

T.C.
Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı
SSK Sağlık İşleri Genel Müdürlüğü
Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk
Hastalıkları Eğitim Hastanesi Çocuk Kliniği
Başhekim:Op. Dr. Metin Nurluoğlu

HEMATOLOJİ HASTALARINDA HEPATİT A SEROLOJİSİ VE AŞILAMASI

(UZMANLIK TEZİ)

108078

Dr. Esin YILDIZ

108078

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
BÜYÜK MANTASYON MERKEZİ**

YÖNLENDİREN:

Klinik Şefi Dr. Gönül AYDOĞAN

İstanbul 2002

TEŞEKKÜR

Bana ve arkadaşlarıma her zaman önemli katkıları olan ve tüm çalışmalarımı gönülden destekleyen hastanemiz başhekimini Op. Dr. Metin NURLUOĞLU'na,

Her zaman teorik ve pratik bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemize değerli katkılarda bulunan Klinik Şefleri; Dr. Gönül AYDOĞAN, Dr. Rengin ŞİRANECİ Dr. Sultan KAVUNCUOĞLU, Dr. Erdal ADAL, Dr. Haydar ÖZTÜRK Klinik Şef Yardımcıları; Dr. Aysel KIYAK, Dr. Hüseyin ALDEMİR, Dr. Sibel ÖZBEK ve tüm uzman doktorlara,

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Klinik Şefi Dr. Gönül AYDOĞAN'a

Çalışmamın başta istatistik olmak üzere her aşamasında yardımı bulunan Dr. Hasan Önal'a

Birlikte çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Hastanemizin özveri ile çalışan tüm hemşire, laborant, teknisyen ve diğer personeline,

İçten Teşekkürlerimi Sunuyorum.

Dr. Esin YILDIZ

KISALTMALAR

HAV	Hepatit A Virusü
HBV	Hepatit B Virusü
HCV	Hepatit C Virusü
IRES	İnternal ribosomal entry side
VP	Viryon proteini
ISG	İmmun serum globulin
IVG	İntravenöz c dimmunoglobulin
RIA	Radyoimmunoassay
EIA	Enzim immunoassay
AST	Aspartat aminotransferaz
ALT	Alanin aminotransferaz
γ -GT	Gamaglutamil transpeptidaz
PCR	Polymerase chain reaction
HIB	Hemophilus İnfluenzae tip b
HIV	Human immunodeficiency virus
WHO	World health organization
ALL	Akut lenfoblastik lösemi
AML	Akut myelostik lösemi
FDA	Food and Drug Administration
KHC	Kronik Hepatit C
KHB	Kronik Hepatit B

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ.....	5
2.GENELBİLGİLER.....	6
3.MATERYAL VE METOD.....	42
4.BULGULAR.....	45
5.TARTIŞMA.....	53
6.ÖZET.....	58
7.KAYNAKLAR.....	60

GİRİŞ

Hepatit A enfeksiyonu tüm dünyada yaygın olup, gelişmekte olan ülkelerde, diğer enterik virüslerde olduğu gibi çocukluk çağının tipik bir hastalığıdır.

Virüs diğer dokuları enfekte edebilirse de klinik görünüm hemen tamamen karaciğerin enflamasyonuna bağlıdır. Enfeksiyon asemptomatikten fulminan hepatite kadar değişebilen akut hepatit tablolarına neden olabilir (1,2,3).

Hepatit A virüsü (HAV) fulminan hepatitlerin %10-20'sinden sorumludur (54-5). Akut hepatit A enfeksiyonu geçiren bir hastada daha önceden var olan kronik karaciğer hastalığı, fulminan hepatit gelişme olasılığını artırır veya enfeksiyonun daha ağır seyretmesine neden olabilir (46,47,48,49 ,120).

Politransfüze olmuş hastalarda kronik hepatit patolojisi genç yaş grubunda önemli bir morbidite sebebini oluşturur. Hepatik zarar oluşumu multifaktoriyeldir. Hemosideroz hepatotrop virüs enfeksiyonları, tekrarlanan transfüzyonlu hastalarda hepatik zarar oluşumunda önemli rol oynar (137,138, 142).

Bizde bu çalışmada; enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz kronik karaciğer hastalığı gelişme riski yüksek olan sık kan transfüzyonu yapılan talasemi, herediter sferositoz, aplastik anemi, kemoterapisi bitmiş olan lösemi ve lenfoma hastalarında hepatit A serokonversiyonunu belirledik. Hepatit A' ya karşı immünize olmayan hastaları inaktive hepatit A aşısı ile aşıladık ve aşının bu hastalardaki etkinliğini ve güvenilirliğini saptadık.

GENEL BİLGİLER

Sarılıktan ilk olarak Babil Talmutlarında ve Hipokrat'ın yazılarında bahsedilmiştir (1,2,3).Ancak bulaşıcı sarılığa dair ilk gözlemler Çinliler tarafından birkaç bin yıl önce bildirilmiştir (4).Onyedi,onsekiz,ondokuzuncu yüzyıllarda Herlitz ve Sydenham sarılık epidemilerinden bahsetmelerine karşın 1908'lere kadar bütün sarılıkların obstrüktif orjinli olduğu fikri kabul görmüştür..1908'de Mc Donald enfeksiyöz sarılığın bakterilerden daha küçük mikroorganizmalar tarafından oluşturulduğunu ileri sürmüştür (1).

1973'te Felinstone ve arkadaşları HAV'la enfekte hastaların dokularında immün elektron mikroskopi yöntemiyle Hepatit A viryonlarını saptamışlardır (1,4,5).

Akut viral hepatit esas olarak karaciğeri etkileyen sistemik bir hastalıktır. HAV ve HBV dışında akut viral hepatitten sorumlu yeni ajanlar belirlenmiştir. Bunlar hepatit C virüsü (parenteral yolla bulaşan,non-A,non-B hepatit virüsü) hepatit D virüsü,hepatit E ve G virüsleridir (6,7). Bunlara ek olarak sporadik hepatite yol açan diğer virüsler şunlardır: Epstein Barr virüsü,sarıhumnavirüsü, paramiksovirüsler, enterovirüsler,coxackie(A,B), herpes simplex virüsü, varicella zoster virüsü, rubella virüsü ve sitomegalovirüsdür (2,3).Bu ajanların hepsi karaciğerde akut enflamasyona neden olarak benzer klinik tablo oluştururlar. Akut hastalık esnasında virüs tipine bağlı olmaksızın karaciğerde benzer histopatolojik lezyonlar görülür(8).

Hepatit A

Hepatit A picorna virüs'lerden hepadnavirüs ailesinin tek üyesi olan HAV

ile oluşan akut nekroinflamatuvar karaciğer hastalığıdır. Virüs diğer organları enfekte edebilirse de klinik görünüm karaciğerin enflamasyonuna bağlıdır.

Enfeksiyon asemptomatikten fulminan hepatite kadar değişik akut hepatit tablolarına neden olabilirken kronikleşme göstermemektedir.

Viroloji:

Picornaviridae ailesi; enterovirüs, rhinovirüs, aphovirüs ve hepotovirüs genuslarını içerir. HAV ise hepotovirüs genusu içinde yer alır(9).

HAV önceleri enterovirüs Tip 72 olarak klasifiye edilmiştir. Fakat daha sonra moleküler, biyokimyasal ve biyofiziksel farklılıkları nedeniyle ayrı bir genus içinde ifade edilmiştir. İlk defa 1973 yılında enfekte insan gaita örneklerinde immunelektron mikroskop ile gösterilmiştir.

HAV'ı diğer picornaviridae familyası virüslerden ayıran özellikleri (10).

- Nükleotit ve aminoasit sekanslarının farklılığı,
- Hücre kültürlerine adaptasyon zorluğu, yavaş çoğalması, sitopatik etki göstermemesi,
- Pek çok picornavirüsleri inaktive eden ısı ve kimyasallara dirençliliği,
- Tek bir nötralizasyon kısmına sahip olması,
- Enteroviral –spesifik monoklonal antikorlarla reaksiyon vermesidir.

Yapısı:

27 nm'lik , zarfsız ve tek serotip olan HAV'nün genomik materyali tek , sarmal pozitif 7,5 kb'lik RNA'dır ve dört farklı yapısal proteinden (VP1 , VP2 , VP3 , VP4) oluşan 60 protomerlik kapsid içerisinde yer alır . Yapısal proteinler farklı şekil ve ağırlıklara (27-72 dalton arasında) sahiptir . Bunlar birbirleri ile bağ yaptıklarında , HAV'ne ayırıcı özelliği olan ikosahedral görünümü verirler . HAV genomu 7478 nükleotit uzunluğunda olup 5' ucunun 735.'inci bazında başlayan

tek bir okuma çerçevesine sahiptir . Bu bölümün transkripsiyonu ile oluşan 98 kilodalton ağırlığındaki prekürsör proteinlerin proteazlarla kesilmesiyle virüsün yapısal proteinleri oluşur .

HAV konservatif virüs olup , antijenik olarak bir serotipinin bulunmasına karşılık dizilimde küçük sapmalar gösteren dördü (I , II , III , VII) insanlarda enfeksiyon oluşturabilen yedi genotipi vardır . İnsanlarda enfeksiyon oluşturan suşların çoğunluğu I , III genotipine aittir (11) .

Replikasyon durumu:

HAV mide asit PH'sına dayanıklı olduğundan gastrointestinal mukozadan geçip karaciğere ulaşır.Hepatositler içine reseptöre bağlı endositoz mekanizmasıyla alınır.

Kapsidinden ayrılan RNA genomu,hem viral proteinlerin translasyonunu hem de genomik pozitif sarmallı RNA için aracı olan negatif RNA sarmalını oluşturur. Viral mRNA'nın translasyon ürünü olan poliprotein fonksiyonel proteinlere parçalanmasında başlıca sorumlu enzim serin benzeri bir sistein proteinaz olan protein 3C'dir. Protein 3C poliproteinden otokatalitik yolla kendiliğinden salınır.Ayrıca genomdaki 2A'nın proteaz, 2C'nin transkriptaz, 3D'nin RNA polimeraz,3A,3B (VPg) nin de RNA sentezinin başlatılmasında ve RNA'nın viryon içine paketlenmesinde rolü olduğu belirtilmektedir.Sitoplazmada VPO(sonra VP2 ve VP4 haline dönüşür), VP1 ve VP3 yapısal proteinler subviral partikülleri daha sonra pentamerleri ve nihayet prokapsidleri oluşturmak üzere biraraya gelirler. Daha sonra viral genomik (+)RNA ile birleşirler.Bundan sonra virüs,veziküller içinde olgun ve enfeksiyöz virion halinde safraya salınır. HAV RNA'sının 5' untranslated bölgesi 2B ve C kodlama bölgesinin mutasyonlarıyla invitrovirüs replikasyonunun güçlendiği görülmüştür (11,12) .

Enfekte karaciğerdeki HAV replikasyonunun çoğunluğu periportal alandaki hepatosilerde oluşmaktadır.Karaciğer dışında diğer insan dokularında da hepatit A'nın replikasyonuna dair kanıtlar mevcuttur.Bununla birlikte geçişte fekal-oral yolun en önemli yol olması gastrointestinal sistemin bazı hücrelerinin HAV'na duyarlı olması gerektiğini düşündürür. Bazı hayvan deneylerinde orafarinks,tonsiller doku ve ince barsağın üst kısmında virüsün replikasyonuna dair kanıtlar elde edilmiştir (13) .

Tamamen asemptomatik kişilerde viral atılımın olması ve hücre kültür çalışmaları virüs replikasyonunun sitopatik etkisinin olmadığını göstermektedir (14).

Hepatit A'nın tanımlanan bir çok genotipi olmasına rağmen tüm dünyada sadece bir serotipi vardır. Büyüme karakteristikleri nükleotid dizilimi veya coğrafik orjini bakımından en az 20 hepatit A suşu tanımlanmıştır. HM 175 (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 monkeysu) tespit edilen, laboratuvar suşu olarak kullanılan ve hücre kültürlerine adapte edilen suşlardır. Dünyanın farklı bölgelerinden izole edilen virüslerde VP1/2A kavşağı etrafındaki bölgede nükleik asit dizilimi kıyaslamasına göre HAV'nün 4 farklı genotipi insanlarda (I,II,III,VII) ve 3 ilave tipi (IV,V,VI) ise hepatit A benzeri bir hastalık geçirmekte olan maymunlardan izole edilmiştir (14).

Suşlar arasında nükleotid (%90'a kadar) ve aminoasit zincirlerinde (%98'e kadar) yüksek derecelerde benzerlik vardır (1,4,5,8,15,16).

İnsanda enfeksiyon oluşturan suşların çoğunluğu I ve III genotipine aittir (14).

HAV'nün izolasyonu ve hücre ya da organ kültürleri 1950 yılına kadar başarılamamıştır. Provost ve Hilleman ilk başarılı invitro üretimi 1973 yılında marmosetlerin karaciğer doku hücrelerinde yapmış ve fetal rhesus maymunlarının böbrek hücrelerinde çoğaltmışlardır.

Bunu takip eden çalışmalarda virüs Afrika yeşil maymun böbrek hücrelerinde (AGMK) ve daha zor olmak üzere devamlı insan diploid akciğer (MRCS) hücre kültürlerinde üretilmiştir (3,15,17).

HAV'nün hücre kültürlerindeki majör karakteristikleri; yavaş büyüme, primat orjinli hücrelere sınırlı kalma, çok fazla hücreyi infekte etme, sitopatik etki göstermeme ve enfekte hücrelerde persistan olarak kalma şeklinde tanımlanmıştır. Hızlı çoğalan bazı HAV varyantları, bazı hücre tiplerinde sitopatik etkileri indükleyebilmektedir (3,10,14,18).

Hücre kültürlerinde HAV replikasyon çalışmaları ile,yeni virüs RNA'sının inokülasyondan 2-6 saat ve virüse özgül en az 10 proteininde 3-6 saat içerisinde saptanabildiği ortaya sunulmuştur. Virüs sitoplazmada ilk kez 12-18 saat içerisinde ortaya çıkar. Antijenin miktarı 4 gün süre ile düzenli olarak artar ve sonraki haftalarda giderek azalır (11,18).



Konak aralığı:

İnsanların hepatit A virüsünün en önemli rezervuarı oldukları kabul edilir. Bununla beraber insan dışı rezervuarların varlığı da mümkündür. İnsanlardan deneysel olarak marmosetlere ve daha sonra şempanzelere virüsler verilerek enfeksiyon oluşturulmuştur. Şempanzelerde, gorillerde, orangutanlarda, şebeklerde, macaguelarda, own monkeylerde, pig tail maymunlarda, rhesus maymunlarda hepatit A'ya karşı antikorlar tespit edilmiştir. Bu, doğada enfeksiyon için bir rezervuar olduğunu gösterir (8,9). Bu hayvanlarda oluşan enfeksiyon insandakine oranla daha hafif seyirlidir(4).

Hepatit A Virüsünün Fiziksel ve Kimyasal Ajanlara Dirençliliği:

HAV diğer picornavirüslere kıyasla ısıya daha dayanıklıdır. Kurumuş formları oda ısısında haftalar boyunca enfektivitesini muhafaza eder .-20 derecede yıllarca canlılığını korur(4,8). Kaynatmakla 5 dakikada harap olurken, 60 derecede 1 saat dayanıklıdır .Deneysel olarak duyarlı hücrelerde HAV'ın değerlendirildiği çalışmalarda 70 derecede 4 dakikada, 80 derecede 5 saniyede, 85 derecede derhal inaktivasyon gözlenmiştir.

HAV tatlı suda, kaynak suyunda, deniz suyunda, kayalarda, istiridyede günler ve aylarca canlı kalabilir. Enterovirüslerde olduğu gibi HAV PH 3'de oda ısısında 3saat kadar dayanır. Virüsün yağda çözünabilir zarfı olmadığından %20'lik dietil etere, kloroforma, %50 triklortrifloroetana dirençlidir (4,7,8). Suyun içinde inaktivasyonu için çok yüksek oranlarda serbest klor oranı (15-25 p.p.m.) gerekmektedir. 121 derecede otoklavda 30 dakikada, kloril içeren bileşikler; sodyum hipoklorid 3-10 mg/dl, 20 derecede 5-15 dakika süre tutulmakla HAV inaktive edilebilir. Ayrıca su dekontaminasyonunda 3 mg/lt'lik iyot konsantrasyonunda 5 dakikada inaktive olmaktadır (3,14,19).

EPİDEMİYOLOJİ

Hepatit A virüsü tüm dünyada yaygın olup gelişmekte olan ülkelerde de diğer enterik virüslerde olduğu gibi, çocukluk çağının tipik bir hastalığıdır (4). Kalabalık ortamlarda ve kötü hijyenle yakından ilgilidir. Gelişmiş ülkelerde HAV insidansının

azalması; yüksek kalitede su temini, el temizliğinin iyi yapılması ve insan atıklarının gerektiği şekilde yok edilmesi ile açıklanabilir. Bir çok ülkede hastalığın insidansı konusunda gerçekçi veri yoktur.

Viral hepatit A'nın en düşük insidansı İskandinav ülkelerinde görülürken, bu ülkeleri Japonya, Avustralya ve bazı Avrupa ülkeleri izlemektedir. Akdeniz kıyısı, Afrika ve bazı gelişmekte olan ülkelerde yaşayanlarda ise en sık görülmektedir.

1977 yılında çok merkezli yapılan bir çalışmada anti HAV pozitifliği; İsviçre'de %28.7, ABD'de %44.7, Senegal'de %76.2, Belçika'da %81.1, Tayvan'da %88.7, İsrail'de %95.3, Yugoslavya'da %96.9 olarak belirtilmiştir (20). Ülkemizde ise yaşa ve yöreye göre viral hepatit A enfeksiyonu görülme sıklığı değişmektedir.

Ülkemizde hepatit A genellikle çocukluk çağlarında geçirilir ve bu dönemde hastalık sıklıkla anikterik ve subklinik olarak seyreder (21,22). İskandinav ülkeleri, Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş, yaşam standardının yüksek ve yaşam koşullarının düzeltilmiş olduğu ülkelerde ise HAV ile çocukluk döneminde karşılaşma çok nadirdir. Seropozitiflik genellikle erken yetişkinlik dönemlerinde başlar.

Hepatit A enfeksiyonunun meslek (lağım çalışanları, temizlik işçileri) ve yüksek risk faktörü taşıyanlar (erkek homoseksüeller) gibi enfekte materyallerle teması olanlar hariç cinsiyetle ilgisi yoktur (22,23,24,25,26,27,28).

Ilıman ülkelerde sonbahar veya kışın erken dönemlerinde hastalık pik yapar. Tropikal ve yarı tropikal bölgelerde mevsimsel özellik daha az önemlidir. ABD ve Avrupa'da mevsimsel özellikler gözlenmemiştir. Ülkemizde daha çok sonbahar, kış aylarında gözlenmektedir (29).

Sosyoekonomik düzey düşüklüğü, kalabalık ortamda yaşamak, anne babanın eğitim düzey düşüklüğü, kırsal kesimde bulunma ile paralel olarak HAV prevalansı artmaktadır (22,23,,30,31).

Risk Grupları:

Genel olarak konumları nedeniyle bazı grupların hepatit A açısından yüksek riskli oldukları kabul edilir (19,32).

- a. Eğitim birliklerinde kalabalık koşullarda yaşayan ve özellikle alt yapısı yetersiz arazilerde eğitime çıkan askeri personel,
- b. Entellektüel yetenekleri bozulmuş, özel bakıma gereksinim gösteren hastaları barındıran kurumlarda, hem hastalar hem de sağlık/bakım personeli (33,34,35,36,37),
- c. Küçük çocukların gündüz bırakıldıkları yuva ve kreşlerde hem personel hem de çocuklar (38,39),
- d. Kanalizasyon işçileri (40),
- e. Damar içi uyuşturucu bağımlıları (41,42,43),
- f. Oral anal seks ilişkilerinin yoğun olduğu eşcinsel gruplar (24,25,26,27,28,44),
- g. Hastalık insidansının düşük olduğu ülkelerden, yüksek endemisine gösteren ülkelere seyahat edenlerde hepatit A geçirme riski artmıştır (45),
- h. Kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde hepatit A enfeksiyonu geçirme riski artmaz. Ancak fulminan hepatit A gelişme riski artmıştır (46,47,48,49).

Bulaşma yolları:

Genel olarak 4 geçiş yolu tespit edilmiştir (32,50)

1. Kişiden kişiye: Geçiş genellikle aile içinde olduğu gibi çok yakın temasla sınırlıdır. Özellikle küçük çocuklarda aile içi bulaşım sıklıkla olur. Çünkü enfeksiyon bu grupta genellikle sessiz ve yetişkinlere göre bu çocuklar arasında hijyen daha düşüktür. Aile çalışmaları, vakaların çoğunun bir inkübasyon periyodunda meydana geldiğini veya hasta birey semptomlar meydana gelmeden önce, çok bulaştırıcı olduğu için primer vakadan sonra oluştuğunu göstermektedir. Günlük temaslarla nadiren bulaşır. Hiperendemik bölgelerde çocukların oyunlar sırasındaki temasları çok daha önemlidir (22,51).

Bulaşmanın yakın temasla olması ve inkübasyon periyodunun haftalarca uzun sürmesi; hepatit A salgılarının toplumda yavaş yayılmasına, pik düzeye aylar içinde ulaşmasına ve daha uzun sürede salgının sona ermesine neden olan faktörlerdir.

2. Besinler ve su yoluyla bulaşma;özellikle gelişmekte olan ülkelerde kanalizasyon sistemlerinin yeterince düzenli olmaması ve su temininin uygun şekilde yapılamaması bu yolla bulaşımı ön plana çıkarmaktadır. Kontamine su,pişmemiş yiyecekler veya piştikten sonra ellenen yiyecekler bulaştırıcıdır (38,39,52).

Bir çok ülkede çiğ yada az pişmiş kabuklu deniz ürünlerinin tüketimi enfeksiyon geçişinde önemli bir yoldur. Çiğ süt, pasta ,çilek, hamburger, krema, spagetti, salata, portakal suyu gibi besinler geçiş araçlarını teşkil eder.Bir çok salgında yiyecek satıcılarının dışkılamadan sonra ellerini iyi yıkamadıkları tespit edilmiştir.

Su kaynaklı ilk epidemi 1920'de tanımlanmış ve ondan sonra daha bir çok epizod tarif edilmiştir. Kontamine sularda yüzmekle de geçiş mümkündür. Alaska'da bir kampta 20 kişinin enfekte olduğu bir salgın bildirilmiştir.Salgında daha çok ortak kullanılan havuzun fekal kontaminasyonu ile oluştuğu tespit edilmiştir (53).

3. Paranteral yol ile bulaşma:Yapılan çalışmalarda HAV'nün çok ender de olsa kan transfüzyonu ile geçebileceği gösterilmiştir.

Vireminin süresi açıkça tanımlanamamasına rağmen hastalığın inkubasyon periyodu esnasında HAV kanda saptanabilir.Enfeksiyon kanla;sarılığın başlamasından 25 gün, serolojik olarak saptanmasından 14-21 gün önce bulaştırıcıdır (3,54,55,56).

Kan transfüzyonuyla düşük oranla geçişin birkaç nedeni vardır.Kısa viremi,kanda düşük HAV konsantrasyonu,taşıyıcılığın olmaması,hepatit A'ya karşı oluşmuş antikorların birlikte transfüzyonu düşük oranda geçişin sebeplerini oluşturur.İnsan serum havuzlarından elde edilen interleökin-2 ve lenfokin activated killer cells (LAK cells)'le tedavi edilen kanser hastalarında akut hepatit A oluştuğu gösterilmiştir (55).

Faktör VIII konsantreleriyle de hepatit A'nın geçtiği görülmüştür.

Faktör VIII binlerce donörden alınan geniş plazma havuzlarından hazırlanıp,ısı veya çözücü deterjanlarla inaktive edilmektedir.Hepatit A rölatif

olarak ısıya dayanıklı ve esansiyel lipit içermediği için bu muameleler etkisiz kalmaktadır(56,57,58).

Son yıllarda Faktör VIII'in solvent-deterjan uygulamasından başka 100°C'de 30 dakika tutulması ile Faktör VIII aktivitesi bozulmaksızın HAV'nün inaktive olduğu belirtilmektedir (59).

4. Prenetal geçiş; viremik durumundaki anne kanı ile, plasenta ayrılması sırasında virüs fetal sirkülasyona geçebilmekte yada anne dışkısı ile temas sonucu bebek enfeksiyonu alabilmektedir. Ancak HAV'nün viremik döneminin kısa olması fetüse bulaşmayı sınırlar (3,55,60).

HEPATİT A 'NIN PATOGENEZİ

HAV enfeksiyonu,esas olarak oral yolla nadiren paranteral yolla bulaşır (3,54,55).

Hastalığın başlamasından bir süre önce kısa süren viremi dönemi görülür.Virüs gaitayla en fazla enkübasyon döneminin son bölümü ile semptomların başlangıcından hemen önce ve hemen sonraki dönemde atılır (3,61).

HAV ile doğal enfeksiyonu takiben ortaya çıkan hepatit A'nın patogenezi konusunda bilinenler oldukça sınırlıdır.Hepatit A HAV'nün hepatositler üzerindeki direk sitopatik etkisiyle değil,muhtemelen T hücre aracılığıyla oluşan immünolojik mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır (3,4,62).

HAV enfeksiyonunda tipik olarak iki dönem gözlenir.Birinci dönemde sitopatik etki olmadan,virüs replikasyonu virüsün kopyaları salınmaktadır.İkinci dönem ise bağışıklığın gelişmesine bağlı olarak enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve viral replikasyon azalmasıyla ortaya çıkan sitopatik dönemdir(5).

Yapılan çalışmalar,karaciğer hasarının immunopatolojik mekanizmalar sonucu oluştuğunu düşündürmektedir.Ayrıca HAV enfeksiyonunun klinik semptomlarının başlangıcında elde edilen T lenfositlerin maksimal litik etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir.

HAV'la enfekte maymun hücreleri üzerinde yapılan bazı çalışmalarda,doğal öldürücü (natural killer,NK) hücreler ve lenfokinle aktive olmuş öldürücü hücrelerin(lyphokine activated killer,LAK) de HAV enfeksiyonunun patogenezi rolü olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir(5).Bu araştırmalar,uzun zamandan beri immunolojik patogenezi tanımlanmış olan hepatit B ile paralellik göstermektedir.Bilindiği gibi akut viral hepatitlerde etkene bağlı olmaksızın karaciğer hasarı büyük benzerlikler göstermektedir(3, 6, 14, 55).

Mikroskobik olarak,nekroze hepatositler,parankimal hücre dejenerasyonu,difüz lobuler enflamatuar reaksiyon ve karaciğer hücre kordlarının harabiyeti görülür. Parankimal değişikliklere ilaveten, retiküloendotelial hücre (Kupffer) hiperplazisi, mononükleer hücrelerin periportal infiltrasyonu ve hücre dejenerasyonu eşlik eder (3,4,8). HAV enfeksiyonunda karaciğerdeki parankimal değişiklikler HBV enfeksiyonuna göre daha az göze çarpıcıdır(4).Buna karşın portal enflamasyon HCV hepatitli hastalarda daha belirgindir.

Hastalığın geç dönemlerinde dejenere hepatositlerin olduğu bölgelerde makrofaj birikimi görülür.Karaciğer hücre büyümesi ve nekrozunu takiben safra salgılanması engellenebilir veya safra kanalları tıkanabilir.Karaciğer lobülünün son derece iyi düzenlenmiş yapısı ve retikulum iskeletinin korunması,sonunda hepatosit rejenerasyonuna imkan verir ve hasta karaciğer dokusu genellikle 8-12 haftada düzelir.

Akut viral hepatitli hastaların %5-15'inde konfluent hepatik nekroz içeren başlangıç lezyonun bulunması ve rejenerasyonun azlığı, dokunun yıkımı ile sonuçlanır. 40 yaşın üzerindeki hastalarda bu lezyonun görülmesi sıklıkla fibroz, siroz ve ölüme kadar giden klinik bir gelişime işaret eder. Akut viral hepatit sırasında bazen hücre rejenerasyonu önlenerek,karaciğer dokusunda yaygın hasar ortaya çıkar.Böyle fulminan veya ağır hepatocellüler nekroz,hepatit A enfeksiyonunda %0.1'den daha az görülür(3,14, 54, 55).

Ancak başka etiyolojik ajanlarla ortaya çıkan fulminan hepatitlerden daha fazla yaşam oranına sahiptir(~%40).Fulminan hepatitlerin patogenezi bilinmemekle beraber en fazla rağbet gören hipotez hiperimmün konak yanıtının gelişmesidir. Hiperimmün yanıtın, sinüzoidlerde immün komplekslerin yoğun presipitasyonuna ve hepatositlerin iskemik nekrozuna neden olduğu tahmin edilmektedir(63).

Fulminan hepatitli hastalarda karaciğerin hacmi küçülmüş, makroskopik görüntüsü sarı-benekli bir görünüm almıştır(akut sarı atrofi). Histolojik bulgular yaygın nekroz,hücre kaybı ve polimorfonükleer ile monosit hücre infiltrasyonunu içerir.

Eğer hasta birkaç gün yaşarsa karaciğerde doku rejenerasyonu başlar. Hücre kümeleri rastgele tüm karaciğere yayılmış olarak gözlenerek rejenerasyon ilerler. Rejenerasyon ilerledikçe karaciğerde adenoma benzer karaciğer hücre kümeleri belirginleşir. Ancak bu hücre kümeleri santral venlerin azlığıyla ve normal lobüler yapıdan yoksun görünürler.

Yaşayan fulminan hepatitli hastaların karaciğer fonksiyonlarında belirgin iyileşme gözlenir. İyileşen karaciğerde hiç olmayan veya çok az reziduel bozukluklar biopsi materyalinde tespit edilir. Ancak bazen kaba lobul yapısı ve siroz bildirilmiştir (3).

HEPATİT A'NIN KLİNİK BULGULARI

Viral hepatit etkenleri tarafından oluşturulan enfeksiyon klinik ve laboratuvar özellikleri bakımından asemptomatik enfeksiyondan fulminan enfeksiyona kadar değişebilen bir spektrum gösterir.HAV'nün etken olduğu akut viral hepatitin tipik seyreden ve atipik seyreden formları mevcuttur (55,64).

Tipik viral hepatitler enfeksiyonun şiddetine göre 3 alt gruba ayrılır:

- Asemptomatik hepatit
- Anikterik(semptomatik) hepatit
- İkterik(semptomatik) hepatit

Hastaların az bir kısmında viral hepatitlerin atipik formları gelişir. HAV'nün etken olduğu atipik viral hepatitler;

- Kolestatik viral hepatit
- Fulminan viral hepatit
- Alevlenen(relapsing) hepatit

HAV'nün etken olduğu tipik viral hepatitler: Tipik viral hepatitlerde esas klinik semptom ve bulgular, karaciğerdeki enflamatuvar olaylara ve salgılanan bilirubin dağılımına bağlıdır (65) (Tablo 1).

Hastalığın şiddeti yaşla ilişkilidir.Çocukların büyük kısmında enfeksiyon asemptomatiktir ve sarılık görülmesi düşük orandadır (4,5,65).Üç yaşından küçük çocukların ancak %5'inde,4-6 yaş arası çocukların %10'unda sarılık gelişirken enfekte yetişkinlerin %75'de sarılık görülür. Yetişkin insanlarda hepatit A enfeksiyonu,immun serum globulin(ISG) verilmediği takdirde %76-97 oranında semptomatiktir ve semptomatik olguların 2/3 ü ikteriktir.

İnkübasyon periyodu ortalama 30 gündür(3,14,55,64).Semptomatik olgular tipik olarak iştahsızlık,kusma,38°C civarında ateş,kırıklık başağrısı abdominal rahatsızlık,üst solunum yolu semptomlarının bulunduğu 4-10 günlük prodromal döneme sahiptir (3,62,65). Koyu renkte idrar ve balçık renkte dışkı genellikle ilk semptomlardır.1-5 gün sonra sarılık ortaya çıkar.

Ateş HBV ve HCV enfeksiyonuna göre daha düşük seyredir(7).Sarılık ortaya çıktıktan sonra genellikle ateş düşer.Fakat sıklıkla kaşıntı,lokalize hepatik ağrı ve belirgin hepatomegali gelişir.%60 oranında çocuklarda diyare görülebilir.Artrit ve vaskulit nadiren görülür(4,50,55).

Sarılığın ortaya çıkmasıyla prodromal belirtiler azalır.Bazı hastalarda hafif kilo kaybı gelişir.Akut hepatitli hastaların %10-20'sinde splenomegali ve servikal adenopati görülebilir (5). Olguların %15'inden daha azında elektrokardiografide sinüs bradikardisi ve geçici T dalga değişiklikleri görülebilir (6,62).

Hepatit A olgularında klinik,biyokimyasal ve histopatolojik olarak tamamen iyileşme genellikle 6-12 ay sonra olur (14,66).

Sırasıyla HAV'nün yol açtığı atipik hepatitler:

Kolestetik Viral Hepatit

İkterli hepatitlerin çoğunda kolestetik semptomlar görülür. Ancak bu hastaların bazılarında klinik tabloda bu semptomlar baskın olabilir (1).Böyle vakalarda koyu bir sarılık, kaşıntı, koyu renkte idrar ve renksiz dışkı görülür.

Viral hepatitin prodromal belirtileri belirgin değilse ekstrahepatik kolestaz ve ilaçla indüklenen kolestazdan ayırmak güç olabilir.Genellikle tamamen iyileşme olur.Hepatit A'ya bağlı uzamış intrahepatik kolestaz olguları bildirilmiştir. Semptomlar kortikosteroid tedavisine hemen yanıt vermektedir (1,5).

Fulminan Hepatit

Hepatit A fulminan hepatitlerin az bir kısmından(%10-20) sorumludur (5). Bununla birlikte İngiltere'den bildirilen bir çalışmada, 73 fulminan hepatit olgusundan 23'ünde(%31.5) etkenin HAV olduğu saptanmıştır.Shangai epidemisinde 8647 hepatit A vakasında 25 fulminan hepatit görülmüştür. Gökteş ve arkadaşlarının (67); fulminan ve subfulminan seyreden 34 viral hepatitin değerlendirilmesinde, HAV %5.9 oranında tespit edilmiş ve hastaların hepsinin iyileştiği bildirilmiştir.

Fulminan hepatit klinikte sarılığın artışı,karaciğer fonksiyonlarında bozulma, kanama diyatezi, hepatik ensefalopati ve koma gelişimi ile karakterizedir.

Karaciğer fonksiyonlarının bozulması ile histolojik olarak,sadece retikulum çatısı ve portal yollar kalacak şekilde,karaciğer parankiminin tamamen ve ani destriksiyonu olur. Nadiren portal yolların yakınındaki küçük bir grup hepatosit sağlam kalır,bunlar da rejenerasyona işaret eder.Çok az enflamatuvar cevap mevcuttur (3,14,55).

Alevlenen(Relapsing) Hepatit:

Tipik akut viral hepatitin iyileşmesinden sonra bir veya daha fazla nöks görülebilir. Hastalığın tekrarı semptomların ortaya çıkışıyla karakterizedir(1).Viral hepatit A olgularının %3-20'sinde ilk hastalıktan 4-16 hafta sonra tekrarlamalar görülebilir (14, 66, 68, 69, 70).

Tekrarlayan hepatit A enfeksiyonunda karaciğer fonksiyon testleri anormaldir ve

HAV'ne özgül antikor titresi yükselmiştir.Ayrıca anti-HAV Ig M pozitifdir ve titresi artabilir (14,66,71).

Yineleyen vakaların klinik ve biyokimyasal iyileşmeleri tamdır.Ancak bu iyileşme süresi beş hafta ile bir yıl arasında olabilir (14,66,69).

Tablo I: Viral Hepatit A'nın Epidemiyolojik ve Klinik Özellikleri

-İnkübasyon periyodu	15-50(ort. 28-30 gün)
-Yaş dağılımı	Çocuklar,genç yetişkinler
-Mevsimsel insidans	Tüm yıla dağılmakla birlikte sonbaharda en yüksek
-Enfeksiyon yolu	Esas olarak fekal-oral
-Virüs Kanda	Sarılıktan 2 hafta önce 1 hafta sonra
İdrarda	Nadiren
Dışkıda	Sarılıktan 2 hafta önce 2 hafta sonra
Tükürükte	Nadiren
-Klinik ve Laboratuar Özellikleri	
Başlangıç	Ani
Ateş>38°C	Genellikle
Transaminaz yüksekliği	1-3 Hafta
İmmunoglobulin düzeyi(IgM)	Yüksek
Komplikasyon	Yaygın değil-kronikleşmez
Mortalite(ikterik Olgular)	%0.5
-İmmünite	
Homolog	Var
Heterolog	Yok
Zaman	Genellikle hayat boyu
İmmun serum globulin profilaksisi(ISG)	Sarılığı önler

HEPATİT A'DA SEROLOJİ VE LABORATUAR

Serolojik Bulgular: Hepatit A enfeksiyonunda hemen tüm olgularda semptomların başlamasıyla birlikte serumda spesifik antikorlar oluşur (5,61,72). Bu ilk antikor yanıtı IgM sınıfı antikorları içerir. IgM sınıfı antikorlar semptomların başlangıcını takiben 2 gün gibi kısa bir süre sonra saptanabilir (4,5).

Anti HAV Ig M yanıtı tipik olarak kısa sürelidir ve en üst düzeyine başlangıçtan 2-4 hafta sonra ulaşır ve gittikçe azalır(5,72) Genellikle 6 ay sonra saptanamayacak düzeye iner (61,72).

Bununla birlikte bazı olgularda IgM sınıfı antikorların serumda 6-12 ay süre ile varlığın koruduğu çok duyarlı yöntemlerle gösterilmiştir (5,55,72). Anti HAV IgM antikorlarının oluşumu yaş ve cinsiyete bağlı olarak farklılık göstermez (72).

Serumun virüse karşı nötralizan aktivitesi,immün yöntemlerle antikorun saptandığı dönemle paralellik gösterir ve semptomların başlamasından 3-5 gün önce var olabilir. Viral antijen,serum nötralizan antikorun oluşmasından sonra da dışkıyla atılmaya devam eder ve bazı hastalarda hastalığın ikinci haftasına kadar atılır (65).

Hem Ig M ve hem de Ig G antikorları virüse karşı nötralizan aktiviteye sahip olmakla birlikte, anti HAV Ig M içeren bazı akut faz serum örneklerinin aynı zamanda enfeksiyöz virüsü içerdiği gösterilmiştir (5).

Virüsün nötralizasyona direnç göstermesinin serum lipitleri ile ilişkili olmasından kaynaklandığını ileri süren görüşler vardır (5).

HAV enfeksiyonunda,serum anti-HAV Ig G antikorları semptomların başlangıcından sonra yavaş yavaş yükselir.6-12 ay sonra maksimum seviyeye ulaşır ve muhtemelen hayat boyu kalır (3,5,6,73).

Bununla birlikte, erken yaşta enfekte olan populasyonun araştırılması,bazı kişilerde anti HAV IgG antikorlarının mevcut immün yöntemlerle saptanamayacak düzeylere indiğini göstermiştir.Böyle kişiler muhtemelen semptomatik reenfeksiyondan korunmakta ancak virüsle tekrar temas halinde yeniden anti HAV Ig M yanıtı geliştirmektedir (5,74). Pasif immünizasyonun hepatit A'nın önlenmesindeki etkin rolü

nedeniyle serum nötralizan antikorların semptomatik reenfeksiyonun önlenmesinde primer rol oynadığı kabul edilmektedir. Bunun yanında reenfeksiyonunun önlenmesinde diğer immun mekanizmalarda(interferon, doğal öldürücü hücre aktivasyonu, T hücre kontrollü sitotoksiste) rol oynuyor olabilir (5).

Anti HAV Ig M antikorlarının serumda saptanması, akut HAV enfeksiyonunun tanısında; anti HAV Ig G antikorlarının serumda saptanması ise geçirilmiş HAV enfeksiyonu tanısında değer taşır.Bir çok RIA ve EIA metotları total antikorları(IgM+IgG) ölçer, bunun diagnostik değeri düşüktür. Çünkü IgG yıllarca devam eder ve geçirilmiş enfeksiyonu gösterir.Yinede birbirini takip eden iki serumda total antikor titresinin 4 kat artışı akut enfeksiyon varlığının işaretidir.

Akut hepatit A'nın spesifik tanısı ise sıklıkla hepatit A'ya karşı gelişen IgM'lerin saptanmasıyla konur. Bir çok IgM ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. En çok kullanılanı RIA ve EIA ölçüm yöntemleridir. Bu yöntemler yüksek derecede sensitiftir.Yanlış pozitif reaksiyonlar nadirdir.Romatoid faktör ve antinükleer antikor pozitifliği ile oluşabilir (55).

IgG sınıfı antikorlar ise hastalığın başlangıcında saptanabilir.Bu antikorların saptanması için RIA, ELISA, Neutralization assay, hemaglutination inhibition assay gibi çeşitli testler yaygın olarak kullanılmaktadır.

Hepatit A enfeksiyonunda serumda, HAV'na karşılık spesifik IgM ve IgG antikorlarından başka spesifik IgA antikorlarıda oluşmaktadır (4,5,55). Akut ve ilerlemiş hepatit A'lı hastalarda anti HAV IgA antikorları 6 ay veya daha uzun süreli ELISA ile saptanabilmekte fakat 2 yıldan önce kaybolmaktadır. Mukozal immunité salgı ve feçeste ya çok düşük düzeyde yada tespit edilemeyecek derecede az antikor bulunması nedeniyle koruyuculuğu sınırlıdır.İmmunoassay yöntemleriyle dışkı ekstraktlarında virüs spesifik IgA saptanabilirken, virüs nötralizan aktivitesi tükrük ve dışkı ekstraktlarında saptanamamıştır.İntestinal immunitenin hepatit A'ya karşı belirgin bir rolü olmadığı görüşü yaygındır (55,75)

HAV Tanısında Spesifik Olmayan Laboratuar Bulguları:HAV enfeksiyonunda artan serum transaminaz ve bilirubin değerlerine, sıklıkla spesifik olmayan Ig M ve Ig G antikorlarının, akut faz proteinlerinin artışı ve anti-smooth muscle antikorun ortaya çıkışı eşlik eder. Akut hepatitlerde serum transaminaz değerleri, alanin aminotransferaz

(ALT, SGPT) aspartat aminotransferaz(AST,SGOT) genellikle 500-2000 Ü arasındadır ve çoğunlukla 1000 Ü'nin altına düşmez.

HAV enfeksiyonunda sıklıkla görülen asemptomatik ve subklinik olgularda, hastalara sadece biyokimyasal ve serolojik testlerle tanı konulabilir (4,11).

Çoğunlukla ALT değerleri AST değerlerinden daha yüksektir. Hepatositte AST mitokondria(%80) ve sitozol(%20) içinde bulunur. ALT yalnız sitozoldedir. Akut viral hepatitlerde yapılan biopsilerde enflamatuvar yanıt sonucu, lobül boyunca balonlaşma dejenerasyonları gösterilmiştir. Ultrastrüktürel çalışmalarda ise, endoplazmik retikulum sisternalarının belirgin dilatasyonu, glikojen kaybı ve mitokondri iç kompartmanlarının daralması gösterilmiştir. Bu nispeten,orta ve reversibl değişiklikler sitozolden kolay enzim sızıntısına neden olur. Dolayısıyla AST yükselirken ALT daha fazla yükselir (55). Kısa sürede(3-19 gün) ALT'de hızlı bir yükselme daha çok viral hepatit A'nın göstergesidir, buna karşılıkdaha uzun bir sürede (35-200 gün) kademeli bir artış HBV ve HCV enfeksiyonu için karakteristiktir (8). Alkalen fosfataz (ALP) genellikle orta derecede yüksektir(62).Yüksek seviyeleri genellikle hepatitle ilişkili kolestaza işaret eder. Genel olarak ALP ve γ -GT düzeyleri normalin 2 katını aşmaz. Ancak özellikle kolestazın varlık ve derecesini saptamada yardımcı olurlar.

Preikterik fazda lökopeni tipiktir ve lökopeniyi relatif bir lenfositoz takip eder. Bazen enfeksiyöz mononükleozisteki gibi büyük atipik lenfositler görülebilir.Fakat bunlar total lenfosit popülasyonunun %10'unu aşmaz (8,62).

Bunlara ek olarak serum albumin düzeyinin azalışı, globulin düzeyinin artışı, karaciğer disfonksiyonunun ve konak yanıtının diğer göstergeleridir. Plazma yarı ömrü 5 saat olan prealbumin,akut karaciğer hasarında, sağlam karaciğer protein sentezi hakkında tanı koydurucu olabilir. Prealbumin düzeyi düşüklüğünün, çocukluk çağı viral hepatitlerinde AST, ALT, ALP ve bilirubin yüksekliği ile beraber tanısall amaçlı kullanabileceği belirtilmiştir (14,76).

Son zamanlarda yapılan bir çalışma HAV enfeksiyonunda,timidin kinaz aktivitesinin belirgin olarak 55.5-66.5 Ü/L'ye düştüğünü göstermektedir.Diğer tip hepatitlerde hiçbir hastada timidin kinaz aktivitesi bu kadar yüksek seviyeye ulaşmamıştır. Ayrıca timidin kinaz aktivitesi akut enfeksiyonda AST, ALT, LDH artışıyla belirgin bir uyum gösterirken; iyileşme fazında bu parametlerin aksine hızla

azalmaktadır.HAV enfeksiyonunun seyri sırasında,timidin kinaz aktivitesinin izlenmesi,hem hastalığın prognozu hemde diğer hepatitlerden ayırt etme açısından önem taşıyacağına benzemektedir (77).

Pıhtılaşma faktörlerinin pek çoğu karaciğerde sentezlendiğinden karaciğerdeki ciddi boyuttaki hasarda pıhtılaşma faktörleri sentezlenemeyeceğinden,extrensek yol için bakılan protrombin zamanı ve intrinsek yol için bakılan parsiyel tromboplastin zamanların da uzama görülebilir.

Diğer Spesifik Tanı Yöntemleri:

Hastalık semptomlarının gelişmesinden 1-2 hafta önce virüs veya viral antijenler hastanın dışkıında saptanabilir. Fakat bu rutin klinik teşhiste az rol oynar. Çünkü hasta doktora başvurmadan önce, virüsün dışkıyla atılımı pik yapar.Aynı zamanda yaygın antijen tarama testleri teşhis laboratuvarlarında kullanılır.Ticari olarak mevcut değildir ve çoğunlukla pek hassas değildir (55).

Deneyisel enfeksiyonlarda hepatit A'ya karşı antikor gelişmesinden, karaciğer enzimlerinin yükselmesinden ve ilk semptomların ortaya çıkışından 2 hafta önce ve 2 hafta sonra dışkıyla virüs atılımı olur.Preterm infantlarda hücrel immunité tam gelişmediğinden dışkıda virüs atılımı daha uzun sürer (35).

HAV'ın bir çok klinik izolattan hücre kültürü zordur ve teşhiste faydalı olamayacak kadar uzun süre alır(38,54,55).HAV RNA'sını saptamak için insitu hibridizasyon ve PCR yöntemleri kullanılmaktadır.HAV-PCR en az bir genom kopyasını potansiyelize ederek çoğu vakada virolojik teşhis için yeterlidir.Geliştirilen reverse-transcriptionsemi-nested PCR yöntemiyle dışkıda HAV RNA'sını araştırılması sonucu relapsing HAV enfeksiyonunun tanısının konulabileceği ve virüsün çevrede dağılımının izlenebileceği belirtilmektedir (78).Yine enfekte kişilerin dışkılarında antijen capture PCR ile P1/P2 genom bölgeleri belirlenerek salgın tipi ve salgın harici HAV'lar tespit edilebilmektedir (79).

Akut viral hepatitlerde karaciğer biopsisi teşhiste nadiren endikedir. Çünkü bu prosedür düşük ancak,ciddi riske sahiptir ve morfolojik spesifik viral etyolojik ajanı saptamakta genellikle diagnostik değildir. Histopatolojik değişiklikler diğer akut viral hepatitlere benzer.Genellikle rejenerasyon hızla oluşur ve karaciğer 8-12 hafta içinde normale döner.

Hepatit A antijeni ve HAV partikülleri immunofluorasansla, immunoperoksidaz boyamayla ve ince kesitli elektron mikroskopuyla enfekte hücrelerin stoplazmasında saptanabilir (55). Enfeksiyonun geç döneminde antijen, abdominal lenf düğümlerinde, dalakta ve böbrekte de immunofluerasan yöntemiyle saptanabilir (19).



TEDAVİ

Akut viral hepatitlerde özgül bir tedavi yoktur (3,14,54,55). Hastalık belirtileri başladıktan sonra enfeksiyonun seyrini değiştirecek ilaç mevcut değildir. Hastaların büyük bölümü evinde istirahat ettirilip, belirli aralıklarla çağrılarak izlenir. Hastaneye yatırılmaları gerekmez.

Fulminan hepatit, koagulopati, ensefalopati gibi komplikasyonları, karın ağrısı yada kusma ile birlikte inatçı bulantıları, yüksek düzeyde, bilirubin yada transaminazları bulunan hastalar hastaneye yatırılırlar (3,14,55).

Viral hepatitlerin akut döneminde yatak istirahati önerilir. Ancak bu mutlak yatak istirahati şeklinde değildir. Hasta aşırı fiziksel aktiviteden kaçarak günlük fiziksel ihtiyaçlarını karşılayabilir.

Hastalar aç kalmayacak şekilde beslenmelidir. Özel bir diyeti yoktur. Diyetle yeteri kadar protein (1g/kg) ve kalori (30cal/kg) bulunmalıdır. Yağ, süt, yumurta kısıtlamasına gerek yoktur. Hastaneye yatırılmış, iştahı kesilmiş, bulantı ve/veya kusmaları olan hastalara elektrolit ve glukoz içeren sıvılar intravenöz olarak verilebilir. Aşırı kusan hastalara antiemetik olarak promethazine yada metaclopramide verilebilir. Protrombin zamanı akut viral hepatitli hastalarda kolestaz ve fulminan seyir esnasında olmak üzere iki nedenden dolayı yükselir. 3 gün üst üste intramuskuler K vitamini verilebilir. Adrenokortikosteroidlerin, immuns serum globulinin, antibiyotiklerin akut viral hepatit tedavisinde yeri yoktur. B, C gibi diğer vitamin preparatları vermenin yararı yoktur. Özellikle karaciğerde metabolize olan ilaçlar başta olmak üzere zorunlu haller dışında ilaç ve alkol alınmamalıdır. Gebelerde gebeliğin sonlandırılması gerekmez (11,19).

KORUNMA-GENEL ÖNLEMLER

HAV'nün esas bulaşma yolu fekal-oral olması nedeniyle virüsün yiyecek, su ve çevreyi kontamine etmesinin önlenmesi en önemli kontrol yöntemidir (2,3,4,8,38,39,52,62).

Hijyenik yaşam, el yıkama ve gıda elleycilerinin kontrolü hepatit A'nın insandan insana, aile içi, hastane içi ve toplum yayılımını önlemede önemlidir.

Nazokomiyal enfeksiyonlar, hastalar aynı oda ve tuvaleti paylaşırsalar bile nadir gözükmemektedir. Sağlık personeli HAV açısından risk altında değildir (80). Ancak özellikle çocuk servislerinde enfeksiyonu geçirmemiş çocuklara bulaştırma açısından sağlık personeli dikkatli olmalıdır. Hastaların sadece kan ve dışkı izolasyonunun yapılması yeterlidir. Hepatit A'lı hastanın kan veya dışkıyla bulaşmış eşyaları 1/10, 1/50 oranında sulandırılmış çamaşır suyuyla dezenfekte edilebilir (4,8,62).

İMMÜNİZASYON

1945 yılından beri, insan serum globulin(ISG), hepatit A virüs enfeksiyonunun önlenmesinde ve semptomların giderilmesinde etkili olduğu bilinmektedir (1,2,3,5,54,55). Chon ethanol fraksiyon yöntemiyle hazırlanan ISG'ler çok güvenilir biyolojik preparasyonlardır. HIV ve HBV antikorları içeren plazmalardan hazırlandıkları saptanan ISG'leri alanlarda bile, adı geçen virüslerle bulaşmanın olmadığı bildirilmiştir (4,62,81). ISG'nin plazma yarı ömrü 14-23 gündür (105). En yüksek antikor titrasyonuna immün globulin uygulandıktan 48-72 saat sonra ulaşılır. Virüsle temastan önce veya erken inkübasyon periyodu sırasında uygulandığında hepatit A enfeksiyonunun klinik tablosunun ortaya çıkışını önlemede etkindir. ISG etkisini, ya enfeksiyonu tamamen önleyerek veya enfekte kişilerde hepatit A'nın semptomlarını hafifleterek gösterir (82). ISG'nin erken uygulanması, enfeksiyonu tamamen önlemede daha etkili görülmektedir.

ISG, temastan önce veya temastan sonra 1-2 hafta içinde uygulandığında klinik hastalığa karşı %80-90 oranında koruyucu olmakla birlikte koruyuculuk süresi 4-6 ayla sınırlıdır (1,5,7,82).

İmmün globulin %16'lık solusyon halinde 0,02-0,12 ml/kg dozunda intramuskuler olarak uygulanır. Genellikle tek temas için 0,02 ml/kg; uzun süreli temas için ise 0,06 ml/kg önerilmektedir. Temas öncesi profilaksi için 0,02 m/kg intramusküler immünglobulin 3 aydan kısa süreli; 0,06 m/kg intramusküler immünglobulin 5 ay veya daha az süre koruyucudur (83). Ancak özellikle gelişmiş ülkelerde hepatit A insidansı

azaldığı için donörlerde AntiHAV antikor azalmış olabilir. Bu nedenle standart immunglobulinlerde antikor düzeyi ölçülmelidir (84).

HAV ile yakın zamanda temas etmiş ve daha önce hepatit A aşısı yapılmamış olan kişilere en kısa zamanda(temastan sonraki ilk 2 hafta içinde) tek doz 0,02 ml/kg immunglobulin intramuskuler olarak yapılmalıdır.Temastan en az bir ay önce 1 doz hepatit A aşısı yapılmış olanlara immunglobulin verilmesi gerekmez. Temas sonrası profilaksi verileceklerin immunglobulin vermeden önce immünitelerinin serolojik olarak değerlendirilmeside önerilmez.Çünkü tarama immunglobulinden daha pahalıdır ve immunglobulin verilmesinde gecikmeye yol açar (84).

İmmunglobulin,hepatit A aşısıyla aynı zamanda uygulanacak ise farklı anatomik bölgelerden verilmelidir (85).

İmmunglobulin oral polio aşısı veya yelow fever aşısına ve genelde inaktive aşılarla olan immün yanıtı bozmaz. Ancak immunglobulin canlı attanue aşılarla(kızamık, kabakulak, rubella, varicella gibi) verilen immün yanıtı bozabilir. Bu nedenle hepatit A profilaksisi için immunglobulin verildikten sonra canlı attanue aşılardan uygulanması en az 5 ay ertelenmelidir (85,86).

Canlı aşı uygulandıktan sonraki iki hafta içinde(varicella aşısı için 3 hafta) immunglobulin uygulanmasının yararı aşının yararından çok olmadıkça,aşı etkisiz olacağı için immunglobulin uygulanmamalıdır.Bu durumda immunglobulin verildikten en az 5 ay sonra aşı tekrarlanmalıdır (54,85).

Intravenöz immünglobulin(IVIG) büyük olasılıkla HAV enfeksiyonlarına karşı koruyucudur. Ancak bugün için ideal doz ve koruyuculuk süresi belirlenebilmiş değildir. İmmunglobulin ile elde edilmiş sonuçların değerlendirilmesiyle yapılan hesaplamalar, 400 mg/kg dozunda uygulanan IVIG'in 6 ay kadar koruyucu olabileceğini göstermektedir. IVIG kullanımında dikkate alınması gereken önemli nokta ise IVIG preparatları ve hatta aynı preparatın farklı lotlarındaki anti-HAVtitresinin farklı olma ihtimalidir (84)

İmmunglobulinin yan etkileri; enfeksiyon yerinde rahatsızlık, hafif ateş yükselmesi, miyalji ve letarji olabilir (4,14,54,55).

Kanama ve koagulasyon anomalileri olan kişilerde, hematom riski vardır. Anaflaktik reaksiyonlar çok nadirdir ve yanlıyla intravenöz uygulamalardan sonra görülür. İmmunglobulin uygulaması gama globuline alerjisi olan kişilerde, anti-IgA antikoru saptanan kişilerde veya immunglobulin A yetmezliği saptanan kişilerde kontrendikedir (87).

Tablo 3. Hepatit A'ya Karşı İmmun Globulin (Ig) Proflaksisi

Ağırlık (kg)	ISG dozu (ml)	
	Rutin	Yüksek risk Uzun süreli temas
<22	0,5	1,0
22,45	1,0	2,5
>45	2,0	5,0

Temas Öncesi İmmunglobulin Proflaksisi: Temas öncesi proflaksi alması gerekenler, gelişmiş ülkelerden geri kalmış ülkelere gidip orada yaşayacak ve bu bölgelerde sanitasyonun yetersiz olduğu bölgeleri ve kırsal alanları ziyaret edecek olan kişilerdir (3,54).

Temas öncesi uzun süreli ISG proflaksisi uygulanması gereken diğer gruplar; mental retardasyonluları barındıran enstitülerde yaşayanlar, şempanze ve diğer maymunları barındıran yerlerde çalışanlardır (3,4).

Temas Sonrası Proflaksi Endikasyonları:

1. *Yakın kişisel temas:* Hepatit A'lı kişiyle aynı evi paylaşma ve seksüel ilişki kurma.

2. *Kreş ve yuvalar*: Personel,bakıcı ve çocuk altı değiştirenler.
3. *Okullar*: Rutin olarak uygulanmaz.salgınlarda hastalarla yakın ilişki kuranlara uygulanabilir.
4. *Enstitüler*: Salgınlarda, hastalarla yakın ilişki kuran personele uygulanır.
5. *Hastaneler*: Rutin olarak uygulanmaz.Salgınlarda dışkı veya enfekte hasta ile temasta olan kişilere uygulanabilir.
6. *Ofisler-Fabrikalar*: Rutin olarak uygulanmaz.
7. *Genel kaynaklı temas*: Eğer besin ve su kaynaklı hepatit A zamanında saptanırsa profilaksi önleyici olabilir. Olgular görölmeye başladıktan sonra uygulama önerilmez. Eğer mutfak çalışanları hepatit A'lı iseler o kurumdaki diğer çalışanlara temastan sonra iki hafta içinde uygulanır (3,84,85).

AKTİF İMMÜNİZASYON

Enfeksiyon virüsün ve onun komponentlerinin insana verilerek aktif immun cevabın uyarılması HAV'nün epidemilerini ve sporadik olgularını önleyebilir veya azaltabilir (1,3,4,14,54,55).

Günümüze kadar inaktif,attanue ve kombine olmak üzere 6 tip aşı geliştirilmiştir (8). İlk hepatit A aşısı,1978'de Provost ve Hilleman'ın marmosetleri HAV'la enfekte etmeleri,bu marmosetlerin karaciğerinden extrakte ettikleri virüsü formalinle inaktive ederek, duyarlı marmosetlere verdiklerinde antikor cevabının uyarıldığını görmeleriyle başlamıştır. Çalışmaların sonucunda HM 175 hepatit A virüsü suşunun MRC-5 insan diploid hücrelerinde pasajlanması ve formaldehitte inaktive edilmesi ile ilk hepatit A aşısı geliştirilmiştir (89,90).

Formalinle inaktive aşılar viral kapsid antijenleri ve viral partiküller içerirler. İmmunojenik potansiyel kapsid antijenlerine bağlıdır (89,90,91).

Aşı Formülleri:

Bunlardan ilk lisans alan aşı SmithKline Beecham Biologicals firması tarafından çıkartılmıştır. Aşıda kullanılan HAV HM-175 suşudur ve MRC-5 insan diploid hücre

kültürlerinde hazırlanmıştır. Aşı formalinle inaktive edilmiş ve aliminyum hidroksitle absorbe edilerek immunojenitesi artırılmıştır.

Havrix 720 ELİSA unit/doz ,1440 ELİSA unit/doz şeklinde 1 ml'lik preparatları mevcuttur. Aşı dozu olarak 1-15 yaş arası çocuklarda 360 ELİSA ünitesi, erişkinlerde ise 720 ELİSA unite (veya 1440 ELİSA unite) dozlar önerilmektedir.

Diğer bir inaktif aşı Pasteur Merieux MSD firması tarafından çıkartılmıştır. Aşıda kullanılan HAV GBM suşudur. Aşı yine formalinle inaktive edilmiş, aliminyum hidroksitle adsorbe edilerek immunojenitesi artırılmıştır.

Avaxim 160ELİSA unit/doz şeklinde 0,5 ml'lik preparatları vardır.

Lisans alan başka bir hepatit A aşısı ise Merck,Sharp& Dhome firması tarafından üretilmiştir. Aşıda kullanılan HAV CR-326 F' suşudur ve MR C-5 insan diploid hücre

kültürlerinde hazırlanmıştır. Bu aşı da formalinle inaktive edilmiş ve aliminyum hidroksitle absorbe edilerek immunojenitesi artırılmıştır. Aşı Vaqta adı altında lisans almıştır.

İsviçre'de Swiss Serum and Vaccine İnstitute tarafından geliştirilen, MRC-5 insan diploid hücre kültürlerinden elde edilen RG-SB HAV kökeni formalinle inaktive edilmiş aliminyum hidroksit içermeyen, bunun yerine immun olarak güçlendirilmiş, yeniden oluşturulmuş influenza virozomları kullanılan bir aşı çıkartılmıştır. İsviçre'de Epaxal adı altında lisans almıştır.Aşı şeması tek doz ve 1 yıl sonra rapel yapımı şeklindedir.

Ülkemizde Havrix , Avaxim ve Vaqta aşıları kullanılmaktadır.

İnaktif hepatit A aşıları 2-8°C de tutulmalı, dondurulmamalı, ışıktan korunmalı, dilue edilmemeli, diğer aşılarla aynı şırıngada verilmemelidir (92).

AŞI PERFORMANSI

Aşılamadan sonra anti HAV saptanması; İmmunglobulin ile pasif transfer yada aşılama ile aktif indüksiyon sonrasında oluşan antikor konsantrasyonları, doğal enfeksiyon sonrasında üretilenin 1/10-1/100'ü kadardır ve sıklıkla piyasada mevcut tanı yöntemlerinin saptayabileceğinden daha düşük sınırlardadır. Daha düşük antikor

seviyelerini ölçmek için nötralizan ölçümleriyle daha yakın korelasyon gösteren daha duyarlı immunoassaylar geliştirilmiştir (84). Bununla beraber bu ölçümler FDA tarafından incelenmemiş ve herhangi bir klinik endikasyonu yoktur.

Anti HAV konsantrasyonları,WHO referanslı immunglobulin reaktifi ile karşılaştırılarak ölçülmektedir ve MIU/ml ile ifade edilmektedir.Saptanabilen alt limitler anmodifiye kitler için 100 MIU/ml daha duyarlı kitler için 10 MIU/ml'dir (54,93). Dolayısıyla standart kitler ile pozitif anti HAV sonucu korunmaya işaret eder.Bununla beraber aşılardan sonra anti HAV negatif kişiler (standart ölçümler ile) halen protektif düzeyde antikor taşıyor olabilir.

HAV enfeksiyonundan korunmak için gerekli alt antikor limiti kesin olarak saptanamamıştır.

Hücre kültürlerinde üretilen virüs kullanılarak yapılan invitro çalışmalar düşük antikor titrlerinin(20 MIU'nin altı) nötralizasyon sağlayabileceğini göstermiştir. Klinik çalışmalar minimum koruyucu antikor düzeyinin gösterildiği az sayıda veriyi gösterebilmiştir. Çünkü aşı ile ulaşılan antikor düzeyi yüksek saptanmıştır.

Şempanzelere yapılan experimental çalışmalar;immünize kişilerde saptanan pasif olarak transfer edilen antikorun(<10 MIU) enfeksiyona karşı koruyucu olmadığını, klinik hepatiti ve virüs yayılmasını önlediğini göstermiştir(94).

AŞININ İMMUNOJENİTESİ

Çocuk ve adolesanlardaki immunojenite;

Her iki aşıda yüksek derecede immunojeniktir.2-18 yaş arasında uygulandığında ilk dozdan bir ay sonra %97-100,ikinci dozdan bir ay sonra %100 protektif düzeyler saptanmıştır. Bu olguların geometrik ortalama konsantrasyonları(GMC) yüksektir (95,96,97).

İnfantlerdeki immunojenite;

Saptanan veriler pasif maternal antikora sahip olmayan 2 yaş altındaki çocuklarda hepatit A aşısının immunojenik olduğunu göstermiştir. Bu infantların tümü koruyucu antikor düzeyini yakalamış,doz ve şemaya bağlı olarak da sonuç GMC'leri değişkenlik göstermiştir. Pasif yoldan maternal antikora sahip infantlar aşılardan sonra azalmış

GMC'lere sahiptir (98,99).

Aşılamadan sonra anti HAV Ig M;

Hepatit A aşısı anti HAV Ig M yanıtına neden olup standart ölçümlerle saptanabilir(Aşılamadan yakın zaman sonra test yapılırsa).

Erişkinlerde 1 doz aşılamadan 2-3 hafta sonrasında %8-20 Ig M tespit edilebilir (100).Bununla beraber aşılamadan bir ay sonra aşı yapılan 311 kişinin %1'inde saptanabilen anti HAV Ig M gösterilmiştir(101).

AŞININ ETKİNLİĞİ

Tayland'da yüksek hepatit A oranları mevcut köylerde yaşayan 1-16 yaşlarındaki 40 000. çocukta yapılan çift-kör kontrollü randomize bir çalışma ile aşının etkinliği değerlendirilmiştir (102). 360 ELU'luk Havrix ile 1 ay ara ile iki doz uygulama sonrasında klinik hepatit A'ya karşı koruma %94 saptanmıştır. Yine yüksek hastalık riski olan NewYork'taki bir toplumda 2-16 yaş arasındaki 1000 çocukta Vaqta kullanılarak çift kör plasebo kontrollü randomize bir çalışma yapılmıştır. Klinik hepatit A'ya karşı koruyucu etkinlik aşının ilk dozundan sonra %100 saptanmıştır (102,103).

Şempanzelerdeki çalışmalar;virüsle karşı karşıya kalmadan kısa süre sonra hepatit A aşısı yapıldığında HAV enfeksiyonunu engelleyebildiğini göstermiştir. Hepatit A'nın inkübasyon dönemi 50 gün civarında olabildiğinden bir klinik çalışmada,aşılamadan sonra 17. günden itibaren başlayan dönemde hiç hepatit A görülmemesi ayrıca olası bir temas sonrası etkinliği düşündürür (103,104). Küçük bir randomize çalışmada da,hepatit A aşısının ev içindeki hepatit A'ya temastan sonra anti HAV Ig M'yi önlemede %79 etkili olduğunu saptamıştır (105). Bununla beraber güvenlik aralığı çok geniştir (%7-95) ve araştırmacılar hala immunglobulin ile oranlandığında hepatit A ile temas sonrasında aşının etkinliğini saptayamamışlardır.

Hepatit A aşısının salgın durumundaki etkinliği:

Bir çok çalışmada yüksek hepatit A enfeksiyon riski olan toplumlardaki salgınları kontrol etmede hepatit A aşısının etkinliği araştırılmıştır. 2-16 yaşındaki çocuklarda hepatit A aşısının etkinliğini araştıran bir çalışmada, hepatit A oranının o toplumda

azaldığı ve sonraki yıllarda genç çocukların aşılması ile toplumdaki hepatit A salgınlarının azaldığı gösterilmiştir (103,104).

Hepatit A salgınlarının olduğu birçok Alaska köylerinde çocuk adolesanların ve maruz kalan erişkinlerin tek doz aşı ile aşılması yeni vakaların oluşmasında belirgin azalmaya neden olmuştur (106). Ek olarak, birçok Amerikan Hindu toplumlarında salgınlar varken erken ve çabuk hepatit A aşılması salgınları durdurmuştur. Daha sonra ki yıllarda küçük çocukların aşılması devam etmiş ve yeni vakalar saptanmamıştır (107,108). Bu çalışmalarda küçük, sınırlı toplumlar kullanılmış olup bir çoğunda %70 ve daha fazla kişi aşılanmıştır.

Hepatit A aşısı orta derecede hepatit A'ya sahip ve salgınlar olan birçok toplumda kullanılmıştır. California'da Butte bölgesinde 2-12 yaşındaki çocukların %37'sine 1 doz aşı yapılarak hepatit A insidansı azaltılabilmektedir (109).Tennessee, Memphiste 2-9 yaşındaki çocukların %52'sine bir doz hepatit A aşısı yapılmış ve hepatit A oranı azaltılabilmektedir (110). Slovakya'da 2 köyde iki doz aşılanan okul çocuklarındaki salgın 2 ay sonra 2/3 oranında azaltılabilmektedir (111). Bir İtalyan çalışmasında; hemşirelik okulundaki kişilere, çocuklara ve bunlarla yakın temasta olan kişilere yapılan hepatit A aşısı 6 hafta süren salgını durdurmuştur (112).

Uzun süreli koruma;

3 doz Havrix uygulanan erişkinlerde ilk doz aşından 8 yıl sonra anti HAV titreleri %100 20 MIU'nin üzerinde saptanmıştır.2 doz aşı uygulanan 313 erişkinde ikinci aşından 8 yıl sonra aşılananların biri dışında hepsinde anti HAV titreleri 20 MIU'nin üzerinde bulunmuştur (113).

Vaқта uygulanan 549 çocukta 5-6 yıl sonra %99 oranında koruyucu anti HAV düzeyi saptanmıştır (114). Hücrel bağışıklık gibi diğer mekanizmalarında uzun süreli korumaya eşlik edip etmediği bilinmemektedir.

Diğer aşılarında olduğu gibi surveilans verileri ve popülasyona duyarlı çalışmalar hepatit A aşısının uzun süreli koruyuculuğunu monitörize etmek ve bir rapel doza ihtiyaç olup olmadığını saptamak için yapılmaktadır. Bugüne kadar aşılamadan sonra 7 yıl takip edilen çocukların hiçbirinde hepatit A saptanmamıştır (104,113).

AŞILAMA ŞEMASI

1-18 yaşlar arasında 0,1,6. veya 12. ayda 3 doz (pediatrik dozlarda) veya 6-12 ay ara ile iki doz (erişkin dozunda) olarak uygulama yapılabilir. İki lisanslı aşı karşılaştırıldığında iki aşının koruyuculuk oranı aynıdır. Lisans almış şemaya göre aşıları kullanmak tercih edilsede erişkin ve çocuktaki benzer immunojeniteleri dikkate alınarak bu iki aşı birbirine dönüşümlü olarak kullanılabilir (114).

Gecikmiş bir 2. doz aşı cevabına ilişkin veriler sınırlıdır. Bir çalışmada 5 ay ile 39 yaş arasındaki tek doz Havrix yapılan 51 kişide ortalama 27 ay sonra 20 MIU'nin üzerindeki anti HAV titreleri %82 saptanmıştır. Hiçbirinde hepatit A öyküsü yoktur. Bunların hepsi 2. bir doza GMC'lerindeki ciddi bir artışla cevap vermiştir (115). Yapılan bir diğer çalışmada da 124 kişi ilk aşidan ortalama 35 ay sonra %79 oranında 20 MIU'nin üzerinde antikor titresine sahip bulunmuştur. Tüm bu kişilerin hepsi ikinci doza cevap vermiş, önerilen şemayla aşılananlar arasında sonuç GMC'leri arasında fark saptanmamıştır (116).

AZALMIŞ İMMUNOJENİTE İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Aşılama zamanında anti HAV mevcudiyeti immun cevabı azaltır. Hepatit A'nın ilk aşılması ile immunglobulin uygulanması, yalnız aşı yapılan kişilerle karşılaştırıldığında koruyucu antikor oluşumunu azaltmadığı gösterilmiştir (117). Fakat immunglobulin alan erişkinlerin GMC'leri aşılama tamamlandıktan 1 ay sonra daha düşüktür. Bununla beraber bu hastaların antikor düzeyi koruyucu düzeylerin en az 100 kat üzerinde olmuştur. Dolayısıyla immunglobulin ile yapılan hepatit A aşısının azalmış immunojenitesi klinik olarak önemli değildir. Annenin HAV enfeksiyonu nedeni ile pasif olarak antikor geçen infantlarda azalmış aşı immunojenitesi söz konusudur (98,99). Birçok çalışmada tüm infantlar koruyucu düzeyde antikora sahip olmuştur (aşıyapılarak). Fakat sonuç GMC'leri 1/3-1/10 oranındadır.

Bazı çalışmalarda HIV enfeksiyonu olanlara aşı yapılması ile daha az antikor konsantrasyonları ve daha az serokonversiyon oranları saptanmıştır (118). Bir çalışmada

HIV ile enfekte kişilerin aşı şeması tamamlandıktan sonra %77 oranında koruyucu antikor düzeyine sahip oldukları, sonuç GMC'lerinin HIV(-) kişilerden bariz olarak düşük olduğu saptanmıştır . HIV ile enfekte erkekler arasında hepatit A aşısına cevap

verenler 540/UL gibi daha yüksek CD4 + T lenfositlere sahiptir. Cevap vermeyenlerde bu değer 280 UL'dir(118).

Viral veya nonviral etyolojiye sahip kronik karaciğer hastalığına olan hastaların aşılanması ile sağlıklı kişilere benzer sonuçlar elde edilmiştir (119,120). Bununla beraber sağlıklı kişilere oranla antikor titreleri daha düşük bulunmuştur. Bir küçük çalışmada KC transplantasyonu yapılan 8 hastanın hiçbirinde hepatit A aşısına cevap görülmemiştir (121). Sınırlı sayıda çalışmada hepatit A aşısının immunojenitesinin yaşla azalabileceği belirtilmiştir. Bir çok çalışmada 40 yaş üzerindeki ve altındaki kişilerde koruyucu antikor düzeylerinin benzer fakat sonuç GMC'lerinin yaşlı grupta daha az olduğu gösterilmiştir (122,123) . Mevcut lisans almış hepatit A aşıları için sigara içme, obezite gibi diğer aşıların immunojenitesini azaltan faktörler değerlendirilmemiştir.

İlk aşıya cevap vermeyenler üzerinde yapılan yeniden aşılanmayla oluşan cevaba dair veriler yoktur.

HEPATİT A AŞISININ DİĞER AŞILARLA BİRLİKTE KULLANIMI

Difteri, polio(oral ve inaktive) tetanoz, tifo(oral veya IM), kolera, Japon ensefaliti, kuduz veya sarı humma aşılarının hepatit A aşısıyla birlikte kullanımı ile ilgili sınırlı sayıdaki veriler,aşılarla immün cevabın azaldığı yada yan etkilerin arttığına dair bir sonuca götürmemiştir (124,125). Aynı hüküm hepatit B aşıları içinde geçerlidir(126).

Birçok çalışmada da hepatit A aşısının DBT,DtaP,HIB,Hepatit B, MMR ve oral ve inaktive polio aşıları ile birlikte yapılması,immunojenite ve reaktijenite araştırılmaktadır.

YAN ETKİLER

Hepatit A aşısı iyi tolere edilebilen bir aşıdır. En sık görülen yan etki, içerdıği alüminyum hidroksit adjuvanına bağlı olan ve bir gün kadar süren hafif lokal ağrıdır. Aşı yerinde hafif sertlik %34,7 görülür(127,128).Genel semptomlar(halsizlik,baş ağrısı, kırıklık) ise aşılananların %10'undan azında gelişir (127, 128). Doğal enfeksiyon

seyrinde görülebilen Guillain Barre sendromu, ensefalopati ve nörolojik amyotrofi gibi nörolojik yan etkilerin hepatit A aşısı ile direk ilişkisi gösterilememiştir. Çok nadir olarak trombositopeni ve transaminazlarda yükselme olabilir (129,130,131).

KONTRENDİKASYONLARI

Hepatit A aşısının ilk dozundan sonra ağır anaflaktik reaksiyon öyküsü varsa (aşı veya aşısı komponentlerine) aşının ikinci dozu önerilmez. Şiddetli ateşli hastalığı olanlarda ve belirgin enfeksiyon riski olmadıkça hamilelerde aşısı ertelenmelidir (132).

AŞILAMA ÖNCESİ SEROLOJİK TESTLER VE HASSASİYET

Hepatit A enfeksiyonuna cevaben oluşan antikor üretimi hepatit A'ya yaşam boyu immuniteye neden olur. Daha önce enfeksiyonu geçirmeye bağlı immun olan kişiyi aşılama yan etki riskini artırmamaktadır. HAV enfeksiyon riskinin yüksek olduğu toplumlarda daha önce immun olan kişileri aşılama yoluyla maliyet azaltılacağından aşısı öncesi serolojik testler yapılmalıdır. Fakat çocuklarda enfeksiyon prevalansı, düşük olduğundan serolojik testlerin yapılmasına gerek yoktur (14,133).

Aşısı öncesi serolojik testlerin en efektif olduğu kişiler, HAV endemisinin yüksek olduğu bölgede doğan veya yaşayanlar, bazı populasyon grupları (Amerikan Hinduları, Alaskalı yerliler, İspanikler) ve yüksek enfeksiyon prevalansına sahip olan erişkinler (örn: ilaç bağımlıları)dir.

SEROLOJİK CEVAP İÇİN AŞILAMA SONRASI YAPILAN TESTLER

Erişkin ve çocukta aşısı cevabı yüksek olduğu için bu testlere gerek yoktur. Ek olarak düşük anti HAV konsantrasyonlarını saptayacak sensiviteye sahip testler tanısal kullanım için kabul edilememiştir (3,14,54,55).

HEPATİT A AŞISI VE İMMUNGLOBULİN KULLANIMI İÇİN ÖNERİLER

Hepatit A enfeksiyonuna karşı temas öncesi korumada hepatit A aşısı etkilidir. Enfeksiyon için yüksek riski olan kişiler ve isteğe bağlı olarak kişiler aşılanmalıdır.

Toplumsal hastalık paternleri dikkate alınarak aşılanacak yaş grupları saptanmalıdır. Hepatit A riski yüksek olan toplumlarda 2 yaş ve üzeri çocuklarda, okul

öncesi çocuklarda hepatit A aşısı yapılması önceliklidir. Hepatit A epidemilerini daha iyi kontrol edebilmek için aşı yapılmamış büyük çocukları (10-15 yaşa kadar) aşılama gerekir (3,14,54,134).

Rutin aşılama önerilen diğer bölgelerde çocuklar saptanabildikleri herhangi bir yaşta aşılanabilir.

HEPATİT A ENFEKSİYONU RİSKİ YÜKSEK OLUP;AŞILANMASI GEREKEN KİŞİLER

1. Yüksek yada orta derecede enfeksiyon endemisitesi olan yerlerde çalışan yada bu bölgelere yolculuk eden kişiler aşılanmalıdır (45). Bu kişiler ya aşılanmalı yada gitmeden önce immunglobulin yapılmalıdır. Özellikle yüksek riskli bölgeye sık seyahat edip uzun süre bu bölgede kalacak kişilere yapılmalıdır. Kanada, Batı Avrupa, Japonya,Yeni Zelenda'ya yolculuk yapacakların yüksek riskli olmadıkları kabul edilir. Aşılanan kişiler 4 hafta sonra immün kabul edilmelidir.Dolayısı ile yolculuktan en az 4 hafta önce aşı yapılmalıdır. Aşı komponentlerinden birine karşı alerji varsa tek doz immunglobulin yapılmalıdır ve bu 3 ay koruyucudur (82,83).
2. Homoseksüeller aşılanmalıdır.Genç erkeklere aşı öncesi serolojik test yapmaya gerek yoktur (24,25,26,27).
3. Enjeksiyon veya nonenjeksiyon yoluyla illegal ilaç kullananlar (41,42),
4. Mesleki risk taşıyanlar; primatlarla veya araştırma laboratuvarlarında çalışanlar (135,136),
5. Pıhtılaşma faktör eksikliği olan kişiler, özellikle solvent deterjanlarla muamele edilmiş prepapatlar kullanan kişiler (57,58),
6. Kronik karaciğer hastalığı olan kişiler aşılanmalıdır. Hepatit B veya hepatit C olan hastalarda kronisite yoksa aşılama yapılmayabilir (46,47,48,49). Karaciğer transplantı olan kişiler ve transplanta aday kişiler de aşılanmalıdır.
7. Sık kan transfüzyonu alan kişiler(14,55,137,138).

8. Hijyen uyumunun zayıf olduğu, seronegatif temizlik işçileri ve gıda elleycilerine aşı yapılmalıdır (39,52,138).

SALGINLAR SIRASINDA HEPATİT A AŞILANMASI

Salgın kontrolü için hepatit A epidemiyolojisinin karakteristiği ve hepatit A aşılama programı dikkate alınarak aşılama yapılmalıdır.

Hepatit A riskinin yüksek olduğu toplumlardaki salgınlar;

Rutin aşılama programları okul öncesi ve okul çağı çocuklarının en az %70'ine ulaştırılmalıdır. Daha önce aşısız büyük çocukların aşılama için üst yaş limiti yaşa spesifik hepatit A yada mümkünse seroprevalans verileri kullanarak saptanmalıdır. Fakat genelde üst yaş limiti 10-15 yaş civarındadır. Sonraki salgınları önlemek için salgın sona erse küçük çocukların aşı programına devam edilmelidir (104,106,107,108).

Hepatit A riskinin orta derecede olduğu toplumlardaki salgınlar;

Bu toplumların çoğu için aşılama önerilmektedir ve salgınları önleyicidir. Eğer rutin aşılama yapılmamışsa yapılmalıdır. Dolayısıyla yaygın aşılama yapılamayabilir (140,141). Enfeksiyon riskinin artmış olduğu kişiler bu toplumlarda yaşayabileceğinden bu gruplarda aşılama programı başlatılmalı ve devam edilmelidir (24,41). Bu toplumlarda çocukların aşılması sonraki epidemileri önlemek ve yüksek derecede immunité sağlamak için yapılmalıdır (109,110).

Hepatit A riskinin düşük olduğu toplumlardaki salgınlar;

Bu toplumlarda yaygın salgınlar nadirdir (31). Yüksek riskli kişilerde salgının kontrolünü saptamak zor olduğu için düşük endemite bölgelerinde yüksek riskli kişiler aşılanmalıdır.

Hepatit A aşısı henüz hiçbir ülkede rutin olarak uygulanmamaktadır. Aşının teorik olarak 20 yıl koruduğu düşünülürse, çocukken aşılanmış bir kişi yetişkin dönemde yani enfeksiyonun daha ağır seyrettiği bir yaşta hastalığa yakalanma riski ile karşı karşıya kalacaktır. Dolayısıyla rutin aşılama ancak hepatit A insidansı düşürülürse

gündeme gelebilir. Şu anda sadece risk gruplarının aşılması önerilmektedir (2,3,5,14,54,55).

Enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz kronik karaciğer hastaları olanlar ve sık kan transfüzyonu alıp potansiyel enfeksiyon adayı olan hastalar hepatit A aşılmasını gerektiren önemli bir risk grubunu oluştururlar .

Politransfüze olmuş hastalarda kronik hepatit patolojisi genç yaş grubunda önemli bir morbidite sebebidir. Hepatik zarar oluşumu multifaktöriyeldir. Hemosideroz, hepatotrop virüs enfeksiyonları bu hastalardaki kronik karaciğer hastalığının sebepleridir (137,138 ,142) .

Talasemi, hereditör sferositoz, aplastik anemi, hemoglobinin ileri derecede düşmesine sebep olan diğer anemilerde ve kemik iliğinin infiltratif hastalıklarında kan transfüzyonu sıklıkla gerekmektedir. Karaciğer büyümesi, uzun süre talaseminin altın göstergesi olarak düşünülmüş, bugünkü tedavi rejimleri sonucu sadece 10 yaş üstündeki hastalarda belirgin hale gelmiştir. Büyüme sadece extramedüller hematopoeze bağlı değil ayrıca hepatik parankimal ve fagositik hücrelerin hemosiderin depositleriyle progresif yüklenmesi sonucudur (142,143) . Ek olarak demir birikiminde intralobuler fibrozisi indükler (144,145). Tekrarlanan hepatit atakları karaciğer fonksiyonunda belirgin bozukluğa neden olarak fibrozis ve siroz gelişiminde rol oynayabilir (146,147,148). Hepatit yokluğunda, karaciğer enzimleri kesinlikle belirgin derecede yükselmemiştir. Yeterli derecede transfüze edilen hastalarda total bilirubin nadiren 2 mg/dl'nin üzerindedir. Bugün daha kesindir ki şelasyon terapisi karaciğer demir konsantrasyonunu azaltır ve demirden kaynaklanan karaciğer hasarını geciktirir. Yeterli şelasyona rağmen karaciğer hastalığının progresyonunun viral hepatite bağlı olduğu düşünülmektedir (142,149,150) .

Çocukluk çağı lösemilerinde kemik iliği infiltrasyonu ve tedavinin etkisiyle anemi sık karşılaşılan komplikasyondur. Bu hastalar kan transfüzyonu ile bulaşan

viral enfeksiyonlara, özellikle politransfüzyon hepatite karşı yüksek riskli grubun içindedirler. Kemoterapi sırasında karaciğer fonksiyonlarında akut değişim gözlenmesine rağmen kronik karaciğer hastalığı gelişmesinde rolünün önemsiz olduğu düşünülmekte. Tedavide uygulanan radyoterapi sonucunda da karaciğer

hasarı gözlenmekte, fibrozis ve portal hipertansiyona ilerideki yıllarda sebep olabilmektedir (150) .

Politransfüzyon alan hastalardaki enfeksiyöz hepatitlerin %80'ini hepatit C virüsü oluşturur ve transfüzyon alıcılarının %10'unda saptanabilmiştir. (142,149,151). HBV donörlerinin eliminasyonu ve hepatit B virüs antijenleri için giderek daha sensitif testlerin tanıtımı ile transfüzyonla ilişkili hepatit B insidansı 1/10.000'e düşmüştür (149). Hepatit A virüsünde ise politransfüzyonla geçen viral hepatitler arasında tanımlanmış bir kronik taşıyıcılık yoktur ve çok nadiren transfüzyonla geçer. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki kronik hepatit B, kronik hepatit C veya diğer kronik karaciğer hastalıkları üzerine süperimpoze olmuş hepatit A'daki laboratuvar anormallikler daha yüksek olup hepatit daha ağır seyretmektedir. Fulminan hepatit gelişme riski de bu hastalarda artmış bulunmuştur (46,47,48,49,120,142,149) .

Sonuç olarak ;Yüksek Sağlık Enstitüsü'nün organize ettiği hepatit A aşılması üzerine konsensüs konferansının tavsiyesi şudur: Bazı risk gruplarının selektif aşılması gerekmektedir ki bunlar ;kronik hepatopatisi olanlar ve potansiyel enfeksiyon adayları olanlardır .

MATERYAL METOD

SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Pediatrik Hematoloji Ünitesi tarafından takip edilen 123 olgu, çalışmaya alındı.

Olguların içinde Talasemi Majör (n=69), ALL (n=32), Herediter Sferositoz (n=13), AML (n=3), Hodgkin Lenfoma (n=2), Nonhodgkin Lenfoma (n=2), Aplastik anemi(n=2) bulunuyordu. Olgu grubu hastalıkları nedeniyle sık kan transfüzyonu almış, kronik karaciğer hastalığı gelişme riski yüksek olan hastalardan oluşturuldu. Kemoterapisi devam eden hastalar çalışma grubuna alınmadı.

Hastaların yaşları 2-20 yaş arasında değişmekte olup, yaş Ort \pm SS'ları 10,15 \pm 4.41 yıl idi. 123 hastanın 64'ü kız (%52), 59'u erkek %48'di. (Tablo 3)

Tablo 3. Vakaların demografik dağılımı

	n	%	Yaş aralığı (yıl)	Ortalama yaş \pm SS
Kız	64	%52	2-20	10.17 \pm 4.49
Erkek	59	%48	3-18	10.14 \pm 4.36
Toplam	123	100	2-20	10.15 \pm 4.41

Hasta grupları belirlendikten sonra her hastadan serum antiHAV IgG'lerini belirlemek üzere kan alındı. AntiHAV IgG negatif olan 33 hasta aşılacak üzere tekrar çağrıldı. 8 hasta aşılamaya katılmadı. 0. ve 6. aylarda olmak üzere her hasta iki kez inaktive hepatit A aşısı ile aşılandı. Her aşı yapıldıktan 1 ay sonra hastaların antiHAV IgG'leri değerlendirildi. Aşılamada Pasteur Merieux MSD firmasının ürettiği aşı kullanıldı.

Her hastanın AntiHbs, HbsAg, AntiHbc, AntiHCV markırları bakıldı. HbsAg ve AntiHbs pozitif olan hastalardan HBVDNA, AntiHCV pozitif olan hastalardan HCVRNA istendi. Hastaların karaciğer enzim düzeyleri (ALT,AST) belirlendi.

Ölçümler İçin Kan Alınması ve Saklanması:

Çalışma grubunu oluşturan tüm hastalardan, büyük bir periferik venden steril koşullarda 2 ml. venöz kan alındı. Alınan kan örnekleri pıhtılaştıktan sonra, 1500 devir/dk hızda 10 dk santrifüj edilerek, hücrelerden ayrıştırılıp serum elde edildi. Hemolizli veya lipemik örnekler çalışma için kullanılmadı. Örnekler 24 saat içinde çalışılacaksa 2-8°C'de saklandı; daha uzun süre saklanacak örnekler (-) 20°C'de çalışma gününe kadar donduruldu.

Serum AntiHAV IgG Ölçümü:

Serumda antiHAV IgG düzeyi; MEIA (microparticle enzyme immunoassay) yöntemiyle, Abbott firmasının ürettiği AXSYM HAVAB 2.0 kiti kullanılarak ölçülmüştür.

AntiHAV IgG Sonuçlarının Değerlendirilmesi:

1.001-3.000 S/CO arasındaki değerler negatif (-)

0.000-1.000 S/CO arasındaki değerler pozitif (+) kabul edildi.

İstatistiksel Değerlendirme:

Tüm veriler ortalama \pm standart değer (ort. \pm SD) olarak gösterildi. Gruplar arası varyansların homojenliği Levene yöntemi ile test edildi. Ölçümsel veriler eşleştirilmiş t testi ile ölçümsel olmayan veriler Mann Whitney U , korelasyonlar Pearson korelasyon

testi ile değerlendirildi. Değerlendirmede $p < 0.05$ ise gruplar arasındaki farklar istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.



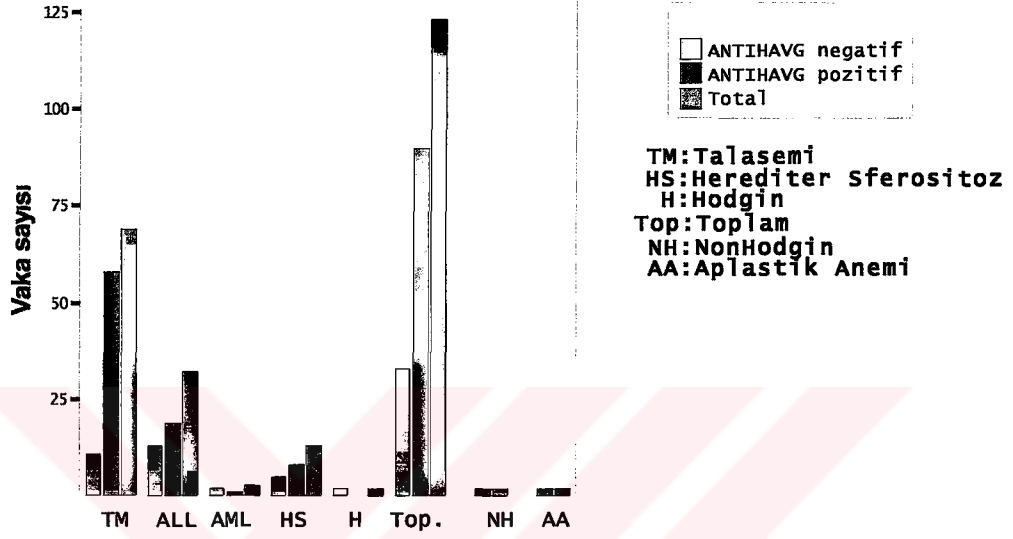
BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 123 hastanın tanılarına göre AntiHAV pozitifliği değerlendirildi (Tablo 4, Şekil 1)

Tablo 4. Vakaların tanılarına göre dağılımı

Tanı	n	%	AntiHAV IgG	
			negatif	pozitif
Talasemi	69	56.1	11	58
ALL	32	26	13	19
AML	3	2.4	2	1
H sferositoz	13	10.6	5	8
Hodgin	2	1.6	2	-
Nonhodgin	2	1.6	-	2
Aplastik anemi	2	1.6	-	2
Toplam	123	100	33	90

Şekil 1. Olguların tanlarına göre Anti HAV IgG pozitifliğinin dağılım grafiği



Aşılama öncesi %73.2 hastanın antiHAV IgG düzeyi pozitifdi (Tablo 4).

AntiHAV IgG negatif olan 33 hastanın 25'i inaktif hepatit A aşısı ile aşılandı. 8 hasta aşılanmaya katılmadı. Aşı yapılan hastaların hiçbirinde aşya bağlı ateş, enjeksiyon yerinde lokal ağrı, sertlik gibi komplikasyonlar görülmedi. Aşıdan 1 ay sonra alınan kan örneklerinde antiHAV IgG düzeylerine bakıldı. 2 hastanın antiHAV IgG'si negatif kalmıştı (Tablo 5).

Tablo 5. Birinci aşılama sonrası AntiHAV IgG pozitifliği gelişen olguların tüm vakalar içindeki dağılımı

AntiHAV IgG	n	%	TANI						
			Talasemi	ALL	AML	H. sferositoz	Hodgin	Non hodgin	Aplastik anemi
Negatif kalan	2	1.6	1	-	-	-	1	-	-
Pozitif	23	18.7	6	10	1	5	1	-	-
Aşılamaya katılmayan	8	6.5	4	3	1	-	-	-	-
Bağışıklığı olduğu için aşılanmayan	90	73.2	58	19	1	8	-	2	2
Toplam	123	100	69	32	3	13	2	2	2

İlk aşıda 6 ay sonra hastalara aşının 2. rapel dozu yapıldı. 1 ay sonra antiHAV IgG düzeyleri tekrar bakılan hastaların hepsinde antiHAV IgG pozitif sonuç verdi (Tablo 6,7).

Tablo 6. İkinci aşılama sonrası AntiHAV IgG pozitifliği gelişen olguların tüm vakalar içindeki dağılımı

AntiHAV IgG	n	%	HASTALIK						
			Talasemi	ALL	AML	H. sferositoz	Hodgin	Non hodgin	Aplastik anemi
Negatif kalan	-	0	-	-	-	-	-	-	-
Pozitif	25	20.3	7	10	1	5	2		
Aşılamaya katılmayan	8	6.5	4	3	1				
Bağıışıklığı Olduğu için aşılanmayan	90	73.2	58	19	1	8		2	2
Toplam	123	100	69	32	3	12	2	2	2

Tablo 7. Hastaların AntiHAV IgG titresi

	AntiHAV IgG düzeyi (SC/O)		
	Minimum	Maksimum	Ortalama ± SS
Aşılanma öncesi	1.101	2.360	1.718±0.312
1. aşı sonrası	0.142	1.353	0.492±0.312
2. aşı sonrası	0.128	0.983	0.390±0.192

Tablo 8. AntiHAV IgG pozitif ve negatif olan hastaların yaş ortalamalarına göre karşılaştırılması

AntiHAV IgG	Erkek Yaş (yıl)	Kız Yaş (yıl)	Ülme Hast. Grubu Yaş (yıl)
Negatif	8.83 ± 3.75	9.4 ± 3.79	9.09 ± 3.72
Pozitif	10.71 ± 4.53	10.41 ± 4.69	10.54 ± 4.59
Anlamlılık	Z=1.437 P=0.15	Z=0.867 P=0.386	Z=1.689 P=0.091

$z < 1.96$ ise $p > 0.05$ anlamsız istatistiksel veri

$|z| \geq 1.96$ ise $p < 0.05$ anlamlı istatistiksel veri

$|z| \geq 2.58$ ise $p < 0.01$ ileri düzeyde anlamlı istatistiksel veri

$|z| \geq 3.28$ ise $p < 0.001$ çok ileri düzeyde anlamlı istatistiksel veri

Çalışma grubunu oluşturan tüm hastaların serum hepatit B serolojisi çalışıldı. 8 hasta (%65) kronik hepatit B idi (Tablo 9).

Tablo 9. Olguların Hepatit B serolojisi

	n	%
AntiHbs(-),HbsAg(-)	7	5.7
AntiHbs(+),HbsAg(-)	100	81.3
HbsAg(+),HBVDNA(-)	8	6.5
HbsAg(+),HBVDNA(+)	8	6.5
Toplam	123	100

Hepatit C serolojilerine göre 13 hasta (%10.6) kronik hepatit C idi (Tablo 10).

Tablo 10. Olguların Hepatit C serolojisi

	n	%
AntiHCV(-)	99	80.5
AntiHCV(+),HCVRNA(-)	11	8.9
AntiHCV(+),HCVRNA(+)	13	10.6
Total	123	100

Hastaların karaciğer enzim düzeyleri ile AntiHAV IgG pozitifliği arasında kıyaslama yapıldı. Pearson korelasyon analizine göre anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 11,12).

Tablo 11. Hastaların karaciğer enzim düzeyleri

	n	Minimum (IU/ml)	Maksimum (IU/ml)	Ortal SS
AST	123	12	107	36.31 ±16.38
ALT	123	13	221	43.98 ± 22.04

Tablo 12. AntiHAV IgG pozitifliği ile karaciğer enzim düzeyleri arasındaki korelasyon

	ALT	AST	AntiHAV IgG
ALT	1.000		
AST	0.847*	1.00	
AntiHAV IgG	0.013	-0.012	1.00

* p<0.05 düzeyinde anlamlı korelasyon

** p<0.01 düzeyinde anlamlı korelasyon

Hastaların antiHAV IgG titreleri tablo 12'de gösterildi. "Cut-off" değeri 0.000 S/CO olarak alındığında aşılana 25 hastanın hepsinde antiHAV IgG pozitifleşti (Tablo 13).

Tablo 13. Aşılama öncesi ve sonrası gelişen antiHAV IgG pozitifliği

Anti HAV IgG	Aşı öncesi		1. aşı sonrası		2. aşı sonrası	
	n	%	n	%	n	%
Negatif	33*	26.8	2	1.7	0	0
Pozitif	90	73.2	113	98.3	115	100
Toplam	123	100	115	100	115	100

* Anti HAV IgG 'si negatif bulunan 33 hastadan 8 tanesi aşılanamadı.

TARTIŞMA

Akut viral hepatit esas olarak karaciğeri etkileyen sistemik bir hastalıktır. Hepatit A picorna virüslerden hepadnavirüs ailesinin tek üyesi olan HAV ile oluşan akut nekroinflamatuvar karaciğer hastalığıdır. Virüs diğer organları enfekte edebilirse de klinik görünüm karaciğerin enflamasyonuna bağlıdır (1,2,3,4,5,6,7,8).

Enfeksiyon asemptomatikten fulminan hepatite kadar değişebilen akut hepatit tablolarına neden olabilir. HAV fulminan hepatitlerin %10-20'sinden sorumludur (54,55) Akut hepatit A enfeksiyonu geçiren bir hastada daha önceden varolan kronik karaciğer hastalığı fulminan hepatit gelişme olasılığını artırır veya enfeksiyonun daha ağır seyretmesine neden olabilir (46,47,48,49,120).

Çocuklarda enfeksiyon subklinik ancak erişkinlerde mortalite ve morbidite %0.1-%0.5 arasındadır (152). Spesifik bir tedavisi olmadığından en doğru yaklaşım hastalıktan korunma olmaktadır.

Hepatit A aşısı henüz hiçbir ülkede rutin olarak uygulanmamaktadır. Rutin aşılma ancak hepatit A insidansı düşürülürse gündeme gelebilir. Şuanda dünyada kabul edilen görüş bazı risk gruplarının aşılmasıdır (2,3,5,14,54,55).

Bu çalışmada, enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz kronik karaciğer hastalığı gelişme riski yüksek olan, sık kan transfüzyonu yapılan Talasemi majör, H. Sferositoz, Aplastik anemi, kemoterapisi bitmiş olan lösemi ve lenfoma hastalarında hepatit A serokonversiyonunu belirledik. Hepatit A'ya karşı immunize olmayan hastaları inaktive aşı ile aşıladık ve aşının bu hastalardaki etkinliğini ve güvenilirliğini saptadık

Talasemi majör (n=69), ALL (N=32), H.Sferositoz (n=13), AML (n=3), Hodgkin Lenfoma (n=2), Nonhodgkin Lenfoma (n=2), Aplastik anemi (n=2) tanılarıyla takip edilen toplam 123 hasta çalışmaya alındı. Lösemi ve lenfoma tanılarıyla takip edilen hastaların kemoterapilerinin bitmiş olmasına dikkat edildi.

Aşılama öncesi 123 hastanın %73.2'si antiHAV IgG pozitif. (Tablo 4, 12) Ülkemizde yapılan bir çalışmada 1-18 yaşları arasında, her yaştan 50 kişi olacak şekilde 841 kişide yapılan bir çalışmada 6 yaş civarında %72.5, 14 yaş ve üzerinde ise %100 seropozitiflik tespit edilmiştir (21, 22). Bu çalışmada elde edilen sonuçlarla bizim elde ettiğimiz sonuçlar paralellik göstermektedir.

Aşılama öncesi bütün hastalarda bulunan karaciğer enzimleri (AST,ALT) ile antiHAV IgG düzeyleri arasında pearson'un korelasyon analizine göre anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 11,12).

AntiHAV IgG 33 hastada negatif bulundu (%26.8).Bu hastaların n=3'ü kronik hepatit B, n=1'de kronik hepatit C nedeniyle tedavi almaktaydı. Çalışmaya alınan hastaların hepsi içinde n=8 hasta (%6.5) kronik hepatit B, n=13 hasta (%10.6) kronik hepatit C idi (Tablo 9,10).

Çalışmamızda antiHAV IgG pozitifliği ile hepatit B ve C arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. 1997 yılında A. Mangiagli'nin İtalya'da 69 talasemi majörlü ve kronik hepatit C'li hastada yaptığı çalışmada, normal toplumla bu hastalar arasında hepatit A serolojisi açısından fark saptanmamıştır (142).

AntiHAV IgG negatif olan 25 hasta inaktive hepatit A aşısı ile aşılandı. 8 hasta çeşitli nedenlerden dolayı aşılama grubu içine alınamadı. Aşı yapıldıktan 1 ay sonra alınan antiHAV IgG 2 hasta dışında 23 hastada pozitifleşti (%92). AntiHAV IgG negatif olan bir hasta talasemi majör, 1 hasta hodgin lenfoma tanılarıyla takip ediliyordu (Tablo 6). AntiHAV IgG negatif olan 2 hastanın da AntiHCV'si (-), AntiHbs(+) HbsAg (-) 'di. KHB olan 3 hasta ve KHC olan 1 hastanın da 1. aşıdan sonra antiHAV IgG'ni pozitifleşti.

Kronik karaciğer hastalarında inaktive hepatit A aşısı etkindir demek için dört hasta yeterli olmasada 1997 yılında S. D. Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 60 kronik hepatit hastası inaktive hepatit A aşısı ile aşılanmış, aşılamadan 1 ay sonra bakılan antiHAV cevabı %93.2 bulunmuş (120). Bulunan

bu oran, bizim çalışmamızdaki karaciğer hastalığı bulunmayanlarında dahil olduğu %92 oranı ile birbirine oldukça yakındır.

İlk aşidan 6 ay sonra aşının booster dozu yapıldı. Aşılamadan 1 ay sonra antiHAV IgG tekrarlandı. İlk aşidan sonra antiHAV IgG negatif olan 2 hastada dahil olmak üzere bütün aşıllılar antiHAV seropozitif oldu (Tablo 13).

İlk aşı öncesi ve sonrası antiHAV IgG düzeyleri ile 1. ve 2. aşı arasındaki antiHAV IgG düzeylerinin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t testi kullanıldı (Tablo 14,15).

Tablo 14. 1. aşı öncesi ve sonrası plazma AntiHAV IgG düzeylerinin kıyaslanması

	Aşılanma öncesi (n=25)	Birinci aşılama sonrası (n=25)	Korelasyon	t	p*
Anti HAV IgG düzeyi (S/CO)	1.718±0.312	0.492±0.312	-0.80	13.371	<0.001

Tablo 15. 1 ve 2. aşı sonrası plazma AntiHAV IgG düzeylerinin kıyaslanması

	1. aşı sonrası (S/CO)	2. aşı sonrası (S/CO)	Korelasyon	t	p*
Anti HAV IgG düzeyi (Ort±SS)	0.492±0.312	0.390±0.192	0.471	1.814	0.082

* P<0.05 anlamlı

P<0.01 ileri düzeyde anlamlı

P<0.001 çok ileri düzeyde anlamlı

İlk aşı öncesi ve sonrasında antikor düzeylerinde ileri düzeyde anlamlı bir antikor yüksekliği saptandı.(Tablo 14).

1. aşı ve 2. aşı sonrası antikor düzeyleri kıyaslandığında ise anlamlı bir sonuç elde edilemedi (Tablo 15).

Çalışmamızda iki doz yapılan aşılama sonrasında 25 hastanın hiçbirinde lokal ağrı dışında herhangi bir komplikasyon oluşmadı. Aynı doz ve aynı şekilde

aşılmiş sağlıklı insanlardaki bulgularla herhangi bir farklılık gösterilemedi (119,120,153).

İki doz aşılama sonrasında hastaların tamamı hepatit A'ya karşı antikor taşıyordu. Ancak aşının uzun dönemdeki koruyuculuğunu monitorize etmek ve bir rapel doza ihtiyaç olup olmadığını saptamak için çalışmalar devam etmelidir.

Van Herck K. ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada 313 hastada 2. doz inaktive hepatit A aşısı ile aşılama 8 yıl sonra bakılan antiHAV IgG düzeyleri 1 hasta dışında koruyucu düzeyde saptanmıştır (113). Başka bir çalışmada Werzberger A. ve arkadaşları tarafından 1998 de yapılmış, 549 çocuk inaktive hepatit A aşısı ile aşılanmıştır. 5-6 yıl sonra bakılan antiHAV IgG düzeyleri %99 koruyucu düzeyde bulunmuştur (114).

Bugüne kadar aşılama 7 yıl takip edilen çocukların hiçbirinde hepatit A enfeksiyonu saptanmamıştır (104,113).

Bizim bu çalışmada vurgulamak istediğimiz; politransfüze olmuş hastalarda kronik hepatit patolojisi genç yaş grubunda önemli bir morbidite sebebidir. Hepatotrop virüs enfeksiyonları ve özellikle talasemi majör ve H sferositoz, aplastik anemi gibi daha sık kan transfüzyonuna maruz kalan hastalarda, gelişebilen hematokromatoz hepatik zarar oluşumunda önemli faktörlerdir (137,138,142).

Hepatit A enfeksiyonu nadiren ölümlerle sonuçlanan bir hastalık olmasına rağmen, altta yatan herhangi bir karaciğer hastalığı varsa hepatit A'daki laboratuvar anormallikler daha yüksek olup klinik daha ağır seyreder. Fulminan hepatik yetmezlik görülme olasılığı ve fatalite hızı artar (47,48,49,154).

Hepatit A enfeksiyonu aşıyla önlenilebilen bir hastalık olduğundan kronik karaciğer hastalığı gelişme riski yüksek olan hasta grubumuzda hepatit A'ya karşı seronegatif olanları aşıladık ve 2 doz aşılama sonrasında %100 seropozitiflik elde ettik.

Çalışmaya aldığımız olgu sayısının az olması çalışmamızın bir eksiği olarak görülebilir. Çalışma grubumuzdaki olguların hemotoloji hastalarından seçilmiş olması hepatit A enfeksiyonu geçirme riski yüksek olması ve bizim gibi gelişmekte olan

ülkelerde de bu enfeksiyonun çoğunlukla çocukluk çağında geçirilmesi bu çalışmayı yapmamızda temel etken olmuştur.



ÖZET

Akut hepatit A enfeksiyonu tüm dünyada çok yaygın görülen bir hastalıktır. Klinik spektrumu çok geniş olup asemptomatik sessiz enfeksiyondan, fulminan hepatit ve ölüme neden olabilen çeşitli klinik tablolara neden olabilir (1,2,3).

Fulminan hepatit akut hepatit A enfeksiyonunun nadir bir komplikasyonudur. Fatalite hızı %0.14-2'dir (48). Akut hepatit A enfeksiyonu daha önceden varolan, kronik karaciğer hastalığının üzerine superinpoze olursa fulminan hepatit gelişme olasılığı artar (120).

Politransfüze olmuş hastalarda kronik hepatit patolojisi genç yaş grubunda önemli bir morbidite sebebidir. Hepatik zarar oluşumu multifaktoriyeldir. Hemosideroz, hepatotrop virüs enfeksiyonları karaciğer hasarına neden olur (137,138,142). Bizim çalışmamızda da politransfüzyon alan hastalarda hepatit A serokonversiyonu belirlendi ve seronegatif olan hastalar inaktive hepatit A aşısı ile aşılandı.

SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi Pediatrik Hematoloji Ünitesinden takip edilen 123 hasta çalışma grubuna alındı.

AntiHAV IgG başlangıçta %73.2 hastada pozitif bulundu (n=90). AntiHAV IgG negatif olan 33 hastanın (%26.8) 25'i inaktive hepatit A aşısı ile aşılandı. Aşılamalar 6 ay ara ile iki kez yapıldı. Her aşıdan 1 ay sonra antiHAV IgG serolojisine bakıldı. İki doz aşılama sonucunda %100 antiHAV IgG pozitif saptandı. İnaktive hepatit A aşısı bu riskli grupta etkin ve güvenilir bulundu.

Çalışmaya aldığımız olgu sayısının az olması çalışmamızın bir eksiği olarak görülebilir. Çalışma grubumuzdaki olguların hemotoloji hastalarından seçilmiş olması hepatit A enfeksiyonu geçirme riski yüksek olması ve bizim gibi gelişmekte olan

ülkelerde de bu enfeksiyonun çoğunlukla çocukluk çağında geçirilmesi bu çalışmayı yapmamızda temel etken olmuştur.



KAYNAKLAR

- 1-Wright R,Millward-Sadler GH,Bull FG:Acute Viral Hepatitis in Wright R,Millward-Sadler GH,Alberdi KGMM,Karran S,eds. Liver and Biliary Disease,ed 2 London Baillaire Tindall 1985;677.
- 2-Alter MJ, Shapiro CN, Coleman PJ, Margolistis. Viral hepatitis in North America "Viral hepatitis and Liver Disease, ed. Nishiokak " kitabında,1996; s.435-433.
- 3-S. Krugman W.Borkowsky. : Viral hepatitis A, B, C, D, E, and newer hepatitis agents, infectious diseases children Tenth edition, 1998;157-188.
- 4-Hollinger FB,Glombicki AP:Hepatitis A Virüs İn. Mandell GI,Douglas RG,Benett eds. Principles and Practice of infectious Disease,ed 3,London Churchill Livingstone 1990;1383.
- 5-Lemon SM,Type A Viral Hepatitis. New Developments in an old disease. N.Eng I,Med. 1985;33;1059.
- 6-Oski FA, De Angelis CD,Feigin R.D. and Mc Millan J.A. eds The Principles and Practise of Pediatrics. 1994 J.B. Lippincott Compony, Philadelphia.
- 7-Dienstag JL,Wands.JR, Koff RS:Acute Hepatitis.In Braunwald E,Isselbacher KJ,Petersdorf RG,Wilson JD, Martin JB,Fauci AS eds.Principles of İnternol Medicine, edr. 11 New York Mc Graw-hill 1987;1325
- 8-Çullu F. Çocukluk çağında A,B,C hepatitleri. Viral Hepatitler 2001 kitabında Ed. Kılıçturgay K, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2001,276-295.
- 9-Gosert R, Dollenmaler G,Weitz M. İdentificaiton of Active-site residues in proteqse 3 C of Hepatitis A virus by site-directed mutagenesis. J Viral 1997;71:3062-3068.
- 10-Teterına NL,Brenz K,Egger D.Gorbalenya AE, Ehrenfeld. Induction of intracellular membrane rearrangements by HAV proteins 2 C and 2 B C. Virology 1997;237:66-77.
- 11-Hollinger FB, Ticehur st.J.Hepatitis A virus Eds. Fields BN.Knipe DM. Fields Virology. Second edition.Newyork Raven Press 1990:631-667.
- 12-Stewart DR,Morris TS,Purcell RH,Emerson SU.Detection of antibodies to the nonstructural 3 C proteinase of hepatitis A,J Infect Dis 1997;176:593-601.
- 13-Yenen OS.Hepatit A. Eds Topçu A W,Söyletir G,Doğanay M.Enfeksiyon Hastalıkları. İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri,1996:644-658.
- 14-Kanra G. Viral hepatitler, Katkı Pediatri Dergisi 1998; 19 (6) :577-593.
- 15-Demochowski L. Viral Type A and B hepatitis. AJCP 1976;65:741-751.
- 16-Provost PI,Banker FS Wadsworth,Krah DL.Further evaluation of alive hepatitis a vaccine in marmosets.J Med Virol 1991;34:227-331.

- 17-Emerson SU, Mcrill C, Rosenblum B, Feinstone S, Purcell RH. Mutations responsible for adaption of hepatitis A to efficient growt in cell culture J Virol.1991;65:4882-4886.
- 18-Midthun K, Ellerek E, Gershman, et al. Safety and immunogenicty of a live attenuated hepatitis A virus vaccine in seronegative volunteers. J Infect Dis 1991;163:735-739.
- 19-Battagay MB, Gust ID, Feinstane SM. Hepatitis A virus Eds: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practive of infectious Disease, Fourth Ed. New York: Churchill Livingstone, 1995;1636-1656.
- 20-Szmuness W, Drestang JL, Robert HP. The prevalance of antibody to hepatitis A antigen in various parts of the world: A plot study AM J Epidemiol 1997;106:392-398.
- 21-Poyraz Ö, Sümer H, Öztöp Y, Saygı G, Sümer Z, Sivas yöresinde genel toplumda Hepatit A, B, C virus belirleyicilerinin araştırılması. Enfeksiyon Der (Turkish Journal of Infection) 1995;9:175-178.
- 22-Akbulut A, Kılıç SS, Felek S, Akbulut H, The Prevalence of hepatitis A in the Elazığ Region. Türk J. Med Sci. 1996;26:375-378.
- 23-Taşyaran MA, Akdağ-R, Akyüz M, Parlak M, Ceviz N, Yılmaz S, Erzurum bölgesi çocuklarında fekal oral bulaşan hepatit virüslerinin Seroprevalansı: Klimik Derg 1994;7:74-75.
- 24-CDC Hepatitis A among homosexual men-United States, Canada and Australia MMWR 1992;41:155,161-4.
- 25-CDC Hepatitis A vaccination of men who have sex with men-Atlanta, Georgia, 1996-1997 MMWR 1998;47:708-7.
- 26-Stokes M, Ferson MJ, Young LC. Outbreak of hepatitis A among homosexual men Sydney AJP 1997;87:2039-41.
- 27-Christenson B, Brostrom C, Bottiger M, et al. An epidemik outbreak of hepatitis a among homosexual men in Stockholm AM J. Epidemiol 1982;116:599-607.
- 28-Katz MH, HSU L, Wong E, Liska S, Anderson L, Janssen RS, seroprevalence of and risk factors for hepatitis A infection among young homosexual and bisexual men J. Infect. Dis 1997;175:1225-9.
- 29-Kılıç H, Şahin I, Yıldırım MS, Koç AN, Arınç H. HAV seroprevalansının yaş ve mevsimsel analizi. Viral Hepatit Derg. 1996;24:236-239.
- 30-Shapiro CN, Coleman PJ, McQuillan GM, Alter MJ, Margolis HS. Epidemiology of hepatitis A: seroepidemiology and risk groups in the USA. Vaccine 1992;10 (suppl 1):S 59-62
- 31-Bell BP, Shapiro CN, Alter MJ, et. Al. The diverse patterns of hepatitis A epidemiology in the United States-İmplications for vaccination strategies. J. Infect Dis 1998;178:1579-84
- 32-Poovorawan Y, Tieamboonlers A, Chumdermpadetsuk S, Glück R, Cryz SJ. Control of hepatitis A outbreak by active immunization of high-risk susceptible subjects. J Infect. Dis 1994;169:228-229
- 33-Venczel LV, Desai M, Bell B, et al. The rol of child-care in a community-wide out break of hepatitis A, Maricopa County, Arizona 1997 (Abstract) in: Proceedings of the 47 th Annual Epidemic intelligence Atlanta, GA: CDC, 1998:25.
- 34-Shapiro CN, Hadler SC. Significance of hepatitis in children in day care. Semin in Pediatr Infect Dis 1990;1:270-9

- 35-Roseblum LS, Villarino ME, Nainan OV, et al. Hepatitis A outbreak in a neonatal intensive care unit: risk factors for transmission and evidence of prolonged viral excretion among preterm infant. *S J Infect Dis* 1991;164:476-82
- 36-Klein BS, Michaels JA, Rytel MW, Berg KG, Davis JP. Nosocomial hepatitis A: a multynursery outbreak in Wisconsin. *JAMA* 1984;252:2716-21.
- 37-Goodman RA. Nosocomial hepatitis A. *Ann Intern Med.* 1985;103:452-4.
- 38-Hutin YJF, Pool V, Cramer EH, et al. A multistate, food borne outbreak hepatitis A. *N Engl J Med* 1999;340:595-602.
- 39-NIU MT, Polish LB, Robertson BH, et al. Multistate outbreak of hepatitis A associated with frozen Strawberries. *J Infect Dis* 1992;166:518-24.
- 40-Poole CJ, Shakespeare AT. Should sewage workers and carers for people with learning disabilities be vaccinated against hepatitis A. *Br Med J* 1993;306:1102.
- 41-Hutin YJF, Bell BP, Marshall KLE, et al. Identifying target groups for a potential vaccination program during a hepatitis A community wide outbreak. *AM J Public Health* 1999;89:918-21.
- 42-CDC. Hepatitis A among drug abusers. *MMWR* 1988;37:297-300,305.
- 43-Van Beneden C, Hedberg K, Zimmerman P, Gutelius-Johnson M, Terry J, Fleming D. Epidemic hepatitis A among illicit drug users in Oregon: evidence for adult-to-adult transmission. Program and abstracts book. International Conference on Emerging Infections Diseases, Atlanta, GA: CDC, 1998:118.
- 44-Villano SA, Nelson KE, Vlahou D, Purcell RH, Saah AJ, Thomas DL. Hepatitis A among homosexual men and injection drug users: more evidence for vaccination. *Clin Infect Dis* 1997;25:726-8.
- 45-Stoffen R, Kane MA, Shapiro CN, Billo N, Schoellhorn KJ, Van Damme P. Epidemiology and prevention of hepatitis A in travelers. *JAMA* 1994;272:885-9.
- 46-Williams I, Bell B, Kaluba J, Shapiro C. Association between chronic liver disease and death from hepatitis A, United States, 1989-92 (Abstract A 39). IX. Triennial international Symposium on viral hepatitis and Liver Disease. Rome, Italy, April 1996.
- 47-Akriviadis EA, Redeker AG. Fulminant hepatitis A in intravenous drug users with chronic liver disease. *Ann Intern Med.* 1989;110:838-9.
- 48-Vento S, Garofano T, Renzini C, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus super infection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338:286-90.
- 49-Keefe EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases. *AM J. Gastroenterol* 1995;90:201-5.
- 50-Stapleton JT, Lemon SM. Hepatitis A and E. Eds. Hoepflich PD, Jordan MC, Ronald AR, Infectious Diseases. Fifth ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1994:790-800.
- 51-Smith PF, Grabau JC, Werzberger A, et al. The role of young children in a community-wide outbreak of hepatitis A. *Epidemiol Infect.* 1997;118:243-52.
- 52-Desenclos JA, Klontz KC, Wilder MH, Nainan OU, Margolis HS, Gunn RA. A multistate outbreak of hepatitis A caused by the consumption of raw oysters. *Am J Public Health* 1991;81:1268-72.
- 53-Mahoney fj, Farley TA, Kelso KY, Wilson SA, Horan JM, Mc Farlan LM. An outbreak of hepatitis A associated with swimming in a public pool. *J. Infect Dis.* 1992;165:613-618.

- 54-John F. Madlin M.D. Professor of Pediatrics and Medicine Dartmouth Medical School Lebanon, New Hampshire, Prevention of Hepatitis A THROUGH Active or passive immunization Practices (AC,P) october 01,1999 748 (RR12);1-37.
- 55-Kılıçtırgay K. Viral hepatitler, Viral Hepatit' 98.1998, I. Baskı:42-64.
- 56-Lemon SM. The natural history of hepatitis A: the potential for transmission by transfusion of blood or blood products. Vox Sang 1994;67 (suppl 4):19-23.
- 57-Soucre JM, Robertson BH, Bell BP, McCausland KA, Ewart BL, Hepatitis A virus infections associated with clotting factor concentrate in the United States Transfusion 1998;38:573-9.
- 58-Mannel PM, Gdoun S, Gringeri A, et al. Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII. Concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. Ann Intern Med 1994;120:1-7.
- 59-Dichtel Miller H, Rudnick D, Breuer B, et al. Improvement of virus safety of factor VIII treated at 100°C. Biological S 1996;24(2):125-130.
- 60-Rustgi VK, Hoofnagle JH, Viral Hepatitis during pregnancy semin liver dis. 1987;7:40.
- 61-Bower WA, Nainan OU, Margolis HS. Duration of viremia in naturally-acquired hepatitis A viral infections (Abstract 103) in: Abstract of the Infectious Diseases Society of America, 35th Annual Meeting Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America, 1997.
- 62-Forbes A. William R. Changing epidemiology and clinical aspects of hepatitis A. Br Med Bull Ed Zuckerman AJ 1990;46:303
- 63-Capocaccia L, Angelica M: Fulminant Hepatic failure: clinical features, etiology, epidemiology and current management Diges Dis Scient. 1991;36:775.
- 64-Krugman S, Giles JP. Viral hepatitis: new light on an old disease. JAMA. 1970;212:1019-29.
- 65-Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Ticehurst JR, Purcell RH, fecal excretion of Greek strains of hepatitis A virus in patients with hepatitis A and in experimentally infected chimpanzees, J. Infect Dis 1986;154:231-7.
- 66-Yenen S. Viral Hepatitler: Klinik ve komplikasyonlar. Yücel A. Tabak F (ed). Günümüzde Virus hepatitleri (2. Baskı) İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği, 1998;43-52.
- 67-Göktaş P, Coşkun D, Ertem S, Özyürek S, Karagül E, Selçuk S, Fulminan ve subfulminan seyreden 34 viral Hepatit Derg. 1995;1:46-51.
- 68-Inman RD, Hodge M, Johnston MEA, et al. Arthritis, Vasculitis and cryoglobulinemia associated with relapsing hepatitis A infection Ann Intern Med 1986;105:700.
- 69-Kassas AL, Telegdy L, Mehesfalvi E, Szilagyi T, Mihaly I, Poly Phasic and protracted patterns of hepatitis A infection: a retrospective study. Acta Med Hung 1994;50:93-98.
- 70-Glikson M, Galun E, Oren R, Tur-Kaspa R, Shoval D. Relapsing hepatitis A: review of 14 cases and literature survey. Medicine (Baltimore) 1992;71:14-23.
- 71-Stransky J, Honzákova E, Vandasova J, Kyncl J, A relapsing and protracted form of viral hepatitis A: comparison of adults and children-Unitr lek 1995;45:525-30.
- 72-Liaw YF, Yang CY, Chu CM, Huang MJ. Appearance and persistence of hepatitis A Ig M antibody in acute clinical hepatitis A observed in an outbreak Infection 1986;14:156-8.
- 73-Stapleton JT. Host immune response to hepatitis A virus. J. Infect Dis 1995;171 (suppl 1):S9-14.

- 74-Stapleton JT, Janson R, Lemon SM. Neutralizing antibody hepatitis A virus in immune serum globulin and in the sera of human recipients of. *Immune serum globulin. Gastroenterology* 1985;89:-637.
- 75-Stapleton JT, Lange DK, Le Duc JW, et al: The role of secretory immunity in hepatitis A virus infection *J Infect Dis* 1991;163:7.
- 76-Gülcan EM, Öztarhan K, Öztürk H. Çocukluk çağı akut viral hepatitlerinde karaciğer fonksiyon testi olarak prealbuminin değeri. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. 7-10 Mayıs 1996 Antalya. Program ve Özet Kitabı. 171.
- 77-Tanaka K, Sishido T, Morimoto M et al: Elevated serum thymidine kinase activity in patients with acute viral hepatitis *Gastroenterology Jpn.* 1993;28:51-5.
- 78-Apaire MU, Ferre AU, Colonna F, Dubois F, Ponge A, Billaudel S. Development of RFLP-nested PCR for detection of hepatitis A virus in stool in epidemic condition. *Mol Cell Probes* 1994;8:117-124.
- 79-Normann A, Pfisterer HM, Schade S, et al. Molecular epidemiology of an outbreak of hepatitis A *Italy J Med Virol* 1995;47:467-471.
- 80-Westblom TU, Gudipati S, De Rouse C, Midkiff BR, Belsine Rrb. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine Effect of dose and vaccination schedule. *J. Infect Dis* 1994;169:996-1001.
- 81-Bresee JS, Mast EE, Coleman PJ, et al. Hepatitis C virus infection associated with administration of intravenous immune globulin. *JAMA* 1996;276:1563-7.
- 82-Green MS, Cohen D, Lermon Y, et al. Depression of the immune response to an inactivated hepatitis A vaccine administered concomitantly with immune globulin. *J. Infect Dis* 1993;168:740-743.
- 83-Mosley JW, Reisler DM, Brachott D, Roth D, Weiser J. Comparison of two lots of immune serum globulin for prophylaxis of infectious hepatitis. *AM J Epidemiol* 1968;87:539-50.
- 84-Lemon SM. Immunologic approaches to assessing the response to inactivated hepatitis A vaccine *J Hepatol* 1993;18 (suppl 2):515-9.
- 85-CDC. General recommendations on immunization recommendations of the Advisory committee on immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1994;43 (No:RR-1).
- 86-CDC. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory committee on immunization Practices (ACIP) *MMWR* 1996;45(No:RR-11).
- 87-Ellis EF, Henney CS. Adverse reactions following administration of human gamma globulin. *J. Allergy Clin Immunol* 1969;43:45-54.
- 88-D'Hondt E. Possible approaches to develop vaccines against hepatitis A. *Vaccine* 1992;10 (supply 1):548-52.
- 89-Andre FE, Hepburn A, D'Hondt E, Inactivated candidate vaccines for hepatitis A. *Prog Med Virol* 1990;37:72-95.
- 90-Lewis JA, Armstrong ME, Larson VM, et al. Use of live attenuated hepatitis A vaccine to prepare a highly purified, formalin-inactivated hepatitis A vaccine. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, eds *Viral hepatitis and liver disease*: Baltimore: Williams and Wilkins, 1991:94-7.
- 91-Lemon SM, Robertson BH, Current perspectives in the virology and molecular biology of hepatitis A virus. *Semin Virol* 1993;4:285-95.

- 92-Wiedermann G, Ambrosch F, immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine after exposure at 37 degrees C for 1 week. *Vaccine* 1994;12:401-2.
- 93-Delem AD. Comparison of modified HAVAB and ELISA for determination of vaccine-induced antiHAV response. *Biologicals* 1992;20:289-291.
- 94-Purcell RH, D'Hondt E, Bradbury R, Emerson SU, Govindarajan S, Binn L, inactivated hepatitis A vaccine:active and passive immunoprophylaxis in chimpanzees. *Vaccine* 1992;10 (suppl 1): S 148-51.
- 95-Clemens R, Safary A, Hepburn A, Roche C, Stanbury WJ, Andre FE. Clinical experience with an inactivated hepatitis A vaccine. *J. Infect Dis* 1995;171 (suppl 1): S 44-9.
- 96-Jane N, Zuckerman, Christopher T, Kirkpatrick, and Moses Huang. Immunogenicity and Reactogenicity of Avaxim as compared with Havrix against hepatitis A. *J Travel Med* 1998;5:18-22.
- 97-Nalin DR. VAQTA, hepatitis A vaccine, purified inactivated. *Drugs of the Future* 1995;171:676-9.
- 98-Piazza M, Safary A, Vegnente A, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in infants: a candidate for inclusion in childhood vaccination programme. *Vaccine* 1999;17:585-8.
- 99-Lieberman JM, Maray SM, Partridge S, Ward JI. Hepatitis A vaccine in infants: effect of maternal antibodies on the antibody response (Abstract). In: program and abstracts of the 36th annual meeting of the Infectious Diseases Society of America. Alexandria, VA: Infectious Diseases Society of America, 1998.
- 100-Shoual D, Ashur Y, Adler R, et al. Single and booster responses to an inactivated hepatitis A vaccine: comparisons with immunoglobulin prophylaxis. *Vaccine* 1993;11:59-14.
- 101-Sjogren MH, Hoke CN, Binn LN, et al. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine. *Ann. Intern Med* 1991;114:470-1.
- 102-Innis BL, Snitbhan R, Kuter B, et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 1994;271:28-34.
- 103-Werzberger A, Mensch B, Kuter B, et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N. Engl J Med* 1992;327:453-7.
- 104-Werzberger A, Kuter B, Nalin D. Six years' followup after hepatitis A vaccination (Letter). *N. Engl, J Med* 1998;338:1160.
- 105-Sagliocca L, Amoroso P, Stroffolini T, et al. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:1136-9.
- 106-McMahon BJ, Beller M, Williams J, et al. A program to control an outbreak of hepatitis A in Alaska by using an inactivated hepatitis A vaccine. *Arch Pediatr Adolesc Med*.
- 107-CDC. Hepatitis A vaccination programs in communities with high rates of hepatitis A. *MMWR* 1997;46:4-7.
- 108-Thoroughman DA, Cheek J, Hurt D, Matt S. Control of a hepatitis A outbreak in an American Indian population using hepatitis A vaccine (Abstract) Proceeding of the 47th Annual Epidemic Intelligence Service (EIS) Conference. Atlanta, GA: CDC, 1998:49-50.
- 109-Averhoff F, Shapiro C, Hyams I, et al. The use of inactivated hepatitis A vaccine to interrupt a community wide hepatitis A outbreak (Abstract H 73). Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1996, 176.

- 110-Crang AS, Sockwell DC, Schaffner W, et al. Use of hepatitis A vaccine in a community wide outbreak of hepatitis A. *Clin Infect Dis* 1998;27:531-5.
- 111-Prikazsky V, Olear U, Cernoch A, Safary A, Andre F. Interruption of an outbreak of hepatitis A in two villages by vaccination. *J. Med Virol* 1994;44:457-9.
- 112-Bonnani P, Colombai R, Franchi G, Lo Nostro A, Commodo N, Tiscione E. Experience of hepatitis A vaccination during an outbreak in a nursery school of Tuscany, Italy. *Epidemiol Infect* 1998;121:377-80
- 113-Van Herck K, Van Damme P, Thoelen S. A high potency inactivated hepatitis A vaccine: Long term follow-up (Abstract A 02). Final program/book of abstracts. 6th conference of the international Society Travel Medicine. Stone Mountain, GA: International Society of Travel Medicine, 1999.
- 114-Connor BA, Phair J, Sack D, McEniry D, Hornick RB. Preliminary hepatitis A antibody responses in a cohort of healthy adults who received Havrix followed by Vaqta 6-12 months later (Abstract). In: Program and abstracts of the Second Asia Pacific Travel Health Congress. Taipei: Taiwan, 1998:23-24.
- 115-B. McMahon, Viral Hepatitis Program, Alaska Native Medical Center, Anchorage, Unpublished data 1999.
- 116-Landry P, Tremblay S, Darioli R. Immunogenicity of two doses of inactivated hepatitis A vaccine given at an interval of more than 24 months (Abstract) in: European Conference on Travel Medicine. Venice, Italy: Cin, Foundation 1998.
- 117-Walter EB, Hornick RB, Poland GA, et al. Concurrent administration of inactivated hepatitis A vaccine with immunoglobulin in healthy adults. *Vaccine* 1999;17:1468-73.
- 118-Neilson GA, Bodsworth NJ, Watts N. Response to hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-infected and uninfected homosexual men. *J. Infect Dis* 1997;27:881-6.
- 119-Keefe EB, Iwarson S, McMahon BJ, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease *Hepatology* 1998;27:881-6.
- 120-Lee S-D, Chan C-Y, Yu M-I, et al. Safety and immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *J Med Virol* 1997;52:215-8.
- 121-Pumot JA, Barnes DS, Younossi Z, et al. Immunogenicity of hepatitis A vaccine in decompensated liver disease. *Am. J. Gastroenterol* 1999;94:1601-4.
- 122-Biem H, Safary A. Immunogenicity and safety in adults of hepatitis A virus vaccine administered as a single dose with a booster 6 months later. *J. Med Virol* 1994;44:443-5.
- 123-Reuman PD, Kubilis P, Hurni W, Brown L, Nalin D. The effect of age and weight on the response to formalin inactivated alum-adjuvanted hepatitis A vaccine in healthy adults. *Vaccine* 1997;15:1157-61.
- 124-Kruppenbacher J, Bienzle U, Bock HL, Clemens R. Co-administration of an inactivated hepatitis A vaccine with other travellers vaccines: Interference with the immune response (Abstract H 115). In: 1994 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). Washington, DC: American Society for microbiology 1994:256.
- 125-Jong EC, Valley J, Altman J, Taddeo C, Kuter B. Seroconversion rates when hepatitis A vaccine (Vaqta) is administered together with travellers vaccines, typhoid fever vaccine and yellow fever vaccine (Abstract 79) in: Programs and abstracts of the 47th Annual meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. *Am. J Trop Med Hygiene* 1998;59(suppl 3).
- 126-Ambrosch F, Andre FE, Delem A, et al. Simultaneous vaccination against hepatitis A and B: results of a controlled study. *Vaccine* 1997;10 (suppl 1): S 142-5.

127-Smith Kline Beecham Biologicals. HAVRIX. In:Medical Economics Company, Inc. Physicians desk reference. S1 st edition. Montuale, NJ:Medical Economics Company, Inc, 1997:2663-5.

128-Merck & Co, inc . Vaqta in. Medical Economics Company, Inc. Physicians' desk reference S1 st editron. Montuale, NJ:Medical Economics company, Inc. 1997:1805-7.

129-Shaw FE, Graham DJ, Guess HA, et al. Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination. Experience of the first three years. *Am J Epidemiol* 1998;127:337-52.

130-Tomar L, Terracciano GJ, Magder L, et al. The Guillan Barre Syndrome and the 1992. 1993 and 1993-1994 Inflüenza vaccines N. *Engl J Med* 1998;339:1797-802.

131-Niu MT, Salive M, Krueger C, Elleberg SS, Two year review of hepatitis A vaccine safety:data from the vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Clin Infect Dis* 1998;26:1475-6.

132-Salisbury DM,Begg NT, Immunisation againts infectious disease.Bicentenary edition(II.Edition)HMSO prited UK, 1996:85-94

133-Bryan JP, Nelson M. Testing for antibody to hepatitis A to decrease the cost of hepatitis A prophlaxis with immune globulin or hepatitis A vaccines. *Arch. Intern Med* 1994;154:663-8.

134-CDC Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendations of the Advisory Committue on immunization Proctices (AC, P) *MMWR* 1996;45 (RR-15).

135-Hintborn DR, Foster MT, Bruce HI, Aach RD. An outbreak of chimpanzee associated hepatitis J-*Occup Med* 1974;16:..388-91.

136-Diestang JL, Davenport FM, Mc Collum RW, Hennesy AU, Klatskin G, Purcell RH. Nonhuman primate-associated viral hepatitis typ A. Serologic evidence of hepatitis A virus infection *JAMA* 1976;,,236:..462-4.

137-Li A M, Chang WK. Hepatitis A and B infections is transfusion dependent thalassaemia from endemic areas. *J Pediatr Child Health* 1991 Aug;,,27 (4):..228-31.

138-Nigro G, Del Grosso B. Transfusion acquired hepatitis A in a patient with B. *Thalassaemia major. J. Infect* 1990 Mar;,,20 (2):.175-6.

139-Carl M, Francis DP, Maynard JE. Food-borne hepatitis A:..recommendations for control. *J. Infect Dis* 1983;,,148:.1133-5.

140-Shaw FE, Sudman JH, Smith SM et al. A community-wide outbreak of hepatitis in Ohio. *Am J Epidemiol* 1986;,,123:1057-65.

141-Friedman CC. Community wide hepatitis A epidemic in St. Lovis Missoure. *Epidemiologist* 1993;XU:13.

142-Mangi agli A. (Find other articles with this Author) Prevalence of hepatitis A antibodies in polytransfused thalassemic patients.*Pediatr Med Chir* 1997 Nov-Dec;19 (6):437-8(ISSN:0391-5387).

143-Risdon,R.A.,Barry, M.,et al. :.Transfusional iron overload:The relation ship between tissue iron concentration and hepatic fibrozis in thalassemia.*J. Pathol.* 1975;,,116:.83-84.

144-Iancu, T.L., and Neustein, H.B. :Ferritin in human observations. *Br. J. Haematol.* 1977;37:527-528.

145-Weintraub, L.R. , Goral, A. , et al. :.Patogenezis of hepatic fibrozis in experimental iron overload. *Br. J. Haematol* 1985;59:32-33.

146-Masera, G., Jean, G., et al:Sequential study of liver biopsy in thalassaemia. Arch. Dis.Child 1980; 55:..800-801.

147-Mc Donagh, K. T., Nienhuis, A.W.:The Thalassemias Nathan and Oski, hematology of infancy and chrilhood 4th Editron, 1993;839.

148-De Virgilis, S., Cornacchia, G., et al.:Chronic liver iron quantitation and distribution. Acta Haematol 1981;65:..32-34.

149-Keyy, S. U. :.Redcell transfusion. Nathan and Oski, hematology of infancy and childhood 4 th Edition 1993;1977-78.

150-Stevens, M.C. G. :;Other organ sequelae:Dincerton, C. R., Plowmon, P. N., Paediatric oncology second edition, 1997;737-38.

151-Aach, R. D., Szmness, W., et al. :.Serum alanine aminotransferase of donors in relation to risk of non A, non B hepatitis in recipients:..The transfusion-transmitted viruses study. N. Engl. J. Med. 1981;304:989.

152-Özsoyen S, Kocak N. Acute hepatic failure related to hepatitis A. Lancet 1989:901.

153-Briem H, Safary A : immunogenicity and safety in adults of hepatitis A virus vaccine. administered as a single dose with a booster 6 months later. Journal of Medical Virology 1994;44:443-45.

154-Hoofnagle JH, Carithers RL, Shapiro C, Asher H. Fulminant hepatic failure: summary of workshop. Hepatology 1995;21:240-52.