

T.C.
Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil
Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
Şef: Doç. Dr. Aysu SAY

***0 - 15 YAŞ GRUBUNDAKİ ÇOCUKLARDA
HEPATİT A ve HEPATİT B SEROPREVALANSI***

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Lale Pulat SEREN

İstanbul - 1997

İÇİNDEKİLER

<i><u>GİRİŞ VE AMAÇ</u></i>	2
<i><u>GENEL BİLGİLER</u></i>	4
HEPATİT A VİRÜSÜ	5
HEPATİT B VİRÜSÜ	17
<i><u>MATERYAL VE METOD</u></i>	39
ANTİ HAV TEST PROSEDÜRÜ.....	39
HBV İŞARETLEYİCİ ÇALIŞMA YÖNTEMLERİ	40
HBsAG TEST PROSEDÜRÜ.....	42
ANTİ HBs TEST PROSEDÜRÜ	42
ANTİ HBc TOTAL TEST PROSEDÜRÜ	43
<i><u>İSTATİSTİKİ YÖNTEM</u></i>	44
<i><u>BULGULAR</u></i>	45
<i><u>TARTIŞMA</u></i>	58
<i><u>SONUÇLAR</u></i>	66
<i><u>ÖZET</u></i>	68
<i><u>KAYNAKLAR</u></i>	69

Hastanemizde eğitim ve verimli çalışma ortamı sağlayan Başhekimimiz Sayın Şef Doç. Dr. Umur Kuyumcuoğlu'na,

Asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimleri ile her zaman yardımcı olarak varlığını hissetmekle mutluluk ve huzur duyduğum değerli hocam Sayın Şef Doç. Dr. Aysu Say'a en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Eğitimim süresince yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlanmış olduğum Sayın Şef. Dr. Savaş İnan'a teşekkür ve saygılarımı sunarım. Merhume Şef Dr. Aysel Amaç'ı rahmetle anarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca katkı, destek ve yardımlarını esirgemeyen şef muavinlerimiz Dr. Abdülkadir Bozaykut, Dr. Feray Güven, Dr. Nurettin Erkan, Dr. Meral İnalhan'a, başasistanlarımız Dr. Ömer Ceran, Dr. Feyza Yıldız, Dr. Sevinç Akarçay, Dr. Müjgan Oral, Dr. Necla Eliaçık, Dr. Handan Tuğrul, Dr. Betül Sümer, Dr. Füsün Okan'a, kliniğimiz çocuk cerrahları Op. Dr. Ayşenur Cerrah ve Op. Dr. Şeref Etker'e teşekkür ederim. Ayrıca kısa bir süre çalışma şansı bulduğum, değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Doç. Dr. Betül Acunaş'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin laboratuvar çalışmasında bilgi ve yardımlarıyla her zaman yanımda olan Dr. Reha Masatlı ve Dr. Ramazan Uluhan'a, bakteriyoloji laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Aynı ortamı paylaştığım, halen uzman olmuş bulunan veya asistan olan değerli arkadaşlarıma sevgiyle teşekkür ederim.

Dr. Lale Pulat SEREN - İstanbul, 1997

KISALTMALAR

HAV	Hepatit A virus
HBV	Hepatit B virus
NANBH	Non A Non B Hepatit
Anti HAV Total	Hepatit A antikoru
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni
Anti HBs	Hepatit B yüzey antikoru
Anti Hbc Total	Hepatit B kor antikoru
EIA	Enzyme Immunoassay
SED	Sosyoekonomik durum
ÇEK	Çocuk Esirgeme Kurumu

GİRİŞ VE AMAÇ

Viral hepatit hastalığının öyküsü çok eskilere dayanmaktadır. Bulaşıcı sarılık (muhtemelen A hepatit) ilk kez M.Ö. 5. yüzyılda Yunanistanda tarif edilmiştir.⁵¹ Halen hepatitis-A tüm dünyada yaygın bir hastalık olarak devam etmektedir ve rapor edilen insidansı, gelişmiş ülkelerde 100.000'de 10-50, gelişmekte olan ülkelerde ise 100.000'de 50-300 arasındadır.⁹⁷

Kalıcı infeksiyonların ve bilinen hayvan veya başka bir rezervuarının olmayışından dolayı, bu virüs toplumdaki devamlılığını, akut olgulardan duyarlılara geçiş ile sağlamaktadır. Seroepidemiyolojik çalışmalar, gelişmekte olan ülkelerde anti-HAV prevelansının yüksek ve antikor oluşumunun erken yaşlarda, gelişmiş olan ülkelerde ise antikor pozitifliğinin daha geç yaşlarda oluştuğunu göstermektedir.⁴⁰

Bilinen ilk B hepatit salgını ise 1833'de Almanya Bremen'de olmuş, gemi işçilerinin insan plazmasından hazırlanan çiçek aşısını yaptırdıktan haftalar hatta aylar sonra sarılığa yakalandıkları gözlenmiştir.^{51,73}

Gelişen teknoloji ile birlikte B hepatiti alanında da önemli aşamalar kaydedilmiş, hepatit B virüs genomu incelenmiş, Rekombinant DNA yöntemiyle hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) *Saccharomyces cerevisiae* mantarında üretilerek aşı geliştirilmiştir.⁷³ Ne yazıkki bu gelişmelere rağmen hepatit B'yi dünyadan silmek mümkün olmamıştır. Halen dünyada 350 milyon kişinin hepatit B virüsü taşıdığı ve her yıl 250.000 kadar kişinin hepatit B'nin akut veya kronik komplikasyonları nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir.⁵¹ Hastalığın yayılımında en büyük etken, dünyadaki bu 350 milyonluk

rezervuar olan taşıyıcılarıdır.¹² Hepatit B virüs taşıyıcılarının %90'ından fazlası Asya, Sahra altı ve Afrika ülkeleri gibi temel sağlık hizmetlerinin yetersiz olduğu, gelişmekte olan ülkelerde yaşadıkları görülmektedir.⁶⁰ Bu ülkelerde hepatit B süt çocukluğu ve erken çocukluk çağının hastalığı olup ya anneden bebeğe perinatal dönemde (vertikal geçiş) yada HbsAg pozitifliği olan bireylerle yakın temas (horizontal geçiş) ile bulaşmaktadır.⁷³

Ülkemizde viral hepatitlerin prevalans çalışmaları yeterli olmasına karşılık çocukluk yaş gruplarında bu çalışmalar çok sınırlıdır. Ayrıca ülkemizde hepatit B virüs infeksiyonu konusunda yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunu HBsAg taramaları oluşturmaktadır. Anti HBs ve anti Hbc Total taramalarının sayısı fazla değildir.⁸

Bu çalışmada Zeynep Kamil Hastanesi çocuk polikliniğine başvuran sağlıklı çocuklarda hepatit A ve B'nin prevalansının saptanarak bu konuya bir yaklaşım getirilmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Bulaşıcı sarılık çok eski zamanlardan beri bilinmektedir.⁴⁰ Sarılıktan ilk olarak Babil Talmudlarında ve Hipokratın yazılarında söz edilmiştir. Hipokrat hastalığı epidemik sarılık olarak tanımlamıştır.^{80,87} 1865 yılında hastalığın ilk bilimsel tanımı Virchow tarafından yapılmış “ kataral ikter ”adı ile tıbbi literatüre dahil edilmiştir.¹² 1908 yılında Mc Donald enfeksiyöz sarılığın bakterilerden daha küçük ajanlar tarafından oluşturulduğuna dikkat çekmiş ve bu ajanların virüs olduğunu öne sürmüştür. 1923’te Blumer, ABD’de 110 yıl boyunca görülen 63 hepatit epidemisini gözden geçirmiş ve bugün Hepatit A olarak bilinen viral hepatitlerin, bazı belirgin epidemiyolojik özelliklerini tanımlamış, hastalık insidansının genç, yetişkin ve çocuklarda, sonbahar ve kış aylarında en yüksek olduğuna dikkat çekmiştir.

1940’lı yıllarda gönüllüler üzerinde yapılan denemeler sonucunda; biri epidemiler yapan veya sporadik olarak görülen ve esas olarak fekal - oral yolla, nadiren parenteral yolla bulaşan Hepatit A; diğeri sadece parenteral yolla bulaşabilen ve taşıyıcılık şeklinde de seyredabilen Hepatit B olmak üzere iki tip Hepatit tanımlamışlardır. Blumberg ve arkadaşları 1963’te bir Avustralya yerlisinin kanında tespit ettikleri ve “ Avusturalya Antijeni ” olarak isimlendirdikleri oluşumun Hepatit B ile ilişkisini ortaya koymuşlardır. 1973’te Feinstone ve arkadaşları HAV ile enfekte hastaların dışkılarında immun elektron mikroskopi yöntemiyle Hepatit A viryonlarını saptamışlardır.^{12,40} 1970 yılında Done ve arkadaşları immun elektron mikroskopi tekniği kullanarak inceledikleri hasta serumlarında, yüzeylerinde “ Avusturalya Antijeni ” taşıyan “ viruslike ” partikülleri saptamışlar ve bunların Hepatit B virüsü (HBV)

olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu tarihten itibaren çalışmalar devam etmiş 1979'da HBV klonlanmıştır.

1970'li yılların başlarında non-A, non-B virüsü üzerinde durulmuş, 1974'te Prince ve arkadaşları non-A, non-B hepatiti (NANBH) terimi yerine Hepatit C adını önermişlerdir. Daha sonraki çalışmalarda NANBH'in parenteral yolla bulaşan tipine Hepatit C enterik yolla bulaşan tipine Hepatit E denilmiştir.

1977'de İtalya'da Rizzetta ve arkadaşları, HBsAg pozitif kronik karaciğer hastalarının karaciğerlerinde Hepatit D virüsü tespit etmişlerdir. 1989'da HCV'nin klonlanması, 1990'da HEV'in klonlanmasıyla viral hepatitlerde önemli aşama elde edilmiştir. 1996 yılında Linnen ve arkadaşları " non A-E virüsleri " içinde yer alan yeni bir RNA virüsü izole ettiklerini ve genotip analizini yaptıklarını bildirdiler. Bu yeni etkene daha önce Deka ve arkadaşları tarafından hepatit F virüsü adı verilen bir başka etken tanımlandığı için, hepatit G virüsü adı verildi.⁵⁷ Ayrıca bu viruslar dışında Yellow fever virüs, Cytomegalovirüs, Epstein-Barr virüsleri de sporadik hepatite neden olurlar.

Bu ajanların hepsi karaciğerde akut enflamasyona yol açarak, ateş, sarılık, mide bulantısı ve kusma gibi semptomlara neden olurlar. Akut hastalık sırasında virüs tipine bağlı olmaksızın karaciğerde benzer histopatolojik lezyonlar görülür.

HEPATİT A VİRÜSÜ

HAV, picarnovirüs ailesinin farklı bir üyesidir. Bu ailenin enterovirüs grubunda, poliovirüsler içinde, enterovirüs tip 72 olarak sınıflandırılmakla beraber yeni bulgular HAV'ın yeni bir cinsin protipi olduğuna işaret etmektedir.^{55,82} Viryon, zarfsız, küresel, 27 - 32 nm büyüklüğünde ve ikozahedral simetridir.⁴⁰ Viral genom yaklaşık 7300 baz

içeren lineer tek zincirli RNA içerir. Viryon büyüklükleri 22.000 - 33.000 kDa arasında değişen en az üç majör kapsit proteini (VP1, VP2, VP3) taşır. Ayrıca çeşitli araştırmalar dördüncü bir proteinin (VP4) varlığına işaret etmektedir.

HAV'ın antijenik yapısı: Dünyanın farklı bölgelerinden izole edilen insan HAV kökenlerinin sadece tek bir serotip olduğu belirlenmiştir. HAV ile viral hepatit etkeni diğer ajanlar arasında , nükleotit benzerliği veya serolojik çapraz reaksiyon yoktur.^{12,55}

HAV, 25°C'de pH 3.0'e 3 saat dayanıklıdır ve eter, kloroform, triklorotrifluoroetan gibi organik çözücülere dayanıklıdır. 60°C'de 1 saat süre ile canlılığını korur. -20°C'de yıllarca enfektivitesini korur.¹² HAV otoklavda 121°C'de 15 dk'da ve 1/4000 oranındaki formolinle 37°C'de 3 günde ve ultraviyole ışını (1,1 watt/dk) ile inaktive edilebilir.

HAV ilk olarak 1979'da doku kültürü hücrelerinde üretilmiştir.⁶ HAV, konak hücre makromolekül sentezini yavaşlatmaz ve invitro replikasyonda genellikle sitopatik etki görülmez. Esas olarak sitoplazmik veziküllerde birikir.

HAV enfeksiyonu, esas olarak oral yolla nadiren parenteral yolla bulaşır. Hastalığın başlamasından önce kısa süreli viremi dönemi görülür. Virüsün dışkıyla atılımının en fazla olduğu zaman, inkübasyon periodunun son dönemi ile, semptomların başlangıcından hemen önce ve hemen sonrasını kapsayan dönemdir. HAV'ın inokulasyon şeklinin (oral veya IV) virüsün dışkıyla atılan miktarını değiştirmediği deneysel olarak primatlarda gösterilmiştir.

Epidemiyoloji: HAV enfeksiyonu dünyanın her yerinde yaygın olarak görülür.^{40,80} Akdeniz, Afrika, Orta Amerika, Güney Amerika endemik bölgelerdir.⁵²

HAV, enfekte tüm hastaların dışkılarında bulunur, ancak sarılığın ortaya çıkmasından bir hafta sonra kaybolur. Bu bulgular enfeksiyonun preikterik dönemde bulaştığını göstermektedir.⁵² Hastalık esas olarak fekal-oral nadiren de parenteral yolla bulaşır. Esas olarak fekal-oral yolla bulaşması henüz tuvalet eğitimi almamış çocukların bakıldığı kreş ve çocuk yuvalarındaki yüksek infektiviteyi açıklar. Genellikle dışkıyla kontamine su ve yiyeceklerle veya kişisel yakın temas ile bulaşır. İndirekt virüs alımında mümkündür, bu da en sık midye, istiridye, istakoz gibi kontamine deniz ürünlerinin yenmesi ile olur.

HAV, persistan enfeksiyonu bilinmediği, insan ve maymun dışında bilinen diğer bir rezervuar olmadığı için, bir popülasyonda varlığı, akut olgulardan duyarlılara bulaşarak olmaktadır.⁴⁰ Tekrarlayan epidemiler hastalığın tipik özelliğidir. Çocuklarda görülen asemptomatik hepatit A enfeksiyonları, toplumda HAV'ın kaynağını teşkil eder.⁷⁴ HAV enfeksiyonu eşit seks dağılımı gösterir. Hepatit A virüsü ile karşılaşma, yaş ve düşük sosyoekonomik düzey ile artar, 30 - 40 yaş grubunda yaklaşık % 80-90 arasında anti-HAV Total pozitifliği saptanmıştır. Ancak bu bireylerin %3-5'inde akut viral hepatit anamnezi vardır.^{50,52} ABD'de düşük sosyoekonomik düzeyden gelen 0-15 yaş çocuklarda anti-HAV prevalansı (yaşla orantılı olarak) % 8-30 arasında bulunmuştur. Gelişmekte olan ülkelerde çocukların çoğu, hayatlarının ilk dekatında subklinik anikterik HAV enfeksiyonu geçirirler.⁵²

Çocukların hepatit A virüs enfeksiyonuna genel bir eğilimi olduğundan bu yaş grubunda salgınlar , genellikle kreş ve çocuk yuvalarında, okullarda ve mental retarde

çocukların bakıldığı merkezlerde ortaya çıkar. Çalışmalar sonucu ABD'deki vakaların % 30'a yakınının günlük bakım veren çocuk yuvalarında ortaya çıktığı bildirilmiştir. HAV geçişi sadece çocuk yuvalarındaki bebek ve çocuklardan ebeveynlere ve kardeşlere değildir. Personelin risk altında olduğu yoğun bakım ünitelerinde prematürelere de geçiş söz konusudur.⁷⁵ Kan ürünlerinin multipl kullanımı ile HAV hastalığı riskinin arttığı gösterilmemiştir. Tüm vücut boşaltım ürünlerinden, HAV geçişi için en önemli rezervuar kaynağı feçestir. Maalesef fekal virüs atılımı, bireylerin semptomsuz olduğu inkübasyon döneminde başlar. Nonspesifik prodromal semptomların görüldüğü dönemde giderek artar ve sarılığın görülmesi ile hepatit tanısının akla geldiği dönemde pik yapar. Bundan sonra feçes infeksiyöz materyal kaynağı olarak kalır. Sarılığın ve koyu renkli idrarın ortaya çıkışından sonraki 16 güne kadar, feçeste düşük konsantrasyonlarda virüs bulunur. Şu anki bilgilerimize göre kronik fekal taşıyıcılık yoktur.⁷⁵

Tüm dünyada 1983 - 1988 yılları arasında hepatit insidansında % 26'lık artış olmuştur. 1988'de ABD'de sağlık kontrol merkezi tarafından bildirilen hepatit olgularının % 49'undan hepatit A sorumlu iken 1990'da bu oran % 55'e çıkmıştır.⁷⁶ Gelişmekte olan ülkeler grubunda yer alan Türkiye'de, HAV infeksiyonu ile ilgili çalışmalar sınırlı olmakla birlikte enfekte kişilerin sayısı gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında oldukça yüksektir.¹² Akut HAV infeksiyonu ılıman bölgelerde sonbahar ve kış aylarında artar.¹²

Gebelik sırasındaki HAV infeksiyonu ile ilgili sınırlı bilgi olmakla birlikte, HAV'ın viremik döneminin kısa olması, fetüse bulaşma riskini sınırlar.⁸⁵ Muhtemelen

hastalığın erken döneminde anti HAV IgG'nin ortaya çıkışı ve bu antikorların plasentayı geçebilmesi fetusu infeksiyondan korur.

Patogenez: HAV ile doğal infeksiyonu takiben ortaya çıkan hepatit A'nın patogenezi konusunda bilinenler oldukça sınırlıdır. Hepatit A, HAV'ın hepatositler üzerindeki direkt sitopatik etkisi ile değil, muhtemelen T hücre kontrolündeki immunolojik mekanizmalar sonucu ortaya çıkmaktadır.⁶ HAV infeksiyonu tipik olarak iki dönem kapsamaktadır. Birincisi; sitopatik olmayan, virüs replikasyonunun fazla olduğu dönemdir ve bu dönemde virüs kopyaları salınmaktadır. İkincisi; bağışıklığın gelişmesine bağlı olarak enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve viral replikasyonun azalması ile ortaya çıkan sitopatik dönemdir.⁵⁵ Yapılan çalışmalar KC hasarının esas olarak immunopatolojik olaylar sonucu olduğunu düşündürmektedir.

Klinik Özellik: Tipik A viral hepatitler infeksiyonun şiddetine göre 3 alt gruba ayrılırlar.

- 1.) Asemptomatik hepatit
- 2.) Anikterik (semptomatik) hepatit
- 3.) İkterik (semptomatik) hepatit

Hastaların az bir kısmında viral hepatit A'nın atipik formları gelişir. HAV'ın etken olduğu viral hepatitler;

- Kolestatik viral hepatit
- Fulminan viral hepatit
- Alevlenen (relapsing) hepatit, olarak gruplandırılabilir.

<i>Inkübasyon periyodu</i>	15-50 gün (ort. 28-30 gün)
<i>Yaş dağılımı</i>	Çocuklar, genç yetişkinler
<i>Mevsimsel insidans</i>	Tüm yıla dağılmakla beraber sonbaharda en yüksek
<i>Enfeksiyon yolu</i>	Esas olarak fekal - oral
<i>Virüs</i>	
Kanda	Sarılıktan iki hafta önce, bir hafta sonra
İdrarda	Nadiren
Dışkıda	Sarılıktan iki hafta önce, iki hafta sonra
Tükürükte	Nadiren

TABLO - I: Viral hepatit A'nın epidemiyolojik özellikleri

<i>Başlangıç</i>	Ani
<i>Ateş > 38 °C</i>	Genellikle
<i>Transaminaz yüksekliği</i>	1 -3 hafta
<i>İmmun globulin düzeyi (IgM)</i>	Yüksek
<i>Komplikasyonlar</i>	Yaygın değil, kronikleşmez
<i>Mortalite (ikterik olgular)</i>	% 0.5
<i>Homolog İmmünite</i>	Var
<i>Heterolog İmmünite</i>	Yok
<i>Zaman</i>	Genellikle hayat boyu
<i>ISG profilaksisi</i>	Sarılığı önler

TABLO - II: Viral hepatit A'nın klinik özellikleri

<i>SEMPTOM</i>	<i>GÖRÜLME SIKLIĞI (%)</i>
<i>Mide bulantısı / kusma</i>	65
<i>Sarılık / ikterik sklera</i>	65
<i>Diyare</i>	58
<i>Koyu renkli idrar</i>	58
<i>Açık renkli dışkı</i>	58
<i>Abdominal ağrı</i>	48
<i>Halsizlik / yorgunluk</i>	48
<i>Ateş / titreme, üşüme</i>	41
<i>İştah azlığı</i>	41
<i>Miyalji / artralji</i>	6
<i>Boğaz ağrısı</i>	6

TABLO - III: Çocuklarda hepatit A'nın semptomları

Hastalığın şiddeti yaşla ilgilidir. Çocuklarda çoğu enfeksiyonlar hafif veya asemptomatiktir ve sarılık çoğunlukla görülmez. 3 yaşından küçük çocukların ancak % 5'inde, 4 - 6 yaş arası çocukların % 10'unda sarılık gelişirken, enfekte yetişkinlerin % 75'inde sarılık görülür. (Tablo - II) Oral yada parenteral hangi yolla alınır alınsın, virüsün inkübasyon dönemi aynıdır. İnkübasyon periyodu 15-50 gün (ort. 28-30) arasında değişir. Semptomatik olgular tipik olarak iştahsızlık, kusma, 38°C civarında ateş, kırıklık, baş ağrısı, üst solunum yolu semptomlarının bulunduğu 4-10 günlük prodromal bir döneme sahiptir. Nadiren hematüri görülür. Koyu renkli idrar ve balçık renginde dışkı genellikle ilk hepatik semptomlardır. 1-5 gün sonra sarılık başlar. Sarılık ortaya çıktıktan sonra genellikle ateş düşer, bu dönemde özellikle çocuklarda diare

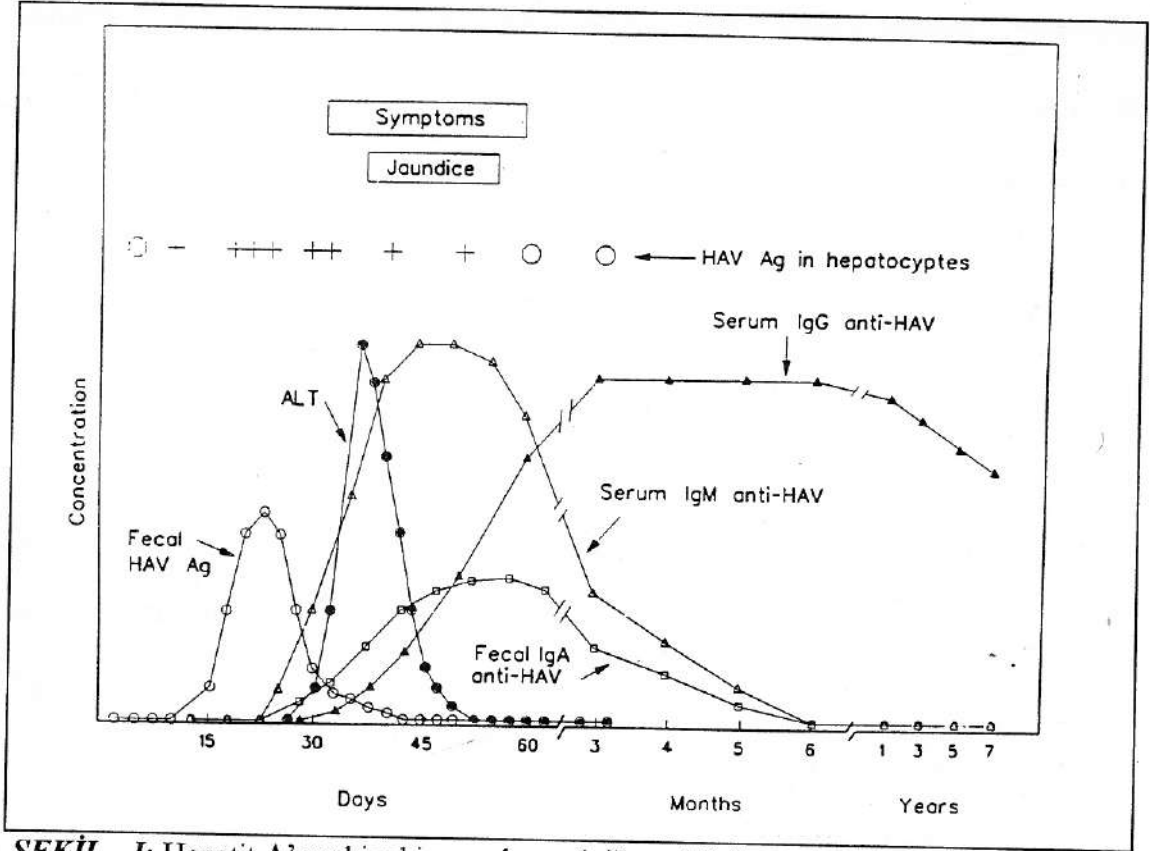
görülür. (% 60) Akut hepatitli hastaların % 10-20'sinde splenomegali ve adenopati görülür.

HAV enfeksiyonunda, artan serum transpeptidaz ve bilirubin değerlerine, sıklıkla spesifik olmayan IgM ve IgG antikorlarının, akut faz proteinlerinin artışı eşlik eder. Akut hepatitlerde serum transaminaz değerleri, alanine aminotransferase (ALT, SGPT), aspartate aminotransferase (AST, SGOT) genellikle 500 -2000 iü. arasındadır. Çoğunlukla ALT değerleri daha yüksektir. 3-19. günlerde ALT'de hızlı yükselme daha çok viral hepatit A göstergesidir. Gamma glutamil transferaz da çok artmıştır. Preikterik dönemde lökopeni tipiktir ve lökopeniyi rölatif bir lenfositoz takip eder. ALT değerleri yüksekken dışkıdaki HAV komponentleri maksimum konsantrasyona ulaşır.⁴⁰ Yapılan bir çalışmada HAV enfeksiyonunda timidin kinaz aktivitesinin belirgin olarak 55.5 - 66.5 U / lt.'ye kadar arttığını, iyileşme fazında ise 5.9 -1.7 U / lt.'ye kadar düştüğünü göstermektedir.⁵⁸ % 1'den az vakada görülen fulminan hepatit gelişmediği takdirde , 1-3 hafta içinde semptomların düzelmesi, transferazların düşmesi ile akut hepatitte genellikle tam bir şifa beklenir. Fulminan hepatit ender görülmesine rağmen komplikasyonları ölümcüldür. Hepatit A'da ölüm yaşla artar. (Tablo-I)

İmmünoloji ve Laboratuvar Tanı: Gönüllüler ve duyarlı primatlar üzerinde yapılan denemeler hepatit başlamadan önce kısa süreli vireminin olduğunu göstermektedir. Virüs dışkıda semptomların başlamasından hemen önce yada kısa süre sonra görülür.¹² HAV antijeni dışkıda IEM, RIA, ELİSA, IF yöntemleri ile saptanabilir.⁴¹ Antijen KC'de dışkıdan daha önce görülür ve enzimlerin yüksek olduğu sürece kalır. Enfeksiyonun daha geç döneminde, antijen daha az sayıda hepatosit ve Kupffer

hücreleri içinde lokalize olur. Viremi ile virüsün yayılımı, dalak, tükürük bezleri, pankreas ve böbrek gibi organlarda, virüsün ekstrahepatik varlığını açıklar.⁷⁵ Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, akut hepatit A enfeksiyonlu hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde MX A isimli bir proteinin tip 1 interferon aktivasyonunun spesifik göstergesi olduğu saptanmıştır. Böylece hepatit A'lı hastalarda yüksek miktarda interferon üretimi, hastalığın iyi prognozunun işaretidir. Bilindiği gibi HBV'nün viral replikasyonu, HAV'la süperenfeksiyon sırasında azalır. Bunun nedeni HAV enfeksiyonunun erken döneminde üretilen bol miktarda ki interferondur.⁴⁶ Hepatit A enfeksiyonunda hemen hemen tüm olgularda semptomların başlaması ile birlikte serumda spesifik antikorlar oluşur. Bu ilk antikor yanıtı IgM sınıfı ve IgG ile IgA sınıfı antikorları içerir. IgM sınıfı antikorlar, semptomların başlangıcından itibaren 2 gün içinde saptanır ve en üst düzeyine 2 - 4 hafta sonra ulaşır, genellikle 6 ay içinde saptanamayacak düzeylere iner.⁵⁵ Anti-HAV IgM antikorlarının oluşumu yaş ve cinsiyete bağlı olarak farklılık göstermez. Serum anti-HAV IgG antikorları semptomların başlangıcından sonra yavaş yavaş yükselir ve hayat boyu kalır.¹²

Anti-HAV IgM antikorlarının serumda varlığı akut HAV enfeksiyonunu, anti-HAV IgG saptanması ise geçirilmiş HAV enfeksiyonunu gösterir. Hepatit A enfeksiyonunda, serumda ayrıca spesifik IgA antikorları da oluşur. Bu antikorlar 6 ay veya daha uzun süre ELİSA ile saptanabilmekte fakat iki yıldan önce kaybolmaktadır. Serumda anti - HAV IgA saptanması, hepatit A olgularının, non - A, non - B hepatit olgularından ayırt etmede yardımcı olur.⁴



ŞEKİL - I: Hepatit A'nın biyokimyasal, serolojik ve klinik seyri

Korunma ve Tedavi: HAV enfeksiyonunun önlenmesi, virüsün bulaşmasının engellenmesi ve duyarlı kişilerin aktif yada pasif immünizasyonla dirençli hale getirilmesine bağlıdır. HAV'ın esas yayılma yolu fekal - oral yol olduğundan en etkili kontrol yöntemi, enfekte kişiler tarafından su, yiyecek veya diğer kaynakların fekal kontaminasyonunu önlemektir. Hepatit A'lı hastanın kan ve dışkıyla bulaşmış eşyalar 1:10, 1:50 oranında sulandırılmış çamaşır suyu ile (% 5.25 sodyum hipoklorit) ile dezenfekte edilebilir.⁴⁰

Pasif İmmünizasyon: 1945'ten beri insan immün serum globulinin (ISG) hepatit A virüs enfeksiyonunun önlenmesinde ve semptomların giderilmesinde etkili olduğu

bilinmektedir. ISG'nin plazma yarı ömrü 14-23 gündür. Virüsle temastan önce veya erken inkübasyon döneminde uygulandığında ISG etkisini, ya enfeksiyonu tamamen önleyerek veya enfekte kişilerde hepatit A'nın semptonlarını hafifleterek gösterir (pasif - aktif immünite). Pasif - aktif immünizasyonun mekanizması bilinmemekle birlikte, virüsün replike olduğu bölgeden, enfekte olmamış hepatositlere yayılımını önlediği düşünülmektedir. ISG uygulanmasından sonra görülen antikor düzeyi, doğal enfeksiyondan sonra görülen antikor titresinden düşüktür. ISG temastan önce veya sonra 1-2 hafta içinde uygulandığında klinik hastalığa karşı % 80-90 koruyucu olmakla birlikte, koruyuculuk süresi 4 - 6 ayla sınırlıdır.⁵⁵ ISG'nin piyasada bulunan formları: Immu - G^R, Gamastan^R, Gamagee^R dir.

<u>ağırlık (kg)</u>	<u>ISG dozu (ml)</u>	
	<u>rutin</u>	<u>uzun süreli temas</u>
< 22	0.5	1.0
22 - 45	1.0	2.5

Pahalı ve kısa süreli korunma sağladığından, ISG yerine aşı yolu ile sağlanabilen daha uzun immünite tercih edilmektedir. Bugün piyasaya ilk çıkan, Smith Kline Beecham'ın ürettiği Formaldehidle inaktive edilmiş aşıdır. Hm - 175 HAV suşu insan diploid hücre dizilerinde kültürü yapılarak kullanılmaktadır. Aşı, immünojenitesini yükseltmek için aliminyum hidroksitle absorbe edilmiştir.

720 ELİSA ünitesinden oluşan tek bir enjeksiyondan sonra, koruyucu olduğu düşünülen antikor düzeylerine serokonversiyon, aşılanmış kişilerin % 40 - 70'inde görülür. 2 - 4 hafta sonra ikinci bir enjeksiyon yapılırsa, serokonversiyon % 95 - 100'e

kadar çıkar. İlk dozdan 6 - 12 ay sonra yapılan 1 rapel dozu, antikorlarda doğal enfeksiyona benzer bir düzeyde güçlü bir artış yaratır. Antikor düzeylerinde gözlenen düşmeye dayanılarak, korunmanın rapel enjeksiyonundan 6 - 11 yıl sonrasına kadar sürdüğü düşünülmektedir.^{47,98} Aşı deltoid kas içine yapılmalıdır. Aşılamaya lokal enflamasyon eşlik eder. Aşıya bağlı KC hasarına ait kanıtlar yoktur. Aşı sonrası büyük çocuklarda yaklaşık 7 gün yenidoğan ve sütçocuklarında ise 18-21 günlük viremi dönemi görülmüştür. Aliminyumla absorbe edilmiş, HAV suşu CR - 326 F kullanılan daha ileri bir aşı (Merck, Sharp & Dohme) yakın gelecekte piyasaya sürülecektir. Aliminyum içermeyen, lizozom teknolojisine dayalı bir aşı, Swiss and Vaccine Institute tarafından geliştirilmiştir. Bu aşı İsviçre'de lisans almıştır. (Epaxol) Yardımcı olarak aliminyum yerine immün olarak güçlendirilmiş, yeniden oluşturulmuş influenza virosomları konmuştur.⁵⁸

AŞILAR

	<i>Smithkline Beechem</i>	<i>Swiss. Serum & Vaccine Institute</i>	<i>Merck. Sharp & Dohme</i>
<i>Marka Adı</i>	Havrix 720, 1440	Epaxol	Lisans yok
<i>HAV suşu</i>	HM 175	RG - SB	CR - 326 F'
<i>İnaktivasyon</i>	Formaldehid	Formaldehid	Formaldehid
<i>Yardımcı</i>	Al (OH) ₃	IRIV	Al (OH) ₃
<i>Şema (ay)</i>	0,1,6-12 / 0,6-12	0,6-18	0,1-2,6 / 0,6
<i>Serokonversiyon (%)</i>	97	98 - 100	90 -99
<i>Koruyucu Etkinlik (%)</i>	95	Çalışma sürüyor	100

Bu görüşler ışığı altında aşı yolu ile immüniteden yarar görecektir gruplar;

- Çocuklar ve kreş personeli
- Askerler
- Homoseksüel erkekler
- Endemik bölgelere seyahat edenler
- IV ilaç kullananlar
- Midye, istiridye gibi yumuşakça tüketicileridir.⁸⁹

Tedavi: Hastalığın özellikle çocuklarda hafif geçirilmesi nedeniyle, tedavi genellikle hastanın istirahati şeklindedir. Halen özgün bir tedavi yoktur. Beslenmede uygun protein (1 gr / kg) ve kalori (30 - 35 cal / kg) diyeti önerilir. Yağ sınırlaması gereksizdir. Steroidler, Ig, antibiyotik kullanımının akut viral hepatitlerde bir değeri yoktur.⁵⁵

HEPATİT B VİRÜSÜ

HBV, Hepadnaviridae ailesinde yer alan bir DNA virüsüdür. Fakat DNA virüsü oldukları halde retrovirüslerin replikasyon yöntemlerini kullanırlar. HBV, halen invitro üretilmemiş, ama genomu bakteri, maya ve memeli hücre vektörlerinde klonlanmıştır.⁹⁰

Elektronmikroskopik çalışmalar, HBV'nün 3 ayrı formu olduğunu göstermiştir. HBV yüzey antijeni (HBsAg) içeren tüm serumlarda, ortalama 22 nm. çapında (16 - 25 nm) küresel partiküller görülür. İncelenen bazı serum örneklerinde ise 22 nm.lik oluşumlara ilaveten, içiçe girmiş iki bölgeden meydana gelen 42 nm çapında büyük

partiküllere rastlanır. Günümüzde “ hepatit B virüsü ” olarak tanımlanan kompleks yapıdaki 42 nm lık bu partiküllere, 1970 yılında ilk kez bulan araştırmacının adı olan DANE partikülleri denildi. Dane partiküllerinin 28 nm çapındaki kor bölgeleri, boş görünümde ise, bu partikülün replikatif olmadığı, buna karşılık dolu kor bölgesine sahip olanların ise, gerçek replikatif virionlar olduğu kabul edilmektedir. B tipi hepatitin bulaşmasının Dane partikülleri ile olduğu, immünolojik özellik taşıyan 22 nm.lik partiküllerin ise infeksiyöz olmadıkları saptanmıştır.⁶² Her üç tip partikülün Anti Hbs antikoru ile reaksiyon vermesi, tümünün yapısında HBsAg'nin olduğunu gösterir. Ancak 22 nm.lik partiküllerin tamamı bu antijenden oluşurken, Dane partiküllerinin sadece 7 nm kalınlığındaki dış bölgesi lipit tabakası içinde integre olmuş HBsAg'den meydana gelir. Dış tabaka nonanyonik deterjanlarla parçalanır. Bu tabakanın altında ise 28 nm çapındaki “kor” bölgesi bulunmaktadır. Bu bölge Anti Hbs antikoru ile reaksiyon vermez, anti Hbc ile reaksiyon verir. Korun yüzeyinde bulunan HBcAg, normalde kanda çıplak kor partikülü bulunmadığı için serolojik yöntemlerle saptanamaz. Günümüzde HBcAg adı verilen bu bölgenin, dışındaki kılıf tabakasından farklı bir antijenik yapıya sahip olduğu bilinmektedir.^{74,90} Nükleokapsid bölgesi, HBcAg özelliğinin yanısıra, bu antijenin yapısal değişikliğe uğramış şekli olan HBeAg özelliğini de taşır. Bu iki antijenin dışında kor kısmı; virüs DNA'sını, DNA polimeraz enzimini ve DNA'ya kovalen bağlarla bağlanan bir polipeptidi içerir.⁸⁸

HBV'nün dış kılıfı üzerinde üç tip protein vardır.⁹⁰

- Küçük protein (S proteini) → HBsAg
- Orta protein (M proteini) → pre S₂

- Büyük protein (L proteini) → pre S₁

HBV genomu 1974 yılında William S. Robinson tarafından izole edilmiştir. HBV DNA'sı 3200 nükleotidli sirküler bir DNA molekülüdür. HBV genomunda 4 gen bulunur. Bunlar; S, C, P, X tir.

S Geni: HBsAg'yi taşıyan zarf proteinlerini kodlar.

- pre S₂ + S geni : Orta proteinini
- pre S₁ + pre S₂ + S geni : Büyük proteini kodlar⁹⁰

Yapılan çalışmalar, hepatosit yüzey membranında HBsAg için reseptör olmadığını, sadece pre S₁ için reseptör olduğunu göstermektedir.⁸⁸

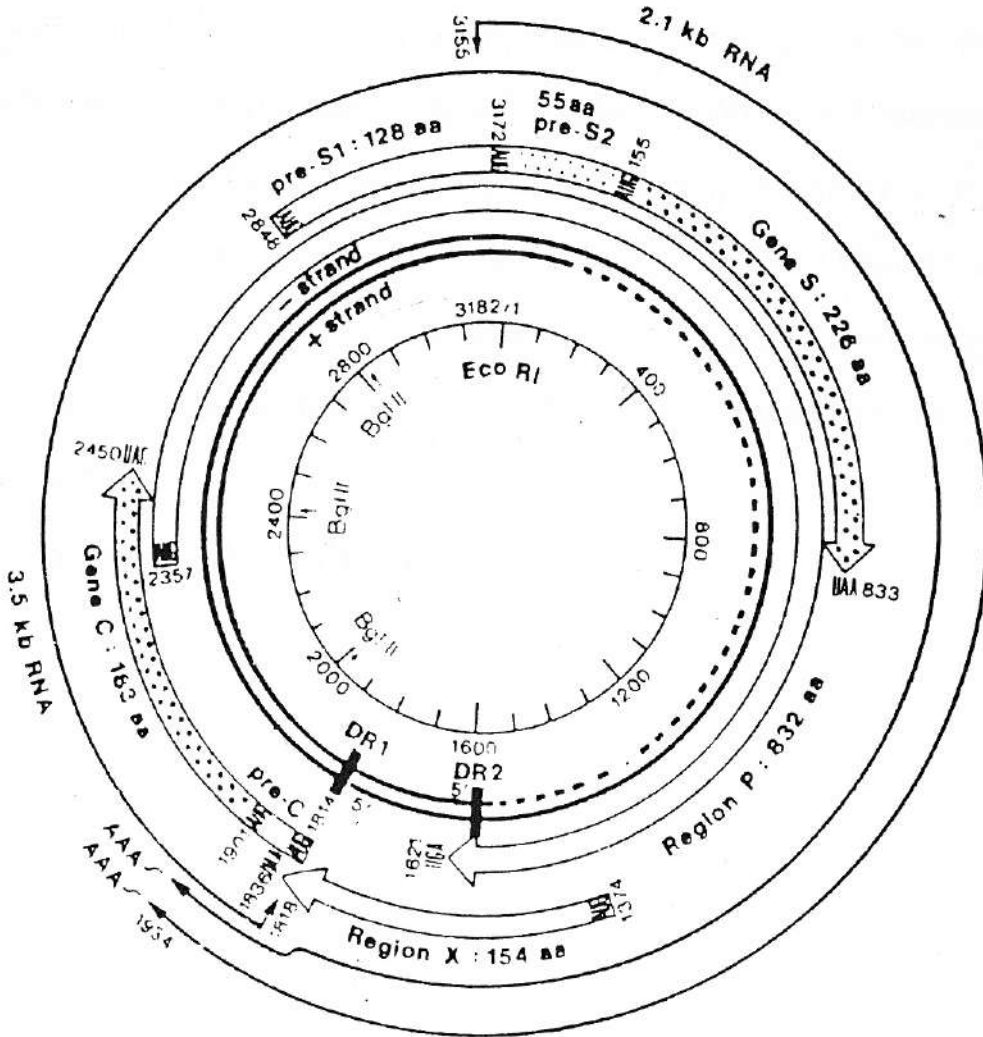
C Geni: HBcAg ve HBeAg'ni, pre - C bölgesi viral partikülün birarada tutunmasını sağlayan hidrofobik peptidi kodlar.

P Geni: Genomun 3 / 4'ünü oluşturur. Revers transkriptaz aktiviteye sahip olan DNA polimerazı kodlar. P geni replikasyonun belli bölümlerinde regülatör rolü oynar.

X Geni: Transkripsiyonel ve transaktivatör görevi olan X proteinini kodlar. X proteininin HBV genomunda spesifik bir bölgeyi etkileyerek tüm viral genlerin ekspresyonunu stimüle ettiği düşünülmektedir.⁷⁴

HBsAg'nin 5 ayrı antijenik determinantı vardır. Bunlar; a, d, y, w, r dir.HBsAg partiküllerinin tümünde "a" antijenine ek olarak, d veya y ile w veya r antijenleri bulunur. HBsAg'nin, ayw₁, ayw₂, ayw₃, ayw₄, ayr, adw₂, adw₄, adr olmak üzere sekiz subtipi gösterilmiştir. HBsAg subtiplerinin coğrafi dağılımları, epidemiyolojik faktörlerle ilişkileri üzerinde durulmuştur. Bir çalışmada Gianotti - Crosti sendromunun sadece ayw subtipi ile görüldüğü kaydedilmektedir.⁸¹ Yine Japonya'da yapılan bir çalışmada adr subtipi ile enfekte olan hastalarda HBeAg'nin anti-HBe'ye

serokonversiyonunun geç olduğu, bu nedenle adr taşıyıcılarında kronik KC hastalığı riskinin daha fazla olduğu kaydedilmiş ise de, HBsAg subtipleri ile klinik sonuçlar arasında bir ilişki kurulamamıştır.⁸¹



ŞEKİL - I: HBV'nin genom yapısı ve genlerin yerleşim bölgeleri

HBV Varyantları :

Son yıllarda HBV suşların da gözlenen genetik varyasyonlar, hastalığın epidemiyolojisi ve seyrinin yanı sıra, aşı ile korunma olgusunu da önemli oranda etkilediğinden, virolog ve moleküler biyologların ilgisini çekmektedir.

Özellikle RNA virüsleri ve retrovirüslerde viral genotiplerin varlığı ve aynı konakta çeşitli varyantların birarada bulunabileceği gösterilmiştir. Bu heterojenite RNA replikasyonu ve revers transkripsiyon esnasında olması gerekenden farklı bir nükleotidin devreye girmesinden kaynaklanır. HBV bir DNA virüsü olmasına karşın retrovirüslerin replikasyon yöntemlerini kullanmalarından ve replikasyon esnasında, pregenomik RNA ara kodlamasını kullanması nedeniyle diğer DNA virüslerine oranla HBV'de fazla oranda mutasyona raslanması doğaldır. Çeşitli nedenlere bağlı olarak meydana gelen nükleotid farklılıkları, HBV suşları arasında % 12 oranında görülmektedir.

HBV Suşlarında Görülen Mutasyonlar:²⁴

1. Prekor bölge mutantları
2. Kor bölge mutantları
3. Kılıf bölgesine ait mutasyonlar
4. Pre - S bölgesine ait mutasyonlar
5. Seronegatif HBV enfeksiyonları
6. HBX mutantları

Prekor / kor genlerindeki mutasyonlar sonucunda bu bölgelerde kodlanan antijen farklılaşmakta ve bu durum, kronik HBV enfeksiyonlarının patogenezi etkilemektedir. Kılıf proteinlerine (antijenlerine) ait mutasyonlar ise ya HBsAg'nin

rutin tarama testleri ile saptanmamasına veya var olan anti Hbs'lere rağmen bireylerin yeniden HBV ile enfekte olması gibi ciddi sonuçlara yol açmaktadır.

HBV Epidemiyolojisi: HBsAg ve anti Hbs gibi serumda kalıcı göstergelerinin varlığı sayesinde HBV enfeksiyonunun prevalansı çok iyi araştırılabilmektedir. Enfeksiyonun dağılımı çeşitli coğrafi bölgelerde çok değişkenlik gösterir. HBV göstergeleri ve taşıyıcıların prevalansı dikkate alınarak dünya, düşük, orta ve yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır.

HBV endemisitesinin düşük olduğu bölgeler Kuzey Amerika, Avustralya, Batı ve Kuzey Avrupa ülkeleri gibi gelişmiş ülkelerdir. Prevalans % 10'un altındadır.^{33,45} Enfeksiyon çoğunlukla adolesan ve yetişkinlerde görülür, vakaların 2 / 3'ü 15 - 29 yaş gurubundadır. Seksüel temas en önemli bulaşma (% 35) nedenidir. Genel popülasyonda hepatit B insidansı düşük iken homoseksüeller, çok partnerli heteroseksüeller ve IV uyuşturucu bağımlıları gibi risk gruplarında ve bazı etnik gruplarında enfeksiyon endemiktir.

Ortadoğu, Akdeniz havzası, Güneydoğu Avrupa, Orta-Latin Amerika, Rusya ve Japonya gibi orta endemisite bölgelerinde HBsAg taşıyıcılık oranı % 2-7 arasında değişmektedir. Türkiye'de bu grupta yer alır. Bu bölgelerde enfeksiyon en sık çocuklarda ve yetişkinlerde görülür. Bu bölgelerde taşıyıcı annelerdeki düşük oranda HBeAg pozitifitesi nedeniyle perinatal bulaş nadirdir. Bu durum Türkiye içinde geçerlidir.⁵⁴ En önemli bulaş horizontal yoldur.

Asya ve Afrika gibi endemik bölgelerde HBV enfeksiyonunun epidemiyolojik paterni oldukça farklıdır. 10 yaşına kadar nüfusun % 70-90'ı enfekte olmaktadır. HBV ne kadar erken alınır, asemptomatik enfeksiyon ve taşıyıcılık o kadar fazladır.

Asya'da perinatal bulaşma daha önemli iken Afrika'da bulaşma daha çok 1 yaşından büyük çocuklarda aile içi horizontal yolla olmaktadır. (Tablo - IV)

	<i>Düşük Bölgeler</i>	<i>Orta Bölgeler</i>	<i>Yüksek Bölgeler</i>
<i>HBsAg taşıyıcısı</i>	% < 2	2 - 7	8 - 20
<i>Seropozitivite %</i> (<i>HBsAg + AntiHBs</i>)	4 - 6	20 - 60	70 - 90
<i>Coğrafi dağılım</i>	Kuzey Amerika Batı-Kuzey Avrupa Avustralya Y.Zelanda	Doğu-Güney Avrupa, Ortadoğu, Türkiye, Akdeniz havzası, Orta Asya, Japonya, Güney Amerika	Güneydoğu Asya Çin, Pasifik, Afrika, Alaska, Amazon
<i>Enfeksiyonun alındığı yaş</i>	Yetişkin	Çocuk - yetişkin	Yenidoğan, çocuk
<i>Başlıca bulaş yolu</i>	Seksüel, perkütan, diğer	Horizontal	Perinatal Horizontal

TABLO - IV: Dünyada HBV'nün endemisitesi ^{33,45,84}

Endemisitenin benzer olduğu bölgelerde bulaşma yolları risk grupları açısından farklılık gösterir. Sağlıklı bireyler arasında taşıyıcılık oranı; tropikal bölgelerde ılıman bölgelerden, erkeklerde kadınlardan, genç çocuklarda yetişkinlerden, kırsal kesimde şehirden ve bazı topluluklarda, kötü sosyo - ekonomik şartlarda daha yüksektir. Yaşla beraber antikor prevalansıda artar. ⁸⁴

HBV'nun Bulaşma Yolları: Hepatit B'nin yayılmasında en büyük etken Dünya'da 350 milyonluk büyük bir rezervuar olan taşıyıcılardır. HBV'nün en yoğun bulunduğu vücut sıvıları sırasıyla, kan, semen ve vajinal sekresyonlardır. Bunların dışındaki diğer vücut sıvıları da (tükürük, ter, gözyaşı, süt, nazofarengeal sıvılar) potansiyel olarak enfeksiyözdür.^{22,45,48} HBV'nün 4 ana bulaşma yolu vardır.

1. Perkütanöz (parenteral)
2. Perinatal
3. Horizontal
4. Seksüel

Perkütan bulaşmada, virüste kontamine kan ve kan ürünleri, cerrahi aletler, enjektör, IV ilaç kullanımı, döğme, akapunktur, diş fırçası, müköz membranlara sıçrama gibi nedenlerle bulaşır. Bu nedenle hemofili başta olmak üzere, sık kan ve kan ürünleri verilen hematoloji, onkoloji ve hemodiyaliz hastaları HBV için en riskli hastalardır.⁸⁴ Doğal olarak bu bulaş zincirinin net bilinen ilk halkası kan ve kan ürünleridir. Taşıyıcılık oranı yüksek olan ülkemizde 1986'dan itibaren kan bankalarında tarama testlerinin uygulanması, 1987'den itibaren de tek kullanımlık enjektörlerin uygulamaya konması ile bulaşıcılık oranlarında belirgin bir azalma görülmüştür. Kapı kolu, mobilyalar, dializ gereçleri ve malzemelerin üzerinden alınan sürüntü örneklerinin % 11-21'inde HBsAg (+) bulunmuştur. Bu dış ortamlarda virüs, uzun süre stabil kalmamakla birlikte bulaşabilir. Yine endemik bölgelerde HBV'nun yaygınlığından sivri sinekler sorumlu tutulmuşsa da, günümüzde sadece mekanik bir etken oldukları, HBV bulaşmasında önemli rolleri olmadığı kabul edilmektedir.⁴⁴

Perkütan HBV bulaşı tüm endemisite bölgelerinde görülür.

Horizontal bulaşmada özellikle aynı evde yaşayanlar arasında geçiş en önemlidir.^{22,84} Kalabalık yaşam şartları, kötü hijyen ve sosyo - ekonomik durum HBV'nün bulaşma oranını arttırmaktadır.²² Horizontal bulaşın kan, tükürük ve seröz sıvıların defektli ciltle teması sonucu olduğu kabul edilir.⁴⁵

Perinatal (vertikal) geçişte, annede HBsAg ve HBeAg pozitif ise bebeğe bulaştırma % 70-90, bebeklerde kronik enfeksiyon gelişme riski % 90, annede HBeAg negatif ise perinatal enfeksiyon bebeklerin % 10-40'ında görülmekte, bu bebeklerin % 40-70'inde enfeksiyon kronikleşmektedir. Perinatal bulaşmanın kesin şekli bilinmemekle beraber, % 10 kadarının in utero alındığı, büyük bir kısmının doğum sırasında kan ve vücut sıvılarının yutulması ile geliştiği kabul edilir. Anne sütünde HBsAg gösterilmiş olduğundan teorik olarak bulaştırıcı olabilir. Fakat formül süt veya anne sütü ile beslenme arasında HBV enfeksiyonu açısından fark bulunmadığı için bu bebeklerin üstün özellikli anne sütünden mahrum bırakılmamaları gerekir.⁵⁴

Klinik ve Laboratuvar:

Akut B hepatitinin klinik gidişi akut A hepatitinden ayrılamazsa da çocukluk çağında genelde subklinik seyreder. Subklinik hepatitte hastalar asemptomatik, fizik muayaneleri normal olduğu halde serum transaminaz düzeyleri genelde yüksek bulunur. Semptomatik akut B hepatitinde ise sarılık ağır veya hafif olabilir veya hiç bulunmayabilir. Sarılıktan bir hafta kadar önce ateş, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, baş ağrısı gibi nonspesifik semptomlar vardır. Hastaların % 10-20'sinde sarılığın ortaya çıkmasından 1-2 hafta önce serum hastalığına benzer bir klinik tablo görülür ve genellikle 2-10 gün içinde sekel bırakmadan düzeler.³⁸ Bu dönemde serum transaminazları ve serum bilirubinleri yükselmeye başlamıştır. Serum bilirubin düzeyi

2.5 mg / dl üzerine çıktığında önce sklera, daha sonra ciltte sarılık farkedilir. Geçici nötropeni ve lenfopeniyi relatif lenfositoz izleyebilir. Karnın sağ üst kısmında ağrı, idrar renginde koyulaşma, gaita renginde açılma farkedilir. Sarılığın ortaya çıkmasından sonra genellikle prodrom bulguları azalır. Hepatomegalinin yanında vakaların % 10-20'sinde splenomegali ve lenfadenopati de bulunabilir. Sarılıklı dönem çocuklarda 2-3 hafta, erişkinlerde 4-6 hafta kadar sürer. Tam klinik ve biyokimyasal düzelme ise sarılığın başlangıcından 3-4 ay sonra oluşur.⁷⁴

HBsAg pozitifliği HBV enfeksiyonu tanısına yardımcı olduğu halde klinik hastalığın ağırlığı ile korelasyonu zayıftır. Hatta KC hücre harabiyeti serumdaki HBsAg titresi ile ters ilişkilidir. Örneğin; immünütesi zayıf hastalarda titreler yüksek, fulminan hepatitte düşüktür. Bu gözlemler hepatit B'deki KC hücre harabiyetinin derecesi ile klinik gidişin dolaşımdaki HBsAg miktarından çok hastanın HBV'na olan immun cevabına bağlı olduğunu düşündürmektedir.⁷⁸

HBV'ne bağlı akut hepatitte virüs alındıktan sonra serumda saptanabilen ilk marker HBsAg'dir. En erken 1-2 hafta, en geç 11-12 hafta sonra pozitifleşir. HBsAg'nin pozitifleşmesinden ortalama dört hafta (1-7 hafta) sonra hepatit bulguları ortaya çıkar. Normalde HBsAg'nin sarılıktan 1-6 hafta sonra negatifleşmesi beklenir, ancak bu 20 haftaya kadar uzayabilir.

Akut B hepatitinde HBsAg % 5-10 oranında semptomlardan önce negatifleşir, bu hastalarda tanı Anti - HBc IgM pozitifliği ile konur. HBsAg'nin altı ay sonra hala pozitif olması HBV taşıyıcılığını gösterir.³²

<i>Yöntem Grubu</i>		<i>Saptanabilen minimal HBsAg miktarı (ng / dl)</i>
1. jenerasyon testler	(CIE...)	1000
2. jenerasyon testler	LA	50-100
	RPHA (% 1)	100
	RPHA (% 0,1)	10-20
3. jenerasyon testler	RIA / ELİSA	0.1-1

TABLO - V: HBsAg'nin saptanmasında kullanılan yöntemler ve duyarlılıkları

HBeAg, HBsAg ile aynı zamanda veya bir kaç gün sonra ortaya çıkar ve onun kaybolmasından hemen önce kaybolur. Semptomların başlamasından 10 hafta sonra HBeAg'nin pozitif olması persistan enfeksiyonu düşündürür. Anti-HBe, HBeAg kaybolduktan hemen sonra pozitifleşir ve bir iki yıl süre ile pozitif kalabilir.¹⁴

Anti - HBc IgM, HBsAg'den 3-5 hafta sonra pozitifleşir, HBsAg pozitif kaldığı sürece titresi artar, negatifleştikten sonra düşmeye başlar. Akut hepatit sırasında Anti - HBc aktivitesi IgM tipindedir, akut enfeksiyondan 6 ay kadar sonra ise Anti - HBc IgG pozitifleşir. Dolayısıyla Anti - HBc IgM pozitifliği 6 ay içinde geçirilmiş enfeksiyona, anti - HBc IgG pozitifliği ise geçirilmiş akut B hepatiti veya kronik B hepatitine işaret eder.^{34,74}

Anti - HBs genellikle HBV alındıktan 4-12 hafta sonra, HBsAg'nin kandan temizlenmesini takiben pozitifleşir. Ancak immun kompleks oluşumu görülen Gianotti Crosti sendromu ile artritli hastaların % 10-20'sinde Anti - HBs, HBs antijenemisi sırasında saptanabilir.⁷⁴ Kronik B hepatitli hastaların % 10-20'sinde düşük titrede Anti

- HBs bulunabilir. Bu antikor genel grup determinantı "a" ya karşı değil, HBsAg'nin diğer subtip determinantlarına karşı gelişir, ancak klinik önemi yoktur.⁹¹

HBsAg ve Anti - HBs'nin negatif olduğu pencere dönemi klinik hepatitten 4-5 hafta sonra ortaya çıkar, 2-3 hafta sürebilir. Bu devrede sadece Anti - Hbc IgM pozitifdir. Hepatit B geçiren hastalarda Anti - HBs ve anti - Hbc IgG pozitifliğinin genellikle ömür boyu devam ettiği kabul edilir.²⁶

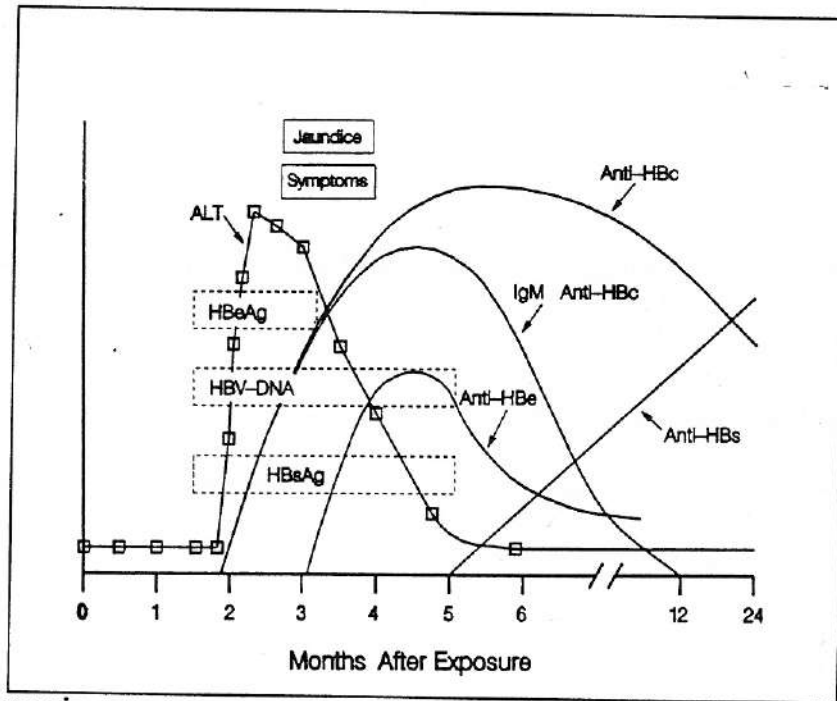
HBV'nün aktif replikasyon ve entegrasyon dönemi olmak üzere iki ayrı dönemi olduğu düşünülmektedir. Aktif viral replikasyon sırasında HBsAg, HBeAg ve HBV DNA pozitifdir, HBcAg ve HBeAg hepatosit yüzey membranı üzerindedir. Bu dönemde hastanın enfektivitesi çok fazladır ve hepatik enflamasyon hızla gelişir. HBV DNA'sının hepatosit nükleusuna entegre olması ile HBeAg negatif, anti-HBe pozitif olur, kanda sadece HBV'nun inkomplet formları görülür, intakt virion partikülü bulunmaz ve hepatositlerden bol miktarda HBsAg sekrete edilir.⁷⁸ HBeAg pozitifliği virüs replikasyonunun aktif olarak devam ettiğini, Anti-HBe'nin pozitifleşmesi ise genellikle enfektivitenin nisbeten azaldığını göstermektedir. Ancak virüs sentezini daha hassas olarak gösteren testler HBV DNA ve DNA polimerazdır.¹¹

HBV DNA'sı önceleri dot blot hidridizasyon yöntemi ile ölçülürken, son 1-2 yıldır daha hassas bir yöntem olan PCR ile araştırılmaktadır.^{11,96} HBV DNA ve DNA polimeraz, hepatit B'nin inkübasyon döneminde serumda belirir. Organizmada canlı virüsün varlığını ve çoğaldığını (replikasyonunu) gösterir. Bu dönemde hastalığın bulaşma şansı fazladır. Akut hepatit B'de transaminaz düzeylerinin en yüksek olduğu dönemde düşmeye başlar.

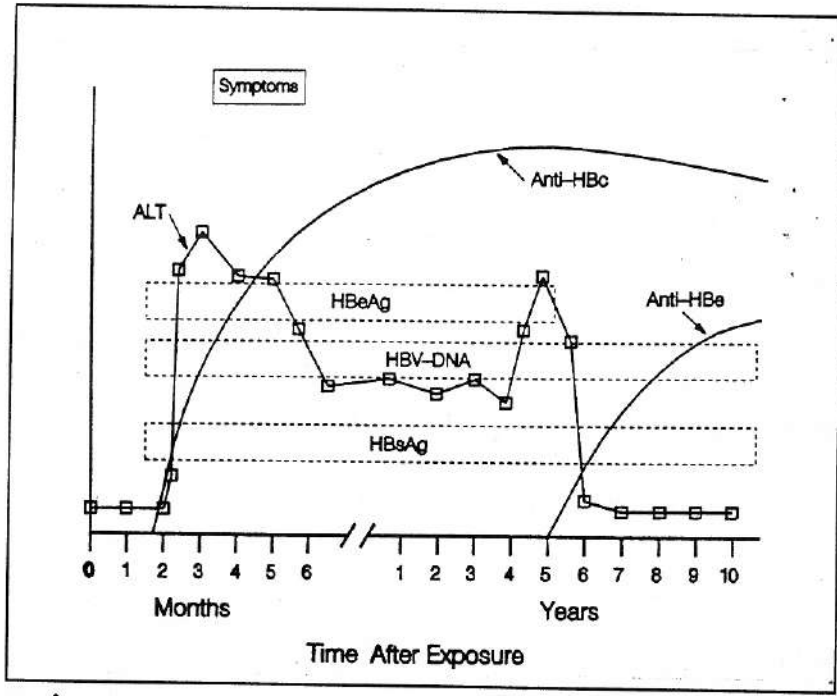
HBsAg negatif olan kişilerin kanlarında PCR yöntemiyle HBV DNA'sına rastlanması, HBV'nun eradike edilmesindeki zorluğun bir göstergesi ise de, PCR'ın çok hassas bir yöntem olması nedeniyle enfekte edemeyecek kadar düşük düzeydeki HBV'nu da gösterebileceği unutulmamalıdır. HBV enfeksiyonundan sonra kimi hastalarda HBsAg negatifleştiği halde HBV DNA'sının persistansı, HBV genomunun enfeksiyon sırasında geçirdiği mutasyonlara bağlanmaktadır. Bu mutasyonlar sonucunda HBsAg sentezinin azaldığı, HBeAg yapımının durduğu ve viral replikasyonun yapılamadığını gösteren çalışmalar vardır.²³

İlk bulunduğu zaman HBeAg'nin KC harabiyetinin ağırlığı ve viral replikasyon derecesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmüşse de HBeAg'nin viral siklustaki görevi, persistan enfeksiyondaki rolü kesin olarak bilinmemektedir. HBsAg ve HBeAg pozitif olduğu halde KC bozukluğu olmayan, Anti-HBe pozitif olduğu halde kronik KC harabiyeti olan, HBeAg negatif olup PCR yöntemiyle serumlarında HBV DNA saptanan, HBeAg negatif fulminan hepatitli hastalar olması bu şüpheleri desteklemektedir.⁷⁹ Yeni iki çalışma, HBeAg negatif fulminan hepatitli hastalarda, HBV genomunun prekor bölgesinde oluşan bir nokta mutasyonu sonucunda prekor proteini HBeAg'nin yapılamadığını ortaya koymuştur.^{56,65} Komplikasyonsuz akut hepatit geçiren hastalarda bu mutasyona rastlanmaması fulminan hepatitin patogenezinde HBV genomundaki mutasyonların rolü olabileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalara göre pre - S₁ Ag'nin varlığı, HBeAg'ye oranla replikasyonu daha kesin olarak göstermektedir. Bu antijen HBsAg ile birlikte belirir ve kronikleşme olmayacaksa ondan önce kaybolur.

Virüsün fazla miktarda alınmasının fulminan hepatite yol açmaması, sadece inkübasyon süresini kısaltması, normal KC histolojisi ve fonksiyonları olan asemptomatik HBV taşıyıcılarının olması virüsün direkt sitopatik etkisi olmadığını düşündürmektedir. Persistan enfeksiyon ve fulminan hepatit gelişmesinin kişinin immün cevabına bağlı olduğu kabul edilmektedir. Bu konuda çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüş, persistan enfeksiyondan supresör T lenfositlerinin artması, sitotoksik T lenfositlerinin fonksiyon bozukluğu sorumlu tutulmuştur.^{25,79} Fulminan hepatite ise abartılmış bir immün yanıtın sebep olduğu kabul edilmektedir. HBsAg'nin hızla temizlenmesi ağır KC harabiyetine eşlik eder ve fulminan tablo düzeldikten sonra bu hastaların taşıyıcı olmaları çok nadirdir.²⁶



ŞEKİL - III: Akut Hepatit B'nin biyokimyasal, serolojik ve klinik seyri



ŞEKİL - IV: Kronik Hepatit B'nin biyokimyasal, serolojik ve klinik seyri

Prognoz: B tipi akut viral hepatitte şifa % 85-90 arasında değişir. Mortalite oranı % 1 civarındadır. Kronik hepatit ve kronik asemptomatik taşıyıcılık % 10'dur.

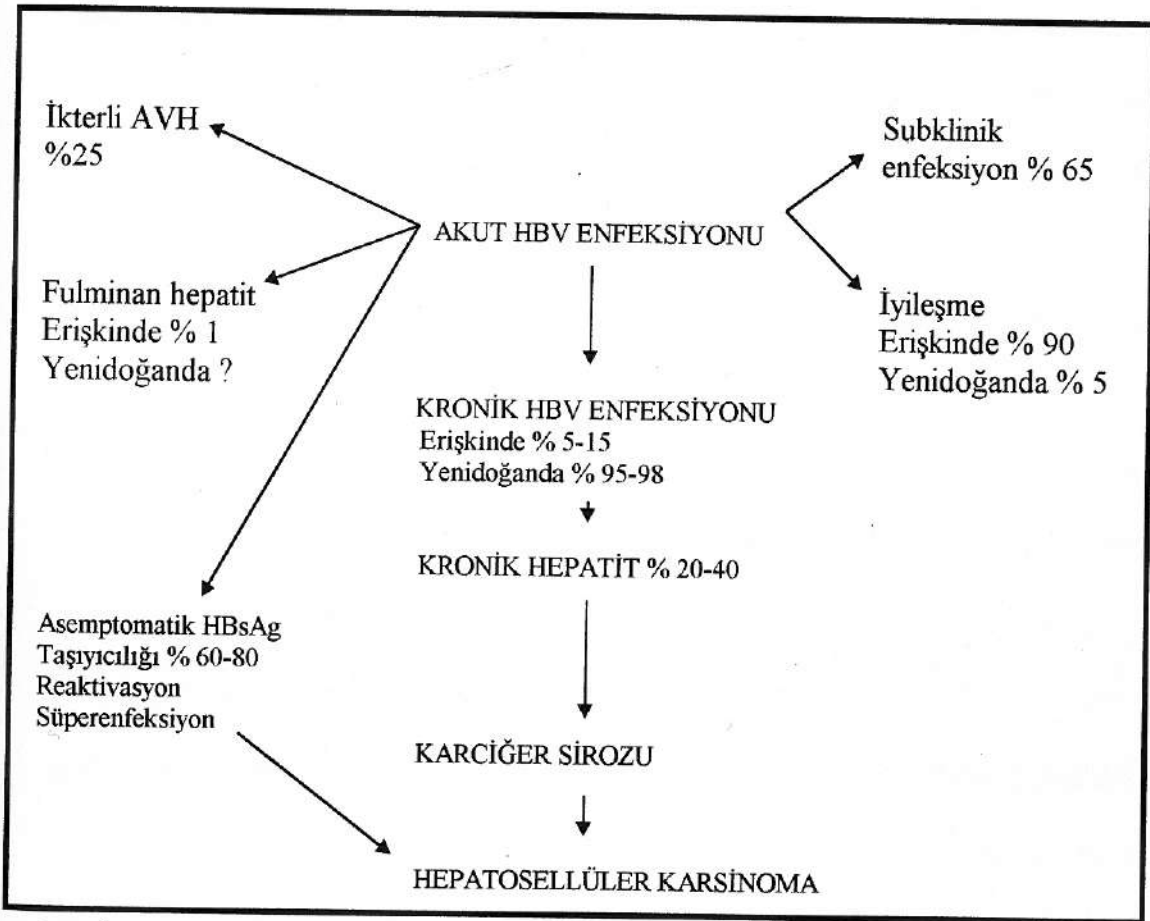
Komplikasyonlar:

1) Post hepatit send: İyileşme döneminde bazı hastalarda iştahsızlık, kilo alamama, KC bölgesinde duyarlılık gibi subjektif şikayetler mevcut olmasına rağmen objektif bulgu yoktur.

2) HBsAg taşıyıcılığı: HBsAg'nin serumda 6 aydan uzun sürmesi, klinik ve bioşimik bulguların normal olması asemptomatik HBV taşıyıcılığı olarak tanımlanır. HBV'nun hepatoselüler karsinoma zemin hazırladığı düşünülmektedir.⁶¹ Tayvan'da 22.707 kişi üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada HBsAg pozitif olan orta yaşlı erkeklerde hepatoselüler karsinom insidansının HBsAg negatif olanlara göre 223 katı daha fazla olduğu gösterilmiştir.¹⁷ Ancak yapılan bir çalışma bu görüşü desteklememektedir.⁶⁸

ABD, Güney Afrika, Almanya, Türkiye, İtalya, Hindistan, İspanya, Japonya, Çin, Vietnam, Mozambik, Suudi Arabistan, İsrail ve Güney Kore’de yapılan kollabore bir çalışmada hepatoselüler karsinomun HBV ile değil, endemik ülkelerde aflatoksin maruz kalınmasının p53 gen mutasyonuna yol açması sonucu gelişebileceğinin istatistiksel bulguları verilmiştir.⁶⁸

3) Kronik hepatitler: Kronikleşme oranı % 10 civarındadır. Başlıca kronik hepatit tipleri; kronik persistan hepatit, kronik aktif hepatit ve kronik lobuler hepatit dir.



ŞEKİL - V: HBV enfeksiyonunun klinik seyri ve sonuçları

Tedavi: B tipi akut viral hepatitin spesifik tedavisi yoktur. Ancak fulminan, subfulminan, kolestatik form ve hepatitin diğer hastalıklarla komplike olduğu durumlarda (diabet, hipertiroidi ve diğer metabolik hastalıklar) hastanede yatırılmalıdır. İstirahatin gerekliliği KC kan akımının dinlenmede en iyi olduğu prensibine dayanır. Ayakta kan akımı % 40, eksersizde % 80-85 arasında azalır. 2-4 haftalık yatak istirahati yeterlidir.

Diyette kısıtlama söz konusu değildir. Aşırı protein kısıtlaması, fulminan ve subfulminan formda, koma tehtidi olan hastalarda uygulanmalıdır. Steroid kullanımı, KC nekrozu derecesini değiştirmez, iyileşmeyi hızlandırmaz ve bağışıklığa yardımcı olmaz. Bugün için fulminan ve subfulminan formda dahi verilmesi tartışmalıdır. Ayrıca levamisol, transfer faktör, silimarin ve interferonların yararları söz konusu değildir. Anti epileptik, anti tiroid ve anti tüberkülo ilaçlar kullanılmamalıdır. B tipi AVH'li hastalarda gebelik söz konusu ise, gebelik devam ettirilmelidir.⁶⁶

Korunma: Gelişmekte olan ülkelerde çok fazla kişi HBV ile enfekte olup, toplumun % 15'i HBV enfeksiyonunu doğum sırasında ve çocukluk döneminde kazanmaktadır.⁶³ Ülkemizde yıllık akut viral hepatitli olgu sayısının 200 binin üzerinde olduğu kabul edilmektedir. Bu olguların yarısından fazlasını B hepatiti oluşturmaktadır.¹⁰ HBV enfeksiyonu yüksek mortalite ve morbiditesi vede 1982 yılından beri etkin aşının varlığından dolayı korunmada odak noktası olmuştur.

Ig ile temas öncesi korunma: 1970 lerdeki ilk çalışma, saptanabilir düzeyde Anti HBs içeren immunglobulinin temastan önce verilmesinin hepatit B'ye karşı koruyucu olabileceğini ortaya koymuştur.⁴² 1974'te Szumuness ve arkadaşları⁸⁶ düşük titrede Anti HBs içeren ve HBIG olarak tanımladıkları yüksek titrede Anti HBs içeren Ig'i,

enstitülerde yaşayan çocuklarda tedavi edilmeyen grupla karşılaştırmalı kullandıklarında belirgin biçimde hepatit enfeksiyonu sıklığını önlediğini ortaya koymuşlardır. ABD'de üretilen HBIG, RIA ile 1 / 100.000 veya daha yüksek titrede Anti HBs içermektedir.

Temastan sonra immunglobulin ile koruma:

- HBV içeren materyalin deri yoluyla inokulasyonu, ağız yoluyla alınması veya doğrudan mukozalara teması
- Akut olarak viral hepatit B geçiren kişi ile yakın temas
- Hepatit B'li anneden bebeğine fetal, neonatal temas ile bulaşma

Bu sayılan durumlarda HBIG üstün koruyuculuk sağlar.⁴²

Hastalık kontrol merkezi (CDC) tüm gebe kadınların, HBsAg taramasından geçirilmesini ve eğer pozitif ise yenidoğanın derhal HBIG ve aşı ile immunoprofilaksiye alınmasını önermektedir.¹ Enfekte anneden doğan bebekler immünize olduktan sonra anneden izole edilmesine gerek yoktur. Bağışık kişileri aşılama gerektirmez. HBV taşıyıcılarını aşılamanın zararı olmadığı gibi, yararında olmadığından kar - zarar hesabı yönünden ekonomik kayıptır.

Hepatit B aşısı: Hepatit B'ye karşı aktif immünizasyon ilk olarak Krugman ve arkadaşları tarafından 1971 - 1973 yıllarında HBV içeren serumun kaba immünojen preparatları (MS-2 suşu, subtip ayw) kullanılarak araştırılmıştır.⁵³ İlk plazma kökenli aşı, ABD'de 1981 yılında kullanılmak üzere lisans almıştır. 1980'lerde yeni aşılar, genetik mühendisliği aracılığı ile bir maya mantarı olan *Saccharomyces cerevisiae* genine HBsAg geni yerleştirilerek elde edilmiştir. Maya kökenli rekombinant aşılar, plazma kökenli aşılardan kadar etkin ve emin bulunmuştur. İkinci bir rekombinant aşı (Engerix B, Smith Kline RIT) 1989'da FDA onayı almıştır. Bu aşılardan her biri

oldukça saflaştırılmış HBsAg (> % 95) içerir. Bu aşılar 10 - 40 mikrogram HBsAg / ml olarak paketlenmişler, adjuvan olarak aluminyum hidroksit, koruyucu olarak thimerasol eklenmiştir. ABD’de lisans almış aşılar, her yaş grubuna 3 doz olarak (ilk 2 doz birer ay ara ile, 3. doz birinci dozdan 6 ay sonra olmak üzere) deltoid kas içine uygulanmaktadır. Alternatif bir şema olarak 4 doz (ilk 3 doz birer ay ara ile, 4. doz ilk dozdan 12 ay sonra olmak üzere) önerilmektedir.³ Birinci doz sağlıklı erişkin ve çocuklarda % 75 - 80 oranında saptanabilir antikor oluşturmaktadır. Antikor titresi göreceli olarak düşüktür. (50-300 ml U / ml) Son doz, sağlıklı erişkinlerde % 90’dan fazla oranda, çocuk ve bebeklerde % 95 oranında antikor oluşturur. Antikor titresi de artmaktadır. (erişkinlerde 1.000-3.000 mlU / ml, çocuklarda 5.000 mlU / ml) Son çalışmalar aşının daha yüksek antikor oluşturduğunu göstermektedir. 3-4 aya kadar gecikmiş 2. doz aşı, şemayı tamamlamak için engel değildir.

İmmün yanıtı etkileyen faktörler: Hepatit B aşıları için bildirilen tüm çalışmaların sonuçlarına göre immünojenitenin çok yüksek olmasına karşın, kimi kişilerde hem plazma ve hemde rekombinant aşılar için serokonversiyonu olumsuz yönde etkileyen risk faktörleri bildirilmiştir. İmmünojeniteyi etkileyen faktörler konağa ilişkin ve immünizasyon faktörleri olarak iki ana grupta incelenebilir.

1. Konağa ilişkin faktörlerin başlıcalarını yaş, cins, şişmanlık, vucut kitle endeksi, konağın immün kompetansı, sigara içme ve genetik faktörler oluşturmaktadır.

2. İmmünojeniteyi etkileyen aşıya ilişkin özellikler inokülasyon yeri, adjuvan tipi, aşının dozu ve aşı şemasını içermektedir. Aşının maliyetini azaltmak amacıyla 1 / 10 oranında azaltılmış doz ile intrakütan inokülasyon, dünyanın değişik ülkelerinde denenmiştir. Kas içi inokülasyona görecelikle alınan sonuçlar standardın altındadır.

Temas sonrası aşı ile profilakside, artan aşı dozu miktarı ile immün yanıtın en yüksek noktaya ulaşması yanı sıra, immün yanıtın çabuk oluşması da çok önemlidir. Genel olarak 0, 1, 2, 12'li şema çabuk antikor yanıtının oluşması için temas sonrası profilakside tercih edilir.

Hepatit B aşılmasının imünolojik etkisinin arttırmak ile ilgili yaklaşım, HBsAg aşısı içine pre S gen ürünleri olan polipeptidleri eklemek olmuştur. S ve pre S gen ürünlerine karşı immün yanıt, major histokompatibilite kontrolü altındadır. Hayvan denemelerinde S bölgesine yanıtızlık, aşıya pre S gen ürünlerini ekleyerek ortadan kaldırılabilmektedir. HBsAg aşısına pre S gen ürünlerinin eklenmesinin HBV enfeksiyonuna karşı uzun süren korunma için önemli olup olmadığı bilinmemektedir. Aşı preparatına pre S gen ürünlerinin eklenmesinin yanıtızlarda immünojenliği arttıracığı konusu tam açıklığa kavuşmamıştır.

Hepatit B aşısı ile uzun süreli korunma: Aşılama tamamlandıktan sonra antikor titresinin düşüşü 7 yıl süre ile incelenmiştir. Anti HBs düzeyi, aşıli kişilerde başlangıçta hızlı düşmekte, bundan sonra düşüş yavaşlamaktadır. Çocuklar ve adölesan çağında bulunanlar daha yüksek antikor yanıtı oluşturduğu için, uygun antikor düzeyini erişkinlere görecelikle daha uzun süre devam ettirmektedir.

Aşılama sonucu oluşan antikorların nötrale edemediği kaçak mutant virüsler saptanmıştır.

Son zamanlarda araştırmacılar hepatit B'ye karşı canlı aşı elde etme çabasında dırlar. Bunun için HBsAg, vacinia virüs veya adenovirüs genomuna yerleştirilmektedir. Canlı aşılar ucuz, uygulanımı kolay ve uzun yarılanma ömrü olan aşılardır. Onkojen değildir, latent enfeksiyona da neden olmazlar. Ayrıca aynı virüse

birden fazla gen ekleyerek, birden fazla antijene karşı immünizasyon sağlanabilir. Ancak, özellikle çocuklarda kitle immünizasyonunda arasıra ağır yan etkiler (milyonda 1-2 ölüm ve 1 / 50.000 postvaksinal ansefalit) oluşmuştur. Ayrıca, immün yetersizliği olanlarda canlı virüs aşıları sakıncalıdır.

Hepatit B aşısı önerilen kişi ve gruplar:

- Sağlık personeli
- Bazı hasta grupları ve bunlarla ilişkisi olanlar (hematoloji, onkoloji ve hemodializ ünitesi hastaları ve çalışanları, sık ve büyük volümde kan transfüzyonu ve pıhtılaşma faktörü alması gereken hastalar, mental retardasyonu olan ve bu kişilerin izlendiği merkezlerde çalışan kişiler, persistan hepatit B antijenemisi olan kişilerle aynı evde yaşayanlar.)
- Yüksek hastalık insidansı olan toplumlar (Alaska Eskimoları, Hintli göçmenler ve HBsAg pozitif anneden doğan bebekler.)
- Askeri personel
- Cenaze yıkayıcıları
- Kan bankası çalışanları
- Seksüel yaşantıları nedeniyle yüksek risk taşıyanlar
- Mahkumlar
- IV ilaç kullananlar

Booster doza yönlendiren ilkeler: Son aşı dozundan 1-6 ay sonra immün durumu saptamak için kan alınır. Anti HBs sonuçlarına göre şu gruplara ayrılır.

1. Yanıt vermeyenler: Anti HBs saptanmayanlar

2. *Yeterli yanıt vermeyenler:* Anti HBs pozitif, fakat konsantrasyon 10 mIU / ml altında
3. *Düşük düzeyde yanıt verenler:* Anti HBs konsantrasyonu 10 -100 mIU / ml arasında
4. *Normal yanıt verenler:* Anti HBs konsantrasyonu 100 mIU / ml üzerinde olanlar
5. *Yüksek düzeyde yanıt verenler:* Anti HBs konsantrasyonu 1.000 mIU / ml üzerinde olanlar.

İlk iki grup, HBV enfeksiyon riskine sahiptir. 10 - 100 mIU / ml konsantrasyonda yanıt verenlere son enjeksiyondan 1-2 yıl sonra 1 booster doz aşı uygulanmalıdır. Araştırmaların sonuçlarına göre, immünolojik yanıt 100 mIU / ml ve üzerinde olanlar yaklaşık 5 yıl, 1.000 mIU / ml ve üzerinde olanlar 7 yıl veya daha uzun süre devam etmektedir.

HBV aşısının kontrendikasyonları: Aşının bilinen tek kontrendikasyonu, koruyucu olarak içerdiği thimerasole karşı aşırı duyarlılık reaksiyonudur.

Gebelik ve HBV aşısı: Gebelik süresince aşılama önerilmiyorsa da, bilinen risk faktörü yoktur. Sütle bebeğini besleyen anneler aşılama sürecinde sütlerinde Anti HBs salgırlar. Fakat bu yenidoğan için zararlı değildir.

MATERYAL VE METOD

Çalışma grubu, 1 Haziran - 31 Aralık 1996 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, çocuk kliniğine hepatit dışı herhangi bir yakınma ile başvuran 0 - 15 yaşlarındaki 1000 çocuktan oluşturuldu. Kronik KC hastalığı olmayan, hemofili, talasemi, kronik böbrek yetmezliği, malignansi gibi sık kan veya kan ürünleri transfüzyonu gerektirecek bir hastalığı bulunmayan, primer veya sekonder immün yetersizliği olmayan, akut hepatit öyküsü olmayan ve HAV ve HBV'ye karşı aşısız çocuktan; HAV ve HBV göstergeleri olarak, Anti HAV Total, HBsAg, Anti HBc Total ve anti HBs çalışıldı. Tüm hastaların isim, cins, yaş, sosyo ekonomik durumu, yerleşim bölgesi ve kardeş sayıları kaydedildi. Tüm kan örnekleri venöz alındı, santrifüje edildikten sonra serumu alındı. Serum örnekleri - 40°C'de deepfreeze'de çalışma gününe kadar saklandı.

Çalışma: klasik mikroenzim immunoassay metodu ile yapıldı. Çalışmada tam otomatik enzim immunoassay cihazı (başlangıçta serum örnekleri ve gerekli reaktifleri cihaza yerleştirdikten sonra test sonuçlarının yazıcıdan alınmasına kadar geçen tüm işlem kademelerini; "serum pipetleme - serum dilüsyonu - inkübasyon - yıkama - reaktif pipetleme - okuma" sistematik bir şekilde gerçekleştirebilen) kullanıldı.

ANTI HAV TEST PROSEDÜRÜ

Çalışmada Organon - Hepanostika HAV Antibody 192 Test Kiti kullanıldı. Anti HAV EIA testi; insan serum ve plazmasında hepatit A virüs antikörlerini belirlemek için, katı faz yarışmalı bir EIA yöntemidir.

1. Mikroplate'ler HAV Ag ile kaplıdır. Anti HAV aranacak serum örneği ve kontroller mikrokuyucuklara dağıtılır.

2. HAV Ag ile kaplı mikrokuyucuklarda test serumu ve Anti HAV - peroksidaz konjugat inkübe edilir.

3. Eğer test örneğinde Anti HAV pozitif ise bu Anti HAV peroksidaz konjugatı ile yarışma yoluyla katı faza bağlanacaktır.

4. Yıkama ile bağlanmamış maddeler uzaklaştırıldıktan sonra hidrojen - peroksit ihtiva eden tetra metil benzidin solüsyonu (substrat) ilave edilir. Test serumunda Anti HAV bulunmuyorsa konjugat kuyucuklara kaplı antijen ile birleşir. Substrat bu komplekse konjugat tarafından bağlanır ve renklenme (mavi) oluşur. Eğer test serumunda Anti HAV mevcut ise antijen Anti HAV ile birleşir. Konjugat ortamdan yıkama ile uzaklaştırıldığı için substrat ile bağlanamayacağından renklenme olmaz. Böylece Anti HAV miktarıyla ters orantılı olarak renk mavileşir.

5. Asit ilave edilerek reaksiyon durdurulur. Ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometre kullanılarak kontroller ve örneklerin absorpsanları okunur.

6. Çalışılan örneklere ait absorpsan değerleri cut - off değerinden büyükse (-), küçükse (+) olarak değerlendirildi. Cut - off değerine yakın absorpsan değerler (\pm % 10) şüpheli kabul edilerek tekrar çalışmaya alındı.

HBV İŞARETLEYİCİ ÇALIŞMA YÖNTEMLERİ

Clone sistem HBsAg ve Anti HBs testi "Sandwich" esasına dayanan bir EIA yöntemidir.

Serolojik tanı yöntemleri arasında en yaygın kullanılan ve çalışmamızda da kullanılan, **ELİSA**, immünoreaktif (antijen veya antikor) tayini için işaretleyici olarak bir enzimin kullanıldığı, duyarlılığı ve özgüllüğü çok yüksek bir testtir. (93) Bu test için kullanılan en uygun isim EIA (Enzyme immunoassay)'dır. Bununla beraber patenti bir firmaya ait olan ELISA ismi daha çok yerleşmiştir.

Enfeksiyöz ajanın bulunmasına yönelik olarak pek çok EIA yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemde aradığımız ajana karşı oluşmuş özel antikorlar solid yüzeylere bağlanmıştır. Bu solid yüzey, mikrodilüsyon plağındaki mikro kuyucukların iç yüzeyi olabileceği gibi yuvarlak plastik ya da metal boncukların dış yüzeyi de olabilir.³⁵

ELISA, presipitasyonun katsayısı 1 olarak kabul edilirse, aglütinasyon ve kompleman birleşmesinden 300 kat, indirekt hemaglutinasyondan 600 kat, presipitasyondan 300 bin kat daha hassastır ve pikogram (10^{-12}) düzeylerinde ölçümler yapılabilir. Bu kadar duyarlı bir test olmasının nedeni, çok düşük miktarda bile olsa, oluşan Ag - Ab kompleksinin işaretlenmiş olmasıdır. Enzimin substrat ilavesi ile renk ortaya çıkarması, oluşan immünolojik reaksiyonun ölçülmesini sağlamaktadır. ELISA'nın esasını oluşturan immünolojik reaksiyon prensiplerinden en çok kullanılanları; sandwich, yarışma (competition) ve antikor yakalama (antibody capture) metodlarıdır. Kullanılan tüm ELISA testlerinde bu prensipler esas alınır.

Sandwich metodları:

a) Antijen (Ag) Antikor (Ab) tayini: Bağlı olan katı faza sırasıyla Ag, aranan muayene maddeleri ve enzim işaretli spesifik Ab ilave edilir. Sonuçta enzim işaretli sandwich kompleksi oluşur. Substrat ilavesi ile oluşan rengin şiddeti Ag miktarı ile

doğru orantılıdır. Çift Ab kullanıldığından bu yöntemle “çift Ab sandwich metodu” da denir.

b) Antikor Yakalama: Burada faza Ag bağlı durumdadır. Üzerine sırasıyla Ab, aranan numune ve enzimle işaretili anti - Human immünglobilin konur. Substrat ilavesiyle oluşan rengin şiddeti aranan Ab’ın miktarını gösterir.

HBsAG TEST PROSEDÜRÜ

1. Serum / Plazma ve kontroller monoklonal antikor ile kaplı olan mikrokuyucuklara dağıtılır.
2. Mikrokuyucuklarda pozitif örnek inkübe edildiği zaman kaplanmış monoklonal antikor (solid faz antikor) serumdaki HBsAg ile bağlanır.
3. Enzim peroksidaz ile belirlenmiş 2. monoklonal Anti HBs ile tekrar inkübasyon sandwich immun kompleksinin mikrokuyucuklara bağlanmasını sağlar.
(solid faz antikor + HBsAg + Antikor Hidrojen Peroksidaz)
4. Reaksiyona girmeyen maddeleri elimine etmek için yıkama yapılır.
5. Substrat ilavesi yapılır ve inkübasyon sonrası reaksiyon durdurulur.
6. Sonuçlar, 450 nm dalga boyunda spektrofotometre tarafından okunur. Testin metodu kalitatif olduğu için normal olarak cut off hesaplanır (cut off: $N \pm 0,050$). Cut off değerinin üzerindeki değerler pozitif olarak değerlendirildi.

ANTI HBs TEST PROSEDÜRÜ

1. Serum veya plazma ve kontroller purifiye human HBsAg ile kaplı mikrokuyucuklara dağıtılır.

2. Serum örneğinde Anti Hbs varsa inkübasyon sonrası Anti HBsAg + HBsAg immunkompleksi katı faza bağlanır.

3. Yıkama ile reaksiyona girmeyen fraksiyonlar uzaklaştırılır.

4. HBsAg - peroksidaz conjugate ile 2. inkübasyon sonunda, solid faz HBsAg + Anti HBs + HBsAg Hidrojen peroksidaz sandwich'i oluşur.

5. Kromojin substrat ilavesi yapılarak 3. inkübasyondan sonra reaksiyon durdurulur.

6. Sonuçlar 450 nm dalga boyunda spektrofotometre ile okunur. Testin değerlendirilmesinde;

A) Kalitatif sonuç: Cut off değerinden yüksek çıkan değerler pozitif olarak değerlendirildi.

B) Kantitatif sonuç: 0 - 10 - 20 - 50 - 100 mık / lt. standartları kullanılarak log - log eğrisi çizdirilerek kantitatif metodla çalışıldı.

10 Ü altında → (-)

10 - 100 Ü → zayıf immun cevap

100 Ü üzerinde → yeterli immun cevap, olarak değerlendirildi.

ANTI HBc TOTAL TEST PROSEDÜRÜ

EIA gen Anti - CORE kiti insan serum veya plazmasında Anti HBc Total'in kalitatif gösterilmesi için bir kompetatif (yarışmalı) solid faz EIA kitidir.

1. HBcAg ile kaplı olan mikrokuyucuklara serum örnekleri ve kontroller dağıtılır.

2. Serum örneğindeki Anti HBc ve ilave edilen Anti HBc peroksidaz konjugat, mikrokuyucuklara kaplanmış olan HBcAg ile bağlanmak üzere yarışır.
3. İnkübasyondan sonra bağlanmayan fraksiyonlar yıkama ile elimine edilir.
4. Kromojen substrat ilave edilir.
5. Şayet hasta serumu Anti HBc ihtiva etmiyorsa solid faza bağlı kalan Anti HBc Hidrojen peroksidaz konjugat immunkompleksi maksimum dur. Böylece enzimatik reaksiyon sırasında oluşan rek değişikliğide oldukça kuvvetli olur. Zıt olarak; eğer örnek anti HBc ihtiva ediyorsa bağlı kalan Anti HBc - Hidrojen peroksidaz miktarı düşer ve renklenme olmaz.
6. HBV göstergelerinde sadece Anti HBc Total pozitif olgular, yalancı (+) olasılığı düşünülerek tekrar çalışmaya alındı.

İSTATİSTİKİ YÖNTEM

Bulguların istatistiksel olarak karşılaştırılması için; çok gözlü ve tek gözlü khi - kare testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya, 0 - 15 yaş grubu toplam 1000 çocuk alınmıştır. Olgular yaş gruplarına göre;

1. grup; 0 -1 yaş (< 1)
2. grup; 1 - 6 yaş
3. grup; 7 -15 yaş (≥ 7) ayrıldı.

Hastaların; yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum, kardeş sayıları tablo - VI'da gösterilmiştir.

<i>Yaş dağılımı</i>	0 - 15 yaş
<i>Cins (K / E)</i>	513 / 487 (% 51,3 / % 48,7)
<i>Sosyoekonomik durum</i>	
<i>İyi</i>	368 (% 36,8)
<i>Orta</i>	397 (% 39,7)
<i>Kötü</i>	235 (% 23,5)
<i>Kardeş dağılımı</i>	0 - 9
<i>Yaşanılan yer</i>	
<i>ÇEK</i>	31 kişi (% 3)
<i>Kreş</i>	52 kişi (% 5)
<i>Aile yanı</i>	917 kişi (% 92)

TABLO - VI: Çalışmaya alınan çocukların özellikleri

Veriler incelendiğinde, çalışmaya alınan 1000 olgunun % 51.3'ünün kız, % 48.7'sinin erkek olduğu, % 3'ünün ÇEK'da, % 5'inin kreşte, %92'sinin de aile yanında yaşadığı, Sosyoekonomik durum olarak; % 37'sinin iyi, % 39'unun orta, % 24'ünün kötü olduğu görülmektedir.

Alınan serum örneklerinde HAV ve HBV işaretleyicilerinin pozitiflik oranı tablo - VII'de gösterilmiştir.

GRUPLAR	n	Anti HAV Total (+)		HBsAg (+)		Anti HBs (+)		Anti HBc Total (+)	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
< 1 YAŞ	150	71	47	2	1,3	21	14	14	9,3
1 - 6 YAŞ	404	106	26	12	3	39	9,6	17	4,2
≥ 7 YAŞ	446	271	61	31	7	77	17,2	77	17,2
TOPLAM	1000	448	44,8	45	4,5	137	13,7	108	10,8

TABLO - VII: Alınan serum örneklerinde HAV ve HBV işaretleyicilerinin pozitiflik oranı

HBsAg pozitif ve negatif olguların verileri istatistiki olarak incelendiğinde;

1.) < 1 yaş ile ≥ 1 yaş grupları arasında HBsAg pozitifliği karşılaştırıldığında;
 < 1 yaş grubunda HBsAg pozitifliği istatistiki olarak anlamlı derecede düşük ($p < 0.05$)

2.) $1 - 6$ yaş ile ≥ 7 yaş grupları arasındaki HBsAg pozitifliği karşılaştırıldığında;
 ≥ 7 yaş grubunda HBsAg pozitifliği istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek
($p < 0.05$)

3.) ≥ 7 yaş ile < 7 yaş grupları arasındaki HBsAg pozitifliği karşılaştırıldığında;
 ≥ 7 yaş grubunda HBsAg pozitifliği ileri derecede anlamlı yüksek ($p < 0.001$)
bulunmuştur.

HBsAg pozitifliği, cinsiyete göre karşılaştırıldığında; istatistiki olarak anlamlı bir
fark bulunmadı. (> 0.05)

Sonuçlar tablo - VIII'de gösterilmiştir.

GRUPLAR	HBsAg			X^2	P
	+	-	Toplam		
< 1 yaş	2	148	150	4.15	< 0.05 *
≥ 1 yaş	43	807	850		
$1 - 6$ yaş	12	392	404	6.21	< 0.05 *
≥ 7 yaş	31	415	446		
≥ 7 yaş	31	415	446	11.3	< 0.001 **
< 7 yaş	14	540	554		
CİNS : K	18	495	513	3.3	> 0.05 ***
E	27	460	487		

TABLO - VIII: HBsAg pozitifliğinin istatistiksel verileri

* İstatistiki olarak anlamlı

** İstatistiki olarak çok ileri derecede anlamlı

*** İstatistiki olarak anlamsız

HBsAg pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı:

- < 1 yaş → 2 / 150 ⇒ % 1.3
- 1 - 6 yaş → 12 / 404 ⇒ % 3
- ≥ 7 yaş → 31 / 446 ⇒ % 7

Veriler, Grafik - II'de gösterilmiştir.

Sosyoekonomik duruma göre HBsAg pozitifliği:

- kötü → 25 / 235 ⇒ % 10.6
- orta → 15 / 397 ⇒ % 3.7
- iyi → 5 / 368 ⇒ % 1.3

Sosyoekonomik durum incelendiğinde; kötü olan grupta, iyi ve orta grup toplamlarına göre istatistiki olarak çok ileri derecede anlamlı HBsAg pozitifliği saptandı.

Sonuçlar, Tablo - IX ve Grafik - I'de gösterilmiştir.

<i>SED</i>	<i>HBsAg</i>			<i>X²</i>	<i>P</i>
	+	-	<i>Toplam</i>		
<i>Kötü</i>	25	210	235		
<i>Orta + İyi</i>	20	745	765	30.4	< 0.001*

TABLO - IX: Sosyoekonomik duruma göre HBsAg pozitifliğinin istatistiki verileri

* İstatistiki olarak çok ileri derecede anlamlı

Anti HBs pozitifliği yaş gruplarına göre incelendiğinde:

- < 1 yaş ile ≥ 1 yaş grubu arasında istatistiki bir fark bulunamadı. ($p > 0.05$)

- Gerek 1 - 6 yaş ile ≥ 7 yaş arasındaki, gerekse ≥ 7 yaş ile < 7 yaş arasındaki fark anlamlı idi. ($p < 0.01$)

Sonuçlara baktığımızda, Anti HBs'nin 1 yaşından sonra yaşla birlikte arttığı görülmektedir.

Sonuçlar tablo - X'da gösterilmiştir.

GRUPLAR	Anti HBs			X^2	P
	+	-	Toplam		
< 1 yaş	21	129	150	0.7	$> 0.05^*$
≥ 1 yaş	116	734	850		
$1 - 6$ yaş	39	365	404	7.2	$< 0.01^{**}$
≥ 7 yaş	77	369	446		
≥ 7 yaş	77	369	446	8.6	$< 0.01^{**}$
< 7 yaş	60	494	554		

TABLO - X: Anti HBs pozitifliğinin istatistiksel verileri

* İstatistiki olarak anlamsız

** İstatistiki olarak ileri derecede anlamlı

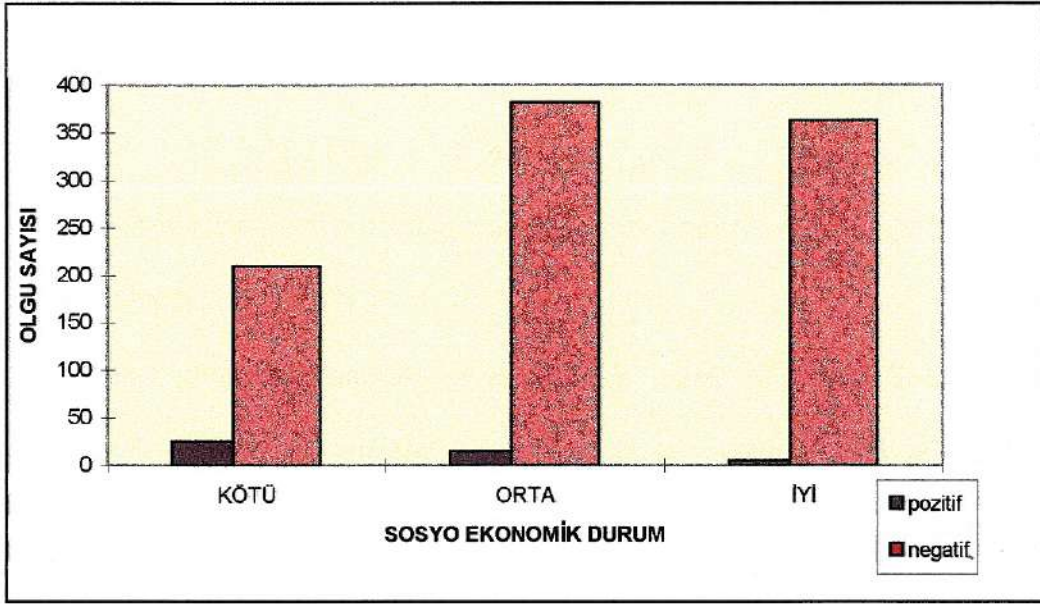
Anti HBs pozitifliği vakalarının yaş gruplarına göre dağılımı:

- < 1 yaş \rightarrow % 14
- $1 - 6$ yaş \rightarrow % 9.6
- ≥ 7 yaş \rightarrow % 17.2

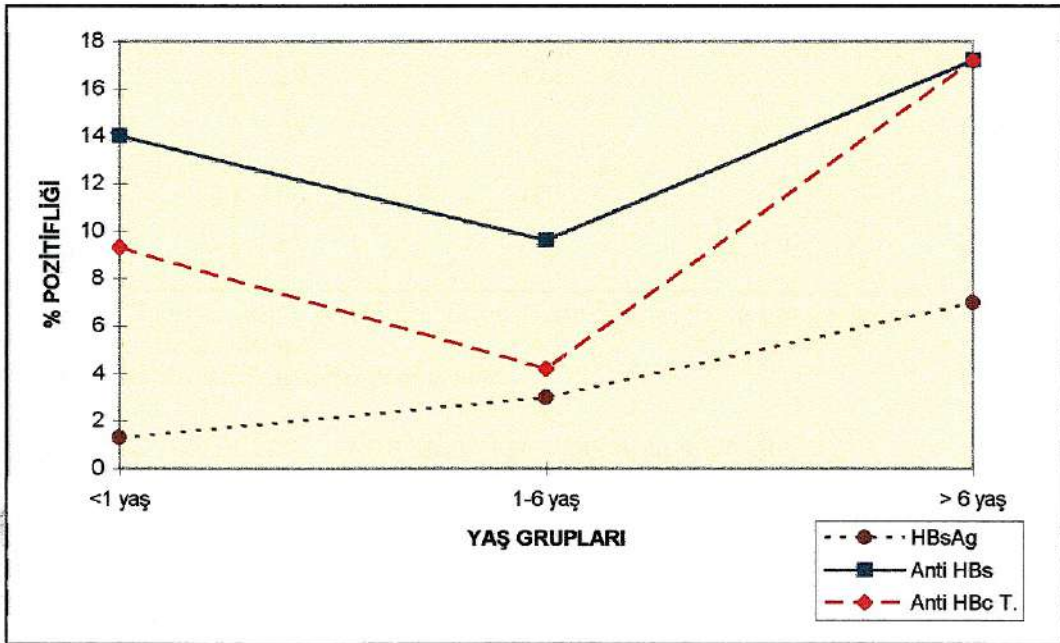
Anti HBc Total pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı:

- < 1 yaş $\rightarrow 14 / 150 \Rightarrow$ % 9.3
- $1 - 6$ yaş $\rightarrow 17 / 404 \Rightarrow$ % 4.2
- ≥ 7 yaş $\rightarrow 77 / 446 \Rightarrow$ % 17.2

Veriler Grafik - II'de gösterilmiştir.



GRAFİK - I: Sosyoekonomik duruma göre HBsAg pozitifliği



GRAFİK - II: Yaş gruplarına göre yüzde pozitifliği

Hepatit B marker pozitifliği:

HBsAg pozitifliği ile birlikte olan Anti HBc Total pozitif olgularımızı istatistiki anlamda karşılaştırdığımızda < 1 yaş ile 1 yaşın üstündeki çocuklarda istatistiksel olarak anlamsızdır. ($p > 0.05$) Fakat 1 - 6 yaş ile ≥ 7 yaş ve < 7 yaş ile ≥ 7 yaş arasındaki HBsAg + Anti HBc Total pozitifliği arasındaki fark istatistiki olarak çok ileri derece de anlamlı bulundu. ($p < 0.001$)

Buna göre, çalışmamızda gerek HBsAg, gerek Anti HBs Total, gerekse HBsAg + Anti HBc Total pozitifliği, yani Bhepatiti taşıyıcılığı ve HBV ile karşılaşmış 1 yaşından sonraki gruplarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olarak bulundu.

Sonuçlar tablo - XI'de gösterilmiştir.

GRUPLAR	<u>HBsAg + Anti HBc Total</u>			X^2	P
	+	-	Toplam		
< 1 yaş	16	134	150	2.96	> 0.05*
≥ 1 yaş	137	713	850		
1 - 6 yaş	29	375	404	46.8	< 0.001**
≥ 7 yaş	108	338	446		
≥ 7 yaş	108	338	446	51.7	< 0.001**
< 7 yaş	45	509	554		

TABLO - XI: HBsAg + Anti HBc Total pozitifliğinin istatistiksel verileri

* İstatistiksel olarak anlamsız

** İstatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlı

HBsAg + Anti HBc Total pozitifliğinin yaş gruplarına göre yüzdesi:

- < 1 yaş → 16 / 150 ⇒ % 10.6
- 1 - 6 yaş → 29 / 404 ⇒ % 7.1
- ≥ 7 yaş → 108 / 446 ⇒ % 24.2

Anti HAV Total pozitifliği:

HAV ile karşılaşma oranını, yaşlar arasında istatistiki olarak karşılaştırdığımızda < 1 yaş grubu ile ≥ 1 yaş arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. ($p < 0.05$) Buna karşın gerek 1 -6 yaş ile ≥ 7 yaş arasında, gerekse ≥ 7 yaş ile < 7 yaş arasındaki fark istatistiki olarak ileri derecede anlamlı bulundu.

Sonuçlar tablo - XII'de gösterilmiştir.

GRUPLAR	<u>Anti HAV Total</u>			X^2	P
	+	-	Toplam		
< 1 yaş	71	79	150		
≥ 1 yaş	377	473	850	0.48	> 0.05*
1 - 6 yaş	106	298	404		
≥ 7 yaş	271	175	446	167	< 0.001**
≥ 7 yaş	271	175	446		
< 7 yaş	177	377	554	67	< 0.001**

TABLO - XII: Anti HAV Total pozitifliğinin istatistiksel verileri

* İstatistiksel olarak anlamsız

** İstatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlı

Sosyoekonomik duruma göre Anti HAV Total pozitifliği:

• kötü → $169 / 235 \Rightarrow \% 71.9$

• orta → $199 / 397 \Rightarrow \% 50.1$

iyi → $80 / 368 \Rightarrow \% 21.7$

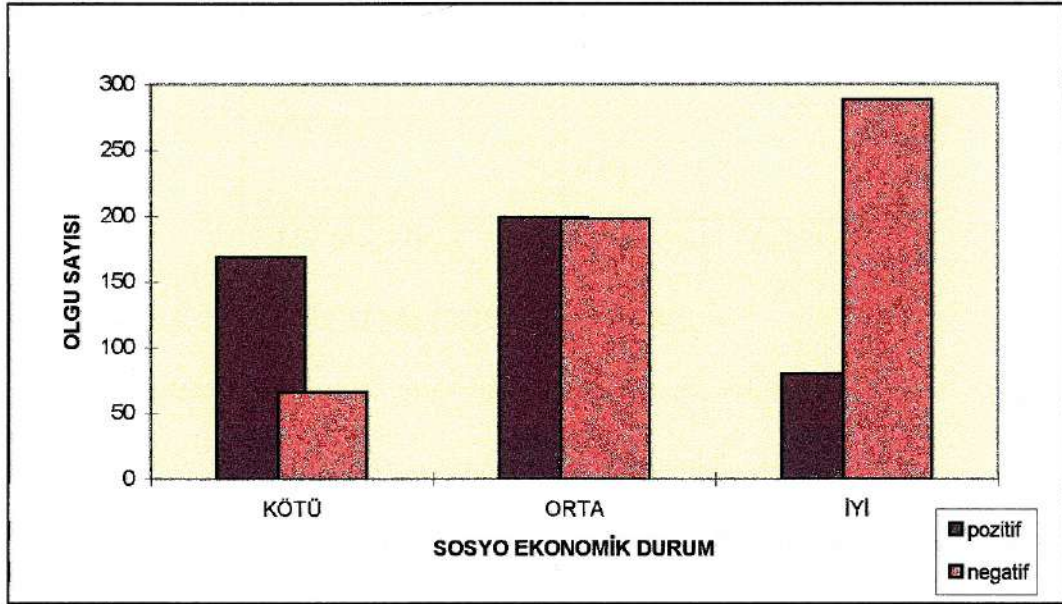
Sosyoekonomik durum incelendiğinde; kötü olan grupta, Anti HAV Total pozitifliği, iyi ve orta grup toplamalarına göre istatistiki olarak çok ileri derecede anlamlı bulundu. ($p < 0.001$)

Sonuçlar, Tablo - XIII ve Grafik - III'de gösterilmiştir.

<i>SED</i>	<i>Anti HAV Total</i>			X^2	<i>P</i>
	+	-	<i>Toplam</i>		
<i>Kötü</i>	169	66	235	0.5	< 0.001*
<i>Orta + İyi</i>	279	486	765		

TABLO - XIII: Sosyoekonomik duruma göre Anti HAV Total pozitifliğinin istatistiki verileri

* İstatistiki olarak çok ileri derecede anlamlı



GRAFİK - III: Sosyoekonomik duruma göre Anti HAV Total pozitifliği

Çalışma grubumuzda hastanemiz polikliniğine hepatit B profilaksisi için başvuran, çocuk esirgeme kurumundan (ÇEK) gelen 31 kişi bulunuyordu. Bunların özellikleri Tablo XIV’de gösterilmiştir.

<i>Yaş dağılımı</i>	6 - 12 yaş
<i>Cins (E / K)</i>	19 / 12
<i>HBsAg (+)</i>	2 (% 6.4)
<i>Anti HBs (+)</i>	13 (% 41.9)
<i>Anti HBc T. (+)</i>	11 (% 35.4)
<i>Anti HAV T. (+)</i>	21 (% 67.7)
<i>Anti HBs (+)</i> + <i>Anti HBc T. (+)</i>	9 (% 29)
<i>HBsAg (+)</i> + <i>Anti HBc T. (+)</i>	13 (% 41.9)

TABLO - XIV: ÇEK’deki çocukların özellikleri

Çocuk bakım evleri ile aile içi yaşamın karşılaştırılması:

Çalışmamızdaki örnek grup teşkil eden çocuk esirgeme kurumu gibi toplu yaşam koşulları olan yerlerde yaşayan çocuklar ele alındığında;

- HBsAg pozitifliği, ÇEK ile diğer grup arasındaki fark istatistiki olarak anlamsız ($p > 0.05$),
- HBsAg pozitifliği + Anti HBc Total pozitifliği açısından bu iki grup arasındaki fark çok ileri derecede anlamlı ($p < 0.001$),
- HAV ile karşılaşım açısından Anti HAV Total pozitifliği açısından bu grupların arasındaki fark ileri derecede anlamlı ($p < 0.01$) bulundu.

Sonuçlar Tablo - XV ve Grafik - IV'de gösterilmiştir.

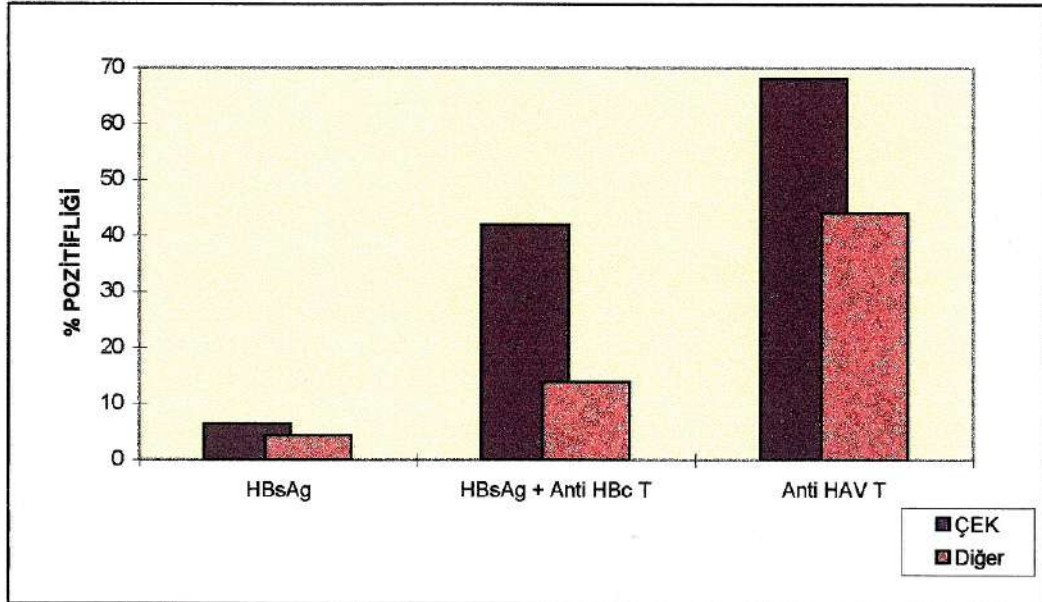
	<u>HBsAg</u>			X^2	<i>P</i>
	+	-	<i>Toplam</i>		
ÇEK	2	29	31	0.39	> 0.05*
Diğer	43	926	969		
	<u>HBsAg + Anti HBc Total</u>			X^2	<i>P</i>
	+	-	<i>Toplam</i>		
ÇEK	13	18	31	17.68	< 0.001**
Diğer	140	829	969		
	<u>Anti HAV Total</u>			X^2	<i>P</i>
	+	-	<i>Toplam</i>		
ÇEK	21	10	31	6.5	< 0.01***
Diğer	427	542	969		

TABLO - XV: Yaşam koşullarına göre hepatit A ve B'nin istatistiksel verileri

* İstatistiki olarak anlamsız

** İstatistiki olarak çok ileri derecede anlamlı

*** İstatistiki olarak ileri derecede anlamlı



GRAFİK - IV: ÇEK ile diğerlerinin HAV ve HBV ile karşılaşım yüzdeleri

ÇEK'da HBsAg pozitifliği + Anti HBc Total pozitifliği olan toplam 13 / 31 çocuk olup, bunun oranı % 41.9 iken, genel popülasyonda ise toplam 153 / 969 çocuk olup, oran % 15.3 tür.

ÇEK'da Anti HAV Total pozitifliği olan toplam 21 / 31 çocuk olup, bunun oranı % 67.7 iken, genel popülasyonda ise toplam 427 / 969 çocuk olup, oran % 44 tür.

TARTIŞMA

HAV enfeksiyonlarının, özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki yaygınlığı ve önemi iyi bilinmektedir. Ancak ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalar sınırlıdır. Özellikle çocuk yaş grubundaki çalışmalar yetersizdir. ABD’de HAV pozitifliği % 47 iken, ülkemizde, 1987 yılında Turfan ve arkadaşlarının Diyarbakır’da 350 donör üzerinde yaptıkları çalışmada, Anti HAV Total pozitifliği % 98.3 iken ⁹², Uzunlumoğlu ve arkadaşları 1988’de Ankara’da yaşları 15 - 25 arasında değişen 576 donör üzerinde yaptığı çalışmada, Anti HAV Total pozitifliğini % 92 bulmuştur.⁹⁴ Yine Uzunlumoğlu 1993 yılında Ankara’da yaşları 0 - 10 arasında değişen 536 donörde Anti HAV Total pozitifliğini % 42 olarak bulurken ⁹⁵, aynı yıl Akgün ve arkadaşları, İzmir’de çocuk bakım evindeki yaşları 6 - 15 arasında değişen 426 donör üzerinde yaptığı çalışmada Anti HAV Total pozitifliğini % 88 olarak saptamıştır.² Coşkun ve arkadaşları, ise 1992 yılında İzmir’de yaşları 6 - 12 arasında değişen 287 donör üzerinde yaptığı çalışmada, bu oranı % 96 olarak tespit etmiştir.²⁷

Bizim çalışmamızda; 0 - 15 yaş grubunda Anti HAV Total pozitifliği % 44.8 bulunmuştur. Burada; < 1 yaş grubundaki 150 çocukta Anti HAV Total pozitifliği % 47 olarak bulunurken, 1 - 6 yaş arasında bu oran % 26’ya düşmektedir. Buda bize maternal geçişin önemini gösterir. ≥ 7 yaş grubunda ise Anti HAV Total pozitifliği oranı % 61’e yükselmektedir. Bu sonuçlar, 1993’te Uzunlumoğlu’nun yaptığı çalışma ile uyumludur.

Toplu yaşam yerlerindeki, Anti HAV Total pozitifliğinin (% 67.7), diğer genel popülasyona göre (% 44.8) daha fazla olması çocuk bakım evleri, kreş gibi yerlerin HAV enfeksiyonu için daha riskli olduğunu gösterir. Bu sonuçlar; 1993'te Akgün ve arkadaşlarının İzmir'de çocuk bakım evlerinde yaptığı çalışma ile uyumludur.

Sosyoekonomik duruma göre, Anti HAV Total pozitifliği; kötü olan grupta % 71.9 iken iyi olan grupta ise % 21.7 iken, kötü olan grupta % 71.9 olarak bulundu. Çalışmamızda görüldüğü gibi Anti HAV Total pozitifliği (maternal geçişin söz konusu olduğu < 1 yaş grubu düşünülmezse) yaşla doğru orantılı artarak ≥ 7 yaş grubunda % 61'e ulaşmakta ve SED kötülüğü ve toplu yaşam yerlerinde bulunmakla bu oran daha da artmaktadır. (% 67.7)

Bu enfeksiyon gelişmiş ülkelerde sıklıkla yetişkinlerde görülmekle birlikte, ülkemiz gibi gelişmekte olan bölgelerde sıklıkla okul ve adölesan çağı hastalığıdır. Ülkemizde yenidoğan bebeklerin % 94 - 98'i annelerinden (plasentadan) geçen Anti HAV IgG ile pasif olarak korunmuş durumdadır. Bu durum 9-12 aya kadar devam eder.⁶⁹ Gelişmiş ülkelerdeki hakim profilden farklı olarak, virüsle temas çoğunlukla çocukluk çağında oluyor ve çoğu subklinik ve anikterik formda seyrettiği için sessiz enfeksiyon şeklinde geçiriliyor.⁶⁹

A virüsüne karşı etkin korumada fekal - oral bulaş yolunun kontrolü esas olmalıdır. Yani eğitimle birlikte alt yapının, sosyoekonomik koşulların düzeltilmesi, sanitasyon önlemlerinin etkin biçimde sağlanması, su ve diğer besin maddelerinin güvenliği gibi konular çözümlenmelidir.

Ayrıca Binn ve arkadaşları, 1986'da elde ettikleri ilk başarılı sonuçlardan sonra günümüzde, A virüsü hepatitine karşı lisansiye inaktif ve attenüe aşılar piyasaya

sürülmüş durumdadır.²⁰ Ancak ülkemiz için ise maliyet yüksekliği nedeniyle aşının kimlere, nasıl ve hangi yaşta uygulanması gerektiği konusunda halen bir fikir birliği oluşmamıştır.

Yurdumuzda HBV taşıyıcılığı prevelansı üzerine yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Bu araştırmalarda HBsAg pozitif prevelansı % 3 - 15 olarak bildirilmektedir.^{19,72} Normal popülasyondaki HBsAg pozitifliği ile ilgili Arıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hayatlarında ilk kez kan veren 26.047 gönüllü donörde HBsAg pozitifliği % 3.9 olarak saptanmıştır.⁵

Ülkemizde çeşitli yaş gruplarında HBsAg pozitifliği (%)

ARAŞTIRICI	Yaş Grupları							
	0-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	> 50
Bilgehan(38)	8.2	7.1	6.7	12.4	12.2	7.8	5.1	6.4
Değertekin (39)	—	2.0	5.0	7.2	—	—	—	—
Değertekin (40)	—	—	2.2	3.7	1.1	—	1.1	0.6

1975'de Dünya Sağlık Örgütü'nün organize ettiği uluslararası bir çalışmada İzmir bölgesinde 1321 kişide HBV taşıyıcılığı oranı % 9.2 bulunmuştur. Taşıyıcılık, 0-4 yaş arası % 8.2, 5-9 yaş arası % 7.1, 10-14 yaş arası % 6.7, 15-19 yaş arası % 12.4, 20-29 yaş arası % 12.2, 30-39 yaş arası % 5.1 ve 50 yaşın üzerinde % 6.4 olarak bulunmuştur.¹⁸ Değertekin ve arkadaşları, 1991'de yaptıkları bir araştırmada 5-9 yaş arasında HBsAg pozitifliğini % 2.0, 10-14 yaş arasında % 5.0, 15-19 yaş arasında ise % 7.2 olarak bulmuştur.

Bizim çalışmamızda da; HBsAg pozitifliği, < 1 yaş'da % 1.3, 1-6 yaş arasında % 3, ≥ 7 yaş'da ise % 7 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar 1991'de Değertekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumludur.

Ankara Atatürk Çocuk Yuvasında yapılan bir prevelans çalışmasında, 6 yaşın altında HBsAg pozitifliği % 12.9, Anti HBs pozitifliği % 14.4, 6 yaşın üzerinde, HBsAg pozitifliği % 11.1, Anti HBs pozitifliği % 50.4 olarak bulunmuştur.⁴⁹ HBsAg pozitifliği yönünden yaş grupları arasında fark olmadığı halde, yaşla beraber Anti HBs pozitifliğinde belirgin artma gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da Anti HBs pozitifliği yaşla beraber artma göstermektedir. HBsAg pozitifliği yönünden 7 yaşın altındaki çocuklar ile daha büyük çocuklar arasında istatistiksel açıdan fark saptanması hepatit B'nin, ülkemizde erken çocukluk çağı hastalığı olduğunu düşündürmektedir. Ülkemizde erişkinlerde toplam seropozitiflik % 33-36'dır. Bizim çalışmamızda saptanan toplam hepatit B marker pozitifliği (HBVM) % 15.3 olarak bulunmuş, buna karşın yuva çocuklarında bu seropozitiflik % 41.9 bulunmuştur. Sonuçlar arasındaki farklılık, yuva çocuklarında, birlikte yaşam nedeniyle hepatit B ile karşılaşma riskinin artması şeklinde yorumlanabilir.

Çakaloğlu ve arkadaşları, HBsAg taşıyıcılarının aile bireylerini yaş gruplarına göre incelediklerinde, aynı ailede 3-10 yaş diliminde antijene rastlanmazken, % 6 oranında Anti HBs pozitifliği, 11-20 yaş diliminde % 7 oranında HBsAg pozitifliği, % 33 oranında Anti HBs pozitifliği, 21 yaş üzerinde % 35 HBsAg pozitifliği, % 35 Anti HBs pozitifliğine rastlamışlardır.²⁹ Bu çalışma ülkemizdeki horizontal geçişin önemini göstermektedir. Başka bir çalışmada da çocukların hem perinatal hem de horizontal olarak enfeksiyona yakalandıkları ve çocuklar arasındaki enfeksiyon

sıklığının yaş ile ve HBsAg pozitif kardeşlerin ailedeki varlığı ile ilişkili olarak arttığı ortaya konmuştur.⁴³

İzmir bölgesinde yapılan araştırmada erkeklerin % 10.5'inde, kadınların % 7.4'ünde HBsAg pozitifliği saptanmıştır.¹⁸ Bizim çalışmamızda ise çocukluk çağında (0 - 15 yaş grubu) HBsAg pozitifliğinde cinsiyet farkı gözlenmemiştir. Erişkinlerde görülen bu fark çocukluk yaş grubunda henüz ortaya çıkmamış olabilir.²¹ Aile nüfusunun farklılığının horizontal yolla HBV enfeksiyonuna yol açabileceği düşüncesiyle HBsAg ve Anti HBs , Anti HBc Total pozitif çocukların kardeş sayıları seronegatif olanlarla karşılaştırıldığında, HBsAg ve antikorların pozitif ve negatif olanlar arasında kardeş sayıları açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.

Paykoç, lise öğrencileri ile yaptığı çalışmada, sosyoekonomik durumu yüksek olanlarda % 1.2 HBsAg pozitifliği saptarken, daha düşük sosyoekonomik durumu olanlarda HBsAg pozitifliğini % 5 olarak belirlemiştir.⁷⁰

Bizim çalışmamızda da, sosyoekonomik durumu kötü olan grupta HBsAg pozitifliği % 10.6, orta olan grupta % 3.7 ve iyi olan grupta ise % 1.3 olarak bulunmuştur. Bu değerlerimiz literatürle uyumludur. Buda bize HBV taşıyıcılığı riskinin, kötü sosyoekonomik durumla ilgisini göstermektedir.

HBV insidansını belirleyecek diğer bir göstergede Anti HBs varlığıdır. Anti HBs varlığı; Uganda'da % 49.6, Tayland'da % 42.4, Rusya'da % 43.7, Japonya'da % 16.4, Yunanistan'da % 35.7, Kanada'da % 3.8 iken, Türkiye'de; Badur'un İstanbul'un kırsal kesiminde yaptığı çalışmada % 20.6, donörler üzerinde yaptığı çalışmada ise % 23.8, Değertekin'in Diyarbakır kırsal kesiminde yaptığı çalışmada % 49, donörler üzerinde yaptığı çalışmada ise % 45, Leblebicioğlu'nun Samsun'da donörler üzerinde

yaptığı çalışmalarda ise % 24 oranında Anti HBs pozitifliği bulunmuştur.⁹⁰ Bizim çalışmamızda ise Anti HBs sıklığı genel popülasyonda % 13.7 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda Anti HBs pozitifliğinin, Türkiye’de yapılan diğer çalışmalara göre daha düşük bulunması, çalışma grubumuzun sadece çocuk yaş grubunu içermesine bağlandı.

Diğer bir belirleyici olarak Anti HBc Total pozitifliği ise; ABD’de 20.643 HBsAg (-) örnekten % 2.2’sinde izole Anti HBc Total pozitifliği saptanmıştır.⁶⁴ İstanbul’da 760 donör kanında yapılan taramada ise % 11.6 oranında izole Anti HBc Total pozitifliği bulunmuştur.⁹ Bizim çalışmamızda ise tek başına Anti HBc Total pozitifliği % 10.8 dir. Bu sonuçta İstanbul’da yapılan çalışma ile uyumludur.

Kimi ülkelerde vertikal, kimi ülkelerde ise horizontal geçişin ön planda olduğu tartışma konusudur. Asya’da perinatal, Afrika’da ise horizontal bulaşmanın fazla olması, Asya’da doğuran kadınların % 30 - 50’sinde HBsAg ve HBV DNA’nın pozitif, Afrika’da ise bu oranın % 20’den az olması ile açıklanmak istenmiştir.⁵⁹ Perinatal enfeksiyona yatkınlığın genetik geçişli olabileceği de düşünülmüştür. Suudi Arabistan’da HBsAg pozitif annelerden %12 sinin HBeAg’si de pozitif olduğu halde bebeklerin hiçbirinde iki yıl süresince enfeksiyona rastlanmamıştır.¹⁵ Halbuki Çin’de annede HBsAg ve HBeAg pozitif ise bebeklerde 6 hafta - 3 ay içinde HBsAg pozitifleşmektedir.¹⁶ Halen bu konu açıklığa kavuşmuş olmamakla birlikte, kötü sosyoekonomik koşullarla horizontal bulaşma arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu düşünülmektedir. İsveç’te doğan Türk çocuklarında hiç bir HBV işaretleyicileri pozitif olmadığı halde, Türkiye’de doğup birkaç yıl sonra İsveç’e yerleşen çocuklarda % 6.9 oranında HBsAg pozitifliği, % 39 oranında seropozitiflik saptanması dikkat çekicidir.⁷

Bu çalışma ülkemizde horizontal geçişin önemli olduğunu, sosyoekonomik koşulların düzelmesi ile HBV taşıyıcılığının azalacağını düşündürmektedir. Güney İtalya ve Japonya'da hayat şartlarının düzelmesiyle birlikte horizontal bulaşmanın azalması bu düşüncemizi desteklemektedir.⁸³

Özellikle kronik karaciğer hastalığı, hepatosellüler kanser gibi komplikasyonlarından korkularak hepatit B'den korunma yolları araştırılmıştır. Sadece risk gruplarının aşılmasının toplumda hepatit B'nin azaltılmasına ve eredike edilmesine katkısı olmadığı görülmüştür. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü bir plan yaparak 1995'ten itibaren HBsAg taşıyıcılığı % 8'den fazla olan ülkelerde yapılan aşının, 1997'den itibaren de tüm ülkelerde her yenidoğana yapılmasını önermektedir.³⁹ Ancak bunun gerçekleşmesindeki en önemli engel parasal sorundur. Dünya Sağlık Örgütü maliyeti azaltmak için, dozu azaltma ve tek dozda verilebilecek aşı geliştirebilme konularını tartışmaktadır.³⁶ Maliyeti azaltmak için çalışmalar sürmektedir. 1 - 4 yaş arası çocuklarda 4 kez yapılan düşük doz (5 µ) aşının % 90'lara varan koruyuculuk sağladığı işaret edilmektedir.⁷¹ Onağ ve arkadaşlarının 1996 yılında bu konuyla ilgili yaptıkları diğer bir çalışmada; 0, 2, 4, 7. aylarda yarı doz (5 µ) maya kökenli aşı uygulanması ile tam ve yarı doz uygulanan çocukların tümünde serokonversiyon olduğu ve aşı programı sonucu koruyucu düzeyde (> 100 IU / lt) Anti HBs düzeyi saptanmıştır. Bu çalışma ile yarı doz aşı uygulanmasının ekonomik olması nedeniyle rutin olarak uygulanabileceği düşünülmüştür.

Perinatal (vertikal) bulaşmanın fazla olduğu ülkelerde, HBsAg ve HBeAg pozitif olan annelerden doğan bebeklerin % 75 - 80'inin sadece HBV aşısı ile korundukları, eğer HBIG kullanılırsa koruyuculuğun % 95 lere çıktığı gösterilmiştir.³⁷

Bazı ülkelerde (Çin ve Pasifik ülkeleri) perinatal geçişin, bazılarında (Afrika, Latin Amerika) horizontal geçişin ön planda olması, gelişmiş ülkelerde hepatit B'nin adölesan çağından sonra görülmesi, aşı zamanlamasının her ülkenin kendi epidemiyolojik özelliklerine göre değişeceğini düşündürmektedir. Aşılamaya ile ilgili diğer bir sıkıntı da son yıllarda tarif edilen HBV₂ enfeksiyonudur. Eğer bu virüs HBV'nin mutant bir virüsü değilse, günümüzde kullanılan aşılarda HBV₂ enfeksiyonuna karşı koruyuculuk sağlamayacaktır.²⁸

SONUÇLAR

Bu çalışmada, Zeynep Kamil Hastanesi, Çocuk Polikliniğine başvuran 0 - 15 yaş arası çocuklarda yaş gruplarına göre, HAV ve HBV prevalansı saptanarak, seropozitiflik toplu yaşam yerlerindeki grupla, sosyoekonomik duruma göre karşılaştırıldı.

1. Çalışmaya alınan 1000 çocukta; % 4.5 oranında HBsAg pozitifliği, % 13.7 oranında Anti HBs pozitifliği, % 10.8 oranında Anti HBc Total pozitifliği bulunarak B hepatit için toplam seropozitiflik % 15.3, Anti HAV Total pozitifliği ise % 44.8 olarak saptandı.

2. Anti HAV Total pozitifliği, < 1 yaş da % 47, 1 - 6 yaş arasında % 26, \geq 7 yaş da % 61 olarak bulundu. < 1 yaş da maternal antikörlerin geçişine bağlı olarak relatif bir artış saptanırken, 1 yaşından büyük çocuklarda Anti HAV Total pozitifliği yaşla doğru orantılı olarak artmış bulundu. Yaş grupları arasında pozitiflik farkı istatistiki olarak ileri derecede anlamlı bulundu.

3. HBsAg pozitifliği; < 1 yaş da % 1.3, 1 - 6 yaş arasında % 3, \geq 7 yaş da % 7 olarak saptandı. HBsAg pozitifliği açısından < 1 yaş dakilerle 1 yaşın üzerindekiiler karşılaştırıldığında, fark anlamlı şekilde düşük bulundu. Buna karşın gerek 1 - 6 yaş gerekse 7 yaşın üzerinde taşıyıcılığın yaşla birlikte arttığı görüldü.

4. Anti HBs pozitifliği; < 1 yaş da % 14, 1 - 6 yaş arasında % 9.6, \geq 7 yaş da ise % 17.2 olarak, Anti HBc Total pozitifliği; < 1 yaş da % 9.3, 1 - 6 yaş arasında % 4.2, \geq 7 yaş da ise % 17.2 olarak saptandı. Anti HBs ve Anti HBc Total pozitifliği, < 1 yaş

da, maternal geçiş nedeniyle artmış saptanırken, 1 yaş üzerinde, antikor pozitifliği yaşla birlikte doğru orantılı olarak artmış bulundu.

5. ocuk bakım evi gibi, toplu yaşam yerlerinde yapılan araştırmada ise; Anti HAV Total pozitifliği % 67.7, HBVM pozitifliği % 41.9 olarak bulundu. HBV ve HAV seropozitifliği, normal popülasyona göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulundu.

6. Seronegatif ve seropozitif çocukları, sosyoekonomik duruma göre sınıflandırdığımızda, sosyoekonomik durumu kötü olan grupta; % 10.6 oranında HBsAg taşıyıcılığı ve % 71.9 oranında Anti HAV Total pozitifliği, orta düzeyde; % 3.7 oranında HBsAg taşıyıcılığı ve % 50.1 oranında Anti HAV Total pozitifliği, iyi olan grupta ise; % 1.3 oranında HBsAg taşıyıcılığı ve % 21.7 oranında Anti HAV Total pozitifliği bulundu. Gruplar arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı idi.

7. HBsAg, Anti HBs, Anti HBc Total pozitif çocukların kardeş sayıları seronegatif olanlarla karşılaştırıldığında, HBsAg ve antikorların pozitif ve negatif olanlar arasında kardeş sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

8. HAV ve HBV seropozitifliğinde cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

ÖZET

Ülkemizde çocukluk yaş gruplarında sık görülen HAV ve HBV prevalansını tespiti amacıyla yaptığımız bu çalışma grubu; 1 Haziran - 31 Aralık 1996 tarihleri arasında hastanemiz çocuk kliniğine hepatit dışı herhangi bir nedenle başvuran, HBV ve HAV'a karşı aşısız 0-15 yaşlarındaki 1000 çocuktan oluşturuldu. Ayrılan serumlarda Anti HAV Total, HBsAg, Anti Hbs ve Anti Hbc Total testleri mikroelisa sistemi ile çalışıldı.

HBsAg(+) liği : <1 yaşında % 1.3, 1 - 6 yaşlarında % 3, 7 yaş üzerinde % 7 olarak saptandı, genel olarak HBsAg (+) liği ise % 4.5 olarak bulundu.

Hepatit B Marker pozitifliği (HBUM) : < 1 yaşında % 10.6, 1 - 6 yaşında % 7.2, 7 yaşın üzerinde % 24.2 olarak saptandı, genel HBUM (+) liği % 15.3 olarak bulundu.

Anti HAV Total (+) liği : < 1 yaşında % 47, 1 - 6 yaşlarında % 26, 7 yaşın üzerinde % 61 olarak saptandı, genel popülasyonda ise % 44.8 olarak bulundu.

Çocuk bakım evleri gibi toplu yaşam yerlerindeki insidans ve SED'a göre insidans ayrı ayrı hesaplandı.

0 - 1 yaş arasında maternal antikorların etkisiyle yanlış seropozitiflik olabileceğinden 1 yaş üstü olgular değerlendirildiğinde, 1 yaşından sonra gerek HBV gerekse HAV'ın seropozitifliği yaşla beraber arttığı, ayrıca çocuk bakım evleri gibi toplu yaşam yerlerinde ve SED'u kötü olanlarda, görülme sıklığının yüksek olduğu sonucuna vardık. Bu bakımdan gerekli eğitim ve aşılama çalışmaları ülkemiz koşullarında zorunludur.

KAYNAKLAR

1. Advisory Committee for Immunization Practices: Uptade on hepatitis B prevention, MMRW, 1987,36: 353
2. Akgün N, Koçak A, Tekin N, Aydoğdu S, Akgün Y. Toplu halde yaşayan çocuklarda HAV ve HBV enfeksiyon sıklığı. XXI. Ortadoğu ve Akdeniz PEDIYATRI Dernekleri Birliği Kongresi. İzmir 1993
3. Andre FE: Summary of safety and efficacy data on a yeast derivated hepatitis B vaccine, Am J Med, 1989, 87: 145.
4. Angarano G, Trotto F, Manno L, et al. Serum Ig A anti - hepatitis A virus as detected by enzyme - linked immunosorbent assay. Diagn. Microbiol. Infect Dis. 1985, 3: 521
5. Arnoğul S: Kan donörlerinde HBsAg prevelansı. İnfeksiyon Dergisi. 1: 289 - 1987
6. Baba M, Takagawa M, Kaita M, et al. Propagation of hepatitis A virus in a renal cell line JTC - 12 P 3 of cynomolgus mankey origin. Acta Viral 1993; 37, 209 - 22
7. Back E, Danielsson D, Wndqvist B. Differences in prevelence of markers in children born in Sweeden or in Turkey of Assynan immigrants. Scand J. Infect Dis.1985; 17: 147 - 150
8. Badur S: Ülkemizdeki viral hepatitlerin durumu. p: 15 - 37 in Kılıçturgay K (ed) (viral hepatit 94) 1994 - viral hepatit savaşım derneği - İST.
9. Badur S: Posttransfüzyon hepatit sorunu. Türk mikrobiyoloji Cemiyeti Derg. 21: 234, 1991

10. Badur S: Ülkemizde viral hepatitlerin durumu ve bu hastalıklar ile savaşımında karşılaşılan güçlükler. Viral Hepatitle Savaşım Derneği raporu. 3. Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi - 1991, Antalya
11. Baker BL, Di Bisceglie AM, Kaneko S et al. Determination of HBV DNA in serum using PCR: clinical significance and correlation with serological and biochemical markers. *Hepatology* 1991; 13: 632-636
12. Balık İ: Dünya'da ve Türkiye'de hepatit B epidemiyolojisi. P: 91-101 in Kılıçturgay K: "viral hepatit 94" 1994 Viral Hepatit Savaşım Derneği - İstanbul
13. Balık İ: ELİSA'da güncel durum. 7. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnf. Hast. Kongresi. 1994 - Ürgüp
14. Balisteri WF. Viral hepatitis. *Ped Clin N Am* 1988; 35: 637-663
15. Basameloh AH, Serebour F, Kazım E: Materno - fetal transmission of hepatitis. *Bin Saudi Arabia J. Infect* 1984; 8: 200-203
16. Beasley RP, Hwang LY, Stevens CE et al. Efficacy of HBIG for prevention of perinatal transmission of the HBV carrier state. Final report of a randomized double blind placebo controlled trial. *Hepatology*. 1983; 3: 135-140
17. Beasley RP, Lin CC, Hwang LY, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and HBV. A prospective study of 22.707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2: 1129-1133.
18. Bilgehan H, Bilgiç A: Karşıt gidişli immunoelktroforez ve pasif eritrosit aglutinasyonu yöntemleri ile hepatit B yüzey antijeni araştırması. XVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. Ekim 1976
19. Bilgiç A, Sezer N, Uçarcı A. İzmirli kan vericilerinde HBsAg'nin iki ayrı serolojik yöntemle araştırılması. *Ege Üniv.Tıp Fak. Derg.* 1982; 21: 717-720

20. Binn LN, Bancroft WH, Leman SM, Marchwicki RH, Le Duc JW, Trahan CT, Staley EL, Keenan CM. Preparation of a prototype inactivated hepatitis A virus vaccine from infected cell cultures. *J. Infect Dis.* 153: 740, 1986
21. Blumberg BS, Sutnick AI, Landon WT et al. Sex distribution of Australia antigen. *Arch Intern Med* 1972; 130: 231-234
22. Blumberg BS: Sex - related aspects of Hepatitis B infection and its consequences. *Publ.* 1990 pp: 3-7
23. Blum HE, Liang TJ, Galun E and Wands JR. Persistence of HBV DNA after serological recovery from HBV infection. *Hepatology* 1991; 14: 56-62
24. Carman WF, Thomas HC: Genetic variation in hepatitis B virus. *Gastroenterology* 102: 711. 1992
25. Chu CM and Liaw YF. Peripheral T-cell subsets in asymptomatic HBV carriers. *Cell Immunol* 1986; 98: 533-537
26. Colon AR. Hepatitis B. In: Colon AR (ed). *Textbook of Pediatric Hepatology.* Chicago: Year Book Med Publishers Inc 1990; pp: 81-90
27. Coşkun E, Keskin M, Şenöz Z, Önal O, Sarıdal Ü: Normal popülasyonda Total Anti HAV prevalansı. 4. Ulusal İnfeksiyon Kongresi - İzmir 1993
28. Coursaget P, Yvannet B, Bourdel C et al. HBsAg reactivity in man due to a new variant of HBV Vaccine 1990: 8: 15-17
29. Çakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S, Badur S, Çetin ET. HBsAg taşıyıcılarının aile üyelerinde hepatit B virüsü enfeksiyonu sıklığı. VIII. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresi. Kongre kitabı s: 95. Samsun 1989

30. Değertekin H, Can İ. Hepatitis B virüs infeksiyonunun okul öğrencileri arasındaki horizontal bulaşımı. *Türk J. Gastroenterohepatol.* 2: 33,1991
31. Değertekin H, Kastellioğlu F: The prevalence of HBsAg in healthy people and several liver diseases in Turkey. *Asian Med. J.* 29:125, 1986
32. Dienstag JL, Wands JR, Isselbacher KJ. Acute hepatitis. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ (ed). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (12th ed). New York: Mc Graw Hill 1991: pp 1322-1333.
33. Eddieston AL, Dixon B (eds). *Interferans in the treatment of chronic virus hepatitis.* Panine Press, 1990
34. Edwards MS. Hepatitis B serology - help in interpretation. *Ped Clin N AM* 1988; 35: 503-515
35. Ellen JO Baron, Lance R, Peterson, Sydney M, Finegol D. *Bailey and α scott's Diagnostic Microbiology.* 9th ed. Chap: 11, 127,159.
36. Ghendan Y. Whostrategy fort the global elimination of new cases of hepatitis B vaccine 1990: 8: 129-133
37. Ghendan Y. Perinatal transmission of HBV in high incidence countries. *J. Viral methods.* 1987: 17: 69-74
38. Gocke DJ. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. *Am J Med Sci* 1975; 270:49-52
39. Halluer I, Kane M, Maclay E (eds). *Eliminating Hepatitis B as an occupational hazard. Viral hepatitis prevention.* Boord Publ. 1993
40. Hollinger FB, Glombicki AP: Hepatitis A virüs, Mondell GL, Douglas RG, Bennett JE. *Principles and practice of Infectious diseases* 3th edition. 1990: pp 1204-1231

41. Hollinger FB, Dreesman GR: Immunobiology of Hepatitis Viruses. Manuel of Clinical Laboratory Immunology. ed 3, Washington DC ASM; 1986:558
42. Hollinger FB, Robinson WS, Purrell RH, Gerin JL, Tice burst J: Hepatitis B virus. In: Viral Hepatitis Biological and Clinical Features, Specific Diagnosis and Prophylaxis. New York. Raves Press. 1991,105-122
43. Hurie MB, Mast EE, Davis JP: Horizontal transmission of hepatitis B virus infection to United States - born children of Hmang refugees. Pediatrics. 89 (2) 269-273.1992
44. Hyams KC, Mosquita transmission of hepatitis B virüs. Lancet 1989: 889-893
45. İnternational Council of Nurses. Hepatitis B, 1992
46. Jakschies D, Zachoval R, Müller R et al. Strong transient expression of the type I interferon - induced MXA protein in hepatitis A, but not in acute hepatitis B and C. Hepatology, 1994;19: 857-65
47. Just M, Berger R: Reactogenicity and immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccines. Vaccine 1992: 10 (suppl 1) S: 110-113
48. Kane MA: Transmission of the hepatitis B virus in areas of low endemicity in fields Bn et al. (eds) Hepatitis B, Elsevier Sci publ. 1990, pp: 9-13
49. Kemahlı AS, Konak B, Kantaroğlu N: Bir çocuk yuvasında HBsAg ve anti HBs taraması sonuçları. Çocuk sağ. ve hast. derg.1988; 31: 111-116
50. Kopf RS, Galanbos JT: Viral hepatitis in schiff L. Diseases of the liver ed 6 Philadelphia, 1987, Lippincott
51. Krugman S. Hepatitis. Historical aspects. Am J. İnfect. Control 1989; 17: 165-167

52. Krugman S, Samuel MD, Kots L, Anne A, Gershan MD, Catherine M, Wilfort MD. Infectious Diseases of Children. Ninth. Ed. S 143-256-161, 1996
53. Krugman S, Giles JP, Hammond J: Viral hepatitis type B (MS-2 strain): Studies on active immunization, JAMA, 1971, 217: 41-45
54. Kurt H, Balık I, Özkan MŞ, Tekeli E: Gebelerde HBsAg prevalansı ve HBV taşıyıcısı annelerden yeni doğana geçişi. 11. Ulusal Inf. Hast. Kongresi. Özet kitabı. İst. Eylül 1989
55. Leman SM: Type A viral hepatitis. New developments in an old disease. N. Eng. J. Med. 1985; 313:1059
56. Liang TJ, Hasegawa K, Rimon N et al. A HBV mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. N Engl J Med 1991;324: 1705-1709
57. Linnen J, Wages J Jr, Zhang - Keck Z - Y et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion - transmissible agent. Science 1996, 271:505-508
58. Louton L, Bovier P, Althous B, Ghick R. Inactivated virasome hepatitis A vaccine. Lancet. 1994; 343; 322-446
59. Margalis HS, Alter MJ and Hadler SC. Hepatitis B evolving epidemiology and implications for control. Sem in Liv. Dis. 1991: 11; 84-90
60. Maynard JE: Hepatitis B: global importance and need for control. Vaccine 1990: 8, s: 18-20
61. Mc Mahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB et al. Hepatitis B related sequelae. Prospective study in 1400 HBsAg positive Alaska native carriers. Arch Intern Med 1990; 150: 1051-1054

62. Monges B, Remacle JP, Monges G, Payan H: Apport de la microscopie electronique das létude de serum de subject Ag Hbs positifs. Path. Biol 29: 143. 1981
63. Murray PR, Kabayash GS, Pfaller MA, Rosental KS: Medical Microbiology, London, Mosby, second. ed, 1994,709
64. Nath N, Pielech M, Dodd RY: Hepatitis associated markers in the American Red-cross blood donor population. V. Prevalence of antibodies to core antigen in three blood services regions. Vax Sang. 44: 312,1983
65. Omata M, Ehata T, Yokosuka O et al. Mutations in the precore region of HBV DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. N Engl J Med 1991; 324:1699-1704
66. Ökten A: Kronik hepatitlerin tedavisi ve interferonlar. Klin. Gelişim 1991; 4: 1247
67. Önağ A, Balıkaloğlu B, Oksel F, Vurgun N, Taneli B: Düşük doz hepatit B aşılması ve sonuçları. Viral Hepatit Dergisi. Cilt 2, Sayı 1 S:19-23, 1996
68. Öztürk M and collaborators. p53 Mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. Lancet 1991; 338: 1356-1359
69. Paykoç Z, Uzunalimoğlu Ö, Laleli Y, Soylu K: Gönüllü kan vericilerinde Anti HAV insidansı. IV. Türk Gastroenteroloji Kongresi S: 52,1981- İst.
70. Paykoç Z, Yılmaz T: Ankara'da ilkokul ve lise öğrencilerinde HBsAg oranı 1. Türk Gastroenteroloji Kongresi. Kongre kitabı S: 50, Ankara - 1974
71. Pearce N: Hepatitis B virus: the importanceof age at infection. N.Med J. 1988; 101: 788-790
72. Pınar A and Konna T: İncidence and distribution of HBsAg in Turkey. Vox Sang. 1976: 31; 67-69

73. Robinson WS: Hepatitis B virus and hepatitis delta virus in: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Principles and Practice of Infectious diseases 3th edition 1990 pp 1204-1231
74. Robinson WS, Clayton DA, Green man RL: DNA of a human hepatitis B, virus candidate, J Virol 14: 384, 1974
75. Roy C, Silverman A, Alagille D, Pediatric clinical gastroenterology. Fourth edition, 1995 p: 684-712
76. Sarver DK: Hepatitis in clinical practice. 1. Hepatitis A and B Postgrade Med 1986;79:194
77. Shafritz DA: Variants of HBV associated with fulminant liver disease. N. Engl J Med 1991; 324: 1737-1738
78. Sherlock S: The natural history of hepatitis B. Postgrad Med J 1987;63: 7-11
79. Sherlock S: Hepatitis B: the disease. Vaccine 1990; 8: S 6-8
80. Tsang T, Blei AT, O'Reilly DJ and Decker R. Clinical significance of concurrent HBsAg and antibody positivity. Dig Dis and Sciences 1986; 31: 620-624
81. Shina S, Fujino H, Uta Y et al. Relationship of HBsAg subtypes with HBeAg / anti HBe status and chronic liver disease. Part 1: Analysis of 1744 HBsAg carriers. Am J of Gastroenterol. 1991; 86: 866-871
82. Stopleton JT, Frederick J, Meyer B: Hepatitis A virus attachment to cultured cell lines. J. Infect Dis. 1991; 164: 1098
83. Stroffolini T, Mattia DD, Campagnone A: Age - specific prevalence of HBV infection among children in an endemic area in Southern Italy. Pediatr Infect. Dis J. 1990; 9: 407-410

84. Sobeslavsky O: Prevalence of hepatitis B virus infection in various countries a WHO collaborative study, 58: 621-628, 1980
85. Syndman DR: Hepatitis in pre- and post-natal period. Engl. J. Med. 1985; 313: 1398
86. Szumuness W, Price AM, Eick R: Development and distribution of hemagglutinating antibody against hepatitis B antigen in institutionalized populations, J. Infect Dis, 1978; 141: 100-104
87. Telatar H, Şimşek H: Gastrointestinal tract involvement in hepatitis B virus infection. Türkmenler Yayın Birliği. Cilt 2, 682-706, 1993
88. Theilman I, Goeser T: Interrelationships between hepatitis B virus and clinical relevance. Hepatogastroenterology. 1987; 34: 10-13
89. Tilzey A, Bonatvala JE: Hepatitis B virus infection in the elderly. Letter Br Med J. 1991; 302-1552
90. Tiollais P and Buendia MA: Hepatitis B virus. Scientific Am April 1991; 48-54
91. Tsang T, Blei AT, O'Reilly D: Hepatitis B virus infection. Clinical significance of concurrent hepatitis A virus infection. Hepatology. 1986; 31: 620-624
92. Turfan M, Arıkan E: Değişik gruplarda HBsAg ve antikorunur oranları. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi: 1987, 1-4: 28-40
93. Turhanoğlu M, Arıkan E: Hepatitis B virus infection in different groups. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi: 1987, 1-4: 28-40
94. Uzunalımoğlu Ö, Sipahi N, Soylu S: Epidemiologic analysis for ten cases of acute viral hepatitis. XIII international congress of Gastroenterology, Abstract NO: 866 Roma, 1988

95. Uzunalimoğlu Ö, Kesim E, Sipahi N, Özkan H, Dumlu E, Çetinkaya H; Soylu K, Koç Ö: A Hepatitin Türkiye'de epidemiyolojisi. XI. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi. Bursa, 1993
96. Wang JT, Wang TH, Sheu JC et al. Detection of HBV DNA by PCR in plasma of volunteer blood donors negative for HBsAg. J of Infect Dis 1991; 163: 397-399
97. Weekly Epidemiological record: Prevention of food borne Hepatitis A WHO, Geneva, 68: 25- 1993
98. Westblom UT, Gudipati S, De Rousse C, Midkiff BR, Belshe RB: Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine effect of dose and vaccination. Schedule J. Infect. Dis. 1994, 169: 996-100