalmıştır. Bununla beraber İsveç'teki toplam vakalara olan orana bakıldığında yolculuğa bağlı vakalar bu süre boyunca

%20'den %55'e yükselmiştir ve yolculuk yapmak İsveç'te hepatit A'nın tek büyük sebebi haline gelmiştir.<sup>15</sup>

2) Askeri personel<sup>15 18</sup>

3) Yüksek hepatit C prevalansı olan popülasyonlar: Kronik hepatit C olanlar HAV ile enfekte olduklarında %40 oranında fulminan hastalık gelişebilir.<sup>15</sup>

4) Yüksek riskli etnik veya coğrafi popülasyonlar: Çoğu yerli Amerikan veya Alaska toplumlarında siklik hepatit A epidemileri görülmektedir ve sürekli bir endemik problem yaşanmaktadır.<sup>15 18</sup>

5) Erkek homoseksüeller: Amerika'da rapor edilmiş hepatit A vakalarının %3,8'ini homoseksüel erkekler oluşturmaktadır.<sup>15 18</sup>

6) IV ilaç kullananlar: Bunlarda muhtemelen aynı enjektörü kullanma sebebi ile viremik olan bireylerden geçme şeklinde bulaş olmaktadır.<sup>15 18 42</sup>

7) Düzenli olarak kan veya plazma ürünü alanlar: Kan transfüzyonu ile veya plazma ürünleri ile hepatit A bulaşma riski oldukça azdır ama ikisiyle de bulaş rapor edilmiştir.<sup>15 18</sup> Örneğin Faktör 8 alanların çoğu hepatit B veya C ile enfekte olmuştur. Bu yüzden onları karaciğere zarar verecek bir başka ajana maruz bırakmamak gerekir.<sup>15 18</sup> Günümüzde bu kan ürünleri ısı veya çözücülerle viral inaktivasyon basamaklarından geçmektedir. Ancak HAV organik çözücülere dirençlidir ve ısıya da göreceli olarak dirençlidir.<sup>15</sup> Virus inaktivasyonu için tercih edilen metod pastörizasyon, buhar tedavisi yada psoralen/ultraviyole A tedavisidir.<sup>42</sup>

8) Yüksek risk altında olan meslek grupları: Potansiyel hepatit A temasına açık olan bazı meslek grupları risk altındadır. Örneğin bakımevi personelleri, özellikle de tuvalet eğitimi almamış çocuklarla çalışanlar. Bu bakımevleri geçmiş yıllarda salgınların odağı olarak tespit edilmişlerdir.<sup>15 18</sup> Araştırma laboratuvarında HAV ile çalışanlar, insan dışı memelilerle temasta olanlar, kanalizasyon işçileri de risk altındadır.<sup>42 67</sup> Sağlık personeli yüksek risk altında değildir. Eğer toplumda yaygın hepatit A vakaları varsa sağlık çalışanları da temas ihtimali artacağı için aşılanmalıdır.<sup>15 18</sup>

Enfeksiyon için yüksek risk taşımasa bile enfekte olduğu zaman bazı özel riskler taşıyacak olan kişilere de aşı önerilmektedir. Etiyolojisi ne olursa olsun kronik karaciğer hastalığı olanlar aşılanmalıdır. Bunlarda kronik karaciğer hastalığı üzerine süperpoze olan HAV enfeksiyonu daha ciddi seyredebilir ve

ölümle sonuçlanabilir.<sup>15 18</sup> Gıda üreticileri kendileri risk altında değildirler, ancak enfekte olduklarında bulaştırıcı oldukları için aşılınmaları gerekir.<sup>15 18</sup>

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Antalya ili merkezinde yaşayan 555 çocuk alındı. Örneklem sayısı HAV-IgG seroprevalansının bilinmediği kabul edilerek belirlenmiştir. Hastalık prevalansının kesin olarak bilinmediği durumlarda beklenen en yüksek prevalans hızı %50, kabul edilen örnekleme hata sınırı %5 olarak alındığında örnekleme alınacak kişi sayısı en az 385'tir.<sup>69</sup> Bütçe çerçevesinde mümkün olduğunca geniş örneklem sağlayabilmek amacıyla 555 çocuk seçilmiştir. Bu çocukların yaklaşık %10'una ulaşılamayacağı ya da ailelerinin çalışmaya onay vermeyeceği öngörülmüştür.

Antalya ili merkezi kırsal, kentsel ve gecekondulu olmak üzere 3 bölgeye ayrılmaktadır. Antalya il sağlık müdürlüğünün verilerine göre nüfusun %10.17'si kırsal, %89.83'ü kentsel alanda yaşamaktadır.<sup>34</sup> Kentsel alanda yaşayanların yaklaşık olarak üçte birini gecekonduda yaşayanlar oluşturmaktadır.

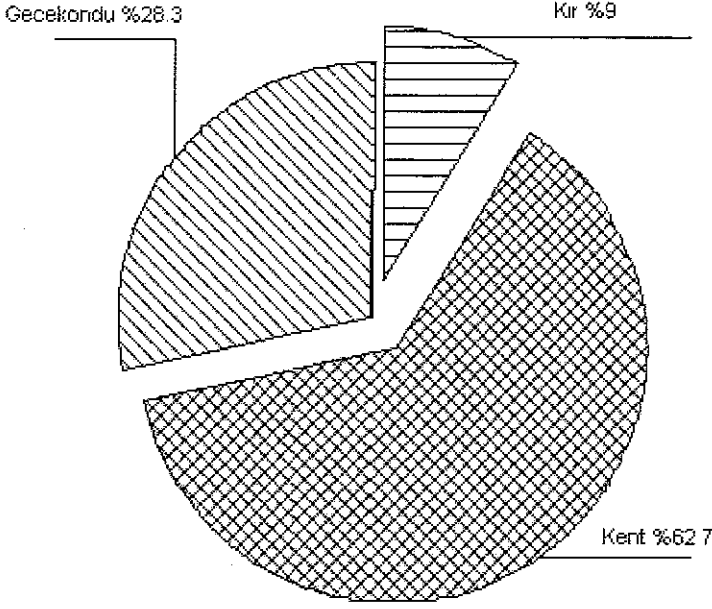
Yapmış olduğumuz bu çalışmada sağlık ocakları kır, kent, gecekondulu bölgesinde bulunmalarına göre 3 gruba ayrılmış, her bir bölgeden bir sağlık ocağı kura yöntemiyle belirlenmiştir. Kurada kırsal bölgeyi temsilen 10 nolu sağlık ocağı (1. bölge), kentsel bölgeyi temsilen 2 nolu sağlık ocağı (2. bölge) ve gecekondulu bölgesini temsilen 7 nolu sağlık ocağı (3. bölge) çıkmıştır.

1.Bölge: Bu bölgeyi oluşturan yerleşim birimleri kentin dışında yer alan kırsal alanı içermekte ve yerleşik halkın büyük çoğunluğu tarımla uğraşmaktadır. Bu bölgenin sosyoekonomik durumu kötü, çevre şartları ve alt yapısı bozuktur.

2.Bölge: Bu bölge Antalya kentinin merkezinde yer almakta ve yerleşim birimlerini apartman tipi binalar oluşturmaktadır. Bölge halkının sosyoekonomik durumu, çevre ve altyapı şartları diğer iki bölgeye göre daha iyidir.

3.Bölge: Buradaki yerleşim birimlerinin hemen hemen tamamını gecekondulu tipi evler oluşturmaktadır. Bu bölge halkının sosyoekonomik düzeyi iyi değildir. Plansız yerleşim sonucu altyapı ve çevre şartları da bozuktur. Bölge halkının önemli bir kısmını Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden göç etmiş olan kişiler oluşturmaktadır. Bu bölgenin bir başka özelliği ise; diğer iki bölgeye göre aynı evde yaşayan kişi sayısının daha fazla olmasıdır.

Her bölgeden çalışmaya alınacak çocuk sayısı Antalya ili dağılımı göz önünde bulundurularak belirlenmiştir. Buna göre örneklem grubunun %9'u kırsal, % 62.7'u kentsel ve %28.3'ü gecekondulu bölgesinden seçilmiştir (Bkz. Şekil-2).



Şekil-2: Çalışmaya alınan olguların bölgelere göre dağılımı

Her yaş grubundan alınacak çocuk sayısı o bölgenin yaş grubu yüzdesine göre belirlenmiştir. Ev halkı tespit fişlerinden o bölgede yaşayan 1-15 yaş grubundaki tüm çocuklar saptanmış ve rastgele örnekleme yöntemi ile örneklem grubu belirlenmiştir. Her çocuk için seroprevalansa etki eden faktörleri değerlendirmek amacıyla anket doldurulmuştur. Ankette; çocuğun eğitim durumu, aşılama durumu, yaşadığı evdeki kişi sayısı, evdeki kişilerin yaş grubu, eğitim durumları, evdeki su kaynağı (şebeke, tanker, kuyu, akarsu), tuvaletin türü (ev içi, ev dışı), kanalizasyon varlığı, kendisinde veya ailesinde sarılık öyküsü, göç öyküsü, dışardan beslenme öyküsü sorgulanmıştır.

HAV aşısı uygulananlar ile kan ve kan ürünü alma öyküsü bulunanların çalışmaya alınmaması planlanmıştır.

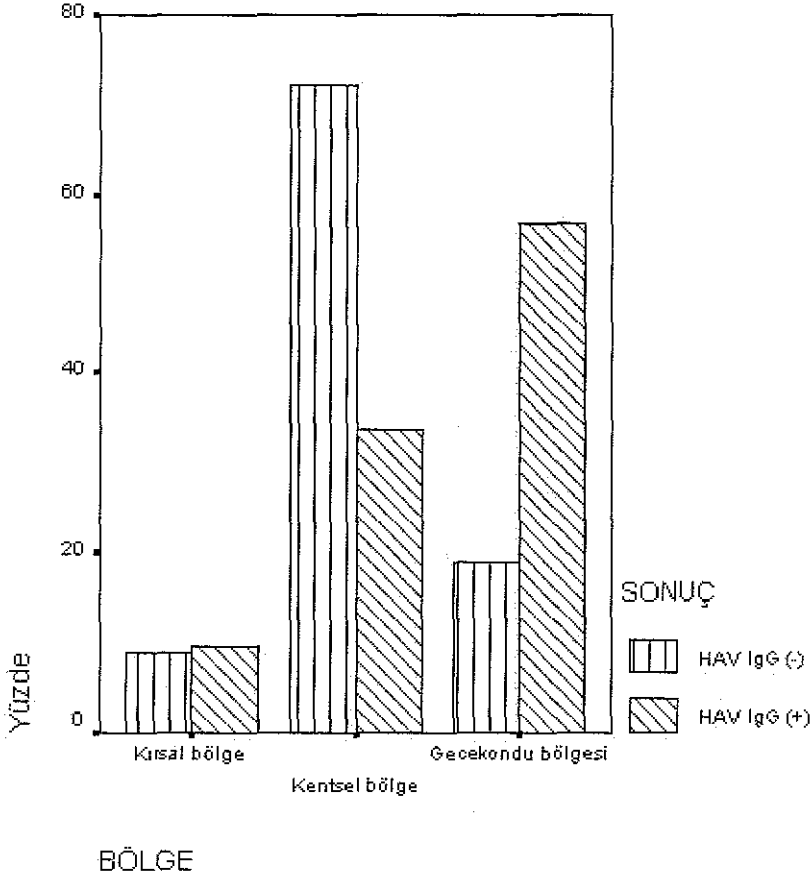
Çalışma için İl Sağlık Müdürlüğü'nden resmi onay alınmıştır. Çalışmaya alınması planlanan çocukların ailelerinin onayı alındıktan sonra yukarıda sözü edilen bilgileri içeren anket verilmiştir. Onay alınan ailelerin çocuklarından 2 cc venöz kan alınıp santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve  $-70^{\circ}\text{C}$  de saklanmıştır. Serum örneklerinin elde edilmesinde ve laboratuvara taşınmasında soğuk zincir kurallarına uyulmuştur.

Serum örneklerindeki HAV-IgG varlığı mikro ELISA yöntemi (ETI-AB-HAVK-3 DiaSorin, İtalya) kullanılarak, üretici firmanın önerileri doğrultusunda araştırılmıştır. Kitlerde kompetitif inhibisyon metoduna dayalı ELISA metodu kullanılmış ve cut-off değerinin altındaki değerler pozitif kabul edilirken, üzerindeki değerler negatif olarak değerlendirilmiştir. Ancak cut off değerinin  $\pm\%20$  alt ve üstündeki değerler hesaplanarak, bu aradaki sonuçlar intermediate kabul edilmiş ve bu testler tekrarlanmıştır.

Elde edilen veriler SPSS 11 0 for Windows istatistik programı ile yapılmış; gruplar arası farkın önemi Ki-kare testiyle değerlendirilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Toplam 555 çocuk çalışmaya alınmış ve bunların 418'inde (%75,3) HAV-IgG negatif, 137'sinde (%24,7) ise pozitif saptanmıştır. HAV-IgG pozitif çıkan çocukların %56,9'u gecekondü bölgesinde, %33,6'sı kentsel bölgede, %9,5'i ise kırsal bölgede yaşıyordu (Şekil-3).



Şekil-3: Farklı bölgelerdeki çocukların genel HAV-IgG pozitif ve negatifliğine katkıları

Sonuçların farklı bölgelere göre dağılımı Tablo 8'de gösterilmiştir. Bu bölgeler arasında HAV-IgG pozitifliği açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,0001$ ).

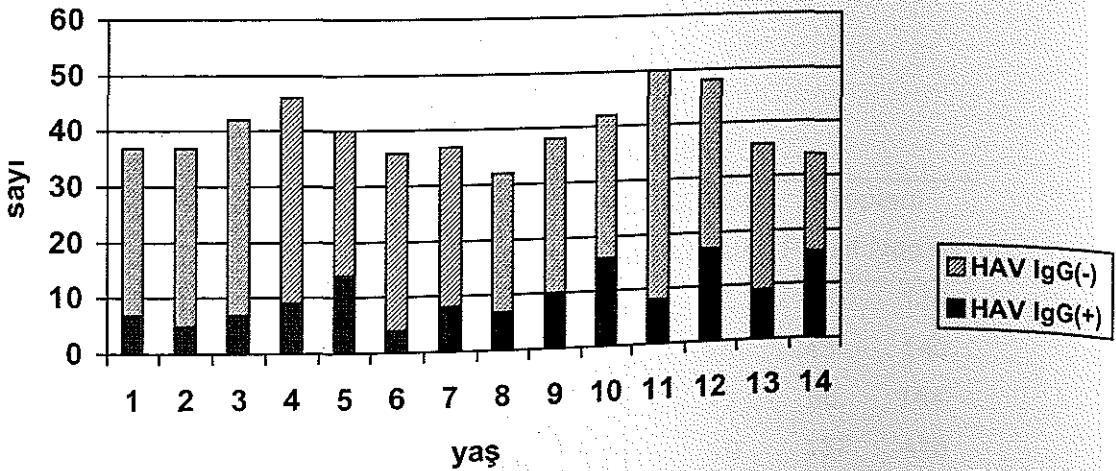
Tablo-8: Çalışmaya alınan çocukların bölgelere ve HAV-IgG sonuçlarına göre dağılımı

Bölge	Negatif		Pozitif		Toplam		p
	N	%*	N	%*	N	%**	
Kır	37	74	13	26	50	9	<0,0001
Kent	302	86,8	46	13,2	348	62,7	
Gecekondu	79	50,3	78	49,7	157	28,2	
Toplam	418	75,3	137	24,7	555	100	

\* Satır yüzdesi,

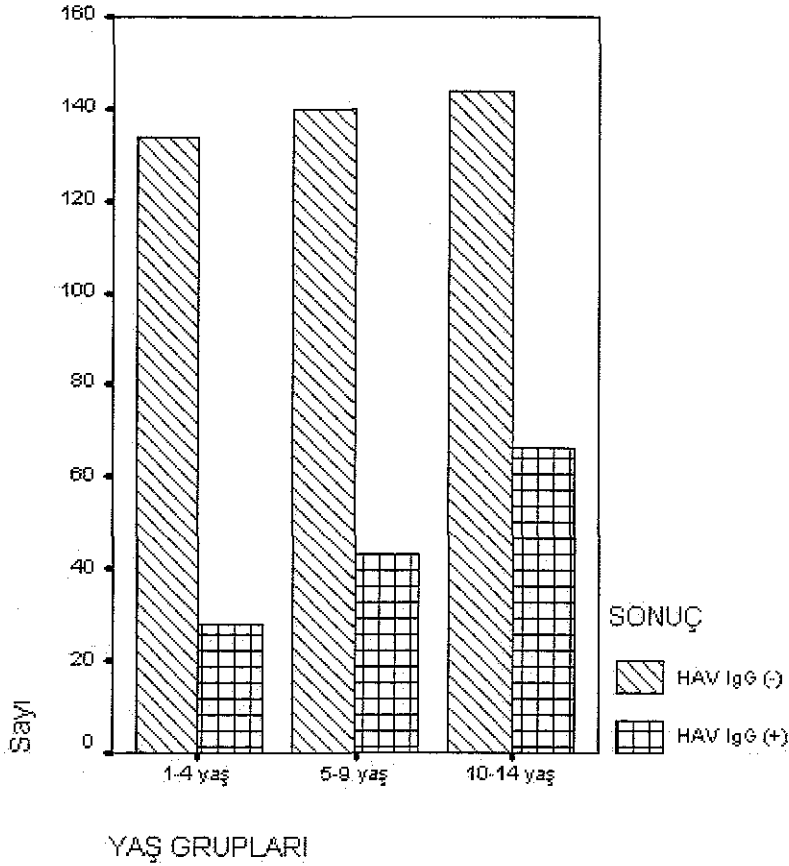
\*\* Sütun yüzdesi

Çalışmaya alınan çocukların bölge farkı gözetilmeksizin yaşlara göre HAV-IgG sonuçları şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil-4: Yaşlara göre HAV-IgG sonuçları

Çalışma popülasyonu 1-4 yaş, 5-9 yaş ve 10-14 yaş olmak üzere üç gruba ayrılarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan popülasyonun yaş gruplarına göre genel HAV-IgG sonuçları Şekil 5 ve Tablo 9 'da görülmektedir.



Şekil-5: Yaş gruplarına göre HAV-IgG sonuçları

Tablo-9: Yaş grupları ve bölgelere göre HAV-IgG sonuçları

Yaş grubu	KIR		KENT		GECEKONDU		Toplam	
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif
1-4	4	14	3	79	21	41	28	134
5-9	4	16	10	98	29	26	43	140
10-14	5	7	33	125	28	12	66	144
Toplam	13	37	46	302	78	79	137	418

Her üç bölge için 1-4, 5-9 ve 10-14 yaş grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde; sırasıyla şu sonuçlar elde edilmiştir: 1. bölge için seropozitiflik sırasıyla %22,2, %20 ve %41,7; 2. bölgede yine sırasıyla %3,7, %9,3 ve %20,9 ve 3. bölgede %33,9, %52,7, %70. Her üç yaş grubu ve her üç bölgede de, HAV-IgG seropozitifliği yaş ile birlikte artmaktadır. Yaş grupları ile bölgeler arasındaki sonuç ilişkisi birlikte değerlendirildiğinde, fark her yaş grubu için istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.0001$ ).

Tablo-10 HAV-IgG seropozitiflik oranlarında sosyodemografik özelliklere göre gözlenen değişiklikler

	Gruptaki Çocuk		HAV-IgG Pozitif		HAV-IgG Negatif		P
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
<b>Yaş</b>							
1-4	162	29,2	28	17,3	134	82,7	
5-9	183	33	43	23,5	140	76,5	0,007
10-14	210	37,8	66	31,4	144	68,6	
<b>Yaşadığı Yer</b>							
Kır	50	9	13	26	37	74	
Kent	348	62,7	46	13,2	302	86,8	<0,0001
Gecekondu	157	28,3	78	49,7	79	50,3	
<b>Baba Eğitimi</b>							
Okur-yazar	10	1,8	5	50	5	50	
İlkokul	205	37,1	77	37,6	128	62,4	
Ortaokul	75	13,6	12	16	63	84	
Lise	160	28,9	29	18,1	131	81,9	<0,0001
Yüksek okul	100	18,1	13	13	87	87	
Lisans	2	0,4	0	0	2	100	
<b>Anne Eğitimi</b>							
Okur-yazar değil	24	5,2	16	66,7	8	33,3	
Okur-yazar	4	0,9	0	0	4	100	
İlkokul	203	44,2	54	26,6	149	73,4	
Ortaokul	41	8,9	3	7,3	38	92,7	<0,0001
Lise	127	27,7	17	13,4	110	86,6	
Yüksek okul	59	12,9	6	10,2	53	89,8	
Lisans	1	0,2	0	0	1	100	
<b>Atrık</b>							
Foseptik	310	55,9	102	32,9	208	67,1	<0,0001
Kanalizasyon	245	44,1	35	14,3	210	85,7	
<b>Tuvalet kağıdı</b>							
Var	434	78,3	86	19,8	348	80,2	
Yok	120	21,7	51	42,5	69	57,5	<0,0001
<b>Toplam</b>	<b>554</b>	<b>100</b>	<b>137</b>	<b>24,7</b>	<b>417</b>	<b>75,2</b>	

Kırsal bölgede yaşayan çocukların %26'sında, kentsel bölgede yaşayanların %13,2'sinde ve gecekondü bölgesinde yaşayanların %49,7'sinde HAV-IgG pozitif saptandı.

Çalışmaya alınan çocukların HAV-IgG durumları yaşadıkları bölgelere, yaş gruplarına, anne ve baba eğitime, kreşe gitme öyküsüne, rutin dışı aşı yaptırmalarına, ailede sarılık geçirme öyküsüne, su kaynağının türüne, kanalizasyon varlığına ya da yokluğuna, tuvaletin türüne, tuvalet kağıdı kullanım öyküsüne göre anlamlı farklar göstermekte iken; rutin aşılanma öyküsüne ve göç bölgelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (Bkz. Tablo-10).

HAV-IgG seropozitifliği 1-4 yaş grubunda ortalama %17,3 iken, bu değer 10-14 yaş grubunda %31,4'e kadar yükselmekteydi. Bu iki yaş grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,01$ ) (Bkz. Tablo-10).

Babası okur-yazar olan 10 çocuğun 5'inde (%50) HAV-IgG pozitif iken, babası yüksek okul mezunu olan 102 çocuğun 13'ünde (%12,7) HAV-IgG pozitif saptandı ( $p < 0,0001$ ) (Bkz. Tablo-10).

Kırsal bölgede; babası ilkokul mezunu olan 36 çocuğun 10'unda HAV-IgG pozitif iken, babası ortaokul veya lise mezunu 14 çocuğun 3'ünde HAV-IgG pozitif olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Kırsal bölgedeki çocukların %72'sinin babası ilkokul mezunuydu.

Kentsel bölgede ise; babası okuma yazma bilmeyen veya ilkokul mezunu olan 69 çocuğun 10'unda HAV-IgG pozitif olarak bulunurken, babası ortaokul veya lise mezunu olan 186 çocuğun 24'ünde ve babası yüksek okul mezunu olan 93 çocuğun 12'sinde HAV-IgG pozitif olarak saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ).

Gecekondü bölgesinde; babası okur-yazar olmayan veya ilkokul mezunu olan 111 çocuğun 62'sinde HAV-IgG pozitif olarak saptanırken, babası ortaokul veya lise mezunu olan 35 çocuğun 14'ünde ve babası yüksek okul mezunu olan 9 çocuğun 1'inde pozitiflik tespit edildi. Bu bölgede baba eğitimi ile HAV seroprevalansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p < 0,05$ ).

Annesi okuma yazma bilmeyen 24 çocuğun 16'sında (%66,7) HAV-IgG pozitif iken, annesi yüksek okul mezunu olan 60 çocuğun 6'sında (%10) HAV-IgG pozitif saptandı. ( $p < 0,0001$ ) (Bkz. Tablo-10). Ancak annesi okuma yazma bilmeyen veya okur-yazar olan 28 çocuğun 21'i gecekondü bölgesinde oturmakta

iken, annesi yüksek okul mezunu olan 60 çocuğun tamamı kentsel bölgede oturmakta idi. Bu da istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,0001$ ).

Anne eğitimi ile seroprevalans arasındaki ilişki bölgelerden etkilenmiş olabilir mi diye düşünüldü ve her bölge için anne eğitim düzeyi ile seroprevalans arasındaki ilişki ayrı olarak değerlendirildi.

Kırsal bölgede annesi okuma yazma bilmeyen veya ilkokul mezunu olan 40 çocuğun 10'unda HAV-IgG pozitif iken, annesi ortaokul veya lise mezunu olan 8 çocuğun 2'sinde HAV-IgG pozitif olarak saptandı. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ).

Kentsel bölgede annesi okuma yazma bilen ya da bilmeyen 6 çocuğun 2'sinde (%33,3) HAV-IgG pozitif iken, annesi ilkokul veya ortaokul mezunu olan 140 çocuğun 17'sinde (%12,1), annesi lise mezunu olan 113 çocuğun 13'ünde (%11,5) ve annesi yüksek okul mezunu olan 60 çocuğun 6'sında (%10) HAV-IgG pozitif olarak saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p > 0,05$ ).

Gecekondu bölgesinde ise; annesi okuma yazma bilmeyen ya da bilen 21 çocuğun 13'ünde (%61,9) HAV-IgG pozitifken, annesi ilkokul veya ortaokul mezunu olan 64 çocuğun 31'inde (%48,4), annesi lise mezunu olan 7 çocuğun 2'sinde (%28,6) HAV-IgG pozitif saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ).

Evdeki kişi sayısı ile HAV-IgG pozitifliği arasında da anlamlı bir birliktelik saptanmıştır. Aynı evde yaşayan kişi sayısı 4 ve altında olan 390 çocuğun 78'inde (%20) HAV-IgG pozitifken, kişi sayısı 9-12 arasında olan 12 çocuktan 9'unda (%75) HAV-IgG pozitif saptandı. Bu da istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,0001$ ).

Tablo-11: Evdeki kişi sayısına göre HAV-IgG sonuçları

Evdeki kişi sayısı	HAV-IgG negatif		HAV-IgG pozitif		Toplam	p
	Sayı	%	Sayı	%		
≤4	312	80	78	20	390	<0,0001
5-8	102	67,5	49	32,5	151	
9-12	3	25	9	75	12	
Toplam	417	75,4	136	24,6	553	

Atık su şebekeleri kanalizasyona bağlı olanlarda HAV-IgG pozitifliği %14,3 iken, fosseptiğe bağlı olanlarda %32,9 saptandı. Atık su şebekeleri kanalizasyona bağlı olanlarda fosseptik kullananlara göre HAV-IgG sıklığı anlamlı oranda düşük bulundu ( $p<0,0001$ ) (Bkz. Tablo-10).

Ayrıca tuvaleti ev dışında bulunan 27 çocuğun 15'inde (%55,6) HAV-IgG pozitif iken; tuvaleti evin içinde olan 528 çocuğun 122'sinde (%23,1) HAV-IgG pozitifliği ( $p<0,0001$ ).

Tuvalet kağıdı kullanmayan 120 çocuğun 51'inde (%42,5) HAV-IgG pozitifken, tuvalet kağıdı kullanan çocukların sadece %19,8'inde seropozitiflik saptandı ( $p<0,0001$ ) (Bkz. Tablo-10).

Şebeke suyu kullanan 511 çocuğun 137'sinde (%26,8) HAV-IgG pozitifken, hazır su kullanan 42 çocuğun hepsinde (%100) HAV-IgG negatif saptandı ( $p<0,0001$ ).

Kreşe gitme öyküsü olan çocuklarda, gitmeyenlere göre seropozitiflik anlamlı olarak düşük bulundu. Kreşe giden 91 çocuğun 13'ünde (%14,3) HAV-IgG pozitifken, kreşe gitme öyküsü olmayan 464 çocuğun 124'ünde (%26,7) HAV-IgG pozitif saptandı ( $p<0,05$ ).

Daha önce sarılık geçirme öyküsü olan 22 çocuğun 16'sında (%72,7) HAV-IgG pozitifken, sarılık öyküsü olmayan 533 çocuğun 121'inde (%22,7) pozitiflik saptandı. Bu da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,0001$ ). Bu çocukların 4'ünün Hepatit A geçirdiği bilinirken, 18'inde sarılığın türü bilinmiyordu. Hepatit A geçirdiği ifade edilen 2 çocukta HAV-IgG negatif saptandı.

Ailede sarılık öyküsü ile HAV-IgG seropozitifliği arasında yine anlamlı bir birliktelik saptandı. Ailesinde sarılık geçirme öyküsü olan 84 çocuğun 29'unda (%34,5) HAV-IgG pozitifken, ailede sarılık öyküsü olmayan 471 çocuğun 108'inde (%22,9) pozitiflik saptandı ( $p<0,05$ ).

HAV aşısı dışındaki rutin dışı aşılarla aşılama öyküsü olan 79 çocuğun 12'sinde (%15,2) HAV-IgG pozitifken, rutin dışı aşı yaptırmayan 470 çocuğun 125'inde (%26,6) pozitiflik saptandı. Bu da istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ).

Rutin aşıları eksik yapılan çocuklarla, tam yapılan çocuklar arasında HAV seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik saptanmadı ( $p>0,05$ ). Bu çocukların yalnızca %2,4'ünün aşıları eksikti.

İdeal bir yöntem olmamakla birlikte, oral-fekal geçişli patojenlere maruziyeti değerlendirmek için son bir ayda akut gastroenterit geçirme öyküsü sorgulandı. Son 1 ay içinde geçirilmiş akut gastroenterit öyküsü ve göç yeri ile HAV-IgG pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik saptanmadı ( $p>0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Hepatit A, viral hepatitlerin hala en sık rastlanan tipidir.<sup>17 70</sup> Az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde özellikle alt yapı yetersizliğine bağlı olarak önemli sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Bu bölgelerde, gelişmiş ülkelerin aksine virüsle temas genellikle çocukluk çağında olmaktadır. HAV seroprevalansının yaş ile arttığı, düşük sosyoekonomik grupları daha çok etkilediği, dünyanın çeşitli bölgelerinde görülme sıklığının değiştiği bildirilmektedir.<sup>70</sup>

HAV-IgG geçirilmiş Hepatit A enfeksiyonunun göstergesi olarak kabul edilmekte ve hastalığa karşı immüniteyi sağlamaktadır.<sup>14 15</sup> HAV-IgG klinik bulguların başlamasından bir hafta sonra pozitifleşmekte ve pozitiflik ömür boyu devam etmektedir.<sup>70</sup>

Biz Antalya ilinde 1-15 yaş grubunda Hepatit A seroprevalansını ortalama %24,7 bulduk. Bizim çalışmamız Antalya'da yapılan ikinci seroprevalans çalışmasıdır. 1996-1997 yılları arasında yapılan ilk çalışma Antalya'nın gecekondü bölgesinde yapılmış olup tüm Antalya'yı yansıtmamaktadır. Antalya Ahatlı bölgesinde 1996-1997 yılları arasında yapılan, 338 kişinin katıldığı bu çalışmada seropozitiflik %33,1 saptanmıştır. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar; 1-5 yaş ve 6-11 yaş grubunda sırasıyla %19,9 ve %43,9 olarak bildirilmiştir.<sup>71</sup> Bizim çalışmamızda ise bu oranlar Antalya genelinde 1-4 yaş grubunda %17,3, 5-9 yaş grubunda ise %23,5 olarak bulunmuştur. Gecekondü bölgesinde ise bu yaş gruplarında sırasıyla %33,9 ve %52,7 seropozitiflik saptanmıştır. Bu da aynı ildeki hatta il içinde aynı bölgedeki hastalık seroepidemiolojisinin dinamik farklılıklar gösterebileceğini düşündürmektedir.

Türkiye'de değişik gruplarda HAV prevalansını saptamak amacıyla yapılmış bazı çalışmalar Tablo 12'de özetlenmiştir. Tüm çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, ülkemizde erişkin yaş grubunda HAV pozitifliğinin %73-98 arasında olduğu görülmektedir.<sup>35</sup> Bizim çalışmamızla benzer yaş gruplarını içeren Elazığ, Erzurum ve İstanbul'da yapılan çalışmalara göre Antalya'da daha düşük bir seropozitiflik oranı saptanmıştır. (Bkz. Tablo-12)

Tablo-12: Türkiye'de yapılmış HAV prevalansı çalışmaları

Araştırmacı	Yöre	Yaş grubu	Sayı	HAV pozitifliği (%)	
Babacan 1990	İstanbul	Çocuk, erişkin	546	67.1	
		0-5 yaş		39.1	
		26 yaş ve üstü		75.6	
Coşkun, 1992	İzmir	8-50 yaş	287	86	
Akbulut 1993	Elazığ	6 yaş	841	72.5	
		14 yaş ve üstü		100	
Baki 1993	Trabzon	10 yaş altı		63	
		Genç erişkin		90	
Badur 1994	Diyarbakır	Erişkin		98.3	
Taşyaran, 1994	Erzurum	3-6 yaş	180	33.3	
		7-14 yaş		78.6	
Dündar, 1994	Adana	Erişkin	2132	92	
Poyraz 1995	Sivas	3-60 yaş	394	91	
Ceylan 1996	İstanbul	0-15 yaş	540	35.5	
Kılıç, 1996	Kayseri	16 yaş üstü	1676	97.3	
Öztürk 1996	İstanbul	1 yaş altı	300	6.6	
		1-3 yaş		17.6	
		4-6 yaş		40	
		7-14 yaş		48.7	
Mıstık 1998	Bursa	Çocuk ve erişkin	6255	79.5	
Aideniz 1998	İstanbul	Çocuk ve erişkin	812	86.5	
		0-4 yaş		15.2	
		5-9 yaş		36.1	
		10-14 yaş		57.7	
		15 yaş üstü		94.8	
Ungan 1998	Türkiye	20-35 yaş	1000	73	
Aydemir, 1998	Muğla	0-30 yaş	180	57.8	
		0-1 yaş		20	
		25-29 yaş		96.9	
Kurt 1998	Ankara	1-15 yaş	562	29.5	
		1-5 yaş		102	2
		6-10 yaş		197	23.9
		11-15 yaş		263	44.5
Yapıcıoğlu 1999	Adana	3-4 yaş	711	11	
		5-8 yaş		30	
		11-12 yaş		70	
		Adölesan		71	
Hacımustafaoğlu 1999	Bursa	0-6 yaş	420	35	
Ungan 2000	Ankara	4-6	114	11.4	
Akbulut, 2000	Elazığ	7-14 yaş	400	79	

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de bölgesel farklılıklar söz konusudur. Ankara, İzmir ve İstanbul gibi büyük şehirlerde yapılan çalışmaların sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerimizde HAV enfeksiyonunun daha erken yaşlarda görüldüğü ve HAV seroprevalansının daha yüksek oranlarda saptandığı görülür. Kanra ve ark<sup>14</sup> 9 ilde 4800 kişide yapılan çok merkezli epidemiyolojik çalışmanın sonuçlarına göre; ülkemizde hepatit A insidansının bölgesel farklılık gösterdiğini, batı illerimizde hepatit A ile temas yaşının ileri yaşlara doğru kaydığını bildirmişlerdir

Bizim çalışmamız 1997-1998 yılları arasında Ankara'da yapılan ve 1-15 yaş arası çocuk sayısı bizim çalışmamıza benzer olan (562 kişi) çalışmanın sonuçlarına yakın bulunmuştur. Bu çalışmada HAV-IgG seropozitifliği 1-5 yaş arasında %2 ( 2/102), 6-10 yaş arasında %23,9 (47/197) ve 11-15 yaş arasında %44,5 (117/263) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada 1-15 yaş arası seropozitiflik ise %29,5'tir (166/562). Bu çalışmada da bizim yapmış olduğumuz çalışmaya benzer şekilde yaş ile HAV-IgG seropozitifliği arasında doğrusal bir ilişki olduğu göze çarpmaktadır.<sup>72</sup>

Ankara'da 2000 yılında, kreşe giden 4-6 yaş grubu çocuklarda yapılan çalışmada; HAV-IgG seropozitifliği %11.4 (13/114) olarak bulunmuştur. Görece düşük bu prevalans, sosyoekonomik durumun yüksekliği ve iyi hayat şartlarına bağlanmıştır. Yine bu çalışmanın bir sonucu olarak, okul öncesi çocukların %85'inin HAV'a duyarlı olduğu ve aşılamanın gerekliliği vurgulanmıştır.<sup>73</sup> Bizim çalışmamızda ise okul öncesi dönemde yani 6 yaş altında seroprevalans %19,3 olarak saptanmıştır.

Günümüzde dünyada ve ülkemizde HAV epidemiyolojisinde bir değişme olduğu, virusla karşılaşma yaşının ileri yaşlara kaydığı gözlenmektedir. İtalya'da yapılan bir çalışmada; 1979'da 6-8 yaş grubunda HAV seroprevalansı %32,5 iken, 1989'da aynı bölge ve aynı yaş grubunda seroprevalans %1,9 olarak saptanmıştır.<sup>74</sup> Kore'de 1980'li yıllarda 10-14 yaş grubunda HAV pozitifliği %96 iken, 1990'larda %60'a ve 1995'te %13'e düştüğü; 1980'lerde HAV ile temas yaşının 5 yaş civarı olmasına karşın, 1990'lara gelindiğinde 10-14 yaşına, 1995'lerde ise 20 yaşın üzerine kaydığı görülmektedir.<sup>35</sup> Polonya'da 1979'larda 6 yaşından itibaren HAV seroprevalansının artmasına karşın, 1997'de HAV ile temas yaşının 15 yaşına kaydığı görülmektedir.<sup>75</sup>

1990'lı yılların başında Türkiye'de yapılan çalışmalar, çocukların erken çocukluk döneminden itibaren HAV ile karşılaşmaya başladıklarını, seroprevalansın 5-14 yaş grubunda en yüksek olduğunu, 15 yaşında %90'ından fazlasının seropozitif olduğunu göstermekte idi. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise, ülkemizde Hepatit A ile temas yaşının erken çocukluktan okul çağı ve adölesan döneme kaydığı görülür.<sup>35</sup> Sonuç olarak dünya çapında insidans hızlarında azalma olması hepatit A'nın toplumlarda yaygın olarak yeniden ortaya çıkmasına olanak tanımaktadır.

Türkiye genelinde alt yapı tesislerinin iyileştirilmesi, sosyoekonomik düzeyin artışı; bunun yanısıra temiz su kaynaklarının sağlanması ve atık suların uygun şekilde uzaklaştırılması gibi gelişmelerle ilişkili olarak son yıllarda HAV ile karşılaşma ileri yaşlara kaymıştır. Ülkemizde daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda erişkin yaş grubunun hemen tamamına yakını HAV ile karşılaşma bağışıklık kazanmış durumda saptanmakta iken, son yıllarda dünyadaki değişime benzer şekilde çocuklar ve adölesanların yanısıra erişkin yaş grubunda da seronegatif kişilerin olduğu ve erişkin yaş grubunda da akut HAV olgularına rastlandığı gözlenmektedir.

Bölgesel koşullar yalnızca HAV sıklığını değil geçirilme yaşını da etkilemektedir. Biz Antalya bölgesinde HAV seroprevalansını 1-4 yaş grubunda %17,3, 5-9 yaş grubunda ise %23,5 bulduk. Kanra ve ark.<sup>14</sup> tarafından Türkiye genelinde dokuz ilde yapılan çalışmada ise bu oran sırasıyla %42 ve %50 bulunmuştur. Bunun nedeni bizim örneklem grubumuzun küçüklüğü olabilir. Ayrıca ülkemizin bölgelere göre değişen sosyal, kültürel ve ekonomik koşulları doğal olarak seroprevalans oranlarını da etkilemektedir.

Antalya'yı temsil etmesi açısından çalışmaya alınacak çocukları kır, kent ve gecekondü bölgesi olmak üzere 3 ayrı bölgeden aldık. Yapılan diğer çalışmalara paralel olarak bizim çalışmamızda da sosyoekonomik koşulların kötü olduğu gecekondü bölgesinde kentsel bölgeye oranla HAV-IgG seroprevalansı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Hepatit A antikorlarının kötü sosyoekonomik düzeydeki toplumlarda daha iyi şartlarda yaşayanlara göre 2-3 kat daha yüksek olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır.<sup>7 14 15 76</sup> Kanra ve ark.<sup>14</sup> tarafından yapılan çalışmada iller karşılaştırıldığında sosyoekonomik düzeyi ve eğitim düzeyi iyi olan illerde diğer illere göre seropozitiflik anlamlı

derecede düşük bulunmuştur. Bu da plansız gelişme ve kötü hijyenik koşulların önemli risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.

Malatya'da 0-6 yaş grubu çocuklarda hepatit virusleri seroprevalansı araştırıldığında, HAV pozitifliği %35 (147/420) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, Hepatit A ve E seroprevalansının yaş arttıkça, anne-babanın eğitim düzeyi düştükçe, ailenin ekonomik durumu kötüleştikçe arttığı vurgulanmıştır.<sup>77</sup>

Sosyoekonomik durumun bir başka ölçüsü olarak baba eğitimi ele alındığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür. Eğitim durumu iyi olan ailelerin sosyoekonomik düzeylerinin iyi olduğu düşünülürse bu birliktelik ekonomik durumun iyi olmasından da kaynaklanıyor olabilir. Bizim sonuçlarımıza benzer şekilde Stroffolini ve ark.<sup>78</sup> İtalya'da, 3-19 yaş arası çocuklarda yaptıkları bir çalışmada; baba eğitimi daha yüksek olan çocuklarda HAV seroprevalansını anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda annenin eğitim durumu ile HAV-IgG seroprevalansı arasında anlamlı bir birliktelik saptanmıştır. Annenin hijyenik uygulamalarının eğitimle yakın bağlantılı olduğu düşünülürse pek çok oral-fekal yolla bulaşan hastalık riski açısından bu önemlidir. Ayrıca annenin eğitim durumu da babanın eğitim düzeyi gibi ailenin sosyoekonomik koşullarını değiştirerek çocukların daha uygun çevresel

koşullarda yaşamasını sağlamış olabilir. Anne-baba eğitiminin daha yüksek olduğu ailelerin kanalizasyon bağlantısı olan ve tuvalet kağıdı kullanılan evlerde oturuyor olması da tüm bu değişkenler açısından istatistiksel anlamlı farkı ortaya çıkarmış olabilir.

Ailedeki kişi sayısının HAV seroprevalansına önemli etkisi vardı. Çalışmamızda seroprevalans; kişi sayısı  $\leq 4$  olan ailelerde %20 iken, 9 veya daha fazla kişiden oluşan geniş ailelerde %75 saptandı (Bkz Tablo-11). Bu da daha önce yapılan çalışmalarla paralellik gösteriyordu. Kanra ve ark.<sup>14</sup> tarafından yapılan çalışmada seroprevalans 6 ve üzerinde kişi sayısına sahip olan ailelerde %80,1 iken, 5 ve altında kişi sayısına sahip olan ailelerde %66,7 bulunmuştur. Stroffolini ve ark.<sup>78</sup> tarafından yapılan çalışmada; evde 3-4 bireyin olduğu çocuklarda seroprevalans %6,8 iken, 5 kişi olduğunda enfekte olma riskinin 1,6 kat (%10,5), 5'den fazla kişi olduğunda ise 2,4 kat (%15,1) arttığı vurgulanmıştır. Nitekim Minuk ve ark.<sup>79</sup> hepatit A enfeksiyonunda ev içi temasın çok önemli

olduğunu; akut hepatit A vakası olan ailelerde enfeksiyonun ev halkına hepatit B'ye göre yaklaşık on kez daha fazla bulaştığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda hepatit A seroprevalansı kanalizasyon bağlantısı olan 2. bölgede en düşük düzeyde bulunmuştur (%13,2). Bu da göstermektedir ki; Hepatit A enfeksiyonundan korunmada ilk adım kişisel hijyeni ve tüm ülkede alt yapıyı geliştirmektir.

Hepatit A enfeksiyonunda üç yaşından küçük çocukların ancak %5'inde, 4-6 yaş arasındaki çocukların %10'unda sarılık gelişirken; erişkin yaşta bu oran %40-75'lere çıkmaktadır<sup>80</sup>. Yapıcıoğlu ve ark.<sup>81</sup> tarafından 2-16,5 yaş arasındaki çocuklarda yapılan çalışmada HAV-IgG pozitif olan çocukların %15,8'inde sarılık öyküsü saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da HAV-IgG pozitif olan çocukların %11,7'sinde sarılık öyküsü vardı. Bu da göstermektedir ki çalışmaya alınan çocukların %88,3'ü hepatit A enfeksiyonunu asemptomatik geçirmiştir.

Yapıcıoğlu ve ark.<sup>81</sup> tarafından yapılan çalışmada; ailede sarılık öyküsü olanlarda seropozitiflik (%60,4) olmayanlara göre (%42) daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da evde sarılık öyküsü olanlarda HAV prevalansı %34,5 iken, olmayanlarda % 22,9 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar aile içi temasın da HAV bulaşmasında önemli olduğunu göstermektedir.

Hepatit A aşısı yapmadan önce tarama testi yapmaya gerek var mıdır? Bryan ve Nelson,<sup>82</sup> düşük endemisite bölgesinde bulunan ABD'de yaptıkları maliyet hesaplarında, 25 dolarlık aşı yapıldığında 30 yaşından, 10 dolarlık aşı kullanıldığında ise 40 yaşından sonra, aşı öncesi HAV antikoruna bakılmasının daha ekonomik olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda HAV seropozitiflik oranları ile tarama testine gerek olup olmadığını tespit etmek için maliyet hesabı yaptığımızda; 1-4 yaş grubunda maliyet, aşılama öncesinde test yapıldığında 5772956000 TL (4367 dolar) iken, test yapılmadan bütün olgular direk olarak aşılandığında ki, piyasadaki en ucuz aşı kullanıldığında (23134000 TL) maliyet 3747708000 TL (2835 dolar) olarak bulunmuştur. Test için hastanemiz laboratuvarında yapılan anti-HAV total'in maliyeti olan 16500000 TL esas alınmıştır. Aynı yaş grubunda en pahalı aşı kullanıldığında ise test yapılmaksızın tüm olgular aşılandığında maliyet 7373106000 TL (5577 dolar) iken, tarama testi yapılarak seronegatif olanlar aşılandığında maliyet 8771742000 TL'ye (6635 dolar) çıkmaktadır. 5-9 yaş grubunda piyasadaki en ucuz aşı kullanılarak hesaplanan maliyet; aşılama öncesi test yapıldığında 6258260000 TL

(4734 dolar) iken, olgular direk olarak aşılandığında 4233522000 TL (3202 dolar) olarak saptanmıştır. 10-14 yaş grubunda ise yine en ucuz aşıyla maliyet; olgular direk olarak aşılandığında 4858140000 TL (3675 dolar) iken, tarama yapıp aşılandığında 6796296000 TL (5141 dolar) bulunmuştur. Olguların tarama yapılmaksızın aşılınması her üç yaş grubu için de maliyet-etkin bulunmuştur.

## 6. SONUÇ

Antalya, Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı gelişmekte olan ülkeler profiline uymakta, HAV ile temas çocukluk çağında başlamakta ve yaşla artmaktadır.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de seroprevalans hızının azalması Hepatit A'nın toplumda yaygın olarak yeniden ortaya çıkmasına olanak tanımaktadır. HAV epidemiyolojisindeki değişim gözönüne alınarak genç erişkinlerin ve erişkinlerin HAV ile karşılaşma oranının daha az olduğu düşünülmeli ve duyarlı bireyler aşılanarak korunabilecekleri konusunda bilgilendirilmelidir.

Ulusal aşılanmanın halk sağlığı açısından yararları yadsınamasa da Hepatit A aşısının bu kadar geniş kullanımının maliyet profili gözardı edilemez. Bizim çalışmamız yalnızca aşılama öncesi serolojik değerlendirmenin maliyet etkinliği ile ilgili fikir vermektedir. Aşının hastalıkla ilgili maliyet etkinliği ancak olguların maliyetini bilerek hesaplanabilir.

Her ülkenin risk gruplarını aşılama ya da genel aşılama için kendisinin karar vermesi gerekmektedir.

Çalışmamızda aynı ilin farklı sosyoekonomik koşullarındaki çocuklarda HAV-IgG seroprevalansının istatistiksel olarak son derece anlamlı farklar göstermesi genel aşı önerisini güçleştirmektedir. Türkiye'de de bölgesel seroprevalans taramaları yapılması, aşılama konusunda bölgesel politikalar uygulanması beklenebilir.

## 7. ÖZET

Hepatit A (HAV) geniş bir klinik spektrum ile seyreden enterik viral bir hastalıktır. HAV enfeksiyonu tüm dünyada görülebilmesine karşın hastalık prevalansı ülkeler, aynı ülkedeki farklı bölgeler ve yaş grupları arasında büyük değişkenlikler gösterir. Ülkeler endüstrileştikçe ve geliştikçe sanitasyonun düzelmesi ile HAV immünglobulin G (HAV-IgG) prevalansı azalmakta ve böylece daha büyük bir toplum hassas hale gelmektedir. Bu durumda enfeksiyonun yaşı da ileriye kaymaktadır. Türkiye'de hastalığın geçirildiğini gösteren HAV-IgG seroprevalansı ile ilgili pek çok çalışmanın sonuçları büyük farklılıklar göstermektedir. Antalya'da daha önce geniş kapsamlı bir seroprevalans çalışması yapılmamıştır. Biz bu çalışmada Antalya il merkezinde yaşayan farklı sosyoekonomik düzey ve farklı yaş gruplarındaki çocuklarda HAV-IgG seroprevalansını saptamak ve bu seroprevalansa etki eden faktörleri belirlemeyi hedefledik.

Antalya ili merkezi kırsal, kentsel ve gecekondulu olmak üzere 3 bölgeye ayrılmaktadır. Çalışmamızda her bir bölgeden bir sağlık ocağı kura yöntemiyle belirlenmiştir. Ev halkı tespit fişlerinden o bölgede yaşayan 1-15 yaş grubundaki tüm çocuklar saptanmış ve rastgele örnekleme yöntemi ile örneklem grubu belirlenmiştir. Her çocuk için seroprevalansa etki eden faktörleri değerlendirmek amacıyla anket doldurulmuştur. Serum örneklerindeki HAV-IgG varlığı mikro ELISA yöntemi kullanılarak araştırılmıştır.

Toplam 555 çocuk çalışmaya alınmış ve bunların 418'inde (%75,3) HAV-IgG negatif, 137'sinde (%24,7) ise pozitif saptanmıştır. HAV-IgG pozitif çıkan çocukların %56,9'u gecekondulu bölgesinde, %33,6'si kentsel bölgede, %9,5'i ise kırsal bölgede yaşıyordu. Bu bölgeler arasında HAV-IgG pozitifliği açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,0001$ ). Kırsal bölgede yaşayan çocukların %26'sında, kentsel bölgede yaşayanların %13,2'sinde ve gecekondulu bölgesinde yaşayanların %49,7'sinde HAV-IgG pozitif saptandı.

HAV-IgG seropozitifliği 1-4 yaş grubunda ortalama %17,3 iken, bu değer 10-14 yaş grubunda %31,4'e kadar yükselmekteydi. Bu iki yaş grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,01$ ).

Çalışmaya alınan çocukların HAV-IgG durumları yaşadıkları bölgelere, yaş gruplarına, anne ve baba eğitime, kreşe gitme öyküsüne, rutin dışı aşı yaptırılmalarına, ailede sarılık geçirme öyküsüne, su kaynağının türüne, kanalizasyon varlığına ya da yokluğuna, tuvaletin türüne, tuvalet kağıdı kullanım öyküsüne göre anlamlı farklar göstermekte iken; rutin aşılanma öyküsüne ve göç bölgelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Antalya, Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı gelişmekte olan ülkeler profiline uymakta, HAV ile temas çocukluk çağında başlamakta ve yaşla artmaktadır. HAV epidemiyolojisindeki değişim gözönüne alınarak genç erişkinlerin ve erişkinlerin HAV ile karşılaşma oranının daha az olduğu düşünülmeli ve duyarlı bireyler aşılanarak korunabilecekleri konusunda bilgilendirilmelidir. Çalışmamızda aynı ilin farklı sosyoekonomik koşullarındaki çocuklarda HAV-IgG seroprevalansının istatistiksel olarak son derece anlamlı farklar göstermesi genel aşı önerisini güçleştirmektedir. Türkiye'de de bölgesel seroprevalans taramaları yapılması, aşılanma konusunda bölgesel politikalar uygulanması beklenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Infectious hepatitis: Evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection. *JAMA* 1967; 200: 365-367.
2. Yao G. Clinical spectrum and natural history of viral hepatitis A in 1988 Shangai epidemic. In Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS (eds). *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1991: 76-78.
3. Prodinger WM, Larcher C, Solder BM et al. Hepatitis A in Western Australia- the epidemiological situation before the introduction of active immunisation. *Infection* 1994; 22: 53-55
4. Chitambar SD, Murthy-Grewal S, Bokil M, et al. Indigenious anti-hepatitis A virus IgM capture ELISA for the diagnosis of hepatitis A. *Indian J Med Res* 1994; 99: 243-251.
5. Fujiyama S, Odoh K, Kuramoto I, et al. Current seroepidemiological status of hepatitis A with comparison of antibody titers after infection and vaccination. *J Hepatol* 1992; 21: 641-645.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases, United States. *MMWR* 1994; 43: 1-80.
7. Shapiro CN, Margolis HS. Worldwide epidemiology of hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1993; 18 (suppl 2):11-14.
8. Poyraz Ö, Sümer H, Öztop Y, Saygı G, Sümer Z. Sivas yöresinde genel toplumda Hepatit A, B, C virus belirleyicilerinin araştırılması. *Turk J Infect* 1995; 9: 175-178.
9. Badur S. Ülkemizde viral hepatitlerin durumu (Viral Hepatitle Savaşım Derneği Raporu). In Kılıçturgay K (Ed). *Viral Hepatit*, Nobel Tıp Kitapları, 1994: 39-63.
10. Özgenç O, Bilgin E, Köse Ş, Sivrel A. Akut viral hepatitlerin serolojik göstergelerinin tanısı. *Turk J Infect* 1992; 6: 13-17.
11. Turgut H, Turanoğlu M, aydın K, Usta T, Çümen B, Merdan S, Arıtürk S. Akut viral hepatit olgularının etyolojik ve epidemiyolojik özellikleri. *Turk J Infect* 1992; 6: 243-245
12. Ergönül MÖ, Solak S, Tekeli E. Akut viral hepatitli hastaların etyolojik dağılımı. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi 7-10 Mayıs 1996, Antalya. Program ve özet kitabı 171.

13. Kurultay N, Sural S, Coşkun NA, Türker M, Kaptan F, Gülfidan G. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesinde 1993-1996 yılları arasında intaniye kliniğine yatırılan 230 akut viral hepatit olgusunun tiplendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 1996; 2: 66-69.
14. Kanra G, Tezcan S, Badur S, and 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. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2002; 44: 204-210.
15. Feinstone SM, Gust ID. Hepatitis A vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA (eds). *Vaccines*. WB Saunders Company, 1999: 650-671.
16. Yenen O.Ş. Viral hepatitler. In Topcu A.W, Söyletir G, Doğanay M (eds). *İnfeksiyon hastalıkları*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, 1996: 641-701
17. Badur S. Hepatit A virusu. In Ustaçelebi Ş (ed). *Temel ve klinik mikrobiyoloji*. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 1999: 861-871.
18. Feinstone SM, Gust ID. Hepatitis A virus. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Volume 2. Fifth edition, Philadelphia, Pennsylvania, A harcourt Health Sciences Company, 2000: 1920-1940
19. Tekin N. Hepatit A aşılı. In Usluer G (ed). *Modern tıp seminerleri: 22 A'dan Z'ye akut viral hepatitler*. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 2002: 70-77
20. Kanra G, Kara A. Hepatit A virusu ve Hepatit A. In Özalp İ, Tuncer M (eds). *Katkı pediatri dergisi*. Ankara, Takav Matbaacılık, 1998; 19(6): 577-593
21. Bakır A.M. Hepatit A virusu mikrobiyolojisi, patogenezi, epidemiyoloji, klinik, tedavi ve korunma. In Usluer G (ed). *Modern tıp seminerleri: 22 A'dan Z'ye akut viral hepatitler*. Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 2002: 1-15
22. Akbulut A HAV enfeksiyonu. Tekeli E, Balık İ (eds). *Viral hepatit 2003*. Ankara, Karakter Color A.Ş, 2002: 57-85
23. Felek S Karaciğer ve safra yolları infesiyonları. In Felek S (ed). *Sistemik infesiyon hastalıkları*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, 2000:195-223
24. Parry JV, Mortimer PP. The heat sensivity of hepatitis A virus determined by a simple tissue culture method. *J Med Virol* 1984; 14: 277-283
25. Hollinger FB, Ticehurst J. Hepatitis A virus. In Fields BN, Knipe DM (eds). *Fields virology*. Newyork, Raven Press, 1990: 631-667

26. Jia XI-YU, Tesar M, Summers DF, Ehrenfeld E. Replication of hepatitis A viruses with chimeric 5' nontranslated regions. *J Virol* 1996; 70: 2861-2868
27. Dolar ME. Karaciğerin viral hastalıkları. Klinik karaciğer hastalıkları patofizyoloji, tanı, tedavi. Bursa, Nobel & Güneş Tıp Kitabevi, 2002:175-322
28. Cohen JI, Feinstone S, Purcell RH. Hepatitis A virus infection in a chimpanzee: Duration of viremia and detection of virus in saliva and throat swabs. *J Infect Dis*. 1989;160:887
29. Ochnio JJ, Scheifele DW, Ho M, Mitchell LA. New, ultrasensitive enzyme immunoassay for detecting vaccine and disease-induced hepatitis A virus specific immunoglobulin G in saliva. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 98-101
30. Demochowski L. Viral type A and B hepatitis. *AJCP* 1976; 65: 741-751
31. Deinhardt F, Courtois G, Dherte P, Osterneth P, Ninane G, Henle G et al. Studies of liver function tests in chimpanzees after inoculation with human infectious hepatitis virus. *Am J Hyg*. 1962;75: 311-321.
32. Uzun Ö. Viral hepatitler: Epidemiyoloji. In Uzun Ö, Ünal S (eds). Güncel bilgiler ışığında infeksiyon hastalıkları 2. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002: 561-567
33. Chitambar SD, Murthy-Grewal S, Bokil M, Arankalle VA, Gore MM, Banerjee K. Indigenous anti-hepatitis A virus IgM capture ELISA for the diagnosis of hepatitis A. *Indian J Med Res*. 1994; 99:243-251.
34. TC Sağlık Bakanlığı Antalya İl Sağlık Müdürlüğü Verileri. <http://www.antalyasm.gov.tr/istatis/istatistikler/html>
35. Kurugöl Z. Hepatit A enfeksiyonu: Değişen HAV epidemiyolojisi: 3. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi Mayıs 2003: 71-75
36. Arankalle VA, Tsarev SA, Chadha MS, Alling DW, Emerson SU, Banerjee K, et al. Age-specific prevalence of antibodies to hepatitis A and E viruses in Pune, India, 1982 and 1992 *J Infect Dis* 1995; 171: 447-450
37. Agboatwalla M, Isomura S, Miyake K, Yamashita T, Morishita T, Akram DS. Hepatitis A, B and C seroprevalence in Pakistan. *Indian J Pediatr* 1994; 61: 545-549
38. Akbulut A, Kılıç SS, Felek S, Akbulut H. The prevalence of hepatitis A in the Elazığ Region. *Turk J Med Sci* 1996; 26: 375-378

39. Szmuness W, Dienstag JL, Purcell RH, Stevens CE, Wong DC, Ikram H. et al. The prevalence of antibody to hepatitis A antigen in various parts of the world: a pilot study. *Am J Epidemiol.* 1977;106: 392-398.
40. Akbulut A, Kılıçoğlu A, Felek S, Kalkan A, Kılıç SS. Akut viral hepatit A olgularının değerlendirilmesi. *Viral hepatit dergisi.* 1998;2:109-111
41. Kılıç H, Şahin İ, Yıldırım MS, Koç AN, Arınç H. HAV seroprevalansının yaş ve mevsimsel analizi. *Viral Hepatit Dergisi* 1996; 2: 70-72
42. Koff RS. Hepatitis A. *Lancet* 1998; 351(9116): 1643-1649
43. Dündar İH, Yaman A, Çetiner S, Kılıç NB, Apan TZ. Kan donörlerinde ve random seçilmiş hasta örneklerinde muhtelif hepatit markerlerinin sıklığı. *Türk Mikrobiyol Cem Dergisi* 1994; 24: 236-239
44. Devecioğlu C, Dikici B, Yıldırım İ, Boşnak M. Kan ve kan ürünleri verilen hastalarda Hepatit A,B,C ve E Seropozitifliği. *Viral Hepatit Dergisi* 1999; 2: 65-68
45. Kumar A, Misra PK, Rano GS, Mehrotra R. Infection with hepatitis A,B,delta and human immunodeficiency viruses in children receiving cycled cancer chemotherapy. *J Med Virol.* 1992; 37: 83-86
46. Sundkvist T, Hamilton GR, Hourihan BM, Hart IJ. Outbreak of hepatitis A spread by contaminated drinking glasses in a public house. *Commun Dis Public Health.* 2000; 3: 60-62
47. Ciocca M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine* 2000; 18: 71-74
48. Karayiannis P, Jowett T, Enticott M, Moore D, Pignatelli M, Brenes F, et al. Hepatitis A virus replication in tamarins and host immune response in relation to pathogenesis of liver cell damage. *J Med Virol.* 1986;18(3): 261-276.
49. Ferrell LD, Theise ND, Scheuer PJ. Acute and chronic viral hepatitis. In Macsween RNM, Burt AD, Portmann BC, Ishak KG, Scheuer PJ, Anthony PP (eds). *Pathology of the Liver.* Fourth edition, London, An imprint of Elsevier Science Limited, Harcourt Publishers Limited, 2002: 313-363.
50. Snyder JD, Pickering LK. Hepatitis A Through E. In Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics.* 15 th edition, Philadelphia, Pennsylvania, WB Saunders Company, 1996: 909-914
51. Leblebicioğlu H. A'dan E'ye Akut Viral Hepatitler: Klinik. In Uzun Ö, Unal S (eds). *Güncel bilgiler ışığında infeksiyon hastalıkları 2.* Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002: 567-573

52. Fincancı M, Mutlu AG, Beşışık SY, Gülten H, Mutlu B, Nazlıcan Ö. Epidemiyolojik, klinik ve biyokimyasal özellikleriyle akut viral hepatit. 7. Türk klinik mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları kongresi. Eylül 1994: 294-295
53. Yalçın I. Viral Hepatitler. In Neyzi O, Ertuğrul T (eds) Pediatri. 3. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 562-568
54. Uzunalimoğlu Ö. Viral hepatitlerde ekstrahepatik sendromlar. Viral Hepatit Dergisi 2000; 3: 160-163
55. Badur S. Hepatitler: Tanı ve takibinde kullanılan yöntemler. In Uzun Ö, Ünal S(eds). Güncel bilgiler ışığında enfeksiyon hastalıkları 2. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2002: 581-593
56. Oba IT, Spina AM, Saraceni CP, Lemos MF, Senhoras Rd, MoreiraRC et al. Detection of hepatitis A antibodies by ELISA using saliva as clinical samples. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2000; 42(4):197-200
57. Öztürk R. Erişkinde bağışıklama. In Eraksoy H, Yenen Ş (eds). İnfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, 2000: 363-381
58. Anis E, Leventhal A, Roitman M, Slater PE. Introduction of routine hepatitis A immunization in Israel—the first in the world.. Harefuah 2000; 138(3): 177-80,272
59. Sıdal M. Hepatit A aşısını ülkemizde nasıl uygulayalım? In Gökçay G (ed). Klinik Çocuk Forumu Pediatrik aşilar özel sayısı. Cilt 2, Sayı 2, Nisan-Mayıs-Haziran 2002. İstanbul, Özlem Grafik matbaacılık, 2002: 57-61
60. Flehming B, Staedele H, Xueref C, Vidor E, Zuckerman J, Zuckerman A. Early apperance of neutralizing antibodies after vaccination with an inactivated hepatitis A vaccine. J Infect 1997;35:37-40
61. Sagliocca L, Amoroso P, Stroffolini T, Adamo B, Tosti ME, Lettieri G et al. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. The Lancet 1999; 353:1136-1139
62. Kanra G, Yalçın SS, Ceyhan M, Yurdakök K. Clinical trial to evaluate immunogenicity and safety of inactivated hepatitis A vaccination starting at 2 month-old children. Turk J Pediatr 2000; 42(2):105-108
63. Abarca K, Ibane ZI, Flores J, Viral PA, Safery A, Potin M. Efficacy of hepatitis A vaccination in children aged 12 to 24 months. Arch Med Res 2001; 32(5): 468-472

64. Van Herck K, Van Damme P. Inactivated hepatitis A vaccine-induced antibodies: follow-up and estimates of long-term persistence. *J Med Virol* 2001; 63(1): 1-7
65. Rosenthal P. Cost-Effectiveness of Hepatitis A Vaccination in Children, Adolescents and Adults. *Hepatology*, 2003; 37(1): 44-51
66. Ceyhan M. Hepatit A aşısı. In Özalp İ, Tuncer M (eds). *Aşılar. Katkı Pediatri Dergisi*. Ankara, Takav Matbaacılık, Yayıncılık San. ve Tic. A.Ş, 1998; 19 (2-3): 219-225.
67. American Academy of Pediatrics, Hepatit A. In Pickering LK (ed). *2000 Red book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2000: 280-289
68. Arankalle VA, Chadha MS. Who should receive hepatitis A vaccine? *Journal of Viral Hepatitis* 2003; 10(3):157-158
69. Vaughan JP, Morrow RH: Bölge sağlık yönetiminde epidemiyoloji el kitabı. 1'inci baskı. Ankara. Büro Özen Matbaacılık, 1990: 181-183.
70. Aslan G, Seyrek A, İşcan A, Sevinç E, Ulukanlıgil M, Bakır M. Şanlıurfa'da Hepatit A seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2001; 1: 270-273
71. Colak D, Ogunc D, Gunseren F, Velipasaoglu S, Atekin MR, Gultekin M. Seroprevalence of antibodies to hepatitis A and E viruses in pediatric age groups in Turkey. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2002; 49(1): 93-97.
72. Kurt H, Battal İ, Memikoğlu O, Yeşilkaya A, Tekeli E. Ankara bölgesinde sağlıklı bireylerde HAV, HBV, HCV seropozitifliğinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı. *Viral Hepatit Dergisi* 2003; 8(2): 88-96
73. Ungan M, Yaman H, Taheri N. The prevalence of antibodies to hepatitis A among preschool children in an urban setting in Turkey. *J Trop Pediatr*. 2002; 48(3): 180-182
74. Chiaramonte M, Moschen ME, Stroffolini T, Rapicetta M, Bertin T, Renzulli G, Ngatchu T, Chionne P, Trivello R, Naccarato R. Changing epidemiology of hepatitis A virus (HAV) infection: a comparative seroepidemiological study (1979 vs 1989) in north-east Italy. : *Ital J Gastroenterol*. 1991; 23(6): 344-346.
75. Cianciara J. Hepatitis A shifting epidemiology in Poland and Eastern Europe. *Vaccine*. 2000;18 Suppl 1:68-70.
76. Kurugöl Z Türkiye'de HAV epidemiyolojisi ve korunmada Hepatit A aşısının yeri: Bireysel aşı uygulaması doğru mu, zararlı mı? *Rapel Mart* 2001: 6-13

77. Sönmez E, Kutlu O, Bayındır Y, Örnek A, Bulut Y, Tefik M, et al. 0-6 yaş grubunda hepatit A,B,C,D,E virus infeksiyonlarının prevalansının saptanması. *Viral Hepatit Dergisi* 2000; 1: 12-17
78. Stroffolini T, Chiaramonte M, Franco E, Rapicetta M, De Mattia D, Mura I, et al. Baseline seroepidemiology of hepatitis A virus infection among children and teenagers in Italy. *Infection*. 1991; 19(2): 97-100.
79. Minuk GY, Ding LX, Hannon C, Sekla L. The risks of transmission of acute hepatitis A and B virus infection in an urban centre. *J Hepatol*. 1994; 21(1): 118-121.
80. Zuckerman AJ, Howard TC. *Viral hepatitis, scientific basic and clinical management* Churchill Livingstone 1993;35-49
81. Yapicioglu H, Alhan E, Yildizdas D, Yaman A, Bozdemir N Prevalence of hepatitis A in children and adolescents in Adana, Turkey. *Indian Pediatr* 2002; 39(10): 936-941
82. Bryan JP, Nelson M. Testing for antibody to hepatitis A to decrease the cost of hepatitis A prophylaxis with immune globulin or hepatitis A vaccines. *Arch Intern Med*. 1994; 154(6): 663-668.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
MERKEZ KÜTÜPHANESİ