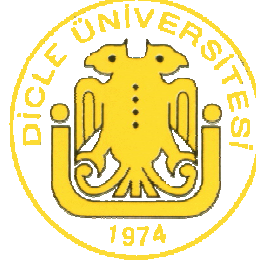


T.C
DICLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYARBAKIR İL MERKEZİNDE 7 - 14 YAŞ
ARASI ÇOCUKLARDA HEPATİT A
SEROPOZİTİFLİĞİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR.SALİH ADIGÜZEL

DİYARBAKIR-2011



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

**DİYARBAKIR İL MERKEZİNDE 7 - 14 YAŞ
ARASI ÇOCUKLARDA HEPATİT A
SEROPOZİTİFLİĞİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR.SALİH ADIGÜZEL

TEZ DANIŞMANI
YRD.DOÇ.DR. AYFER GÖZÜ PİRİNÇÇİOĞLU

DİYARBAKIR-2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım; Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Y. Kenan HASPOLAT, diğer hocalarım Prof. Dr. M. Ali TAŞ, Prof. Dr. Celal DEVECİOĞLU, Prof. Dr. Murat SÖKER, Prof. Dr. M. Fuat GÜRKAN, Prof. Dr. Aydın ECE, Prof. Dr. Ahmet YARAMIŞ, Yrd. Doç. Dr. Ayfer GÖZÜ PİRİNÇÇİOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Mustafa TAŞKESEN, Yrd. Doç. Dr. Selvi KELEKÇİ, Yrd. Doç. Dr. Ali GÜNEŞ, Yrd. Doç. Dr. Servet YEL ve Yrd. Doç. Dr. İlyas YOLBAŞ' a şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın planlaması, yönlendirilmesi ve hazırlanmasında katkılarından dolayı tez hocam Yrd. Doç. Dr. Ayfer GÖZÜ PİRİNÇÇİOĞLU' na ve tezin istatistiksel olarak değerlendirilmesi aşamasında bilgilerinden faydalandığım Prof. Dr. Yusuf ÇELİK' e, laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Tuncer ÖZEKİNCİ' ye en içten dileklerle teşekkür ederim.

Bunun yanında, tezimin her aşamasında benden desteğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen eşim Tuğçe ADIGÜZEL, canım oğlum Ali Miran ADIGÜZEL ve aileme, dört yıl boyunca mesai ve nöbetlerde pek çok şeyi paylaştığım tüm doktor arkadaşlarıma, ayrıca kliniğimizin hemşire ve personellerine en içten dileklerle teşekkür ederim.

Kasım 2011

Dr. Salih ADIGÜZEL

DİYARBAKIR

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	I
İçindekiler	II
Özet	III
Abstract	V
Kısaltmalar	VII
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Viral Hepatitler	3
2.2. Hepatit A virüsü	3
3. Materyal ve Metod	25
3.1 Araştırma Kapsamı	25
3.2 Evren Ve Örneklem	25
3.3 Araştırma Uygulaması	25
3.4 Araştırmada Kullanılan Araç Gereç	26
3.5 Laboratuar Çalışması	27
3.6 Araştırmada Etik Kurul İzni	28
3.7 Araştırmada Verilerin Analizi	28
4. Bulgular	29
5. Tartışma	42
6. Sonuçlar	53
7. Ek – 1	55
8. Kaynaklar	56

ÖZET

Hepatit A virüsü (HAV), toplumda yaygın olarak görülen önemli bir morbidite ve ileri yaşlarda daha sık olmak üzere mortalite sebebidir. Hastalığın yaygınlığı, sosyoekonomik koşullarla ve çevresel faktörlerle yakından ilişkilidir. Toplumun prevalansının saptanması, birincil koruma yöntemlerinin ve aşı politikalarının geliştirilmesi önemlidir.

Çalışmamızda Diyarbakır il merkezi içinde sosyoekonomik düzeylerine göre 3 farklı bölgedeki 3 okulda 7 - 14 yaş arasındaki çocuklarda anti-HAV seropozitifliği, onun çevresel faktörlerle ilişkisi ve koruma yöntemlerinin saptanması amaçlandı. Seçilen okullarda sosyoekonomik özellikleri belirlemek için anket çalışması yapıldı. Çalışmaya alınan çocukların yaş ortalamaları 10.5 yaş idi. Çalışmaya 291'i erkek (% 48.5), 309'u kız (% 51.5) toplam 600 çocuk alındı. Erkek çocuklarında anti-HAV seropozitifliği % 41.2 iken, kız çocuklarında bu oran % 49.8 idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.042$). Tüm grupta seropozitiflik % 45.7 olduğu ve yaş artıkça seropozitifliğin artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Benzer olarak, ebeveynlerin eğitim düzeyi ve ekonomik gelirleri, evde yaşayanların ve evdeki oda sayısı ile tuvaletin biçimi (klozet veya alaturka olması), kardeş sayısı ve içecek su kaynağı gibi parametrelerin seropozitifliği anlamlı bir şekilde etkilediği görüldü.

Dolayısıyla, ileri yaş, fazla kardeş sayısı, kalabalık ev yaşamı ve düşük sosyoekonomik düzey bu hastalığın risk faktörleri olarak görülürken, sosyoekonomik düzeyde iyileşmenin olması enfeksiyonla karşılaşmayı ileri yaşlara kaydırmaktadır. Diğer yandan, HAV'dan korunmada; eğitim düzeyinin yükseltilmesi, uygun içme suyunun yaygınlaştırılması, alt yapı ve kanalizasyon sorununun çözülmesi, kişisel hijyene gerekli önemin gösterilmesi ve aşılamanın yaygınlaştırılmasının önemli olacağını düşünmekteyiz.

Türkiye'de ve ilimizde HAV enfeksiyonuna karşı aktif bağışıklamanın artırılması ile duyarlı birey sayısının azaltılıp, enfeksiyonun daha ileri yaşlarda görülmesinin ve buna bağlı komplikasyonların önlenebileceği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Hepatit A Virus, seropozitiflik, aktif bağışıklama

ABSTRACT

The prevalence of hepatitis A virus (HAV) is a main cause of morbidity in the society and it is a significant cause of mortality, more frequently seen in later ages. The prevalence of the disease is closely related to the socio-economic conditions and environmental factors. Therefore, it is very important to determine its prevalence in the society and the primary prevention methods and also to develop vaccine policies.

This study aims to determine Anti-HAV seropositivity and its association with the environmental factors in children aged 7-14 years from three schools in three regions with different socio-economic background in Diyarbakır city and to establish the prevention methods of the disease. A survey was also conducted to determine the socio-economic background of the children. The mean age of the children was found as 10.5 years. A total of 600 children, 291 males (48.5%) and 309 females (51.5%) were included in the study. The seropositivity was observed as 45.7%. It was shown that this significantly increase with the age. The seropositivity in males (41.2%) and females (49.8%) was significantly different. Besides, it was found that the level of the education of the parents and their incomes, the numbers of sisters/brothers, people sharing the same and its rooms, the type of toilet and the source of the drinking water significantly affect the seropositivity.

Consequently, the advanced age, having many sisters/brothers, crowded house live and low socio-economic condition form the risk factors of this disease but the improvement in the socio-economic condition increases the age to encounter with the infection. On the other hand, advancing the level of the education, improvement in the quality of drinking water, infrastructure and sewer system, the importance paid to the necessary personal hygienic precaution and generalization of the vaccination may be significant elements in the prevention of the disease.

In conclusion, we assume that increasing the active immunization against HAV infection will reduce the number of susceptible individuals, resulting in an increase in the age to encounter with the infection and hence further related complications can be prevented.

Keywords: Hepatitis A virus, seropositivity, active immunization

KISALTMALAR

ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
ALP	Alkalen fosfataz
Anti-HAV Ig M	Hepatit A virüs immünglobülin M antikoru
Anti-HAV Ig G	Hepatit A virüs immünglobülin G antikoru
EBV	Epstein-Barr Virüs
CMV	Sitomegalovirüs
DNA	Deoksiribonükleik asit
D.Ü.T.F.	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
EIA	Enzyme immuno Assay
ELISA	Enzym linked immunosorbent Assay
GGT	Gamma glutamil transferaz
HAA	Hepatit associated antijen
HAV	Hepatit A virüs
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HSV	Herpes Simplex Virüs
ISG	İmmun Serum Globülin
IVIG	İntravenöz İmmun Globülin
IU/L	İnternational Unite/Litre
IRES	İnternal Ribozomal Entery Side
ORF	Open Reading Frame
RNA	Ribonükleik asit
VP1, 2	Viral protein 1, 2

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Viral hepatit nedenlerinin başında gelen ve tüm dünyada endemik bir hastalık olarak görülen Hepatit A infeksiyonu Picornaviridae ailesi üyesi olan Hepatit A Virüs'ünün (HAV) etken olduğu akut infeksiyondur (1, 2).

HAV enterik yolla bulaşan bir hastalık etkeni olup tüm dünyada yaygındır. Sosyo-ekonomik düzeyi düşük bölgelerde genellikle çocukların % 90'ından fazlası, gelişmekte olan ülkelerde ise genç erişkinlerin % 90'ı HAV infeksiyonunu geçirmiştir. Gelişmiş ülkelerde ise 15 yaşına kadar çocukların ancak % 10'unun infeksiyon etkeni ile karşılaştığını gösteren araştırmalar mevcuttur. Bazı gelişmiş ülkelerde ise genç erişkinler HAV ile hiç karşılaşmamıştır (3, 4, 5).

HAV'ın en önemli konağı insan olarak kabul edilmektedir ve hedef kitlesi diğer enterik virüslerde olduğu gibi öncelikle çocuklardır. HAV infeksiyonu için; 10 yaşına kadar % 80 ve üzeri seroprevalans yüksek endemi, 25 yaşına kadar % 80 ve üzeri seroprevalans orta endemi ve 50 yaşından sonra % 80 ve üzeri seroprevalans düşük endemi kuşağı, % 80'nin altındaki seroprevalans çok düşük endemi bölgeleri olarak değerlendirilmektedir (4, 6). Ancak bu bölgeler ülke içinde bile çok büyük farklılıklar gösterebilmektedir. Bu değişikliğin ve bütün dünyadaki yaygınlığının sebebi; fekal - oral yolla bulaşan HAV infeksiyonu epidemiyolojisinde, alt yapının gelişmişliğinin, temiz suya erişimin, kişisel hijyen özelliklerinin, sosyokültürel ve ekonomik faktörlerin etkin rol oynaması gösterilebilir (6, 7).

Dünyada HAV infeksiyonu epidemiyolojisinde etkili olabilecek faktörlerde yaşanan iyileşmelere paralel olarak seroprevalansta ileri yaşlara doğru kayma gözlenmektedir (4, 6). Türkiye HAV infeksiyonu açısından genel olarak orta endemik bölge olarak tanımlanmaktadır (8). Türkiye'de Hepatit A ile ilgili çalışmaların tamamına yakını lokal seroprevalans çalışmalarıdır ve seroprevalans yaşa, araştırmanın yapıldığı bölge ve sosyoekonomik durumuna göre büyük değişiklikler göstermektedir (9, 10).

HAV infeksiyonunun; özellikle çocuklarda belirtisiz geçirilmesi veya genellikle hekime başvurmayı düşündürmeyecek şekilde hafif ateş, halsizlik,

yorgunluk, iştahsızlık gibi özellik göstermeyen belirtiler varlığı nedeniyle, vakaların yakalanması ve tanısı oldukça güçtür. Ayrıca hastalık bildiriminde yaşanan yetersizlikler nedeniyle insidansı tam olarak belirlenememektedir. Türkiye’de çocukluk ağı hepatitlerin nedenlerine bakıldığında % 26 ile % 87,5’inin HAV’ne bağlı olduğu belirtilmiştir (11, 12, 13, 14, 15).

HAV infeksiyonunda yaşla birlikte semptomlar artar. 5 yaş altı çocukların % 90’ından fazlasında tamamen belirtisiz geçirilen HAV infeksiyonu yetişkin yaşlarda % 70-80 semptomatik ve ikterli seyir gösterir. Fulminan seyir 14 yaşın altında % 0,1 olmasına karşın 40 yaşın üzerinde % 1,1-% 4,4 olarak belirtilmiştir. Yetişkin yaşlarda semptomatik seyreden HAV infeksiyonu morbidite ve mortalitesindeki yükseklik nedeni ile hem direkt hem de indirekt ekonomik kayıplara neden olabilmektedir (3, 5, 16, 17).

HAV infeksiyonu; ancak bütün dünyada hijyen koşullarının düzeltilmesi ile endemisitenin azaltılması ve mevcut aşların kullanımı ile nlenebilir (2,5,17,18).

Doğal bağışıklık düzeyinin analiz edilmesi; önleyici tedbirler bakımından, infeksiyona hassas olanların belirlenmesi için güncel seroepidemiyojik çalışmalar yapılması ve yıllık insidansının belirlenmesi çok önemli ve gereklidir.

Çalışmamızda:

1. Diyarbakır’da 7 - 14 yaş arasındaki ocuklarda Hepatit A seropozitifliğini saptamayı,
2. Çeşitli sosyal ve ekonomik faktörlerle ilişkisini belirlemeyi,
3. Elde edilecek bilgiler işığında, Hepatit A infeksiyonundan korunma ve bağışıklık için yapılması gerekenlerin belirlenmesini amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

2.1. Viral Hepatitler

Viral hepatitler, gelişmiş ülkelerde ve gelişmekte olan ülkelerde büyük bir sağlık problemidir. Günümüzde en az beş tane patojenik hepatotropik virüs tanımlanmıştır. Bunlar hepatit A, B, C, D ve E virüsleridir. Çok sayıda diğer virüsler de hepatite yol açabilir ve sıklıkla sistemik hastalığın bir komponenti olarak kendini gösterirler. Hepatite neden olan diğer virüsler herpes simplex virüs (HSV), sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV), varisella-zoster virüs (VZV), HIV (Human Immunodeficiency Virus), rubella, adenovirüs, enterovirüs, parvovirüs B19 ve arbovirüstür (19).

2.1.1. Tarihçe

Tıp tarihi incelendiğinde, “sarılık” tanımlamasının çok eski kayıtlarda da yer aldığı bilinmektedir. Hipokrat dönemi belgelerde, çeşitli nedenlere bağlanan bu hastalık tablosu gözlenmektedir. 1947 yılında, ilk kez Mac Callum “Hepatit A” ve “Hepatit B” tanımlamalarını gündeme getirmiştir.

1950 - 1970 yıllar arasında, Murray ve Krugmanın başta olmak üzere çeşitli araştırmacılar HAV’ın çeşitli özelliklerini belirlemişler ve verilerin süratle elde edilmesini sağlamışlardır. 1973 yılında Feinstone, immün elektron mikroskopi tekniğini kullanarak, infekte bireylerin dışkılarında atılan etkeni göstermiştir (20).

2.2. Hepatit A virüsü (HAV)

Hepatit A hastalığı, HAV’ın yol açtığı karaciğerin primer inflamatuvar hastalığıdır. Virüs diğer dokuları enfekte edebilirse de klinik görünüm tamamen karaciğerin enflamasyonuna bağlıdır. Enfeksiyon asemptomatikten, fulminan hepatite kadar farklı akut hepatit formlarına sebep olabilirken, kronikleşme görülmemektedir (2, 6).

Tüm dünyada ki yaygınlığı soyoekonomik durum ile ilişkilidir. Gelişmiş ülkelerde anti-HAV prevalansı yaşla giderek artarken, gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağında geçirilme ön plandadır (21). Burada yaşam kalitesi, alt yapının

gelişmişliği, kişisel hijyen gibi sosyokültürel ve ekonomik faktörler etkin rol oynamaktadır (4, 5, 6).

2.2.1. Hepatit A virüsünün özellikleri

HAV, picornaviridae ailesindedir. Picornaviridae; küçük, zarfsız, tek sarmallı RNA virüsleridir (22). Picornaviridae ailesi, Enterovirüs, Rhinovirüs, Aphovirüs ve Hepatovirüs genuslarını içerir. HAV ise Hepatovirüs genusu içerisinde yer alır (23).

HAV, 1980'li yıllarda enterovirüs Tip 72 olarak sınıflandırılmış; ancak fiziksel ve kimyasal koşullara direnç durumu ve replikasyon özelliklerinin yanı sıra ve son yıllarda ayrıntılı olarak belirlenen genom yapısı, aynı aile içerisinde yalnız kendisinin yer aldığı yeni bir cinste sınıflandırılması gerektiğini ortaya çıkarmıştır (5).

HAV, düşük pH düzeylerinde stabildir. Oda ısısında pH 3'te üç saat kadar stabilitesi bozulmaz. Sıcaklığa diğer picornavirüslere göre daha fazla dayanıklıdır. Kaynatılma ile dakikada inaktif duruma geçerken, 60° C'de 10-12 saatlik bekletme ile kısmi inaktivasyon gerçekleşir. Kurumuş halde oda ısısında haftalarca enfektivitesini sürdürür ve 20° C'de yıllarca canlılığını muhafaza eder. HAV % 20'lik dietilere, kloroforma ve % 50'lik triklortrifloretana dirençlidir. Otoklavda 121° C'de 30 dakikada, 1,5-2,5 mg/L konsantrasyondaki klorda 15 dakikada, yüksek formalin dilüsyonlarında (1/4000 oranında, 37°C'de 72 saat süresince veya % 3'lük konsantrasyonda, 25°C'de 5 dakikada), ultraviyole ışığında (1,0 W, 0,9 cm derinlikte 60 saniye ve 60°C'de), 3 mg/L iyot ve 30 mg/L potasyum permanganat konsantrasyonlarında 5 dakikada inaktive olur (5, 24).

HAV yaklaşık 27 - 28 nm çapında, lineer pozitif polariteli ve tek sarmallı RNA içeren, zarfsız bir virüstür. Viral partiküller sferik, kapsomerleri kübik simetride dizilim gösterirler (25, 26, 27).

HAV genomu, tek sarmallı, pozitif polariteli, 7478 nükleotid uzunluğunda lineer RNA'dan oluşur. HAV genomunda, genomun % 10 kadarını kaplayan

5'noncoding bölgesi, kapsid proteinlerinin sentezi için P1, yapısal olmayan proteinlerin sentezi için P2 ve P3, tüm viral proteinlerin sentezini kodlayan bölge ve 3'noncoding bölgesi bulunur.

Diğer picornavirüslerde olduğu gibi 5'ucu bir "cap structure" denilen başlık içermez. Bunun yerine 5'ucuna kovalent olarak bağlanan VPg olarak isimlendirilen küçük bir protein içerir. Bu protein içerisinde "internal ribozomal entry" (IRES) denilen ve translasyonu başlatan bir bölge bulunur. Translasyon ürünleri poliprotein prekürsörlerdeki bölgelere göre (1A, 1B, 1C, 2A gibi) isimlendirilir (24). IRES'teki nokta mutasyonlar, viral protein sentezini, doku tropizmini, virülansı ve ısıya duyarlılık gibi bazı fenotipleri etkilemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda IRES'in sadece kendi başına translasyon verimliliğini etkilemediği, bunun yanında kodlama yapan bölgelerin de etkili olduğu bildirilmiştir (28). 5'ucunun 735'inci nukleotidinden başlayan transkripsiyon sonucu prekürsör proteinler oluşur. Bunların proteazlarla kesilmesi sonucu P1 bölgesince kodlanan dört kapsid proteini, P2 ve P3 bölgelerince kodlanan yapısal olmayan proteinler ortaya çıkar. Yapısal proteinler farklı şekil ve ağırlıklara sahiptir. Bunlar birbirleri ile bağ yaptıklarından, HAV'ın ayrıca özelliği olan ikosahedral görünümü verirler. Virüsün VP1, VP2, VP3 ve VP4 olmak üzere dört çeşit yapısal P1 proteini vardır ve bunlar altmış protomerlik kapsid proteinlerini oluşturur. VP1, VP2, VP3, VP4 sırasıyla 300, 222, 246 ve 23 aminoasitten oluşur. Yapısal proteinler üzerinde HAV'a karşı gelişen ve virüs nötralizasyonunu sağlayan antikörlerin bağlandığı antijenik epitoplar bulunmaktadır. Yapısal olmayan proteinler virüsün replikasyonu sırasında çeşitli görevlerde yer alan enzimleri ve proteinleri kodlar (29).

HAV konservatif bir virüs olup, antijenik olarak bir serotipinin bulunmasına karşılık dizilimde küçük sapmalar gösteren toplam yedi genotipi mevcut olup, bunlardan dördü (I, II, III, VII) insanlarda enfeksiyon oluşturabilmektedir. HAV izolatlarının birbirinden genomik farklılığı genellikle % 20'den daha azdır ve kapsid proteinlerinin aminoasit dizilimlerinde konservasyon çok daha fazladır (>% 95). Bu nedenle antijenik farklılık gösteren HAV yoktur (2). İnsanlar HAV'ın en önemli konağıdır. Bununla birlikte insan dışı konakları da vardır. Deneysel olarak insanlardan marmosetlere ve daha sonra da şempanzelere virüsler verilerek enfeksiyon oluşturulmuştur. Şempanzelerde, gorillerde, orangutanlarda, şebeklerde

ve diğ er bazı maymun türlerinde HAV'a karşı antikorlar tespit edilmiştir. Bu doğ ada enfeksiyon için bir konak olabileceğini gösterir. Ancak bu antikorlar düşük titrede olduğ undan ç apraz reaktif antikorları da yansıtabilir (5). HAV'ın izolasyonu ilk kez 1950 yılında Henle tarafından kıyılmış civciv embriyosunda ve sonra civcivin amniyotik kavitesinde yapılmıştır. Daha sonra fetal maymun böbrek doku hücreleri, insan diploid akciğ er hücre kültürlerinde üretilmiştir. Virüs, kültürlerde yavaş replike olduğ u için tanı da hücre kültürlerinden izolasyonun önemi yoktur (2). Hepatit A virüsünün genel özellikleri Tablo 1 'de verilmiştir (30).

Tablo I. Hepatit A virüsünün karakteristik özellikleri

Aile	Picornaviridae
Genus	Hepatovirüs
Serotipleri	Bir adet, insan
Genotipleri	Dört adet insan
Nükleik asit	Linner, tek ş eritli RNA
Genom boyutu	7.5 kb
Open reading frame (ORF)	Tek, 1.7 kb
Boyut	27 - 33 nm ç ap
Mofoloji	Küresel partikül
Simetri	İkosahedral
Sezyum klorürde kaldırma dansitesi	1.33 g/cm ³
Sükrozda kaldırma dansitesi	1.34 g/cm ³
Sedimantasyon katsayısı	156s - 160s
Fizikokimyasal özellikler	Kimyasal/termal direnç
Zarf	Yok
Replikasyon	Hepatosit stoplazması
Kapsomer yapısal proteinler	Dört, VP 1 - 4
Yapısal olmayan proteinler	Yedi adet
Primat konakç ı aralığ ı	İnsanlar, maymunlar, marmosetler

2.2.2. Epidemiyoloji

Dünyanın çeşitli bölgelerinde hepatit A virüsünün seroepidemiolojik çalışmaları yapılmaktadır. HAV infeksiyonu, gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada yaygın bir infeksiyondur. Hastalığın bildirimiminin tam yapılamaması, anikterik ve asemptomatik infeksiyonun fazla görülmesi nedeniyle tam bir insidans saptaması yapmak mümkün olamamaktadır. Kalabalık ortamlarla ve kötü hijyenle yakından ilgilidir. Gelişmiş ülkelerde HAV insidansının azalması; yüksek kalitede su temini, el temizliğinin iyi yapılması ve insan atıklarının gerekli şekilde yok edilmesi ile açıklanabilir. Birçok ülkede hastalığın insidansı konusunda gerçekçi veri yoktur. HAV prevalansı, yaş, sosyoekonomik durum ve gelişmişlik düzeyi ile paraleldir (6). Hijyen ve sanitasyon koşullarının düzelmesi vaka sayısını düşürürken, temas yaşını da yükseltmiştir (31, 32).

Dünyada Hepatit A epidemiyolojisi

Sosyoekonomik düzeyi düşük olan 5 yaşına kadar olan çocukların % 90'ından fazlası, gelişmekte olan ülkelere genç erişkinlerin % 90'ı Hepatit A infeksiyonu geçirmiştir (4). Gelişmiş ülkelere ise 15 yaşına kadar olan çocukların ancak % 10'u infeksiyonu almıştır, bazı ülkelere ise genç erişkinler HAV ile hiç karşılaşmamışlardır. 10 yaşına kadar çocuklarda anti HAV prevalansı % 80'in üzerinde bulunan ülkelere yüksek endemi, 25 yaşına kadar popülasyonda % 80'in üzerinde olanlar orta endemi ve 50 yaşın üzerindekiilerde % 80'in üzerinde olan bölgeler düşük endemi kuşağını oluştururlar (4).

Sosyoekonomik durum, temiz suya erişim ve sanitasyonla yüksek düzeyde ilişkilidir. Japonya, Avustralya, Yeni Zelanda, Kanada, Amerika Birleşik Devletleri ve çoğu Avrupa ülkesi düşük anti-HAV seroprevalansına sahiptir. Anti-HAV seroprevalansı pek çok Latin Amerika, Asya ve Orta Doğu ülkesinde yüksek olmasına rağmen ortalama seroprevalans oranlarında düşüş bildirilmektedir. Afrika'da yapılan araştırmalar anti-HAV oranlarında azalmaya işaret etmemektedir (6).

Amerika Birleşik Devletleri ve İskandinav ülkelerinin HAV için düşük endemik alanlar oldukları düşünülmektedir. Yerli İsveç halkının HAV'a maruz kalma oranı düşüktür ve yaş dekadları arasında değişiklik yoktur. Prevalans 1940'lı yıllarda doğanlarda % 6'dan 1950'den sonra doğanlarda % 2'ye azalmıştır (37, 38).

Avrupa'nın yedi gelişmiş ülkesini kapsayan bir çalışmada prevalans; Norveç'te % 17, İsveç'te % 13, İsviçre'de % 39, Hollanda'da % 52, Batı Almanya'da % 55, Fransa'da % 75, Yunanistan'da % 82 olarak tespit edilmiştir. Batı Avrupa'daki yüksek seroprevalans değerlerinin İtalya, Yunanistan ve Türkiye'den gelen işçilerin çocuklarından kaynaklandığı vurgulanmıştır (39).

Latin Amerika, Afrika ülkeleri, Akdeniz kıyısındaki ülkeler, Ortadoğu ve Uzakdoğu'da insidans yüksektir (31, 40, 41). Latin Amerika'da en büyük risk faktörleri su ve besinlerle ilişkilidir (40). En az 20 yılın üzerindeki HAV epidemiyolojisinin gözden geçirilmesi ile bütün Güneydoğu Asya ve Çin'de yüksekten ortaya ve ortadan düşüğe olmak üzere endemisitede değişiklik olduğu gösterilmiştir (31). Aynı zamanda aynı ülkelerin farklı bölgelerindeki prevalans oranlarında da varyasyonlar mevcuttur. Bu varyasyonlar yaşama standartlarının ve çevre sağlığının HAV prevalansı üzerindeki etkisini yansıtmaktadır (42).

Türkiye'de Hepatit A epidemiyolojisi

Türkiye, Hepatit A infeksiyonu açısından genel olarak orta düzeyde endemisiteye sahip bölge olarak değerlendirilmekle beraber endemisite coğrafi bölgelere ve sosyoekonomik duruma göre farklılıklar gösterebilmektedir (8). Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2005 yılı HAV morbidite hızı 12.8/100.000 ve mortalite hızı 0.03/1.000.000'dir (48). Ankara'da ise HAV infeksiyonu morbidite hızı 4.7/100.000'dir (49). Türkiye'de yaşa ve yöreye göre değişmek üzere viral hepatit A infeksiyonu seroprevalansı % 7,8 ile % 100 arasında değişen oranlarda gözlenmektedir (50). Gerek İstanbul'da gerekse endemisitenin yüksek olduğu Güneydoğu illerimizde hijyen koşulları iyi, sosyoekonomik durumu iyi olan ailelerde seroprevalansın ileri yaşlara kaydığı gösterilmektedir (51).

Ergönül ve arkadaşlarının (56) yaptıkları bir çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde yatan hastalarda; 1984-1992 yılları arasında HAV enfeksiyonu sıklığı % 17,1, 1994 - 1995 yılları arasında ise % 38,8 olarak saptanmış ve klinik seyirli hepatit A enfeksiyonunun arttığı vurgulanmıştır.

Sencan ve ark. (61) tarafından, 1999 Gölçük depremi sonrası 468 çocukta gerçekleştirilen bir çalışmada, Düzce'de % 44,4 ve Gölyaka'da % 68,8 seropozitiflik saptanmış ve seroprevalans endemik bölgelerden düşük fakat gelişmiş ülkelerden yüksek olarak bulunmuştur. Sanitasyon koşullarının iyileştirilmesinin, temiz suya erişimin ve temiz yiyecek sağlanmasının önemi vurgulanmıştır.

2.2.3. Bulaşma yolları

Genel olarak 4 geçiş yolu tespit edilmiştir (4, 21, 66, 71).

1-Kişiden kişiye: Geçiş genellikle aile içinde olduğu gibi, çok yakın temasla sınırlıdır. Özellikle küçük çocuklarda aile içi bulaşım sıklıkla olur. Çünkü enfeksiyon bu grupta genellikle sessizdir ve yetişkinlere göre çocuklar arasında hijyen daha düşüktür.

2-Besinler ve su yoluyla bulaşma: Özellikle gelişmekte olan ülkelerde kanalizasyon sistemlerinin yeterince düzenli olmaması ve su temininin uygun şekilde yapılamaması bu yolla bulaşmayı ön plana çıkarmaktadır. Kontamine su, pişmemiş yiyecekler veya piştikten sonra ellenen yiyecekler bulaştırıcıdır. Çiğ ya da az pişmiş kabuklu deniz ürünlerinin tüketimi enfeksiyon geçişinde önemli bir yoldur. Yine çiğ süt, portakal suyu gibi içecekler ve pasta, çilek, hamburger, krema, spagetti, salata gibi yiyecekler geçiş araçlarını teşkil eder (69). Kontamine sularda yüzmekle de geçiş mümkündür. Alaska'da bir kampta 20 kişinin enfekte olduğu bir salgın bildirilmiştir. Salgının, daha çok ortak kullanılan havuzun fekal kontaminasyonu sonucu olduğu tespit edilmiştir (72).

3-Parenteral yol ile bulaşma: Yapılan çalışmalarda HAV'ın çok ender de olsa kan transfüzyonu ile geçebileceği gösterilmiştir. Genel olarak HAV'ın kanla; sarılığın başlamasından 25 gün, serolojik olarak saptanmasından 14 - 21 gün önce ve

sarılıktan 3 - 7 gün sonra bulaşıcı olduğu kabul edilir. Kanda düşük HAV konsantrasyonu olması, taşıyıcılığın olmaması ve vireminin kısa sürmesi nedeniyle kan transfüzyonu ile geçiş azdır. Faktör VIII binlerce donörden alınan geniş plazma havuzlarından hazırlanıp, ısı veya çözücü deterjanlarla inaktive edilmektedir. Hepatit A rölatif olarak ısıya dayanıklıdır ve esansiyel lipid içermediği için, bu muameleler etkisiz kalmaktadır.

4-Prenatal geçiş: Viremik durumdaki anne kanı ile, plasenta ayrılması sırasında virüs fetal sirkülasyona geçebilmekte ya da bebek, anne dışkısı ile temas sonucu enfeksiyonu alabilmektedir (73). Genellikle anne-fetus için klinik iyi seyrederken, fetal asit, mekonyum peritonit ve doğumdan sonra da perfore distal ileum tespit edilen vakalar da bildirilmiştir.

5-Diğer geçiş yolları: Cinsel temas, viremi döneminde ve HAV'ın gaitada sekrete edildiği dönemlerde hijyen kurallarına uyulmadığında risk taşır. HAV tükürük ve nazofarengial sekresyonlardan izole edilmiş ve bu yolla bulaş da bildirilmiştir. Ülkemizde 39 akut viral hepatit A'lı hastada bulaş yolları araştırıldığında; % 53,9'unda bulaş yolu tespit edilemezken, hepatitli hasta ile temas % 12,8, yatılı okul ve misafirhanede kalma %10.2, kampta yaşama %7,7, dış çekimi %5,1, şüpheli enjeksiyon % 5,1, operasyon % 2,6 olarak bulunmuştur (26).

2.2.4. Risk Grupları (25 - 27, 66 - 70).

Hepatit A'nın görüldüğü modele göre risk grupları değişse de genel olarak bazı grupların konumları nedeniyle, hepatit A açısından yüksek riskli oldukları kabul edilir.

1-Eğitim birliklerinde kalabalık koşullarda yaşayan ve özellikle altyapısı yetersiz arazilerde eğitime çıkan askeri personel.

2-Entelektüel yetenekleri bozulmuş, özel bakıma gereksinim gösteren hastaları barındıran kurumlarda, hem hastalar hem de sağlık/bakım personeli.

3-Küçük çocukların gündüz bırakıldıkları yuva ve kreşlerde, hem personel hem de çocuklar.

4-Kanalizasyon işçileri.

5-Damar içi uyuşturucu bağımlıları.

6-Oral-anal seks ilişkilerinin yoğun olduğu eşcinsel gruplar.

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

2.2.5. Patogenez

Fekal - oral yolla bulaşan virüs, 2 - 7 haftalık bir inkübasyon dönemi geçirmektedir. Sarılık gelişiminden önce başlayan fekal virüs atılımı, HAV alındıktan sonraki 2 - 3 haftada artar ve klinik semptomlar ortaya çıkmaya başladığında maksimuma ulaşmış olur. Genellikle hepatit doruk noktasına geldiğinde, gaitada virüs bulunmaz. Klinik başlamadan hemen önce kısa süreli viremi oluşur. Vireminin paterni, fekal virüs atılım paterniyle paralellik gösterir. Bu yakın ilişki, vireminin kaynağının da büyük olasılıkla karaciğer olduğunun işaretidir (25, 27, 66).

Histopatolojik olarak hepatositlerde nekroz, mononükleer hücre infiltrasyonu, parankim hücre dejenerasyonu, Kuppfer hücrelerinde proliferasyon ve safra yollarında staz gözlenir. Bu bulguların hiçbiri hepatit A infeksiyonu için tanısal değildir. İnfeksiyon sırasında ortaya çıkan hücre infiltrasyonu virüsün doğrudan sitopatik etkisiyle değil, büyük olasılıkla immünolojik mekanizmalarla oluşmaktadır. Hepatosit nekrozundan hücresel immün cevap sorumlu tutulmaktadır. Hümorale immünite ise, daha çok, koruyuculuk sağlamada önemlidir (25-27). Karaciğerdeki bulgular, 8-12 haftada düzelmekle birlikte bu aralık 6-18 hafta arasında değişmektedir. Ancak konak direncinin düşük olduğu olgularda, özellikle ileri yaşlarda hepatik nekroz ilerleyerek fulminan bir gidiş gösterir, tam karaciğer yetmezliği ve ölüme sonuçlanabilir. Hepatit A infeksiyonu kronikleşmez (25, 27, 71).

2.2.6. Klinik

İnkübasyon periyodu

Hepatit A'nın inkübasyon periyodu 15 - 50 gün arasında değişmekle birlikte ortalama süre 28 gündür (74).

Klinik seyir

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

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

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

3. Klinik Hepatit A: Hastalığın ciddiyet derecesini etkileyen en önemli faktör yaştır. Hastalık daha çok adolesan yaşlarda ve erişkin dönemde semptomatik olur. İkterik veya anikterik olabilir. Enfeksiyon akut ateşli bir hastalık olarak belirir. Buna iştahsızlık, bulantı, kusma ve sarılık eşlik eder. Hastalığın ortalama süresi 7 - 14 gündür. Diğer organ sistemleri de hastalık süresince etkilenebilir. Bölgesel lenf nodlarında ve dalakta büyüme görülebilir. Kemik iliği orta derecede hipoplastik olabilir ve aplastik anemi görülebilir. Akut pankreatit ve miyokardit bildirilmiş, çok nadir olmakla beraber dolaşan immün komplekslere bağlı olarak nefrit, artrit, vaskülit ve kryoglobülinemi görülebilir. Çocuklarda genellikle asemptomatik veya hafif bulgularla seyreder. İleri yaş grubunda semptomlar artar ve daha ağırdır (19).

İnkübasyon periyodunu takiben prodromal dönem başlar. Şahıs hastalığın prodromal döneminde, klinik bulguların ortaya çıkmasından bir-iki hafta önce bulaştırıcıdır. Gaita ile atılan viral partiküller serum transaminazlarının yükseldiği döneme kadar devam eder ve bu dönemde çocukların çoğunun asemptomatik olduğu göz önüne alındığında toplum için ne denli bulaş kaynağı olabileceği anlaşılır. Sarılık başlangıcına kadar bir ile yedi gün nadiren daha uzun süre devam eden prodromal dönemde ateş, halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, miyalji, bulantı, kusma, kilo kaybı

olur. Bazı hastalarda yağlı yiyecekler bulantı hissine neden olur ve sigaraya karşı isteksizlik duyulur. Hastaların sigaraya karşı tiksinti duymaları prodromal döneme ait spesifik bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Özellikle çocuk hastalarda ishal, öksürük, nezle, artralji görülebilir. Bu semptomlar genellikle hastaların doktora başvurmalarını gerektirecek veya işten alıkoyacak kadar ciddi değildir (14).

Prodromal dönemin ardından idrar renginin koyulaşması ile başlayan ikterik dönem gelir. Hastalığın ilk spesifik bulgusu olan idrar rengindeki koyulaşmayı sıklıkla, soluk veya kül rengi dışkı, skleraların, cilt ve mukozal membranların sararması takip eder (75). Olguların % 50 - 80'inde hepatomegali saptanır. Karaciğer sert, kenarları düzenli ve bazen hassastır. Hastaların % 4 - 9'unda splenomegali ve lenfadenopati saptanır. Spider nevüs görülebilir ve genellikle konvelesan dönemde kaybolur. Kaşıntı kolestatizmin sık bir belirtisidir. Hastalığın başlangıcından iki-üç hafta sonra dışkı rengi normalleşir. Bu iyileşmenin iyi bir göstergesidir (5). Tipik akut viral hepatitli olgularda klinik iyileşme yaşa göre değişmekle beraber, belirtilerin ortaya çıkışından bir ile sekiz hafta kadar sonra olur. Biyokimyasal düzelme 3 - 16 hafta, histopatolojik iyileşme 6 - 18 hafta sonra olur. Hastaların tamamen iyileşmesi 6 - 12 ay sürebilir. Akut A hepatiti kronik karaciğer hastalığına sebep olmaz. Hepatit A seyrinde ekstrahepatik bulgular nadiren görülür. Ürtiker, kardiak tutulum, ensefalit, Guillain-Barre sendromu, kolesistit, akut pankreatit, interstisyel nefrit, aplastik veya hemolitik anemi, agranülositoz, trombositopenik purpura, pansitopeni, kriyoglobülinemi görülebilen klinik tablolarıdır (76). HAV infeksiyonunda ortalama % 7 civarında gözlenen atipik seyir üç şekilde tanımlanmıştır (77).

a) Kolestatik Hepatit: Uzamış sarılık, ateş, kaşıntı, ishal ve kilo kaybı ile karakterizedir. Bazı hastalarda transaminaz düzeyleri normale doğru inerken uzun süren bir sarılık periyodu ortaya çıkar. Bilirubin düzeyleri 12 - 29 mg/dl'ye kadar yükselebilir. Alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi genellikle 500 IU/L'nin altındadır. Karaciğer biyopsisinde sentrilobuler kolestatiz ve portal enflamasyon görülür. Kolestatik formun prognozu iyidir ve hastalar çoğunlukla iyileşirler. Kortikosteroidlerin kısa süreli uygulanmaları sonucu semptomlar azalır ve rezolüsyon hızlanır. Bu dönemdeki hastalar enfeksiyöz değildir (78).

b) Alevlenen veya uzamış akut Hepatit A: Vakaların % 3 ile % 20'sinde, klinik semptom ve bulguların tekrar görülmesi ve karaciğer enflamasyonunun biyokimyasal bulgularının tekrar gelişmesiyle akut ataktan bir ile dört ay sonra ortaya çıkan yineleme şeklindedir. Enfeksiyöz oldukları kabul edilir. Olayda immün mekanizmalarının rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak tüm vakaların kronik sekel bırakmaksızın, klinik ve biyokimyasal olarak bir yıl içinde iyileştiği gözlenmiştir (79).

c) Fulminan Hepatit: Hepatit A'nın ciddi bir komplikasyonudur ve karaciğer işlevlerinin birden ve ağır bir biçimde bozulması ya da karaciğer hücrelerinin yoğun nekrozunun bir belirtisi olup nadir görülür (80). Klinik tablonun ağırlaşması hastalığın başlangıcından itibaren iki hafta içinde oluşursa fulminan hepatit, iki-sekiz hafta içinde gelişirse subfulminan hepatit olarak tanımlanır. Fulminan hepatit klinikte sarılığın artışı, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, kanama diyatezi, hepatic ensefalopati ve komanın gelişimiyle karakterizedir. Başlangıçta ani ateş yükselmesi görülebilir, karaciğer boyutlarında hızlı bir küçülme, protrombin zamanında uzama, bilirubin düzeyi yükselirken transaminaz düzeylerinde düşme gözlenir. Karaciğer fonksiyonlarının bozulması ile histolojik olarak, sadece retikulum çatısı ve portal yollar kalacak şekilde, karaciğer parankiminin tamamen ve ani destrüksiyonu olur. Nadiren portal yolların yakınındaki bir grup hepatosit sağlam kalır. Bunlar da rejenerasyona işaret eder. Çok az enflamatuvar yanıt mevcuttur. Fulminan seyreden viral hepatitlerin % 10 - 20'sinden HAV sorumludur. İleri yaş, karaciğerde önceden var olan hastalıklar önemli risk faktörleridir. Mortalite % 50 kadardır (2, 5).

2.2.7. Tanı

Tanı; öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile konulur. Genel olarak orta derecede bir lökositoz (12000/ mm³'ün üstünde ise prognoz kötü olabilir), formülde lenfositoz, nadir olarak büyük, atipik mononükleer hücreler görülür. Bu hücreler, total lenfosit sayısının % 10'undan fazla değildir. Hemoglobin ve hematokrit değerleri, pıhtılaşma faktörleri fulminan gidişli hepatit dışında normaldir. Nadiren trombositopeni, agranülozit, pansitopeni ya da aplastik anemi görülebilir.

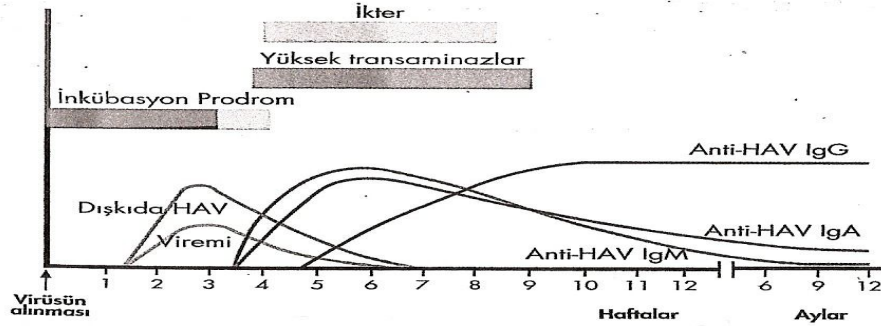
Kolestatik dönemde gaita akolik renktedir (20, 21, 26, 66, 71). Karaciğer hasarına bağlı olarak, serum bilirubin, aspartat aminotransferaz (AST) alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) düzeyleri artar. AST ve ALT düzeylerindeki yükselmeler prodromal dönemde başlar ve karaciğer hücre harabiyetinin oldukça duyarlı göstergeleridir (26, 81).

Hepatositlerde AST, mitokondri (% 80) ve sitozolde (% 20) bulunurken, ALT ise sadece sitozolde bulunur. Viral hepatitlerde hasar, daha çok sitoplazmik membrana yöneliktir. Ancak elektron mikroskopi çalışmaları, endoplazmik retikulum sisternalarında dilatasyon, mitokondri içi membranlarda ve glikojen kaybı da olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle virütik karaciğer hasarında her iki enzim de yükselir, ancak ALT'deki artış daha belirgindir. AST/ALT oranı "de Ritis oranı" olarak adlandırılır ve viral hepatitlerde <1'dir. Ancak 400 IU/L üzerindeki ALT değerleri, viral hepatitlerde AST/ALT oranından daha ayırt edici bir değerdir. Çünkü böyle yüksek değerler toksik hepatit dışında obstrüktif sarılık, kolanjit ve sirozda sık değildir (20, 21, 26, 66, 71). Transaminazlardaki artış, klinik belirtilerin başlamasından 3 - 10 gün sonra doruk düzeye yükselir. Serum ALT seviyeleri genellikle 400 - 2000 IU/L düzeylerindedir. ALP ve GGT genel olarak orta derecede yüksektir. Normalin iki katını aşan değerler kolestazla ilişkilidir (21, 71). Timidin kinaz enzimi, akut dönemde artmıştır, iyileşme döneminde ise hızla düşer. Total serum bilirubin düzeyi genellikle 10 mg/dl'nin altındadır. Ancak bazı olgularda daha yüksek değerler saptanabilir. Doruk düzeye 1 - 2 haftada ulaşır ve normal değerlere düşüş, genel olarak yavaştır. Çoğu olguda 6 haftayı bulur. Serum albümin düşüklüğü, tanı ve prognozu tahminde önemli olmakla birlikte yarılanma ömrü 2 - 3 hafta kadar olduğundan, seviyesindeki düşme geç anlaşılır. Yarı ömrü 2 gün olan ve karaciğerde sentezlenen, akut hepatitlerde belirgin azalma gösteren prealbümin, tanısal amaçlı kullanılabilir. Prealbümin değeri düşüklüğü, transaminazlardaki yükselme ile birlikte akut viral hepatitin önemli bulgularındandır. Protrombin zamanında aşırı uzamalar sık görülmez, varlığı ciddi bir sentez defektine işaret eder ve fulminan hepatit gelişiminin habercisi olabilir. Fulminan hepatitlerde Faktör V belirgin olarak düşer, fibrinojen düzeyinde azalmalar olabilir ve kan şekeri düzeyinde bozukluklar ile hipoglisemi gelişebilir (20, 21, 26, 27, 66, 82).

Hepatit A infeksiyonunun özgül tanısı, ya virüs veya antijenlerinin ya da antikor yanıtı varlığının gösterilmesi ile konur (21, 66, 71, 82).

HAV antijenlerini, serumda antikor oluşmadan önce, dışkıda veya karaciğerde göstermek mümkün ise de zor ve pahalı olmaları nedeniyle kullanılmamaktadır. Hastalığın ortaya çıkmasıyla serumda, HAV'a karşı virüse özgül antikorlar yükselmeye başlar. Anti-HAV IgM 2 - 4 haftada en yüksek düzeyine ulaşır ve 4 - 6 ay pozitif kalır. Akut hastalığın tanısında anti-HAV IgM pozitifliği yeterlidir. Bazı olgularda 12 aya dek pozitif saptanabilir. Relapsing hepatitli olgularda anti-HAV IgM kaybolduktan sonra serumda tekrar ortaya çıkabilir. Anti-HAV IgA, IgM antikorları ile birlikte saptanır ve 2 yıl içinde kaybolur. Anti-HAV IgG, infeksiyondan birkaç hafta sonra pozitifleşmeye başlar ve anti-HAV IgM titresinin düşme eğilimine girmesi ile düzeyi artar ve genellikle ömür boyu pozitif kalır (20, 21, 26, 71, 83).

HAV infeksiyonunun klinik ve laboratuvar seyri şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. HAV infeksiyonunun klinik ve laboratuvar bulgularının seyri

Son yıllarda daha spesifik olarak 3C proteinaz'a karşı oluşan antikorları ölçen ELISA'lar geliştirilmiştir. Böylece replikasyonun bir işareti olan, transaminazların yükselmesi ile birlikte ortaya çıkan 3C proteinaz varlığı gösterilebilmektedir. İnaktif aşı ya da Ig ile oluşan immunitede bu protein tespit edilemeyeceğinden dolayı doğal infeksiyonu ayırt ettirebilmektedir (26,27). İdrarda bilirubinüri ve ürobilinojenüri

tespit edilir, ikterik dönemde idrar çay rengini alır. Bazı hastalarda hafif mikroskobik hematüri ve minimal proteinüri saptanabilir (21, 26, 66).

Kolestatik dönemde gaita akoliktir, bazı hastalarda geçici ve hafif steatore görülebilir (21, 26, 66). Klinik materyal örneklerinden etkeni izole etmek, virüsün üreme hızının yavaş olmasından dolayı pratik bir yöntem değildir (26, 27).

2.2.8. Tedavi

HAV enfeksiyonu için spesifik, etkili bir tedavi yöntemi yoktur. Enfeksiyon kendi kendini sınırlayıcıdır. Hastalık belirtileri başladıktan sonra enfeksiyonun seyrini değiştirecek ilaç henüz mevcut değildir. Destek tedavisi yapılabilir. Hastaneye yatırımları genellikle gerekmez. Belirli aralıklarla çağrılarak izlenebilirler. Fulminan hepatit, koagülopati, ensefalopati gibi komplikasyonları bulunan, karın ağrısı ya da kusma ile birlikte inatçı bulantıları bulunan, bilirubin ya da transaminazları yüksek düzeyde bulunan hastalar hastaneye yatırılmalıdır (2, 5). Klinik olarak değeri kanıtlanmamış olmakla beraber, hastalara akut dönemde yatak istirahati önerilmektedir. Ancak genellikle mutlak yatak istirahati şeklinde değildir. Aşırı bedensel aktivite göstermeden günlük gereksinimlerini karşılayabilirler. Özel bir diyeti yoktur. Ancak çoğu hastada yağlı gıdalar bulantı ve kusma hissi uyandırdığından bu gıdalara karşı kendiliğinden isteksizlik vardır. Diyetle yeteri kadar protein ve kalori bulunmalıdır. Yağ, süt, yumurta kısıtlanmasına gerek olmadığı düşünülmektedir. Hastaların tolere edebileceği besinleri yemesine izin verilebilir. Ağızdan beslenemeyen hastalara intravenöz dengeli elektrolit ve glikoz içeren sıvılar verilebilir. Aşırı kusan hastalara anti-emetik olarak promethazine ya da metaclopramide verilebilir.

Protrombin zamanı akut viral hepatitli hastalarda fulminan seyir sırasında yükselebilir. Üç gün üst üste K vitamini intramuskuler yolla verilebilir. Kolestaza bağlı ise protrombin zamanı kısalabilir. B ve C gibi vitamin preparatları vermenin yararı gösterilememiştir. Özellikle karaciğerde metabolize olan ilaçlar başta olmak üzere zorunlu haller dışında ilaç ve alkol alınmaması önerilmektedir. Kolestazlı, uzamış olgular dışında kortikosteroidlerin yararı gösterilememiştir.

Virüse karşı geliştirilmiş bir anti-viral ajan hali hazırda bulunmamaktadır. Ursodeoxycholic asit kullanımının hastalığın seyrini etkilememesine rağmen, kolestatik belirtileri önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir (78, 84).

2.2.9. Korunma

a) Genel önlemler

Hastalığın etkin tedavisi olmadığı için korunma önlemleri önemlidir. Fekal - oral yolla bulaşma olduğu için, aile içi ve toplum içi bulaşın önlenmesinde hijyenik kurallara uyma, ellerin yıkanması, HAV enfeksiyonlu kişiye ait gaita ve kan bulaşmış eşyaların temizlenmesi, kanalizasyon artıklarının içme ve kullanma sularına karışmaması önemlidir (25, 27, 66). Virüsle bulaşmış eşyalar 5 dk. kaynatma ile veya 1 mg/litre konsantrasyonda olacak şekildeki çamaşır suyunda 30 dk. bekletilerek temizlenebilir. Virüsün inaktive edilmesi, gıdaların pişirilmesi ve temas edilen yüzeylerin dezenfekte edilmesi ile sağlanır. Gıdaların bir dakika süreyle en az 85°C de pişirilmesi, etkili bir inaktivasyon yöntemidir. İçme sularındaki klor konsantrasyonu hepatit A virüsünü inaktive etmede yeterlidir. El yıkama, hepatit A enfeksiyonunun önlenmesinde en etkili yöntemdir (26, 27, 66, 71).

Evde bakılan hepatit A hastalarının izole edilmesi gerekmez. Hastanede yatan hastalar ise gerekli hijyenik önlemler alınarak, servislerde yatırılır. İshali olan ya da dışkıyı tutamayan hastalar için personelin önlük ve eldiven kullanması önerilir. Eldiven giyilmesi el yıkama gerekliliğini ortadan kaldırmaz. Maske kullanımı gerekli değildir (26, 27).

Kreşlerde, okullarda ve kışlalarda aynı odayı ve tuvaleti paylaşanlar arasında enfeksiyonun yayılmasını önlemek zordur. En önemli sorun seronegatif çocuk bakıcıları ile ilişkilidir. HAV enfeksiyonunda risk, sağlık personeli için normal popülasyondan farklı değildir. İnfekte bebeklerden sağlık personeline bulaş % 15 - 18 oranlarında bildirilmiştir. Ancak özellikle çocuk servislerinde, enfeksiyonu geçirmemiş çocuklara bulaştırma açısından sağlık personeli dikkatli olmalıdır (26, 27, 85).

HAV infeksiyonunun yaygın olduğu ülkelere veya bölgelere giden duyarlı kişilere hijyenik koşullara dikkat etmeleri, çiğ ya da iyi pişmemiş kabuklu deniz ürünlerinden yememeleri önerilir. Son yıllarda gelişmiş ülkelerden böyle bölgelere gidenlere aşılama önerilmektedir (25, 27, 86).

b) İmmünizasyon

1. Pasif immünizasyon

Pasif immünizasyon için HAV'a karşı immünite geliştirmiş kişilerden elde edilen immun serum globulin (ISG) kullanılır. Soğuk etanol fraksiyon yöntemi ile hazırlanan ISG'ler, kanla bulaşabilir diğer virüsler açısından da güvenilir preparatlardır. ISG, hepatit A infeksiyonunu ya tamamen önler ya da semptomları hafifletir. Temas sonrası uygulandığında virüsün ikincil intrahepatik yayılımını ve viremiyi engeller. Böylece infekte hepatosit sayısı azalır. Temas öncesi veya inkübasyon süresi boyunca verildiğinde, klinik olarak hastalığın ortaya çıkışını önler. Hepatit A virüsü ile temastan 2 hafta önce ve temastan sonraki 2 hafta içinde verildiğinde koruyuculuk % 80 - 90'dır (25, 27, 66). ISG'nin olağan dozu 0.02 – 0.06 ml/kg intramüsküler tek dozdur, deltoid veya gluteal kas içine derin uygulanır. Yarılanma ömrü 14 - 21 gün olup, koruyuculuğu 2 - 6 ay sürer. ISG preparatı %16'lık solüsyonun 1ml'sinde 160 mg antikör içerir. Virüsle temastan önce, kısa süreli temas için 0.02 ml/kg, uzun süreli temas için 0.06 ml/kg dozda önerilir. Temastan sonra ise bütün yaş gruplarında önerilen doz 0.02 ml/kg'dır. Erişkinlerde maksimum 5 ml, 2 yaşın altındaki çocuklarda ise maksimum 3 ml yapılır (25, 27). Temastan en az bir ay önce 1 doz hepatit A aşısı yapılmış olanlara ISG verilmesi gerekmez. ISG, hepatit A aşısı ile aynı zamanda farklı anatomik bölgelerden verilebilir (aşı ile istenilen koruyuculuk sağlanana kadar olan süre ISG ile kapatılmaya çalışılır). ISG, oral polio aşısına ve genelde inaktif aşılarla immün yanıtı bozmaz. ISG, canlı attenüe aşılarla (kızamık, kabakulak, kızamıkçık, suçiçeği gibi) immün yanıtı bozabilir. Hepatit A profilaksisi için ISG verildikten sonra canlı attenüe aşıların uygulanması en az 5 ay süre ile ertelenmelidir. Canlı aşı uygulandıktan sonraki 2 hafta içinde (suçiçeği aşısı için 3 hafta) ISG uygulanmasının

yararı aşının yararından çok olmadıkça ISG uygulanmamalıdır. Bu durumda ISG verildikten en az 5 ay sonra aşı tekrarlanmalıdır. ISG intravenöz uygulanmamalıdır.

İntravenöz immünglobulin (IVIG) 400 mg/kg dozunda uygulandığında 6 ay koruyucudur. Ancak IVIG preparatları ve hatta aynı preparatın farklı lotlarındaki anti-HAV titresinin farklı olma ihtimali vardır. HAV enfeksiyonu geçirme olasılığı yüksek popülasyondan elde edilen preparatlarda daha yüksek koruyuculuk vardır. ISG'nin ciddi yan etkisi nadirdir. IgA eksikliği olanlarda anaflaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu kişilere ISG uygulanmamalıdır (12).

Hepatit A bulaşımının engellenmesi için ISG uygulaması önerilenler (25, 27)

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

2. Aktif immünizasyon

İnfeksiyöz virüsün veya onun komponentlerinin insana verilerek, aktif immün cevabın uyarılması ile antikor üretimi oluşturulmaya çalışılır. Günümüze kadar, inaktif, attenüe ve kombine aşılar olmak üzere 7 tip aşı geliştirilmiştir (26, 27, 87).

İnaktif aşılar: Formalinle inaktive edilmiş ve immünojenitelerini arttırmak için alüminyum hidroksitle adsorbe edilmiştir. HAV ile infekte insan fibroblast diploid hücre kültürlerinden pürifiye edilen viral antijenler içerirler. İnaktif hepatit A

aşısının antikor üretiminin dışında, HAV spesifik T hücre proliferasyonunu ve gamma interferon üretimini de sağladığı tespit edilmiştir.

Günümüze kadar geliştirilmiş 5 çeşit inaktive hepatit A aşısı vardır. Bunlar Havrix (Smith Kleim Beacham), Vaqta (Merck), Avaxim (Pasteur), Epaxal (Swiss serum and Vaccine Institute) ve Japonya’da Japanese Chemo Sero Therapeutic Research Institute tarafından geliştirilmiş alüminyum hidroksit içermeyen bir aşıdır (26, 27, 87, 88). Türkiye’de bunlardan ilk üçü, yani Havrix, Vaqta ve Avaxim bulunmaktadır. İlk iki aşının çocuk ve erişkin dozları farklıdır. Avaxim ise her iki gruba da aynı dozda uygulanır. Aşılar 2 yaşından sonra yapılır. Anneden geçen antikorlar ilk iki yaş içerisinde koruyucudur (21, 26).

Tablo II. Ticari olarak bulunan inaktive hepatit A virüs aşıları (global) (89).

	Havrix	Vaqta	Epaxal Berna	Avaxim
İmalatçı	Smith Kline Beecham	Merck	Berna	Pasteur Merieux
Formaldehit ile inaktivasyon	Var	Var	Var	Var
Soy	HM-175	CR326F	RG-SB	GBM
Hücre soyu	MRC-5	MRC-5	MRC-5	MRC-5
Virosomal	Yok	Yok	Var	Yok
İki dozlu şema	0, 6 -12 ay	0, 6 ay	0, 12 ay	0, 6 ay
ABD’de lisans	Var	Var	Yok	Var

Tablo III. İnaktif Hepatit A aşıları dozları ve uygulama şeması verilmiştir.

Aşının Adı	Yaş	Doz	Volum (ml)	Doz Sayısı	Uygulama Aralığı (ay)
Havrix	2-18 yaş	720 EU	0,5	2	0 ve 6-12
Havrix	19 yaş üzeri	1440 EU	1	2	0 ve 6-12
Vaқта	2-18 yaş	25 U	0,5	2	0 ve 6-12
Vaқта	19 yaş üzeri	50 U	1	2	0 ve 6-12
Avaxim	2 yaş üzeri	160 U	0,5	2	0 ve 6-12

EU: Enzyme linked immunoassay Unite, U: Antijen Unites (her bir antijen ünitesi yaklaşık 1 mg viral protein içerir.)

Bu aşılar yukarıdaki şema ve dozda uygulandığı takdirde benzer immunité gösterirler (90, 91). Aşılardan sonra serumda HAV antikorları immünoassay yöntemle ölçülebilir. Antikor titresini mililitrede mili-internasyonal ünite (mIU) olarak ifade edilir ve 20 mIU/ml üzerindeki konsantrasyonlar koruyucu olarak yorumlanır (26, 27).

İnaktif hepatit A aşıları 2 - 8°C'de tutulmalı, dondurulmamalı, ışıktan korunmalı, dilüe edilmemeli, diğér aşılarla aynı şırıngada verilmemelidir. Deltoid kasa derin intramusküler uygulanır. Hepatit A aşısı, ayrı enjektörlerle ayrı yerlere enjekte edilmek kaydıyla diğér bütün aşılarla beraber uygulanabilir. Aşılamaya, başlanan aşıyla devam edilmelidir. Hepatit A aşısının enjeksiyon yerinde hafif ağrı, kızarıklık ve ateş dışında komplikasyonu yoktur. Aşı, anneden geçen antikorlarla interaksiyon yapabileceği için 2 yaşın altındakilere önerilmemektedir, ancak yapıldığı takdirde herhangi bir yan etkisi yoktur. Yapılan bir çalışmada, antiHAV negatif annelerden doğan çocukların yaşamlarının ilk iki yılı içinde aşılarnmaları önerilmektedir. Dozlar tamamlandığında aşıların koruyuculuğu % 100 saptanmıştır (26, 27, 66, 92, 93, 94, 95).

Aşılama öncesi çocukluk yaş gruplarında HAV için antikor tayini genellikle önerilmemektedir. Bölgelere göre değışmekle birlikte yaş ilerledikçe aşı

uygulanacaklarda antikor bakılması, kar-zarar açısından karlı bulunmaktadır (27, 96). Aşı yapıldıktan sonra antikor titrasyonunun rutin olarak bakılmasına gerek yoktur. Ancak bağışıklık sistemi bozuk hastalarda, alışılmış dozlarla yeterli düzeylerde antikor oluşmayabilir. Bu hastalarda antikor titrelerine bakılarak, doz tekrarı önerilmektedir (12, 27).

HAV aşısının önerildiği durumlar (25, 26, 27, 87, 97, 98):

1. Gelişmekte olan bölgelere seyahat edenlere:

3 aydan daha uzun ve sık sık seyahat edenlere,

Askeri ve diplomatik personele

2. Ciddi seyredebileceğinden dolayı kronik karaciğer hastalarına,

3. Sık sık Faktör VIII alan hemofili hastalarına (ancak, aşı subkutan yapılmalı, aşılama öncesi kontrol yapılabilir),

4. Uyuşturucu kullananlara,

5. Laboratuvarında direkt virüsle çalışan personele,

6. Salgınlar sırasında mental olarak zayıf kişilere,

7. Çocuk bakım merkezlerinde çalışan personele,

8. Homoseksüellere,

9. Hijyen uyumunun zayıf olduğu temizlik işçileri ve gıda işlerinde çalışanlara,

10. Sağlık personeline.

Hepatit A ile temas sonrası profilaksi:

Hepatit A hastası ile aynı evde yaşayanlara ve seksüel temasta bulunanlara 2 hafta içinde markerlarına bakılmaksızın ISG uygulanır. Doğumdan 2 hafta öncesinde

ve doğumdan sonra 1 hafta içinde hepatit A infeksiyonu bulguları gösteren annelerin bebeklerine 2 hafta içinde 0,02 ml/kg dozda ISG yapılır. Kreşlerde ve bakımevlerinde HAV infeksiyonu geçirenlerle temas eden ve aşılanmamış 2 yaşın üstündekilere 0,02 ml/kg dozda ISG yapılır. Hastanelerde çalışanlara HAV infeksiyonu salgınları sırasında, aşılanmamışlar ise temas sonrası 2 hafta içinde 0,02 ml/kg dozda ISG yapılır (26, 27, 99).

Attanüe Aşılar: Hepatit A profilaksisinde attanüe aşılarla ilgili çalışmalar sürmektedir. Bu aşılar özellikle Çin'de yaygın kullanım alanı bulmuştur. Yapılan bir çalışmada attenüe aşının tek doz kullanımı, immünite süresinin uzunluğu ve düşük ürün maliyeti nedeniyle üstünlüklerinin bulunduğu belirtilmiştir (21). Güvenli ve etkili attenüe HAV aşısının geliştirilmesi, konak ve virüs arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasına bağlıdır (21, 26).

Kombine Aşılar: Smith Klein Biologicals firması tarafından hepatit A ve hepatit B aşılarını içeren Twinrix adlı kombine aşı çıkarılmıştır. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda kombine veya tek tek A ve B aşılamaından sonra kombine aşının daha iyi tolare edilebildiği ve daha yüksek antikor oluşturduğu tespit edilmiştir (26).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Kapsamı

Çalışmamız, prospektif olarak 29.09.2011 - 04.10.2011 tarihleri arasında Diyarbakır ilinin sosyoekonomik yapısını yansıtacak şekilde seçilmiş farklı bölgelerdeki ilköğretim okullarında okumakta olan 7 - 14 yaş arasındaki 600 çocuk üzerinde yapılmıştır. Çalışma kapsamındaki çocuklar rastgele seçilmiş olup sosyoekonomik düzeylere göre yakın sayılarda örnekleme yapılmıştır.

3.2 Evren Ve Örneklem

Bu araştırma, Dicle Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü 11-TF-03 nolu projesidir. Araştırmanın hangi ilköğretim okullarında yapılacağına karar vermeden önce Diyarbakır Valiliği, Diyarbakır İl Sağlık Müdürlüğü ve Diyarbakır İl Milli Eğitim Müdürlüğü'nden resmi izinler alındı ve İl Milli Eğitim Müdürlüğü ile yapılan görüşme sonucu müdürlüğünde önerisiyle sosyoekonomik açıdan üst, orta ve alt düzeye ait olduğu bilinen Diyarbakır il merkezinde üç farklı ilçeden üç okul belirlenip araştırma kapsamına alınmıştır. Her okuldan 200 öğrenci çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm sınıflarda homojenitenin sağlanması için her şubeden 25 öğrenci (1. sınıf - 8. sınıflar arasında) toplamda 8 şubeden 200 öğrenci olacak şekilde rastgele sayılar tablosuna göre öğrenciler belirlenmiştir. Etik kural gereği 19-26 Eylül 2011 tarihlerinde öğrenci velilerinden araştırma için onayları istendi. Velilerden 600 öğrenci için onay alınmıştır. Araştırma için 600 öğrenciye anket formu uygulanmış ve serolojik inceleme için kan örneği alınmıştır.

3.3 Araştırma Uygulaması

Araştırma; literatür taraması, anket formlarının oluşturulması, gerekli izinlerin alınması, ekip oluşturulması, malzeme temini gibi ön hazırlıklar tamamlandıktan sonra iki ana aşamada yürütülmüştür. Araştırmanın yürütülmesinde Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (D.Ü.T.F.) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndan bir öğretim üyesi, D.Ü.T.F. Mikrobiyoloji A.D.'dan bir öğretim üyesi,

D.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.'dan bir öğretim üyesi ve D.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndan 2 araştırma görevlisi ile 2 hemşire görev almıştır.

Araştırmanın birinci aşaması; 13 - 16 Eylül 2011 tarihleri arasında araştırmanın yapılacağı okullar ziyaret edilerek okul yöneticileri ile tanışılmış, araştırmanın amacı ve uygulamalar konusunda bilgi verilerek görüş birliğine varılmıştır. 19 - 26 Eylül 2011 tarihleri arasında yapılan ikinci ziyarette, velilere öğrenciler tarafından iletmek üzere, veli onam formu ve anket formu sınıf öğretmenlerine teslim edilmiştir. Veli onam formu olan ve ankete cevap veren 600 öğrencinin belirlenmesinden sonra araştırma ekibi okula tekrar giderek öğrencilerden kan örneği almışlardır.

Kan örneği alma işleminde; küçük sınıflardan başlanarak, öğrenciler sıra ile önceden hazırlanan iki odaya alınmış, öğrenci bekletilmeden enjeksiyon güvenliği kurallarına uygun şekilde, vacutainer uyumlu biyokimya tüpüne genellikle sol antekübital bölgeden *vena medianacubiti* aracılığı ile vacutainer iğne ucu kullanılarak ~3 - 4 cc venöz kan örneği alımı gerçekleştirilmiştir. Biyokimya tüpüne öğrencinin adı, soyadı, sınıfı ve şubesi yazılmıştır. Kan örnekleri aynı gün santrifüj edilerek serumlar ayrılmış ve serumlar çalışma gününe kadar saklanacağı -80°C derin dondurucuya kaldırılmıştır. Kan alma işlemleri 29.9.2011 - 04.10.2011 tarihleri arasında ve mesai saatleri içerisinde tamamlanmıştır.

3.4 Araştırmada Kullanılan Araç Gereç

Bu bölümde araştırma sırasında kullanılan araç ve gereçler, bilgi toplama araçları ile diğer araç ve gereçler başlıkları altında sunulmuştur.

3.4.1 Bilgi toplama araçları

Araştırmaya katılıp katılmamaya karar verilmesini sağlamak amacıyla geliştirilen velilere hitaben yazılmış bir sayfalık araştırmanın konu, kapsam, önem ve çalışma şeklinin belirtildiği çocuğun, velinin ve araştırıcının adı ve soyadının olduğu veli ve araştırıcı imzası için yer ayrılmış bir onam form kullanıldı. Katılım izni verilen öğrencilerin velileri tarafından araştırmada bilgi toplama aracı olarak kullanılan anket formu doldurulmuştur.

3.4.2 Diğer araç ve gereç

Araştırmada kan örneği alımı amacı ile % 70'lik alkol, pamuk, turnike, vacutainer uyumlu kuru biyokimya tüpü, vacutainer iğnesi kullanılmıştır. Kanın serum kısmının ayrılmasını sağlamak amacı ile D.Ü.T.F. Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı'na ait santrifüj aleti kullanılmıştır. Ayrılan serumların laboratuvar çalışmasının yapılacağı zamana kadar saklanması amacıyla D.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'na ait -80 °C'lik derin dondurucu kullanılmıştır.

3.5 Laboratuvar Çalışması

Laboratuvar serolojik çalışma kit alım prosedürlerinin tamamlanmasından sonra Kasım 2011 tarihinde D.Ü.T.F. Merkez Laboratuvarı'nda yetkili kişi tarafından, anti-HAV total serolojileri, aynı öğrencilere ait -80°C derin dondurucuda saklanan serum örnekleri çalışmaya başlamadan yaklaşık 30 dakika önce gruplar halinde oda ısısına çıkarılarak çözümleri sağlanmış ve ardından anti-HAV total serolojileri kullanılan laboratuvar yöntemi prosedürlerine uygun olarak çalışılmış ve kayıt altına alınmıştır.

3.5.1 Araştırmada Kullanılan Laboratuvar Yöntemi

Çözülen serumlar iki saat içinde ROCHE marka COBAS E 601 cihazı kullanılarak Electro Chemilluminescence immunoassay "ECLIA" (elektro kemilüminesans immünolojik test) Elecsys ve cobas e immünolojik test yöntemi ile Anti-HAV Total antibodies (IgM + IgG) to the hepatitis A virus bakıldı. Cobas marka Elecsys Anti-HAV reaktif kiti kullanıldı. Üretici firma önerileri doğrultusunda çalışılarak IU/L cinsinden elde edilen ölçüm sonuçlarına göre 20 IU/L ve üzeri anti-HAV Total seropozitif olarak değerlendirilirken 20 IU/L'den daha küçük değerler seronegatif olarak değerlendirilmiştir.

3.6 Araştırmada Etik Kurul İzni

Araştırma; 09.05.2011 tarih ve 126 sayılı etik kurul kararı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Komite'si tarafından onay verilmiştir.

3.7 Araştırmada Verilerin Analizi

Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma (SD) değerleri ile gösterildi. Kesikli değişkenler çapraz tablolar haline dönüştürülerek Yates düzeltilmeli Khi-Kare testi ile analiz edildi. Verilerin normal dağımı varsayımı Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. Değişkenlere ait ortalama değerler Student's t testi ile analiz edildi.

Hipotezler ift yönlü olup, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı.

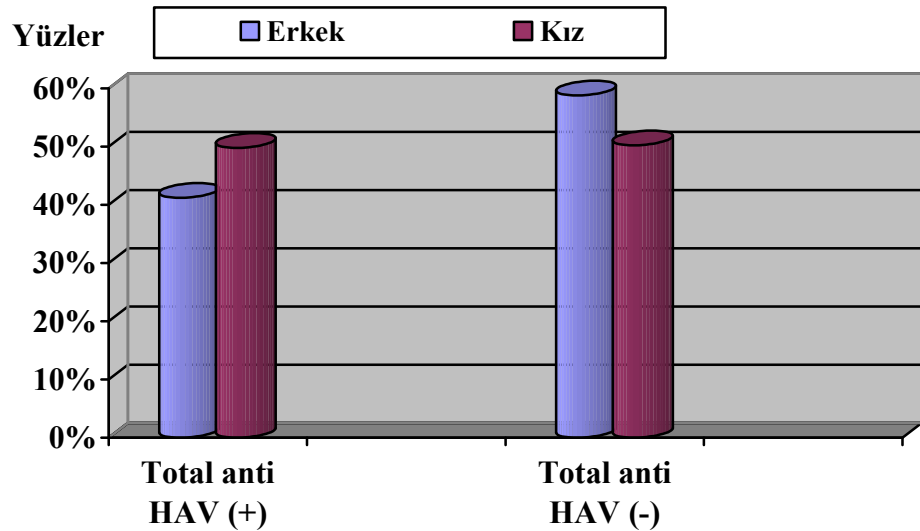
IV. BULGULAR

Çalışmaya katılan 600 çocuğun 291'i (% 48,5) erkek, 309'u (% 51,5) kız ve ortalama yaşları 10,5 yaş (alt 7 yaş, üst 14 yaş) idi. Çalışmaya katılan çocukların % 45,7'sinde total anti-HAV pozitif olarak saptandı. Erkek çocuklarında anti-HAV seropozitifliği % 41,2 iken, kız çocuklarında bu oran % 49,8 idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,042$), (Tablo 4).

Tablo IV. Cinsiyet ile total anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

		Anti HAV		Toplam	
		Negatif	Pozitif	Kişi sayısı	
Cinsiyet	Erkek	Kişi sayısı	171	120	291
		%	% 58,8	% 41,2	% 100
	Kız	Kişi sayısı	155	154	309
		%	% 50,2	% 49,8	% 100
Toplam		Kişi sayısı	326	274	600
		%	% 54,3	% 45,7	% 100

$$\chi^2=4,128 \quad p=0,042$$



Grafik I. Cinsiyetlere göre total anti-HAV dağılımı

Anti-HAV seropozitifliği her yaş grubunda ayrı incelendi. 7 yaş, 8 yaş, 9 yaş, 10 yaş, 11 yaş, 12 yaş, 13 yaş, 14 yaş. Yaş artıkça anti-HAV seropozitifliğinin de arttığı görüldü, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 5).

Tablo V. Yaş ile total anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

		Anti HAV		Toplam	
		Negatif	Pozitif	Kişi sayısı	
Yaş	7	Kişi sayısı	65	10	75
		%	% 86,7	% 13,3	% 100
	8	Kişi sayısı	58	18	76
		%	% 76,3	% 23,7	% 100
	9	Kişi sayısı	46	27	73
		%	% 63,0	% 37,0	% 100
	10	Kişi sayısı	42	33	75
		%	% 56,0	% 44,0	% 100
	11	Kişi sayısı	41	36	77
		%	% 53,2	% 46,8	% 100
	12	Kişi sayısı	29	44	73
		%	% 39,7	% 60,3	% 100
	13	Kişi sayısı	25	50	75
		%	% 33,3	% 66,7	% 100
	14	Kişi sayısı	20	56	76
		%	% 26,3	% 73,7	% 100
Toplam		Kişi sayısı	326	274	600
		%	% 54,3	% 45,7	% 100

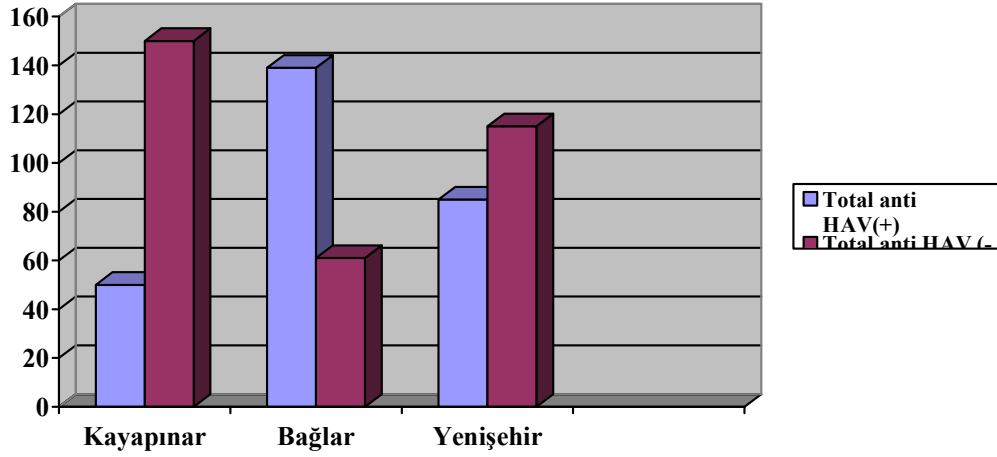
$$\chi^2=92,391 \text{ p}=0,000$$

Yerleşim yerine göre bakıldığında 3 farklı ilçeden 3 farklı okul çalışmaya alındı. Her okuldan 200 öğrenci toplam da 600 öğrenci ile çalışma yapıldı. Kayapınar bölgesinde seropozitiflik düşüktü. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 6).

Tablo VI. Yerleşim yeri ile total anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

			Anti HAV		Toplam
			Negatif	Pozitif	Kişi sayısı
Adres	Bağlar	Kişi sayısı	61	139	200
		%	% 30,5	% 69,5	% 100
	Yenişehir	Kişi sayısı	115	85	200
		%	% 57,5	% 42,5	% 100
	Kayapınar	Kişi sayısı	150	50	200
		%	% 75,0	% 25,0	% 100
Toplam		Kişi sayısı	326	274	600
		%	% 54,3	% 45,7	% 100

$$\chi^2=81,022 \text{ p}=0,000$$



Grafik II. Yerleşim yeri bölgesine göre total anti-HAV dağılımı.

Annesi okur-yazar olmayan çocuklarda anti-HAV seropozitifliği % 67,4, ilkokul mezunu olanlarda % 50,3, ortaokul mezunu olanlarda, % 34,7 lise mezunu olanlarda % 25,0 ve üniversite mezunu olanlarda % 24,3 bulundu. Annelerin eğitim düzeyi arttıkça, çocuklarda seropozitifliğin belirgin düzeyde azaldığı saptandı. Anti-HAV seropozitiflikleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 7).

Tablo VII. Anne eğitimi ile total anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

			Anti HAV		Toplam
			Negatif	Pozitif	Kişi sayısı
Anne eğitimi	Okur-yazar değil	Kişi sayısı	62	128	190
		%	%32,6	%67,4	%100
	İlkokul mezunu	Kişi sayısı	73	74	147
		%	%49,7	%50,3	%100
	Ortaokul mezunu	Kişi sayısı	47	25	72
		%	%65,3	%34,7	%100
	Lise mezunu	Kişi sayısı	60	20	80
		%	%75,0	%25,0	%100
	Üniversite mezunu	Kişi sayısı	84	27	111
		%	%75,7	%24,3	%100
Toplam		Kişi sayısı	326	274	600
		%	%54,3	%45,7	%100

$$\chi^2=74,982 \text{ p}=0,000$$

Babası okur-yazar olmayan çocuklarda anti-HAV seropozitifliği % 76,0, ilkokul mezunu olanlarda % 64,3, ortaokul mezunu olanlarda % 42,7, lise mezunu olanlarda % 33,7 ve üniversite mezunu olanlarda % 24,8 bulundu. Babaların eğitim düzeyi arttıkça, çocuklarda seropozitifliğin belirgin düzeyde azaldığı saptandı. Anti-HAV seropozitiflikleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 8).

Tablo VIII. Baba eğitimi ile total anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

		Anti HAV		Toplam	
		Negatif	Pozitif	Kişi sayısı	
Baba eğitimi	Okur-yazar değil	Kişi sayısı	12	38	50
		%	% 24,0	% 76,0	% 100
	İlkokul mezunu	Kişi sayısı	66	119	185
		%	% 35,7	% 64,3	% 100
	Ortaokul mezunu	Kişi sayısı	55	41	96
		%	% 57,3	% 42,7	% 100
	Lise mezunu	Kişi sayısı	69	35	104
		%	% 66,3	% 33,7	% 100
	Üniversite mezunu	Kişi sayısı	124	41	165
		%	% 75,2	% 24,8	% 100
Toplam		Kişi sayısı	326	274	600
		%	% 54,3	% 45,7	% 100

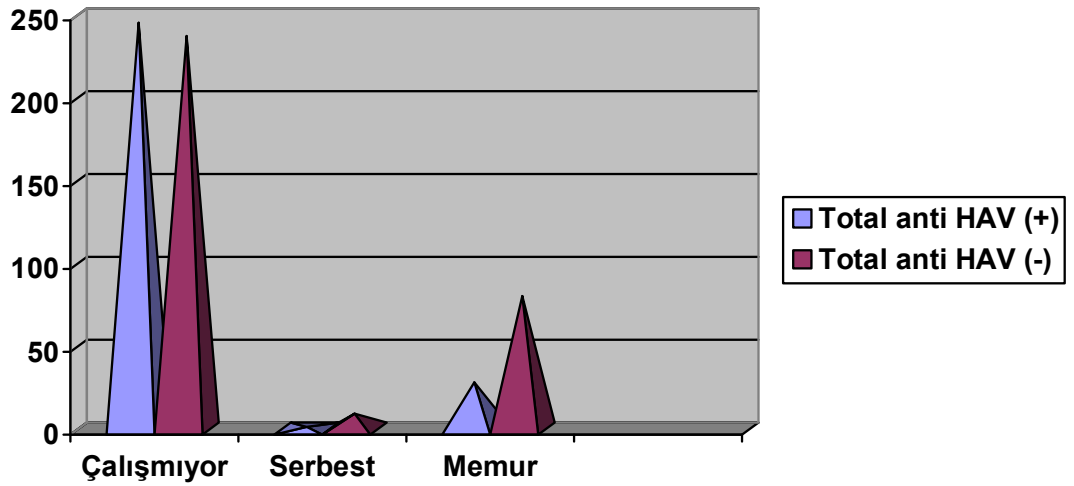
$$\chi^2=79,704 \text{ p}=0,000$$

Annesi çalışmayan ev hanımı olan çocuklarda anti-HAV seropozitifliği % 50,8 iken, anneleri memur olarak çalışanlarda seropozitiflik % 25,9 idi. Anti-HAV seropozitiflikleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 9).

Tablo IX. Anne mesleği ile total anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

		Anti HAV		Toplam	
		Negatif	Pozitif	Kişi sayısı	
Anne mesleği	Çalışmıyor	Kişi sayısı	237	245	482
		%	% 49,2	% 50,8	% 100
	Serbest meslek	Kişi sayısı	9	1	10
		%	% 90,0	% 10,0	% 100
	Memur	Kişi sayısı	80	28	108
		%	% 74,1	% 25,9	% 100
Toplam		Kişi sayısı	326	274	600
		%	% 54,3	% 45,7	% 100

$$\chi^2=27,268 \text{ p}=0,000$$



Grafik III. Anne mesleği ile total anti-HAV arasındaki dağılım.

Babası çalışmayan çocuklarda anti-HAV seropozitifliği % 77,9 iken, babaları serbest meslek olarak çalışanlarda seropozitiflik % 46,6, memur olarak çalışanlarda % 29,5 idi. Anti-HAV seropozitiflikleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 10).

Tablo X. Baba mesleği ile total anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

		Anti HAV		Toplam	
		Negatif	Pozitif	Kişi sayısı	
Baba mesleği	Çalışmıyor	Kişi sayısı	17	60	77
		%	% 22,1	% 77,9	% 100
	Serbest meslek	Kişi sayısı	187	163	350
		%	% 53,4	% 46,6	% 100
	Memur	Kişi sayısı	122	51	173
		%	% 70,5	% 29,5	% 100
Toplam		Kişi sayısı	326	274	600
		%	% 54,3	% 45,7	% 100

$$\chi^2 = 50,671 \quad p = 0,000$$

Evdeki toplam nüfus ile anti-HAV seropozitifliği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde üç kişi olan ailelerde seropozitiflik % 0 iken dört kişi, beş kişi, altı kişi, yedi kişi, sekiz kişi ve dokuz kişi olanlarda sırasıyla % 26,1, % 34,0, % 52,0, % 65,0, % 75,5, % 69,0 bulundu. Evde yaşayan kişi sayısı arttıkça anti-HAV

seropozitifliği arttığı görüldü, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 11).

Tablo XI. Evdeki toplam nüfus ile total anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

		Anti HAV		Toplam	
		Negatif	Pozitif	Kişi sayısı	
Evdeki toplam nüfus	3	Kişi sayısı	21	0	21
		%	% 100	% 0	% 100
	4	Kişi sayısı	99	35	134
		%	% 73,9	% 26,1	% 100
	5	Kişi sayısı	101	52	153
		%	% 66,0	% 34,0	% 100
	6	Kişi sayısı	47	51	98
		%	% 48,0	% 52,0	% 100
	7	Kişi sayısı	28	52	80
		%	% 35,0	% 65,0	% 100
	8	Kişi sayısı	12	37	49
		%	% 24,5	% 75,5	% 100
	9	Kişi sayısı	9	20	29
		%	% 31,0	% 69,0	% 100
	10	Kişi sayısı	6	9	15
		%	% 40,0	% 60,0	% 100
	11	Kişi sayısı	2	12	14
		%	% 14,3	% 85,7	% 100
	12	Kişi sayısı	0	5	5
		%	% ,0	% 100	% 100
	13	Kişi sayısı	1	1	2
		%	% 50,0	% 50,0	% 100
Toplam		Kişi sayısı	326	274	600
		%	% 54,3	% 45,7	% 100

$$\chi^2=100,542 \text{ p}=0,000$$

Kardeş sayısı ile anti-HAV seropozitifliği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde kardeşi olmayan çocuklarda seropozitiflik % 0 iken bir, iki, üç, dört, beş, altı ve yedi kardeşi olanlarda sırasıyla seropozitiflik % 27,2, % 33,3, % 53,3, % 63,2, % 83,7, % 64,3, % 58,3 bulundu. Evde yaşayan kişi sayısı arttıkça anti-

HAV seropozitifliği arttığı görüldü, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001) (Tablo 12).

Tablo XII. Kardeş sayısı ile total anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

		Anti HAV		Toplam	
		Negatif	Pozitif	Kişi sayısı	
Kardeş sayısı	0	Kişi sayısı	21	0	21
		%	% 100	% 0	% 100
	1	Kişi sayısı	99	37	136
		%	% 72,8	% 27,2	% 100
	2	Kişi sayısı	100	50	150
		%	% 66,7	% 33,3	% 100
	3	Kişi sayısı	50	57	107
		%	% 46,7	% 53,3	% 100
	4	Kişi sayısı	28	48	76
		%	% 36,8	% 63,2	% 100
	5	Kişi sayısı	7	36	43
		%	% 16,3	% 83,7	% 100
	6	Kişi sayısı	10	18	28
		%	% 35,7	% 64,3	% 100
	7	Kişi sayısı	5	7	12
		%	% 41,7	% 58,3	% 100
	8	Kişi sayısı	4	12	16
		%	% 25,0	% 75,0	% 100
	9	Kişi sayısı	0	8	8
		%	% 0	% 100,0	% 100
	10	Kişi sayısı	1	1	2
		%	% 50,0	% 50,0	% 100
	11	Kişi sayısı	1	0	1
		%	% 100	% 0	% 100
Toplam		Kişi sayısı	326	274	600
		%	% 54,3	% 45,7	% 100

$$\chi^2=103,097 \text{ p}=0,000$$

Evdeki oda sayısı ile anti-HAV seropozitifliği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, oda sayısı 1 olan ailelerin çocuklarında seropozitiflik % 66,7, oda sayısı 2 ve 3 olan çocuklarda seropozitiflik % 66,0 iken, oda sayısı 4 ve 5 olanlarda sırasıyla % 28,2, % 27,3 bulunmuştur. Kişi başına düşen oda sayısının azalması anti-HAV seropozitifliği artırdığı saptandı, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p<0.001) (Tablo 13).

Tablo XIII. Evdeki oda sayısı ile total anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

		Anti HAV		Toplam	
		Negatif	Pozitif	Kişi sayısı	
Evdeki oda sayısı	1	Kişi sayısı	1	2	3
		%	% 33,3	% 66,7	% 100
	2	Kişi sayısı	50	97	147
		%	% 34,0	% 66,0	% 100
	3	Kişi sayısı	45	87	132
		%	% 34,1	% 65,9	% 100
	4	Kişi sayısı	135	53	188
		%	% 71,8	% 28,2	% 100
	5	Kişi sayısı	80	30	110
		%	% 72,7	% 27,3	% 100
	6	Kişi sayısı	5	5	10
		%	% 50,0	% 50,0	% 100
	7	Kişi sayısı	10	0	10
		%	% 100	% 0	% 100
Toplam		Kişi sayısı	326	274	600
		%	% 54	% 45	% 100

$$\chi^2 = 93,412 \text{ p}=0,000$$

Evin ısınma şekli ile anti-HAV seropozitifliği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, sobayla ısınan çocuklarda seropozitiflik % 67,1 iken, kalorifer ile ısınan çocuklarda seropozitiflik % 30,3 bulundu. Sobayla ısınan ailelerin çocuklarında seropozitifliğin arttığı görüldü, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001) (Tablo 14).

Tablo XIV. Evin ısınma şekli ile total anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

		Anti HAV		Toplam	
			Negatif	Pozitif	Kişi sayısı
Evin ısınma şekli	Soba	Kişi sayısı	82	167	249
		%	% 32,9	% 67,1	% 100
	Kalorifer	Kişi sayısı	239	104	343
		%	% 69,7	% 30,3	% 100
	Diğer	Kişi sayısı	5	3	8
		%	% 62,5	% 37,5	% 100
Toplam		Kişi sayısı	326	274	600
		%	% 54,3	% 45,7	% 100

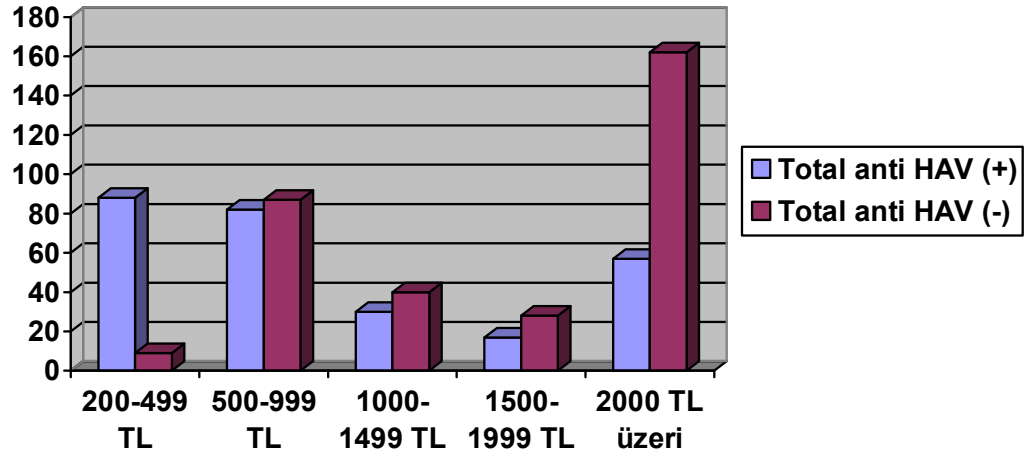
$$\chi^2=78,735 \text{ p}=0,000$$

Aylık geliri farklı olan çocuklarda anti-HAV seropozitifliğine bakıldığında; aylık geliri 200-499 TL, 500-999 TL, 1000-1499 TL, 1500-1999 TL ve aylık geliri 2000 TL üzeri olan çocuklarda seropozitiflik sırasıyla % 90,7, % 48,5, % 42,9, % 37,8 % 26,0 bulundu. Ailelerin gelirleri arttıkça anti-HAV seropozitifliğinde azalma olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$) (Tablo 15).

Tablo XV. Ailelerin aylık geliri ile total anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

		Anti HAV		Toplam	
			Negatif	Pozitif	Kişi sayısı
Ailelerin aylık geliri	200-499 TL	Kişi sayısı	9	88	97
		%	% 9,3	% 90,7	% 100
	500-999 TL	Kişi sayısı	87	82	169
		%	% 51,5	% 48,5	% 100
	1000-1499 TL	Kişi sayısı	40	30	70
		%	% 57,1	% 42,9	% 100
	1500-1999 TL	Kişi sayısı	28	17	45
		%	% 62,2	% 37,8	% 100
	2000 TL üzeri	Kişi sayısı	162	57	219
		%	% 74,0	% 26,0	% 100
Toplam		Kişi sayısı	326	274	600
		%	% 54,3	% 45,7	% 100

$$\chi^2=115,307 \text{ p}=0,000$$



Grafik IV. Gelir düzeyine göre total anti-HAV dağılımı

Evde kullanılan içme suyu kaynağının anti-HAV seropozitifliği ile ilişkisi araştırıldığında; musluk suyu kullanan çocuklarda seropozitiflik % 49,0 iken, hazır su kullananlarda bu oran % 16,4 bulundu. Hazır su kullananlarda anti-HAV seropozitifliğinin anlamlı şekilde azaldığı ve farkın istatistiksel olarak çok anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.001$) (Tablo 16).

Tablo XVI. İçme suyu kaynağı ile total anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

		Anti HAV		Toplam	
		Negatif	Pozitif	Kişi sayısı	
İçme suyu kaynağı	Musluk suyu	Kişi sayısı	275	264	539
		%	% 51,0	% 49,0	% 100
	Hazır su	Kişi sayısı	51	10	61
		%	% 83,6	% 16,4	% 100
Toplam		Kişi sayısı	326	274	600
		%	% 54,3	% 45,7	% 100

$$\chi^2 = 115,307 \quad p = 0,000$$

Tuvaletin yeri bütün katılımcılar tarafından evin içinde olduğu belirtildi. Kullanılan tuvalet tipi ile anti-HAV seropozitifliği arasında normal tip tuvalet (alaturka) kullanan çocuklarda seropozitiflik % 58,6, klozet kullananlarda % 29,4 bulundu. Klozet kullananlarda anti-HAV seropozitifliği anlamlı şekilde azaldığı ve farkın istatistiksel olarak çok anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.001$) (Tablo 17).

Tablo XVII. Tuvalet durumu ile total anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

			Anti HAV		Toplam
			Negatif	Pozitif	Kişi sayısı
Tuvalet durumu	Klozet	Kişi sayısı	77	32	109
		%	% 70,6	% 29,4	% 100
	Normal (alaturka)	Kişi sayısı	145	205	350
		%	% 41,4	% 58,6	% 100
	Klozet-normal	Kişi sayısı	104	37	141
		%	% 73,8	% 26,2	% 100
Toplam		Kişi sayısı	326	274	600
		%	% 54,3	% 45,7	% 100

$$\chi^2=56,619 \text{ p}=0,000$$

Çalışmaya katılan çocukların 65'inde (% 9,2) sarılık geçirme öyküsü vardı. Anti-HAV sarılık geçirme öyküsü olan 65 çocuğun % 93,8'inde pozitif iken, sarılık öyküsü vermeyen 535 çocuğun sadece % 39,8'inde pozitifliği. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 18).

Tablo XVIII. Sarılık öyküsü ile total anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

			Anti HAV		Total
			Negatif	Pozitif	Kişi sayısı
Çocuğunuz sarılık geçirdi mi?	Hayır	Kişi sayısı	322	213	535
		%	% 60,2	% 39,8	% 100
	Evet	Kişi sayısı	4	61	65
		%	% 6,2	% 93,8	% 100
Toplam		Kişi sayısı	326	274	600
		%	% 54,3	% 45,7	% 100

$$\chi^2=66,037 \text{ p}=0,000$$

Ailesinde sarılık öyküsü olan 130 çocukta anti-HAV seropozitiflik % 66,9 iken, ailesinde sarılık öyküsü olmayan çocuklarda % 39,8 bulundu. Öyküsü olan çocuklarda anti-HAV seropozitifliği öyküsü olmayan çocuklara göre daha yüksek bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$) (Tablo 19).

Tablo XIX. Ailesinde sarılık öyküsü olan ile total anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

		Anti HAV		Toplam	
		Negatif	Pozitif	Kişi sayısı	
Ailede sarılık geçiren var mı?	Hayır	Kişi sayısı	283	187	470
		%	% 60,2	% 39,8	% 100
	Evet	Kişi sayısı	43	87	130
		%	% 33,1	% 66,9	% 100
Toplam		Kişi sayısı	326	274	600
		%	% 54,3	% 45,7	% 100

$$\chi^2=29,137 \text{ p}=0,000$$

V. TARTIŞMA

Viral hepatitler, gelişmiş ülkelerde ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Hepatit A infeksiyonu, erken yaşlarda geçirildiğinde genellikle kendi kendini sınırlayan, asemptomatik seyreden, kronikleşmeyen ve nadiren fulminan seyreden bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde hastalık ile karşılaşma ileri yaşlara kaymaktadır. İleri yaşlarda semptom ve komplikasyon görülme sıklığı artmaktadır. Bu nedenle hastalık için koruyucu önlem almada, toplum prevalansını bilmek yol gösterici olacaktır. Hepatit A infeksiyonu yaygınlığı, toplumun hijyen ve sanitasyon koşullarına ve yaş gruplarına göre ülkeden ülkeye, hatta aynı ülkede bölgeden bölgeye ve yıllar içinde değişiklik göstermektedir.

HAV seroprevalansı, yaşa göre 3 farklı modelde gözlenir. Birinci model; hepatit A'nın hiperendemik olduğu gelişmekte olan ülkelerdeki prevalansı yansıtır. İnfeksiyon genellikle 10 yaşından önce geçirilir, erişkin yaş grubunun hemen tamamı bağışiktır. Bulaşma, kişiden kişiye olur. İkinci model; orta endemisite bölgeleridir. İnfeksiyon, geç çocukluk veya adolesan dönemde pik yapar. Bulaşma kişiden kişiye veya yiyecekler ve su ile olur. Salgınlar siktir. Üçüncü model; çoğunun hepatit A'ya duyarlı olduğu kapalı toplumlarda görülür. Duyarlı insanlar infekte olduktan sonra hastalık kaybolur (21, 26).

Toplumlarda bu 3 modelden biri görülür. Aynı zamanda aynı ülkenin farklı bölgelerindeki farklı prevalans oranları, yaşam standartları ve çevresel faktörlerin HAV prevalansı üzerindeki etkiyi yansıtmaktadır (26). Toplumun gelişmişlik düzeyine paralel olarak yaş ilerledikçe infeksiyonun geçirilme oranı artmaktadır. Bu nedenle ortalama prevalanstan çok, yaşa özgü prevalans ve bunun yıllar içinde değişimi önemli olmaktadır.

Amerika'da 1990'da incelenen 3970 kişide anti-HAV pozitifliği 0 - 9 yaşta % 7, 10 - 19 yaşta % 13, 20 - 29 yaşta % 20, 30 - 39 yaşta % 35, 40 - 49 yaşta % 52 ve 50 yaşın üzerinde % 79 bulunmuştur (110). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2002'de yapılan çalışmada ortalama prevalans % 32,4 saptanmıştır (100). Bu oran

orta endemisite olarak değerlendirilebilir. ABD’ndeki bu çalışmada 5 - 9 yaş % 26,2, 10 - 14 yaş % 43,4, 15 - 19 yaş % 57,4, 20 - 24 yaş % 73,9 olarak saptanmıştır (100). İngiltere’de yapılan bir çalışmada, 1 - 4 yaş grubunda seroprevalans % 4 ve 5 - 14 yaş grubunda ise % 10,6 olarak tespit edilmiştir (44). Kanada Montreal’de 1995 - 1996 yıllarında 14 - 25 yaşları arasında 427 gençle yapılmış bir çalışmada, HAV seroprevalansı % 4,7 bulunmuştur (101). Taiwan’da 289 ilköğretim öğrencisinde yapılan bir çalışmada, prevalans % 1,4 olarak tespit edilmiştir (46). Güneydoğu Asya ve Çin’de 20 yıl öncesinde adolesan döneme kadar toplumun % 90’ın üstünde bir kısmı anti-HAV pozitif olduğu halde, son yıllarda bu oranın aynı yaş grubunda, özellikle hızla gelişmekte olan Singapur, Tayland, Hong - Kong gibi bölgelerde yarıdan fazla bir azalma gösterdiği, infeksiyonun belirgin bir şekilde ileri yaşlara kaydığı gözlenmektedir (47). Düşük endemisiteye sahip bir ülke olan İtalya’da Stroffolini ve ark. çocuk ve adolesanlarda yaptıkları bir araştırmada anti-HAV prevalansı 3 - 5, 6 - 7, 11 - 12, 14 - 16, 17 - 19 yaşlarda sırayla % 2,3, % 3,9, % 10, % 9,7 ve % 16,3 olarak tespit etmişlerdir (111). Hong Kong’daki çalışmada 30 yaş altında seropozitiflik % 19,7 iken, 30 yaş üzerinde bu oran % 79,8 bulunmuştur (102). Rotterdam’da Türk çocuklar arasında yapılan çalışmada 5 - 7 yaş arasında % 2,2 iken 14 - 16 yaşta % 22,2 bulunmuştur (103). Hızlı gelişen ülkelere örnek olarak İspanya’da 2000’de yapılan çalışmada; 13 - 19 yaş arasında % 25,4 bulunmuş ve 20 - 29 yaş arasında bu oran % 54,2’ye çıkmıştır (104).

Az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler dikkate alındığında, Suriye’de Antaki ve ark.’nın yaptığı çalışmada seropozitiflik 1 - 5 yaş arasında % 50 ve 6 - 10 yaş arasında % 81 bulunmuştur (105). 2004’de İran’da Mehr ve ark.’nın yaptığı çalışmada 6 ay - 15 yaş arasındaki toplam prevalans % 22,3 bulunmuştur (106). Afrika’da 10 yaşa gelindiğinde çok yüksek oranda seropozitiflik saptanmıştır (41). Yine aynı makalede Suudi Arabistan’da 3 yaşından sonra 10 yaşa kadar her yıl % 4 artış olmuş ve 9 - 10 yaş arasında % 33,7 bulunmuştur. Yüksek endemisiteye sahip bir ülke olan Meksika’da Ruiz - Gomez ve ark. anti-HAV seropozitifliğini çocuklarda 1 - 3 yaşta % 33,4, 4 - 5 yaşta % 86,1 bulmuşlardır (112).

Bölgemizde Hakkari’de 2005 yılında yapılan bir çalışmada 0-14 yaş arasında 416 hastanın seropozitifliği % 68.02 bulunmuştur (113). Elazığ’da Akbulut ve

ark.'nın yaptıkları çalışmada 7–14 yaş arası çocuklarda anti-HAV total pozitifliğini % 79 olarak bildirmişlerdir (33). Taşyaran ve ark. Erzurum'da rastgele küme örnekleme ile seçtikleri, yaşları 3–14 arasında değişen çocuklarda anti-HAV seropozitifliğini % 68,3 olarak tespit etmişlerdir (36). Aslan ve ark. tarafından Şanlıurfa'da 0–4 yaş grubunda anti-HAV total pozitifliği % 78 olarak tespit edilmiştir (114). Şahin ve ark. Gaziantep'te 1–16 yaş arası çocuklarda anti-HAV pozitifliğini %79,33 olarak tespit etmişlerdir (115). Sönmez ve ark. Malatya'da 0–6 yaş arasındaki çocuklarda anti-HAV pozitifliğini % 35 olarak bildirmişlerdir (116).

Bozdayı ve ark. tarafından, Ankara'da bir ilköğretim okulunda on yıl ara ile gerçekleştirilen bir çalışmada, 1990 yılında anti-HAV seropozitifliği % 83,8 ve 2000 yılında % 43,7 olarak bulunmuştur (58). Çolak ve ark tarafından, pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada, okul öncesi dönem seropozitiflik % 19,9 ve okul çağında % 43,9 olarak tespit edilmiştir (65). Baki ve ark.'nın (107) 1991'de yaptıkları çalışmada 4 - 7 yaş arası % 32,1, 8 - 12 yaş arası % 63,4, 13 - 18 yaş arası % 88,6 bulunmuştu. Tosun ve ark. tarafından, 172 sağlıklı çocukta yapılan bir çalışmada, HAV seropozitifliği % 47,0 olarak saptanmıştır. 3 - 6 yaş grubunda % 43,7, 7 - 10 yaş grubunda % 56,5 ve 11 - 14 yaş grubunda % 52,0 ve 15 - 17 yaş grubunda % 65,0 seropozitiflik saptanmıştır. Çocukların HAV ile karşılaşma yaşının adolesan döneme doğru kaydığını düşündüklerini ifade etmişlerdir (57). Hacımustafaoglu ve arkadaşları, Bursa'da yaptıkları çalışmada, HAV seropozitifliğini; 1 - 6 yaş grubunda % 13, 6 - 10 yaş grubunda % 36, 10 - 15 yaş grubunda % 62 olarak saptamışlardır Sidal ve ark. tarafından, İstanbul'da 6 ay - 15 yaş grubunda 909 kişide gerçekleştirilen bir çalışmada, tüm grupta seroprevalans % 29, 10 yaş ve üzerinde anti HAV seropozitifliği % 49,6, 5 yaş altında ise % 15,1 olarak tespit edilmiştir (13). 1996'da Aldeniz ve ark.'nın (51) İstanbul'da yaptığı çalışmada 5 - 9 yaş arasında % 36,1, 10 - 14 yaş arasında % 57,7, 15 - 19 yaş arasında % 92,6 ve 20 yaş üzerinde % 95,1 bulunmuştur. Erdoğan ve ark.'nın (8) Edirne'de 2004'de yaptıkları çalışmada 6 - 10 yaş % 25, 11 - 14 yaş % 37,3 bulunmuştur. Konya'da 2004'de Atabek ve ark.'nın (62) yaptığı çalışmada gelişmiş bölgede 7 - 12 yaşta % 38, 13 - 18 yaşta % 90,8 bulunmuştur. Adana'da çocuk ve adolesanlarda Yapıcıoğlu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada seropozitiflik % 44,4, yaşla birlikte seropozitiflikte artış (2 - 6 yaş % 28,8, 6,1 - 12 yaş % 49,8 ve 12,1

- 16,5 yaş % 68,0) saptanmıştır. Seroprevalans 6 yaşından küçüklerde ve yüksek sosyoekonomik durumda anlamlı bir şekilde daha düşüktür (63). Ankara'da yapılan çalışmada (55) 15 - 30 yaş arası erişkinlerde %72, Trabzon'da yapılan bir diğer çalışmada (107) total prevalans % 47,1 olarak saptanmıştır. Türkiye'den değişik illerin verilerinin toplandığı bir çalışmada, ortalama prevalans % 50 bulunmuştur. Aynı çalışmada total prevalans Diyarbakır'da % 81 bulunmuştur (64).

Ülkemizde değişik bölgelerde farklı prevalans izlenmektedir. % 7,8 ile % 88 arasında değişen oranlar bildirilmektedir (26). HAV epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde genel olarak Batı illerinde Doğu illerine göre daha düşük seroprevalans dikkat çekmektedir. Bizim çalışmamızda bulduğumuz % 45,7'lik oran da Türkiye geneli düşünüldüğünde düşük bir orandır.

Çalışmamızda HAV seropozitifliğin yaşa göre dağılımını; 7 yaş % 13,3, 8 yaş % 23,7, 9 yaş % 37,0, 10 yaş % 44,0, 11 yaş % 46,8, 12 yaş % 60,3, 13 yaş % 66,7, 14 yaş % 73,7 bulduk. Ülkemizde çocukluk çağında farklı yaş gruplarında HAV seropozitifliğini araştırmak amacıyla yapılmış çalışmaların sonuçları ile bizim sonuçlarımızı karşılaştırdığımızda; İstanbul, Ankara, Trabzon, Konya ve Adana illerinde yapılan çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermekte, oysa Elazığ, Erzurum, Şanlıurfa, Gaziantep ve Hakkari illerinde yapılan çalışmaların sonuçları bizim sonuçlarımızdan 1,5 - 2 kat daha fazla olduğu görülmektedir.

Bu bulgularla bizim çalışmamız karşılaştırıldığında, oranlarda geçmiş yıllara göre anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Bu değişiklik yeterli altyapı hizmeti ve temiz içme suyu temininin sağlanması ile ilişkili görülmektedir. İlimizin yüksek endemisiteden, orta endemisiteye doğru bir geçiş döneminde olduğu söylenebilir. Yaş spesifik seroprevalans taramasına ilişkin yapılan çalışmaların tümünde, yaşla birlikte prevalansın anlamlı olarak arttığı dikkat çekmektedir. Özellikle okul gibi kalabalık ortamlara girme, okullarda hijyenik kurallara tam uyulamaması gibi nedenlerle yaşın ilerlemesine paralel olarak, seropozitiflik anlamlı derecede artmaktadır. Çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamıza 6 yaş altındaki çocuklar alınmamıştı. Ancak kreş veya anaokulu gibi yerlere devam edenlerde seropozitiflik erken oluşmaktadır. Özkınay ve ark.'nın

yaptığı çalışmada anti-HAV seropozitifliği 3 - 6 yaşta % 12,7 bulunmuş (96), ODTÜ’de yapılan bir diğer çalışmada % 11,4 saptanmıştır (117). Adana’da Yapıcıoğlu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 2 - 6 yaş arasında % 28,8 bulunmuş (63), Alhan ve ark. 1995 yılında Çukurova Üniversitesi kreşinde yaptıkları bir çalışmada 3 - 6 yaş grubunda Anti-HAV seropozitifliğini % 33,3 olarak bildirmişlerdir (118).

Dünyada ve ülkemizde yapılan çalışmalar, HAV seroprevalansının cinsler arasında benzer olduğunu göstermektedir. Türkiye’de çeşitli illerin verilerinin toplandığı Kanra ve ark.’nın yaptığı çalışmada (64) kadınlarda % 73, erkeklerde % 69,3 bulunmuştur. Çalışmamıza katılan çocukların 291’i (% 48,5) erkek, 309’u (% 51,5) kız idi. Erkek çocuklarında seropozitiflik % 41,2, kız çocuklarında ise % 49,8 i saptandı. (p:0.042) Cinsler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu. Yaptığımız çalışmada kız cinsiyetteki seropozitifliğinin erkek cinsiyetten yüksek oluşunun nedeni rastlantısal olduğu düşünüldü.

Yerleşim bölgeleri ile anti-HAV seropozitifliği arasındaki ilişkinin araştırıldığı bazı çalışmalarda; Erdoğan ve ark.’nın (8) Edirne’de yaptığı çalışmada gelişmişlik ve altyapı durumuna göre yerleşim bölgeleri dört gruba ayrılmış ve özellikle alt yapı sorunlu 2 bölgede anlamlı yüksek prevalans bulunmuştur. Konya’da Atabek ve ark.’nın (62) yaptığı çalışmada çalışma bölgesi ikiye ayrılmış ve % 87 ile % 54,4 ile anlamlı fark saptanmıştır. Morales ve ark.’nın (108) İspanya’da yaptığı çalışmada Çingenelerin yaşadığı mahallede anlamlı yüksek prevalans saptanmıştır. Özkınay ve ark.’nın (96) çalışmasında köyde oturanlarda anlamlı yüksek oranlar bulunmuş, ayrıca yaş grupları dikkate alındığında 7 - 18 yaş arasında bu fark daha belirgin saptanmıştı. İran’daki bir diğer çalışmada (106) altyapı sorunu olan bölgede prevalansın anlamlı yüksek olduğu belirtilmişti. Çalışmamızda tüm yaş gruplarında yerleşim yerine göre seropozitiflik değerlendirildiğinde Kayapınar ilçesinde % 25,0, Yenişehir ilçesinde % 42,5 ve Bağlar ilçesinde % 69,5 oranı saptandı. Bağlar ilçesinin seropozitifliğinin yüksek olması nispeten daha çok göç alan bir bölge olmasına ve altyapısı eksik yerleşim alanlarının bu bölgede yoğun olarak bulunmasına bağlanabilir. Kayapınar ilçesinin yeni bir yerleşim bölgesi olması, alt

yapı sorununun olmaması ve sosyoekonomik düzeyinin iyi olmasına bağılı olarak seropozitifliğı düşük bulunmuştur. Çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Ailelerin eğitim durumlarının, özellikle anne eğitiminin hepatit A geçirilmesi ile yakın ilişkili olduğı ve eğitim düzeyinin artması ile prevalansın azaldığı bildirilmektedir (26,96). ABD'deki bir çalışmada (100) anne - babanın eğitim yılı arttıkça seropozitifliğin azaldığı gösterilmiştir. İtalya'da Stroffolini ve ark. 3 - 19 yaş arası çocuklarda yaptıkları bir çalışmada baba eğitimi daha yüksek olan çocuklarda anti-HAV seroprevalansını anlamlı olarak daha düşük olduğı bildirilmektedir (111). Erdoğan ve ark.'nın (8) çalışmasında anne eğitimi ile anlamlı ilişki belirtilmiştir. Yavrucu ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada anne - baba eğitim düzeyi artıkça seropozitifliğin anlamlı bir şekilde azalmakta olduğı saptanmıştır (59). Meksika ve Suudi Arabistan'da yapılan çalışmalarda ebeveyleerin eğitim durumu ile anti-HAV seropozitifliğı arasındaki ilişkide; anne ve babanın örgün eğitim almamış olması, örgün eğitim almış olmasına göre HAV enfeksiyonu riskini artırdığı saptanmış. Velilerin eğitim düzeylerinin daha iyi olması çocukların hijyen şartlarını düzelterek, hanenin ve hanede yaşayan bireyleerin sosyal yaşam kalitesini artırarak HAV enfeksiyonu seroprevalansının azalmasında etkili olmaktadır (34,35). Çalışmamızda anti-HAV seropozitifliğı annesi okur-yazar olmayanlarda % 67,4 olarak bulunurken; annesi ilkokul, ortaokul, lise ve üniversite mezunu olanlarda sırasıyla % 50,3, % 34,7, % 25,0, % 24,3 bulundu. Benzer şekilde anti-HAV seropozitifliğı babası okur-yazar olmayanlarda % 76,0 bulunurken; babası ilkokul, ortaokul, lise ve üniversite mezunu olanlarda sırasıyla % 64,3, % 42,7, % 33,7, % 24,8 bulundu. Eğitim düzeyi yüksek olan ebeveynler çocuklarının hijyen şartlarını düzelterek, hanenin ve hanede yaşayanların sosyal yaşam kalitesini artırarak HAV enfeksiyonu seroprevalansının azalmasında etkili olmaktadır. Bu bulgulara bakıldığında çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda anti-HAV seropozitifliğı annesi çalışmayan, ev hanımı olanlarda % 50,8 iken annesi memur ve üst düzey yönetici olanlarda % 25,9 bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Babası çalışmayan çocuklarda seropozitiflik % 77,9 iken babası serbest meslek olarak çalışanlarda % 46,6, memur ve üst düzey yönetici olanlarda % 29,5 bulundu. Aradaki farklar istatistiksel olarak

anlamli bulundu. Bu sonuclar anne ve babalanin hem eğitim duzeyi hem de mesleklerinin cocuklarının anti-HAV pozitifligini etkiledigi dusunulmektedir. Diğer literatur verileri ile uyumlu bulunmuştur.

Kalabalik yasaam kosullari, hepatit A'nin bulaşmasını kolaylaştırır. İnsandan insana ve fekal oral yolla bulaşan infeksiyon, özellikle ev içi ve gün içinde uzun süre birlikte bulunan bakımevleri, kreş, kışla gibi kurumlarda hızla yayılmaktadır (26). Atabek ve ark.'nın (62) çalışmasında kalabalik ortamda bulunmak, tüm gruplarda anlamlı ilişkilidir. Türkiye'nin dokuz farklı ilinde yapılan çalışmada (64) altı ve daha fazla kişinin yaşadığı geniş ailelerde seropozitivite % 80,1, beş ve daha az kişinin yaşadığı ailelerde ise % 66,7 bulunmuştur. Stroffolini ve ark.'nın yaptığı çalışmada evde üç - dört bireyin olduğu çocuklarda seroprevalans % 6,8 iken, beş kişi olduğunda enfekte olma riski 1,6 kat (% 10,5), beşten fazla kişi olduğunda ise 2,4 kat (% 15,1) artmaktadır (111). Amerika'da yapılan bir çalışmada, dörtten az kişinin yaşadığı hanelerde HAV seroprevalansı % 6,8 olarak bulunurken beş kişilik hanelerde riskin 1.6 kat (% 10.5) ve 6 ve üzeri kişinin yaşadığı hanelerde 2.4 kat (% 15.1) arttığını göstermiştir (45). Bizim çalışmamızda evde toplam üç kişinin olduğu çocuklarda seropozitiflik % 0, dört kişi olduğunda % 26,1, beş kişi olduğunda % 34,0 altı, yedi, sekiz, dokuz kişi olduğunda sırasıyla seropozitifliği % 52,0, % 65,0, % 75,5 % 69,0 olarak saptandı. HAV infeksiyonun bulaşmasında evde yaşayan kişi sayısının fazla olmasına bağlı olarak ev içi temasın artışı, HAV seroprevalansının artması ile ilişkili olduğu saptanmış olup çalışmamız literatürle uyumlu bulunmuştur.

Erdoğan ve ark.'nın (8) çalışmasında kardeş sayısı 2'nin üzerinde olan grupta seropozitiflik % 69,9 ile anlamlı yüksekti. Adana'da Yapıcıoğlu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 7 - 12 yaş grubunda hiç kardeşi olmayan çocuklarda seropozitiflik % 37.1 iken bir, iki ve üçten fazla kardeşi olanlarda sırasıyla % 45,7, % 60,5, % 83,3 bulunmuş (63). Çalışmamızda kardeşi olmayanlarda seropozitiflik % 0 iken bir, iki, üç, dört, beş, altı, yedi, kardeşi olanlarda sırasıyla seropozitiflik % 27,2, % 33,3, % 53,3, % 63,2, % 83,7 % 64,3, % 58,3 bulundu. Kardeş sayısı 2 ve daha fazla olan çocuklarda seropozitiflik anlamlı yüksek bulundu. Bu bulgular literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Erdoğan ve ark.'nın (8) çalışmasında odabaşına düşen kişi sayısı arttıkça seropozitifliğin anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda evdeki oda sayısı üç ve daha az olanlarda anti-HAV seropozitifliği % 66 iken oda sayısı dört ve beş olanlarda sırasıyla % 28,2, % 27,7 bulundu. Çalışmamızda evdeki oda sayısı azaldıkça, seropozitiflikte anlamlı artış saptandı. Bununla beraber evde ısınma yönetimi olarak soba kullanan çocukların % 67 sinde seropozitiflik tespit edilirken, kalorifer ile ısınan çocuklarda seropozitiflik % 30,3 olarak tespit edildi. Evdeki ortak kullanım alanının az olması aile içi bulaş riskini artırmaktadır. Bulduğumuz veriler literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

Hepatit A'nın bütün dünyadaki yaygınlığı sosyoekonomik durum ile yakından ilişkilidir. Hepatit A özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde endemiktir. Sosyoekonomik düzey ve eğitim düzeyi arttıkça anti-HAV seroprevalansında azalma görülmektedir. Shaw ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ABD'de Sioux yerlilerinde seroprevalans 30 yaşlarında % 80 - 100 iken, bu oranın ABD'deki kan donörlerinde % 50 olduğu saptanmıştır (119). Benzer şekilde, Bowden ve ark. Avustralya'da ortalama yaşları 18,4 olan 346 yerlide anti-HAV pozitifliğini % 98 bulmuşlardır (120). Brezilya'da San Paulo kentinde sosyoekonomik düzeyi düşük olan 2 - 11 yaş arası çocuklarda anti-HAV seroprevalansı % 100 iken sosyoekonomik düzeyi orta olan 2 - 11 yaş arası çocuklarda ise % 40,3 bulunmuştur (53). İran'daki çalışmada (106) sosyoekonomik düzeyi düşük olan bölgedeki hastanede seropozitiflik anlamlı yüksek bulunmuştur. Morales ve ark.'nın (108) İspanya'da yaptığı çalışmada sosyoekonomik olarak 3 bölge alınmış; beyaz aile, çingenelerin ve yurttan kalanların yoğun olduğu bölgelerde seropozitiflik sırasıyla % 23, % 63, % 46 saptanmıştır. ABD'deki çalışmada (100) sosyoekonomik seviye indeksi yüksek olan grupta düşük olana göre anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla % 23,7 ve % 76,3). Hong Kong'daki bir çalışmada (102) dışarıdan göçle daha çok işçi nüfusu geldiğinden bu grupta % 88,9 seropozitiflik saptanmış ve orada doğanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Ülkemizde; Ankara ve Erzurum'da yapılan çalışmalarda, anti-HAV seroprevalansının çocukların ailelerinin ekonomik düzeyi ile ilişkili olduğu ve düşük sosyoekonomik düzeydeki çocuklarda seropozitifliğin arttığı gösterilmiştir. Akbak ve

ark.'nın yaptığı çalışmada yüksek, orta ve düşük sosyoekonomik düzeydeki çocuklarda seropozitiflik sırasıyla % 29,6, % 32,6, % 48,5 saptanmıştır (54). Erzurum'da Taşyaran ve ark.'nin yaptıkları çalışmada ise sosyoekonomik düzeyi yüksek, orta ve düşük gruptaki çocukların seropozitifliği sırasıyla % 53,5, % 69,4, % 75 olarak bildirilmiştir (36). Alhan ve ark. Adana Yetiştirme Yurdu'nda barınan sosyoekonomik düzeyleri düşük, ortalama yaşları 4 - 18 yaş arasındaki çocukların % 100 daha önce HAV enfeksiyonu ile karşılaştıkları tespit ederlerken; anti-HAV seroprevalansını sosyoekonomik düzeyleri yüksek, yaş ortalamaları 6,8 olan 5 - 13 yaş arasındaki çocuklarda % 36,5 olarak bildirmiştir (118). Erdoğan ve ark.'nin (62) çalışmasında ekonomik durumu düşük ve düşük - orta grupta prevalans anlamlı yüksek bulunmuştur (% 59,4 ve % 30,8). Aldeniz ve ark.'nin (50) çalışmasında yeterli ve yetersiz olarak ayrılan gruplarda anlamlı fark saptanmıştır (% 80,2 ve % 94). Konya'da yapılan çalışmada (64) yerleşim bölgelerinde gelişmişlik farkı olmaksızın, yetersiz olan grupta yüksek oran saptanmıştır. Yapıcıoğlu ve ark.'nin 1999 yılında Adana'da yaptıkları bir çalışmada ailelerin aylık gelirleri hesaplanarak sosyoekonomik düzeyleri yüksek, orta ve düşük olan çocukların seropozitifliği sırasıyla % 27,2, % 46,2, % 64,4 tespit edilmiştir (63). Bizim yaptığımız çalışmada, diğer çalışmalara benzer sonuçlar vermiştir. Çalışmaya aldığımız çocukların ailelerinin aylık geliri 200 - 499 TL, 500 - 999 TL, 1000 - 1499 TL, 1500 - 1999 TL ve 2000 TL'dan fazla olanlarda seropozitiflik sırasıyla % 90,7, % 48,5, % 42,9, % 37,8, % 26,0 bulunmuştur ve ailelerin aylık gelirleri yükseldikçe anti-HAV seropozitifliğinin azaldığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlara bakıldığında yaptığımız çalışma literatürle uyumlu bulunmuştur.

Hepatit A enfeksiyonu sık olarak kontamine yiyecek ve içeceklerle bulaşır. Fekal materyal ile kontamine olan su ve yiyecekler epidemilere yol açabilir (1,2,4). Gelişmiş ülkelerde sağlam altyapı tesisleri ve temiz içme suyu temini ile HAV enfeksiyonu geçirilme yaşı erken erişkinlik dönemlerine kaymıştır. Yapılan çalışmalarda içme suyu kalitesinin enfeksiyona karşı koruyucu faktör olduğu saptanmıştır (109). Atabek ve ark.'nin (62) Konya'daki çalışmasında içme suyunu dışarıdan temin edenlerde seropozitiflik anlamlı yüksek saptanmıştır. İspanya'daki çalışmada (108) seropozitifliği yüksek olan çingene grubunda içme suyunun % 50 oranında kaliteli temin edilebildiği belirtilmiştir. ABD'deki çalışmada (100) temiz ve

güvenli su kullanan grupta seropozitiflik anlamlı olarak düşük (% 5,5) bulunmuştur. Çalışmamızda içme suyu kaynağına göre, çeşme suyu, hazır su, olmak üzere 2 grup belirlendi. Bu gruplarda seropozitiflik sırasıyla % 49,0, % 16,4 bulundu. Çalışmamızda da hazır su kullananlarda anti-HAV seropozitifliği anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir. Çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Evde tuvaletin olması, tuvaletin içeri veya dışarıda bulunmasının da ülkemiz koşullarında fekal oral yolla bulaşan enfeksiyonun yayılımında etkili olabileceği düşünülerek çalışma grubunda tuvalet durumunu sorguladık. Çalışmamızda tüm grupta tuvaletlerin evin içinde olduğu tespit edildi. Tuvalet tipi olarak klozet ve alaturka (normal) kullanımı ile anti-HAV seropozitifliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızdaki çocukların evlerinde kullandıkları tuvalet tipi klozet, alaturka ve klozet - alaturka ile anti-HAV seropozitiflik sırasıyla % 29,4, % 58,6 % 26,2 olarak tespit edildi. Tuvalet tipi sadece alaturka (normal) olanlarda anti-HAV seropozitifliği anlamlı yüksek tespit edilmiştir.

Hepatit A enfeksiyonu çocuklarda değişik klinik şekillerde görülse de hastalık genellikle benignedir. Çoğunlukla asemptomatik olarak geçirilir ve tarama sırasında tanı konulur. Çoğu aile sarılık öyküsü vermemektedir. Akbak ve ark.'nın 1 - 15 yaş arası çocuklarda yaptıkları çalışmada anti-HAV pozitif olan çocukların % 19'unda sarılık öyküsü saptanmıştır (54). Aldeniz ve ark.'nın çocuk ve erişkinleri kapsayan çalışmalarında anti-HAV seropozitif olanların % 17,9'unda sarılık öyküsü saptanmıştır (52). Adana'da çocuk ve adolesanlarda Yapıcıoğlu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada anti-HAV seropozitif olan çocukların % 15,8'inde sarılık öyküsü saptanmıştır (63). Bizim çalışmamızda ise seropozitif olan çocukların % 22,2'de sarılık geçirme öyküsü saptandı. Seropozitif olan çocukların % 77,8 de sarılık öyküsü yok idi. Bu sonuç literatür ile uyumlu olup hepatit A enfeksiyonunun çocuklarda çoğunlukla asemptomatik geçirildiği saptamıştır.

Akbak ve ark.'nın yaptığı çalışmada ev içinde birlikte yaşadıkları kişilerde sarılık geçirme öyküsü olan çocuklarda anti HAV seroprevalansı (% 47) olmayanlara göre (% 39,5) daha yüksek bulunmuştur (54). Aldeniz ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise anti-HAV prevalansı evde sarılık öyküsü olan çocuklarda % 41 iken

sarılık öyküsü olmayanlarda % 31 bulunmuştur (51). Yapıcıoğlu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ailede sarılık öyküsü olanlarda seropozitiflik (% 60,4) olmayanlara göre (% 42) daha yüksek saptandı (63). Çalışmamızda ailede sarılık öyküsü olanlarda seropozitiflik % 66,9 sarılık öyküsü olmayanlarda % 39,8 saptandı. Elde edilen veriler literatür ile uyumlu olup, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,000$).

Sonuç olarak, çalışma bölgemizde 7 - 14 yaş arasında ortalama prevalans % 45,7 olarak bulunmuştur. Bu değer bazı Batı illerinden biraz yüksek (21), bazı Doğu illerinden ise düşük düzeydedir (23). İlimizde daha önceden yapılan bir çalışmadaki % 81'lik oran göz önüne alındığında seropozitiflikte son yıllarda anlamlı bir düşüşten söz etmek mümkündür. Bu verilerle ilimizin, son yıllarda yüksek endemisite grubundan orta endemisite grubuna kaydığı anlaşılmaktadır.

Risk faktörleri; kalabalık bölgelerde ve kişi sayısının fazla olduğu ailelerde yaşamak, kardeş sayısının fazla olması, kaynak suyu kullanımı, tuvaletin dışarıda olması ve kullanılan tuvalet tipinin alaturka olması (normal), düşük sosyoekonomik düzeydir. Koruyucu faktörler ise anne ve babanın iyi eğitim almış olması, şehirde yaşamak ve sosyoekonomik durumun iyi olmasıdır.

VI. SONUÇLAR

1. Çalışmaya katılan çocukların % 45,7'sinde anti-HAV pozitifliği. Cinsler arasında anti-HAV seropozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.042$).
2. Anti-HAV seropozitifliğinin yaş arttıkça arttığı görüldü, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.000$).
3. Anti-HAV seropozitifliği yerleşim yerine göre bakıldığında sosyoekonomik düzeyi düşük olan bölgede % 69,5 iken sosyoekonomik düzeyi yüksek bölgede % 25 saptandı. Fark istatistiksel olarak çok anlamlı bulundu ($p=0.000$).
4. Annelerin ve babaların eğitim düzeyleri arttıkça anti-HAV seropozitifliğinin azaldığı saptandı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.000$).
5. Annesi çalışmayan ve ev hanımı olan çocuklarda anti-HAV seropozitifliği % 50,8 iken, anneleri memur olarak çalışanlarda seropozitiflik % 25,9 idi. Anti-HAV seropozitiflikleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulundu ($p=0.000$).
6. Babası çalışmayan çocuklarda anti-HAV seropozitifliği % 77,9 iken, babaları memur olarak çalışanlarda % 29.5 idi. Anti-HAV seropozitiflikleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulundu ($p<0.001$).
7. Evdeki toplam nüfus ile anti-HAV seropozitifliği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, evde yaşayan kişi sayısı arttıkça anti-HAV seropozitifliği arttığı görüldü, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).
8. Kardeş sayısı ile anti-HAV seropozitifliği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, kardeş sayısı arttıkça anti-HAV seropozitifliğinin arttığı görüldü, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).
9. Evdeki oda sayısı ile anti-HAV seropozitifliği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, kişi başına düşen oda sayısının azalması anti-HAV seropozitifliği artırdığı saptandı, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.001$).
10. Evin ısınma şekli ile anti-HAV seropozitifliği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, sobayla ısınan ailelerin çocuklarında seropozitifliğin arttığı görüldü, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

11. Aylık geliri farklı olan çocuklarda anti-HAV seropozitifliğine bakıldığında; ailelerin gelirleri artıkça anti-HAV seropozitifliğinde azalma olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$).
12. Evde kullanılan içme suyu kaynağının anti-HAV seropozitifliği ile ilişkisi araştırıldığında; hazır su kullananlarda anti-HAV seropozitifliğinin anlamlı şekilde azaldığı ve farkın istatistiksel olarak çok anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$).
13. Tuvaletin yeri bütün katılımcılar tarafından evin içinde olduğu belirtildi. Kullanılan tuvalet tipi ile anti-HAV seropozitifliği arasındaki ilişkisi araştırıldığında; klozet kullananlarda anti-HAV seropozitifliği anlamlı şekilde azaldığı ve farkın istatistiksel olarak çok anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$).
14. Çalışmaya katılan çocuklarda sarılık öyküsü olanlarda anti-HAV seroprevalansı, sarılık öyküsü olmayan çocuklara oldukça yüksek olarak saptandı ($p<0.001$). Çalışmaya katılan anti-HAV seropozitif olan çocukların % 77,8'inde de (213 / 274) HAV enfeksiyonu asemptomatik olarak geçirdiği görüldü.
15. Ailesinde sarılık öyküsü olan çocuklarda anti-HAV seropozitifliği sarılık öyküsü olmayan çocuklara göre daha yüksek bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$).

EK 1

DİYARBAKIR'DA 7 - 14 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA HEPATİT A SEROPOZİTİFLİĞİ

BİLGİ FORMU

Anket No:

1. Ad Soyad:
2. Yaş: Boy: Kilo:
3. Cinsiyet:
4. Adres:
5. Telefon:
6. Anne iş:
7. Baba iş:
8. Anne eğitimi: a) okur-yazar değil b) ilkokul mezunu c) ortaokul mezunu
d) lise mezunu e) üniversite mezunu
9. Baba eğitimi: a) okur-yazar değil b) ilkokul mezunu c) ortaokul mezunu
d) lise mezunu e) üniversite mezunu
10. Aylık gelir:
11. Evdeki toplam kişi sayısı:
12. Kardeş sayısı: kız (...) erkek (...)
13. İçme suyu kaynağı: a) musluk suyu b) hazır su c) diğer
14. Evdeki oda sayısı:
15. Evin ısınma şekli: a) soba b) kalorifer c) diğer
16. Ortak kullanılan malzemeler (birden fazla şık işaretleyebilirsiniz) :
a) havlu b) diş fırçası c) tıraş malzemesi d) tırnak makası d) cımbız
17. Tuvalet durumu: 1-a) Ev içinde 1-b) Ev dışında
2-a) klozet 2-b) normal-alaturka 2-c) klozet-normal
18. Çocuğunuz sarılık geçirdi mi? a) hayır b) evet
19. Ailede sarılık geçiren kimse var mı? Varsa belirtiniz (.....)
20. Okul adı:

KAYNAKLAR

- 1.** Hiroshi K, Stephen MF. Acute Viral Hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Disease. Churchill Livingstones: Newyork; 1279 2000.
- 2.** Kanra G, Kara A: Hepatit Virüsü ve Hepatit A. Katkı Pediatri Dergisi; 19(6): 575 593 1998.
- 3.** Evans AS: Viral Infections of Humans. Epidemiology And Control. Second Ed. Plenum Medical Book Company. London; S:397-418 1990.
- 4.** Gust ID: Epidemiological Patterns of Hepatitis A in Different Parts of the World. Vaccine 1992;108(1):56-58.
- 5.** Stephen MF, Ian DG. Hepatitis A Virus. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice of Infectious Disease. Churchill Livingstones: Newyork; 1920-1940 2000.
- 6.** Jacobsen KH, Koopman JS. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analysis. Epidemiol Infect; Dec;132(6):1005-1022 2004.
- 7.** Shapiro CN, Coleman PJ, McQuillan Gm, et al. Epidemiology of Hepatitis A: Seroepidemiology and risk groups in the USA. Vaccine;10(1):59-62 1992.
- 8.** Erdogan MS, Otkun M, Tatman-Otkun M, Akata F, Ture M: The epidemiology of hepatitis a virus infection in children, in Edirne, Turkey. Eur J Epidemiol.; 19(3):267-273 2004.
- 9.** Genç, G, Yılmaz, G, Karacan, C, Atay, N, Yöney, A: Sosyoekonomik Düzeyi Düşük Ailelerin 2-6 Yas Arası Çocuklarında Hepatit A Seroprevalansı Erciyes Medical Journal; 28;4 188-191 2006.

- 10.** Synder DJ, Pickering LK: Viral Hepatitis. Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics 16 th Edition; 768-776 2000.
- 11.** Badur S, Çetin ET, Töreci K. Relative occurrence of hepatitis A, B, NANB infections among viral hepatitis cases in Istanbul, International Congress for Infectious Disease, Kahire, 20-25 Nisan 1985, Abstract Book ;S 5 1985.
- 12.** Poovorawan Y, Tieamboonlers A, Chumdermpadetsuk S, et al: Control of Hepatitis A Outbreak by Active Immunization of High Risk Susceptible Subjects: J Infect Dis; 169:228-229 1994.
- 13.** Sidal M, Ünüvar E, Oguz F, Cihan C, Önel D, Badur S. Age-specific seroepidemiology of hepatitis A, B, and E infections among children in Istanbul, Turkey. Eur J Epidemiol; 17(2):141-144 2001.
- 14.** Stapleton JT, Lemon SM. Hepatitis A and E. Eds. Hoeprich PD, Jordan MC, Ronald AR. Infectious Diseases. Fifth ed, Philadelphia: JB Lippincott Company; 790-800 1994.
- 15.** Tümay GT, Kazemi A,Çullu F: Çocuklarda akut viral hepatit etkenlerinin bizdeki insidansı. Pediatrik Hepatoloji XXVII. Türk Pediatri Kongresi Istanbul 27-29 Haziran;160-163 1988.
- 16.** Badur S: Viral Hepatitlerin Tanısında Moleküler Biyoloji Teknikleri. Ed: Kılıçturgay K: Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Bursa. Roche,41-64 1998.
- 17.** Committe on Infectious Diseases. Prevention of hepatitis A Infections: Guidelines for Use of Hepatitis A Vaccine and Immunglobulin. Pediatrics; 98(6)1207-1215 1996
- 18.** Bader TF. Hepatitis A vaccine: Who should use it? Infect Med;14(10)801-802, 805-806 1997.

19. Nada Yazigi and William F. Balistreri: Viral hepatitis. Kleigman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanson B.F, editors. Nelson textbook of Pediatrics 18th edition 2007;1680-1690.
20. Badur S.: Viral Hepatitler, “Moleküler, Tanısal ve Klinik Viroloji” Ed. Ş.Ustaçelebi, H.Abacıoğlu, S.Badur, 175-202, Güneş kitabevi Ltd.Şti., Ankara, 2004.
21. Curry MP, Chopra S: Acute Viral Hepatitis. Ed: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth edition. Churchill Livingstone, Philadelphia 2005;1426-1440.
22. Cuthbert JA. Hepatitis A: Old and New. Clin Microbiol Rev 2001; 14(1):38-58.
23. Gosert R, Dollenmaier G, Weitz M: Identification of Active-Site Residues in Protease 3C of Hepatitis A Virus by Site-Directed Mutagenesis. J Virol 1997; 71 (4): 3062-3068.
24. Lemon SM. Hepatitis A virus In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR (eds). Infectious Diseases. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1998;2180.
25. Aygen B: Hepatit A Virusu. Ed: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M: İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt II., Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2002;1340-1349.
26. Akbulut A: HAV İnfeksiyonu. Ed: Tekeli E, Balık İ: Viral Hepatit 2003. Roche, İstanbul, 2003;57-84.
27. Bell BP, Anderson DA, Feinstone SM: Hepatitis A Virüs. Ed: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth edition. Churchill Livingstone Philadelphia, 2005;2162-2184.
28. JiaXI-YU, Tesar M, Summers DF, et al. Replication of hepatitis A viruses with chimeric 5' nontranslated regions. J Virol 1996; 70: 2861-2868.

- 29.** Schultheiss T, Kusov YY, Gauss M, Müller V: Proteinase 3C of hepatitis A Virus (HAV cleaves the HAV polyprotein P2-P3 at all sites including VP1/2A and 2A/2B. *Virology* 1994; 198(1): 275-281.
- 30.** Koff R.S: Hepatitis A and E, In "Hepatology A Text Book of Liver Disease" Ed. D. Zakim, T.D. Boyer, Volum II, Fourth Edition, 939-958, Saunders, Philadelphia, 2003.
- 31.** Barzaga NG: Hepatitis A Shifting Epidemiology in South-East Asia and China: *Vaccine*; 18:61-64 2000.
- 32.** Beran J, Douda P, Rychly R: Seroprevalence of Viral Hepatitis A in The Czech Republic: *Eur J Epidemiol*; 15(9);805-808 1999.
- 33.** Akbulut A, Kılıç SS, Felek S. The Prevalence of Hepatitis A in the Elazığ Region. *Turk J Med Sci*; 26:375-378 1996.
- 34.** Rashed S, Al Rashed: Prevalence of Hepatitis A Virus Among Saudi Arabian Children: A Community-Based Study. *Ann Saudi Med*; 17(2);200-203 1997.
- 35.** Rodlinger T, O'Rourke K, Van Derslice J: Hepatitis A among schoolchildren in a USMexico Border Community: *Am J Public Health*; 87(10)1715-1717 1997.
- 36.** Tasyaran MA, Akdag R, Akyüz M, Parlak M, Ceviz N, Yılmaz S. Erzurum bölgesi çocuklarında fekal oral bulaşan hepatit viruslarının seroprevalansı. *Klinik derg*; 7(2): 74-75 1994.
- 37.** Bottiger M, Christenson B, Grillner L: Hepatitis A Immunity in Swedish Population. A Study of the Prevalence of Markers in the Swedish Population. *Scand J Infect Dis*; 29:99-102 1997.
- 38.** Poovorawan Y, Chatchatee P, Chongsrisawat V: Epidemiology and Prophylaxis of Viral Hepatitis : A Global Perspective. *J Gastroenterol Hepatol*; 17(1)155-166 2002.

- 39.** Frösner GG, Papaevangelou G, Butler R. Antibody against hepatitis A in seven European countries. *Am J Epidemiol*; 110(1):63-69 1979.
- 40.** Tanaka J: Hepatitis A shifting epidemiology in Latin America. *Vaccine*;18:57-60 2000
- 41.** Tufenkeji H: Hepatitis A shifting epidemiology in Middle East and Africa *Vaccine* ;
- 42.** Kunasol P, Cooksley G, Chan VF, et al: Hepatitis A Virus: Declining Seroprevalence children and Adolescents in Southeast Asia. *As J Trop Med Public Health*; 29(2):255.
- 43.** De mattia D, Stroffolini T, Rapicetta M et al: Decline n Exposure to Hepatitis A Virus Infection Among Children in Bari. *Rev Ital Pediatr*; 17:213-215 1991.
- 44.** Roberts RJ, Palmer SR: Exposure to school children as a risk factor in a community outbreak of hepatitis A in young adults: a case control study *Epidemiol. Infect.*, 1-5 Cambridge University Pres doi:10.1017/S0950268805005625 Printed in the United Kingdom 2005 262 1998. 8:65-67 2000.
- 45.** Charles TL, Felix CK, Susan GH, Hal BJ: The epidemiology of viral hepatitis in children in South Texas; Increased prevalence of hepatitis A along the Texas-Mexico border. *J Infect Dis*; 180.509-513 1999.
- 46.** Hsiang-Yu L., Chih-Kuang C., Hung-Chang L., Nan-Chang C., Shuan-Pei L., Chun-Yan Y., A seroepidemiologic study of Helicobacter Pylori and Hepatitis A Virus infection in primary school students in Taipei. *J. Microbiol Immunol infect*; 38:176- 182 2005.
- 47.** Chin K.Lok ASF., Wong LSK., Lai CHL., Wu PC. Current seroepidemiology of hepatitis A in Hong Kong. *J Med Virol*; 34:191-193 1991.
- 48.** <http://www.saglik.gov.tr/istatistikler/temel2005/tablo-27.htm> erişim tarihi: 15.08.2006

- 49.** <http://www.saglik.gov.tr/istatistikler/temel2005/tablo-63devam2.htm> erişim tarihi: 15.08.20065
- 50.** Akbulut A: HAV infeksiyonu. Ed: Tekeli E, Balık. Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savasım Dernegi. Roche; 1-29 2002.
- 51.** Aldeniz C, Çavusoglu S, Altunay H. İstanbul'da A ve E Hepatitlerinin Seroprevalansı. Viral Hepatit Dergisi; (1)31-36 1998.
- 52.** Coskun S, Keskin M, Senöz Z, ve ark. Hepatitis A Olguları çevresinde enfeksiyon riski yayılım frekansı ve normal populasyonda total Anti-HAV prevalansı. Viral Hepatit Dergisi; (2)90-93 1995.
- 53.** Pannuti CS, Mendonca JS, Carvalho MJM, et al. Hepatitis A antibody in two socioeconomically dispopulations of Sau Pauol, Brazil. Revista do Instituto de Med, Tropical de Sau Paulo 27: 162-164
- 54.** Akbak M. Çocukluk yaş grubunda hepatit A,B,C,D seroprevalansı, risk faktörleri, bulaşma yolları ve HBV seropozitifçocuklarda aile taraması. Uzmanlık Tezi, 1996, Ankara
- 55.** Cesur S, Akın K, Dogaroglu I, Birengel S, Balık I. Hepatitis A and hepatitis E seroprevalence in adults in the Ankara area. Mikrobiyol Bul; Jan; 36(1):79-83 2002.
- 56.** Ergönül MÖ, Solak S, Tekeli E. Akut viral hepatitli hastaların etiyolojik dağılımı. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. 7-10 Mayıs Antalya. Program ve Özet Kitabı. 171 1996.
- 57.** Tosun SY, Özbakkaloglu B, Aksu S: Çocuklarda Hepatit A aşısı yapılmalı mı? Ege Pediatri Bült; 9(2): 61-64 2002.
- 58.** Bozdayı G, Özden A, Dönderici O, Çetinkaya H: Ankara'da bir ilkokulun öğrencilerinde son on yıl içerisinde hepatit A virüs seropozitifliğinde saptanan değişiklikler; Mikrobiyoloji Bült; 35(2): 285-289 2001.

- 59.** Yavrucu S, Yücel O, Sahin R, Özgüner A: 2-14 yas arası çocuklarda hepatit-A prevalansı ve sosyoekonomik dağılımı, Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Derg.; 31(3): 50-53 2001.
- 60.** Hacimustafaoglu M Sadıkoğlu G, Özakın C: Bursa'da Çocuklarda Hepatit A Prevalansı. Bursa Devlet Hastanesi Bülteni; 15(2)147-151 1999.
- 61.** Sencan I, Sahin I, Kaya D, Oksuz S, Yıldırım M. Assessment of HAV and HEV seroprevalence in children living in post-earthquake camps from Düzce, Turkey. Eur J Epidemiol ; 19(5):461-465 2004.
- 62.** Atabek ME, Fındık D, Gulyuz A, Erkul I. Prevalence of anti-HAV and anti-HEV antibodies in Konya, Turkey. Health Policy; Mar;67(3):265-269 2004.
- 63.** Yapıcıoğlu H, Alhan E, Yıldızdas D, Yaman A, Bozdemir N. Prevalence of hepatitis A in children and adolescents in Adana, Turkey. Indian Pediatr; Oct;39(10):936-941 2002.
- 64.** Kanra G, Tezcan S, Badur S; Turkish National Study Team. Hepatitis A seroprevalence in a random sample of the Turkish population by simultaneous EPI cluster and comparison with surveys in Turkey. Turk J Pediatr; Jul-Sep;44(3):204-210 2002.
- 65.** Colak D, Ogunc D, Gunseren F, Velipasaoglu S, Aktekin MR, Gultekin M. Seroprevalence of antibodies to hepatitis A and E viruses in pediatric age groups in Turkey. Acta Microbiol Immunol Hung; 49(1):93-97 2002.
- 66.** Ryder DS: Viral Hepatitis. Ed: Cohen J, Powderly W: Infectious Diseases. Second Edition. Mosby, Boston 2004;529-546.
- 67.** Livni G, Plotkin S, Yuhas Y, Chodik G, Aloni H, Lerman Y, Ashkenazi S: Seroepidemiology of hepatitis A antibodies among children's hospital staff. Pediatr Infect Dis J.2002;21(7):618-622.

- 68.** Tjon GM, Gotz H, Koek AG, de Zwart O, Mertens PL, Coutinho RA, Bruisten SM. An outbreak of hepatitis A among homeless drug users in Rotterdam, The Netherlands. *J Med Virol.* 2005 Nov;77(3):360-366.
- 69.** Wheeler C, Vogt TM, Armstrong GL, Vaughan G, Weltman A, Nainan OV, Dato V, Xia G, Waller K, Amon J, Lee TM, Highbaugh-Battle A, Hembree C, Evenson S, Ruta MA, Williams IT, Fiore AE, Bell BP. An outbreak of hepatitis A associated with green onions. *N Engl J Med.* 2005 Sep 1;353(9):890-897.
- 70.** Steffen R, Rickenbach M, Wilhelm U, Helminger A, Schar M. Health problems after travel to developing countries. *J Infect Dis* 1987;156:84.
- 71.** Yenen OŞ: Akut Viral Hepatitler. Ed: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M: *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt I. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul,* 2002;820-834.
- 72.** Rajaratnam G, Patel M, Parry JV, et al. An outbreak of hepatitis A: School toilets as a source of transmission. *J Public Health Med.* 1992;14:72.
- 73.** Watson JC, Fleming DW, Borella AJ, Olcott ES, Conrad RE, Baron RC. Vertical transmission of hepatitis A resulting in an outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1993;167:567.
- 74.** Malay S, Tizer K, Lutwick LI: Current Update of Pediatric Hepatitis Vaccine Use: *Pediatr Clin North Am* 2000; 47:395-400.
- 75.** Akbulut A, Kılıçoğlu A, Felek S, Kalkan A, Kılıç SS. Akut viral hepatit A olgularının değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Derg* 1998; (2):109-111.
- 76.** Davis TV, Keefe EB: Acute Pancreatitis Associated with Acute Hepatitis A : *Am J Gastroenterol* 1992; 87(11):1648-1650.
- 77.** Ciocca M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine* 2000; 18 (1):71-74.

78. Rachima CM, Cohen E, Garty M. Acute hepatitis A: combination of the relapsing and the cholestatic forms, two rare variants. *Am J Med Sci* 2000;319(6):417-419.

79. Sjogren MH, Tanno H, Fay O, et al: Hepatitis A virus in stool during clinical relapse. *Ann Intern Med* 1987; 106(2):221-226.

80. Hoofnagle JH, Carithers RLJ, Shapiro C, et al: Fulminant Hepatic Failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 1995; 21(1):240-252 .

81. Dolin R: Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth edition. Churchill Livingstone, Philadelphia 2005;1426-1440.

82. Yurdaydın C: Hepatik ensefalopati. Ed: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M: İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt I. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul, 2002;847-852.

83. Etiz N, Türkoğlu S: Viral hepatitlerin tanısında kullanılan testler ve standardizasyonu. Ed: Tabak F, Balık İ, Tekeli E. Viral Hepatit 2005. Orhan Matbaası, İstanbul 2005;127-150.

84. Fabris P, Tositti G, Mazzella G, et al. Effect of ursodeoxycholic acid administration in

patients with acute viral hepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13(9):1187-1193.

85. Wasley A, Samandari T, Bell BP. Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination. *JAMA*, 2005 Jul 13;294(2):194-201.

86. Steffen R: Changing travel-related global epidemiology of hepatitis A. *Am J Med.* 2005 Oct;118 Suppl 10A:S46-49.

87. Akova M: Hepatit B ve A aşılıarı. Ed: Uzun Ö, Ünal S: Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları Cilt II. Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara, 2002;609-612.

- 88.** Innis BL, Sanitbhan R, Kunasol P, et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 1994; 271(17):1328-34.
- 89.** Rowe S.L., Tanner K., Gregory J.E.: Hepatitis A outbreak epidemiologically linked a food handler in Melbourne, Victoria, *Commun. Dis. Intell.*; 33(1):46-48, 2009.
- 90.** Werzberger A, Mensch B, Kuter B, et al. A controlled trial of a formalininactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med* 1992;327(7):453-457.
- 91.** Sagliocca L, Amonoz P, Stroffolini T. Efficacy of Hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9159):1136-1139.
- 92.** Gondles EF. A call to immunize the correctional population for hepatitis A and B. *Am J Med.* 2005;118 Suppl 10A:84S-89S.
- 93.** Dagan R, Leventhal A, Anis E, Slater P, Ashur Y, Shouval D. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. *JAMA* 2005;294(2):202-210.
- 94.** Demicheli V, Tibert D. The effectiveness and safety of hepatitis A vaccine: a systematic review. *Vaccine* 2003 Jun 2;21(19-20):2242-2245.
- 95.** The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommended Adult Immunization Schedule-United States, Octop 2005-September 2006. *MMWR Wkly Rep* 2005;54:Q1-Q4.
- 96.** Özkınay F, Kurugöl Z, Koturoglu G ve ark. İzmir’de farklı yaş gruplarında hepatit A prevalansı ve sosyoekonomik faktörlerle ilişkisi. Adana II. Ulusal Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kongre kitabı 2001, Adana:50-52.
- 97.** Franco E, Vitiello G. Vaccination strategies against hepatitis A in southern Europe. *Vaccine.* 2003 Jan 30;21(7-8):696-697.

- 98.** Hoke CH Jr, Binn LN, Egan JE, et al. Hepatitis A in the US Army: Epidemiology and vaccine development. *Vaccine* 1992;10(Suppl 1):S75-S79.
- 99.** Zanetti A, Pregliasco F, Andreassi A, et al. Does immunoglobulin interfere with the immunogenicity to Pasteur Merieux inactivated hepatitis A vaccine? *J Hepatol* 1997;26:25
- 100.** Fix AD, Martin OS, Gallicchio L, Vial PA, Lagos R: Age-specific prevalence of antibodies to hepatitis A in Santiago, Chile; risk factors and shift in age of infection among children and young adults. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66(5):628-632.
- 101.** Roy E, Haley N, Leclerc P et al: Seroprevalence and risk factors for hepatitis A among Montreal street youth. *Can J Public Health* 2002;93(1):52-53.
- 102.** Wong KH, Liu YM, Ng PS, Young BW, Lee SS: Epidemiology of hepatitis A and hepatitis E infection and their determinants in adult Chinese community in Hong Kong. *J Med Virol.* 2004;72(4):538-544.
- 103.** Morales JL, Huber L, Gallego S, Alvarez G, Diez-Delgado J, Gonzalez A, Aguilar L, Dal-Re R: A seroepidemiologic study of hepatitis A in Spanish children. Relationship of prevalence to age and socio-environmental factors. *Infection* 1992;20:194-196 59
- 104.** Dal Re R, Garcia-Corbeira P, Garcia-de-Lomas J: A large percentage of the Spanish population under 30 years of age is not protected against hepatitis A. *J Med Virol* 2000;60:363-366.
- 105.** Antaki N, Kebbewar MK: Hepatitis A seroprevalence rate in Syria. *Trop Doct* 2000;30:99-101.
- 106** Mehr AJ, Ardakani MJ, Hedayati M, Shahraz S, Mehr EJ, Zali MR: Age-specific seroprevalence of hepatitis A infection among children visited in pediatric hospitals of Tehran, Iran. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(3):275-278.

- 107.** Baki A, Aynacı M, Koksall I: Prevalence of antibody to hepatitis A virus among children in Trabzon. *Infection* 1993; 21: 132-133.
- 108.** Morales JL, Huber L, Gallego S, Alvarez G, Diez-Delgado J, Gonzalez A, Aguilar L, Dal-Re R: A seroepidemiologic study of hepatitis A in Spanish children. Relationship of prevalence to age and socio-environmental factors. *Infection* 1992;20:194-196
- 109.** Barzaga NG. Hepatitis A shifting epidemiology in South-East Asia and China. *Vaccine* 2000;18(Suppl 1):S61-S64.
- 110.** Shapiro C, McQuillan G, Robertson B. Et al. Seroepidemiology of hepatitis A infection in the United States. In: Program and abstract of the international symposium on viral hepatitis and liver disease. Houston, Tex. April 1990; Abstract 22.
- 111.** Strofollini T, Chiaramonte M, Franco E, et al. Baseline seroepidemiology of hepatitis A virus infection among children and teenagers in Italy. *Infection* 1991; 19(2): 97-100
- 112.** Gomez JR, Bustamente-Calvillo E. Hepatitis A antibodies: Prevalence and persistence in a group of Mexican children. *American Journal of Epidemiology*. 1985; 121. 116-119.
- 113.** Tekay F Hakkâri Devlet Hastanesine Başvuran 0–14 Yaş Grubu Çocuklarda Hepatit A Sıklığı *Dicle Tıp Dergisi*, 2006 Cilt:33, Sayı: 4, (245-247
- 114.** Aslan G, Seyrek A, İşcan A ve ark. Şanlıurfa’da hepatit A seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*, 2001;7: 49–53.
- 115.** Şahin Y, Aydın D. Gaziantep’te yaşayan çocuklarda hepatit A virüsü seroprevalansı
- 116.** Sönmez E, Kutlu O, Bayındır Y ve ark. 0–6 yaş grubunda hepatit A, B, C, D, E virus infeksiyonlarının prevalansının saptanması. *Viral Hepatit Dergisi*, 2000;6:12-17

117. Ungan M, Yaman H, Taheri N: The prevalence of antibodies to hepatitis A among preschool children in an urban setting in Turkey. *J Trop Pediatr.* 2002; 48(3):180-182.

118. Alhan E, Önenli N, Antmen B. Ve ark. Sağlıklı çocuklarda Hepatit A,B, ve E seroprevalansı. 32. Türk pediatri kongresi. Eylül 1996; İstanbul.

119. Shaw FE, Shapiro CN, Welty TK, et al. Hepatitis A transmission among Sioux Indians of South Dakota. *Am J Public Health.* 1990;80: 1091-1094

120. Hall R. Annual report of the national Notifiable Diseases. Surveillance System, 1992. *Comm. Dis. Intel.* 1993; 17:466-487