



T.C.

**SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HASTANESİNE BAŞVURAN HASTALARDA HEPATİT A
SEROPREVALANSI ve EPİDEMİYOLOJİK VERİLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

MURAT SAĞLAM

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

SIVAS-2019

T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HASTANESİNE BAŞVURAN HASTALARDA HEPATİT A
SEROPREVALANSI ve EPİDEMİYOLOJİK VERİLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

MURAT SAĞLAM

YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. CEM ÇELİK

SİVAS-2019

“Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Başvuran Hastalarda Hepatit A Seroprevalansı ve Epidemiyolojik Verilerin Değerlendirilmesi” adlı yüksek lisans tezi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalında yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof.Dr.Ömer POYRAZ

Üye

Prof.Dr.Mustafa YILMAZ

Üye(Danışman)

Doç.Dr.Cem ÇELİK

ONAY

Bu tez çalışması, 21.06.2019 tarihinde Enstitü Yönetim Kurulu tarafından belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Zübeyde AKIN POLAT
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MÜDÜRÜ

Bu tez, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır.



Yeğenlerim; Ozan Evren, Yusuf Eren ve Baybars Tolun'a...

TEŐEKKÖR

Yüksek lisans eğitiminin boyunca destek ve bilgisini esirgemeyen, bana her konuda yol gösteren, yardımcı olan danışman hocam Doç. Dr. Cem ÇELİK'e, istatistiksel değerlendirmelerde ilgi ve emeğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Zinet ÇINAR'a ve desteklerinden dolayı Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.



ÖZET

SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİNE BAŞVURAN HASTALARDA HEPATİT A SEROPREVALANSI ve EPİDEMİYOLOJİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Murat SAĞLAM

Yüksek Lisans Tezi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Cem ÇELİK

2019, 96 sayfa

Etkeni HAV olan hepatit A, viral hepatitler içinde en sık görülen hepatit çeşididir. Yaş ilerledikçe hastalık semptomları belirginleşir ve komplikasyon riski artar. Hepatit A görülme sıklığı ve virüs ile karşılaşma yaşı coğrafik farklılıklar, eğitim seviyesi, hijyen-sanitasyon koşulları ve sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi ile doğrudan ilişkilidir. Toplumun gelişmişlik seviyesindeki artış enfeksiyon sıklığını azaltsa da virüsle teması ileri yaşlara kaydırarak toplumda enfeksiyona duyarlı bir kesimin oluşmasına neden olmuştur. Bu nedenle hepatit A ile ilgili koruyucu önlemleri belirlemek için, hastalığın toplumdaki prevalansının tespiti ve prevalansta zaman içinde oluşan değişimin belirlenmesi çok önemlidir. Çalışmamızda Sivas yöresinde HAV seroprevalansını belirlemek ve yıllar içinde prevalansta oluşan değişimi değerlendirmek, cinsiyet, yaş ve yerleşim yeri gibi demografik verilerin prevalans üzerindeki etkisini görmek, elde edilen verilerin epidemiyolojik değerlendirmelerine bağlı olarak korunmada alınacak tedbirler için öneride bulunmak ve mevcut tedbirlerin etkinliğini ölçmek amaçlanmıştır.

Kesitsel nitelikteki araştırmada, 2008-2017 yılları arasındaki 10 yıllık süreçte Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında ELİSA yöntemiyle çalışılan HAV tanı testleri retrospektif olarak tarandı. Araştırmada 10550 anti-HAV IgG test sonucu ve 11028 anti-HAV IgM test sonucu değerlendirildi. Veri analizinde khi-kare testi ve fisher kesin khi-kare testi kullanıldı, $p < 0.05$ önemli kabul edildi.

Çalışmada 10550 hastada anti-HAV IgG seropozitifliği % 75.3 oranında bulunurken, 11028 hastada anti-HAV IgM pozitifliği % 2.7 oranında bulunmuştur (aralık=0-98 yaş). Cinsiyetler arasında anti-HAV IgG ve anti-HAV IgM pozitifliği açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Yaş arttıkça diğer çalışmalarla

uyumlu olarak ilimizde de anti-HAV IgG seropozitifliğinin arttığı gözlenmiştir: 0-10 yaş grubunda seropozitiflik % 36.5 iken sonraki yaşlarda artarak 31 yaş ve üzerinde % 90'ın üzerine çıkmıştır (p<0.05). Anti-HAV IgM pozitifliği 0-10, 11-20 ve 21-30 yaş grubunda sırasıyla % 4.9, % 6.8 ve % 3.1 oranındayken 31 yaş ve sonrasında düşmüştür (p<0.05). Anti-HAV IgG seropozitifliği 2008-2017 yılları arasında sırasıyla: % 73.1, % 70.8, % 69.8, % 74.1, % 78.6, % 72.7, % 74.7, % 77, % 78.5, % 80.2 oranında bulunmuştur; 2009 ve 2010 yıllarında düşük olan seropozitiflik artarak 2016 ve 2017 yıllarında en yüksek değerine ulaşmıştır (p<0.05). Anti-HAV IgM pozitifliği 2008-2017 yılları arasında sırasıyla: % 9.7, % 4.5, % 3.1, % 6.2, % 3, % 1.5, % 0.2, % 0.3, % 0.3, % 0.4 olarak tespit edilmiştir; 2008, 2009, 2011 yıllarında yüksek olan pozitiflik yıllar içinde azalarak % 1'in altına inmiştir (p<0.05). Anti-HAV IgG ve anti-HAV IgM şehir merkezi dışında yaşayan bireylerde, şehir merkezinde yaşayan bireylere göre yüksek bulunmuştur (p<0.05).

Sonuç olarak ilimiz ve çevresinde hijyen şartları ve sosyoekonomik düzeydeki gelişmeye bağlı olarak virüs bulaşı azalmış ve hastalıkla karşılaşma ileri yaşlara kaymıştır. Bu değişim semptomatik enfeksiyona yatkın duyarlı birey sayısını artırmaktadır. Bu kesimi korumak için gıda-suda hijyen artırılırken altyapı düzeltilmeli, gerekli durumlarda aşılama politikaları uygulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Sivas, HAV seroprevalansı, Anti-HAV IgG, Anti-HAV IgM, ELISA

ABSTRACT

THE EVALUATION OF HEPATITIS A SEROPREVALANCE AND EPIDEMIOLOGICAL DATA IN PATIENTS ADMITTED TO SİVAS CUMHURİYET UNIVERSITY MEDICAL FACULTY HOSPITAL

Murat SAĞLAM

Master Thesis

Department of Medical Microbiology

Advisor: Associate Professor Cem ÇELİK

2019, 96 pages

Hepatitis A, the causative agent of HAV, is the most common form of hepatitis in viral hepatitis. The symptoms of the disease become more pronounced and the risk of complications increases as the age increases. The incidence of hepatitis A and the age of encountering viruses are directly related to geographic differences, education level, hygiene-sanitation conditions and socioeconomic development level. The increase in the level of development of the society has reduced the frequency of infection, but it has shifted the contact with the virus to the elderly and caused an infection-sensitive segment in the society. For this reason, it is very important to determine the prevalence of the disease in the community and to determine the change in prevalence over time to determine the protective measures related to hepatitis A. In this study, it was aimed to determine the seroprevalence of HAV in the Sivas Region and to evaluate the changes in prevalence over the years, to determine the effect of demographic data on prevalence, such as gender, age and location, and to suggest the measures to be taken in protection due to the epidemiological evaluations of the data obtained and to assess the competence of the current measures.

In this cross-sectional study, the air diagnostic tests that were performed by Elisa method in Sivas University microbiology laboratory were retrospectively screened for 10 years between 2008 and 2017. In the study, 10550 anti-HAV IgG test result and 11028 anti-HAV IgM test result were evaluated. Chi-square test and fisher exact chi-square test were used for data analysis, $p < 0.05$ was considered significant.

Anti-HAV IgG seropositivity was found to be 75.3% in 10550 patients and anti-HAV IgM positivity was found in 2.7% in 11028 patients (range = 0-98 years). There was no significant difference between the sexes in terms of anti-HAV IgG and anti-HAV

IgM positivity ($p > 0.05$). Anti-HAV IgG seropositivity was observed to be increased in our city in line with the other studies; the seropositivity in the 0-10 age group increased by 36.5% in the later years and increased above 90% in the age of 31 years and older ($p < 0.05$). Anti-HAV IgM positivity was found to be 4.9%, 6.8% and 3.1% in 0-10, 11-20 and 21-30 age group respectively and decreased in 31 years and later ($p < 0.05$). Anti-HAV IgG seropositivity was found to be 73.1%, 70.8%, 69.8%, 74.1%, 78.6%, 72.7%, 74.7%, 77%, 78.5%, 80.2% between 2008-2017, respectively; Seropositivity, which was low in 2009 and 2010, increased to the highest level in 2016 and 2017 ($p < 0.05$). Anti-HAV IgM positivity was found to be 9.7%, 4.5%, 3.1%, 6.2%, 3%, 1.5%, 0.2%, 0.3%, 0.3%, 0.4% between 2008 and 2017, respectively; In 2008, 2009, 2011, the high positivity decreased over the years and fell below 1% ($p < 0.05$). Anti-HAV IgG and anti-HAV IgM were found to be higher in individuals who live outside the city center than those who live in the city center ($p < 0.05$).

As a result, due to the hygienic conditions and socioeconomic level in our province, virus transmission has decreased and the disease has changed to older ages. This change increases the number of susceptible individuals predisposed to symptomatic infection. In order to protect this sector, the infrastructure should be improved while increasing hygiene in food- water and vaccination policies should be applied where necessary.

Key words: Sivas, HAV seroprevalence, Anti-HAV IgG, Anti-HAV IgM, ELISA

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
İÇ KAPAK	i
ONAY	ii
YÖNERGE	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
SİMGELER DİZİNİ	xiv
KISALTMALAR DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi.....	1
1.2. Araştırmanın Amacı.....	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Viral Hepatitler.....	3
2.2. Hepatit A Virüsü (HAV).....	3
2.3. Hepatit A Bulaş Yolları.....	11
2.4. Risk Grupları.....	13
2.5. Hepatit A Virüs Epidemiyolojisi.....	14
2.6. Hepatit A Patogenezi.....	20
2.7. Hepatit A'da Klinik Bulgular.....	23
2.8. Hepatit A'da Tanı.....	27
2.8.1 HAV Laboratuvar Bulguları.....	27
2.8.1.1. Genel Laboratuvar Bulguları.....	27
2.8.1.2. Karaciğer Hasarına Bağlı Olan Bulgular.....	28
2.8.1.3. Etken Virüse Özgül Bulgular.....	29
2.9. Hepatit A'da Tedavi.....	32
2.10. Hepatit A'da Korunma ve Bağışıklama.....	33
2.10.1. Genel Önlemler.....	33
2.10.2. Hepatit A'da Bağışıklama (İmmünizasyon).....	34
2.10.2.1. Pasif İmmünizasyon.....	34
2.10.2.2. Aktif İmmünizasyon.....	36
2.10.2.2.1. İnaktif Aşılar.....	40
2.10.2.2.2. Attenuue Aşılar.....	42
2.10.2.2.3. Kombine Aşılar.....	43
3. GEREÇ ve YÖNTEM	46
3.1. Araştırmanın Tipi.....	46
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer, Özellikleri, Biyolojik Prosedürü ve Yöntemi.....	46
3.3. Araştırmanın Evreni.....	48
3.4. Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler.....	48

3.5. Verilerin Toplanması.....	48
3.6. Verilerin Değerlendirilmesi.....	48
3.7. Araştırmanın Etik Yönu.....	48
4. BULGULAR.....	49
5. TARTIşMA.....	59
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	79
6.1. Sonuçlar.....	79
6.2. Öneriler.....	80
7. KAYNAKLAR.....	81
EKLER.....	94
EK 1. Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı Kurul Karar Formu	94
ÖZGEÇMİş.....	96

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Elektron Mikroskopunda HAV Görüntüsü	4
Şekil 2: Hepatit A Virüsünün Genel Yapısı	5
Şekil 3: HAV Genom Organizasyonu	6
Şekil 4: HAV Virionu ve Genom Ekspresyonu	7
Şekil 5: HAV'da genomik translasyon sonrası meydana gelen protein modifikasyonları	8
Şekil 6: HAV yaşam siklusu	9
Şekil 7: Dünyada HAV Endemisitesi	16
Şekil 8: İsrail'de 1-4 Yaş Arasındaki Çocuklarda 1993-2004 Yılları Arasında HAV İnsidansındaki Değişim	17
Şekil 9: ABD'de 1982-2015 Yılları Arasında HAV İnsidansındaki Değişim	18
Şekil 10: 1990-2015 Yılları Arasında Türkiye'deki HAV İnsidansı	20
Şekil 11: Krioelektron Mikroskopunda Görülen HAV Yüzey Yapısı ...	22
Şekil 12: Akut Hepatit A Karaciğer Kesitinde Portal ve Periportal Bölgelerde Enflamasyon	26
Şekil 13: HAV Enfeksiyonunda Klinik Bulgular ve Serolojik Süreç	31
Şekil 14: Sağlık Bakanlığı Çocukluk Dönemi Aşı Takvimi	38
Şekil 15: HAV Tanı Testlerinin 2008-2017 Yılları Arasındaki Dağılımı	49
Şekil 16: 2008-2017 Yılları Arasında Cinsiyete Bağlı Anti-HAV IgG Test Sonuçları	50
Şekil 17: 2008-2017 Yılları Arasında Yaş Gruplarına Bağlı Anti-HAV IgG Test Sonuçları	51
Şekil 18: 2008-2017 Arasındaki Yıllarda Anti-HAV IgG Test Sonuçları...	53
Şekil 19: 2008-2017 Yılları Arasında Yerleşim yerine Göre Anti-HAV IgG Test Sonuçları	54
Şekil 20: 2008-2017 Yılları Arasında Cinsiyete Bağlı Anti-HAV IgM Test Sonuçları	55

Şekil 21: 2008-2017 Yılları Arasında Yaş Gruplarına Bağlı Anti-HAV IgM Test Sonuçları	56
Şekil 22: 2008-2017 Arasındaki Yıllarda Anti-HAV IgM Test Sonuçları.....	57
Şekil 23: 2008-2017 Yılları Arasında Yerleşim Yerine Göre Anti-HAV IgM Test Sonuçları	58
Şekil 24: Yaş Gruplarında Anti-HAV IgG ve Anti-HAV IgM Pozitifliği Arasındaki İlişki	75



TABLÖLAR

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Hepatotropik Virüslerin Genel Özellikleri	3
Tablo 2: HAV Proteinleri ve Fonksiyonları	7
Tablo 3: Akut Viral Hepatit A Vakalarında Karaciğer Hasarını Gösteren Biyokimyasal Değerler.....	29
Tablo 4: Hepatit A Aşılı Doz ve Uygulama Şeması	44
Tablo 5: HAV Tanı Testlerinin 2008-2017 Yılları Arasındaki Dağılımı.....	49
Tablo 6: Cinsiyete Göre 2008-2017 Yılları Arasındaki Anti-HAV IgG Test Sonuçlarının Karşılaştırılması	50
Tablo 7: Yaş Gruplarına Göre 2008-2017 Yılları Arasındaki Anti-HAV IgG Test Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	51
Tablo 8: Yıllara Göre 2008-2017 Yılları Arasındaki Anti-HAV IgG Test Sonuçlarının Karşılaştırılması	52
Tablo 9: Yerleşim Yerine Göre 2008-2017 Yılları Arasındaki Anti-HAV IgG Test Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	53
Tablo 10: Cinsiyete Göre 2008-2017 Yılları Arasındaki Anti-HAV IgM Test Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	54
Tablo 11: Yaş Gruplarına Göre 2008-2017 Yılları Arasındaki Anti-HAV IgM Test Sonuçlarının Karşılaştırılması	56
Tablo 12: Yıllara Göre 2008-2017 Yılları Arasındaki Anti-HAV IgM Test Sonuçlarının Karşılaştırılması	57
Tablo 13: Yerleşim Yerine Göre 2008-2017 Yılları Arasındaki Anti-HAV IgM Test Sonuçlarının Karşılaştırılması	58

SİMGELER

°C	Santigrat Derece
kb	Kilobaz
kg	Kilogram
mg	Miligram
ml	Mililitre



KISALTMALAR

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
ASGPR	Asialoglikoprotein Reseptör
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CD+8 T	Sitotoksik T Hücreleri
CMV	Sitomegalovirüs
EBV	Ebstein-Barr Virüsü
FDA	Food and Drug Administration
GGT	Gamma Glutamil Transferaz
HAV	Hepatit A Virüsü
HAVcr-1	Hepatit A Virüs Hücresel Reseptör 1
HAV IgG	Hepatit A Virüs İmmüoglobulin G
HAV IgM	Hepatit A Virüs İmmüoglobulin M
HAV IgA	Hepatit A Virüs İmmüoglobulin A
HSV	Herpes Simpleks Virüs
HIV	İnsan İmmün Yetersizliği Virüsü
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
INR	International Normalized Ratio
ISG	İmmün Serum Globulin
PCR	Polymerase Chain Reaction
pro	Proteaz
RT	Revers Transkriptaz
TNFα	Tümör Nekroz Faktör α
UHT	Ultra High Temperature
VP	Virion Proteinleri
VZV	Varisella-Zoster Virüsü
WHO	World Health Organization

1. GİRİŞ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Viral hepatitler, tüm dünyada yaygın şekilde görülen enfeksiyon hastalıklarıdır ve özellikle ülkemizin de dahil olduğu gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir sağlık sorunu olarak önemini korumaktadır. Etkeni Hepatit A virüsü (HAV) olan ve primer olarak çocukluk çağında görülen Hepatit A, çok sık görülen bir enfeksiyon hastalığıdır. Çocukluk çağında asemptomatik olarak geçirme oranı yüksek iken yaş arttıkça semptomatik seyir sıklığı ve fulminan hepatit gibi komplikasyonların görülme durumu artar [1-3]. HAV enfeksiyonları kronikleşmediği için; insanlar tarafından ciddi bir hastalık olarak algılanmasa da en yaygın viral hepatit türü olarak önemli mortalite ve morbidite kaynağıdır [4]. Dünya nüfusunun neredeyse % 90'ı HAV ile enfekte olmuştur [5]. Her yıl yaklaşık 1,5 milyon vaka bildirilse de sero-epidemiolojik çalışmalara göre tanımlanmamış hastalık ve bildirilmemiş vakalara bağlı olarak yılda on milyonlarca kişinin virüs ile enfekte olduğu düşünülmektedir [6]. Bu duruma bağlı olarak HAV, etkili bir aşı bulunmasına rağmen akut hepatite kaynak teşkil eden önemli bir viral patojen olmaya devam etmektedir [7].

Hepatit A seroprevalansı ülkeden ülkeye hatta aynı ülkede bölgeden bölgeye farklılık göstermektedir. Yaş artışı seroprevalans artışını da beraberinde getirmektedir [8]. Hepatit A özellikle hijyen ve sanitasyon şartlarının yetersiz olduğu, su kaynakları ve kanalizasyon şartları kötü olan sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda çocuklar başta olmak üzere sık görülmektedir. Hijyen şartlarının iyi olduğu ekonomik düzeyi yüksek toplumlarda ise enfeksiyon ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır [8-11].

Ülkemiz HAV enfeksiyonu açısından orta endemik bölgede yer almakla birlikte HAV ile karşılaşma yaşı ve seroprevalans; eğitim seviyesine, hijyen-sanitasyon durumuna, enfeksiyon bölgesinin sosyoekonomik şartlarına göre büyük farklılıklar göstermektedir [12,13]. Belirli aralıklarla farklı toplumlarda yapılan prevalans araştırmaları, toplumun gelişmişlik seviyesi ile orantılı olarak HAV ile karşılaşma yaşının ileri yaşlara kaydığını göstermektedir [1,2]. Hijyen şartlarında ve yaşam koşullarında yaşanan iyileşme, toplumdaki birincil bulaş kaynağı olan çocuklarda enfeksiyon sıklığını azaltmakla birlikte semptomatik hastalık için duyarlı yetişkin birey sayısını artırmaktadır

[14]. Morbidite ve mortalitesi yaşla orantılı olarak artan viral enfeksiyon; erişkinlerde ciddi tedavi giderlerine ve iş gücü kaybına sebep olabilmektedir. Bu durum enfeksiyona duyarlı ve komplikasyonlara açık olan büyük bir erişkin kesime sahip orta ve düşük endemisite bölgeleri için ciddi bir sağlık problemidir [15].

HAV tek serotipe sahip olduğu için hastalığın bir kez geçirilmesi bağışıklık oluşturmaktadır; kan serumunda anti-HAV IgM antikor varlığı akut enfeksiyonu gösterirken, bağışıklık göstergesi viral antijene karşı oluşan IgG tipi antikorlarıdır. Prevalans çalışmalarında kan serumunda anti-HAV IgG antikor varlığının tespiti yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir [1,16].

Toplumda hepatit A gibi geniş kitleleri etkileyen, önemli morbidite ve mortalite sebebi bu hastalıkla ilgili koruyucu önlemleri belirlemek için, hastalığın o toplumdaki prevalansının tespiti ve yıllar içindeki değişimin belirlenmesi çok önemlidir [1].

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada, Sivas yöresinde hepatit A seroprevalansını belirleyerek yıllar içindeki değişimini değerlendirmek, elde edilen verileri hepatit A açısından orta endemisite bölgesinde kabul edilen ülkemizin diğer bölgeleriyle karşılaştırmak, bu epidemiyolojik değerlendirmelere bağlı olarak korunmada alınacak tedbirler için öneride bulunmak ve mevcut korunma tedbirlerinin yetkinliğini ölçmek amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Viral Hepatitler

Hepatit, tüm hepatositler üzerinde etkili olan, hepatoselüler hasarlanma ile karakterize karaciğerin iltihabi hastalığıdır [17].

Akut hepatit, hepatosit nekrozu ve karaciğer inflamasyonu ile süren bir tablo oluşturur. Altı aydan kısa süreli olması ve sıklıkla tam iyileşme ile sonuçlanması önemli klinik özelliklerindedir. Akut hepatitte en büyük neden viral hepatitlerdir. Profilaksi, tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen, viral hepatitler tüm dünyada hala mortalite ve morbidite sebebidir [2,18,19].

Hepatotropik virüsler sırasıyla hepatit A, B, C, D, E ve G virüsleri olarak adlandırılmıştır. Bu virüsler içinde sadece HBV, deoksiribonükleik asit (DNA) taşır. Hepatotropik virüslerin genel özellikleri tablo 1’de verilmiştir. Ayrıca herpes simpleks virüs (HSV), sitomegalovirüs (CMV), Epstein- Barr virüs (EBV), varisella-zoster virüs (VZV), insan immün yetersizliği virüsü (HIV), rubella, adenovirüsler, enterovirüsler, parvovirus B19 ve arbovirüsleri içeren pek çok virüs, çoklu sistem hastalığının komponenti olarak hepatite neden olabilmektedir [2].

Tablo 1:Hepatotropik Virüslerin Genel Özellikleri

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV	HGV
Nükleik asit	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	RNA
Kuluçka Süresi (Ort.)	30 gün	100-120 gün	7-9 hafta	2-4 ay	40 gün	?
Perkütan bulaş	Nadir	Sık	Yok	Yok	Sık	Yok
Fekal-oral bulaş	Sık	Yok	Yok	Yok	Sık	Yok
Cinsel yol ile bulaş	Nadir	Sık	Nadir	Nadir	Nadir	Nadir
Kronik enfeksiyon	Yok	Evet	Evet	Evet	Yok	Evet
Fulminan hastalık	Nadir	Evet	Nadir	Evet	Nadir	?

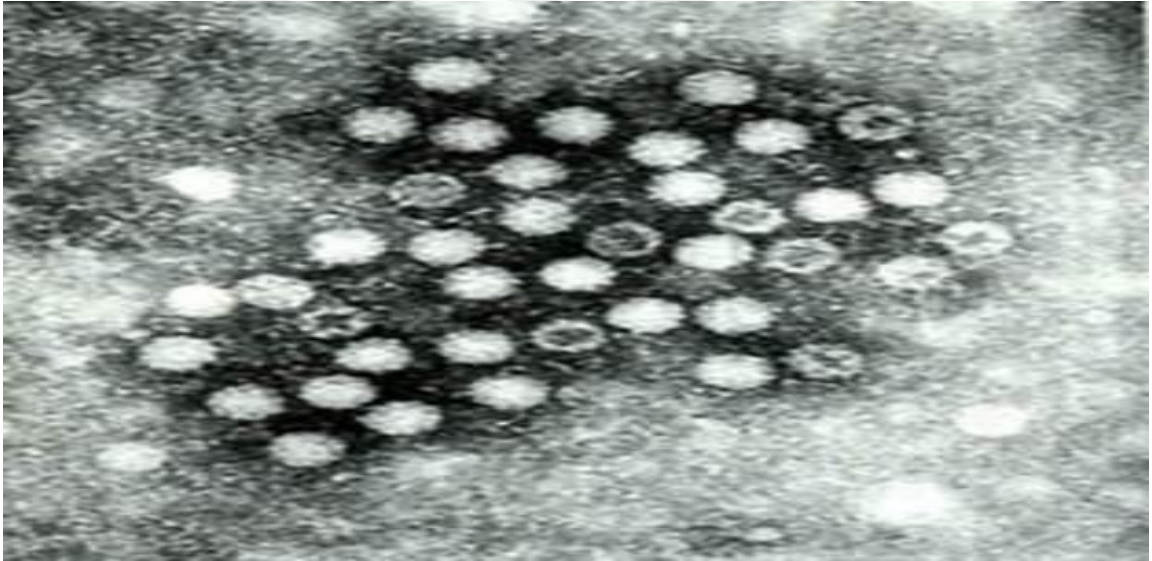
2.2. Hepatit A Virüsü (HAV)

A tipi hepatit, HAV’ın neden olduğu karaciğer inflamasyonu ile karakterize bir enfeksiyon hastalığıdır. HAV, diğer dokuları enfekte etme yeteneğine sahip olsa da klinik görünüm karaciğer enflamasyonuna bağlıdır. Hastalık asemptomatik hepatitten fulminan hepatite kadar farklı akut hepatit formlarına sahip olup kronikleşme görülmez. Hippocrates tarafından “epidemik sarılık” şeklinde tanımlanmış olan HAV enfeksiyonu,

çoğunlukla virüsle kontamine olmuş gıda, su ve kirli eller yoluyla fekal-oral olarak bulaşır [20-22].

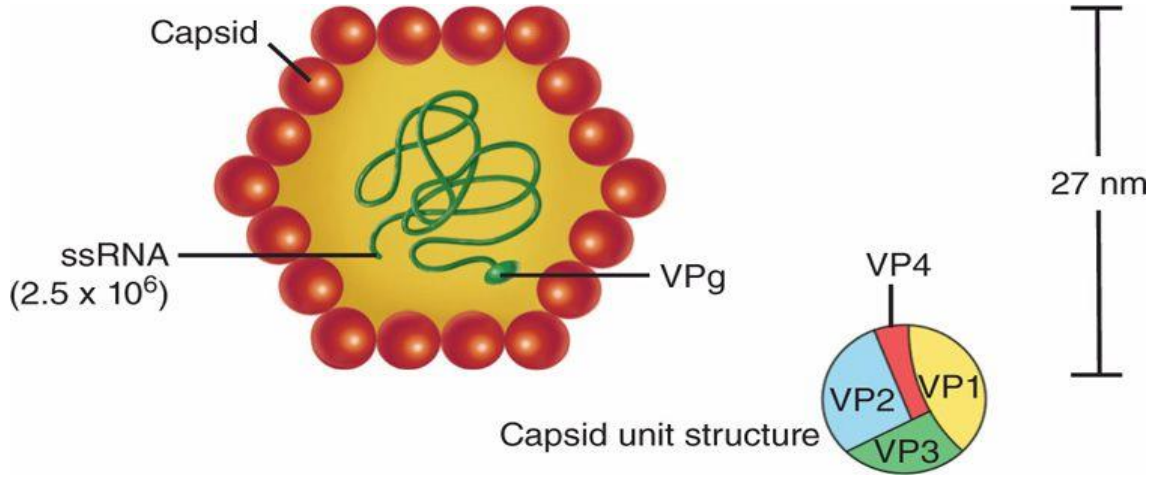
HAV picornaviridae ailesinde bulunan zarfsız, tek sarmallı RNA virüsüdür. Picornaviridae ailesi; Enterovirüs, Rhinovirüs, Aphovirüs ve Hepatovirüs cinslerini içermektedir. HAV, hepatovirüs cinsini oluşturan tek üyedir (Şekil 1). HAV 1980 yıllarında ilk olarak enterovirüs tip 72 olarak sınıflandırılmış fakat daha sonra ortam şartlarına karşı direnç farklılıkları, genom ve protein yapısının belirlenmesi ile sadece kendisinin üye olduğu hepatovirüs cinsi oluşturulmuştur. HAV'ı diğer picornaviridae üyelerinden ayıran özellikler şunlardır:

- Nükleotid ve aminoasit dizilimindeki farklılık,
- Hücre kültürlerine uyum zorluğu, sitopatik etki göstermeden yavaş çoğalması,
- İnsanlarda genotipler arasında antijenik varyasyonlar olsa da antijenik olarak tek serotipe sahip olması,
- Tek bir nötralizasyon bölümü taşıması,
- Enteroviral-spesifik monoklonal antikorlarla reaksiyona girmemesidir [23].



Şekil 1. Elektron mikroskobunda HAV görüntüsü [24].

Hepatit A virionu tekrarlayan dört yapıtaşından oluşan kapsid ve 27-28 nm büyüklüğünde lineer, pozitif polariteli tek zincirli, 7478 bazlık (HM175 suşu) 7,5 kb uzunluğunda bir RNA genomuna sahip zarfsız ve ikozahedral simetrik bir virüstür (Şekil 2) [13,23,25,26].



Şekil 2. Hepatit A virüsünün genel yapısı [27].

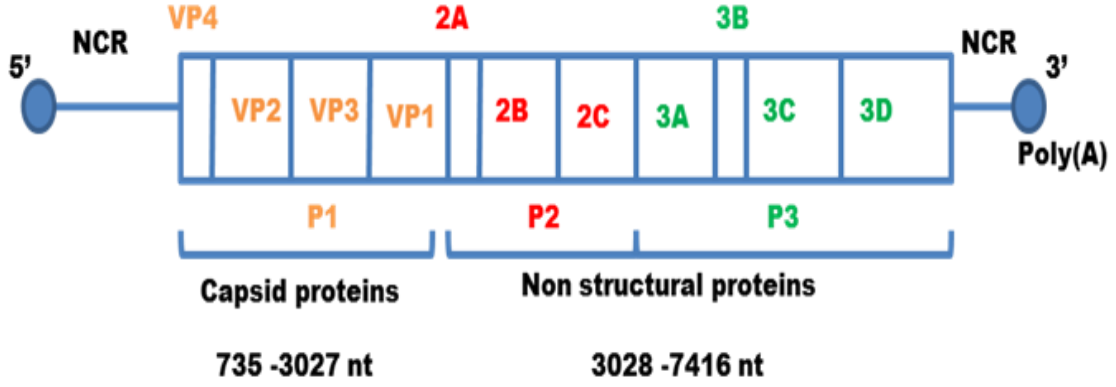
Virüs ile enfekte olmuş hücrelerde yapılan çalışmalarda 3 çeşit intakt antijenik HAV tanımlanmıştır:

- VP1, VP2, VP3 ve muhtemelen VP4 proteinlerinden oluşmuş kapsid içerisinde viral RNA içeren virionlar,
- VP1, VP0 ve VP3 proteinleri ve viral RNA içeren provirionlar ya da olgunlaşmamış virionlar,
- Provirionlar ile aynı kapsid yapısına sahip olan, viral RNA içermeyen prokapsidler [28,29].

Genomun nükleotid sekans analizi yapıldığında yapısal organizasyon diğer pikornavirüslere benzese de G+C oranı (% 38) düşüktür [26].

HAV'ın c.DNA sekans analizleri ile yapılan genom incelemesinde diğer pikarnovirüslere benzer şekilde birbirini takip eden üç bölge (Şekil 3) tanımlanmıştır:

- Genomun % 10'unu oluşturan 5' noncoding bölgesi (5' NCR),
- Kapsid protein sentezinde görevli P1 ve yapısal olmayan proteinlerin sentezinde görevli P2 ve P3'ten oluşan 2227 aminoasitlik polipeptid kodlayan open reading frame (ORF),
- Poly A kuyruğu ile son bulan kısa 3' noncoding bölgesi (3' NCR) [26].



Şekil 3. HAV genom organizasyonu [30].

Çeşitli suşlar arasında en çok benzerlik gösteren kodlanmayan 5' NCR bölgesi, bir başlık bölgesi “cap structure” taşımayıp bu bölge yerini genoma kovalent bağlanan pikornovirüsler için tipik VPg isimli proteine bırakmıştır. VPg proteininde bulunan iç ribozomal giriş alanı (IRES), transaktin faktörler aracılığıyla 40S ribozom alt ünitesinin herhangi bir AUG kodonundan translasyonu başlatmasını sağlar. Ancak HAV ‘daki IRES diğer pikornovirüslerdekine oranla translasyonda daha az etkindir. Bu durumun virüsün hücre kültüründe ve diğer canlılarda sitopatik etkiye neden olmadan yavaş üremesinin nedeni olduğu düşünülmektedir. Genelde IRES’in, P3 bölgesinden kodlanan 3C^{pro} tarafından translasyonel modifikasyonlarla kesimi yapılan 4 yapısal ve 7 yapısal olmayan protein için bir polipeptin sentezi başlattığı kabul edilmektedir (Tablo 2). IRES’in noktasal mutasyonları viral protein sentezi, doku tropizmi, virulans gibi bazı fenotipik özellikler üzerinde etkilidir [23,26,29,31].

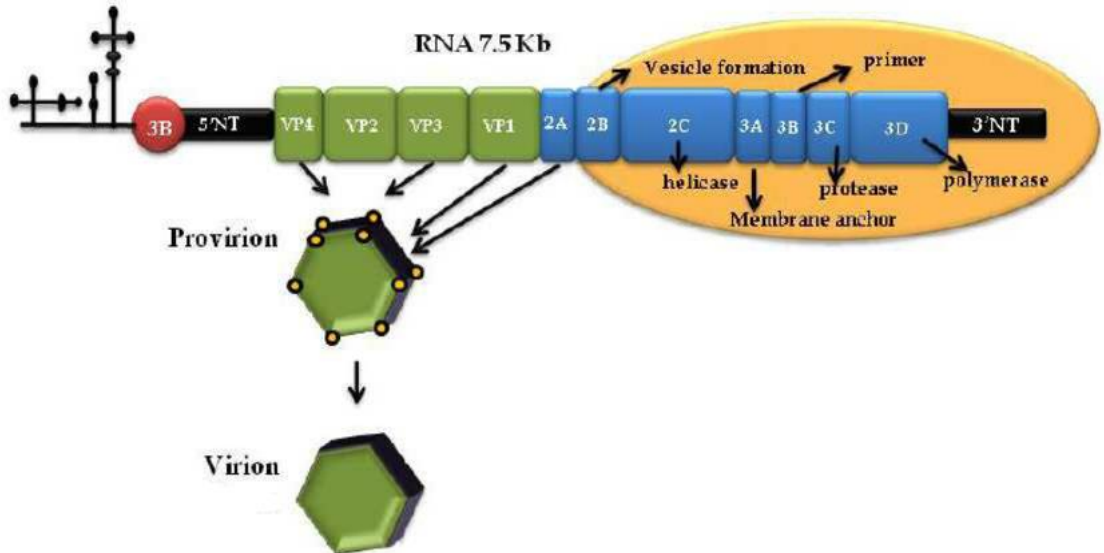
5' uç, UU bazları ile başlayıp translasyon başlangıç kodonu (AUG) ile son bulan ek 732 bazlık dizilim ile devam eder, AUG kodonu 6681 bazlık ORF gen bölgesinin başlangıç kodonudur. Genomun 735. ya da 741. nükleotidiyle başlayan transkripsiyonu sonucunda prekürsör proteinler oluşur. Prekürsör polipeptidin proteazlarla kesilmesi ile P1 bölgesinden kodlanan virion proteinleri (VP) enfekte virüsün kapsid proteinleridir. VP1, VP2, VP3 ve VP4 olarak adlandırılan bu dört protein birbirleriyle farklı bağ konfigürasyonları yaparak virüsün ikozahedral görünümünü sağlarlar. En küçük kapsid peptidi olan VP4; provirion-virion maturasyon sürecinde oluşmaktadır; deneysel olarak virion komponentlerinde tek başına tespit edilememiştir. Pentamerlerin boş kapside bağlanabilmesi için VP4 gerekliliğinden bahsedilse de, bazı çalışmalarda VP4 olmadan da boş kapsid oluşumu gözlenmiştir. Yapısal proteinler üzerinde antikoru bağlayan antijenik epitoplarda bulunmaktadır. P2 ve P3 bölgesinden kodlanan polipeptid kısmından

ise yapısal olmayan proteinler oluşur (Şekil 4). Yapısal olmayan proteinler virüs replikasyonu sırasında görev alan enzim ve proteinleri oluşturmaktadır. 5' ucundan 3' ucuna okunma sırasına göre P1, P2 ve P3 gen bölgesi proteinleri sırasıyla 1A, 1B, 1C, 2A, 2B, 2C gibi prekürsör bölgelere göre adlandırılmaktadır [23,26,29,31].

Tablo 2. HAV proteinleri ve fonksiyonları [29,32].

Genom Bölgesi	Protein Adı	Protein İşlevi
P1	VP1 (1D), VP2 (1B), VP3 (1C), VP4 (1A)	Kapsidin ana bileşeni olan proteinler
P2	2A	Yapısal Protein
	2B	Virüs replikasyon kompleksi için membran bağlayıcı protein
	2C	Kapsid yapımı, virion kılıf ayrılması, RNA sentezi gibi mekanizmalarda ATPaz ve helikaz görevi
P3	3A	Virüs replikasyon kompleksi oluşumu için membran sabitleyici protein
	3B (VPg)	RNA sentezi başlangıcı için primer görevi
	3C ^{pro}	Kimotripsin benzeri sistein proteaz
	3D	RNA bağımlı RNA polimeraz

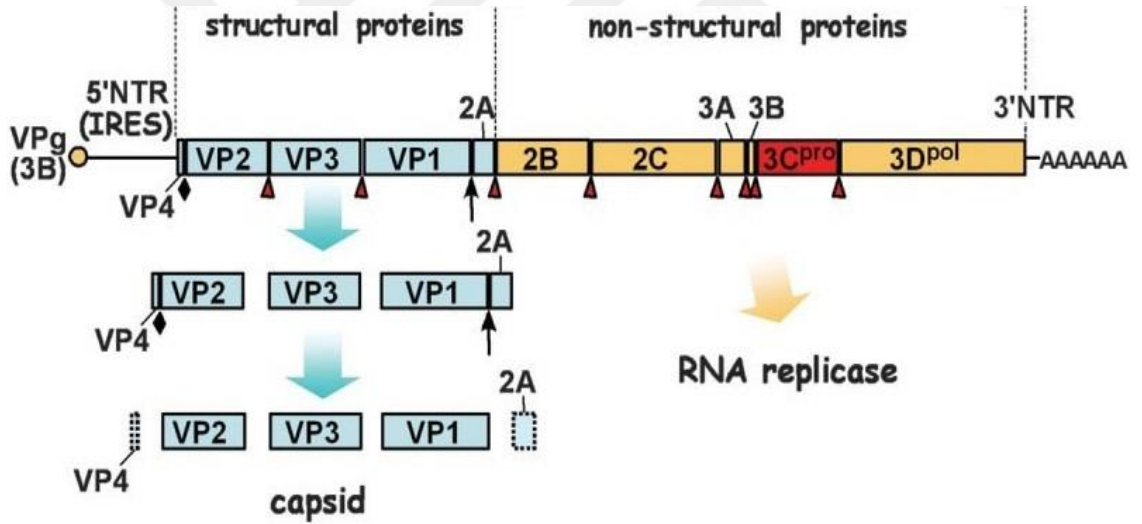
3' NCR bölgesi ise 63 nükleotide sahiptir ve bu nükleotidlerin sonuna "poly A" kuyruğu yerleşmiştir [23,26].



Şekil 4. HAV virionu ve genom ekspresyonu [29,33].

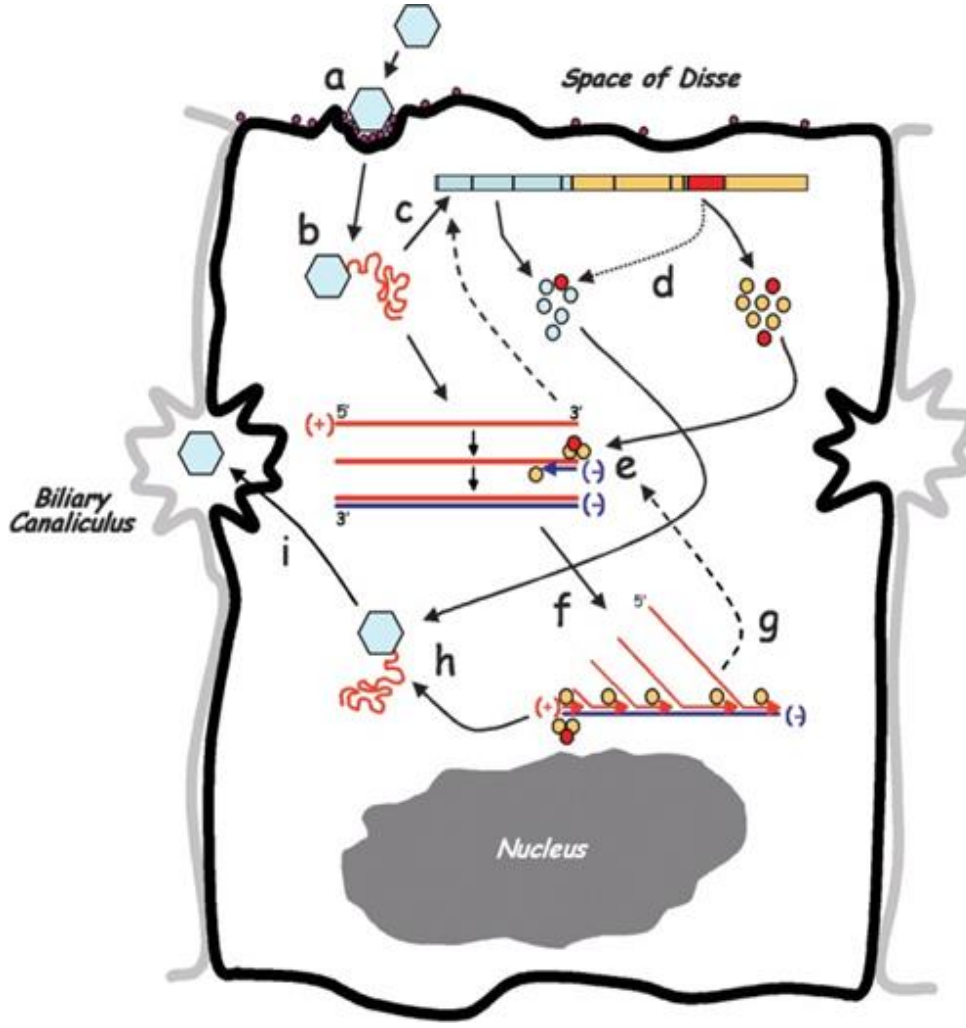
Oral yol ile vücuda giren HAV mide asidinin düşük pH'ına dayanıklıdır. Gastrointestinal mukozadan kana geçerek hepatositlere ve kuppfer hücrelerine ulaşır.

Hücre yüzeyinde HAVcr-1 gibi spesifik reseptörlere bağlanan virüs, hepatosit içine reseptör bağımlı endositoz yoluyla girer ve virüsün genomu kılıfından ayrılır. RNA genomu, bir yandan viral protein translasyonunu yaparken ayrıca ara replikasyon ürünlerinin transkripsiyonunda kalıp olur. Viral mRNA'nın translasyon ürünü olan polipeptit, proteaz 3C^{pro} tarafından bir dizi parçalanmaya uğrar (Şekil 5). Hücre sitoplazmasında kapsid bölgesinin prekürsör polipeptitleri VP0 (VP4-VP2), VP3 ve VP1-2A (PX olarak tanımlanmıştır.) sırasıyla monomerleri ve pentamerik yapının alt birimlerini oluşturur. Pentamer viral RNA ile birleşip provirionları oluşturabileceği gibi viral RNA olmadan boş kapsidleri (prokapsid) oluşturabilir. Son olarak virion 4 polipeptitten (VP1,VP2,VP3 ve VP4) oluşan kapside sahip olur. VP1 ve VP3 kısmen yüzeyde yerleşim gösterirken, VP2 ve VP4 ise partikülün iç kısmında bulunur. Polipeptidin geri kalan kısmından (P2 ve P3) viral RNA sentezinde rol oynayan proteinler sentezlenir [23,26,34].



Şekil 5. HAV'da genomik translasyon sonrası meydana gelen protein modifikasyonları [35].

Sonuç olarak konformasyonel yapısını sağlayan antijen sentezini tamamlayan virüste, özgül nötralizan antikörleri bağlayan epitoplar oluşur. Bu yapıyı kazanan virion veziküller ile safraya salınır. Vezikülden serbest kalan virionlar başka hepatositleri enfekte edebilirler ya da dışkı ile atılırlar. Böylece HAV yaşam siklusunu (Şekil 6) tamamlamış olmaktadır [26].



Şekil 6. HAV yaşam siklusu. **a-** Virüs hepatosite HAVcr-1 gibi herhangi bir hücresel reseptöre bağlanarak girer. **b-** Hücre içine girişten sonra pozitif anlamı RNA kapsidten ayrılır. **c-** IRES cap-bağımsız RNA translasyonu başlatır ve poliprotein sentezler. **d-** Poliproteinden co- ve post-translasyonel modifikasyonlar ve 3C^{pro} proteaz ana viral proteinleri oluşturur (Bkz. Şekil 5). **e-** Oluşturulan yapısal olmayan proteinler membran bağımlı RNA replikaz ile birlikte genom ucuna bağlanarak negatif anlamı RNA sentezi yapılır. **f-** Negatif anlamı RNA, pozitif anlamı genomik RNA'lara kalıp olur. **g-** Sentezlenen pozitif anlamı RNA'ların bazıları farklı RNA sentezi veya translasyonu için geri dönüştürülür (kesikli çizgiler). **h-** Pozitif anlamı RNA'ların bir kısmı ise yapısal proteinlerle birleşerek yeni partiküller halinde paketlenir, sonrasında VP4-VP2 ve VP1-2A öncülünün hücresel proteazlarla kesilmesiyle viral matürasyon tamamlanır (Bkz. Şekil 5). **i-** Yeni oluşan HAV hepatosit apikal membranından safra kanalına salgılanır, buradan da safra ve incebağırsağa geçer [35].

HAV'ın hücreye girişte HAVcr-1 ile birlikte başka mekanizmaları da kullanması muhtemeldir. Dotzauer ve ark. yaptıkları çalışmada virüsün spesifik IgA ile yaptığı kompleks sonrasında asialoglikoprotein yapısındaki reseptörün (ASGPR), reseptör aracılı endositoz ile hücrenin enfekte olmasında etkili olduğu gösterilerek IgA 'nın HAV'ın hepatositlere yönlendirilmesinde ve girişinde etkili olabileceği düşünülmüştür [36].

Üreme özellikleri, genom yapısı ve coğrafik köken bakımından farklılık gösteren en az 20 hepatit A suşu tanımlanmıştır. Bu suşlardan HM175 (Avustralya,1975), LA (California, 1976), CR326 (Costa Rica, 1960), HAS15 (Arizona, 1979), MS-1 (New York, 1964), MBB (Kuzey Afrika, 1978), PA21 (Panama owl Monkey Suşu,1980) gibi suşlar laboratuvar çalışmalarında kullanılan hücre kültürüne adaptasyon yeteneğine sahip suşlardır. Bu suşlar ile yapılan çalışmalar sonucunda birçok mutant eldesi mümkün olmuş ve viriona ait birçok özellik bulunmuştur. Mesela HM175 ve CR326'nın attenüe mutantları canlı aşı suşu olarak kullanılmıştır. Bu suşların özellikle VP1/ 2A kavşağı etrafındaki nükleotid dizi analizleri sonucunda 3'ü insanda (I, II, III) enfeksiyon yapan, 3'ü maymunlarda bulunan (IV, V ve VI) 6 genotip olduğu kabul edilmektedir. HAV nötralizasyon alanları, VP1 ve VP3 yapısal proteinleri üzerinde yerleşmiş olup bu alan üzerinde VP2 çok az etkindir. Monoklonal antikorlar ile yapılan çalışmalarda VP1 ve VP3 kapsid proteinlerinin üst üste binen epitoplarındaki nötralizan bölgeler gösterilmiştir. HAV suşları arasındaki genomik farklılıklara rağmen kapsid proteinlerindeki aminoasit dizilimi büyük oranda benzerlik göstermektedir. Bu nedenle antijenik farklılığa sahip HAV yoktur [23,26,29].

1950 yılında Henle HAV'ı önce civciv embriyosunda, ardından civcivin amniyotik kavitesinde üretmiştir. 1979 yılında ise Provost ve Hilleman virüsü, rhesus maymun fetüsü böbrek hücre kültürlerinde üretmiş ve sonrasında marmoset karaciğer hücre kültürlerine seri pasajlarını gerçekleştirmişlerdir. HAV'ın diğer pikarnovirüslerin aksine hücre kültürlerinde yavaş üremesi tanıda hücre kültürlerinden izolasyonu önemsiz hale getirmektedir. Virüs replikasyon sırasında sitolitik etki oluşturmaz ve ekzositoz ile hücre dışına salınır, oluşan virüs kalıntıları büyük ölçüde hücre ile etkileşerek enfekte hücreleri işaretlemiş olur [23,26].

HAV'ın tek ve en önemli kaynağı insan olarak değerlendirilmekle birlikte, insan dışında konaklar da mevcuttur. Goril, orangutan, şebek ve diğer maymun türlerinde HAV'a karşı antikorlar tespit edilmiştir. Bu, doğada enfeksiyon için farklı rezervuarlar olduğunu göstermektedir. Fakat bu antikorların düşük titrasyon değerlerine sahip olması çapraz inaktif antikorları da yansıtabilir [23,37].

HAV diğ er picornavirüslere göre olumsuz çevre koşullarına oldukça dayanıklıdır. Düşük pH'da yeterince stabildir. Oda sıcaklığında ve pH 1'de virülans özelliklerini 5 saate yakın sürdürür. Virüs 100 °C kaynatma işlemi ile 5 dakikada inaktive olurken, nötr pH'da 60°C'de 60 dakika etkilenmemekte ve 10-12 saat aynı sıcaklıkta tutulsa bile sadece kısmi inaktivasyon sağlanmaktadır. Oda sıcaklığında 4 hafta inkübasyonda enfektivitesi 100 kat azalmaktadır. HAV kuru ortamlarda da oldukça dayanıklıdır ve 25°C'de % 42 neme sahip ortamda en az 1 ay, -20°C'de ise yıllarca efektif kalabilmektedir. Sıcaklık HAV ile infekte besinlerin inaktivasyonunda en etkili yöntemlerden birisidir. Gıdaları 85°C'de 1 dakika tutmak HAV'ı inaktive etmektedir. Deniz kabuklularında, tamamen inaktivasyon için merkezi sıcaklığı 85-95°C olacak şekilde 1,5 dakika tutmak inaktivasyon için yeterli görülmektedir. Süt ve süt ürünlerinde pastörizasyon işleminin ise HAV'ı inaktive etmek için yeterli olmadığı kabul edilmektedir. UHT ise (120°C'nin üstündeki uygulamalar) süt ve süt ürünlerinde tam etkili olmaktadır. Bununla birlikte HAV otoklavda (121°C'de 20 dakika) yeterince inaktive edilebilmektedir [31,37].

Hepatit A genel olarak otoklavlanarak (121°C'de 20 dakika), formalinle (% 3'lük solüsyonla 25°C'de 5 dakika veya % 8'lik derişime sahip solüsyonla 25°C'de 1 dakika), propiolakton ile (% 0.03'lük derişimde 4°C'de 72 saat), iyotla (3 mg/l derişime sahip çözeltide 5 dakika), klor bazlı dezenfektanlarla (serbest klor miktarı 2.0 ile 2.5 mg/l derişime sahip çözeltilerde 15 dakika veya sodyum hipoklorit ile 3-10 mg/l derişimde 20°C'de 5 ile 15 dakika) inaktif hale getirilebilmektedir. Ayrıca HAV 30 mg/l potasyum permanganat derişiminde 5 dakikada inaktive edilebilmektedir [31,37].

Virüs yağda çözünebilir zarfa sahip olmadığı için % 20'lik dietil etere, kloroforma, % 50'lik triklortrifloroetana direnç göstermektedir. Bu nedenle bu çözücüler hücre kültürlerinin hazırlanmasında bakterileri eradike etmek için kullanılabilir. Lisans almış aşıl ar inaktivasyon için 1/4000 formalin ile oda sıcaklığında 15 günden fazla muamele edilmektedir [23].

Su dekontaminasyonunda klor kullanımı yaygın olsa da, 3 mg/l iyotta 5 dakikada dekontaminasyonu gerçekleşmektedir [23].

2.3. Hepatit A Bulaş Yolları

HAV, oral yolla sindirim sistemine alınmasını takiben karaciğerde replikasyona uğramakta ve safraya atılmaktadır. Bu nedenle dışarı atılan dışkı yüksek HAV konsantrasyonuna sahiptir. Yani fekal atılım virüsün primer kaynağıdır. Birincil olarak fekal-oral yol ile bulaşan HAV, farklı geçiş yollarına sahiptir [38].

Kişiden kişiye bulaş: Fekal oral yol ile kişiden kişiye bulaş dünyada HAV bulaşının en yaygın sebebidir. Taşıyıcılığın olmadığı ve epidemiyolojik olarak tek rezervuarı insan olan virüsün yayılması genelde aile içinde yakın temas ile sınırlıdır. Gelişmekte olan ülkelerde yüksek enfeksiyon oranına sahip olan küçük çocuklar, sıklıkla enfeksiyonu asemptomatik geçirmeleri ve hijyen standartlarının erişkinlerden düşük olması nedeniyle diğer aile üyeleri için genellikle enfeksiyon kaynağıdır. Ancak kalabalık yaşam koşullarının hâkim olduğu yuva, kışla, huzurevi gibi uzun süreli temasın olduğu yaşam alanlarında virüs kişiden kişiye bulaş yoluyla çok daha geniş kitlelere ulaşmaktadır. Yakın temaslı bulaş, haftalarca süren virüs inkübasyonu, yavaş yayılan ve aylar sonra pik düzeye ulaşan uzun süreli salgınlara sebep olmaktadır [26,39,40].

Besinler ve su yoluyla bulaş: HAV'ın olumsuz çevre şartlarına karşı dayanıklılığı nedeniyle, sporadik vakalar ve salgınlar, dışkı ile kontamine su veya yiyeceğe maruz kalma durumunda oluşabilir. Çiğ gıdaların birçoğu bulaş kaynağı olmakla birlikte, pişirme işleminin virüsü öldürmede yetersiz olması ve pişirme sonrası viral kontaminasyonda bulaş ve salgın kaynağı olabilmektedir. Deniz kabukluları özellikle midye, istiridye gibi canlılar suyu filtre edebilmektedir, virüs suda seyreltik olsa da filtrasyon sonucunda bünyelerinde yoğun viral konsantrasyona sahip olmaktadır. Bu canlıların çiğ ya da yeterince pişmemiş halde tüketimi salgına neden olabilmektedir. Bu nedenle Şangay'da 1988 yılında görülen salgının kaynağı olarak bildirilmişlerdir. ABD'de 2013 yılında 10 farklı eyalette gerçekleşen 165 olguluk salgında kaynak dondurulmuş meyve salataları içindeki nar taneleri olarak bildirilmiştir [40-43].

Gelişmiş ülkelerde su kaynaklı hepatit A salgınları nadir olmaktadır, gelişmekte olan ülkelerde ise özellikle kanalizasyon sisteminin ve su teminindeki hijyenik şartların yetersiz olması bu yolla bulaşı ön plana çıkarmaktadır. Kontamine sularda yüzme sırasında virüs ile temasta bulaş sebebidir [41].

Parenteral yol ile bulaş: Kan ve kan ürünleri kullanımına bağlı HAV bulaşı, kısa süreli viremi nedeniyle nadir de olsa mümkündür. Ancak kısa süreli viremi, kronik taşıyıcılığın olmaması, viremi sırasında bile virüsün düşük konsantrasyonlarda kalması ve verilen bazı kanlarda HAV'a karşı oluşan antikorların varlığı kan transfüzyonu ile bulaş oranlarının düşük kalmasını sağlamaktadır [26,40]. Kan ve kan ürünlerinin transferi ile bulaş, viremik fazda olan donörlerden alınan ve lipitleri inaktive etmek için çözücü deterjan yöntemi ile hazırlanan Faktör VIII ve Faktör IX konsantreleri alan hastalar arasında bildirilmektedir [41,44]. Son yıllarda Faktör VIII üretiminde solvent/çözücü

deterjan yöntemine dirençli HAV'ı inaktive etmek için 100 °C'de 30 dakika tutmanın yeterli olduğu belirtilmektedir [41]. Genel olarak virüsün kanla; sarılığın başlamasından 25 gün, serolojik olarak saptanmasından 14-21 gün ve sarılıktan 3-7 gün önce bulaşıcı olduğu kabul edilmektedir [2].

Vertikal geçiş (Prenatal bulaş): Viremik anne kanı ile plasenta ayrılması sırasında virüs fetal sirkülasyona geçebilmekte ya da kontamine anne dışkısı ile temas bebeği enfekte edebilmektedir [45]. Gebeliğin son trimesterinde hepatit geçiren anneden bebeğe virüs geçiş riski düşüktür. Vertikal geçiş yolu ile bulaş olan bebeklerde enfeksiyonun genelde asemptomatik olduğu bildirilmiştir.

Diğer bulaş yolları: Düşük endemisite bölgelerinde cinsel partnerler arasında bulaş özellikle homoseksüel erkeklerde ve cinsel tercihten bağımsız olarak oral-anal ilişkide önemli iken, orta ve yüksek endemisite bölgelerinde önem taşımamaktadır [41,46]. Cinsel temas, viremi döneminde ve gaita ile virüs atılımının olduğu dönemlerde hijyen kurallarına uyulmadığı takdirde risk taşımaktadır. Ülkemizin de içinde bulunduğu yüksek seroprevalanslı ülkelerde, cinsel olgunluk dönemine gelmeden, birçok çocuk HAV enfeksiyonunu geçirdiği için cinsel temasla bulaş önem taşımamaktadır. HAV tükürük ve nazofaringeal salgılardan izole edilmiş ve bu salgılarla temas sonucunda bulaş bildirilmiştir. Ayrıca endemik bölgelere seyahatler, uyuşturucu ilaç kullanımı gibi yollar, özellikle gelişmiş ve düşük endemisite gösteren ülkelerde önemli geçiş yolu sayılmaktadır [41,47]. Seminal ve vajinal sekresyon ile bulaş, önemli bir bulaş yolu olarak değerlendirilmemektedir [40].

2.4. Risk Grupları

Genel olarak hepatit A risk grupları, epidemiyolojik modele göre değişse de bazı gruplar virus bulaşı açısından yüksek riskli kabul edilmektedir:

- Kışlalarda kalabalık koşullarda yaşayan ve özellikle altyapısı yetersiz arazilerde eğitim alan askerler
- Entelektüel yetenekleri bozulmuş, özel bakıma muhtaç hastaların tedavi gördüğü kurumlardaki hastalar ve sağlık / bakım personeli
- Gıda sektöründe çalışanlar
- Yuva ve kreşlerdeki personel ve çocuklar
- Kanalizasyonlarda çalışan işçi grupları

- İntervenöz yolla uyuşturucu kullanan bağımlılar
- Oral-anal seks ilişkilerinin yoğun olduğu eşcinsel gruplar
- Hastalık insidansının düşük olduğu ülkelerden, yüksek endemisite gösteren ülkelere 3 aydan uzun süreli veya sık sık seyahat edenler
- HIV pozitifler, kronik karaciğer hastaları [26,48-50].

2.5. Hepatit A Virüs Epidemiyolojisi

HAV tüm dünyada akut hepatite en çok neden olan etkidir. Enfeksiyon çocuklarda % 90, yetişkinlerde ise % 25-50 oranında sessiz seyrederek, bu durum virüsün duyarlı konaklara yayılmasında en önemli etkenlerden birisidir [50]. Ölüm olgularının azlığı, hastalığın insidansını belirlemede mortalite verileri yerine morbidite verilerinin dikkate alınmasına neden olmuştur. Ancak prevalansın tam tespiti; hastalık bildiriminin eksik yapılması, anikterik ve asemptomatik enfeksiyonun fazla görülmesi nedeniyle mümkün olmamaktadır. Sonuç olarak HAV enfeksiyonları olduğundan az bildirilmektedir. 1996 yılında ABD’de yaklaşık 29.000 vaka bildirilmesine rağmen Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC); ABD’deki vaka sayısını yaklaşık olarak 143.000, dünyada görülen vaka sayısını ise yaklaşık 1.400.000 olarak tahmin etmektedir [41].

HAV epidemiyolojisi coğrafik olarak büyük farklılıklar göstermektedir. Hijyen şartları, temiz su kaynaklarına ulaşma ve diğer sosyoekonomik şartlar HAV enfeksiyon prevalansında coğrafi farklılıkların temel nedenleridir. Bu temel koşullardaki iyileşme özellikle gelişmiş ülkelerde HAV sıklığını azaltsa bile gelişmekte olan ülkelere enfeksiyon hala yüksek insidansa sahiptir. Ülkelerdeki rutin aşılama programları da HAV epidemiyolojisini etkilemektedir [26,49]. Hepatit A en düşük insidansa İskandinav ülkelerinde sahipken, bu ülkeleri sırasıyla ABD, Japonya, Avustralya ve bazı Avrupa ülkeleri izlemektedir. Akdeniz kıyısındaki ülkeler, Afrika ve bazı gelişmekte olan ülkelere ise en yüksek insidans değerleri saptanmaktadır. 1977 yılında çok merkezli olarak yapılan bir çalışmada seropozitiflik; İsviçre’de % 28.7, ABD’de % 44.7, Senegal’de % 76.2, Belçika’da % 81.1, Tayvan’da % 88.7, İsrail’de % 95.3, Yugoslavya’da % 96.9 olarak tespit edilmiştir [51].

HAV prevalansı son yıllarda az gelişmiş ve gelişmekte olan bazı ülkeler dışında dünyanın birçok ülkesinde azalmaktadır. Az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelere hastalık yaşamın ilk yıllarında yüksek insidansa sahiptir ve seroprevalans oranı % 100’e kadar ulaşabilmektedir. Orta endemik bölgelerde virüsle temas daha geç yaşlarda

olmaktadır ve bu nedenle akut HAV olguları, adölesanlar ve erişkinlerde büyük oranda yığılmaktadır. Semptomatik ve ağır enfeksiyonlara yatkın olan bu yaş gruplarında salgınlar görülebilmektedir [49,50]. Genel olarak hijyen ve sanitasyon şartlarındaki iyileşme vaka sayısında düşüşe neden olurken virüs ile temas yaşını yükseltmiştir [52]. Yunanistan'da 1977 yılında 5-9 yaş aralığında % 30 olan prevalans 1982 yılında % 3.6'ya 1992 yılında ise % 2'ye düşmüştür, Fransa'da 1978 yılında toplum genelinde % 50 olan seropozitiflik ise 1990 yılında % 25'e düşmüştür [26,53]. Dünya genelinde 1996 yılında 100.000 kişide 15,1 olan HAV seroprevalansı, 2006 yılında 100.000 kişide 3,9'a düşmüştür [49].

Ülkemizde, ılıman bölgelerde olduğu gibi sonbahar ve kış ayları, özellikle yağmurların bol olduğu dönemler HAV insidansının pik yaptığı dönemlerdir. Tropik ve yarı tropik bölgelerde mevsimsel özellik daha az önemlidir. ABD ve Avrupa'da mevsimsel özellik gözlenmemiştir [26,54-56].

Cinsiyet, HAV epidemiyolojisi açısından anlamlı bir fark oluşturmamaktadır [26].

Hepatit A gibi toplumun geniş kitlelerini ilgilendiren, yüksek morbidite yanında mortaliteye de sebep olan hastalıkla ilgili koruyucu önlemleri belirlemek için, hastalığın o toplumdaki prevalansının tespiti ile birlikte yıllar içindeki prevalans değişiminin takibi de çok önemlidir [1].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), farklı yaş gruplarındaki prevalansa göre hepatit A endemisitesini şu şekilde sınıflandırmıştır:

- **Yüksek endemisite:** 10 yaşından küçük çocuklarda % 90 ve üzeri seropozitiflik görülen bölgeler.
- **Orta endemisite:** 15 yaşından küçük kişilerde % 50 ve üzerinde seropozitiflik görülen bölgeler (10 yaşından küçüklerde seropozitiflik % 90'ın altındadır.).
- **Düşük endemisite:** 30 yaşından küçük kişilerde % 50 ve üzerinde seropozitiflik görülen bölgeler (15 yaşından küçüklerde seropozitiflik % 50'nin altındadır.).
- **Çok düşük endemisite:** 30 yaşından küçük kişilerde % 50'nin altında seropozitiflik görülen bölgeler [57].

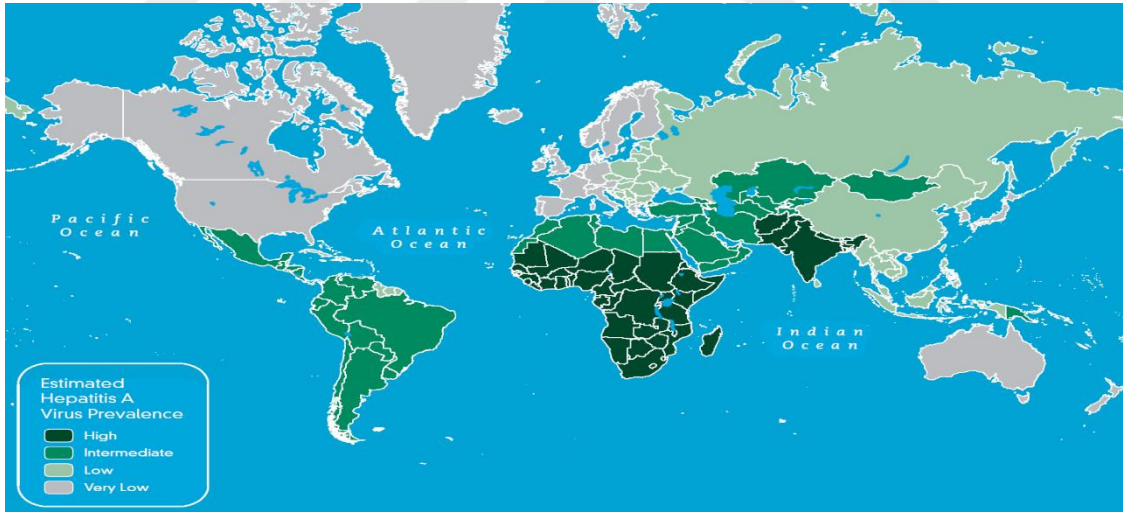
Endemisite seviyeleri ülkelerin gelişmişlik oranlarına, yaşam şartlarının ve hijyen seviyesinin yüksek olmasına bağlı olarak farklılık göstermektedir.

Yüksek endemik bölge: Çok kötü hijyen ve sanitasyon şartlarına sahip (Afrika, Asya, Meksika, Orta Doğu, Batı Pasifik (Japonya hariç), Orta ve Güney Amerika) ülkeleri

içine almaktadır. Enfeksiyon, erken çocukluk döneminde asemptomatik veya hafif seyirli geçirilmektedir. Bu bölgelerde hastalık oranlarının ender olarak rapor edildiği, salgınların çok fazla görülmediği bildirilmektedir. Yıl içinde rapor edilen insidans 150/100.000'e kadar ulaşır [57].

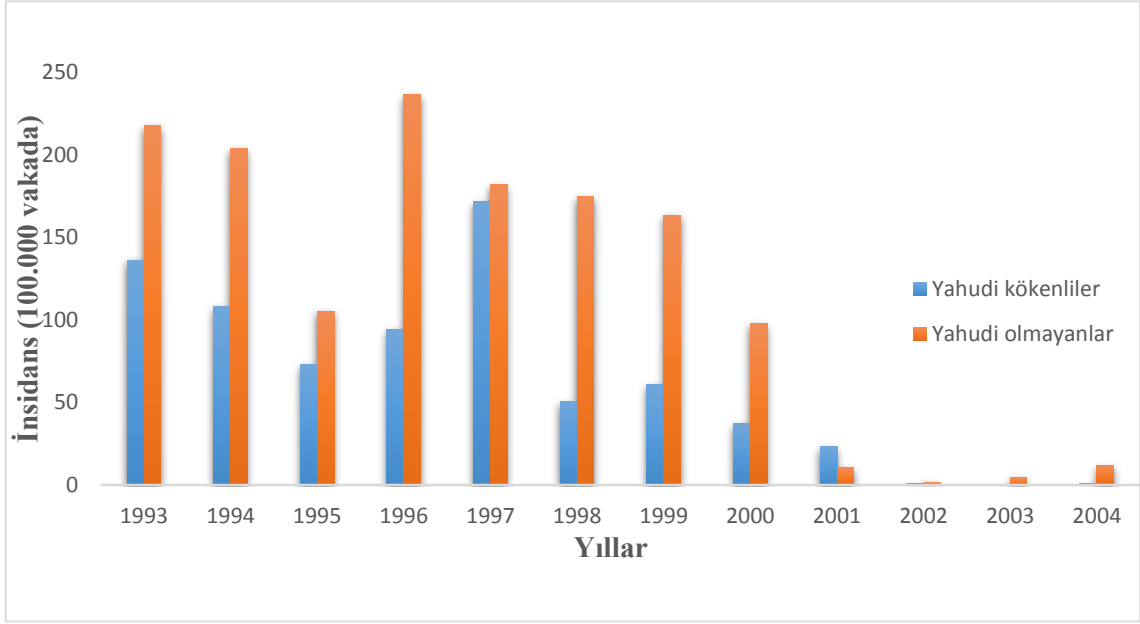
Orta endemik bölge: Sanayileşmiş şehirlere sahip, sanitasyon koşulları şehirler arasında farklılık gösteren gelişmekte olan ülkeler bu grubu oluşturmaktadır (Avrupa'nın Güneyi ve Doğusu, Ortadoğu'nun bazı bölümleri, Türkiye). Çocuklar erken dönemde HAV ile enfekte olmayabilir. Yaşam ve sanitasyon koşullarının gelişmesi, virus ile temas yaşını artırmaktadır. Salgın bildirimini yaygın olarak yapılmaktadır. Bu ülkelerde klinik olarak kanıtlanan Hepatit A daha yüksek oranda rapor edilmektedir [57].

Düşük ve çok düşük endemik bölge: Sanitasyon ve hijyen koşulları iyi olan Norveç, Batı Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Japonya, Avustralya, Yeni Zelanda, Kanada gibi ülkelerdir. Bu bölgelerde HAV enfeksiyonu oranları düşüktür. Spesifik risk gruplarında (en sık orta ve yüksek endemik bölgelere yolculuk edenler, IV ilaç bağımlıları ve erkek homoseksüeller) hastalık gözlenebilir [57]. Dünya'daki hepatit A prevalansı şekildeki gibidir.



Şekil 7. Dünyada HAV endemisitesi [58].

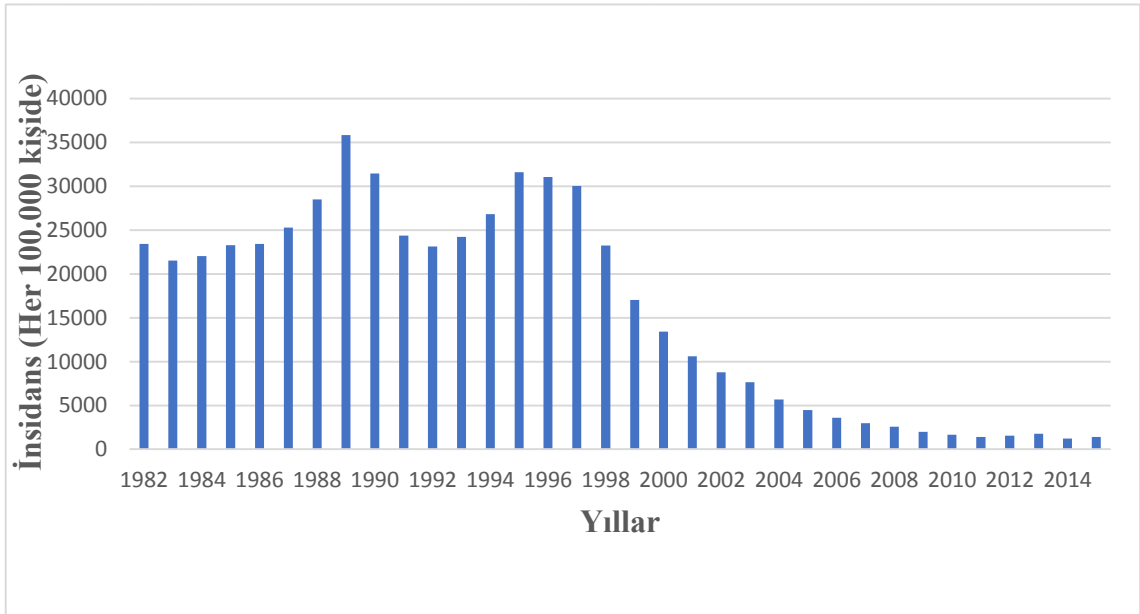
HAV için orta endemik bölge içinde kabul edilen İsrail’de 1999 yılında “infantlar için ulusal hepatit A aşılama programı” kapsamında ilk doz 18. ay ve ikinci doz 24-30. ayda olmak üzere aşılama yapılmaya başlanmıştır. Dagan ve ark. yaptıkları çalışma ile İsrail popülasyonunda (Yahudiler ve Yahudi olmayanlarda), 1993 ve 2004 yılları arasındaki azalan insidans değişimini göstermişlerdir (Şekil 8). 1993-1998 yıllarında yıllık Hepatit A insidansı 50.4/100.000 düzeyinde iken 2002-2004 yıllarında insidans 2.2-2.5 /100.000’lere düşmüştür [59].



Şekil 8. İsrail’de 1-4 yaş arasındaki çocuklarda 1993-2004 yılları arasında HAV insidansındaki değişim.

ABD’de hepatit A epidemiyolojisini CDC’nin alt birimi olan Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) bağışıklama önerilerinin uygulanmasından önceki ve sonraki dönem olarak incelemek gereklidir. Aşılama öncesi dönemde hepatit A oranları her 10-15 yılda bir pik yapmaktaydı [60]. ABD’de 1986-1996 yılları arasında 28.000 civarında hepatit A vakası bildirimi yapılmaktaydı [61]. Hepatit A oranı, 1995’te meydana gelen son pikten bu yana istikrarlı bir şekilde azalmıştır. Bunda hepatit A aşısının 1995 yılında ABD’de lisans alması ve ACIP’in bağışıklama önerileri etkili olmuştur [60]. 1996 yılında ACIP, uluslararası yolcular, erkek homoseksüeller, uyuşturucu kullanan kişiler ve uyuşturucu madde enjekte eden kişiler de dahil olmak üzere hastalığın yüksek oranda görüldüğü bölgelerde yaşayan çocuklardan oluşan risk gruplarına hepatit A aşısı tavsiye etmiştir. 1999’da ACIP’in önerisiyle, hepatit A

insidansının yüksek olduğu 11 ABD eyaletinde (100.000 kişide 20 ve üzeri vaka görülen eyaletler) ve her 100.000 kişide 10-20 vaka oranına sahip altı eyalette çocuklara aşı yapıldı. 2005 yılında FDA (Food and Drug Administration) 12-23 aylık çocuklarda aşı kullanımına onay verdi. 2006'da ACIP, bu önerileri ABD' nin 50 eyaletinde 1 yaşından büyük çocukların rutin aşılarını hepatit A aşısını kapsayacak şekilde genişletmiştir [62]. Aşılama sonrası 2007 yılında toplam 2979 akut semptomatik hepatit A vakası bildirilmiştir ve ABD'de ulusal insidans 1/100.000 vaka olarak çok düşük düzeylerde belirlenmiştir [60]. 2015 yılında, 50 eyaletten toplam 1390 hepatit A vakası CDC'ye bildirilmiştir (Şekil 9). Böylece 2015 yılında ulusal insidans oranı 0.4/100.000 vaka olmuştur [62].



Şekil 9. ABD'de 1982-2015 yılları arasında HAV insidansındaki değişim

Hepatit A insidansında gözlenen bu düşüşler, hastalığın epidemiyolojik profilinde değişikliklere sebep olmuştur. Ev halkı ile aile içi temasın ve geniş aile ortamının bir sonucu olarak ortaya çıkan toplum çapında yaygın salgınlar giderek daha az görülmüştür. Bu salgınların ortadan kalkması, sıklıkla asemptomatik enfeksiyona sahip olduklarından, HAV iletiminin sürdürülmesinde kilit rol oynayan çocuklar arasında azalan enfeksiyon oranlarına bağlanabilir. Bu tip bulaşma azaldıkça, yüksek riskli popülasyonlardaki (uluslararası seyahat öyküsü olanlar, homoseksüeller ve ilaç bağımlıları) kişiler arasındaki vaka oranı artmıştır. 2007 yılında, inkübasyon dönemi boyunca maruziyetle ilgili bilgilerin toplandığı vakalarda, hepatit A için en sık belirlenen risk faktörü

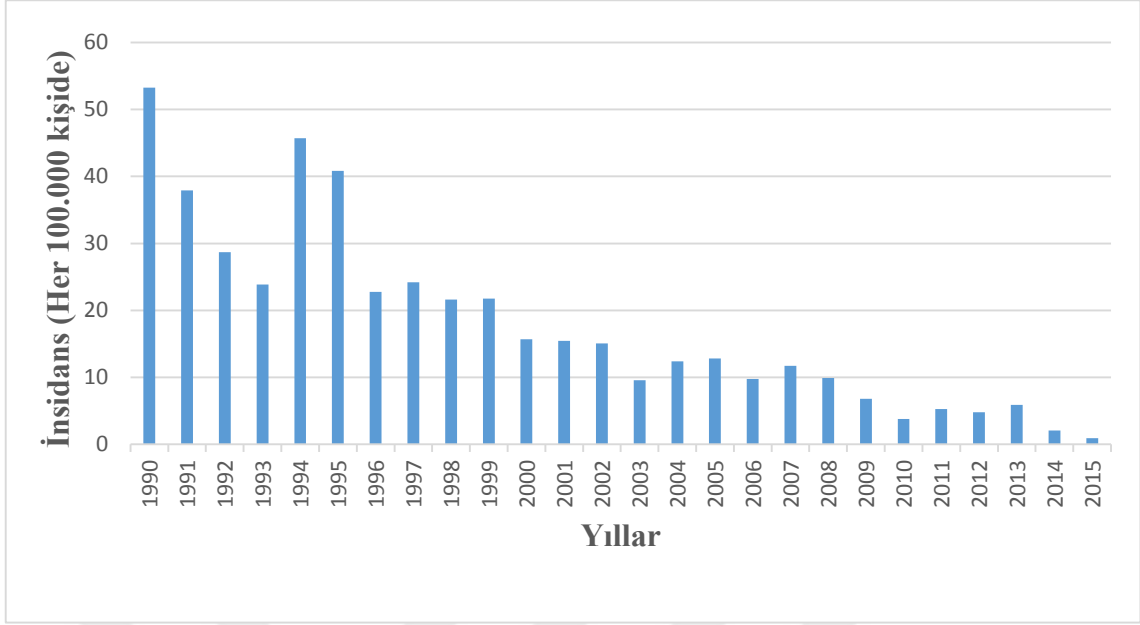
uluslararası seyahattir (genel olarak vakaların % 18'i rapor edilmiştir). Endemik bir bölgeye seyahatle ilişkilendirilen hepatit A'lı kişilerden % 85'i Meksika veya Güney / Orta Amerika'da, % 6'sı Afrika'da, % 4'ü Asya / Güney Pasifik'te ve % 6'sı Orta Avrupa'da bulunmuştur. ABD'de rutin çocukluk çağı aşılamasından sonra, seropozitifliğin yaş gruplarına göre dağılımında değişiklikler meydana gelmiştir. Prevaccin döneminde, bildirilen hepatit A insidansı 5-14 yaş arası çocuklarda en yüksekti (bildirilen vakaların yaklaşık 1/3'ü). Rutin çocukluk çağı aşılamasından sonra, yaşları 2-18 arasında olan çocukların insidansı başta olmak üzere bütün yaş gruplarında belirgin bir düşüş olmuştur. Sonuç olarak, oranlar tüm yaş grupları arasında benzer hale gelmiştir. 2007 yılında, en yüksek hastalık oranları yetişkinler arasında, özellikle 20-39 yaşlarındaki erkekler arasında meydana gelmiştir [60].

HAV enfeksiyonu açısından orta endemisite bölgesinde değerlendirilen ülkemiz, seroprevalans açısından diğer ülkelerle farklı değerlere sahip olduğu gibi kendi içinde de bölgesel farklılıklara sahiptir. Bu farklılıklara muhtemelen bölgeler arasındaki sanitasyon koşulları ile eğitim, çevre ve sosyal durum gibi sosyoekonomik şartlar kaynaklık etmektedir. Ülkemizde yapılan prevalans çalışmalarında anti-HAV IgG seropozitifliği erişkinlerde % 89-100 arasında bildirilmektedir. HAV seroprevalansı genel olarak yaşla birlikte artmaktadır [50,63-65]. Erzurum'da 2012-2013 yıllarında yapılan bir çalışmada 6697 hasta taranmış, hastaların % 2.9'unda anti-HAV IgM pozitifliği bulunurken % 89.9'unda anti-HAV IgG pozitif bulunmuştur. Anti-HAV IgG pozitifliğinde yaş ile artış gözlenirken IgM pozitifliğinin 2-11 yaş arasında özellikle 6-7 yaş arasında kümelendiği bildirilmiştir. Bilinen bulaş yolları değerlendirildiğinde okula başlama çağının bulaş açısından en riskli dönem olduğu bildirilirken okul öncesi dönemde aşılama tavsiye edilmiştir [66]. Bazı çalışmalarda ülkemizde seropozitiflik oranının düşme eğiliminde olduğu bildirilmiştir [22]. İzmir'de yapılan bir çalışmada 1-60 yaş arasındaki 600 kişi 10 yıl arayla taranmış ve ortalama seropozitifliğin genç erişkinlerde % 95'ten % 85'e düştüğü bildirilmiştir [67].

Ülkemizin doğusundan batısına doğru gidildikçe seropozitiflik oranı düşmektedir. Rutin aşılama öncesindeki bu düşüş bölgesel olarak güvenli içme suyu eldesindeki artışla ve kentsel altyapı şartlarındaki düzelmeye açıklanmaktadır [50].

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'na 1990 yılına kadar hepatit A ve B ayrımı yapılmadan hepatit bildirimleri yapılmıştır. 2005 yılında ise bildirimler serolojik kanıta dayalı olarak yapılmaya başlanmıştır. Bu nedenle 1990 yılı öncesinde, Hepatit A için yeterli bilgi bulunmamaktadır. Hepatit A bildirimlerinin yapılmaya başlandığı 1990 yılından

itibaren hepatit A insidansı yıllar içinde düşmektedir (Şekil 10) [50,68].



Şekil 10. 1990-2015 yılları arasında Türkiye’deki HAV insidansı

Yıllar içinde sanitasyon ve yaşam koşullarında meydana gelen iyileşme, HAV bulaşında ana kaynak olan çocuklardaki enfeksiyon oranını azaltmakta, virüse maruziyet yaşını çok daha ileri yaşlara kaydırmaktadır. Türkiye gibi orta endemik ülkelerde bu durum salgın ve semptomatik enfeksiyon riskini artırmaktadır [59].

2.6. Hepatit A Patogenezi

HAV, bazı virolojik özellikleri ile enteroviruslara benzese bile, hastalığın klinik bulguları ve patogenezinde etkili olan faktörler yönünden farklı özellikler taşımaktadır. HAV ısıya ve aside dirençlidir, konak hücre protein sentezi üzerinde minimal etki gösterir ve konak hücrede sitopatik etki yaratmadan yavaş replikasyona sahiptir [3,41,69].

Duyarlı olan kişilerde genelde su ve gıda alımı veya kişiler arası temas sonrası fekal-oral yolla bulaşan HAV, mide asidine dirençlidir. Gastrointestinal sistemde mide sonrası incebağırsağa geçen HAV, kan dolaşımına geçer ve esas replikasyonun gerçekleştiği karaciğere ulaşır. Picarnovirüslere benzer şekilde yüksek organ özgüllüğü gösteren HAV’ın karaciğer dışındaki organlarda belirgin bir şekilde replikasyon yaptığına dair bulgu bulunmamaktadır. Şempanzelerde HAV replikasyonu orofarenkste gösterilmiştir. İnsanlarda tükürükte ve duodonal hücrelerde HAV tespit edilse de esas patoloji karaciğerle sınırlıdır [70,71]. Karaciğere geçen HAV, replikasyonun gerçekleştiği hepatositlere ve kuppfer hücrelerine HAVcr-1 gibi reseptörlere bağlanarak endositoz mekanizmasıyla alınır ve replikasyon devam eder. Karaciğerdeki enfekte

hücrelerde çoğalan virüs hepatik sinüzoidler ve safra kanaliküllerine dökülür, bağırsağa geçen virüs dışkı ile atılır veya tekrar kan dolaşımına geçer. Akut dönemde IL-1, IL-6 ve TNF α düzeyinde artışa kısa süreli viremi eşlik eder. Viremi döneminde kanda bulunan HAV, safra da görülebilmektedir. Klinik belirtilerin görülmediği viremi fazında karaciğer hasarı ve transaminaz yükselmesi görülmez. Viral inkübasyondan 2-6 hafta sonra klinik semptomlar ortaya çıkmaktadır. Klinik semptomlar başlamadan 1-2 hafta önce HAV dışkıda yüksek miktarda tespit edilebilmektedir. Karaciğerde meydana gelen viral replikasyon ve hepatosit hasarı sonrası transaminaz ve bilirubinlerde artış meydana gelir. Karaciğer hücrelerindeki interferon seviyesi yeterli düzeye ulaştığında viral replikasyon sonlanmaktadır [29,41,49].

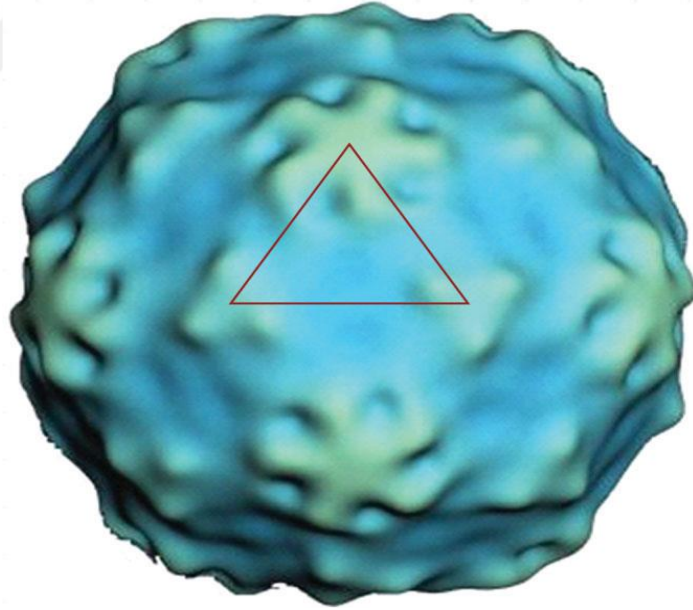
Histopatolojik olarak hepatoselüler nekroz; periorbital mononükleer hücre infiltrasyonu ve sentrilobüler kolestaza sebep olmaktadır. Bu bulguların tanıda değeri yoktur. HAV enfeksiyonunda oluşan hücre infiltrasyonu direkt viral sitopatik etkiden ziyade immünolojik mekanizmalarla olmaktadır. Yani hepatosit nekrozundan hücre immün cevap sorumlu tutulurken, humoral immünite ise koruyuculuk sağlama işini üstlenmektedir [3,72,73].

Karaciğer hücre hasarı virüsün sitopatik etkisi ile olmayıp hücre immün yanıt ile oluşmaktadır. Doğal öldürücü hücreler ve HAV'a özgü CD+8 T lenfositleri karaciğer hasarında rol almaktadır [49,74]. Vallbrachth ve ark.ları HAV ile enfekte fibroblastlara karşı sitotoksik etki gösteren CD+8 T lenfositlerin, enfekte epidermal hücrelerde de aynı etkiyi yaptıklarını göstermişlerdir [75]. Dolaşımda bulunan humoral bağışık yanıt üyeleri antikorlar ise virüsün enfekte olmamış hepatosit ve organlara yayılmasını engellemektedir. Erken dönemde görülen hafif hepatit direk virüse bağlı oluşurken, ikinci ve daha şiddetli dönem immün yanıt sonucunda oluşmaktadır [41,74]. Virüs hücre kültürlerinde sitolitik etki meydana getirmemektedir. Yapılan çalışmalarda viral replikasyonun pik yaptığı zamanda immünohistokimyasal yöntemlerle boyanan hepatositlerin büyük kısmının enfekte olmasına rağmen geniş çaplı hücre nekrozunun olmadığı gözlenmektedir [74].

Hepatit A erken dönemde genelde belirtisiz ve nonspesifik semptomlar göstermektedir. Bu nedenle inkübasyon süresinde tespit zordur. Hastalık başlangıcını tespit için en önemli gösterge idrar renginde oluşan ani koyulaşmadır. Temas zamanı bilinen ve ileriye yönelik takip edilen hastalarda karaciğerde meydana gelen biyokimyasal değişimler inkübasyon periyodunun tespitinde kullanılabilir. İnkübasyon süresi

10-50 gün arasında değişmekle birlikte ortalama 28 gündür. İnkübasyon süresi inokülasyon yolundan bağımsız olup alınan enfeksiyöz doz ile ilgilidir. İnkübasyon dönemi boyunca dışkıda yüksek sayıda virüs bulunur ve bu süreç hastalık semptomlarının görülmesine kadar sürmektedir. Dışkıda yoğun virüs bulunan bu asemptomatik süreç; hastaların çevrelerini kolayca enfekte etmelerini sağlamaktadır. Prematür bebeklerde bu süre 6 aya kadar uzayabilmektedir [41,49,76,77].

Hastalığa karşı virüs kapsid yüzeyindeki proteinlerle (Şekil 11) epitop-paratop uygunluğuna göre spesifik olarak nötralizan etkileşime girerek humoral yanıtın oluşmasında etkili olan antikorlardan IgM, klinik belirtilerden önce ortaya çıkar ve sentezi transaminaz artışıyla paralellik gösterir. Oluşumundan 3-6 ay sonra kaybolan IgM antikorları akut enfeksiyonun göstergesidir. Koruyucu-nötralizan etkiye sahip olan ve semptomların görülmeye başlamasından sonra titrasyon değeri yavaş yavaş artan IgG antikorları ise ömür boyu koruyucu olup enfeksiyona karşı kazanılan bağışıklığın göstergesidir [26,49]. IgM ve IgG antikorları ile birlikte oluşan ve tüm hastalarda bulunmayan IgA antikorlarının nötralizan aktivitesi gösterilememiştir [49,78].



Şekil 11. Krioelektron mikroskopunda görülen HAV yüzey yapısı. Üç boyutlu özelliği belirleyen üçgen yapılar VP1, VP2 ve VP3 proteinleri tarafından oluşturulmaktadır [35].

2.7. Hepatit A'da Klinik Bulgular

HAV; karaciğerde kendini sınırlayan ve yaşam boyu bağışıklık sağlayan, genelde ikterik seyreden akut veya subklinik enflamasyona neden olmaktadır. Klinik olarak farklılıklar gösteren hastalık genelde benignedir. Hastalık şiddeti üzerinde en etkili etken yaştır. 5 yaşın altında gerçekleşen vakaların % 90'ı sessiz seyretmektedir. Enfeksiyon küçük çocuklarda asemptomatik veya hepatit A'ya özgü olmayan orta dereceli semptomlarla seyrederken yaşla birlikte semptomatik enfeksiyon oranı artmaktadır [50,79,80]. Erişkinlerdeki semptomatik enfeksiyon tablosu fulminan hepatite kadar gidebilmektedir. Erişkin dönemde görülen HAV enfeksiyonlarının büyük bölümü ikterik seyirli olup bu tablo birkaç günden altı haftaya uzayabilmektedir [49]. Sarılığın tahmini görülme olasılığı yaşa bağlı olarak artarak 5 yaşından küçük çocuklarda % 7, 5 ile 9 yaş arasında % 37, erişkin ve adolosanlarda % 70'den fazla olarak tespit edilmiştir. Grönland salgınında, semptomatik hepatit sıklığı 1 yaşından küçük çocuklarda % 1 iken 15 yaşında % 15 olarak hesaplanmıştır [41].

Viral hepatit A enfeksiyonunda klinik seyir, tipik ve atipik olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

Tipik hepatit A üç şekilde seyretmektedir:

- 1. Belirtisiz hepatit A (İnaparan form):** Tarama sırasında anti-HAV pozitifliği ile tanı konulur. Asemptomatiktir.
- 2. Subklinik hepatit A (Subklinik form):** Tarama sırasında anti-HAV pozitifliği yanında karaciğer enzimlerinde de artış görülür. Asemptomatiktir.
- 3. Klinik hepatit A (Semptomatik form):** Laboratuvar değerlerinin yüksekliği yanında klinik belirtiler de mevcuttur. Belirgin ikteri bulunanlar ikterik, ikteri bulunmayanlar ise anikterik hepatit A olarak tanımlanmaktadır [49].

Etkenine bağlı olmadan hepatit A dahil olmak üzere tüm akut viral hepatitler benzer seyirlidir ve klinik dört aşamalıdır:

- İnkübasyon dönemi
- Prodromal dönem
- İkterik dönem
- Konvalesan dönem [26].

Hastalığın inkübasyon periyodunun tespiti, erken dönem semptomlarının belirsiz ve nonspesifik olması nedeniyle zordur. HAV enfeksiyonlarında inkübasyon süresi

inokülasyon yolundan bağımsız olarak alınan enfeksiyöz doz arttıkça kısa olmak kaydıyla 10-50 gün arasında (ortalama 28 gün) değişmektedir. Bu dönemde viral replikasyona rağmen hiçbir semptom ortaya çıkmamaktadır ve bulaştırıcılık çok yüksektir [26]. Hepatit A hastalarında inkübasyon dönemini takiben genelde 1-7 gün arasında nadiren de daha uzun süren prodromal dönem gelişmektedir. Bu dönemdeki semptomlar tıbbi müdahaleyi gerektirmemektedir ve hastayı günlük yaşantısından uzaklaştırmamaktadır. Prodromal dönemde kişi, klinik bulguların ortaya çıkmasından 1-2 hafta önce gaita ile atılan yüksek viral partikül nedeniyle bulaştırıcıdır. Gaita ile viral atılımın transaminaz yükselmesine kadar devam etmesi özellikle asemptomatik enfeksiyona yatkın olan çocukların çevreleri için önemli bir bulaş kaynağı olmasına neden olmaktadır. Prodromal dönemde ateş (nadiren 40 °C' ye çıkabilir), yorgunluk, halsizlik, hafif başağrısı, miyalji gibi grip benzeri semptomlar görülmektedir. Hastalarda iştah kaybı sık görülen bir semptom olup özellikle yağlı yiyeceklere ve sigaraya karşı tiksinti hissi oluşmaktadır. Kusma ve kilo kaybı görülmektedir. Özellikle çocuklarda öksürük, nezle, eklem ağrısı gibi semptomlara diyare eşlik edebilmektedir. İkter dönemde en önemli bulgu; hastalığın ilk spesifik belirtisi olan ve hastaların çoğunda hastane başvurusuna neden olan, bilirubinemiye bağlı koyu renkli idrardır. Hastalığın ilk spesifik bulgusu olan idrar rengindeki koyulaşmayı genelde, soluk veya kül rengi dışkı (akolik dışkı), skleraların sarı renk alması, cilt ve mukoz membranların sararması takip etmektedir. Klinik olarak ikterik tablo total bilirubin miktarının 2-4 mg/dl üzerinde olduğunu göstermektedir. Erken dönemde ateş yükselmesi olan olgularda ikter ile birlikte ateş normale dönmektedir. Hastaların fizik muayenesinde, olguların büyük bir kısmında (% 50-85) ikterden 1-2 hafta öncesinde ortaya çıkan hepatomegali görülmektedir. Karaciğer sert, kenarları düzenli, bazen hassas olabilmektedir. Hepatomegali ölçümü önem taşımaktadır; karaciğer boyutlarında meydana gelen hızlı küçülmeler masif nekrozu düşündürmelidir. Spider anjiomlar gövdede görülür ve çoğunlukla konvalesan dönemde kaybolur. Kaşıntı kolestazın bir bulgusu olup antipiretik veya steroid tedavisi gerektirecek kadar şiddetli olabilmektedir. Hastalık başlangıcından 1-2 hafta sonra meydana gelen dışkı rengindeki normalleşme iyileşmeyi göstermektedir [50,41,26,49,81-83].

Hastalık süresi değişken olmakla birlikte, çoğu hastada üçüncü haftadan itibaren hepatomegali geriler, transaminazlar normal seviyeye düşer. Hastalarda ikter ile birlikte birçok semptom azalarak kaybolur. Tam iyileşme tipik bir akut hepatit olgusunda yaşa bağlı olarak değişse bile, genelde belirtilerin ortaya çıkışından 1-8 hafta sonra klinik

iyileşme; 3-16 hafta sonra kimyasal düzelme; 6-18 hafta sonra ise histopatolojik düzelme gerçekleşmektedir [26,49].

Klinik seyir ve histopatolojik bulgular gebelikte farklılık göstermemektedir [41].

Genellikle akut ve kendini sınırlayan HAV enfeksiyonunda, nadiren fulminan hepatit sonucunda karaciğer yetmezliği oluşabilmektedir. Fulminan karaciğer yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği olan özellikle de HCV pozitif olan hastalarda sık olarak görülmektedir. ABD’de 1998-2005 arası akut karaciğer yetmezliği olan 29 erişkin olgudan % 3.1’inde akut HAV enfeksiyonu tespit edilmiştir. Üç haftalık takip sonunda olgulardan 16’sı spontan iyileşmiş, 9’u transplantasyona gitmiş, 4’ü de ölmüştür [49,84].

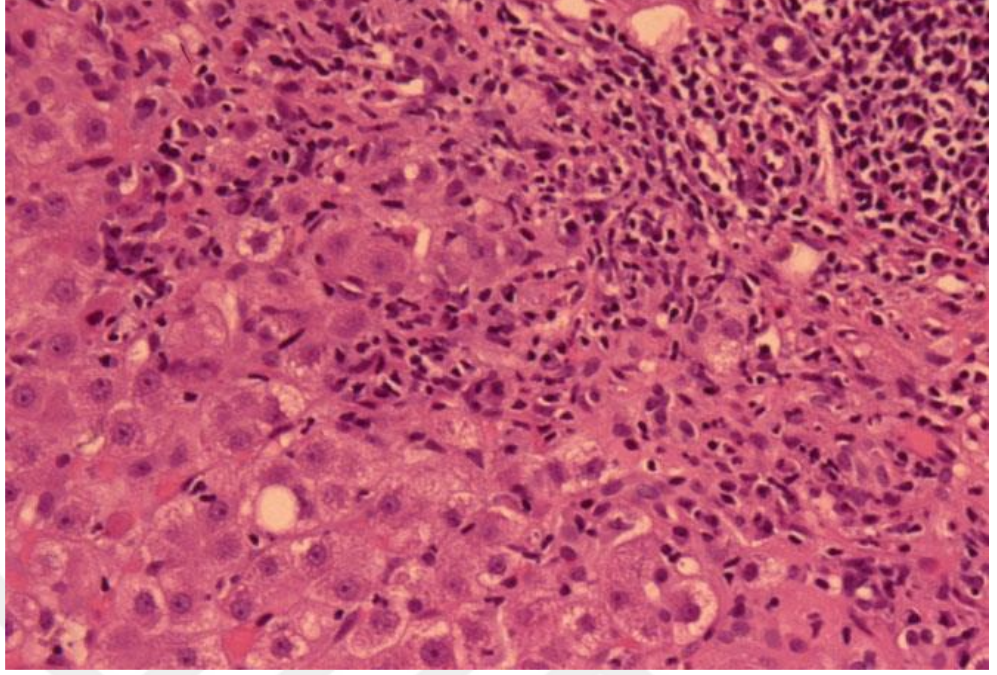
Ölüm oranı HAV’da yaşa bağlı olarak değişmektedir. Greenland adalarında meydana gelen epidemide 4961 hastadan 17’si (% 0.30) ölmüş ve 45 yaş üzerindeki ölüm oranı % 2.1 olarak hesaplanmıştır [85].

Klinik olarak hepatit virüslerinin neden oldukları hastalık tablolarının birbirinden ayırımı hemen hemen olanaksızdır. Ayrıca enfeksiyöz mononükleoz, sarıhumma, CMV- HSV-rubella ve bazı enterovirüs enfeksiyonlarında da benzer hepatit tabloları görülmektedir. Bazen de hepatit; leptospiroz, sifiliz, tüberküloz, toksoplazmoz ve amebiyaz gibi hastalıkların bir komplikasyonu olarak oluşabilmektedir. Ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken diğer önemli hastalıklar arasında ise bilier tıkanma, primer bilier siroz, Wilson hastalığı, ilaç toksisitesi ve ilaç hipersensitivite reaksiyonları başta gelmektedir [47,49,50].

Ortalama %7 civarındaki atipik seyirli hepatit kolestatik, relapsing ve fulminan hepatit A şeklinde sınıflandırılmaktadır [49]:

- 1. Kolestatik hepatit:** Bazı hastalarda akut bir hepatit atağından sonra serum transaminaz (ALT ve AST) seviyeleri normal değerlere gerilerken, serum bilirubin seviyesinin 15mg/dl üzerinde olduğu 8 haftadan uzun süren ikter dönemi gözlemlenmektedir. Uzayan ikterik dönem sonrasında ortaya çıkan ateş, kaşıntı, ishal ve kilo kaybı kolestatik hepatitte karakteristik semptomlardır. Hastalarda bilirubin seviyesi 30 mg/dl’ ye kadar çıkabilirken, ALT seviyesi 500 mg/dl altındadır. Serum bilirubin değerlerinin normal aralıklara inmesi ile hasta şikâyetleri ortadan kalkmaktadır. Karaciğer biyopsisinde sentrilobüler kolestaz ve portal enflamasyonu izlenmektedir (Şekil 12). Prognoz olarak iyi olan kolestatik hepatitte hastalar genel olarak

iyileşmektedir. Erişkinlerde daha fazla görülen kolestatik tip hepatit, çocuklarda nadirdir. Bu dönemde hastalar enfeksiyöz değildir [49,50].



Şekil 12. Akut hepatit A karaciğer kesitinde portal ve periportal bölgelerde enflamasyon [35].

- 2. Relapsing hepatit:** Olguların % 3-20'sinde relaps tip hepatite rastlanmaktadır. Relapsing hepatit olgularında akut enfeksiyondan sonraki 15 ile 90 gün (genellikle 21 gün) sonrasında tekrar benzer şikâyetler ortaya çıkarken, transferaz ve bilirubin seviyelerinde artış ile birlikte anti-HAV IgM pozitifliği devam etmektedir. Relapsing hepatit ilk enfeksiyona göre orta derecede kliniğe sahiptir, biyokimyasal testler değişken olup kolestaz belirgindir [26,49]. Relapsing hepatitte ekstrahepatik belirtiler sık değildir. Relaps nedeni olarak, kalıcı viral enfeksiyon ile devamlı antijenik uyarıma immün mekanizmaların tepkisi düşünülmektedir. Ancak bütün vakaların kronik sekel bırakmadan, klinik ve biyokimyasal olarak bir yıl içinde iyileştiği gözlenmiştir [47].
- 3. Fulminan hepatit:** Fulminan tip hepatit nadir ama en ciddi komplikasyon olup, karaciğer hücrelerinin yoğun nekrozu ya da karaciğer işlevlerinde ani şekilde meydana gelen ağır bozulmadır. Hastalık klinikte 6-8. haftasında ortaya çıkan yüksek ateş, karın ağrısı, kusma ve ikter tablosu; karaciğer fonksiyonlarında bozulma, kanama diyatezi hepatik ensefalopati ve koma ile

devam etmektedir. Karaciğer boyutlarında ani küçülme, protrombin zamanında uzama, bilirubin miktarında artış ve ALT düzeyinde azalma gelişmektedir. Karaciğer fonksiyonlarının bozulması ile histolojik olarak, karaciğer parankiminin ani ve tamamen harabiyeti olmaktadır. Nadir olarak portal yolların yakınındaki sağlam kalan hepatositler, rejenerasyon göstergesidir. İnflamatuvar tepki oldukça az gerçekleşmektedir. Fulminan hepatitlerin % 10-20'si hepatit A kaynaklıdır. Kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde gelişen hepatit A, fulminan seyirli enfeksiyon riskini artırmaktadır [26,49]. Fulminan tip hepatit 14 yaş altında % 0.1 olmasına karşın, 40 yaş üzerinde % 1.1-4.4 olarak belirtilmektedir [86].

2.8. Hepatit A'da Tanı

HAV enfeksiyonunda tanı klinik bulgular, spesifik serolojik testler ve bilinen bir enfeksiyon kaynağının tanımlanması ile konmaktadır. Anamnez ve fizik muayene bulguları, diğer akut viral hepatitlerden farklılık göstermemektedir. Salgın halinde ise tanı kolaylaşmaktadır [48,49].

HAV salgınlarında genellikle su şebekesi, lokanta veya gıda işleme fabrikaları, kreş gibi bir salgın kaynağı bulunmaktadır. Çocuklarda görülen asemptomatik virüs yayılımı ve uzun inkübasyon süresi salgında kaynak tespitini zorlaştırmaktadır. Kreşler, aşısız çocuklar arasında ve ailelerinde yayılmasında özellikle rezervuar konumundadır [50].

2.8.1 HAV Laboratuvar Bulguları

Akut viral hepatitlere ilişkin laboratuvar değerlendirmesi; genel laboratuvar bulguları, karaciğer hasarına bağlı oluşan bulgular ve etken virüse ait göstergelerle yapılmaktadır [49].

2.8.1.1. Genel Laboratuvar Bulguları

Genelde akut HAV olgularında normal veya düşük bir lökositoz ($12000/\text{mm}^3$ 'ün üstünde ise hastalığın daha ciddi bir formu düşünülebilir), nispeten lenfositoz vardır, nadiren büyük atipik mononükleer hücreler görülse de bu tüm lenfosit sayısının %10'undan fazla değildir. Hemoglobin ve hematokrit değerleri, pıhtılaşma faktörleri fulminan gidişli olgular dışında normal değerlerdedir. Nadir olarak agranülositoz, trombositopeni,

pansitopeni, ya da aplastik anemi görülebilir. Pıhtılaşma faktörlerinde ileri derecede azalmalar, fulminan hepatitin göstergesi olabilmektedir [49].

2.8.1.2. Karaciğer Hasarına Bağlı Olan Bulgular

Akut viral hepatit tanısında karaciğer hasarının belirteci olan testlerden yararlanılmaktadır. Virüse özgüllük göstermeyen bu testler, karaciğer işlevlerindeki değişimin biyokimyasal ölçümü olarak öntanıya yardımcı olmaktadır. Akut hastalık döneminde karaciğer hasarına bağlı olarak; serum bilirubin, AST, ALT, GGT ve ALP düzeyleri artmaktadır. AST ve ALT düzeylerindeki artış hepatoselüler yıkımın kantitatif ve duyarlı birer göstergesidir. Bu iki enzimdeki artış prodromal dönemden itibaren başlayıp, klinik belirtilerin 3-10. gününde en üst düzeye çıkmaktadır [1,26,41,47,49].

Hepatositte AST, mitokondri (% 80) ve sitozol (% 20) içinde bulunurken ALT ise yalnızca sitozol içindedir. Viral hepatitlerde hasar çoğunlukla sitoplazmik membran üzerinde ve dolayısıyla sitozol üzerinde etkilidir. Ayrıca elektron mikroskopları ile yapılan ultrastrüktürel çalışmalarda, endoplazmik retikulum sisternalarında dilatasyon, mitokondri iç kompartmanlarındaki daralma ve glikojen kaybı gösterilmiştir. Bu reversibl değişimler, sitozolden daha kolay enzim sızıntısına sebep olmaktadır. Hepatosit üzerindeki bu inflamatuvar hasar sonucunda her iki enzim miktarı artarken, ALT düzeyindeki artış daha belirgin olmaktadır. AST/ALT oranı “ de Ritis oranı” olarak adlandırılır ve viral hepatitlerde bu oran <1’dir. Ancak 400 IU/lt üzerindeki ALT değerleri akut viral hepatit tanısı için AST/ALT oranından daha ayırt edicidir. ALT düzeyindeki yüksek artış; virüsle enfekte olan hepatosite karşı CD8 T lenfosit yanıtı sonucunda oluşan sitozolik hasarın belirtisi olup toksik ve iskemik hepatit ayırımında yardımcıdır [26,49,79].

Prodromal dönemde artmaya başlayan transaminazlar, klinik belirti başlangıcından 3-10 gün sonra doruk seviyelere ulaşmaktadır. Serum ALT, akut enfeksiyon döneminde 400-2000 IU/lt seviyelerindeyken, ikterik enfeksiyonlarda 20000 IU/lt’yi aşabilmektedir. Ancak ALT düzeyindeki yükseklik ile klinik seyrin ağırlığı arasında ilişki kurmak doğru değildir. ALP ve GGT değerleri normal değerlerin iki katını aşmamaktadır, normalin iki katını aşan değerler kolestazla ilgilidir. Total serum bilirubin genelde 10 mg/dl altındadır, akut hepatit olgularında ise 20 mg/dl üzerine çıkabilmektedir. 1-2 haftada pik yapan bilirubin değeri en fazla 6 hafta içinde normale dönmektedir. [26,49,50,87,88].

Serum albumin konsantrasyonu prognoz ve tedavide yol gösterici olsa bile, plazma yarılanma ömrü 2-3 hafta olduğu için mevcut seviyedeki düşüş geç anlaşılmaktadır. Plazma yarı ömürleri 5 saat ile 5 gün arasında değişen pıhtılaşma faktörlerinin birçoğu karaciğerde sentez edilmektedir. Hepatik nekrozda pıhtılaşma faktörleri sentezlenemeyeceğinden dolayı, ekstresek yol için protrombin zamanı, intrasek yol için parsiyel tromboplastin zamanı ölçümü yapılır ve uzadıkları gözlenir. Protrombin zamanı hepatitte yaşam için önemli parametrelerden biri olarak değerlendirilmektedir. Aşırı yüksekliği yaşam ile ters orantılıdır. Akut karaciğer hasarını belirlemede yarılanma ömrü beş saat olan prealbumin değeri de önemlidir [80,89]. Yapılan çalışmalarda karaciğer hasarını gösteren biyokimyasal test parametreleri aşağıdaki tabloda verilmektedir.

Tablo 3. Akut viral hepatit A vakalarında karaciğer hasarını gösteren biyokimyasal değerler.

	Ulug ve ark. [56] n:241	Eker ve ark. [90] n:21
Biyokimyasal Değerler	Ortalama±SS	Ortalama
ALT (10-35 U/L)	1227.4±696	1910.62
AST (10-40 U/L)	1025±743.6	1345.33
ALP (53-128 U/L)	853.8±539.2	245.53
GGT (0-50 U/L)	151.2±91.6	-
Total bilirubin (0.3-1.2 mg/dl)	6.5±4.6	5.91
Direkt bilirubin (<0.3 mg/dl)	4.7±3.8	3.55
Total protein (6.2-8 g/dl)	7±0.9	7.09
Albumin (4-5.9 mg/dl)	3.7±0.4	3.61
Protrombin zamanı (10-14 sn)	15.2±3.7	15.96
Fibrinojen (200-400 mg/dl)	215.7±65.6	-

2.8.1.3. Etken Virüse Özgül Bulgular

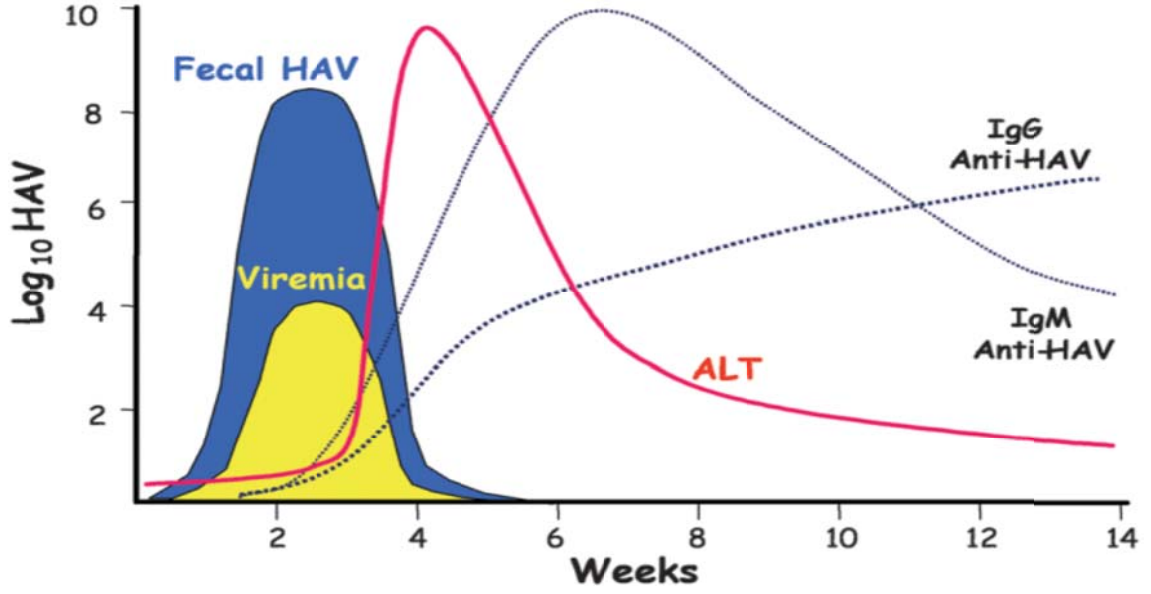
Etyolojik nedeni tespit etmek ve sonuçta HAV'ın neden olduğu enfeksiyonları, diğer etkenlerin oluşturduğu hastalık tablolarından ayırmak için HAV'a özgül testler kullanılmaktadır. HAV enfeksiyonunda özgül tanı virüse ait antijen varlığının ya da viral antijene karşı immün yanıt olarak oluşan özgül antikorların ortaya konulmasıyla yapılmaktadır. Genelde HAV enfeksiyonu tanısı virüse özgül oluşan antikorlar

aracılığıyla konulmaktadır. Viral hepatit enfeksiyonunun serolojik göstergeleri bazı amaçlar için kullanılmaktadır. Bunlar;

- Akut hepatit tanısı
- Kronik hepatit tanısı
- Hepatit bağışıklığının (immünoprofilaksi) araştırılmasıdır [26,49,91].

Akut hepatit A kesin ve spesifik tanısında; HAV'a karşı gelişen IgM antikorlarının tespiti kullanılmaktadır. Serumda anti-HAV IgM varlığı devam eden veya yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonun varlığını göstermektedir. Anti-HAV IgM, klinik belirtilerden önce ortaya çıkar ve antikor titresindeki artış transaminaz artışıyla paralellik göstermektedir. Erken dönemde ortaya çıkan IgM antikorları, 2-4 haftada en yüksek değere ulaşmaktadır ve birçok kişide 6-12 ayda kaybolmaktadır. Bununla birlikte çok nadir 2 yıl süreli IgM pozitifliği bildirilmiştir. Relaps olgularda anti-HAV IgM kaybolduktan sonra serumda tekrar tespit edilebilmektedir. Anti-HAV IgA antikorları, IgM ile birlikte salınan ve 2. ayda pik yapan antikorlardır ve IgM'ye göre daha düşük konsantrasyonlara sahip bu antikorlar yaklaşık 2 yıl içinde kaybolmaktadır. Salgı ve dışkıda minimal ya da tespit edilemeyecek derecede az seviyede IgA antikorunun bulunması nedeniyle, mukozal immünite koruyuculuğu sınırlıdır. İmmünoassay yöntemlerle dışkı ekstraktlarında virüse spesifik IgA saptanabilirken, virüse özgü nötralizan aktivite tükürük veya dışkı ekstraktlarında saptanamamıştır. Koruyucu ve virüse karşı nötralizan özelliğe sahip anti-HAV IgG enfeksiyon sonrasındaki birkaç hafta içinde pozitifleşmeye başlamaktadır ve anti-HAV IgM titresi azalırken IgG antikor düzeyi artmaktadır. Anti-HAV IgG 6-12 ay sonra maksimum düzeye ulaşır ve hayat boyu bağışıklığın göstergesi olarak kanda ömür boyu pozitif kalmaktadır [26,41,49,50,88,89,91].

HAV enfeksiyonunda serolojik yanıt şeklindeki gibidir (Şekil 13).



Şekil 13. HAV enfeksiyonunda klinik bulgular ve serolojik süreç [35].

ELISA testleri ile hem strüktürel hem de nonstrüktürel proteinlere karşı antikorlar ölçülebilmektedir. Hatta yeni ELISA testleri içinde spesifik 3C proteinaza karşı oluşan antikorlara duyarlı testler bulunmaktadır. 3C proteinaz viral replikasyon sırasında sentezlenmekte olup 3C proteinaza spesifik antikor varlığı viral replikasyonun kanıtıdır. Sadece doğal enfeksiyon sırasında oluşan bu spesifik antikor kanda yıllarca pozitif kalmaktadır [88,92].

Dışkıda virüs veya viral antijenler, hastalık semptomlarının ortaya çıkmasından 1-2 hafta önce saptanabilmesine rağmen enfeksiyonun 21-35. günlerinden sonra, yani klinik semptomların başlamasıyla birlikte dışkı ile virüs atılımı sona ermektedir. Virüsün enfeksiyonun her aşamasında dışkıda bulunmaması, araştırma amaçlı kullanılsa bile bu testlerin pratikte ticari olarak uygun olmaması ve testlerin hassasiyetindeki yetersizlik dışkıda HAV incelemesini pratikte anlamsız kılmaktadır [26,93]. HAV klinik numunelerinde hücre kültürü zordur ve rutin uygulamalarda kullanılmayacak kadar uzun zaman almaktadır. HAV RNA'sının tespitinde moleküler yöntemlerde kullanılmaktadır. Geliştirilen Revers transkriptaz polimerase chain reaction (RT-PCR) ve in-situ hibridizasyon tekniği ile viral RNA tespiti yapılabilmektedir [89,93]. Bunun dışında enfekte dışkılarda antijen capture PCR ile P1/P2 genom bölgeleri tespit edilerek salgın araştırmaları yapılabilmektedir [89,94]. Akut viral olgularında nadiren karaciğer biyopsisi endikasyonu ortaya çıkmaktadır. Çünkü bu yöntem çok riskli olup viral etiyolojik ajanı saptamada genellikle yetersiz kalmaktadır. Doku histopatolojisinde hepatositler şişkindir, nükleuslarda genişleme ve balonlaşma dejenerasyonu

gözlenmektedir, kalınlaşan sitoplazmik membran belirgin haldedir. Hücreler büzüşme sonucunda eozinofilik boyanma ile tespit edilebilmektedir. Portal sistem ödem ve inflamatuvar hücreler nedeniyle genişlemiştir. Rejenere olan hücreler ise genellikle 8-12 haftada normale dönmektedir. İmmunofluoresan ve immunperoksidaz boyama yöntemleri sonrasında ince kesitli elektron mikroskopisi ile sitoplazmada HAV varlığı gösterilebilmektedir [80,88,89].

2.9. Hepatit A'da Tedavi

Akut viral hepatitlerde spesifik bir tedavi olmayıp destek tedavisi yapılmaktadır. Hastalık semptomları başladıktan sonra enfeksiyon seyrini değiştirebilecek ilaç yoktur, genellikle enfeksiyon kendi kendini sınırlamaktadır. Fulminan hepatit, koagulopati, ensefalopati gibi komplikasyonları bulunan, karın ağrısı veya kusma ile birlikte inatçı bulantısı bulunan, bilirubin veya transaminazları yüksek düzeylerde seyreden hastalar hospitalize edilebilmektedir. Hastaneye yatırma kararı verilen olgularda bulantı-kusma, iştahsızlık, ateş gibi yakınmaların şiddeti, hastanın beslenme ve istirahat koşulları ve en önemlisi karaciğerin akut sentez fonksiyonunu gösteren INR takibi önemlidir [48-50].

Hepatit A hastalarında özel bir diyet gerekmemektedir; hastalar aç kalmayacak şekilde beslenmeli ve beslenme hastanın iştah ve isteğine göre düzenlenmelidir. Yağ, yumurta, süt hastanın beslenme programında bulunabilir. Beslenme düzeninde dikkat edilecek en önemli husus hastanın yeterince protein (1 g/kg) ve kalori (30 cal/kg) almasıdır. Aşırı derecede kusması olan hastalara dehidratasyon riskine karşı gerektiğinde antiemetik verilebilmektedir. Hastanede, tamamen iştahsız, bulantı ve kusması olan hastalara glikoz ve elektrolit içeren sıvılar intravenöz yoldan verilebilmektedir [49,50].

Akut hepatit hastaları içinde 40 yaş üzeri ve/veya karaciğer hastalığı risk faktörü bulunan hasta grubu fulminan hepatit açısından izlenmelidir. Karaciğerde fulminan yetmezlik ensefalopatinin başlaması ve INR düzeyinin 1,5 kat üzerinde artmasıyla konulmaktadır. Karaciğer akut sentez fonksiyonunun tanımlanmasında en iyi gösterge faktör V düzeyi olsa da günlük uygulama INR ve protrombin zamanı takibi kullanılmaktadır [50].

Akut viral hepatit olgularında protrombin zamanı (PTZ) kolestaz ve fulminan seyir esnasında uzayabilmektedir. Bu durumda 3 gün ard arda 10 mg K vitamini

intramüsküler yolla verilmelidir. PTZ uzaması kolestaza bağlı ise tedavi sonucunda kısalır [49].

Adrenokortikosteroid, immün globulin, antibiyotikler, B ve C vitamini yanında diğer vitaminler tedavide etki göstermez. Karaciğer metabolizmasına etki eden ilaçlar başta olmak üzere, ilaç ve alkol kullanılmamalıdır. Virüse karşı geliştirilmiş antiviral ajan bulunmamaktadır. Oral kontraseptiflerin kesilmesine gerek yoktur [26,49].

2.10. Hepatit A'da Korunma ve Bağışıklama

2.10.1. Genel Önlemler

Bir bulaşıcı hastalığın oluşması ve bu durumun sürekliliği için gerekli olan enfeksiyon kaynağı, bulaş yolu ve konak üçlüsünün oluşturduğu zincire enfeksiyon zinciri denir. Enfeksiyonlarda bulaşı durdurmak için zinciri oluşturan halkalardan en az birisinin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Fekal oral yolla yayılan HAV'da kaynak insandır. Zincirin kırılmaması halinde, kaynaktan patojeni alan konakçılar genelde bir süre sonra kaynak haline gelip patojenin yayılmasına sebep olmaktadır. Enfeksiyon zincirini kırmak için; kaynağın tedavisi veya izole edilmesi, bulaşma yolunun ortadan kaldırılması veya toplumda aşılama ile immünizasyonun sağlanması gerekmektedir [52].

Hepatit A enfeksiyonuna yönelik etkin bir tedavi bulunmadığı için maruziyet öncesi korunma önlemleri önem taşımaktadır. Maruziyet öncesi korunma; altyapı şartlarında iyileşme, temiz suya ulaşım imkanlarında artış, hijyen şartlarına uyum, immünoglobulin ve aşı uygulamasını içerir [95].

HAV bulaşı fekal-oral yolla gerçekleştiği için, enfekte kişilerin virüs atılımı sonucunda su, yiyecek ve çevreyi kontamine etmesini engellemek en önemli kontrol yöntemidir. Aile içinde ve toplum içinde bireyler arası kontaminasyonu engellemede hijyen şartlarını sağlama, ellerin yıkanması, kanalizasyon artıklarının içme ve kullanma sularına karışmasının önlenmesi ve gıda üretiminde çalışan kişilerde hijyen şartlarının oluşturulması önemlidir [95,96].

Çocuklarda görülen asemptomatik seyir ve hijyen şartlarını sağlamadaki güçlükler HAV mücadelesinde başlıca başarısızlık nedenlerindedir. Uzun vadede hijyen ve sanitasyon şartlarındaki iyileşmenin yanında eğitimle kişisel hijyeni sağlamanın hepatit A ile mücadelede toplumsal başarıyı sağlayacağı kabul edilmektedir [26].

Nozokomial hepatit A, hastalar aynı oda ve tuvaleti kullansalar bile nadir görülmektedir. HAV enfeksiyon riski açısından sağlık personeli ile normal popülasyon arasında bir fark bulunmamaktadır. Sağlık personeli özellikle çocuk servislerinde seronegatif çocuklara enfeksiyonu bulaştırmama konusunda dikkat etmelidir. Hastaların sadece kan ve dışkı izolasyonunun yapılması korunma açısından yeterli seviyededir. Dışkı ile kontamine materyallerle temasta eldiven kullanılmalıdır. Koruyucu malzeme kullanılsa bile eller sık sık yıkanmalıdır [49].

Virüs kontaminasyonu olan eşyalarda 5 dk. kaynatmayla veya klorlu, iyotlu ve dezenfektan solüsyonlarla hastaların kan, dışkı ve bunların bulaştığı yüzeylerin temizlenmesi ile inaktivasyon sağlanabilmektedir. Virüs inaktivasyonu, gıdaların pişirilmesi ve kontamine yüzeylerin dezenfekte edilmesi ile sağlanmaktadır. Gıdaların en az 85 °C de asgari bir dakika pişirilmesi, inaktivasyon açısından etkili bir yöntemdir. İçme sularındaki klor konsantrasyonu hepatit A virüsünü inaktive etmede yeterlidir. El yıkama, bulaşın engellenmesinde en etkili yöntemdir [23,95,97].

HAV enfeksiyonunun yoğun olduğu bölgelere giden duyarlı kişilerin hijyenik koşullara dikkat etmesi, iyi pişmiş yiyecekleri yemesi ve pişmemiş sebzelerle kabuklu deniz ürünlerini dikkatli tüketmeleri gereklidir [49].

2.10.2. Hepatit A'da Bağışıklama (İmmünizasyon)

Bağışıklamada amaç bakteri ya da virüsten oluşan etken patojenin konakta yerleşmesini ve çoğalmasını engelleyip hastalık oluşmasını önlemektir. Bağışıklamanın temel hedefi toplumsal korunma sağlayarak hastalıkları eradike etmektir. Enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde aktif ve pasif bağışıklama (immünizasyon) yöntemleri uygulanmaktadır. Aktif immünizasyon genelde işlenmiş antijenin verilmesi sonucunda konakta immün yanıt olarak antikor oluşmasıdır. Pasif immünizasyon ise konağa doğrudan antikor verilmesi ile sağlanan korunmadır [98].

2.10.2.1. Pasif İmmünizasyon

1940'ların sonlarından itibaren, insan immün serum globulin (ISG) uygulaması, hepatit A virüs enfeksiyonuna karşı temas öncesi ve temas sonrası profilaksi için etkili bir araç olarak düşünülmüştür [99-101].

Hepatit A'ya karşı immün yanıt oluşturarak bağışıklık kazanmış insanlardan elde edilen immün serum globulin (ISG); insan plazmasından cohn etanol fraksiyasyon yöntemiyle hazırlanır ve kan ile bulaşabilen HBV, HCV ve HIV gibi virüsler açısından güvenilir biyolojik preparasyonlardır [102,103]. Tarihsel olarak, Ig çok yüksek konsantrasyonlarda anti-HAV antikörleri içermektedir. Bununla birlikte, son yıllarda, Batı yarım küredeki plazma donörlerinde anti-HAV antikor miktarının azaldığı gözlenmektedir [104,105]. Plazma yarı ömrü 14-24 gün olan ISG; virüsle temastan 2 hafta önce ve temastan 2 hafta sonrasında, erken inkübasyon döneminde uygulanırsa klinik tablo oluşumunu önlemekte ya da hafifletmektedir [103]. ISG; HAV'a maruz kaldıktan sonra 2 hafta içinde (0.02 ml / kg intramuskuler) uygulandığında, hepatit A'nın önlenmesinde % 80-90 etkilidir. ISG; inkübasyon periyodunun başlarında uygulandığında etkinlik en yüksek düzeydedir, inkübasyon periyodunda daha sonra uygulandığında, ISG sadece HAV enfeksiyonunun klinik belirtilerini hafifletebilmektedir [106].

ISG'nin olağan dozu 0,02-0,06 ml/kg intramuskuler tek doz olarak deltoid veya gluteal kasa uygulanır, 1 doz 0,02 ml / kg IM, 3 ay boyunca koruma sağlarken 1 doz 0,06 ml / kg IM, 3-5 ay boyunca koruma sağlamaktadır [106]. 1ml % 16'lık ISG, 160 mg. antikor içermektedir. Temas sonrasında tüm yaş grupları için tavsiye edilen doz 0,02 ml/kg olup; yetişkinlerde maksimum 5 ml/kg, 2 yaş altı çocuklarda ise maksimum 3 ml/kg'dır [52].

Temastan en az 1 ay öncesinde aşı yaptıran kişilere ISG verilmesi gerekmemektedir. Ancak gerekli durumlarda ISG ve hepatit A aşısı farklı anatomik bölgelerden verilmek şartıyla aynı anda verilebilmektedir (aşı ile nötralizan antikor oluşumuna kadar geçen süredeki bağışıklık boşluğu ISG ile kapatılmaktadır.) [52]. ISG, oral poliovirüs aşısı veya sarıhumma aşısına veya genel olarak inaktif aşılarla karşı bağışıklık yanıtını etkilememektedir. Bununla birlikte, ISG canlı attenüe aşılarla (kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeği aşısı) verilen bağışık yanıtı engelleyebilmektedir. Canlı aşı uygulandıktan sonraki 2 hafta içinde (suçiçeği aşısı için 3 hafta) ISG uygulanmasının yararı aşı yararından fazla olmaz ise ISG uygulanmamalıdır [106]. Profilakside ISG kullanımından sonra canlı attenüe aşılar en az 5 ay süreyle kullanılmamalıdır. ISG intravenöz yolla uygulanmamalıdır [52].

ISG uygulaması güvenli kabul edilmektedir, ciddi yan etkiler nadirdir. IgA eksikliği olan kişilerde anafilaktik reaksiyon riskine karşı ISG kullanılmamalıdır [106].

Hepatit A bulaşının önlenmesinde ISG kullanımını önerilen gruplar:

- Gelişmekte olan bölgelere 3 aydan daha kısa süreli seyahat edenler,
- Hepatit A taşıyan kişilerle aynı evde yaşayan ve seksüel ilişkide bulunan kişiler,
- Kreş ve yuva personeli,
- Okullarda yaşanan salgınlarda tuvalet temizliği dâhil olmak üzere temizlik görevi yapan seronegatif kişiler,
- Hepatit aşısına allerjisi olanlar ve <12 ay bebekler,
- Hastane salgınlarında dışkı ve enfekte hasta teması kuran kişiler,
- Hepatit A hastasının hazırladığı yiyeceği yiyen kişilere, temastan sonraki iki hafta içinde ISG uygulanmalıdır [48].

Temas öncesi ve sonrası kısa süreli profilakside ISG oldukça etkili olmasına rağmen, dünya çapında immün globülin kullanımı aşağıdaki sebeplerden dolayı giderek azalarak yerini hepatit A aşısına bırakmaktadır:

- Spesifik olmayan ISG preparatlarının, yeterli miktarlarda anti-HAV IgG taşımadığı için artan miktarlarda başarısız olması
- Spesifik HAV ISG preparatının maliyetinin yüksek olması
- HAV enfeksiyonuna karşı ISG aracılı koruma süresinin, hepatit A aşılarna kıyasla sadece birkaç ay sürmesi
- Hepatit A aşılarının, ilk dozundan itibaren HAV'a karşı çok hızlı bağışıklık sağlaması [99,104,105,107-111].

2.10.2.2. Aktif İmmünizasyon

Enfeksiyöz virüs veya onun komponentlerinin canlıya verilmesi sonucunda uyarılan aktif immün yanıtın antikör üretmesi ile gerçekleştirilmektedir [49]. HAV enfeksiyonuna karşı aşı çalışmaları 1970'lerin sonunda başlamış ve 1992 yılında geliştirilen ilk aşı 1995 yılında lisans alarak kullanılmaya başlanmıştır. Böylece HAV enfeksiyonu, aşı ile önlenebilen hastalıklar arasına girmiştir. Bu aşılar HAV enfeksiyonuna karşı uzun süreli koruma sağlamaktadır [98,106,112].

Çocukluk dönemi diğer yaş grupları için esas bulaş kaynağıdır, çocuk yaş grubunda HAV enfeksiyonu genellikle daha hafif ya da asemptomatik seyirli olarak geçirilse bile bu grupta virüs yayılımının önlenmesinin toplumsal immüniteye katkıda

bulunacağı ve aşısız olan, enfeksiyona duyarlı olan örneğin ileri yaşlardaki kişilerin korunmasına da katkı sağlayacağı düşünülmektedir [49].

Hepatit A aşılması ile ilgili ilk önerilerin sahibi olan ACIP (The Advisory Committee on Immunization Practices); 1996 yılında virüsün yüksek insidansa sahip olduğu bölgelerde yaşayan çocukların ve yüksek riske sahip kişilerin aşılmasını önermiş, 1999 yılında bu önerisini çocuklarda hepatit insidansı yüksek olan A.B.D eyaletlerini (insidansı $\geq 20/100.000$ olan 11 eyalet ve insidansı 10-20/100.000 arasında olan 6 eyalet) kapsayacak şekilde genişletmiştir. ACIP tarafından önerilen programların başarısı sonucunda 1996 yılından itibaren hepatit A insidansı sürekli olarak düşmüştür. ACIP önerilerini son olarak 2006 yılında 50 eyalette 1 yaş ve üzerindeki çocukların rutin olarak aşılmasını kapsayacak şekilde genişletmiştir [62,112].

Maternal antikorlar 15-18 ay sonrasında % 70 ile % 100 oranında kaybolur. Sonuçta çocuklar HAV enfeksiyonuna duyarlı hale gelmektedir, bu nedenle aşılama bu gruptaki çocukları kapsamalıdır. DSÖ, orta endemik HAV bölgelerinde bulunan ülkelerde yaşayan erişkinlerin önemli bir bölümü HAV'a karşı duyarlı olduğu için sanitasyon şartlarının düzeltilmesi ve sağlık eğitimi verilmesinin yanında bu ülkelerde geniş skalalı aşı programları tavsiye etmektedir (Küresel Çocuk Aşılması). ABD'de 2005 yılında küresel HAV aşılmasına geçilmiş olup ACIP ve CDC; 12-23 aylık tüm çocukların rutin şemada, iki yaşına kadar aşılınmayanların ise iki-onsekiz yaş aralığında izleyen vizitlerde ya da okul öncesi dönemde aşılmasını önermektedir [49,53,89].

Üniversal HAV aşılmasına geçen ilk ülke olan İsrail'de 1999'dan beri aşı bebeklerde 18-24 ayda uygulanmaktadır. Aşılama sonrası 1998 yılında 50.4/100.000 olan hastalık insidansı, 2004'te 2.2/100.000'ye düşmüştür. İspanya'da üniversal HAV aşılmasına 1998-1999 öğretim yılında 12 yaşındaki çocuklarda başlanmışken, Arjantin 2005 yılında üniversal aşılama uygulamasını başlatmıştır. Avustralya 1999 yılında yüksek risk taşıyan kuzey bölgesinde başladığı HAV aşılmasını 2005 yılında genişletmiştir [59,113]. 2000 yılından itibaren sadece belli bölgelerde ve yüksek risk gruplarına hepatit A aşısı uygulayan ABD, 2010 yılından itibaren 1 yaşındaki tüm çocuklara rutin hepatit A aşısı uygulaması başlatmıştır. Rutin aşılama sonucunda hepatit A insidansında büyük bir düşüş yaşanmıştır. 2011 tarihinden itibaren son zamanlarda Arjantin, Panama, Uruguay, Suudi Arabistan, Irak, Yunanistan, Kazakistan ve Çin gibi orta endemisite ülkeleri hepatit A aşısına rutin aşı takviminde yer vermiştir. Bu kapsamda ülkemizde Hepatit A aşısı rutin aşılama Eylül 2012 tarihinde yerini almıştır. Aşı, Mart

2011 ve sonrasında doğanlara 18 ve 24. aylarda 2 doz olarak 0.5 ml uygulanmaktadır. Güncel aşı takvimi aşağıda bulunmaktadır (Şekil 14) [114,115].

Aşılar	Doğumda	1. ayın sonu	2. ayın sonu	4. ayın sonu	6. ayın sonu	12. ayın sonu	18. ayın sonu	24. ayın sonu	İlköğretim 1. sınıf	İlköğretim 8. sınıf
Hepatit B	I	II			III					
BCG (Verem)			I							
DaBT - İPA - Hib			I	II	III		R			
KPA			I	II	III	R				
KKK						I			R	
DaBT - İPA									R	
OPA					I		II			
Td										R
Hepatit A							I	II		
Suçiçeği						I				

DaBT-İPA-Hib: Difteri, Aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio, Hemofilus Influenza Tip b Aşısı (Beşli Karma Aşı)
KPA: Konjuge Pnömonok Aşısı
KKK: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı
DaBT-İPA: Difteri, Aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio Aşısı (Dörtlü Karma Aşı)
OPA: Oral Polio Aşısı (Çocuk Felci Aşısı)
Td: Erişkin Tipi Difteri-Tetanoz Aşısı
R: Rapel (Pekiştirme)

Şekil 14. Sağlık Bakanlığı çocukluk dönemi aşı takvimi [116].

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), HAV aşılması önerileri aşağıdaki gibidir:

- Yüksek endemisite bölgelerinde populasyonun büyük kısmı çocukluk döneminde enfeksiyonu asemptomatik veya hafif seyirli geçirdiği için adölesan ve yetişkin populasyon enfeksiyondan korunmaktadır. Bu bölgelerde geniş kapsamlı aşılamaya önerilmemektedir.
- Ülkemizde dahil olduğu orta endemisite bölgelerinde erişkinlerin büyük çoğunluğu HAV'a karşı duyarlı olduğu için bu bölgelerde populasyonun sanitasyon şartlarının düzeltilmesi ve hijyen eğitimi yanında geniş çaplı çocukluk dönemi aşılamaları önerilmektedir.
- Düşük endemisite bölgelerinde populasyonun büyük kısmı enfeksiyon riski (yüksek ve orta endemik bölgelere seyahat gibi) altında olduğu için risk gruplarına aşı önerilmektedir [95,117].

CDC'ye bağlı Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de, yüksek endemisite bölgelerinde aşılamayı nermezken, düşük ve orta endemisite bölgelerinde rutin universal aşılamayı önermektedir [118].

HAV enfeksiyonunda aşılama kararının alınmasında, enfeksiyon riskinin yanında klinik açıdan belirgin hastalık riski değerlendirilmelidir. Bu şartlar altında genelde asemptomatik veya hafif seyirli klinikle enfeksiyonu geçiren temel bulaş kaynağı olan küçük çocukların aşılanması, enfekte olmamış çocukların ve semptomatik hastalığa daha yatkın olan özellikle endemik bölge seyahati sırasında risk altındaki yetişkinlerin korunması açısından önerilmektedir. Bu nedenle hepatit A aşısı bir çok ülkede rutin aşılama proğramına dahil edilmekte olup eradikasyonun bu şekilde sağlanacağı düşünülmektedir. Hepatit A ve poliomyelit epidemiyolojisi arasındaki benzerlikler bu savı desteklemekte olup uygun duyarlı popülasyonların yaygın olarak aşılanmasının hastalık insidansını önemli ölçüde azaltabileceğini, virüs bulaşının engellenebileceğini ve en sonunda HAV enfeksiyonunun ortadan kaldırılabileceğini düşündürmektedir [49,112].

ACIP tarafından aşağıdaki risk gruplarına hepatit A aşısı yapılması önerilmektedir:

- Gelişmemiş bölgelere 3 aydan uzun süreli ve sık sık seyahat edenlere
- Kronik karaciğer hastalarına
- Faktör sekiz kullanan hemofili hastalarına
- Damar içi yolla uyuşturucu kullananlara
- Virüsle direkt temas halindeki laboratuvar personeline
- Salgınlar sırasında mental olarak zayıf kişilere
- ocuk bakım merkezlerinde çalışan personele
- Eşcinsellere
- Hijyen koşullarının zayıf olduğu temizlik işçileri ve gıda elleycilerine
- Orta veya yüksek endemik bölgeden gelen kişilerle yakın temasta olan kişilere (ilk 60 gün içinde)
- HIV hastalarına

- Bağışık olmak isteyen herkese [80].

Günümüzde dünyada inaktif, canlı attenüe ve kombine aşular olmak üzere 3 aşı grubu kullanılmaktadır.

2.10.2.2.1. İnaktif Aşular

Provost ve Hilleman'ın, 1978 yılında marmoset karaciğerinden izole ettikleri HAV'ı formalinle inaktive ederek, duyarlı marmosetleri enfekte etmeleri ve sonucunda antikor oluşumunu tespit etmeleriyle ilk inaktif aşı geliştirilmiş oldu. Bu çalışmayı aşı üretimini artırıp etkin maliyeti düşürmek için yapılan çeşitli hücre kültürü çalışmaları izlemiştir [26]. Tüm hepatit A aşuları, hücre kültüründe yetiştirilen attenüe HAV suşlarından türetilmiş antijenler içermekte olup, bu suşların nükleotid ve amino asit sekansları % 95 oranında benzerlik göstermektedir [57].

İnaktif aşular, hücre kültürlerine adapte olmuş hepatit A virüsünün insan diploid hücre fibroblastlarında üretilmesi ve hücre lizatlarından saflaştırılmasının ardından, formalin ile inaktive edilmekte ve adjuvan olarak aliminyum hidroksit adsorbsiyonu ile hazırlanmaktadır [57]. İnaktif aşular viral kapside ait antijenler ile viral komponentler içerir; immünolojik potansiyeli kapsid antijenlerine bağlıdır. İnaktif hepatit A aşuları antikor üretimi dışında, HAV spesifik hücre proliferasyonunu ve gamma interferon üretimini de sağlar [49].

Günümüzde 4 farklı hepatit A virüs suşundan elde edilen 4 inaktif aşı bulunmaktadır:

- HM175 suşundan Havrix (*GlaxoSmithKleine Biologicals*),
- GMB (Buffalo Green Monkey) suşundan Avaxim (*Sanofi Pasteur*),
- CR-326 F suşundan Vaqta (*Merck Sharp & Dohme*),
- RG-SB suşundan Epaxal (*Berna, Swiss Serum Institute*) üretilmiştir [49].

Lisanslı ilk aşı olan Havrix 1992 yılında Smith Klane Baechem Biologicals firması tarafından üretilmiştir. MRC-5 insan diploid hücre kültüründe hazırlanan aşı formalin inaktivasyonundan sonra aliminyum hidroksitle adsorbe edilerek immünojenitesi artırılmıştır [26,49,95].

Avaxim ise Sanofi Pasteur firması tarafından üretilen başka bir inaktif aşı olup, formalin inaktivasyonu sonrasında adjuvan olarak yine aliminyum hidroksit kullanılmıştır [95].

Bir diğerk aşı olan Vaqta ise Merck, Sharp & Dhorne firması tarafından üretilmiştir. MRC-5 diploid hücre kültürlerinde üretilen aşı, yine formalinle inaktive edilmiş ve aliminyum hidroksit adsorbsiyonu ile immünojen etki artırılmıştır. Yapılan bir çalışmada diğerk inaktif aşılarla göre daha az yan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir [26,95,119].

Swiss Serum and Vaccine İnstitute tarafından İsviçre’de geliştirilen Epaxal; virozomal fosfolipid partikülleri içeren virozom adjuvanlı bir aşıdır. Adjuvan olarak aliminyum hidroksit yerine, immünitesi artırılmış ve yeniden oluşturulmuş influenza virozomları (İmmüno-potentiating reconstituted influenza virosomes, IRIVs) kullanılan aşı formalinle inaktive edilmiştir. Aliminyum hidroksit adjuvanlı aşılarla göre lokal inflamasyon daha az görülen epaxal, her yaşta yüksek immünojeniteye sahiptir [26,49,95,120].

İnaktif hepatit A aşıları 2-8 °C arasında tutulmalı, dondurulmamalı, ışıktan korunmalı, dilüe edilmemeli ve diğerk aşılarla aynı şırıngada karıştırılarak verilmemelidir. Aşının etkisini koruması için deltoid kasa intramuskuler uygulanmalı, gluteal bölgeye uygulanmamalıdır. Hemofili hastaları dışında aşı subkutan uygulanmamalıdır [95]. Önerilen sıcaklıkta depolandığında, inaktive edilmiş hepatit A aşıları için raf ömrü, üreticiler tarafından belirtildiği üzere 24 ila 36 ay arasında değişmektedir [57].

Enfeksiyona karşı koruyucu mutlak antikor alt düzeyi tam olarak tanımlanmamakla birlikte, enzim immünoassay yöntemiyle yapılan çalışmalarda koruyucu antikor düzeylerinin 10-33 mIU/ml arasında olduğu gösterilmiştir [57,107].

İnaktif aşılar hızlı ve güçlü bir immün yanıt oluşturmaktadır. Koruyucu antikor düzeyleri ilk doz sonrasında 2 haftadan daha kısa bir sürede oluşabilmektedir [111,121]. Aşı sonrası antikor düzeyleri doza ve aşılama programına göre değişmekle birlikte tek doz aşı sonrası oluşan antikor titrelerinin genelde doğal enfeksiyon sonucunda oluşan titrelerden düşük, ISG’nin koruyucu kabul edilen antikor düzeylerinden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [122-124].

Çocuk ve ergenlerde 1. doz sonrasında oluşan antikor düzeyi % 97’den fazla iken ikinci dozdan sonra bu düzey % 100’e ulaşmaktadır. Erişkinlerde 1. dozdan sonra 4 hafta içinde antikor düzeyi % 95’ten fazla, ikinci dozdan sonra ise yaklaşık % 100 olarak saptanmaktadır. Hepatit A aşısının koruyucu etkinliği üzerine yapılan en büyük çalışmalardan birisi Tayland’ta yaşları 1 ile 16 arasında değişen 40.000 çocuk üzerinde yapılmıştır. Bir ay aralıklı olarak yapılan iki doz aşı sonrasında aşı koruyucu etkinliği % 94 olarak bulunmuştur. ABD’deki yüksek endemik bölgelerde yaşayan yaklaşık 1000

çocukta yapılan çalışmada ise 1 doz aşı sonrası koruyucu etkinlik % 100 olarak saptanmıştır [125].

İnaktif hepatit A aşısı 0-1-2-12. aylarda yapılmış ve belirli aralıklarla takipte aşının oluşturduğu antikor miktarının yarılanma ömrünün 13 yıl veya daha fazla olduğu gözlenmiştir. Araştırmacılar buradan hesaplayarak aşılarda 24-47 yıl süre ile koruyucu olabileceğini vurgulamıştır [126].

DSÖ tarafından HAV aşısı ile ilgili yapılan bir metaanalizde 1997-2011 yılları arasında yayınlanan 299 çalışma arasından kriterleri sağlayanlar değerlendirilerek, gerek inaktif gerek attenüe aşılarda 15 yıldan fazla immünite sağladığı belirtilmiş ve uzun süreli gözlemlerin sürdürülmesi vurgulanmıştır [127].

Anti-HAV IgG pozitif anneden bebeğe geçen antikorlar bebekte 7-11. aylar arasında kaybolmaktadır. Bu nedenle genel aşılama için en uygun zaman 12-24. aylar arasındadır [49].

Genellikle aşı nadiren ve önemsenmeyecek düzeyde yan etkiler oluşturmaktadır. Orta düzeyde ateş, halsizlik, baş ağrısı, kemik ağrısı, gastrointestinal sistem belirtileri, miyalji ya da asteni gibi sistemik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Aşı yapılan lokal bölgede ise ağrı, deride hassasiyet, kızarıklık ve kabarıklık oluşabilmektedir [128].

2.10.2.2.2. Attenué Aşılarda

Farklı seviyelerde attenüe edilmiş birçok HAV suşu bulunmakla birlikte özellikle attenüe aşı uygulamalarının yoğun olarak yapıldığı Çin'de akciğer diploid fibroblast hücre dizilerinde attenüe edilmiş H2 suşu ile L-A-1 suşu yoğun şekilde kullanılmaktadır. Attenuasyon, hücre kültürlerinde 32-35 °C'de seri pasajlar yapılarak gerçekleştirilmektedir. Attenué suş daha sonra embriyonik akciğer fibroblastlarında çoğaltılmaktadır. Attenué aşılarda immünojenite, doku kültürü enfektif dozu (TCID50) değerlendirmeleriyle belirlenmektedir [49,57,98].

Viral H2 suşu ve L-A-1 suşuna dayanan iki attenüe hepatit A aşısı, 2008 yılından itibaren 1 yaş ve üzerindeki çocuklarda uygulanması için Çin'de lisans almıştır [57].

1998 yılında Çin'in Hebei Eyaletinde okul öncesi ve 1-3 sınıf ilköğrencilerinden oluşan 12.000 kişi üzerinde yapılan kontrollü canlı aşı (H2 suşu) çalışmasında aşılama sonrası zayıflatılmış canlı aşı koruyuculuğu % 95 bulunmuştur [57].

Attenué aşının; tek doz kullanımı, immünite süresinin uzun olması ve düşük maliyet gibi avantajları olsa bile batılı ülkelerde inaktif aşılarla başarılı sonuçlar alınması canlı aşı geliştirme çabalarını azaltmıştır [49].

2.10.2.2.3. Kombine Aşılar

SmithKline Beecham Biologicals tarafından üretilen kombine hepatit A ve B aşısı Twinrix, Avrupa'da 1997 yılında lisans almış ve 2001 yılında FDA tarafından onaylanmıştır [49,98,112].

17-60 yaş aralığındaki gönüllülerde yapılan bir çalışmada 0, 1, 6 aylarda yapılan aşının 36. ayda serokonversiyonu hepatit A için % 100 iken, hepatit B için % 97 olarak saptanmıştır. Kombine aşının monovalan aşıya göre daha uygulanabilir ve ucuz olduğu belirtilmektedir [129].

Ayrıca *S. typhi* purifiye Vi polisakkarid antijeni ile kombine edilmiş hepatit A aşıları da piyasada üretilmektedir [49].

Hepatit A aşıları ve uygulama şeması aşağıdaki tablo 4'te verilmiştir [49,95].

Tablo 4. Hepatit A aşıları doz ve uygulama şeması [49,95].

Yaş	Aşı	HAV Antijen Dozu	Volüm Doz (ml)	Doz Sayısı	Uygulama Şeması
1- 18 yaş	Havrix	720 EU	0.5	2	İlk doz, 6-12 ay sonra 2. doz
> 18 yaş	Havrix	1440 EU	1.0	2	İlk doz, 6-12 ay sonra 2. doz
1- 18 yaş	Avaxim	80 EU	0.5	2	İlk doz, 6-36 ay sonra 2. doz
> 18 yaş	Avaxim	160 EU	1.0	2	İlk doz, 6-36 ay sonra 2. doz
1- 18 yaş	Vaqta	25 U	0.5	2	İlk doz, 6-18 ay sonra 2. doz
> 18 yaş	Vaqta	50 U	1.0	2	İlk doz, 6-18 ay sonra 2. doz
> 2 yaş	Epaxal	500 RIAU	0.5	1	İlk doz ve 12 ay sonra rapel doz
1- 18 yaş	Twinrix (Pediatrik)	360 EU HAV 10 µg HBsAg	0.5	3	İlk doz, 1 ay ve 6 ay sonra 2 doz daha
> 18 yaş	Twinrix (Erişkin)	720 EU HAV 20 µg HBsAg	1.0	3	İlk doz, 1 ay ve 6 ay sonra 2 doz daha

EU: Elisa Ünitesi, U: Üreticinin kendi sistemine göre ölçülmüş antijenik ünite, RIAU: Radyoimmunassay Ünitesi

Gelişmiş ülkelerin yaptığı çalışmalara dayanan analizlerde 3 tip aşılama stratejisi ortaya çıkmaktadır:

- Genel aşılama
- Tarama yaparak aşılama
- Aşı yapmama

Tarama ile aşılamanın genel aşılamadan daha efektif olduğu belirtilmektedir [130].

Çok sayıda araştırmacı HAV seropozitifliğinin % 50 üzerinde olması halinde, tarama ile aşılamanın genel aşılamadan daha ekonomik olduğunu belirtmektedir [49].

CDC'nin alt birimi ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) 100.000'de 20 vaka görülmesi halinde aşılama önermektedir [131].

Ülkelerde gelişmeye bağlı olarak hijyen ve sanitasyon koşullarındaki iyileşme anti-HAV prevalansını azaltırken HAV ile karşılaşma yaşını daha ileri yaşlara kaydırmaktadır. İleri yaşlarda HAV enfeksiyonunda morbidite ve mortalite oranı artarken tedavi maliyetide yükselmektedir. WHO, hepatit A aşısını aşılama programına dahil etmiştir, ancak her ülke risk gruplarına ya da genel aşılama yönelik uygulamalara kendi karar vermelidir. Bu nedenle gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerin maliyet-etkinlik için çalışmalar yapması şarttır [49].

Türkiye HAV seropozitifliği açısından WHO ve CDC tarafından orta derecede endemik olarak değerlendirilse de, kendi içinde bölgeler hatta iller arasında bile endemisite farkı göstermektedir. Bu farklılıkları ortadan kaldırmak ve HAV seropozitifliğini düşürmek için ülke içinde hijyen ve sanitasyon şartlarının iyileştirilmesi, etkili ve geniş kapsamlı eğitim çalışmalarının yapılması ve risk grubunu oluşturan kişilerin aşılması gerekmektedir [49].

Sonuç olarak ülkemizde 2012 yılında genişletilmiş bağışıklama programına eklenen ve bebeklere 18. ve 24. aylarda uygulanan hepatit A aşısı, yan etkileri az ve uzun süre immünite sağlayan bir seçenek olarak karşımızda durmaktadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırma, tanımlayıcı bir araştırmadır ve kesitsel özellik taşımaktadır.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer, Özellikleri, Biyolojik Prosedürü ve Yöntemi

Bu çalışma 1150 yatak ve 1544 polk/gün hasta kapasiteli bir üçüncü basamak eğitim ve araştırma hastanesi olan Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde yapılmıştır. Araştırmamızda, 2008-2017 yıllarını kapsayan on yıllık dönemde, Mikrobiyoloji laboratuvarına hastanenin poliklinik/kliniklerinden gönderilen kan numunelerinden elde edilen ve hepatit A tanısında kullanılan seroloji test sonuçları laboratuvar kayıtlarından geriye dönük olarak incelenmiştir.

Bu seroloji testlerinde akut hepatit tanısında kanda anti-HAV IgM antikor varlığı incelenirken, hepatit A'ya karşı geliştirilen bağışıklık için ise kanda anti-HAV IgG antikor varlığı araştırılmıştır. Laboratuvarda, hastalardan EDTA'lı tüplere alınan 3-5 ml kan bekletilmeden santrifüj işlemi ile serumlarına ayrıştırılarak en geç iki saat içinde serumda anti-HAV antikorlarının varlığı Kemilüminesan Mikropartikül Enzim İmmunolojik Test (CMIA) yöntemi kullanılarak üretici firmanın önerdiği prosedüre uygun şekilde kalitatif olarak analiz edilmiştir (Architect System, Abbott, Almanya).

Architect (Abbott, Almanya) kit içeriğini; mikropartiküller (microparticles), konjugat (conjugate) tetkik dilüenti (assay diluent), pre-trigger solüsyon (pre-trigger solution), trigger solüsyon (trigger solution), yıkama tamponu (wash buffer) oluşturmaktadır.

Architect anti-HAV analizi biyolojik olarak, insan kan serumu ve plazmasında anti-HAV varlığının kalitatif tayini için CMIA yöntemiyle iki adımda gerçekleşen immün bir testtir.

- Testin ilk aşamasında numune, tetkik dilüenti ile HAV kaplı paramanyetik mikropartiküller birleştirilir ve numunede bulunan anti-HAV, mikropartiküller üzerindeki HAV'a reversibl olarak bağlanır.
- Yıkama sonrasında eklenen insan kaynaklı olmayan IgG/IgM akridinyum etiketli konjugatın ikinci aşamada eklenmesi ile reaksiyon karışımı elde edilir.
- Tekrarlanan yıkama döngüsü sonrası pre-trigger ve trigger solüsyonları reaksiyon karışımına eklenir.

- Elde edilen kemilüminesan reaksiyon, bağıl ışık üniteleri olarak ölçülür (RLU=Relative Light Unit). Numunedeki anti-HAV miktarı ile optik sistem tarafından ölçülen RLU'lar arasında doğru orantılı bir ilişki vardır.

Numunede anti-HAV tayini, reaksiyondaki kemilüminesan sinyalin aktif bir kalibrasyon sonucu elde edilen cut off sinyaliyle karşılaştırılmasıyla yapılır:

- I. Anti-HAV IgG için numunedeki kemilüminesan sinyal, cut off sinyalinden büyük veya eşitse, numune anti-HAV IgG için reaktif kabul edilir.
Örneğin Sinyal / Cut Off (S/CO) değeri ≥ 1 (reaktif)
Örneğin Sinyal / Cut Off değeri (S/CO) < 1 (non-reaktif)
- II. Anti-HAV IgM için numunedeki kemilüminesan sinyal, cut off sinyalinden büyükse, numune anti_HAV IgM için reaktif kabul edilir.
Örneğin Sinyal / Cut Off (S/CO) değeri > 1.20 (reaktif)
Örneğin Sinyal / Cut Off (S/CO) değeri $0.80 \leq S/CO \leq 1.20$ (gri bölge reaktif)
Örneğin Sinyal / Cut Off (S/CO) değeri < 0.80 (non-reaktif)

Lipemik ve hemolizli serumlar analize alınmamaktadır.

Architect tetkik yöntemi ise sırasıyla şu şekildedir:

- HAVAb-IgG/IgM kiti sisteme ilk kez yüklenmeden önce mikropartikül şişesi 30 kez ters yüz edilerek mikropartiküller süspansedilir.
- Mikropartiküllerin süspansiyon haline gelip gelmediğini anlamak için mikropartikül şişesi görsel olarak kontrol edilir. Süspansedilmeyen mikropartiküller kullanılmaz.
- Mikropartiküller süspansedildiğinde kapağı çıkarılarak septum şişenin üzerine takılır.
- HAVAb-IgG/IgM kiti cihaza yerleştirilir.
- Tüm gerekli reaktiflerin varlığı kontrol edilir. Tüm reaktif şişelerinde septumların olup olmadığı kontrol edilir.
- Gerekli durumlarda kalibrasyon yapılır.
- Evaporasyon etkisini minimum seviyeye indirmek için uygun numune kabı kullanılır.
- Architect HAVAb-IgG/IgM kalibratör 1 ve kontroller ters yüz edilerek karıştırılır.
- Önerilen hacmi elde edebilmek için şişeler dik tutularak, her bir kalibratör ve her bir kontrolden 4 damla sırasıyla numune kaplarına dağıtılır.
- Numuneler cihaza yüklenir ve test çalışılır.

3.3. Araştırmanın Evreni

Araştırmanın evrenini, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına 2008-2017 yıllarını kapsayan on yıllık dönemde hepatit A tanısı için gönderilen/verilen kan numuneleri oluşturmaktadır. Araştırmada aynı hastaların, seroloji test parametreleri (IgG ve IgM) için tekrar eden sonuçları kullanılmamıştır. Bu yılları kapsayan hepatit A tanı istemli tüm hastalar çalışmaya dâhil edildiği için örnekleme yapılmamıştır.

3.4. Bağımlı ve Bağımsız Değişkenler

• Bağımlı Değişken:

- ✓ Hepatit A seroloji test sonuçları (Pozitif – Negatif)

• Bağımsız Değişken:

- ✓ Cinsiyet (Kadın – Erkek)
- ✓ Yaş ve yaş grupları
- ✓ Zaman (Yıl)
- ✓ Yerleşim yeri (Şehir Merkezi – Şehir Merkezi Dışındaki Yerler)

3.5. Verilerin Toplanması

2008-2017 yılları arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen/verilen kan numunelerinden elde edilen hepatit A serolojik test parametrelerinin geriye dönük olarak taranmasıyla elde edilmiştir.

3.6. Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda elde edilen veriler; SPSS (ver:22.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirmesinde 2x2 düzenlerde khi-kare testi, khi-kare varsayımlar yerine getirilemediğinde fisher kesin khi-kare testi, çok gözlü düzenlerde ise khi-kare testi uygulanmıştır. Yanılma düzeyi $p < 0.05$ olarak alınmıştır.

3.7. Araştırmanın Etik Yönü

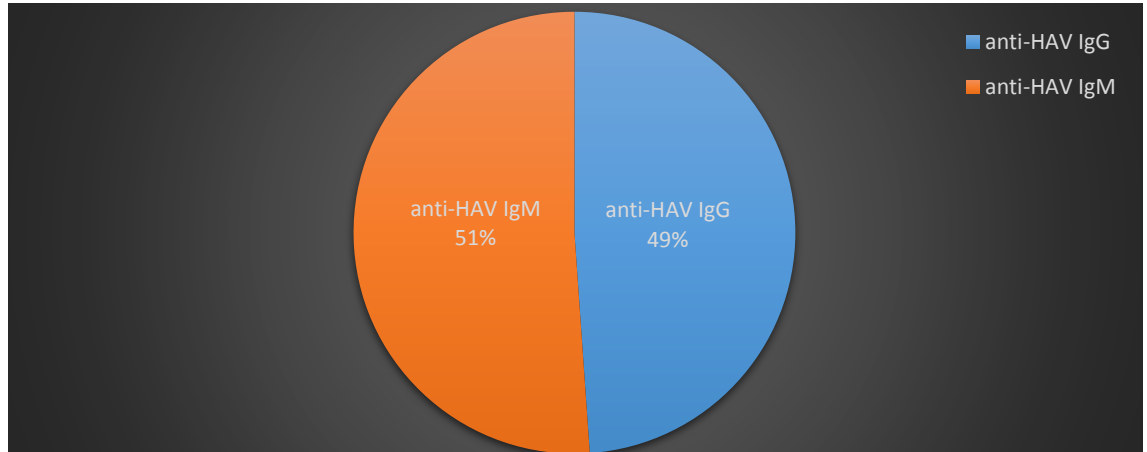
Araştırmanın her aşaması etik ilkelere uygun olarak yürütülmüştür. Uygulamaya geçmeden önce Sivas Cumhuriyet Üniversitesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan (17.01.2018 tarihli, 01/10 sayılı) (EK.1) yazılı izin alınmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi poliklinik ve servislerine 2008–2017 yılları arasında başvuran hastaların, hepatit şüphesiyle Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen / verilen ve ELISA yöntemiyle çalışılan kan örneklerinden elde edilen 21578 adet anti-HAV test sonucu, laboratuvar hasta kayıtlarından geriye dönük olarak incelenmiştir. Bu test sonuçlarının 10550'sinde anti-HAV IgG test parametresi, geriye kalan 11028 test sonucunda ise anti-HAV IgM parametresi pozitiflik ve negatiflik yönünden değerlendirilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. HAV tanı testlerinin 2008-2017 yılları arasındaki dağılımı.

Test Parametresi	Sonuç			
	Pozitif	Negatif	Toplam	
anti-HAV IgG	Sayı	7940	2610	10550
	%	75.3	24.7	100
anti-HAV IgM	Sayı	301	10727	11028
	%	2.7	97.3	100
Toplam	Sayı			21578
	%			100



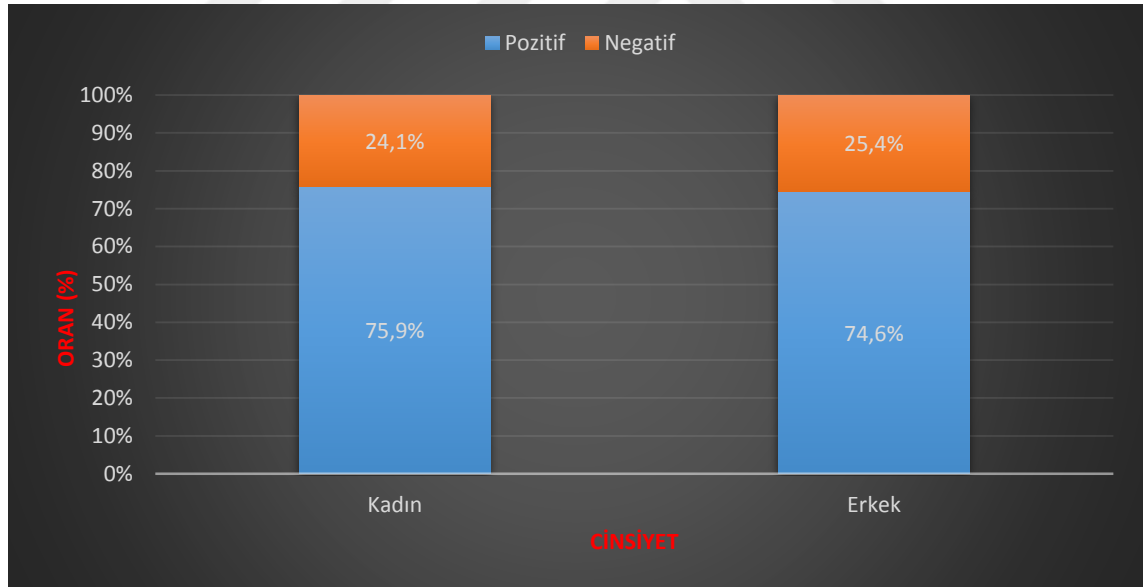
Şekil 15. HAV tanı testlerinin 2008-2017 yılları arasındaki dağılımı.

Çalışmamızda, 2008-2017 yılları arasında anti-HAV IgG testi çalışılan 10550 hastada en küçük hasta yaşı 0, en büyük hasta yaşı 98'dir (ortalama yaş=35.73 yıl). Anti-HAV IgG pozitifliği tüm hastalarda % 75.3 bulunmuştur.

Cinsiyet yönünden HAV IgG test sonuçları değerlendirildiğinde kadın sayısı 5215 (% 49.4), erkek sayısı ise 5335 (% 50.6)'dır. Test sonuçlarında anti-HAV IgG pozitifliği kadınlarda % 75.9 bulunurken, erkeklerde pozitiflik % 74.6 değerine sahiptir. Seropozitiflik açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Cinsiyete göre 2008-2017 yılları arasındaki anti-HAV IgG test sonuçlarının karşılaştırılması.

Cinsiyet	Sonuç			X^2	p
	Pozitif	Negatif	Toplam		
Kadın	Sayı	3958	1257	2.23	0.135
	%	75.9	24.1		
Erkek	Sayı	3982	1353	2.23	0.135
	%	74.6	25.4		
Toplam	Sayı	7940	2610	2.23	0.135
	%	75.3	24.7		



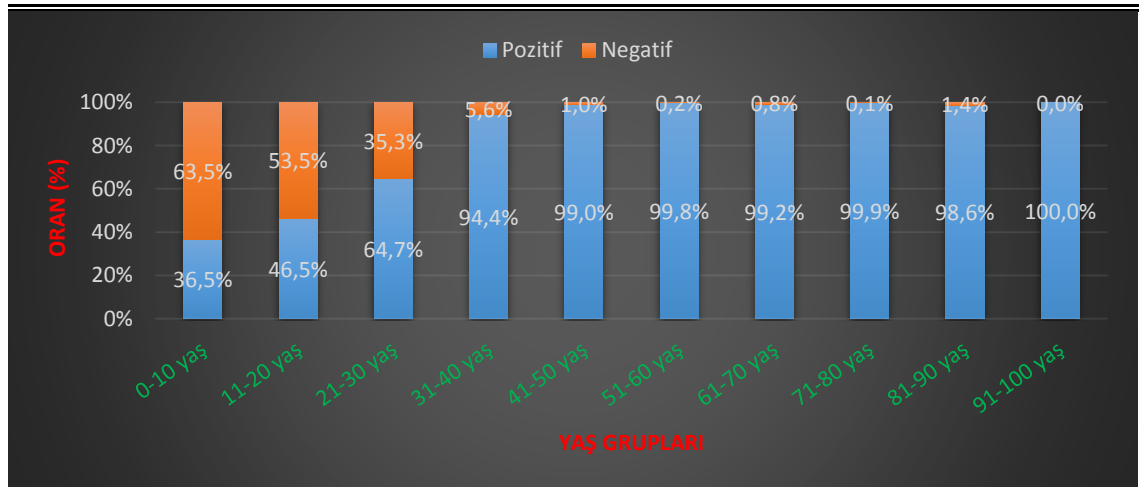
Şekil 16. 2008-2017 yılları arasında cinsiyete göre anti-HAV IgG test sonuçları

Yaş gruplarına göre anti-HAV IgG pozitifliği değerlendirildiğinde farklılık önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Tablo 7’te görüldüğü gibi en az pozitiflik 0-10 yaş, 11-20 yaş ve 21-30 yaş aralığında görülürken 31-40 yaş aralığında pozitiflik % 94.4 gibi oldukça yüksek bir değere ulaşmıştır. Yaş grupları büyüdükçe seropozitiflik oranı da artmaktadır. Özellikle 60 ve yukarıdaki yaşlarda pozitiflik oranı artarak % 100 olmuştur. Sonuç

olarak 0-10 yaş, 11-20 yaş, 21-30 yaş grupları ile diğer yaş grupları arasında pozitiflik oranı yönünden fark vardır.

Tablo 7. Yaş gruplarına göre 2008-2017 yılları arasındaki anti-HAV IgG test sonuçlarının karşılaştırılması

Yaş Grupları		Sonuç		Toplam	X ²	p
		Pozitif	Negatif			
0-10 yaş	Sayı	668	1161	1829	3733.63	0.001
	%	36.5	63.5	100		
11-20 yaş	Sayı	578	665	1243		
	%	46.5	53.5	100		
21-30 yaş	Sayı	1269	692	1961		
	%	64.7	35.3	100		
31-40 yaş	Sayı	1109	66	1175		
	%	94.4	5.6	100		
41-50 yaş	Sayı	1135	11	1146		
	%	99	1	100		
51-60 yaş	Sayı	1205	3	1208		
	%	99.8	0.2	100		
61-70 yaş	Sayı	1046	8	1054		
	%	99.2	0.8	100		
71-80 yaş	Sayı	708	1	709		
	%	99.9	0.1	100		
81-90 yaş	Sayı	213	3	216		
	%	98.6	1.4	100		
91-100 yaş	Sayı	9	0	9		
	%	100	0	100		
Toplam	Sayı	7940	2610	10550		
	%	75.3	24.7	100		

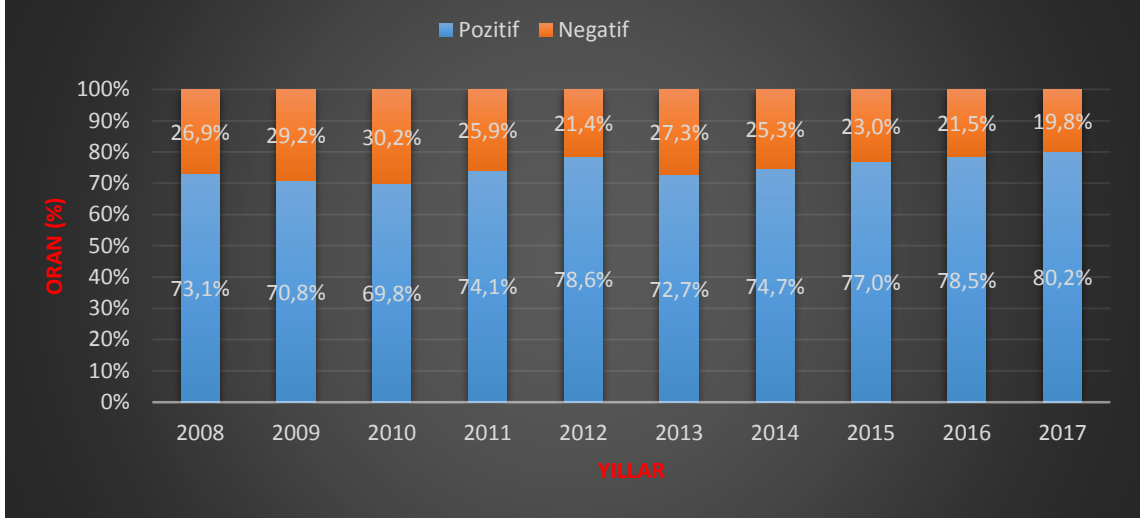


Şekil 17. 2008-2017 yılları arasında yaş gruplarına göre anti-HAV IgG test sonuçları

Yıllara göre anti-HAV IgG pozitifliği karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). En az pozitiflik oranına 2009 ve 2010 yıllarında rastlanırken yıllar içinde pozitiflik oranı da artmıştır (Tablo 8). En fazla pozitiflik değeri 2016 ve 2017 yıllarında görülmüştür.

Tablo 8. Yıllara göre 2008-2017 yılları arasındaki anti-HAV IgG test sonuçlarının karşılaştırılması

Yıllar		Sonuç		Toplam	X^2	p
		Pozitif	Negatif			
2008	Sayı	896	330	1226	77.05	0.001
	%	73.1	26.9	100		
2009	Sayı	867	358	1225		
	%	70.8	29.2	100		
2010	Sayı	809	350	1159		
	%	69.8	30.2	100		
2011	Sayı	840	294	1134		
	%	74.1	25.9	100		
2012	Sayı	594	162	756		
	%	78.6	21.4	100		
2013	Sayı	384	144	528		
	%	72.7	27.3	100		
2014	Sayı	504	171	675		
	%	74.7	25.3	100		
2015	Sayı	550	164	714		
	%	77	23	100		
2016	Sayı	714	196	910		
	%	78.5	21.5	100,0		
2017	Sayı	1782	441	2223		
	%	80.2	19.8	100		
Toplam	Sayı	7940	2610	10550		
	%	75.3	24.7	100		

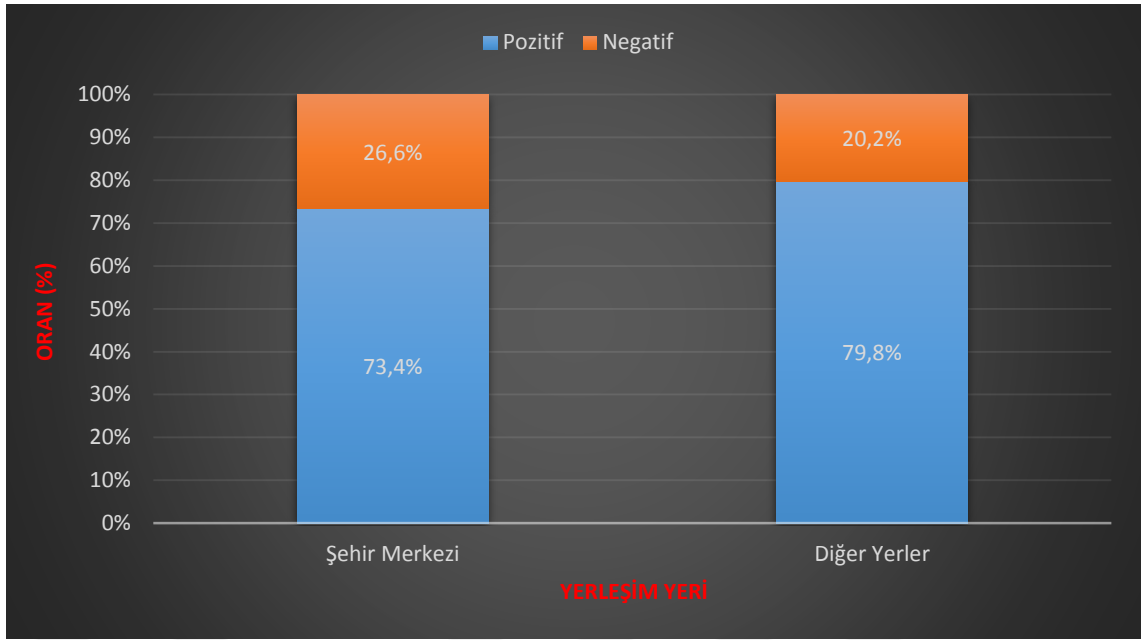


Şekil 18. 2008-2017 arasındaki yıllarda anti-HAV IgG test sonuçları

Adres bilgilerine ulaşılabilen 9212 hastanın, yerleşim yerine göre anti-HAV IgG pozitifliği incelendiğinde; şehir merkezinde yaşayanlardaki pozitiflik oranı (% 73.4) ile şehir merkezi dışında yaşayan kişilerdeki pozitiflik oranı (% 79.8) arasındaki fark önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Şehir merkezi dışında yaşayan kişilerde daha fazla pozitiflik görülmüştür (Tablo 9).

Tablo 9. Yerleşim Yerine Göre 2008-2017 Yılları Arasındaki Anti-HAV IgG Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

Yerleşim Yeri		Sonuç		Toplam	X^2	p
		Pozitif	Negatif			
Şehir Merkezi	Sayı	4389	1592	5981	46.25	0.001
	%	73.4	26.6	100		
Şehir Merkezi Dışındaki Yerler	Sayı	2577	654	3231		
	%	79.8	20.2	100		



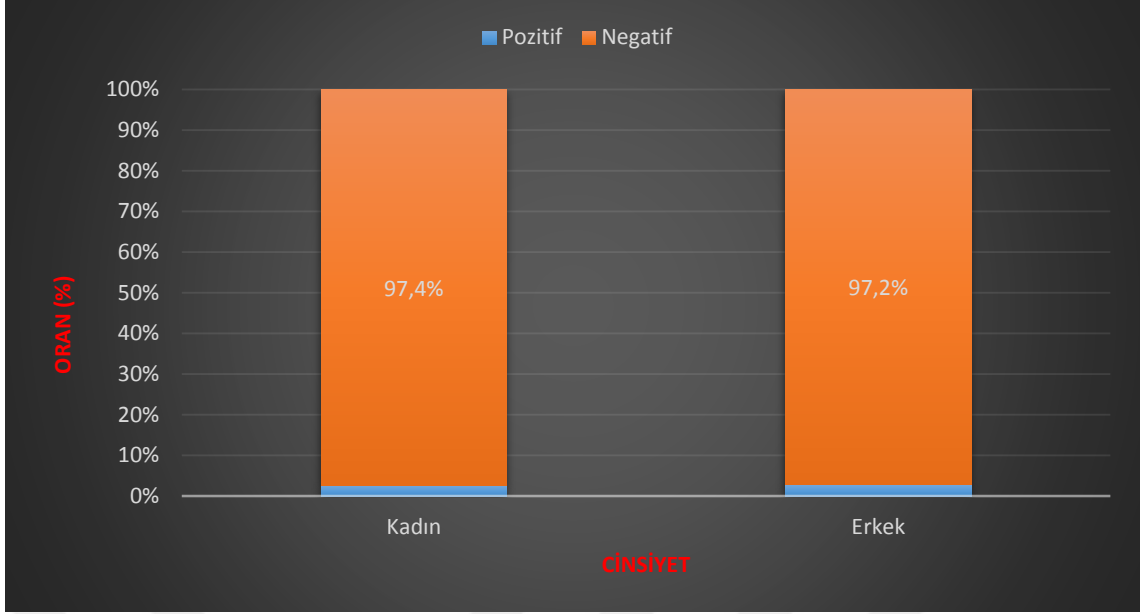
Şekil 19. 2008-2017 yılları arasında yerleşim yerine göre anti-HAV IgG test sonuçları

Çalışmamızda, 2008-2017 yılları arasında anti-HAV IgM testi çalışılan 11028 hastada en küçük hasta yaşı 0, en büyük hasta yaşı 98'dir (ortalama yaş=35.91 yıl). Anti-HAV IgM pozitifliği tüm hastalarda % 2.7 bulunmuştur.

Cinsiyet yönünden HAV IgM test sonuçları değerlendirildiğinde kadın sayısı 5299 (% 48.1), erkek sayısı ise 5729 (% 51.9)'dur. Test sonuçlarında anti-HAV IgM pozitifliği kadınlarda % 2.6 bulunurken, erkeklerde pozitiflik % 2.8 değerine sahiptir. Seropozitiflik açısından cinsiyetler arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Cinsiyete göre 2008-2017 yılları arasındaki anti-HAV IgM test sonuçlarının karşılaştırılması.

Cinsiyet	Sonuç			X^2	p
	Pozitif	Negatif	Toplam		
Kadın Sayı	140	5159	5299	0.29	0.588
%	2.6	97.4	100		
Erkek Sayı	161	5568	5729		
%	2.8	97.2	100		
Toplam Sayı	301	10727	11028		
%	2.7	97.3	100		

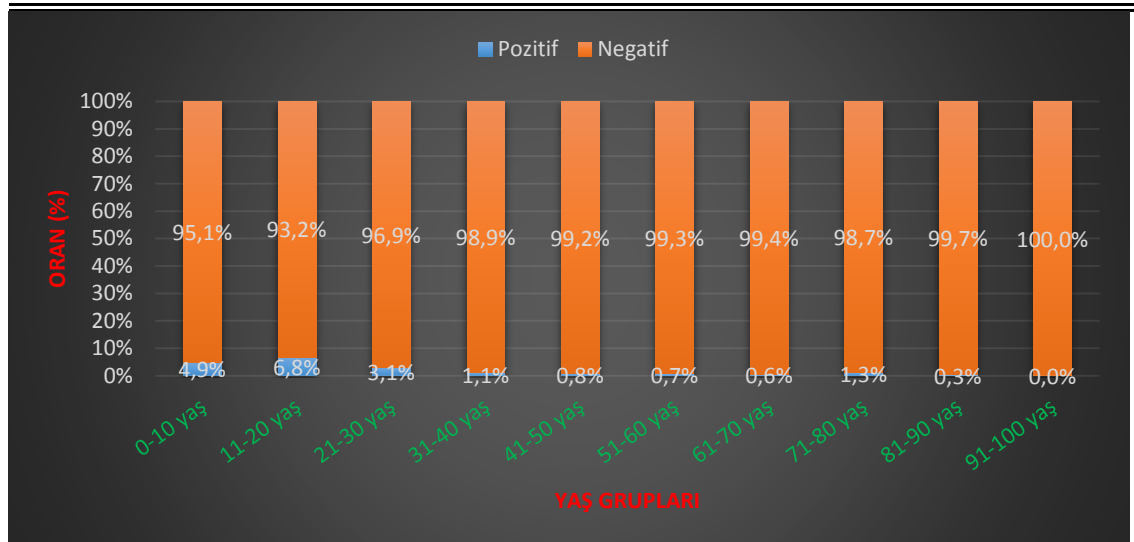


Şekil 20. 2008-2017 yılları arasında cinsiyete göre anti-HAV IgM test sonuçları

Yaş gruplarına göre anti-HAV IgM pozitifliği değerlendirildiğinde farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Tablo 11’de görüldüğü gibi en fazla pozitiflik 0-10 yaş (% 4.9), 11-20 yaş (% 6.8) ve 21-30 yaş (% 3.1) aralığında görülürken 31 ve üstü yaşlarda pozitiflik oranı düşmüştür. Buna göre 0-10 yaş (% 4.9), 11-20 yaş (% 6.8) ve 21-30 yaş (% 3.1) grupları ile diğer yaş grupları arasında pozitiflik oranı yönünden fark önemlidir.

Tablo 11. Yaş gruplarına göre 2008-2017 yılları arasındaki anti-HAV IgM test sonuçlarının karşılaştırılması

Yaş Grupları		Sonuç		Toplam	X ²	p
		Pozitif	Negatif			
0-10 yaş	Sayı	108	2102	2210	202.21	0.001
	%	4.9	95.1	100		
11-20 yaş	Sayı	93	1283	1376		
	%	6.8	93.2	100		
21-30 yaş	Sayı	50	1566	1616		
	%	3.1	96.9	100		
31-40 yaş	Sayı	13	1159	1172		
	%	1.1	98.9	100		
41-50 yaş	Sayı	9	1091	1100		
	%	0.8	99.2	100		
51-60 yaş	Sayı	9	1226	1235		
	%	0.7	99.3	100		
61-70 yaş	Sayı	7	1163	1170		
	%	0.6	99.4	100		
71-80 yaş	Sayı	11	823	834		
	%	1.3	98.7	100		
81-90 yaş	Sayı	1	298	299		
	%	0.3	99.7	100		
91-100 yaş	Sayı	0	16	16		
	%	0	100	100		
Toplam	Sayı	301	10727	11028		
	%	2.7	97.3	100		



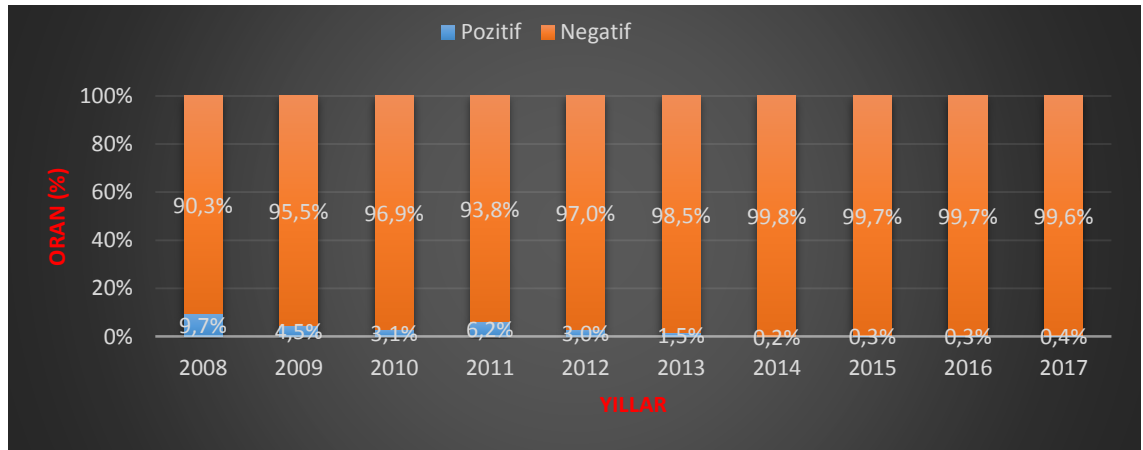
Şekil 21. 2008-2017 yılları arasında yaş gruplarına göre anti-HAV IgM test sonuçları

Yıllara göre anti-HAV IgM pozitiflik oranları karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Tablo 12’de görüldüğü gibi en yüksek pozitiflik oranlarına 2008,

2009 ve 2011 yıllarında rastlanırken daha sonraki yıllarda pozitiflik oranı giderek azalmıştır. 2008, 2009 ve 2011 yılları ile diğer yıllar arasında pozitiflik yönünden istatistiksek olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Tablo 12. Yıllara göre 2008-2017 yılları arasındaki anti-HAV IgM test sonuçlarının karşılaştırılması

Yıllar		Sonuç		Toplam	X ²	p
		Pozitif	Negatif			
2008	Sayı	90	840	930	353.63	0.001
	%	9.7	90.3	100		
2009	Sayı	55	1155	1210		
	%	4.5	95.5	100		
2010	Sayı	36	1135	1171		
	%	3.1	96.9	100		
2011	Sayı	72	1090	1162		
	%	6.2	93.8	100		
2012	Sayı	21	677	698		
	%	3	97	100		
2013	Sayı	9	604	613		
	%	1.5	98.5	100		
2014	Sayı	2	815	817		
	%	0.2	99.8	100		
2015	Sayı	3	883	886		
	%	0.3	99.7	100		
2016	Sayı	4	1202	1206		
	%	0.3	99.7	100		
2017	Sayı	9	2326	2335		
	%	0.4	99.6	100		
Toplam	Sayı	301	10727	11028		
	%	2.7	97.3	100		

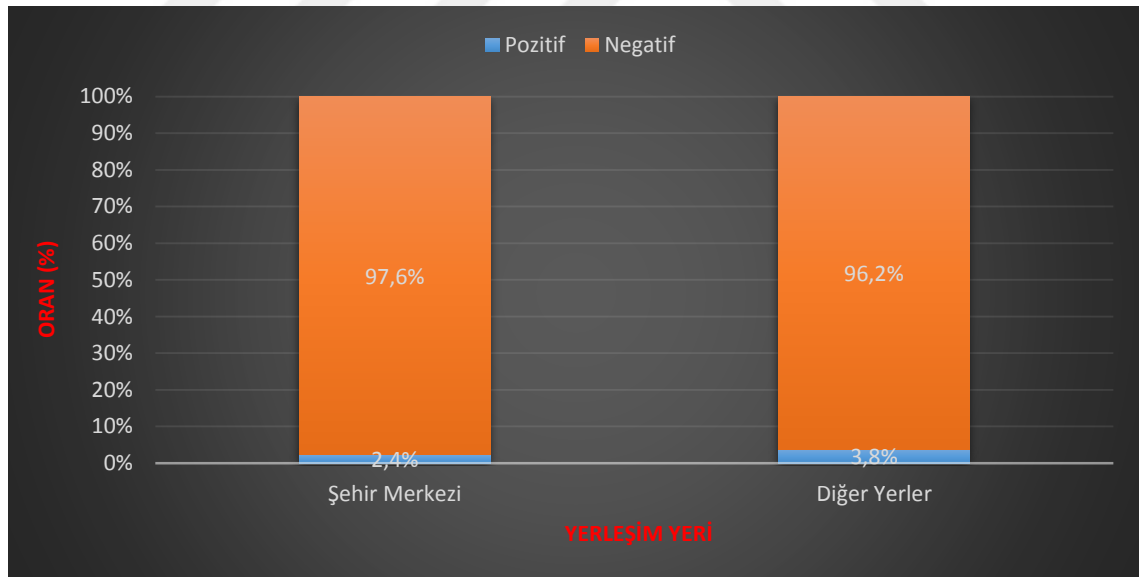


Şekil 22. 2008-2017 arasındaki yıllarda anti-HAV IgM test sonuçları

Adres bilgilerine ulaşılabilen 9665 hastanın, yerleşim yerine göre anti-HAV IgM pozitifliği incelendiğinde; şehir merkezinde yaşayanlardaki pozitiflik oranı (% 2.4) ile şehir merkezi dışında yaşayan kişilerdeki pozitiflik oranı (% 3.8) arasındaki fark önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Şehir merkezi dışında yaşayan kişilerde daha fazla pozitiflik görülmüştür (Tablo 13).

Tablo 13. Yerleşim Yerine Göre 2008-2017 Yılları Arasındaki Anti-HAV IgM Test Sonuçlarının Karşılaştırılması

Yerleşim Yeri	Sonuç		Toplam	χ^2	p
	Pozitif	Negatif			
Şehir Merkezi	Sayı	144	5848	15.83	0.001
	%	2.4	97.6		
Şehir Merkezi Dışındaki Yerler	Sayı	140	3533		
	%	3.8	96.2		



Şekil 23. 2008-2017 yılları arasında yerleşim yerine göre anti-HAV IgM test sonuçları

5. TARTIŞMA

Hepatit A virüs enfeksiyonu, gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada yaygın olarak görülen enfeksiyöz hepatit tipidir. Kontamine yiyecek ve su tüketimi ya da enfekte kişiyle temasa bağlı olarak fekal-oral yolla bulaşan HAV, her yıl dünyada milyonlarca insanı enfekte etmektedir. Primer olarak çocukluk çağı hastalığı olan hepatit A; erken yaşlarda genel olarak kendini sınırlayan, asemptomatik seyirli, kronikleşmeyen bir hastalık olsa da nadiren fulminan hepatitle sonuçlanabilmektedir. Son 20 yılda hijyen-sanitasyon şartlarındaki iyileşme sonucunda özellikle gelişmiş ülkelerde HAV enfeksiyonunun görülme sıklığı azalmış, virüsle karşılaşma yaşı klinik bulguların ağır seyrettiği ve fulminan hepatit riskinin arttığı ileri yaşlara kaymıştır. Günümüzde modern yaşam şartlarına bağlı olarak dışarıda yemek yeme kültürünün yaygınlaşması, hazır besin tüketimi, yuva ve kreş gibi çocuk bakımı yapılan yerlerde çocukların birarada bulunması ve ulaşım imkânlarındaki gelişmeye bağlı seyahat eden insan sayısındaki artış hastalığın önemini korumasının başlıca sebeplerindendir. Mortalitesi düşük olmasına rağmen salgınlara ve iş-gücü kaybına neden olması sebebiyle HAV enfeksiyonu hala önemli bir halk sağlığı problemidir [89].

Salgınları önlemek, yeni korunma ve aşılama stratejileri geliştirmek için seroepidemiolojik veriler önem taşımaktadır [132]. Hepatit A seroprevalansı, toplumun hijyen ve sanitasyon koşullarına ve yaş gruplarına göre ülkeden ülkeye, hatta aynı ülkede bölgeden bölgeye ve yıllar içinde farklılık göstermektedir. Bu nedenle ortalama prevalans yerine, yaşa özgü prevalans ve yıllar içindeki prevalans değişikliğini izlemek daha fazla önem taşımaktadır [133].

HAV seroprevalansı açısından ülkeler yüksek, orta ve düşük endemite bölgesi olarak üç farklı düzeyde sınıflandırılabilir. Hijyen ve sanitasyon şartlarının yetersiz olduğu yüksek endemik bölgelerde hastalık etkeni ile çok erken yaşlarda (10 yaşın altında) karşılaşmaktadır ve erişkin yaş grubunun neredeyse tamamı HAV bağıstıktır. HAV yönünden orta endemik bölgelerde ise hijyen ve sanitasyon şartlarındaki iyileşmeye bağlı olarak enfeksiyon erken çocukluk döneminden çok geç çocukluk ya da adolosan dönemde ortaya çıkmaktadır. Düşük endemik bölgelerde ise gelişmiş hijyen ve sanitasyon şartları vardır. Bu bölgelerde çocuklarda erken yaştaki enfeksiyon oranları çok düşük olup toplumun büyük kesimi enfeksiyona duyarlıdır. Aynı zamanda bir ülkenin

değişik bölgelerinde yaşam standartları, hijyen-sanitasyon şartları ve çevresel faktörlerdeki farklılıklar aynı ülkede değişik HAV seroprevalanslarının görülmesinde etkili olmaktadır [8,57,134,135].

Sahra altı Afrika ve Güney Asya gibi sosyoekonomik yönden zayıf; yüksek endemisite gösteren bölgelerde virüsle karşılaşma genellikle 5 yaşından önce olmaktadır. (10 yaş altında seropozitiflik % 90'ın üzerindedir.). Hastalık, bu yaşlarda genellikle asemptomatik seyrettiği için, bildirilen hastalık oranları düşük olup, salgınlara sık rastlanmamaktadır. Yüksek endemik alanlarda, kalabalık aile ortamı, kötü sanitasyon ve temiz olmayan su kaynakları, virus bulaşına katkıda sağlamaktadır [57,134,135]. Afrika'da ve birçok asya ülkesinde HAV enfeksiyonu yüksek değerlere sahiptir [21]. Kenya'da 2 yaşında seropozitiflik oranı % 90 üzerindeyken, bu sonuca Güney Afrika'da 10 yaşında ulaşılmaktadır [136,137]. Hindistan ve Endonezya'da ise 10 yaşında seropozitiflik oranı % 95'in üzerinde bildirilmiştir [138,139]. Bir Orta Doğu ülkesi olan Pakistan'da 5 yaşında seropozitiflik oranı % 94 olarak bildirilmiştir [140].

Birçok Doğu Avrupa, Ortadoğu, Kuzey Afrika, Güneydoğu Asya ülkeleri ile Türkiye gibi gelişmekte olan orta endemisite ülkelerinde ve gelişmiş ülkelerin bazı bölgelerinde, hijyen ve sanitasyon şartları değişkenlik göstermektedir. Enfeksiyon, erken çocukluk çağından çok, geç çocukluk çağı ve adolesan dönemde yoğundur (10 yaş altında seropozitiflik % 90'ın altındadır.). Ancak, bu ülkelerden bildirilen hepatit A oranları paradoksik olarak HAV yayılımının daha fazla olduğu az gelişmiş ülkelere nazaran daha yüksektir. Bu düzeydeki bölgelerde gözlenen yayılım paterninde, insanlar arasındaki temasa bağlı olarak oluşan yoğun toplumsal epidemiler, hastalığın ağırlıklı bir kısmını oluşturmaktadır. Kişiler arası temasa bağlı bulaşın el hijyeni, immunglobulin kullanımı gibi uygulamalarla kontrol altına alınması da oldukça güçtür. Salgınlar, daha çok gıda kaynaklı olarak, kreş ve okullarda ortaya çıkabilmektedir. Bazı bölgelerde hastalık siklik bir eğilim gösterir. Toplumdaki duyarlı bireyler ortadan kalkıncaya kadar virus yayılımı devam eder ve duyarlı birey kohortunun hastalığın daha sık görüldüğü yaş aralığına ulaşmasına kadar süren bir bekleme dönemi yaşanır [57,134,135,141]. İspanya'da 13-19 yaş arasında seropozitiflik % 25.4 olarak bildirilmiştir [142]. Şili'de yapılan çalışmada ortalama seroprevalans % 32.4 saptanmıştır [143].

Japonya, Avustralya, Kuzey Amerika ve İskandinav ülkeleri gibi düşük endemisite ülkelerinde, artan hijyen ve sanitasyon koşullarının sonucunda, çocukluk

çağındaki enfeksiyon oranı daha düşük olup, enfeksiyon daha çok adolesan ve erişkin çağa kaymıştır (15 yaşından küçüklerde seropozitiflik % 50'nin altındadır.). Düşük endemisite ülkelerinde virüsle kontaminasyon riski azalmasına rağmen ileri yaşlarda karşılaşma ile birlikte komplikasyon riski artmaktadır. İnsandan insana bulaş, hastalığın toplum içerisindeki yayılmasında en önemli etken olmakla birlikte; gıda ve su kaynaklı salgınlar, kreş ve bakımevi salgınları da nadir olarak görülebilmektedir. Özellikle çok düşük endemisite (30 yaşından küçüklerde seropozitiflik % 50'nin altındadır.) görülen Kuzey Avrupa ülkelerinde, hastalık daha çok, endemik bölgeye seyahat, intravenöz ilaç bağımlılığı, homoseksüel alışkanlıklar gibi risk grupları ile ilişkili olarak erişkin yaş grubunda görülmektedir [57,135,141]. ABD halkının sadece % 30'u hepatit A bağışıklığına sahiptir [23]. Kanada'da yapılan prevalans çalışmalarında seropozitiflik çocuklarda < % 20, 40 yaş üzeri erişkinlerde ise % 40-60 arasında saptanmıştır [144,145]. Yunanistan'da okul çağı çocuklarında HAV IgG seropozitifliği % 1.97 olarak tespit edilmiştir [146]. Japonya'da yapılan bir seroprevalans çalışmasında; 0-19 yaş arasında seropozitiflik % 1'den az, 20-29 yaş arasında % 4 bulunmuştur [147]. Hong Kong'da yapılan bir çalışmada 30 yaş altında seropozitiflik % 19.7 bulunurken, 30 yaş üzerinde bu oran % 79.8'e ulaşmıştır [148].

Türkiye, HAV enfeksiyonu açısından orta endemisite ülkesi olarak değerlendirilse de, endemisite kendi içinde coğrafi bölgelere, yaşa ve sosyoekonomik duruma göre farklılıklar gösterebilmektedir (Ülkemiz % 8 ile % 88 arasında saptanan prevalans verileri ile orta endemisite grubunda yer almaktadır) [48,89]. Yapılan çok merkezli bir çalışmada ülkemizde on yaşındaki çocuklarda seropozitiflik oranının % 50'ye düştüğü gösterilmiştir. Bölgeler arasındaki farklılıklar sebebiyle % 40-70 arasında seropozitiflik oranları bildirilmiştir. On beş yaş üzerinde seropozitiflik % 90 civarındadır. Farklı çalışmalarda % 34 ile % 90 aralığında değişen veriler elde edilmiştir [53]. Kanra ve ark. bütün ülkeyi temsil edecek şekilde gruplara ayırdıkları bölgelerdeki 9 ili kapsayan 1998 yılında yaptıkları bir çalışmada ülke genelinde tüm yaş gruplarında anti-HAV IgG ortalama prevalansı % 71.3 olarak bulunurken, ülke genelinde 25-29 yaş grubunda anti-HAV IgG seropozitifliğini % 91 olarak belirlemişlerdir [63]. 25-29 yaş grubu için seropozitiflik oranına Erzurum-Diyarbakır illerinde 9-10 yaşında; Ankara, İstanbul ve İzmir'de 15-19 yaşlarında; Edirne-Trabzon gibi illerde ise 20-24 yaşlarında ulaşılmaktadır [149]. Alıcı ve ark.'nın 1995-2012 yılları arasında anti-HAV

seropozitifliği ve yaş gruplarındaki dağılımı üzerine yaptıkları literatür taramasında toplam anti-HAV seropozitifliği % 38.9 - % 96 arasında belirtilmiştir [150].

Çalışmamızda 2008-2017 yılları arasında HAV IgG testi çalışılan bütün hastalar için anti-HAV IgG pozitifliği oranı % 75.3 olarak bulunmuştur. Bulduğumuz sonuç literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur. İç Anadolu bölgesinde yapılan bir çalışmada toplam 4606 hastanın % 80.8'inde IgG antikoru saptanmıştır [22]. Aynı bölgeden Konya'da yapılan bir diğer çalışmada ise % 77 seropozitiflik saptanmıştır [151]. Türker ve ark. Ankara'da yaptıkları bir çalışmada tüm yaş gruplarında seropozitifliği % 81 bulmuşlardır [22]. Ülkenin batısında 687 hastayla yapılan bir çalışmada % 85 oranında seropozitiflik rapor edilmiştir [152]. Afyonkarahisar'da tüm yaş gruplarında seropozitiflik % 70, Çanakkale'de ise % 78.8 olarak saptanmıştır [12,25]. Karadeniz bölgesinden Rize'de yapılan bir çalışmada ise seropozitiflik % 75 oranındadır [153]. Samsun'da yapılan bir çalışmada anti-HAV IgG pozitifliği % 38.1 oranında bulunurken bağışık bireylerin % 72'si erişkin yaş grubundaydı [154]. Aynı bölgeden Ünye'de yapılan çalışmada ise IgG antikoru için seropozitiflik oranı % 57.9 tespit edilmiştir [4]. Ülkenin güney doğusunda, kan donörlerinde içinde bulunduğu 350 kişide yapılan çalışmada % 98.3 seropozitiflik bulunmuştur [155]. Yine aynı bölgeden Batman'da IgG antikoru pozitifliği incelenen 2606 örnekte % 93.9 oranında saptanmıştır [156]. Malatya'da 7275 hastada yapılan retrospektif taramada anti-HAV IgG seropozitifliği % 74.4 oranında bulunmuştur [157]. Ülkenin güneyinde olan Hatay'da ise 2007 yılında IgG antikoru için seropozitiflik % 81.1 oranındadır [158]. HAV epidemiyolojisi ile ilgili araştırmalar değerlendirildiğinde farklılıklar olsa da, genel olarak batı illerinde doğu illerine göre daha düşük seropozitiflik dikkati çekmektedir. Ülkemizin batısındaki illerde gelişmiş ülkelerdeki seropozitiflik oranlarına rastlanırken, doğu ve güneydoğu bölgesindeki seropozitiflik oranları gelişmekte olan ülkelere benzer olup seropozitiflik oranları daha erken yaş gruplarında artmaktadır [89].

Bazı araştırmalarda ülkemizde seropozitiflik oranının düşme eğiliminde olduğu bildirilmektedir [22]. Adana'da 2-11 yaş arasındaki okul çocukları 1998 ve 2009 yıllarında iki kez taranmış ve yıllar içinde seropozitiflikte belirgin düşüş görülmüştür [159]. Düşük gelir ve eğitim düzeyi, kalabalık yaşam koşulları gibi sosyoekonomik şartlar ile kırsalda ve gecekonduya yaşamak, sağlıklı su ve tuvalet yetersizliği gibi hijyen koşulları hepatit A için bağımsız risk faktörleridir [160]. Hijyen ve sanitasyon koşullarında ve sosyoekonomik şartlarda iyileşme hepatit A prevalansını

düşürebilecektir. İlimizde Poyraz ve ark.larının genel toplumda yaptıkları çalışmada anti-HAV IgG seropozitifliği tüm hastalar için % 91 oranında bulunmuştur [161]. İlimizde Poyraz ve ark.larının yaptığı çalışma ile çalışmamız karşılaştırıldığında anti-HAV IgG seropozitifliğindeki belirgin düşüş, hijyen ve sanitasyon koşullarında ve sosyoekonomik şartlarda iyileşmeye bağlı olarak virüs dolaşımının azaldığının göstergesi olarak görünmektedir.

Dünyada ve ülkemizde yapılan prevalans çalışmaları, anti-HAV IgG seroprevalansının cinsiyetler arasında benzer olduğunu göstermektedir. Almuneef ve ark. tarafından Suudi Arabistan'da 4-18 yaş grubunda yapılan bir çalışmada anti-HAV IgG pozitiflik oranı kızlarda % 29.5, erkeklerde ise % 28.2 olarak tespit edilmiştir [162]. İran'da sağlıklı 1030 kişide yapılan çalışmada anti-HAV IgG seropozitifliği kadınlarda ve erkeklerde sırasıyla % 95.8 , % 95.3 oranlarına bulunmuş olup değerler arasında anlamlı bir farklılık bildirilmemiştir [163]. Ülkemizde farklı illerin verilerinin toplandığı bir çalışmada ise seropozitiflik kadınlarda % 73, erkeklerde % 69.3 bulunmuştur [63]. Taşyaran ve ark. Erzurum'da yaptıkları çalışmada anti-HAV IgG seroprevalansını erkeklerde % 67.7, kadınlarda % 69 oranında tespit etmişlerdir [164]. İraz ve ark. İstanbul'da yaptıkları çalışmada seropozitiflik oranlarını erkeklerde % 50.5, kadınlarda ise % 49.5 bulmuştur [165]. Ülkemizdeki yayınlar içinde cinsiyetler arasında farklılık bildiren çalışma yok denecek kadar azdır. Kurt ve arkadaşları 2003 yılında yapmış oldukları çalışmada seropozitiflik oranının erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir, Bingöl'de 18 yaş altındaki 4211 olguda yapılan bir çalışmada ise, seropozitiflik oranı kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [166,167]. Erkeklerdeki yüksek seropozitifliğin dış ortamla daha fazla temas halinde olma, uygunsuz koşullarda hazırlanmış yiyecek ve içecekleri daha fazla tüketme durumundan kaynaklandığı bildirilmiştir [156,166]. İlimizde Poyraz ve ark.larının yaptığı çalışmada erkeklerde ve kadınlarda anti-HAV IgG seropozitifliği sırasıyla % 89.1 ve % 92.7 oranlarındadır [161]. Çalışmamızda erkeklerde anti-HAV IgG pozitifliği % 74.6, kadınlarda % 75.9 olarak tespit edilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da literatüre uygun olarak cinsiyetler arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$). Sonuç olarak hepatit A enfeksiyonu bulaşında ve sonrasında oluşan bağışıklıkta bazı meslek çalışanları (lağım çalışanları, temizlik işçileri) ve yüksek risk faktörü taşıyanlar (erkek homoseksüeller) gibi enfekte materyallerle teması olanlar hariç cinsiyetin etkisi yok gibi gözükmemektedir.

Kanada'da 1990'lı yıllar ve 2000'li yılların başlarında yapılan çalışmaları kapsayan bir derlemede yaş gruplarında seropozitiflik; 1-15, 15-30, 30-40, 40-50, 50 ve üstü yaşlarda sırasıyla; % 1 ile 3, yaklaşık % 10, yaklaşık % 20, yaklaşık % 50, % 70'lere varan oranlarda tespit edilmiştir [168]. 1990 yılında Amerika'da 3970 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada HAV IgG seropozitifliği 0-9 yaş aralığında % 7, 10-19 yaş aralığında % 13, 20-29 yaş aralığında % 20, 30-39 yaş aralığında % 35 olup yaş gruplarında artan seropozitiflik ileri yaşlarda % 80'leri bulan değerlere ulaşmıştır [169]. Hong Kong'da yapılan bir çalışmada 30 yaş altı seropozitiflik % 19.7 bulunurken, 30 yaş üzerinde bu oran % 79.8 tespit edilmiştir [148]. İran'da 2011-2013 yıllarında yapılan bir çalışmada ise, anti HAV pozitifliği <20 yaş grubunda % 72.2, 20-30 yaş grubunda % 79.1, 30 yaş ve üzerinde ise % 92.4 olarak tespit edilmiştir [170]. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar seropozitiflik değerinden bağımsız olarak, yaş artışıyla beraber anti-HAV IgG seropozitifliğinin arttığını göstermektedir.

Çalışmamızda anti-HAV IgG seroprevalansının yaş gruplarına göre dağılımını; 0-10, 11-20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, 91-98 yaş grubunda sırasıyla; % 36.5, % 46.5, % 64.7, % 94.4, % 99, % 99.8, % 99.2, % 99.9, % 98.6 ve % 100 oranında bulduk (Tüm hastalardaki seropozitifliğimiz ise % 75.3 oranındaydı.). Ülkemizin doğusunda bulunan Diyarbakır'da 2010-2014 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada, bir hastaneye başvuran kişiler geriye dönük olarak taranmıştır. Bu çalışmada yaş gruplarına göre anti-HAV IgG seropozitifliği incelendiğinde; 0-10, 11-20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61 yaş ve üzerinde seropozitiflik sırasıyla; % 50, % 91.76, % 98.34, % 99.07, % 99.10, % 98.60 ve % 97.6 oranında bulunmuştur (Tüm hastalarda seropozitiflik % 97.30'dur.) [171]. Bingöl'de 2010-2014 yılları arasında 0-18 yaş aralığında yapılan bir çalışmada yaş grupları incelendiğinde; seropozitiflik oranları yaş gruplarına göre incelendiğinde; <2, 2-6, 7-10, 11-18 yaş grubunda sırasıyla; % 54.2, % 38.2, % 49.6 ve % 78.2 bulunmuştur (Tüm hastalarda seropozitiflik % 58'dir.) [167]. Karadeniz'de yapılan bir çalışmada yaş gruplarına göre seropozitiflik 0-23 ay arası; % 50, 2-6 yaş arası; % 29.2, 7-10 yaş arası; % 17.2, 11-20 yaş arası; % 37.5, 21-30 yaş arası; % 74.4, 31-40 yaş arası; % 93.7, 41-50 yaş arası; % 96.3 oranında saptanmıştır (Tüm hastalarda seropozitiflik % 57.9'dur.). Aynı bölgede bulunan Rize'de 17-70 yaş arasında yapılan çalışmada 17-27 yaş grubundaki prevalans % 47.3 iken, 50 yaş üstünde % 90'ın üzerinde bulunmuştur [153]. Ankara'da 0-110 yaş arasında yapılan bir çalışmada HAV

seropozitifliği; 0-19 yaş arasında % 33.8 oranında tespit edilirken, 30 yaş üzerindeki her yaş grubunda seropozitiflik % 90'ın üzerindedir [22]. İstanbul'da 2011-2012 yılları arasında yapılan ve tüm hastalarda % 61 seropozitiflik bulunan bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada yaş gruplarına göre pozitiflik dağılımına bakıldığında 0-10 yaş grubunda seropozitiflik % 21, 11-20 yaş grubunda seropozitiflik % 19 iken, 21-30 yaş aralığında her iki grubun dengelendiği (% 50), 30 yaşından sonra ise seropozitiflik oranının % 81 ve üzerinde olduğu saptanmıştır [150]. İzmir'de 2013-2014 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada 20-29 yaş grubunda % 55 olan seropozitiflik 40 yaş ve sonrasında % 90 üzerindedir [172]. Çanakkale yöresinde yapılan çalışmada 17-36 yaş arasındaki genç erişkin yaş grubunda HAV seropozitifliği % 70.8 bulunurken, 36 yaş üstündeki seropozitiflik % 96.1'dir [25]. Bolu'da 2013 yılında yapılan çalışmada tüm hastalarda seropozitiflik % 76.2 saptanmıştır. Bu oranın yaş gruplarına göre dağılımı ise 0-10, 11-20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70 ve 70 yaş üzerinde sırasıyla; % 48.8, % 38.3, % 62, % 85.3, % 97.2, % 98.8, % 97.1 ve % 100 oranında saptanmıştır [173]. Çok merkezli olarak 2012 yılında yapılan bir çalışmada ise 20 yaş altındaki genç olgularda HAV seronegatifliğinin yüksek olduğu, bu yaş grubunu 21-30 yaş grubundakilerin izlediği, orta endemisite grubuna giren ülkemizde önceki çalışmalara göre HAV ile karşılaşma oranının ileri yaşlara kaydığı belirtilmiştir [174]. Ülkemizde dört merkezli olarak 3715 kişide, 2007-2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada, seropozitiflik oranı % 74 olarak saptanmış; HAV ile karşılaşma oranlarının yaşla arttığı belirtilmiş, 10-14 yaş seviyesinde seropozitif ve seronegatif birey sayısında eşitlik belirlenirken daha küçük yaş gruplarında ise seropozitifliğin belirgin şekilde azaldığı tespit edilmiştir [175]. Ankara'da sağlıklı erişkinlerde yapılan bir çalışmada 16-20 yaş arasında % 68.9, 21-25 yaş arasında % 79.4 ve 25 yaş üstünde % 90'ın üzerinde seropozitiflik tespit edilmiştir [166]. Bu ve buna benzer yaşa spesifik prevalans çalışmaları HAV prevalansı açısından orta endemisite grubunda yer alan ülkemizde HAV ile karşılaşma yaşının ileri yaşlara kaydığının göstergesidir [174]. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumlu görünmektedir. Yaş gruplarına göre seropozitiflik incelendiğinde istatistiksel açıdan farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). En az seropozitiflik sırasıyla 0-10, 11-20, 21-30 yaş gruplarında görülürken; 31-40 ve sonraki yaş gruplarında % 90 üzerine çıkan seropozitiflik artarak % 100 olmuştur. Sonuç olarak 0-10, 11-20, 21-30 yaş grupları ile diğer yaş grupları arasında seropozitiflik oranı yönünden fark vardır. Çalışmamızda çıkan sonuçlarda ilimizde yaş arttıkça anti-HAV IgG seropozitifliğinin anlamlı şekilde arttığı görülmüştür.

Çalışmamızdaki seroprevalans oranları ülkemizin orta ve batı bölgelerindeki illerin seroprevalans oranlarına benzer ve biraz üzerindeyken, doğu bölgesindeki illerden daha düşük bulunmuştur. Bu düşüklüğe ilimiz ve çevresinde diğer bölgelere nazaran hijyen ve sanitasyon koşullarının ve sosyoekonomik durumun daha iyi olmasının, kalabalık ailelerin azlığının ve eğitim seviyesindeki yüksekliğin neden olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda yaş grupları genişletildiğinde, ilk 30 yaştaki anti-HAV IgG seropozitiflik oranının % 40 civarında, 30 yaş üzerinde ise % 90 üzerinde olması yaş ilerledikçe HAV bağışık birey olma ihtimalinin oldukça yükseldiğini göstermektedir. Ülkemizde yaşa spesifik seroprevalans çalışmaları, yaşla birlikte prevalansın anlamlı olarak arttığına dikkat çekilmektedir [4,25]. Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlarda bu durumu desteklemektedir.

İlimizde yapılan bir çalışmada 3-10, 11-20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60 ve >60 yaş gruplarına göre seropozitiflik sırasıyla; % 54.5, % 95.6, % 90.9, % 94.6, % 100, % 100 ve % 100 oranında bulunmuştur [161]. Bu çalışma ile yaptığımız çalışmayı karşılaştırdığımızda ilimizde daha önce yapılan çalışmada 11 yaş ve sonrasında seropozitiflik % 90'ın üzerindeyken, bizim çalışmamızda seropozitiflik 31 yaş ve sonrasında % 90'ın üzerindedir. Bu farklılık hijyen ve sanitasyon şartlarında ve sosyoekonomik durumda yaşanan iyileşmeye bağlı olarak; HAV ile karşılaşma yaşının ileri yaşlara kaydığını düşündürmektedir. Sosyoekonomik düzeyde ve hijyen koşullarında yaşanan iyileşmeye bağlı olarak adölesan ve genç erişkin yaş grubunda seropozitif birey sayısının az olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler semptomatik enfeksiyon için risk altında olan bu yaş grubundaki bireylerde uygulanabilecek bağışıklama programları için yol gösterici olabilir.

Dünya'da HAV epidemiyolojik profili üzerindeki değişimi göstermek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Güney Kore'de adölesan ve genç erişkin nüfusta bir HAV salgını gerçekleşmiştir. Bunun üzerine Park ve arkadaşları tarafından 1988-1997 yılları arasındaki dönemde yaş gruplarına göre seropozitiflik değişiklikleri araştırılmıştır. Bu araştırmada yenidoğan-69 yaş arasında anti-HAV seropozitifliği 1988-1989, 1990-1991, 1992-1993, 1994-1995 ve 1996-1997 yıllarında sırasıyla; % 52.9, % 52.1, % 44.1, % 42.5 ve % 31.2 oranında saptanmıştır. Anti-HAV seropozitifliğinin 20-30'lu yaşlarda yükseldiği görülmüş, adölesan ve genç erişkin nüfusun semptomatik enfeksiyon riski altında olduğu tespit edilmiştir [176]. Güney Asya ve Çin'de son 20 yıl içinde yapılmış çalışmalarda, epidemiyolojik şifte bağlı olarak yüksek endemik bölgelerin orta endemik,

orta endemik bölgelerin düşük endemik bölge haline geldiği gözlenmiştir [177]. Tayland'da Poovorawan ve ark. yaptığı çalışmada, son 10 yılda HAV enfeksiyonunun çocukluktan genç erişkinlere kaydığını göstermiştir [178]. Hong Kong'da yapılan bir çalışmada ise 11-20 yas arasında anti-HAV seropozitifliği 1978, 1987, 1989 ve 1999 yıllarında sırasıyla % 44.8, % 17.1, % 11.2 ve % 7 oranında saptanmıştır [179]. Bu sonuçlar Güney Asya ve Çin'deki Hepatit A profilindeki epidemiyolojik değişimin dünyanın diğer bölgeleriyle uyumlu olduğunu göstermektedir. Fransa'da 1978'de toplum genelinde % 50 olan seropozitiflik, 1990 yılında % 25'e düşmüştür [53].

Hepatit A seroprevalansında belirleyici etmen olan hijyen-sanitasyon koşulları ve yaş gruplarına bağlı olarak prevalans; ülkeler arasında ve herhangi bir ülkenin bölgeleri arasında farklılık göstermektedir. Bu durum ortalama prevalans yerine, yaşa özgü prevalans ve yıllar içindeki prevalans değişimini veri olarak daha değerli kılmaktadır [133]. Çalışmamızda 2008-2017 yılları arasındaki 10 yıllık dönemde anti-HAV IgG seropozitiflikleri sırasıyla; % 73.1, % 70.8, % 69.8, % 74.1, % 78.6, % 72.7, % 74.7, % 77, % 78.5, % 80.2'dir (10 yıllık süreçteki pozitiflik ise % 75.3 değerindedir.). Ankara'da 2009-2012 yılları arasında, 1-89 yaş arasındaki hastalarda yapılan bir çalışmada, anti-HAV IgG pozitifliği % 58 olarak saptanmıştır. 2009, 2010, 2011, 2012 yıllarındaki anti-HAV IgG seropozitifliği yaş aralığı 1-4 olan grupta sırasıyla % 19, % 23, % 22, % 14; yaş aralığı 5-9 olan grupta % 34, % 24, % 27, % 33; yaş aralığı 10-14 olan grupta % 37, % 57, % 28, % 31; yaş aralığı 15-19 olan grupta % 49, % 40, % 52, % 23; yaş aralığı 20-24 olan grupta % 69, % 35, % 59, % 46; yaş aralığı 25-34 olan grupta % 87, % 79, % 71, % 78; yaş aralığı 35 ve üzerinde olan grupta % 100, % 100, % 100, % 100 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada 2009, 2010, 2011 ve 2012 yıllarında sırasıyla % 60, % 59, % 54 ve % 61 ile benzer oranlarda seropozitiflik saptanırken, aynı zamanda yaş arttıkça pozitiflik oranının da arttığı görülmüştür [180]. Konya'da 2005-2009 yılları arasında yapılan bir çalışmada anti-HAV IgG seropozitifliği sırasıyla; % 75.36, % 78.09, % 81.23, % 79.48, % 78.01 olarak saptanmıştır (Beş yıllık süredeki anti-HAV IgG pozitifliği % 77 oranındadır.) [151]. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ile yukarıdaki çalışma sonuçları karşılaştırıldığında birbirine yakın ya da çalışmamızdan düşük seropozitifliğe sahip sonuçlar bulunmaktadır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). En az pozitiflik oranına 2009 ve 2010 yıllarında rastlanırken, yıllar ilerledikçe genel olarak pozitiflik oranı artmıştır. En fazla pozitiflik oranı 2016 ve 2017 yıllarında görülmektedir.

Yüksek endemisite gösteren bölgelerde enfeksiyon çocukluk döneminde geçirildiği için hastalık çok nadir görülmektedir. Düşük endemisite gösteren bölgelerde duyarlı popülasyon çok olmasına rağmen viral temas azdır. Türkiye gibi orta endemisiteli ülkelerde hastalık oranı, dolaşan yüksek virüs seviyesi ve semptomatik enfeksiyon geçirme eğiliminde olan çocukların ve genç erişkinlerin bulunmasına bağlı olarak yüksektir [181]. Çalışmamızda 2009 ve 2010 yıllarında elde ettiğimiz düşük seropozitiflik değerine; özellikle 6 yaş öncesinde asemptomatik enfeksiyona yatkın ve kişiler arası bulaşta birincil kaynak konumundaki çocukların yuva, kreş ve okul gibi uzun süreli temasın olduğu kalabalık yaşam alanlarında oluşturdukları asemptomatik bulaş zincirine bağlı oluşan salgınların tespit edilememesinin ve bu yıllarda hijyen ve sanitasyon yönünden daha iyi şartlara sahip yerleşim yerlerinde yaşayan seronegatif bireylerin hasta grubu içinde fazla sayıda bulunmasının neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca 2013 ve sonrasındaki yıllarda seropozitifliğin devamlı artarak 2017 yılında en yüksek değerine ulaştığı görülmektedir. Bu devamlı artışın hijyen ve sanitasyon şartlarındaki iyileşmeye bağlı olarak viral temasın adaleösan ve genç erişkin çağa kayması sonucunda ortaya çıkan semptomatik hastalık nedeniyle hastaneye başvuran birey sayısındaki artışa ve Eylül 2012 tarihinden itibaren, Mart 2011 ve sonrasında doğan bebeklere rutin olarak iki doz uygulanan hepatit A aşısı ile bağışıklık kazanan çocukların (bebeklik ve erken çocukluk dönemi) az da olsa seropozitifliğe yıllar içinde kademeli olarak artan katkısına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Yerleşim yeri ile anti-HAV IgG seropozitifliği arasındaki ilişkiyi araştıran farklı çalışmalar bulunmaktadır. Kore'de yürütölen bir çalışmada anti-HAV IgG seroprevalansı ülkenin en gelişmiş kenti olan Seul'de düşük değer gösterirken, bu oran bizim çalışmamızda olduğu gibi kırsal alanlarda daha yüksek saptanmıştır [182]. İtalya'da yapılan bir çalışmada seroprevalans, Güney İtalya'da Kuzey İtalya'dan daha yüksek bulunmuş olup, bu duruma hijyen-sanitasyon şartları ve sosyoekonomik durum arasındaki farklılıkların sebep olduğu bildirilmiştir [183]. İran'daki bir çalışmada ise hijyen şartlarını olumsuz etkileyen altyapı sorununa sahip bir bölgede seroprevalans yüksek bulunmuştur [184].

Çalışmamızda tüm yaş grupları için anti-HAV IgG seropozitifliği yerleşim yerlerine göre incelendiğinde şehir merkezi dışında yaşayan kişilerde seropozitifliğin yüksek olduğu görölmüştür ($p<0.05$). (Şehir merkezinde yaşayan bireylerde seropozitiflik % 73.4 iken, şehir merkezi dışında yaşayan bireylerde % 79.8 seropozitiflik tespit edilmiştir.).Ülkemizde de yerleşim yeri ve anti-HAV IgG seropozitifliği arasındaki

ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Edirne’de yapılan bir çalışmada yerleşim bölgeleri gelişmişlik ve altyapı durumuna göre dört gruba ayrılmış ve bu çalışmada alt yapı sorunu olan 2 bölgede prevalans yüksek bulunmuştur [185]. Özkınay ve ark. İzmir’de yaptıkları çalışmada köyde oturan bireylerde anti-HAV IgG pozitifliğini anlamlı derecede yüksek oranlarda bulmuşlardır [186]. Kalem ve ark. tarafından 2005-2009 yılları arasında, Konya’da 0-17 yaş arasındaki bireylerde yapılan bir çalışmada anti-HAV IgG seropozitifliği değerlendirildiğinde şehir merkezi dışında yaşayan bireylerde seropozitiflik şehir merkezinde yaşayan bireylerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [151]. Yine aynı şehirde 210 çocukta yapılan bir çalışmada şehir merkezi ve diğer yerlerde yaşayan bireylerde anti-HAV IgG seropozitifliği sırasıyla; 1-6 yaş grubu için % 25.7-67.8, 7-12 yaş grubu için % 39.4-91.4 ve 13-18 yaş grubu için % 90.8-97.2 olarak bildirilmiştir [65]. Konya’da kronik viral hepatitli 537 hastada 2011-2014 yıllarında yapılan bir çalışmada anti-HAV IgG seropozitifliği şehirde yaşayan hastalara göre kırsal alanlarda yaşayan hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve kırsal alanda yaşamak anti-HAV IgG pozitifliği için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir [187]. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçların yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmektedir. Hepatit A enfeksiyonu bilindiği gibi fekal oral yolla; kontamine yiyecek ve su kullanımı ya da kişiler arası temas ile bulaşmaktadır. Yapılan çalışmalarda içme suyu kalitesinin virüse karşı koruyucu faktör olduğu belirtilmiştir [188]. Çalışmamızda şehir merkezi dışındaki bireylerde seropozitifliğin şehir merkezinde yaşayan bireylere göre daha yüksek oranlarda görülmesinin; kırsal bölgelerdeki altyapı-kanalizasyon yetersizliği, hijyen-sanitasyon koşullarının uygun olmaması, kırsal kesimde klorlanmış içme suyu kullanım oranının az olması ve kişi sayısının fazla olduğu ailelerde yaşamak gibi sosyoekonomik şartlar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Akut enfeksiyonun göstergesi olan anti-HAV IgM seropozitifliği ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Meksikalı çocuklarda yapılan bir çalışmada anti-HAV IgM pozitifliği % 13 olarak saptanmıştır [189]. Pakistan’ın Rawalpindi kentinde sporadik vakalar ve salgın vakalarından oluşan 3-27 yaş arasındaki klinik olarak şüpheli 626 kişide yapılan çalışmada anti-HAV IgM pozitifliği % 40.57 olarak bildirilmiştir [190]. Kore’de bir referans laboratuvarının 2005-2008 yıllarında 32360 kişide yaptığı geriye dönük çalışmada anti-HAV IgM pozitifliği % 11 oranında bulunmuştur [191]. Portekiz’de 2002-2012 yılları arasını kapsayan bir araştırmada anti-HAV IgM pozitifliği % 0.3 oranında bulunurken özellikle 25 yaş altındaki gençlerin yüksek riskli grup olduğu bildirilmiştir

[192]. İnan'ın Şiraz kentinde 2011-2012 yıllarında sağlıklı 1030 kişide yapılan çalışmada anti-HAV IgM pozitifliği % 0.6 bulunmuştur [163].

Hepatit A için orta endemik bölgede kabul edilen ülkemizde HAV enfeksiyon sıklığı; bölgelerimizdeki sosyoekonomik farklılıklar ve hijyen-sanitasyon durumuna bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Çalışmamızda 2008-2017 yılları arasında HAV IgM testi çalışılan bütün hastalar için anti-HAV IgM pozitifliği % 2.7 olarak bulunmuştur. Bulduğumuz sonuç literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur. Van'da 2006-2010 yıllarında, % 60 çocuk % 40 yetişkin dağılımına sahip bir hasta grubunda yapılan çalışmada, çocuklarda anti-HAV pozitifliği % 9.8 bulunurken yetişkinlerde pozitiflik % 2.6 oranındadır (Tüm hastalarda anti-HAV IgM pozitifliği % 6.9'dur.). Iğdır'da 0-18 yaş arası bireylerde yapılan bir çalışmada ise anti-HAV IgM pozitifliği % 18.1 hesaplanmıştır [193]. Diyarbakır'da 2010-2014 yıllarında yapılan bir çalışmada tüm yaş grupları için % 0.87 anti-HAV IgM pozitifliği saptanmıştır [171]. 2015 yılında Malatya'da yapılan bir retrospektif çalışmada ise anti-HAV IgM pozitifliği % 1.3 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada anti-HAV IgM pozitif olguların % 87.4'ü 16 yaş altında iken, % 12.6'sı erişkindi [194]. Konya'da 0-99 yaş arası bireylerde yapılan bir çalışmada anti-HAV IgM pozitifliği % 2.89 bulunurken, Kırşehir'de çocuk ve erişkin bireyleri kapsayan bir çalışmada anti-HAV IgM pozitifliği % 0.5 olarak hesaplanmıştır [151,195]. Rize'de yapılan bir çalışmada erişkin yaş gruplarında anti-HAV IgM pozitifliği % 1.2 olarak saptanmıştır [153]. Samsun'da 2009-2012 yıllarını kapsayan bir çalışmada % 1 oranında anti-HAV IgM pozitifliği tespit edilirken, pozitif hastaların % 72'si çocuk yaş grubundaydı [154]. İzmir'de yapılan bir çalışmada ise anti-HAV IgM pozitifliği % 0.51 bulunmuştur [196].

Şehrimizde daha önce yapılan bir çalışmada Anti-HAV IgM pozitifliği % 1.2 oranında bulunmuştur. Bu çalışmada anti-HAV IgG pozitifliği 11 yaş ve üzerinde % 90'ın üzerindeyken, anti-HAV IgM pozitif olguların % 80'i 10 yaş ve altındadır [161]. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre akut enfeksiyon, gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında yaygınken, gelişmiş ülkelerde enfeksiyon sıklığı ileri yaşlara kayma eğilimindedir [197]. Bilindiği gibi HAV ile karşılaşma yaşı ve enfeksiyon sıklığı bölgedeki hijyen-sanitasyon koşulları ve sosyoekonomik düzey ile doğrudan ilişkilidir. Sosyoekonomik düzeydeki artış, hijyen şartlarındaki iyileşme; her ne kadar yaş artışına bağlı HAV bağışık birey sayısındaki artış baskılsa da HAV ile karşılaşma yaşının geç çocukluk ve erişkin çağa doğru kaymasına neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda da bu durum gözlenmektedir. Her ne kadar ilimizde daha önce yapılan çalışmada tüm hastalardaki anti-HAV IgM genel

pozitifliği (% 1.2) bizim çalışmamızdan (% 2.7) düşük olsa da; çalışmamızda anti-HAV IgG seropozitifliğinin 31 yaş ve sonrasında % 90'ın üzerine çıkması, anti-HAV IgM pozitif olguların yaş grupları içinde en yüksek yüzde değerine 11-20 yaş grubunda ulaşması bu durumu desteklemektedir.

Birçok araştırmacı çalışmalarında anti-HAV IgM prevalansı açısından cinsiyetler arasında fark olmadığını bildirmektedir. Portekiz'de anti-HAV IgM pozitifliğinin % 0.3 bulunduğu bir çalışmada cinsiyetler arasında enfeksiyon insidansı açısından anlamlı bir farklılık bildirilmemiştir [192]. İran'da kırsal bir bölgede çocuklarda ve genç erişkinlerde semptomatik viral hepatit salgının araştırıldığı bir çalışmada kadınlar ve erkekler arasında anti-HAV IgM pozitifliği açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır [198]. Kore'de 2005-2008 yıllarında yapılan bir çalışmada erkeklerde anti-HAV IgM pozitifliği % 11.8, kadınlarda % 10 oranlarıyla pozitiflik erkeklerde yüksek bulunmuştur (Tüm hastalarda seropozitiflik % 11 oranındadır.) [191]. Çanakkale'de yapılan bir çalışmada akut hepatit A prevalansı kadınlarda % 12.33 iken erkeklerde % 11.05 bulunmuştur [25]. Güneydoğu Anadolu'da yapılan bir çalışmada akut hepatit A prevalansı kadınlarda % 0.9, erkeklerde % 0.83 oranındadır [171]. Kırşehir'de yapılan başka bir çalışmada akut hepatit A seroprevalansı erkekler için % 1.2, kadınlar için % 0.9 oranında hesaplanmıştır [195]. Kars ve Van'da 0-18 yaş arasında yapılan çalışmalarda kadınlar ve erkekler için akut hepatit prevalansı sırasıyla % 40.3, % 44.9 ve % 15.5, % 15.2 oranlarında bulunmuştur [199,200]. Ülkemizdeki yayınlar içinde cinsiyetler arasında farklılık bildiren çok az sayıda çalışma da bulunmaktadır. Iğdır'da 0-18 yaş arası hastalarda yapılan bir çalışmada akut hepatit A oranı kızlarda % 19.6 iken, erkeklerde % 17.0 bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada çocuk yaş grubunda cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da erişkin yaş grubunda erkeklerde bulunan yüksek oran önemlidir [193]. Yetişkin erkeklerde rastlanan yüksek seropozitifliğe yaşam tarzı nedeniyle dış ortamla daha fazla temas halinde olmanın ve uygunsuz koşullarda hazırlanmış yiyecek ve içecekleri daha fazla tüketmenin neden olduğu düşünülmektedir [156,166]. Bingöl'de 0-18 yaş arasında yapılan çalışmada akut hepatit A kızlarda % 10.5 oranında gözlenirken, erkeklerdeki % 13.1 oranı anlamlı derecede yüksektir [167]. Şehrimizde hepatit virüslerinin prevalansını belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada erkeklerde ve kadınlarda anti-HAV IgM pozitifliği sırasıyla % 1 ve % 1.4 oranlarında bulunmuştur [161]. Çalışmamızda anti-HAV IgM prevalansı açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$). (Anti-HAV IgM pozitifliği kadınlarda % 2.6, erkeklerde % 2.8 olarak tespit edilmiştir.). Sonuç

olarak viral bulaşta ve sonrasında toplumda görülen akut hepatitte; bağışıklık kazanmış bireylerde olduğu gibi bazı meslek grupları (lağım çalışanları, temizlik işçileri) ve yüksek risk faktörü taşıyanlar (erkek homoseksüeller) gibi enfekte materyallerle teması olanlar hariç cinsiyetin etkisi yok gibi gözükmemektedir, çalışmamızda elde ettiğimiz verilerde bu durumu desteklemektedir.

Çalışmamızda anti-HAV IgM pozitifliği ile yaş grupları arasındaki istatistiksel ilişki de incelenmiştir. Dünyada ve ülkemizde yaş grupları ile akut hastalık belirteci olan IgM antikor pozitifliği arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Hindistan'ın başkenti Yeni Delhi'de yapılan bir çalışmada akut hepatit şüpheli 600 kişide anti-HAV IgM pozitifliği 0-10, 11-20, 21-30, 31-40 ve >40 yaş grubu için sırasıyla; % 16.8, % 7.2, % 4.6, % 0 ve % 0 oranında bulunmuştur (Tüm hastalarda pozitiflik % 8.3 oranındadır.). Bu çalışmada şehirdeki yüksek prevalansa, genel olarak hızlı nüfus artışına bağlı sosyoekonomik düzeydeki ve hijyen-sanitasyon şartlarındaki kötüleşmenin neden olduğu düşünülmektedir. Çocuklarda görülen yüksek prevalans ise ağırlıklı olarak çocukluk çağı enfeksiyonu olan HAV 'da dışkı ile bol miktarda atılan virüse karşı yetersiz hijyen şartlarına, aşırı kalabalık yaşam koşullarına ve yetersiz sağlık şartlarına bağlı enfeksiyon duyarlılığına bağlanmıştır [201]. Kore'de Eone referans laboratuvarının, 30786 anti-HAV IgM test sonucunu değerlendirdiği ulusal bir çalışmada anti-HAV IgM pozitifliği; 0-10, 11-20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, >60 yaş grupları için sırasıyla; % 2.05, % 8.36, % 18.48, % 15.63, % 6.94, % 0.75, % 0.73 oranında bulunmuştur (Tüm yaş gruplarında seropozitiflik % 10.54 oranındadır.). Bu çalışmada anti-HAV IgM seropozitifliği, 11-40 yaş arasındaki Korelilerde, anlamlı şekilde yüksek bulunmuş ve bu durum hızlı ekonomik gelişmeye bağlı prevalansta yaşanan epidemiyolojik kaymayla ilişkilendirilmiştir [202]. Kenya'da genel olarak orta ve üst gelir seviyesine sahip kişilerde yapılan retrospektif bir çalışmada anti-HAV IgM pozitifliği 1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-99 yaş gruplarına göre sırasıyla; % 63, % 70, % 68, % 60, % 51, % 27, % 18, % 14, % 8, % 7, % 4, % 7, % 6, % 10, % 2 oranında bulunmuştur (Tüm yaş gruplarında pozitiflik % 33 oranındadır.)[203]. İran'da Chaharmahal Va Bakhtiari Eyaleti'nde, kırsal bir bölgede büyük çoğunluğu 10 yaş altı çocuklardan oluşan genç erişkinlerinde dahil olduğu ikterli bireylerde yapılan salgın araştırmasında anti-HAV IgM pozitifliği 0-10, 11-20 ve >20 yaş grubu için sırasıyla % 92.3, % 66.7 ve % 0 oranlarında bulunmuştur (Tüm yaş gruplarında pozitiflik % 68.6 oranındadır) [198]. HAV prevalansı 10 yaş altı çocuklarda % 90 üzerinde olan bölgeler, yüksek endemik bölge kabul edilmektedir [57]. Dolayısıyla bu

bölgelerde çocukların büyük kısmı asemptomatik enfeksiyona yatkın oldukları erken çocukluk çağında virüsle karşılaşmaktadır [204]. Bu çalışmada semptomatik olmasına rağmen, enfekte bireylerin çoğunun 10 yaş altında olması, bölgenin HAV için yüksek endemik bölge olarak tanımlanmasına sebep olmuştur [198].

Türkiye Hepatit A için orta endemik bir ülkedir. Ülkemizde akut HAV görülme sıklığı, bölgelerimizin coğrafik koşullarına ve sosyoekonomik durumuna göre değişmekle birlikte yaş gruplarına bağlı olarak da farklılık göstermektedir. Diyarbakır'da 2010-2014 yıllarında yapılan bir çalışmada 0-10, 11-20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60 ve >61 yaş grupları için Anti-HAV IgM pozitifliği sırasıyla; % 10, % 3.09, % 0.41, % 0.68, % 0.27, % 0.99 ve % 0.04 oranlarına sahiptir (Tüm yaş grupları için pozitiflik % 0.87 oranındadır.). Bu çalışmada Anti HAV IgM pozitifliği 0-10 yaş ve 11-20 yaş grubunda diğer yaş gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olup pozitif bireylerin birçoğunun çocukluk döneminde bağışıklık kazandığı ve yaş arttıkça pozitifliğin azaldığı bildirilmiştir [171]. Çanakkale'de yapılan bir çalışmada 0-6, 7-11, 12-16, 17-21, 22-26, 27-31, 32-36, 37-41, 42-46, 47-51, >52 yaş grupları için pozitiflik sırasıyla; % 17.6, % 48.8, % 34.8, % 21.7, % 7.8, % 3.8, % 1.9, % 1.1, % 6.7, % 3 ve % 3.3 oranında bulunmuştur (Tüm yaş grupları için pozitiflik % 12 oranındadır.). Bu çalışmada okul dönemi çocukları olan 7-11 yaş grubundaki artış okullarda kalabalık gruplarla temasa ve özellikle tuvaletlerdeki hijyen yetersizliğine bağlanmıştır [25]. Samsun'da yapılan bir çalışmada anti-HAV IgM pozitifliği tüm yaş grupları için % 1 bulunurken; 0-5 yaş grubundan (% 11.1) sonra artmaya başlayan anti-HAV IgM pozitifliği 12-17 yaş grubunda pik yapmış (% 44.4) ve keskin bir düşüşle 18-23 yaş grubunda başlangıç değerinin altına düşmüştür [154]. Van'da yapılan prevalans çalışmasında; 0-1, 2-3, 4-5, 6-7, 8-9, 10-11, 12-13 pediatrik yaş grupları ve 14-19, 20-29 ve >30 yetişkin yaş grupları için pozitiflik sırasıyla; % 2.6, % 12.8, % 21.2, % 22.9, % 10.1, % 9.2, % 5.3, % 1.2, % 1.4 ve % 0.1 oranında bulunmuştur (Tüm yaş gruplarında pozitiflik % 2.9 oranındadır.). Bu çalışmada 2-11 yaş aralığındaki yüksek pozitifliğe, kalabalık aile yaşantısının ve okul çağındaki çocukların neden olduğu bildirilmiştir [66]. Bizim çalışmamızda yaş grupları ile anti-HAV IgM pozitifliği arasındaki ilişki incelendiğinde 0-10, 11-20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, 81-90, 91-100 yaş grubu için pozitiflik sırasıyla; % 4.9, % 6.8, % 3.1, % 1.1, % 0.8, % 0.7, % 0.6, % 1.3, % 0.3, % 0 oranındadır (Tüm hastalardaki pozitiflik ise % 2.7 oranındaydı.). Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçların yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmektedir. Yaş gruplarına göre pozitiflik önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Yaş gruplarına göre en fazla pozitiflik oranı 0-10, 11-20, 21-30

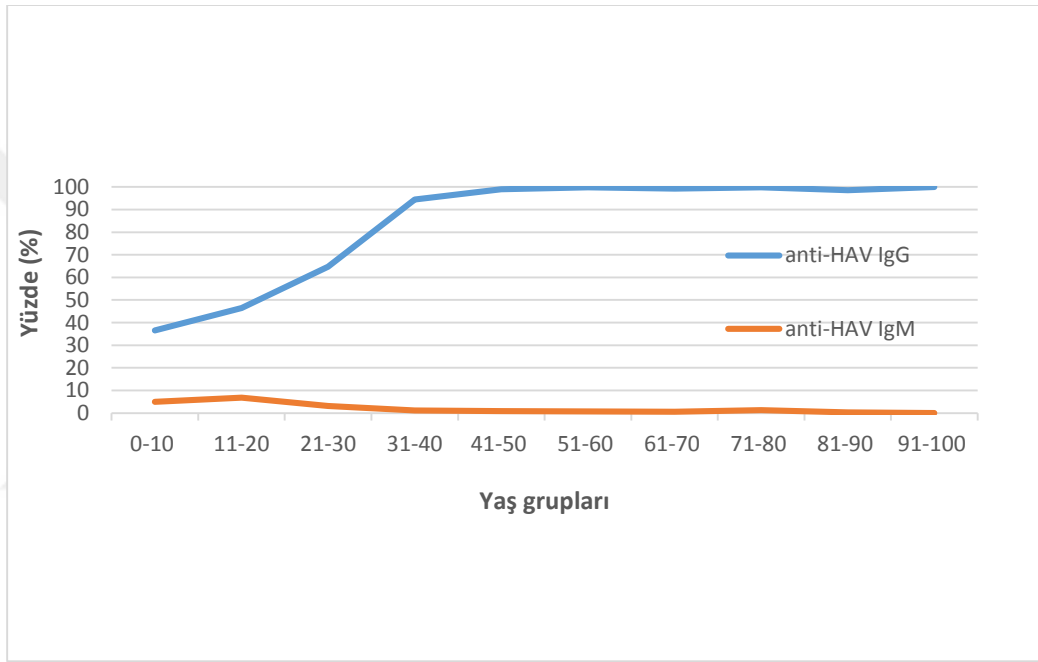
yaş gruplarında görülmektedir. 31 ve üstü yaşlarda yaş arttıkça pozitiflik oranı düşmektedir. Buna göre 0-10, 11-20 ve 21-30 ile diğer yaş grupları arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$).

Çalışmamızda genel olarak yaş artışına bağlı olarak yaş gruplarında akut HAV oranı düşmekle birlikte 10-20 yaş grubundaki yüksek pozitiflik oranı; sosyoekonomik düzeydeki artışa, hijyen ve sanitasyon şartlarındaki iyileşmeye bağlı olarak meydana gelen epidemiyolojik kayma sonucunda virüsle karşılaşma yaşının çocukluk çağından, geç çocukluk ve ergenlik çağına kaymasına bağlanabilir. Ayrıca 0-10 yaş grubundaki anti-HAV IgM pozitiflik oranının 11-20 yaş grubuna göre düşük oranda olmasında; Eylül 2012 tarihinden itibaren Mart 2011 ve sonrasında doğan ve çalışmamız esnasında tamamı 10 yaş altında olan bebeklere, rutin olarak uygulanan hepatit A aşısına bağlı oluşan bağışıklık artışının 0-10 yaş grubundaki enfeksiyona duyarlı birey sayısını azaltmasının etkili olduğu düşünülmektedir. Bilindiği gibi HAV enfeksiyonu çocukluk çağında genel olarak asemptomatik seyirlidir, çocukluk çağında görülen enfeksiyonların büyük bir kısmı anikterik ve subklinik seyirli olduğu için serolojik tanı konulmadan iyileşmektedir [205,206]. Sağlık kurumlarına başvurmada iyileşmeye bağlı oluşan insidans kaybının bizim çalışmamızda 11-20 yaş grubundaki pozitiflik oranının 0-10 yaş grubuna göre daha yüksek olmasında etkili olduğu düşünülmektedir.

İlimizde daha önce yapılan bir çalışmada 3-10, 11-20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60 ve >60 yaş gruplarına göre anti-HAV IgM pozitifliği sırasıyla; % 7.2, % 0.8 ve sonraki yaş grupları için % 0 oranında bulunmuştur [161]. Bu çalışma ile yaptığımız çalışmayı karşılaştırdığımızda; ilimizde daha önce yapılan çalışmada 0-10 yaş grubunda IgM pozitifliği yüksek değer gösterirken, bizim çalışmamızda IgM pozitifliği en yüksek değerine 11-20 yaş grubunda ulaşmıştır. Bu durum hijyen ve sanitasyon şartlarında ve sosyoekonomik durumda yaşanan iyileşmenin ve 2012 yılından itibaren yapılan aşılamanın HAV ile karşılaşma yaşının ileri yaşlara kaymasına neden olduğunu düşündürmektedir. Bu değişim ileride semptomatik enfeksiyona yatkın olan yetişkin birey sayısında artışa neden olacaktır.

DSÖ verilerine göre akut enfeksiyon gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında, gelişmiş ülkelerde ileri yaşlarda daha yaygındır [197]. Bizim çalışmamızda ise muhtemelen sosyoekonomik düzeydeki gelişmeye bağlı olarak çocukluk çağıyla birlikte ileri yaşları da kapsayan daha geniş bir yaş aralığında görülmektedir. Bizim çalışmamızla birlikte birçok çalışma, gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyonun hem çocuklukta hemde ileri yaşları da kapsayan geniş bir yaş aralığında görülebileceğini göstermektedir [207].

Çalışmamızda yaş artışı ile birlikte yükselen anti-HAV IgG oranı ileri yaşlarda Anti HAV IgM pozitiflik oranlarının giderek azalmasına sebep olmaktadır. 31 yaş ve üstü yetişkinlerde, anti-HAV IgG seropozitiflik oranı % 90 üzerindeyken anti-HAV IgM pozitifliği % 1 ve altına düşmektedir. Bu durum bağışıklığın, anti-HAV IgM seroprevalansının düşmesinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Bu kohort etkisinin sonucudur: Yani HAV IgG antikoruna sahip yaş grubundaki paralel kayma ilimizde hepatit A enfeksiyonunun bir zamanlar endemik olduğunu düşündürmektedir. Yaptığımız çalışmada yaş gruplarında anti-HAV IgG seropozitifliği ile anti-HAV IgM pozitifliği arasında antagonist (zıt) bir ilişki gözlenmektedir (Şekil 24).



Şekil 24. Yaş gruplarında anti-HAV IgG ve anti-HAV IgM pozitifliği arasındaki ilişki.

HAV seroprevalansı, dünyanın birçok bölgesinde azalsa bile az gelişmiş bölgelerde ve gelişmekte olan bazı ülkelerde, HAV yaşamın ilk yıllarında hala çok yaygındır ve seroprevalans oranları % 100'e ulaşmaktadır. Orta derecede endemik olan bölgelerde, virüsle karşılaşma yaşındaki artış çok sayıda hassas ergen ve yetişkin yaratmış ve enfeksiyondaki ortalama yaşı önemli ölçüde artırmıştır. Bu durum yaşla birlikte şiddeti artan hastalık için salgın riskini artırmaktadır. Sosyoekonomik düzeydeki iyileşme, temiz suya erişimin artması ve 1990'larda geliştirilen hepatit A aşısı dahil olmak üzere, çeşitli faktörler enfeksiyon oranının düşmesine katkıda bulunmaktadır. Yüksek oranda duyarlı yetişkinlere sahip olan bölgeler için aşılama programları uygulanabilir [208].

HAV insidansının belirlenmesinde kullanılan akut hepatit A'nın kesin tanısı serolojik test olan anti-HAV IgM pozitifliği ile konulmaktadır. Dünya'da HAV insidansı azalırken enfeksiyondaki ortalama yaş artmaktadır [209]. Ancak sosyoekonomik şartlardaki farklılıklar ülkelerdeki HAV epidemiyolojik profili üzerinde değişime neden olmaktadır [210]. Kore'de yapılan retrospektif bir çalışmada anti-HAV IgM genel pozitifliği % 11 oranındayken; 2005, 2006, 2007 ve 2008 yıllarında sırasıyla % 7.7, % 10.9, % 8.9 ve % 14.3 oranları ile artış eğilimindedir [191]. National Health Insurance Review and Assessment Service (HIRA), Kore'de 2005 yılından itibaren artan HAV vakalarının 2009 yılında zirveye ulaşarak, 2010 yılından sonraki 4 yıl boyunca azaldığını bildirmiştir [211]. İtalya'nın Puglia bölgesinde çığ deniz ürünleri tüketimine bağlı olarak 1996-1997 yıllarında görülen salgın sonrasında 1998-2009 yılları arasındaki insidans değişimini belirlemek için bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada 1998 yılında 14.8/100.000 olan insidans, düşme eğilimi gösterdikten sonra 2001 yılında 8.1/100.000'e çıkmış, 2002 yılından itibaren yavaş yavaş düşerek 2006 yılında 0.3/100.000 oranıyla en düşük seviyeye inmiş ve 2009 yılında 0.8/100.000 oranına ulaşmıştır. On yıllık süreçte hepatit A insidansında meydana gelen keskin düşüş; aşılama ve gelişmiş sanitasyon şartlarına bağlı virüs dolaşımının azaltılmasına bağlanmıştır [212]. HAV insidansı çok düşük olan (HAV, $<1/100.000$) Hollanda'nın Amsterdam kentinde HAV insidansı 1996'da 24.8/100.000 iken, 2011 yılında 1/100.000'e düşmüştür. Bu çalışmada HAV insidansı önemli ölçüde azalsa da Faslı ve diğer ikinci kuşak göçmen çocuklarında HAV insidansının yüksek olduğu bildirilerek aşılama önerilmiştir [213].

Ülkemizde hepatit bildiriminde hepatit A ayrımı 1990 yılından itibaren yapılırken, serolojik kanıta dayalı insidans bildirimine ise 2005 yılından itibaren yapılmaktadır. İnsidans HAV bildirimine başlandığı 1990 yılında 53.25/100.000 bulunurken, 2000, 2005, 2010, 2015 yıllarında sırasıyla; 15.7/100.000, 12.81/100.000, 3.78/100.000, 0.90/100.000 olarak tespit edilmiştir. Görüldüğü gibi hepatit A insidansı yıllar içinde düşmektedir [49,50]. Konya'da yapılan 2005-2009 yıllarını kapsayan retrospektif bir çalışmada 2005, 2006, 2007, 2008, 2009 yılları için anti-HAV IgM pozitiflikleri sırasıyla; % 1.86, % 2.98, % 4.59, % 2.68, % 3.60 oranlarında bulunmuştur. Kırıkkale'de 2006-2013 yıllarında 0-18 yaş grubunda yapılan retrospektif bir çalışmada 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013 yılları için anti-HAV IgM pozitifliği sırasıyla; % 8.8, % 10.6, % 6.4, % 8.9, % 7.8, % 7.9, % 4.4, % 4.4 oranlarında bulunmuştur [214]. Bu iki çalışmanın ortak özelliği çocukluk çağı rutin aşı programına Eylül 2012 tarihinde dahil edilen hepatit A aşısı öncesi dönemi kapsamasıdır.

Çalışmamızda 2008-2017 yılları arasındaki 10 yıllık dönemde anti-HAV IgM pozitiflikleri sırasıyla; % 9.7, % 4.5, % 3.1, % 6.2, % 3, % 1.5, % 0.2, % 0.3, % 0.3, % 0.4'tür (10 yıllık süreçteki pozitiflik ise % 2.7 değerindedir.). Yıllara göre anti-HAV IgM pozitifliği karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). En fazla pozitiflik 2008, 2009 ve 2011 yıllarında görülürken, yıl arttıkça pozitiflik oranı azalmaktadır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar ile yukarıdaki sonuçlar karşılaştırıldığında, bu çalışmalarda 2012 yılı öncesi için benzer ya da yüksek pozitifliğe sahip sonuçlar bulunurken, bizim çalışmamızda 2012 yılından itibaren anti-HAV IgM pozitifliği keskin bir şekilde düşerek 2014 yılı için en düşük değerine ulaşmaktadır. Sonraki yıllar için ise çok az bir artış göstermektedir. Bu durumun Eylül 2012 tarihinde çocukluk çağı rutin aşılama programına alınan hepatit A aşısına bağlı çocuklardaki seropozitif birey sayısındaki artışa, yıllar içindeki sosyoekonomik şartlardaki düzelmeye bağlı olarak temiz suya ulaşım ve hijyen-sanitasyon imkanlarındaki iyileşmeye, aile içi birey sayısındaki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. İsrail, Alaska, ABD ve Kuzey Avustralya'daki veriler, küçük çocukların aşılansının tüm yaş gruplarında HAV insidansını belirgin şekilde azalttığını göstermektedir [59,215,216]. Çalışmamızdaki anti-HAV IgG pozitifliğinin yıllar içindeki değişimi incelendiğinde 2013 yılından itibaren anti-HAV IgG seropozitifliğindeki düzenli artışta, aşılamanın bu etkisini desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda yaş grupları incelendiğinde rutin çocukluk çağı aşı uygulaması kapsamında hepatit A aşısı olan çocukların tamamı 0-10 yaş grubu içerisinde yer almaktadır. 11-20 yaş grubu anti-HAV IgM pozitifliği (% 6.8) 0-10 yaş anti-HAV IgM pozitifliğinden (% 4.9) daha yüksektir. Bu yaş grupları için bağışıklık durumu incelendiğinde yaşla birlikte bağışıklık oranı artsa da seronegatif birey oranı daha fazla olan 0-10 yaş grubunda IgM pozitifliğinin daha düşük olması kişisel temasla bulaşta birincil enfeksiyon kaynağı olan çocukların aşılansıyla enfeksiyon zincirinin kırılmasına bağlanabilir. Bir meta-analiz çalışması, güvenli bir içme suyu kaynağına erişim oranları ile daha düşük bir HAV insidans oranı arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır [217]. Sosyoekonomik durum ile HAV riski arasında zıt bir ilişki vardır. Bireysel ve ailesel olarak daha yüksek gelir ve eğitim seviyesine sahip, daha az sayıdaki bireylerden oluşan ailelerde HAV maruziyet riski daha azdır [21].

Yerleşim yeri ile anti-HAV IgM pozitifliği arasındaki ilişkiyi araştıran farklı çalışmalar bulunmaktadır. Çin'de 1990-2007 yılları arasında HAV insidansının araştırıldığı bir çalışmada sosyoekonomik olarak daha az gelişmiş batı illerinde 2000 yılından itibaren insidansın ülkenin orta ve doğu illerine göre yüksek olduğu

bildirilmiştir. Yüksek insidansa sahip bu illerde 10 yaş altı çocuklarda hastalık bildirim oranı oldukça yüksektir [218]. Hindistan'da 2011-2013 yıllarında viral hepatit araştırması üzerine yapılan bir çalışmada kırsal alanlardan bildirilen salgın oranı (% 68), kentsel alanlardan bildirilen salgın oranından (% 32) daha yüksek bulunmuştur. Bu salgınların % 33.1'ine sadece hepatit A virüsünün neden olduğu bildirilirken, kirlenmiş içme suyu hepatit A ve E salgınlarının % 72'sinin nedeni olarak bildirilmiştir [219].

Çalışmamızda tüm yaş grupları için anti-HAV IgM pozitifliği yerleşim yerlerine göre incelendiğinde şehir merkezi dışında yaşayan kişilerde pozitifliğin yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$). (Şehir merkezinde yaşayan bireylerde pozitiflik % 2.4 iken, şehir merkezi dışında yaşayan bireylerde % 3.8 pozitiflik tespit edilmiştir.). Samsun'da 2009-2012 yılları arasında yapılan bir çalışmada düşük sosyoekonomik düzeye sahip ilçelerde yüksek pozitiflik bildirilmiştir. Ayrıca çalışmada kırsal bölgelerdeki daha yüksek pozitiflik, oran olarak Türkiye ortalamasından % 10 daha fazla kırsal nüfusa sahip Samsun için daha büyük popülasyon ile ilişkilendirilmiştir. Anti-HAV IgM pozitifliği % 1 olan ilde Canik (% 4.4) gibi merkez ilçelerdeki yüksek pozitiflik ise sosyoekonomik durumu düşük olan bölgelerden yurtiçi göç ile ilişkilendirilmiştir [154]. Konya'da yapılan bir çalışmada anti-HAV IgM pozitifliği Konya periferinde diğer merkez ilçelere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada sosyoekonomik durumu yüksek olan Meram ilçesinde anti-HAV IgM pozitifliği en düşük düzeydedir [151]. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz oranlar literatürle uyumlu görünmektedir. Çalışmamızda anti-HAV IgG seropozitifliğinde olduğu gibi anti-HAV IgM pozitifliği de şehir merkezi dışındaki bireylerde şehir merkezinde yaşayan bireylere göre daha yüksek oranlarda görülmektedir. Bu seroprevalans farkının kırsal bölgelerdeki altyapı-kanalizasyon yetersizliği, hijyen-sanitasyon koşullarının uygun olmaması, kırsal kesimde klorlanmış içme suyu kullanım oranının az olması ve kişi sayısının fazla olduğu ailelerde yaşamak gibi sosyoekonomik şartlar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Tez çalışmamızda, 01.01.2008-31.12.2017 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına hepatit A şüphesiyle verilen/gönderilen kan örneklerinden elde edilen 21578 anti-HAV sonucunun; 10550'sinde anti-HAV IgG parametresi, 11028'sinde anti-HAV IgM parametresi araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar aşağıda belirtilmiştir.

- Anti-HAV IgG seropozitifliği 7940 numunede (% 75.3), anti-HAV IgM pozitifliği 301 numunede (% 2.7) tespit edilmiştir (Tablo 5).
- Cinsiyetler yönünden anti-HAV IgG seropozitifliği 3958 kadında (% 75.9) ve 3982 erkekte (% 74.6) tespit edilirken, anti-HAV IgM pozitifliği 140 kadında (% 2.6) ve 161 erkekte (% 2.8) tespit edilmiştir. Hepatit A açısından cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0.05$, Tablo 6 ve 10).
- Yaş arttıkça anti-HAV IgG seropozitifliğinin arttığı görülmüştür (Tablo 7). 0-10 yaş, 11-20 yaş ve 21-30 yaş grupları ile diğer yaş grupları arasında istatistiksel açıdan farklılık anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$).
- Anti-HAV IgM pozitifliği değerlendirildiğinde; 0-10 yaş (% 4.9), 11-20 yaş (% 6.8) ve 21-30 yaş (% 3.1) gruplarında yüksek pozitiflik görülmesine rağmen, 31 yaş ve sonrasında pozitiflik düşmüştür (Tablo 11). Yaş gruplarına göre anti-HAV IgM pozitifliği değerlendirildiğinde yukarıdaki yaş grupları arasında istatistiksel açıdan farklılık önemli bulunmuştur ($p=0.001$).
- Anti-HAV IgG seropozitifliğindeki değişim 10 yıllık süreçte incelendiğinde; en az seropozitiflik oranı 2009 (% 70.8) ve 2010 (% 69.8) yıllarında görülürken sonraki yıllarda değişkenlik gösteren seropozitiflik, 2017 (% 80.2) yılında en yüksek değere ulaşmıştır (Tablo 8). Yıllara göre anti-HAV IgG seropozitifliği karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan farklılık önemli bulunmuştur ($p=0.001$).
- Anti-HAV IgM pozitifliğinin yıllar içindeki değişimi incelendiğinde; 2008 (% 9.7), 2009 (% 4.5) ve 2011 (% 6.2) yıllarında görülen yüksek pozitifliğin sonraki yıllarda azaldığı gözlenmiştir (Tablo 12). Yıllara göre anti-HAV IgM pozitiflikleri karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p=0.001$).

- Yerleşim yerlerine göre yapılan istatistiksel analizde akut hepatit A ve hepatit A bağışıklığı şehir merkezi dışında yaşayan bireylerde daha yüksek oranda görülmüştür (p=0.001, Tablo 9 ve 13).

6.2. Öneriler

Son 20 yılda ülkemizde ve dünyada sosyoekonomik şartlarda yaşanan düzelme ve hijyen-sanitasyon koşullarındaki iyileşme, hepatit A epidemiyolojik profili ve paterni üzerinde değişikliklere neden olmuştur. Bilindiği gibi bir ülkenin bölgeleri arasında bile temiz suya erişim imkanı, hijyen şartları, sosyoekonomik koşullar v.b. prevalans üzerinde değişimler oluşturmaktadır. Bu nedenle herhangi bir yaşam alanında HAV prevalansına yönelik epidemiyolojik çalışmalar bu bölgede salgınların önlenmesi, yeni korunma ve aşılama stratejilerinin geliştirilmesi gibi virüsle mücadele yöntemlerinde yol gösterici olacaktır.

Ülkemizde olduğu gibi ilimiz ve çevresinde hijyen-sanitasyon şartları ve sosyoekonomik durumda meydana gelen gelişmeye bağlı olarak virüs dolaşımı azalmış ve hastalıkla karşılaşma çocukluk döneminden ileri yaşlara kaymıştır. Bu değişim semptomatik enfeksiyona yatkın birey sayısını artırmaktadır. 2012 yılında rutin çocuk aşılama programında yerini alan hepatit A aşısı, virüsün toplumdaki esas yayıcısı olan çocukların bulaş kaynağı olmasını kısmen engellemiş ve belli yaştaki çocukları HAV enfeksiyonuna karşı bağışık yapmıştır. Ancak aşının başlandığı tarihten önceki yaş gruplarında, duyarlılığın artarak ileri yaşlara kaymasının önümüzdeki yıllarda morbidite ve mortalite oranlarında artış riskiyle beraber bazı salgınlara yol açabileceği de unutulmamalıdır.

HAV'a duyarlı bireyleri virüsten korumak gerekmektedir. Bu, hastalığın yayılmasını önlemek amacıyla enfeksiyon zincirinde bulaş yollarını ortadan kaldırmak ya da bu bireylerin bağışıklanmasıyla gerçekleşebilir. Enfeksiyon bulaş yollarını engellemek için kişisel ve çevresel korunma yöntemlerini uygulamak gerekmektedir. Bireylere hijyen eğitimi verilmeli, temiz suya erişim imkanı ve gıda güvenliği sağlanmalı, altyapı ve kanalizasyon eksiklikleri giderilmelidir. Böylece HAV, fekal-oral yolla yayılmamış olacaktır. Virüse karşı korunmada başka bir etkili yöntem ise aşılama yoluyla duyarlı bireyleri bağışıklamaktır. Duyarlı bireylerin tamamında aşılama maliyet-etkin olmasa bile riskli gruplar aşılanmalıdır. Tüm bu uygulamaların ilimiz ve çevresinde hepatit A görülme sıklığını azaltacağı düşüncesindeyiz.

7. KAYNAKLAR

- [1] Curry, M.P. ve Chopra, S. (2005). Acute Viral Hepatitis. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th edition, Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (Ed.), Churchill Livingstone, Philadelphia, 1426-1440.
- [2] Yenen, O.Ş. (2002). Akut Viral Hepatitler. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt I, Willke Topçu, A., Söyletir, G., Doğanay, M. (Ed.), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 820-834.
- [3] Aygen, B. (2002). Hepatit A Virusü. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt II, Willke Topçu, A., Söyletir G., Doğanay, M. (Ed.), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1340- 1349.
- [4] Çetinkol, Y., Yıldırım, A.A. (2011). The Seroprevalence of Viral Hepatitis A in Patients Who Had Been Consulted at Ünye State Hospital. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 12(1): 18-22.
- [5] Purcell, R.H., Emerson, S.U. (2001). Animal Models of Hepatitis A and E. *ILAR J*, 42(2):161-177.
- [6] Kulkarni, M.A., Walimbe, A.M., Cherian, S., Arankalle, V.A. (2009). Full Length Genomes of Genotype IIIA Hepatitis A Virus Strains (1995-2008) from India and Estimates of the Evolutionary Rates and Ages. *Infect Genet Evol*,9(6):1287-1294.
- [7] Liu, G.D., Hu, N.Z., Hu Y.Z. (2003). Full-Length Genome of Wild-Type Hepatitis A Virus (DL3) İsolated in China. *World J Gastroenterol*, 9(3):499-504.
- [8] Akbulut, A. (2001). HAV enfeksiyonu. Viral Hepatit 2001, Kılıçturgay, K., Badur, S. (Ed.) Viral Hepatit Savaşım Derneği, 58-84.
- [9] Yenen, O.Ş. (1999). Hepatit A. *Klinik Gelişim Dergisi*, Hepatit özel sayısı,12: 944-953.
- [10] Dienstag, J.L., Wands, J.R., Koff, R.S. (1987). Acute Hepatitis. Braunwald, E., Isserbacher, K.J., Petersdorf, R.G., Wilson, J.D., Martin, J.B., Fauci, A.S. (Ed.) Principles of İnternal Medicine, ed11,New York McGraw Hill;1325..
- [11] Kurugöl, Z. (2000). Hepatit A Epidemiyolojisi,V. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu, Program ve Kongre Kitabı, 9-11 Kasım 2000, Ankara, 20-30.
- [12] Aşçı, Z., Akgün, S., Keşli, R., Demirtürk, N. (2014). Afyonkarahisar ilinde farklı yaş gruplarında hepatit A seroprevalansı. *Göztepe Tıp Dergisi*,29 (2): 94-98.
- [13] Tekay, F. (2006). Hakkâri devlet hastanesine başvuran 0-14 yaş grubu çocuklarda hepatit A sıklığı. *Dicle Tıp Dergisi*, 33: 245-247.
- [14] Petrignani, M., Hams, M., Verhoef, L., et al. (2010). Update: A food- borne outbreak of hepatitis A in the Netherlands related to semi-dried tomatoes in oil, January-February 2010. *Euro Surveill* 2010;15: pii 19572. PMID:16757065.
- [15] Payne, L., Coulombier, D. (2009). Hepatitis A in the European Union: responding to challenges related to new epidemiological patterns. *Euro Surveill* 2009; 14:pii19101. PMID:2937566

- [16] Lai, M., Chopra, S. Hepatitis A virus infection in adults: An overview. <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-a-virus-infection-in-adults-an-overview>. Erişim Tarihi: 06 Mart 2018
- [17] Felek, S. (2000). Karaciğer ve Safra Yolları İnfeksiyonları. Sistemik İnfeksiyon Hastalıkları, Felek, S. (Ed.), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 195-212.
- [18] Riaz, M., Idrees, M., Kanwal, H., Kabir, F. (2011). An overview of Triple infection with Hepatitis B, C and D viruses. *Virol J*, 8:368.
- [19] Ecin, S.M., İnkaya, A.Ç., Yıldız, A.N. (2017). Çalışma hayatı ve viral hepatitler. *Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi*, 44-48
- [20] Kanra, G., Kara, A. (1998). Hepatit Virüsü ve Hepatit A. *Katkı Pediatri Dergisi*, 19(6):575-593.
- [21] Jacobsen, K.H., Koopman, J.S. (2004). Declining hepatitis A seroprevalence A global review and analysis. *Epidemiol Infect*, 132(6):1005-1022.
- [22] Türker, K., Balcı, E., Batı, S., Hasçuhadar, M., Savaş, E. (2011). Ülkemizde Hepatit A Enfeksiyonunun Değişen Epidemiyolojisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 41(4): 143-148.
- [23] Albayrak, Y. (2010). Bir Yaş ve İki Yaş Grubu Çocuklarda Hepatit A Seroprevalansı ve Hepatit A Aşı Yanıtlarının Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Anabilim Dalı, Bursa.
- [24] http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/micbio/classes_stud/en/pharm/prov_p_harm/ptn/Microbiology%20with%20basis%20immunology/3/Lesson%2012.Causative%20agents%20of%20viral%20hepatitis..htm (Erişim:28.05.2018)
- [25] Arabacı, F. ve Oldaçay, M. (2009). Çanakkale yöresinde çeşitli yaş gruplarında hepatit A seroprevalansı ve akut hepatitli olgularda hepatit A sıklığı. *Çocuk Enf. Derg*, 3: 58-61.
- [26] Badur, S. (1999). Hepatit A Virüsü. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Ustaçelebi, Ş. (Ed.), Güneş Kitabevi, Ankara, 861-870.
- [27] <https://www.onlinebiologynotes.com/hepatitis-a-virus-hav-properties-classification-mode-of-transmission-pathogenesis-clinical-features-and-laboratory-diagnosis/> (Erişim:09.04.2019)
- [28] Koyuncu, D. (2011). Ülkemizde Akut Viral Hepatit A Enfeksiyonlu Hastalardan Elde Edilen Hepatit A Virüsünün Moleküler Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara.
- [29] Tütüncü, E. (2018). Hepatit A Virüsü ve İmmünopatogenez. Viral Hepatit 2018, Güner, R. ve Tabak, F. (Ed.), İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 123-130.
- [30] https://www.researchgate.net/figure/Genomic-structure-of-hepatitis-A-virus-HAV-genome-is-divided-into-a-5-non-coding-region_fig1_51158885 (Erişim:09.04.2019)
- [31] Koçdoğan, F.Y. (2006). İstanbul'da Farklı Yaş Gruplarında Hepatit A Prevalansı ve Sosyo-ekonomik Faktörlerle İlişkisi, Uzmanlık Tezi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul.

- [32] Norder, H., De Palma, A.M., Selisko, B., Costenaro, L., Papageorgiou, N., Arnan, C., Coutard, B., Iantetz, V., De Lamballerie, X., Baronti, C., Sola, M., Tan, J., Neyts, J., Canard, B., Coll, M., Gorbalenya, A.E., Hilgenfeld, R. (2011). Picornavirus non-structural proteins as targets for new anti-virals with broad activity. *Antiviral Research* 89: 204-218.
- [33] Flor, H. P., Rossana, J., Héctor, R. R. (2012). Molecular Evolution of Hepatitis Viruses. *Molecular Virology*, Mr. Moses, A. (Ed.), ISBN: 978-953-51-0369-1, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/molecular-virology/molecular-evoluton-of-hepatitis-viruses>, 11-35.
- [34] Fresner, G. Hepatitis A virus. In: RB. Belishe(ed). *Texbook of human viroloji*. Mosby year book 1991; 499
- [35] Martin, A., Lemon, S.M. (2006). Hepatitis A Virus: From Discovery to Vaccines. *Hepatology*, 43: 164-172
- [36] Dotzauer, A., Gebhardt, U., Bieback, K., et. Al. (2000). Hepatitis A virüs-specific immunoglobulin A mediates infection of hepatocytes with hepatitis A virüs via the asialoglycoprotein receptor. *J virol*, 74:10950-10957
- [37] İncili, G.K., Çalıcıoğlu, M. (2016). Gıda Kaynaklı Viral Hepatitler ve Gıda Güvenliği. *F.Ü. Sağ. Bil. Vet. Derg*, 30 (3): 247 – 252.
- [38] Fiore, A.E. (2004). Hepatitis A transmitted by a food. *Clin Infect Dis*, 38:705-715
- [39] Akbulut, A., Kılıç, S., Felek, S., Akbulut, H. (1996). The Prevalence of Hepatitis A in the Elazig Region. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 26:375-8.
- [40] Kurtaran, B. (2013). Hepatit Virüslerinin Bulaşma Yolları. *Viral Hepatit 2013*, Tabak, F. ve Tosun, S. (Ed.), İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 129-136.
- [41] Bell, B.P., Wasley, A., Feinstone, S.M. (2010). Hepatitis A Virus. Principles and practice of infectious diseases. 7th edition, Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (Ed.), Churchill Livingstone, Philadelphia, 2367-2387.
- [42] Halliday, M.L., Kang, L.Y., Zhou, T.K., et al. (1991). An epidemic of hepatitis A attributable to the ingestion of raw clams in Shanghai, China. *J Infect Dis*, 164: 852-859.
- [43] Collier, M.G., Khudyakov, Y.E., Selvage, D., Adams-Cameron, M., Epton, E., Cronquist, A. et al. (2014). Outbreak of hepatitis A in the USA associated with frozen pomegranate arils imported from Turkey: an epidemiological case study. *Lancet Infect Dis*, 14: 976-981.
- [44] Mannucci, P.M., Gdovin, S., Gringeri, A., et al. (1994). Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. *Ann Intern Med*, 120:1-7, The Italian Collaborative Group.
- [45] Watson, J.C., Fleming, D.W., Borella, A.J., Olcott, E.S., Conrad, R.E., Baron, R.C. (1993). Vertical transmission of hepatitis A resulting in an outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis*, 167:567.
- [46] Corey, L., Holmes, K.K. (1980). Sexual transmission of hepatitis A in homosexual men: incidence and mechanism. *N Engl J Med*, 302:435-438.
- [47] Akbulut, A. (2003). HAV Enfeksiyonu. *Viral Hepatit 2003*. Tekeli, E., Balık, İ. (Ed.), Roche, İstanbul, 57- 84.
- [48] Kara, İ.H. (2007). Akut Viral Hepatit A, *Türk Aile Hek. Derg*, 11(4):177-184.
- [49] Tosun, S. (2013). Hepatit A Virüs Enfeksiyonu. *Viral Hepatit 2013*, Tabak, F. ve Tosun, S. (Ed.), İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 215-246.
- [50] Balkan, İ.İ. (2018). Hepatit A Virüs Enfeksiyonu Klinik ve Yönetimi. *Viral Hepatit 2018*, Güner, R., ve Tabak, F. (Ed.), İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 131-145.

- [51] Szmunn, W., Diestang, J.L., Robert, H.P. (1977). The prevalence of antibody to hepatitis A antigen in various parts of the world: A plot study *Am J Epidemiol*, 106: 392-398.
- [52] Peker, E. (2015). Sağlık Meslekleri Öğrencilerinde Hepatit A Seroprevalansı, Uzmanlık Tezi, Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Hatay.
- [53] Badur, S. (2010). Viral Hepatit Aşılarında Neredeyiz?. XXXIV. Türk Mikrobiyoloji Kongre Kitabı, 7-11 Kasım, Girne, 35-38.
- [54] Babacan, F., Över, U. (1994). A hepatiti. *Viral Hepatit '94'*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 39-63.
- [55] Kılıç, H., Şahin, İ., Yıldırım, M.S., Koç, A.N., Arınç, H. (1996). HAV seroprevalansının yaş ve mevsimsel analizi. *Viral Hepatit Derg*, 2: 70-2.,
- [56] Ulug, M., Yaman, Y., Yapıcı, F., Can Uluğ N. (2010). Çocuk yaş grubu AVHA olguları ve komplikasyonlarının irdelenmesi. *Çocuk Enf Derg*, 4:65-70.
- [57] WHO Position Paper on Hepatitis A Vaccines – June 2012. *Weekly Epidemiological Record*. (2012). World Health Organization, Geneva, 87(28/29):261-76. (http://www.who.int/wer/2012/wer8728_29.pdf?ua=1 Erişim:05.04.2018)
- [58] <https://wwwnc.cdc.gov/travel/images/map3-3-estimated-prevalence-hepatitis-a-large.png> (Erişim:24.04.2018).
- [59] Dagan, R., Leventhal, A., Anis, E., Slater, P., Ashur, Y., Shouval, D. (2005). Incidence of Hepatitis A in Israel following universal immunization of Toddlers. *JAMA*, 294(2):202-210.
- [60] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2009). Surveillance for Acute Viral Hepatitis — United States, 2007, *Surveillance Summaries, Morbidity and Mortality Weekly Report*, May 22, Vol. 58 / No. SS-3 (<https://www.cdc.gov/mmwr/PDF/ss/ss5803.pdf> Erişim:07.04.2018).
- [61] <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2008surveillance/table1a.htm> (Erişim:09.04.2018).
- [62] <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2015surveillance/pdfs/2015HepSurveillanceRpt.pdf> (Erişim:07.04.2018)
- [63] Kanra, G., Tezcan, S., Badur, S. (2002). Turkish National Study Team: Hepatitis A seroprevalence in a random sample of the Turkish population by simultaneous EPI cluster and comparison with surveys in Turkey. *Turk J Pediatr*, 44 (3):204-210.
- [64] Chironna, M., Lopalco, P.L., Carrozzini, F., Barbuti, S., Quarto, M. (2003). Prevalence rates of viral hepatitis infections in refugee Kurds from Iraq and Turkey. *Infection*, 31:70-74.
- [65] Atabek, M.E., Fındık, D., Gulyuz, A., Erkul, I. (2004). Prevalence of anti-HAV and anti-HEV antibodies in Konya, Turkey. *Health Policy*, 67(3):265-269.
- [66] Parlak, M., Bayram, Y., Güven, A., Erdin, B.N. (2015). Seroprevalence of Hepatitis-A Virus Among Child and Adult Age Groups Admitted to a Training and Research Hospital. *Viral Hepatitis Journal*, 21(1): 20-22.
- [67] Kurugöl, Z., Aslan, A., Turkoğlu, E., Koturoğlu, G. (2011). Changing epidemiology of hepatitis A infection in İzmir, Turkey. *Vaccine*, 29:6259-6261.
- [68] Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. 2002 Çalışma Yıllığı. T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara. (<https://dosyab.saglik.gov.tr/Eklenti/1663,t50s75htm.htm?0>Erişim: 09.04.2018).
- [69] Melnick, J.L. (1992). Properties and Classification of Hepatitis A Virus. *Vaccine*, 10(1): 24-26.

- [70] Phan, C., Hollinger, F.B. (2013). Hepatitis A: Natural history, immunopathogenesis, and outcome. *Clin Liver Dis*, 2:231-234.
- [71] Karayiannis, P., Jowett, T., Enticott, M., et al. (1986). Hepatitis A virus replication in tamarins and host immune response in relation to pathogenesis of liver cell damage. *J Med Virol*, 18: 261-276.
- [72] Ryder, D.S. (2004). Viral Hepatitis. Infectious Diseases. 2th edition. Cohen, J., Powderly, W. (Ed.), Boston: Mosby, 529-546.
- [73] Uzun, Ö. (2002). Viral Hepatitler: Epidemiyoloji. Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları Cilt II, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 561-566.
- [74] Cuthbert, J.A. (2001). Hepatitis A: Old and New. *Clin Microbiol Rev*, 14(1):38-58.
- [75] Vallbracht, A., Fleischer, B. (1992). Immune pathogenesis of hepatitis A. *Arch Virol*, 4(Suppl): 3-4.
- [76] Paula, V. (2012). Laboratory diagnosis of hepatitis A, review. *Future Virol*, 7: 461–472.
- [77] Nainan, O.V., Xia, G., Vaughan, G., Margolis, H.S. (2006). Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach. *Clin Microbiol Rev*, 19: 63-79.
- [78] Stapleton, J.T., Lange, D.K., LeDuc, J.W. (1991). The role of secretory immunity in hepatitis A virus infection. *J Infect Dis*, 163:7-11.
- [79] Koff, R.S. (1992). Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection. *Vaccine*, 10 (Suppl 1):15-17
- [80] Tosun, S. (2007). HAV enfeksiyonunda Klinik ve Korunma. Viral Hepatit 2007,1. Baskı, Tabak, F., Balık, İ., Tekeli, E. (Ed.), Viral Hepatitle Savaşım Derneği yayını, İstanbul, 62-93.
- [81] Stapleton, J.T., Lemon, S.M. (1994). Hepatitis A and E. Infectious Diseases. Fifth ed, Hoeprieh, P.D., Jordan, M.C., Ronald, A.R. (Ed.), JB Lippincott Company, Philadelphia, 790-800.
- [82] Akbulut, A., Kılıçoğlu, A., Felek, S., Kalkan, A., Kılıç, S.S. (1998). Akut viral hepatit A olgularının değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Derg*, (2):109-111.
- [83] Fincancı, M., Mutlu, A.G., Beşışık, S.Y., Gülten, H., Mutlu, B., Nazlıcan, Ö. (1994). Epidemiyolojik, klinik, ve biyokimyasal özellikleriyle akut viral hepatit. 7. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 11-15 Eylül, Ürgüp. Program ve kongre tutanakları, 294-295.
- [84] Taylor, R.M., Davern, T., Munoz, S., et al. (2006). Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: Incidence, prognosis, and outcomes. *Hepatology*, 44:1589.
- [85] Torun, M. (2012). Giresun Bulancak İlçesinde Görülen Akut Viral Hepatit A Salgını. *Turkish Journal of Clinical Laboratory*, 3(1):22-24.
- [86] Ciocca, M. (2000). Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine*, 18:71-74.
- [87] Zhang, R.L., Zeng, J.S., Zhang, H.Z. (1990). Survey of 34 pregnant women with hepatitis A and their neonates. *Chin Med J*, 103:552-555.
- [88] Altındış, M. (2018). Viral Hepatit 2018, Güner R ve Tabak F. (Ed.), İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 75-92.
- [89] Yoldaş, Ö., Bulut, A., Altındış, M. (2012). Hepatit A enfeksiyonlarına güncel yaklaşım. *Viral Hepatit Dergisi*, 18(3):81-86.
- [90] Eker, A., Tansel, Ö., Kuloğlu, F., Akata, F. (2005). Akut viral hepatit A ve B olgularının değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi*, 10: 144-9.
- [91] Ökten, A. (1988). Akut Viral Hepatitin Serolojik Tanısı, *Klimik Derg.*, 1(11):33-35.

- [92] Stewart, D.R., Morris, T.S., Purcell, R.H., Emerson, S.U. (1997). Detection of antibodies to the nonstructural 3C proteinase of hepatitis A. *The Journal of Infectious Diseases*, 176: 593-601.
- [93] Apaire, M.V., Ferre, A.V., Colonna, F., Dubois, F., Ponge, A., Billaudel, S. (1994). Development of Rt-semi-nested PCR for detection of hepatitis A virus in stool in epidemic condition. *Moll Cell Probes*, 8(2):117-24.
- [94] Normann, A., Pfistere, H.M., Schade, S., et al. (1995). Molecular epidemiology of an outbreak of hepatitis A Italy. *J Med Virol*, 47(4): 467-71.
- [95] Batirel, A. (2018). Hepatit A Virüsünden Korunma ve Aşı. Viral Hepatit 2018, Güner, R., ve Tabak, F. (Ed.), İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 147-156.
- [96] Bidawid, S., Farber, J.M., Sattar, S.A. (2000). Contamination of Foods by Food Handlers: Experiments on Hepatitis A Virus Transfer to Food and Its Interruption. *Appl Environ Microbiol*, 66 (7): 2759-2763.
- [97] Mbithi, J.N., Springthorpe, V.S., Boulet, J.R., Sattar, S.A. (1992). Survival of hepatitis A virüs on human hands and its transfer on contact with animate and inanimate surfaces. *J Clin Microbiol*, 30:757-763.
- [98] Mert, A. (1998). Erişkinlerde Viral Hepatit Aşıları (Aktif İmmünoprofilaksi), Çocuk ve Erişkinde Bağışıklama (Aşılama ve İmmünoglobulin Kullanımı) Sempozyumu, İstanbul Üniversitesi, 7-8 Mayıs, İstanbul, 83-102.
- [99] Liu, J.P., Nikolova, D., Fei, Y. (2009). Immunoglobulins for preventing hepatitis A. *Cochrane Database Syst Rev*, (2):CD004181.
- [100] Stokes J, Jr., Blanchard, M., et al. (1948). Methods of protection against homologous serum hepatitis; studies on the protective value of gamma globulin in homologous serum hepatitis Sh virus. *J Am Med Assoc*, 138(5):336-341.
- [101] Stapleton, J.T. (1992). Passive immunization against hepatitis A. *Vaccine*, 10 Suppl 1:45-47.
- [102] Cohn, E.J., Oncley, J.L., Strong, L.E., Hughes, W.L., Armstrong, S.H. (1944). Chemical, Clinical, and Immunological Studies on the Products of Human Plasma Fractionation. I. the Characterization of the Protein Fractions of Human Plasma. *J Clin Invest*, 23(4):417-432.
- [103] Green, M.S., Cohen, D., Lerman, Y., et al. (1993). Depression of the immune response to an inactivated hepatitis A vaccine administered concomitantly with immune globulin. *The Journal Infectious Diseases*, 168:740-743.
- [104] Higgins, G., Wreghitt, T.G., Gray, J.J., Blagdon, J., Taylor, C.E. (1990). Hepatitis A virus antibody in East Anglian blood donors. *Lancet*, 336(8726):1330.
- [105] Ferguson, M., Sands, D., Lelie, N. (2000). Hepatitis A immunoglobulin: an international collaborative study to establish the second international standard. *Biologicals* 28(4):233-240.
- [106] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2006). Prevention of Hepatitis A Through Active or Passive Immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Recommendations and Reports, Morbidity and Mortality Weekly Report, May 19, 55(No. RR-7):[inclusive page numbers].
(<https://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5507.pdf> Erişim:08.05.2018)
- [107] Howell, D., Barbara, J.A., Brennan, M. (1991). Hepatitis A virus, blood donors, and immunoglobulin preparations. *Lancet*, 337(8750):1165.
- [108] Tedder, R.S., Cameron, C.H., Barbara, J.A., Howell, D. (1980). Viral hepatitis markers in blood donors with history of jaundice. *Lancet*, 1(8168 Pt 1):595-596.
- [109] Anonychuk, A.M., Tricco, A.C., Bauch, C.T., et al. (2008). Cost-effectiveness analyses of hepatitis A vaccine: a systematic review to explore the effect of

- methodological quality on the economic attractiveness of vaccination strategies. *Pharmacoeconomics*, 26(1):17-32.
- [110] Werzberger, A., Mensch, B., Kuter, B., et al. (1992). A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *The New England journal of medicine*, 327(7):453-457.
- [111] Shouval, D., Ashur, Y., Adler, R., et al. (1993). Single and booster dose responses to an inactivated hepatitis A virus vaccine: comparison with immune serum globulin prophylaxis. *Vaccine*, 11 Suppl 1:9-14.
- [112] <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepa.html> (Erişim:14.05.2018)
- [113] Dominguez, A., Bruguera, M., Plans, P., Costa, J., Salleras, L. (2004). Prevalence of hepatitis A antibodies in schoolchildren in Catalonia (Spain) after the introduction of universal hepatitis A immunization. *J Med Virol*, 73(2):172-176.
- [114] Kurugöl, Z., Aslan, A. (2012). Hepatit A Aşısı Ülkemiz Rutin Aşı Takvimine Alınmalı mı?. *Klinik Gelişim Dergisi*, 25(1):30-31.
- [115] Anonim (2012). 06.09.2012 tarih ve B.10.1.HSK.0.13.00.00/131.9 9/944 sayılı yazı. Hepatit A Aşısı Uygulaması, Aşı İle Önlenebilir Hastalıklar Daire Başkanlığı. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara.
- [116] <https://www.saglik.gov.tr/TR,21088/sagliga-asilanin.html> (Erişim:27.05.2018).
- [117] Sivaslıoğlu, S. (2012). Özel Virüs Aşıları-1, *Ankara Medical Journal*, 12(1):42-45.
- [118] Bryan, J.P., Nelson, M. (1994). Testing for antibody to hepatitis A to decrease the cost of hepatitis A prophylaxis with immune globulin or hepatitis A vaccines. *Arch Intern Med*, 154:663-668.
- [119] Braconier, J.H., Wennerholm, S., Norrby, S.R. (1999). Comparative immunogenicity and tolerance of Vaqta and Havrix. *Vaccine*, 17(17):2181-2184.
- [120] Bell, B.P., Feinstone, S.M. (2004). Hepatitis A vaccine. *Vaccines*, 4th ed., Plotkin, S.A., Orenstein, W.A. (Ed.), Elsevier Inc, 269-297.
- [121] Van Damme, P., Mathei, C., Thoelen, S., et al. (1994). Single dose inactivated hepatitis A vaccine: rationale and clinical assessment of the safety and immunogenicity. *J Med Virol*, 44: 435-441.
- [122] Fujiyama, S., Ino, S., Odoh, K., et al. (1992). Time course of hepatitis A virus antibody titer after active and passive immunization. *Hepatology*, 15: 983-988.
- [123] Fujiyama, S., Odoh, K., Kuramoto, I., et al. (1994). Current seroepidemiological status of hepatitis A with a comparison of antibody titers after infection and vaccination. *J Hepatol*, 21: 641-645.
- [124] Lemon, S.M., Murphy, P.C., Provost, P.J., et al. (1997). Immunoprecipitation and virus neutralization assays demonstrate qualitative differences between protective antibody responses to inactivated hepatitis A vaccine and passive immunization with immune globulin. *J Infect Dis*, 176: 9-19.
- [125] <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepa.html#hepa> (Erişim:21.05.2018).
- [126] Wiedermann, G., Kundi, M., Ambrosch, F., Safary, A., D'Hont, E., Delem, A. (1997). Inactivated hepatitis A vaccine: long-term antibody persistence. *Vaccine*, 15(6-7): 612-615.
- [127] Ott, J.J., Irving, G., Wiersma, S.T. (2012). Long-term protective effects of hepatitis A vaccines. A systematic review. *Vaccine*, May 17;31(1):3-11.
- [128] Vidor, E., Saliou, P. (1998). Clinical development of a new inactivated hepatitis A vaccine. *Sante*, 8: 361-368.
- [129] Thoelen, S., Van Damme, P., Leentvaar- Kuypers, A., et al. (1999). The first combined vaccine against hepatitis A and B: an overview. *Vaccine*, 17(13-14) 1657-1662.

- [130] Das A. (1999). An economic analysis of different strategies of immunization against hepatitis A virus in developed countries. *Hepatology*, 29(2):548-552.
- [131] <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4812a1.htm> Erişim:24.05.2018
- [132] Lee, H., Cho, H.K., Kim, J.H., Kim, K.H. (2011). Seroepidemiology of hepatitis A in Korea: changes over the past 30 years. *J Korean Med Sci*, 26:791-796. (<http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2011.26.6.791> Erişim:14.04.2019)
- [133] Dökmetaş, İ. (2007). HAV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve patogenezi. *Viral Hepatit 2007*. 1st ed., Tabak, F., Balık, İ., Tekeli, E. (Ed.), VHSD, Ankara, 52-60.
- [134] Jacobsen, K.H., Wiersma, S.T. (2010). Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine*, 28[41]:6653-6657.
- [135] Wasley, A., Fiore, A., Bell, B.P. (2006). Hepatitis A in the era of vaccination. *Epidemiol Rev.*, 28: 101-111.
- [136] Wankya, B.M., Hansen, D.P., Ngindu, A.M.N., Feinstone, S.F., Purcell, R.H. (1979). Seroepidemiology of hepatitis A and B in Kenya: a rural population survey in Machakos District. *East Afr Med J*, 56: 134-138.
- [137] Abdool Karim, S.S., Coutoudis, A. (1993). Sero-epidemiology of hepatitis A in black South African children. *S Afr Med*, 83: 748-749.
- [138] Arankalle, V.A., Chadha, M.S., Chitambar, S.D., Walimbe, A.M., Chobe, L.P., Gandhe, S.S. (2001). Changing epidemiology of hepatitis A and hepatitis E in urban and rural India (1982-1998). *J Viral Hepat*, 8: 293-303.
- [139] Brown, P., Greguer, G., Smallwood, L., Nevy, R., Moerdowo, R.M. Gerety, R.J. (1985). Serologic markers of hepatitis A and B in the population of Bali, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg*, 34: 616-619.
- [140] Agboatwalla, M., Isomura, S., Miyake, K., Yamashita, T., Morishita, T., Akram, D.S. (1994). Hepatitis A, B and C seroprevalence in Pakistan. *Indian J Pediatr*, 61: 545-549.
- [141] Çitil, B.E., Sayiner, H.S., Akgün, S., Akgöz, S. (2015). The Seroprevalance of Hepatitis A in Adıyaman, *Journal of Contemporary Medicine*, 5(3): 157-162.
- [142] Dal Re, R., Garcia-Corbeira, P., Garcia-de-Lomas, J. (2000). A large percentage of the Spanish population under 30 years of age is not protected against hepatitis A. *J Med Virol*, 60: 363-366.
- [143] Fix, A.D., Martin, O.S., Gallicchio, L., Vial, P., Lagos, R. (2002). Age-specific prevalence of antibodies to hepatitis A in Santiago, Chile; risk factors and shift in age of infection among children and young adults. *Am J Trop Med Hyg*, 66: 628-632.
- [144] Hacımustafaoğlu, M., Sadıkoğlu, G., Özakın, C., Akın, N., Çavuşoğlu, B., Ercan, İ., Göral, G., Ildırım, İ. (1999). Bursa'da Çocuklarda Hepatit A prevalansı. *Bursa Devlet Hastanesi Bülteni* 15:147-151.
- [145] Payment, P. (1991). Antibody levels to selected enteric viruses in a French-Canadian population in the province of Quebec (Canada). *Immunol Infect Dis*, 1: 317-322.
- [146] Lionis, C., Frangoulis, E., Koulentakis, M., Bizias, E., Kouroumalis, E. (1997). Prevalence of hepatitis A, B, and C markers in school children of rural area of Crete, Greece. *Eur J Epidemiol*, 13: 417-420.
- [147] Furusyo, N., Hayashi, J., Sawayama, Y., Kawakami, Y., Kishihara, Y., Kashiwagi, S. (1998). The elimination of hepatitis B virus infection: changing seroepidemiology of hepatitis A and B virus infection in Okinawa, Japan, over a 26-year period. *Am J Trop Med Hyg*, 59: 693-698.
- [148] Wong, K.H., Liu, Y.M., Ng, P.S., Young, B.W., Lee, S.S. (2004) Epidemiology of hepatitis A and hepatitis E infection and their determinants in adult Chinese community in Hong Kong. *J Med Virol*, 72(4):538-544.

- [149] Özen, M., Yoloğlu, S., Işık, Y., Tekerlekoğlu, M.S. (2006). Turgut Özal Tıp Merkezi'ne başvuran 2-16 yaş grubundaki çocuklarda Anti-HAV IgG seropozitifliği. *Türk Pediatri Arşivi*, 41: 36-40
- [150] Alicı, Ö., Ağalar, C., Yazıcılar, H.A. (2013). İstanbul'da Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Hastalarda Hepatit A Seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*, 19:110-114.
- [151] Kalem, F., Erayman, B., Yüksekaya, ř., Kara, F. (2013). Konya İlinde Hepatit A Seroepidemiolojisi. *Viral Hepatit Dergisi*, 19(1): 19-22.
- [152] Özkinay, F., Kurugöl, Z., Koturoğlu, G., Özacar, T., Altuğlu, İ., Vardar, F., Gündüz, C., Özkinay, C. (2007). The epidemiology of Hepatitis A infection in the population of Bornova, *Ege Tıp Dergisi*, 46(1) : 1 - 6.
- [153] Ertürk, A., Çopur Çiçek, A., Cüre, E., Akdoğan, R.A., Öztürk, Ç. (2013). Rize İlinde Erişkin Yaş Gruplarında Hepatit A Seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*, 19(2): 85-88.
- [154] Yanık, K., Akbal, A.U., Erdil, M., Karadağ, A., Eroğlu, C., Günaydın, M. (2015). Evaluation of the Prevalence of Hepatitis A in Samsun Vicinity. *Viral Hepatitis Journal*, 21(1): 23-27.
- [155] Turfan, M., Arıkan, E. (1989). Değişik gruplardaki bireylerde Anti-HAV IgG oranları. *Klimik Derg*, 2(3):182-184.
- [156] Demirpençe, Ö., Işık Tezcan, S., Değirmen, E., Mert, D., Gümüş, A., Çelen, M.K. (2012). Batman Devlet Hastanesine Başvuran Kişilerde Hepatit ve HIV Serolojisinin Sonuçları. *Viral Hepatit Dergisi*, 18(1): 6-10.
- [157] Duman, Y., Tekerekoğlu, M.S., Ay, S., Serindağ, A. (2017). Seroprevalence of Hepatitis A Virus in Inonu University Medical Faculty Hospital, 2015. *Medicine Science*, 6(2):233-235.
- [158] Turhan, E., Çetin, M. (2007). Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim, Araştırma ve Uygulama Hastanesine başvuran hastalarda hepatit A seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*, 12[1]: 30-34.
- [159] Alhan, E., Kozanoğlu, B., Tümgör, G., Çelik, Ü., Yaman, A., Bozdemir, N. (2014). Epidemiological shift of hepatitis A in central Adana, Turkey. *Turk J Gastroenterol*, 25 Suppl 1:6-8.
- [160] Mıstık, R. (2018). Türkiye'de Hepatit A Virüs Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi. *Viral Hepatit 2018*, Güner, R. ve Tabak, F. (Ed.), İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 1-12.
- [161] Poyraz, Ö., Sümer, H., Öztop, Y., Saygı, G., Sümer, Z. (1995). Sivas yöresinde genel toplumda Hepatit A,B ve C virüs belirleyicilerinin araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal İnfection)*, 9(1-2):175-178.
- [162] Almuneef, M.A., Memish, Z.A., Balkhy, H.H., Qahtani, M., Alotaibi, B., Hajeer, A., Qasim, L., Knawy, B.A. (2006). Epidemiologic shift in the prevalence of Hepatitis A virus in Saudi Arabia: A case for routine Hepatitis A vaccination. *Vaccine*, 24:5599-5603.
- [163] Asaei, S., Ziyaeyan, M., Moeini, M., Jamalidogust, M., Behzadi, M.A. (2015). Seroprevalence of Hepatitis A and E Virus Infections Among Healthy Population in Shiraz, Southern Iran. *Jundishapur J Microbiol.* 8(7): e19311. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4584134/> Erişim:02.02.2019).
- [164] Taşyaran, M.A., Akdağ, R., Akyüz, M. ve ark. (1994). Erzurum bölgesi çocuklarda fekal-oral yolla bulaşan hepatit virüslerinin seroprevalansı. *Klimik dergisi*, 7: 74-78.
- [165] Iraz, M., Gültepe, B., Doymaz, M.Z. (2015). Erişkin Yaş Gruplarında Hepatit A Seroprevalansı, *Abant Med J*, 4(1):54-58.

- [166] Kurt, H., Battal, İ., Memikoğlu, O., Yeşilkaya, A., Tekeli, E. (2003). Ankara bölgesinde sağlıklı bireylerde HAV, HBV, HCV seropozitifliğinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı *Viral Hepatit Dergisi*, 8[2]: 88-96.
- [167] Duran, İ., Nazik, S. (2018). Seroprevalence of Hepatitis A in Pediatric Age Groups in Bingöl Province. *JAREM*, 8:15-18.
- [168] Ba'pham, Bernand, D., Gasten, S. (2005). Seroprevalance of hepatitis A infection in low endemicity country. *BMC Infectious diseases*, 5-56.
- [169] Shapiro, C., Mc Quillon, G., Robetson, B. et al. (1990). Seroepidemiology of hepatitis a infection in the USA. Houston, Texas. April 1990:abstact 22
- [170] Izadi, M., Aliakbar Esfahani, A., Hassannia, H., Jonaidi Jafari, N., Rahmati Najarkolaei, F., Rezaee-Zavareh, M.S. (2016). Seroprevalence of hepatitis A virus among Iranian soldiers. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 9(2):100-104.
- [171] Temiz, H., Özbek, E., Toprak, S.F., Onur, A., Ertuğrul, S. (2015). Güneydoğu Anadolu'da bir eğitim ve araştırma hastanesine başvuran hastalarda hepatit A seroprevalansı, *Dicle Tıp Derg.*, 42(4):485-489.
- [172] Kalfaoğlu, H., Zeytinoğlu, A., Öcek, Z.A. (2017). İzmir İlinde Hepatit A Virüsü ve Hepatit E Virüsü Seroprevalansı. *FLORA*, 22(1):17-28.
- [173] Bölükbaş, B., Mengeloğlu, Z., Taş, T. (2015). Bolu İlinde farklı yaş gruplarında hepatit A seroprevalansı. *Abant Med J*, 4(4):331-333.
- [174] Tosun, S., Yıldız, O., Tekinkoruk, S. (2012). Kronik HBV ve HCV olgularının HAV ile karşılaşma durumlarını yeterince değerlendiriyor muyuz? XI. Ulusal Viral Hepatit Kongre Kitabı, 12-15 Nisan, Antalya, 80-81.
- [175] Tosun, S., Ayaz, H., Deveci, S., Aksu, S. (2010). Çocuk ve Erişkinlerde Hepatit A Virusu ile Karşılaşma Durumunun Değerlendirilmesi. X.Ulusal Viral Hepatit Kongre Kitabı. 01-04 Nisan, Antalya, 121.
- [176] Park, C.H., Cho, Y.K., Park, J.H., Jun, J.S., Park, E., Seo, J.H., Lim, J-Y., Woo, H.O. (2006). Changes in the agespesific prevalence of Hepatitis A virus antibodies: A 10-Year Cohort study in Jinju, South Korea. *Clinical Infectious Diseases*, 42:1143-1150.
- [177] Kunasol, P., Cooksley, G., Chan, V.F., Isahak, I., John, J., Loleka, S. (1998). Hepatitis A virus declining seroprevalence in children and adolescents in Southeast Asia. *Southeast Asian J Trop. Med. Public Health*, 29:255-262.
- [178] Poovorawan, Y., Theamboonlers, A., Sinlaparatsamee, S., Chaiear, K., Siraprapasiri, T., Khwanjaipanich, S. (2000). Increasing susceptibility to HAV among members of the young generation in Thailand, *Asian Pac. J. Allergy Immunol*, 18: 249-253.
- [179] Lee, A., Cheng, F., Lau, L., Lo, A., Fabb, W.E. (1999). Changing hepatitis A epidemiology among Hong Kong Chinese adolescents: What are the implications? *Public Health*, 113:185-8.
- [180] Dede, A., Çalışkan, E., Güven, G., Cizmeci, Z. (2013). Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Başvuran Hastalarda Hepatit A Seropozitifliği. *Viral Hepatit Dergisi*, 19(3): 163-4
- [181] Bell, B.P. (2002). Global epidemiology of hepatitis A: implications for control strategies. 10th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. *International Medical Press*, 13-18.
- [182] Cho, H.C., Paik, S.W., Kim, Y.J., Choi, M.S., Lee, J.H., Koh, K.C., et al. (2011). Seroprevalence of anti-HAV among patients with chronic viral liver disease. *World J Gastroenterol*, 17:236-241.
- [183] Sagnelli, E., Stroffolini, T., Almasio, P., Mele, A., Coppola, N., Ferrigno, L., et al. (2006). Exposure to HAV infection in patients with chronic liver disease in Italy, a multicentre study. *J Viral Hepat*, 13:67-71.

- [184] Mehr, A.J., Ardakani, M.J., Hedayati, M., Shahraz, S., Mehr, E.J., Zali, M.R. (2004). Age-specific seroprevalence of hepatitis A infection among children visited in pediatric hospitals of Tehran, Iran. *Eur J Epidemiol*, 19(3):275-278.
- [185] Erdogan, M.S., Otkun, M., Tatman-Otkun, M., Akata, F., Ture, M. (2004). The epidemiology of hepatitis A virus infection in children, in Edirne, Turkey. *Eur J Epidemiol*, 19(3):267-273.
- [186] Özkınay, F., Kurugöl, Z., Koturoglu, G. ve ark. (2001). İzmir’de farklı yaş gruplarında hepatit A prevalansı ve sosyoekonomik faktörlerle ilişkisi. Adana II. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kongre kitabı, Adana, 50-52.
- [187] Özden, H.T. (2016). Hepatitis A seroprevalence in patients with chronic viral hepatitis in Konya, Turkey. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 28(3):333-337.
- [188] Barzaga, N.G. (2000). Hepatitis A shifting epidemiology in South-East Asia and China. *Vaccine*, 18(Suppl1):S61-S64.
- [189] García-Juárez, I., Solórzano Santos, F., Alvarez-y-Muñoz, M.T., Vázquez-Rosales, J.G. (2008). Is there a shift in the epidemiology of hepatitis A in Mexican children? *Rev Invest Clin*, 60(4):292-296.
- [190] Waheed-uz-Zaman, T., Hussain, A.B., Hussain, T., Anwar, M., Ghani, E., Asad-ullah. (2006). Hepatitis A virus infection -- shifting epidemiology. *J Coll Physicians Surg Pak*, 16(1):15-18.
- [191] Lee, A., Lim, H.S., Nam, C.M., Song, S.M., Yoon, H.R., Lee, K.R. (2009). An epidemiological analysis of hepatitis A virus serologic markers during the recent four years in Korea. *Korean J Lab Med*, 29(6):563-569. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20046089> Erişim:02.02.2019)
- [192] Pereira, S., Linhares, I., Neves, A.F., Almeida, A. (2014). Hepatitis A Immunity in the District of Aveiro (Portugal): An Eleven-Year Surveillance Study (2002–2012) *Viruses*, 6(3): 1336–1345.
- [193] Arvas, G., Kaya, B., Berktaş, M. (2011). The seroprevalance of Acute Hepatitis A in 0-18 Age Group Children who Applied to Iğdır State Hospital. *J Pediatr İnf*, 5:129-131.
- [194] Duman, Y., Tekerekoğlu, M.S., Ay, S., Serindağ, A. (2017). Seroprevalence of Hepatitis A Virus in Inonu University Medical Faculty Hospital, 2015. *Medicine Science*, 6(2):233-235.
- [195] Demir, T., Turan, M. (2015). Seroprevalence Rates of Hepatitis A Virus in Different Age Groups in the Province of Kırşehir and a Review of the Literature. *Viral Hepatitis Journal*, 21(3): 72-75.
- [196] Uzun, B.K., Er, H.H., Gungor, S., Pektaş, B., Baran, N., Yurtsever, S.G., Demirdal, T. (2013). Seroprevalence of Hepatitis A and Hepatitis E in Adults Patient Admitted İzmir Katip Celebi Universty Atatürk Training and Research Hospital. *Viral Hepatitis Journal*, 19:76-79.
- [197] <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a> (Erişim:15.04.2019).
- [198] Karimi, A., Mortazaei, S., Moradi, M-T. (2015). High Prevalence of Symptomatic Hepatitis A Infection in Rural Area of Chaharmahal VA Bakhtiari Province, Iran. *J Clin Diagn Res*, 9(2):1-3.
- [199] Tekkanat Tazegün, Z., Yılmaz, Y., Ülker Üstebay, D., Üstebay, S. (2015). Kars ili ve çevresinde 0-18 yaş arası çocuklarda Hepatit A seropozitifliği. *Dicle Med J*, 42: 315-318.
- [200] Okur, M., Acar, M.N., Erbey, F., Kaya, A., Güven, A. (2011). Van İli Ve Çevresinde 0–18 Yaşları Arasındaki Çocuklarda Hepatit A Seropozitifliği. *Düzce Tıp Dergisi*, 13(2): 6-9.

- [201] Rajani, M., Jais, M. (2013). Feco-orally transmitted viral hepatitis in a tertiary care hospital in urban India. *JMID*, 3 (4): 181-185.
- [202] Cho, S.E., Kim, Y. (2013). Seroepidemiology of Hepatitis A in South Korea: A Nationwide Study by the Eone Reference Laboratory. *J Epidemiol*, 23(4): 270–274.
- [203] Nisbet, A.I., Omuse, G., Revathi, G., Adam, R.D. (2018). Seroprevalence data at a private teaching hospital in Kenya: An examination of *Toxoplasma gondii*, cytomegalovirus, rubella, hepatitis A, and *Entamoeba histolytica*. *PLoS ONE*, 13(10):e0204867.
- [204] İnce, O.T., Yalçın, S.S., Yurdakok, K., Özmert, E.N. (2011). Hepatit Ankara'da 12 aylık bebekler arasında seroprevalans. *Turk J Pediatr*, 53 (1): 114-116.
- [205] Anderson, D.A. (2009). Hepatit A ve E virüsleri. Klinik Mikrobiyoloji, 9.baskı, Murray, P.R., Baron, E.J., Jorgensen, J.H., Landry, M.L., Pfaller, M.A. (Ed.) Atlas Kitapçılık, (Çeviri: Özbakkaloğlu, B., Başustaoğlu, A (Ed.)), Ankara, 1424-1436.
- [206] Arslan, K. (2006). Çocukluk Çağı Hepatit A Prevalansı, Uzmanlık Tezi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul
- [207] Aşcı, Z., Akgun, S., Keşli, R., Demirturk, N. (2014). Seroprevalence rates of Hepatitis A virus in different age groups in the province of Afyonkarahisar. *Goztepe Tıp Derg*, 29(2):94-98.
- [208] Franco, E., Meleleo, C., Serino, L., Sorbara, D., Zaratti, L. (2012). Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries, *World J Hepatol*, 4(3):68-73.
- [209] Rein, D.B., Stevens, G., Flaxman, A., Witterborn, J.S., Timothy, N., Wiktor, S.Z., Wiersma, S.T. (2014). The global burden of hepatitis A virus in 1990 and 2005. *J Hepatol*, 60:303.
([https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(14\)60865-5/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(14)60865-5/pdf) Erişim:16.04.2019).
- [210] Jacobsen, K.H. (2009). The global prevalence of hepatitis A virus infection and susceptibility: A systematic review. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- [211] Moon, S., Han, J.H., Bae, G-R., Cho, E., Kim, B. (2016). Hepatitis A in Korea from 2011 to 2013: Current Epidemiologic Status and Regional Distribution. *J Korean Med Sci*, 31(1): 67–72.
- [212] Chironna, M., Prato, R., Sallustio, A., Martinelli, D., Tafuri, S., Quarto, M., Germinario, C. (2012). Hepatitis A in Puglia (South Italy) after 10 years of universal vaccination: need for strict monitoring and catch-up vaccination. *BMC Infect Dis*, 12: 271.
- [213] Whelan, J., Sonder, G., van den Hoek, A. (2013). Declining incidence of hepatitis A in Amsterdam (The Netherlands), 1996-2011: second generation migrants still an important risk group for virus importation. *Vaccine*, 31(14):1806-1811.
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23395735> Erişim:15.02.2019)
- [214] Süzük, S., Avcıküçük, H., Öztaş, D., Kavak, M., Çalık, A. (2014). Acute viral hepatitis A frequency in Kırıkkale. Proviencie between 2006-2013 in the 0-18 age group. *Viral Hepatit Derg*, 20: 106-109
(http://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:AEBrwXo6RRgJ:scholar.google.com/+S%C3%BCz%C3%BCk+S,+Avc%C4%B1k%C3%BC%C3%A7%C3%BCk+H&hl=tr&as_sdt=0,5 Erişim:17.02.2019)
- [215] Wasley, A., Samandari, T., Bell, B. (2015). Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination . *JAMA*, 294:194–201.
- [216] Chodick, G., Green, M.S., Heymann, A.D., Rosenmann, L., Shalev, V. (2007). The shifting epidemiology of hepatitis A following routine childhood immunization

- program in Israel . *Prev Med*, 45(5):386–391.
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17599401> Erişim:16.04.2019)
- [217] Jacobsen, K.H., Koopman, J.S. (2005). The effects of socioeconomic development on worldwide hepatitis A virus seroprevalence patterns. *Int J Epidemiol*, 34: 600–609.
- [218] Cui, F., Hadler, S.C., Zheng, H., Wang, F., Zhenhua, W., Yuansheng, H., Gong, X., Chen, Y., Liang, X. (2009). Hepatitis A Surveillance and Vaccine Use in China From 1990 Through 2007. *J Epidemiol*, 19(4): 189–195.
- [219] Kumar, T., Shrivastava, A., Kumar, A., Laserson, K.F., Narain, J.P., Venkatesh, S., Chauhan, L.S., Averhoff, F. (2015). Viral Hepatitis Surveillance — India, 2011–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 64 (28): 758-762.



EKLER



CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Başvuran Hastalarda Hepatit A Seroprevalansı ve Epidemiyolojik Verilerin Değerlendirilmesi
-----------------------	--

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
Diğer:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018-01/10	Tarih: 17.01.2018		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerden gerekli izin alınarak gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Helsinki Bildirgesi, Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Muhittin Sönmez

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Muhittin Sönmez	Anotomi	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Muhittin Sönmez</i>
Prof. Dr. Yalçın Karagöz	Biyoistatistik	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Yalçın Karagöz</i>
Doç. Dr. Hatice Özer	Patoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Hatice Özer</i>
Doç. Dr. Ercan Özdemir	Fizyoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Ercan Özdemir</i>
Doç. Dr. Gülay Yıldırım	Tıp Tarihi ve Etik	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Gülay Yıldırım</i>
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Ataş	Farmasötik Mikrobiyoloji	Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Mehmet Ataş</i>
Yrd. Doç. Dr. Binnur Bağcı	Beslenme ve Diyetetik	Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimler Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Binnur Bağcı</i>
Yrd. Doç. Dr. Engin Altinkaya	İç Hastalıkları	Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Engin Altinkaya</i>

*: Toplantıda bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Muhittin Sönmez
İmza:



**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Başvuran Hastalarda Hepatit A Seroprevalansı ve Epidemiyolojik Verilerin Değerlendirilmesi	
ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı TR-58140 Merkez/Sivas
	TELEFON	0 346 219 10 10 / Dahili: 2092
	FAKS	-
	E-POSTA	gokaek2014@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Cem Çelik			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Mikrobiyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yüksek lisans tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Muhittin Sönmez
İmza:

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı Soyadı	Murat SAĞLAM
Doğum Yeri ve Tarihi	Sivas-1979
Medeni Hali	Bekâr
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Küçükminare Mahallesi. Güdükminare Sokağı. Haşhaş Apt. No:1/9 SIVAS
E-posta Adresi	muratsaglam58@gmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Sivas Kongre Lisesi, 1997
Lisans	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, 2003
Yüksek Lisans	Sivas Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2019
Ünvan	Biyolog

İş Tecrübesi

Divriği Dershanesi	Biyoloji Öğretmeni, 2004-2005
Toprak Mahsulleri Ofisi	Biyolog, 2008-2009
Sağlık Bakanlığı	Biyolog, 2009-