

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

86469

**ADANA İL MERKEZİNDEKİ FARKLI
SOSYOEKONOMİK DÜZEY VE FARKLI YAŞ
GRUPLARINDAKİ ÇOCUKLARDA ANTI-HAV
SEROPREVALANSI**

T 86469

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. EMRE ALHAN

Dr. HACER YAPICIOĞLU

UZMANLIK TEZİ

ADANA- 1999

Y.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ



**Bu çalışma TF 98 U5 nolu proje ile Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu
tarafından desteklenmiştir.**

KISALTMALAR

ALP:	Alkalen Fosfataz
ALT:	Alanin Aminotransferaz
AST:	Aspartat Aminotransferaz
EL .Ü:	Elisa Ünitesi
İG:	İmmüoglobülin
HAV:	Hepatit A Virüsü
HBV:	Hepatit B Virüsü
HCV:	Hepatit C Virüsü
HDV:	Hepatit D Virüsü
HEV:	Hepatit E Virüsü
HIV:	Human İmmunodeficiency Virus
LDH:	Laktik Dehidrogenaz
OY:	Okur Yazar
OYD:	Okur Yazar Değil
SED:	Sosyoekonomik Düzey

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No.</u>
TABLO LİSTESİ.....	II
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VII
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Viral Hepatitler.....	2
2.2. Dünyada ve Türkiye’de Hepatit A Seroprevalansı.	5
2.3. Hepatit A Enfeksiyonunda Klinik Bulgular.....	11
2.4. Laboratuvar Bulguları.....	12
2.5. Hepatit A Enfeksiyonunun Bulaşma Yolları.....	14
2.6. Hepatit A Enfeksiyon Riski Yüksek Gruplar.....	14
2.7. Hepatit A Enfeksiyonunda Korunma.....	15
2.8. Hepatit A Enfeksiyonunda Profilaksi	
2.8.1. İmmüoglobülin.....	15
2.8.2. Hepatit A Aşısı.....	16
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	22
4.BULGULAR.....	26
5.TARTIŞMA.....	39
6.SONUÇLAR.....	50
7.KAYNAKLAR.....	53

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No.</u>
Tablo I. Hepatit A, B, C, D, E virüsleri ve neden oldukları enfeksiyonların klinik özellikleri.....	4
Tablo II. Türkiye’de hepatit A enfeksiyonu ile ilgili erişkin ve çocuklarda yapılan çalışmalar.....	9
Tablo III. Çocuk ve erişkinlerde hepatit A enfeksiyonunda semptomlar.....	12
Tablo IV. 1440 EL.Ü aşısı yapılan 20-39 yaşındaki kişilerde aşuya bağlı yan etkiler.....	20
Tablo V. Yaş ile anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki	26
Tablo VI. 72 aydan küçük, kreşe giden ve gitmeyen çocuklarda anti-HAV pozitifliği.....	28
Tablo VII. Anne mesleği ile çocuklardaki anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki.....	28
Tablo VIII. Anne eğitimi ile anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki	29
Tablo IX. Baba mesleği ile anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki	29
Tablo X. Baba eğitimi ile anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki	30
Tablo XI. Sarılık öyküsü ile anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki	31
Tablo XII. Ailesinde sarılık öyküsü olan ve olmayan çocuklarda anti-HAV pozitifliği.....	31
Tablo XIII. Kan transfüzyonu yapılan ve yapılmayan çocuklarda anti-HAV pozitifliği.....	32
Tablo XIV. Ailelerin aylık geliri ile anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki.....	32
Tablo XV. Sosyoekonomik düzey ile anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki.....	33

	<u>Sayfa No.</u>
Tablo XVI. Farklı sosyoekonomik düzey ve farklı yaş gruplarında anti-HAV seroprevalansı.....	34
Tablo XVII. Farklı sosyoekonomik düzeylerin, 24-71 ay yaş grubundaki çocuklarda anti-HAV seroprevalansı üzerine etkisinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	35
Tablo XVIII. Farklı sosyoekonomik düzeylerin, 72-143 ay yaş grubundaki çocuklarda anti-HAV seroprevalansı üzerine etkisinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	35
Tablo XIX. Farklı sosyoekonomik düzeylerin, 144-198 ay yaş grubundaki çocuklarda anti-HAV seroprevalansı üzerine etkisinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.....	36
Tablo XX. Evde bulunan 0-6 yaş arası kardeş sayısı ile anti-HAV seroprevalansı arasındaki ilişki.....	36
Tablo XXI. Evde bulunan 7-12 yaş arası kardeş sayısı ile anti-HAV seroprevalansı arasındaki ilişki.....	37
Tablo XXII. Evde bulunan toplam kişi sayısı ile anti-HAV seroprevalansı arasındaki ilişki.....	37
Tablo XXIII Çocuklarda aşı öncesi test, ardından aşı yapıldığında ve test yapılmadan aşı yapıldığında maliyetin karşılaştırılması	38
Tablo XXIV. Değişik toplumlarda önerilen hepatit A stratejisi.....	47

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No.</u>
Şekil 1. Dünyada hepatit A seroprevalansının paternleri	5
Şekil 2. Akut hepatit A enfeksiyonunda serum enzim ve bilirübin değerleri.....	13
Şekil 3. Akut hepatit A enfeksiyonunda serum anti-HAV İg M ve İg G değerleri.....	13
Şekil 4. İnaktive hepatit A aşısının üretimi.....	17
Şekil 5. 1440 EL.Ü hepatit A aşısı, İG ve aşı + İG birlikte yapıldığında GMT değerleri.....	18
Şekil 6. Yaş ile anti-HAV seroprevalansı arasındaki ilişki.....	27

ÖZET

Bu çalışma Adana il merkezi içinde yaşayan farklı sosyoekonomik düzey (SED) ve farklı yaş gruplarındaki çocuklarda anti-HAV seroprevalansını saptamak ve aşı stratejisini belirlemek amacıyla yapıldı.

Çalışma için Adana il merkezinde bulunan mahalleler alt yapı özelliklerine ve mahalle halkının tahmini sosyoekonomik durumlarına göre yüksek, orta ve düşük sosyoekonomik düzey olmak üzere üç gruba ayrılarak; her gruptan tabakalanmış küme örnekleme yöntemi ile üç mahalle ve her mahalleden de rastgele sayılar tablosu esas alınarak üçer sokak seçildi. Toplam 711 çocuktan kan alınarak, SED'lerini irdeleyen sorular içeren bir anket uygulandı. Bu anket formunda ailenin aylık gelirini, oturulan evin mülk, kira veya lojman mı olduğunu, kira ise bedelini, evde kullanılan içme suyunu ve evde bulunan eşyaları irdeleyen sorular soruldu. Puanlama yapılarak ailelerin ekonomik düzeyleri belirlendi. SED puanı 5-9 olanlar SED Grup I (Düşük), 10-14 olanlar SED Grup II (Orta) ve 15-24 olanlar SED Grup III (Yüksek) olarak belirlendi. Total anti-HAV, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında AxSYM cihazı ve MEIA (Microparticle Enzym Immunoassay) yöntemi ile çalışıldı.

Çalışmaya katılan çocukların ortalama yaşları 99.4 ay (alt-üst: 24-198 ay) idi. Çocukların 355'i erkek, 356'sı kız idi. Çalışmaya katılan 711 çocukta cinsler arasında anti-HAV seroprevalansı açısından bir farklılık yok iken, yaş arttıkça seropozitifliğin arttığı görüldü ($p<0.0001$). Anti-HAV seropozitifliğini ebeveynlerin hem eğitim düzeylerinin hem de mesleklerinin etkilediği görüldü. Ebeveynleri üniversite mezunu olan çocuklarda anti-HAV prevalansı en düşüktü.

Seropozitiflik, 72 aydan küçük çocuklarda kreşe giden ve gitmeyenler arasında farklılık göstermiyordu ($p>0.5$). Çalışmaya katılan çocukların % 20.8'i hastaneye en az bir kez yatmıştı, hastaneye yatmış ve yatmamış olan çocuklarda anti-HAV seroprevalansı açısından farklılık yoktu ($p>0.05$). Kendisinde veya aile bireylerinde sarılık öyküsü olan çocuklarda anti-HAV seroprevalansı, sarılık öyküsü olmayanlara göre daha yüksek idi ($p<0.0001$, $p<0.001$). Çocukların %84'ünün hepatit A enfeksiyonunu anikterik geçirdiği görüldü.

Evde, 0-6 yaş arasındaki kardeş sayısı ile anti-HAV seropozitifliği değişmez iken ($p>0.05$); 7-12 yaş grubunda kardeş sayısı arttıkça anti-HAV seroprevalansının arttığı görüldü

($P<0.0001$). Benzer şekilde, aile bireylerinin sayısı arttıkça da seropozitifliğin arttığı görüldü ($p<0.0001$).

Çocukların aylık gelirleri ve sosyoekonomik düzeyleri iyileştikçe anti-HAV seroprevalansında azalma olduğu görüldü ($p<0.0001$, $p<0.005$). 24-47 ay arasındaki çocuklarda anti-HAV seroprevalansı SED grupları arasında bir farklılık göstermez iken ($p>0.05$), 72-143 ay yaş grubunda SED Grup III'de anti-HAV seroprevalansı SED Grup I'e göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). 144-198 ay arasında SED Grup I ile III ve SED Grup II ile III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.005$, $p<0.001$). 72-143 ay arasındaki çocuklarda seroprevalansı SED Grup I'de %60, SED Grup II'de %52.5 ve SED Grup III'de 39.6 iken 144-198 ay arasında seropozitiflik SED Grup I, II ve III'de %86.9, %78.1 ve %53.4 idi.

Sonuç olarak, anti-HAV seroprevalansı yaş ile beraber artmakta idi ve 6 yaşına kadar olan çocuklarda sosyoekonomik düzey anti-HAV prevalansını etkilemezken, 6 yaşından sonra sosyoekonomik düzeyi yüksek olan çocuklarda anti-HAV prevalansı orta ve düşük olanlara göre anlamlı derece düşük bulundu. SED Grup III'de 72-143 ay ve 144-198 ay yaş grubunda her üç veya iki çocuktan birinin HAV'a karşı duyarlı olduğu ve bu gruba HAV aşısı önerilebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelime: Hepatit A, Seroprevalans, Sosyoekonomik düzey, Çocuklar

THE SEROPREVALENCE OF HEPATITIS A IN CHILDREN OF DIFFERENT AGE GROUP AND SOCIOECONOMIC STATUS IN THE CENTER OF ADANA CITY

ABSTRACT

This study was carried on children of different age groups and socioeconomic status (SES) living in the center of Adana province to determine the seroprevalence of anti-HAV amongst them to mark out an immunization strategy.

For the study, the various living quarters were grouped based on their infrastructural characteristics and estimated socioeconomic status of their inhabitants into high, middle and low socioeconomic groups; from the groups three residential quarters were selected based on the stratified cluster sampling and from each residential quarters based on the random numbers table, three streets were chosen. From a total of 711 children, blood samples were taken and a questionnaire that examined SES were filled out. In this questionnaire, monthly income of the family, whether the house is selfowned, rented, a state-owned, and if rented the price, as well as the source of the water used and the household items found in their homes were asked. By pointing, SES of these families were determined. Those with SES points between 5-9 were placed in Group I (Low), those between 10-14 in Group II (Middle) and those between 15-24 in Group III (High). The total anti-HAV were analysed at the central laboratories of the Çukurova University Faculty of Medicine, Balcalı Hospital with AXSYM equipment and using the MEIA (Microparticle Enzyme Immunoassay) method.

The average age of the children was 99.4 months (low-high: 24-198 months). 355 of the children were boys and 356 were girls. Amongst the 711 children who participated in the study whilst no difference was found between sexes in terms of anti-HAV seroprevalence; an increase in seropositivity was observed as age increased ($p < 0.0001$). Anti-HAV seropositivity was found to be affected by both the educational status of the parents and their occupations. Anti-HAV prevalence was lowest among the children of university graduates.

For children younger than 72 months, no difference was observed in the seropositivity between those in nurseries and those not in nurseries ($P > 0.5$). Of the participating children, %20.8 had been admitted at least once to the hospital, but no difference was observed between those admitted and those not admitted in terms of anti-HAV seroprevalence ($p > 0.05$). Among children who had a positive personal or family history of jaundice, anti-HAV seroprevalence

was higher than those without a history of jaundice ($p < 0.0001$, $p < 0.001$). %84 of the children was found to have experienced hepatitis A infection unilaterally.

Although the seropositivity of anti-HAV did not differ as the number of 0-6 year brothers in the household increase ($p > 0.05$), an increase in anti-HAV seropositivity was observed as the number of 7-12 year old brothers increased ($p < 0.0001$). Likewise, an increase in seropositivity was observed as the number of family members increase ($p < 0.0001$).

As the monthly incomes and the socioeconomic status improved, anti-HAV seropositivity of the children was observed to decrease ($p < 0.0001$, $p < 0.005$ respectively). Amongst the 24-47 month old children whilst no difference was observed in anti-HAV seropositivity in terms of the SES groups ($p > 0.05$) among the 72-143 month old children anti-HAV seropositivity was found to be significantly lower in the SES group III than the SES group I ($p < 0.05$). The difference was statistically significant between the SES group I and SES group III and between the SES group II and SES group III in the 144-198 month-olds ($p < 0.005$, $p < 0.001$ respectively). Whilst the seroprevalence ratios for the 72-143 month-olds were %60 for SES group I, %52.5 for SES group II and %39.6 for SES group III, among the 144-198 month-olds the seropositivity was %86.9, %78.1 and %53.4 for the SES group I, II and III respectively.

In conclusion, it was found that anti-HAV seroprevalence showed an increase with age and for children up to age 6 years, the socioeconomic status did not affect the prevalence of anti-HAV, but after this age onwards, the anti-HAV prevalence found to be significantly lower in the high socioeconomic than those for the middle and low socioeconomic groups. Among the SES group III of children from the 72-143 and 144-198 month-olds one in every three or two children was found to be sensitive for HAV and therefore we are of the opinion that an HAV immunization can be recommended for the children in this group.

Key Words: Hepatitis A, Seroprevalence, Socioeconomic Status, Children.

1. GİRİŞ

Hepatit A virüsü, pikorna virüs ailesinden, zarfsız, küresel 27-32 nm büyüklükte bir RNA virüsüdür.⁽³⁾ Hepatit A enfeksiyonu primer olarak çocukluk çağının enfeksiyonu olup, hastalığın semptom ve kliniği yaş ile ilişkilidir.⁽⁴⁾ Erken çocukluk döneminde enfeksiyon sıklıkla asemptomatik geçirilirken, özellikle geç çocukluk ve erişkin dönemde morbidite ve mortalitesi artmaktadır. Özellikle sanitasyon ve hijyen koşullarının iyi olmadığı, kişilerin eğitim ve ekonomik düzeylerinin kötü olduğu, su kaynaklarının ve alt yapı düzeneklerinin iyi olmadığı toplumlarda sık görülür. Yüksek endemisiteli bu bölgelerde çocukların tamamına yakını beş yaşına gelmeden önce bu virüsle karşılaşmaktadır.⁽¹¹⁾ Oysa, ekonomik düzeyin ve hijyen şartlarının iyi olduğu toplumlarda enfeksiyon ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır.^(18,19,29,31,37, 91,92,94)

Ancak, bir toplumda değişik topluluklarda anti-HAV seroprevalansı değişkenlik göstermektedir. Anti-HAV seroprevalansı, yaş ile birlikte artmaktadır. Sosyoekonomik düzey iyileştikçe de anti-HAV seroprevalansında azalma görülmektedir. Bu nedenle, yüksek endemisiite bölgelerde, sosyoekonomik düzeyi iyi olan topluluklarda anti-HAV seroprevalansı düşük endemisiteli bölgelerdekine benzer şekildedir. Düşük endemisiteli bölgelerde ise özellikle; seyahat edenler, intravenöz uyuşturucu kullananlar, homoseksüel erkekler, kreşteki çocuklar ve kreş çalışanları risk altındadır.⁽¹¹⁾

Hepatit A aşısı kısa bir süredir kullanılan ve pahalı olan bir aşıdır. Bu nedenle, henüz sadece yüksek riskli gruplara önerilmektedir. Ancak, Hepatit B enfeksiyonunda olduğu gibi sadece risk gruplarının aşılması ile hastalığın erediğe edilmesi imkansız görünmektedir. Eredikasyon için hepatit A aşısının rutin çocukluk aşısına dahil edilmesi şart görünmektedir. Aşı oldukça immünojenik olup, çocuklarda 360 EL.Ü iki doz aşı ile %94, üç doz aşı ile %100 koruyuculuk sağlanabilmektedir.⁽⁷²⁾

Bu çalışma, Adana il merkezinde yaşayan değişik sosyoekonomik düzey ve yaşlardaki çocuklarda anti-HAV seroprevalansını saptamak ve çocuklarda uygulanacak olan aşı stratejisini belirlemek amacı ile yapıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Viral Hepatitler

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki en büyük sağlık sorunu olan viral hepatitler, birbirlerinden etyolojik ve immünolojik olarak farklı virüsler tarafından oluşturulan karaciğerin primer bir enfeksiyonu olarak tanımlanabilir.

Son yirmi beş yılda, akut viral hepatite neden olan en az beş tip ayrı viral ajan olduğu gösterilmiştir: Hepatit A Virüsü (HAV), Hepatit B Virüsü (HBV), Hepatit Delta Virüsü (HDV), toplumdan edinilmiş ve parenteral geçen non-A, non-B hepatitine neden olan Hepatit C Virüsü (HCV), epidemik non-A, non-B hepatitine neden olan, enterik geçişli Hepatit E Virüsü (HEV). Bilinen beş hepatit virüsü primer olarak karaciğeri enfekte ederek, hepatik inflamasyon ve hepatosellüler nekroza yol açar; diğer organlarda major patolojik tutulum olmaz. Son yıllarda bilinen beş hepatit virüsüne ek olarak F, G ve GB virüsleri olarak adlandırılan yeni viral hepatit etkenleri de tanımlanmıştır.⁽¹⁻²⁾ Bunların dışında başka bir çok virüs de kendi klinik spektrumları içinde hepatite neden olabilir. Bunlar Herpes Simplex virüs, Cytomegalovirüs, Epstein-Barr virüs, Varisella virüs, Human İmmunodeficiency Virüs (HIV), Rubella virüs, Adenovirüs, Enterovirüs ve Arbovirüs'tür. Bu virusların hepatik tutulumu genellikle multisistem hastalığın bir komponenti şeklindedir.

Hepatit A Virüsü (HAV), Pikornavirüs ailesinden, zarfsız, küresel, 27-32 nm büyüklükte bir RNA virüsüdür.⁽³⁾ Fiziksel, kimyasal işlemlere ve ısıya dayanıklıdır. 100 C°'de beş dakika içinde canlılığını kaybeder. 60 C°'de 10-12 saat tutulması enfektivitesini biraz azaltır. -20 C°'de canlılığını yıllarca koruyabilir. Deneysel olarak kontamine edilen tatlı su, deniz suyu, atık su, canlı istiridye ve toprakta günlerce, aylarca enfektivitesini korur. Konakçıları insan ve şempanzelerdir. Fekal oral yolla bulaşır. İnkübasyon periyodu 2-7 haftadır. Özellikle çocuklarda çoğu vaka asemptomatiktir.⁽⁴⁾ Fulminan hepatit %0.1-1.1 vakada görülmektedir. Taşıyıcılık ve kronikleşme olmaz.⁽⁵⁾

Hepatit B Virüsü (HBV), Hepadnavirüs ailesinden, 3200 bazlık bir genoma sahip, bilinen en küçük DNA virüsüdür.⁽⁶⁾ Virüsün en önemli ve tek rezervuarı insandır. Enfekte kişilerin enfeksiyonu bulaştırmasındaki en önemli yol parenteral veya perkütan temas olup; enfekte kan ve vücut sıvılarının direk inokulasyonu sonucu olur. Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, ortak enjektör kullanımı, hemodializ, akupunktur, cinsel temas enfeksiyonun bulaşmasında önemlidir. Diğer önemli bir bulaşma yolu da perinatal bulaştır, enfekte anneden

inutero ve özellikle de doğum sırasında bulaşma olmaktadır. İnkübasyon süresi 30-180 gündür. Hepatit B enfeksiyonunun şiddetini belirleyen en önemli faktörler enfekte eden doz ve hastanın yaşıdır. Yüksek dozla enfeksiyon daha kısa sürede ve daha şiddetli olmakta; yaşamın erken dönemlerinde kazanıldığı zaman genellikle asemptomatik olmasına karşın kronik taşıyıcılık ve ileri yaşlarda kronik karaciğer hastalığı veya hepatosellüler karsinoma riski artmaktadır. Yenidoğan döneminde kazanıldığında kronikleşme %70-90 iken, erişkinde bu oran %1-10'dur.⁽⁷⁾

Hepatit C Virüsü (HCV), Flavivirüs ailesinden bir RNA virüsüdür. Başlıca bulaşma yolu parenteral yoldur. Perinatal ve cinsel yolla bulaşması Hepatit B'ye göre daha azdır. Bulaşma özellikle kan ve kan ürünleri ile olmaktadır. Ortak enjektör kullanma, cinsel ilişki ve enfekte anneden bebeğe geçiş diğer bulaş yollarıdır. ⁽⁸⁾ Ortalama inkübasyon süresi 7 (3-20) haftadır. Belirtiler diğer akut viral hepatite benzer özelliktedir. Asemptomatik taşıyıcılık %30-60 hastada, kronikleşme %20-40 hastada görülmektedir.

Hepatit Delta Virüsü (HDV), yalnızca hepatit B virüsü ile enfekte kişilerde replike olabilen, küçük defektif RNA virüsüdür. Enfeksiyon kaynağı ve bulaşma paternleri HBV'e benzerlik gösterir. Klinikte, HBV enfeksiyonuna eklenme durumuna göre başlıca iki şekilde ortaya çıkar: Akut Delta hepatiti, hepatit B ile aynı zamanda ortaya çıkarsa koenfeksiyon; HBs Ag taşıyıcısına eklenirse süperenfeksiyon olarak adlandırılır. İnkübasyon süresi 6 hafta-altı ay arasında değişmektedir. HBV replikasyon süresi sınırlı olduğundan, akut enfeksiyon çoğunlukla kendiliğinden sınırlanıp tam düzelme ile sonuçlanır. Ancak koenfeksiyon olan hastaların %5'i; süperenfeksiyon olan hastaların %70'i kronik hepatite ilerler. ⁽⁹⁾

Diğer bir hepatit virüsü olan *Hepatit E Virüsü (HEV)*, halen sınıflandırılmayan bir RNA virüsüdür. Fekal oral yolla bulaşır. Enfekte kişilerin feçesleri ile kontamine olan su ve yiyecekler asıl bulaş kaynağıdır. İnkübasyon periyodu 2-8 haftadır. Kliniği diğer akut viral hepatitler gibidir. Sarılık en sık genç ve orta yaş erişkinlerde görülürken, daha gençlerde seyir daha çok anikterik veya asemptomatiktir. Hastalık kendini sınırlayan tarzdadır ve henüz kronik hepatite yol açtığına ait bir veri yoktur. Ancak fulminan hepatit diğer viral hepatitlere göre daha fazla sıklıkta görülmektedir (%1-2). Özellikle gebelerde III.Trimestırda fulminan hepatit insidansı artmıştır ve mortalite oranı yüksektir. Maternal ölüm sıklığı %15-25 olarak rapor edilmiştir. ⁽¹⁰⁾

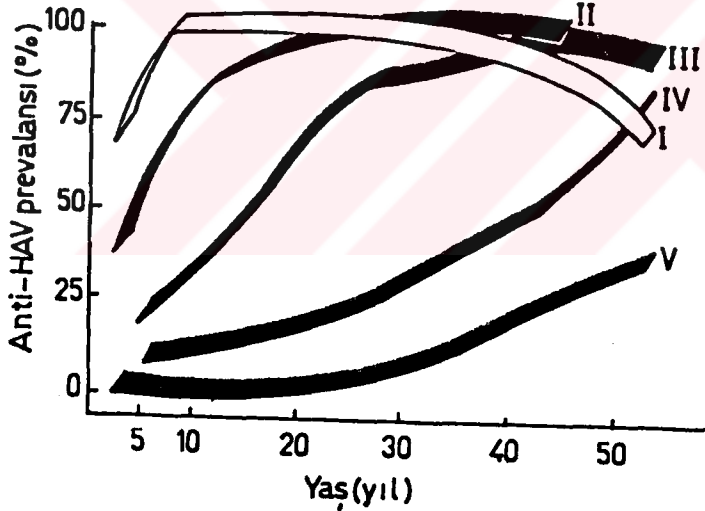
Tablo I. Hepatit A, B, C, D, E virüsleri ve neden oldukları enfeksiyonların klinik özellikleri

	Hepatit A	Hepatit B	Hepatit C	Hepatit D	Hepatit E
Aile	Pikornavirüs	Hepadnovirüs	Flavivirüs	Satellit	Calicivirüs
Genom	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
İnkübasyon Periyodu	2-7 hafta	4-25 hafta	3-20 hafta	6 -26 hafta	2-8 hafta
Bulaşma:					
oral-fekal	sıklıkla	yok	yok	yok	sıklıkla
parenteral	nadir	sıklıkla	sıklıkla	sıklıkla	yok
diğer	enfekte kişilerle yakın ilişki	cinsel ilişki enfekte anneden bebeğine	enfekte anneden bebeğine	cinsel ilişki	
Taşıyıcılık					
Kronikleşme	yok	var	var	var	yok
Mortalite	% 0.1-1.1	% 0.5-2	% 1-2	% 2-20	özellikle gebelerde

2.2. Dünyada ve Türkiye’de Hepatit A Seroprevalansı

Hepatit A virüsü dünyada yaygın olan bir virüstür. Diğer enterik geçişli hastalıklar gibi tipik olarak çocukluk çağının enfeksiyonudur. Dünyanın bir çok ülkesinde epidemiyolojisi çok hızlı değişmektedir. Bir çok ülkede bildirilmesi zorunlu bir hastalık olmasına rağmen, bildirilen hepatit A vaka sayısının gerçeği yansıttığı söylenemez. Vakaların büyük bir kısmının asemptomatik olması, bölgedeki veya ülkedeki yöneticilerin olaya yeterince önem vermemesi ve az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki sağlık hizmetlerindeki yetersizlik, bildirilen vaka sayısının düşmesine neden olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde bile gerçek vaka sayısının bildirilenden dört beş kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir.

Bir çok ülkede, serolojik çalışmalar sonucunda 50 yaş üstündeki erişkinlerde hepatit A seroprevalansının oldukça yüksek olduğu görülmüştür. Yaşa bağlı seroprevalans çalışmaları sonucu beş tip enfeksiyon paterni elde edilmiştir (Şekil 1). Bu enfeksiyon paternleri genel olup; ülke içinde dahi değişkenlik gösterebilmektedir. ⁽¹¹⁾



Şekil 1. Dünyada Hepatit A Virüs Seroprevalansının Paternleri

Çok yüksek endemisiteli bölgelerde çocukların %90'ı beş yaşından önce enfekte olmaktadır. Prevalans erken erişkin yaşta da yüksek olup, daha ileri yaşlarda azalabilir (Şekil 1, Patern I). Hastalık çoğunlukla subklinik olan çocukluk döneminde geçirildiği için bildirilen vaka sayısı düşüktür. Hepatit A insidansı yılda 200/100.000 vaka civarındadır. Rapor edilen vaka sayısı yılda 1-40/100.000 arasında değişmektedir. Salgınlar nadirdir.

Çok yüksek endemisiteli bölgeler sıklıkla sanitasyon ve hijyen koşullarının bozuk olduğu, ev halkının kalabalık olduğu, eğitim ve ekonomik düzeyin düşük olduğu fakir ülkelerdir. Orta ve Güney Amerika, Batı Pasifik Adaları, Asya, Ortadoğu ülkeleri ve Afrika'nın bir çok ülkesinde hepatit A seroprevalansı oldukça yüksektir. ⁽¹¹⁾

Çok yüksek endemisiteye sahip ülkelerden biri olan Meksika'da 1985 yılında bir yaş altındaki çocuklarda anti-HAV İg G pozitifliği %25, 1-3 yaş arasında %38.3, 5 yaşında ise %89 bulunmuştur. Aynı çalışmadaki 46 infantın hepsinde anti-HAV İg G pozitif tesbit edilmiş olup, takip edilen 19 infantta 8 ay sonra antikorun kaybolduğu görülmüştür. Bu da Meksika'da tüm kadınlarda doğurganlık yaşında anti-HAV İg G'nin pozitif olduğunu göstermektedir. ⁽¹²⁾ 1996 yılında Meksika'da yapılan başka bir çalışmada ise 1500 hamile kadında anti-HAV İg G'e bakılmış ve pozitiflik %93.3 bulunmuştur. ⁽¹³⁾

Pakistan'da sağlıklı çocuklarda anti-HAV İg G seroprevalansı 5 yaş civarında %94 bulunmuştur. ⁽¹⁴⁾

Etiyopya'da beş ayrı coğrafi bölgede yapılan bir çalışmada bir yaş altında anti-HAV İg G seropozitifliği %57, beş yaş civarında %70, on yaş civarında %98 ve on beş yaşından büyüklerde ise %100 bulunmuştur. ⁽¹⁵⁾

1977'de değişik ülkelerde anti-HAV İg G seroprevalansının araştırıldığı bir çalışmada, Yugoslavya'da 18 yaş üstündeki 100 erişkinde anti-HAV İg G seroprevalansının %96.9, İsrail'de 112 erişkinde %95.3, Tayvan'da 123 erişkinde %88.7 olduğu görülmüştür. Tüm ülkelerde cinsiyetler arasında bir fark bulunmazken, her üç ülkede de 18 yaş üstünde tüm yaş gruplarında seroprevalans benzer bulunmuştur. ⁽¹⁶⁾

Yüksek endemisiteli bölgelerde ise enfeksiyon daha çok büyük çocuklarda olur; çocukların %90'ı on yaş civarında HAV ile enfekte olmaktadır (Şekil 1, Patern II). Bu bölgelerde hepatit A insidansı yılda 150/100.000 vaka civarındadır. Hastalığın bulaşması genellikle kişiden kişiye geçiş şeklindedir ancak su ve yiyeceklerin kontaminasyonu ile de olabilir. Orta ve Güney Amerika ve Asya'nın büyük bir kısmı yüksek endemisiteli bölgelerdendir. ⁽¹¹⁾

Orta endemisiteli bölgelerde enfeksiyonun pik yaptığı yaş genellikle geç çocukluk veya adolesan çağdır (Şekil 1, Patern III). Gelişmekte olan veya gelişmiş ülkelerin bazı bölgelerinde sanitasyon ve hijyen koşulları farklı olup, çocukların bazısı erken çocukluk döneminde HAV enfeksiyonundan korunabilmektedir. Bu ülkelerde hastalık insidansı ise yüksektir. Güney ve doğu Avrupa ve bazı ortadoğu ülkeleri orta endemisiteli

bölgelerdendir.⁽¹¹⁾ Örneğin Yunanistan'da 1979 yılında yapılan bir çalışmada 647 çocuk ve erişkin yaş grubunda anti-HAV İg G düzeyine bakılmış ve total 530 kişide (%82) pozitif olduğu bulunmuştur. Yirmi yaş altındakilerde seroprevalansın %52, 20-29 yaş arasında ise %84 olduğu görülmüştür. 1977'de yapılan bir çalışmada İsrail askerlerinde 18-19 yaş grubunda anti-HAV seroprevalansı %68.7 bulunurken, 1984'de aynı yaş grubundaki askerlerde bu oran %54 bulunmuştur.^(18,19)

Düşük endemisiteli bölgelerde hastalık öncelikle genç erişkinleri etkiler. 15 yaş civarında anti-HAV seroprevalansı %15 iken, geç erişkin dönemde %70'e dek çıkabilir (Şekil 1, Patern IV). Bu bölgelerde hastalık daha çok semptomatik olduğu erişkin döneme rastladığı için salgınlar sıktır ve rapor edilen hastalık insidansı yılda 5-15/100.000 kişidir. Kuzey Amerika, Avustralya ve Batı Avrupa ülkeleri düşük endemisiteli bölgelerdendir.⁽¹¹⁾ Belçika'da 1993 yılında incelenen yenidoğan-20 yaş arası 1008 kişide total anti-HAV seroprevalansı %13.4 bulunurken; 1-2 yaşta %4.8, 16-20 yaşta ise %33.9 bulunmuştur.⁽²¹⁾ İtalya'da 1991 yılında yapılan bir çalışmada incelenen 3-19 yaş grubundaki 5507 çocukta total anti-HAV İg G %9.5 bulunmuş; 3-5 yaş grubunda %2.3 iken 17-19 yaş grubunda bu oran %16.3'e yükselmiştir.⁽²²⁾ İsviçre'de 18 yaşından büyük, çoğu gönüllü kan vericisi olan 98 kişinin %28.7'sinde anti-HAV İg G pozitif bulunmuş; aynı çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 18 yaşından büyük, çoğu gönüllü kan vericisi olan 629 kişide ise bu oran %44.7'e yükselmiştir.⁽¹⁶⁾ Yine kan vericilerinde 1979'da yapılan bir çalışmada, Norveç'de 175 kişide sadece 77'sinin (%17), İsviçre'de 700 kişide 273'ünün (%39), Hollanda'da 505 kişide 262'sinin (%52) ve Batı Almanya'da 661 kişide 365'inin (%55) seropozitif olduğu görülmüştür.⁽¹⁷⁾

Çok düşük endemisiteli bölgelerde ise hastalık genellikle geç yaştaki erişkinlerde olur. İnsidansı yılda 5/100.000 kişiden daha azdır ⁽²⁰⁾ (Şekil 1, Patern V). Bu bölgelerde hastalık daha çok, gelişmiş ülkelere az gelişmiş ülkelere seyahat edenlerde, intravenöz ilaç bağımlılığı olanlarda, biseksüel ve heteroseksüel erkeklerde görülür.

Türkiye'de HAV enfeksiyonu ile ilgili çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, enfekte kişilerin sayısı gelişmiş ülkelerle kıyaslandığında oldukça yüksektir. Resmi rakamlara göre Türkiye'de yılda ortalama 25.000 akut hepatit vakası bildirilmektedir.⁽²³⁾ Olguların ancak ondan birinin resmen bildirildiği ve vakaların çoğunun da asemptomatik seyrettiği gözönüne alınırsa gerçek sayının 200.000'in üzerinde olduğu kabul edilebilir.

Ülkemizde HAV seroprevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda seroprevalans %67-97.3 arasında bildirilmiştir.^(24,25) İstanbul'da 1990 yılında yapılan bir çalışmada hepatit veya başka bir neden ile hastaneye başvuran 468 hastada anti-HAV İg M ve İg G antikorları bakılmış ve anti-HAV İg M antikorları negatif, anti-HAV İg G antikorları pozitif olan 314 (%67.1) hastada seropozitiflik 0-5 yaşta %39.7, 6-15 yaşta %58, 16-25 yaşta %57, 26 yaş üstünde ise %75.6 bulunmuştur.⁽²⁶⁾ Trabzon'da bir hastaneye sarılık dışı nedenlerle başvuran 6 ay-18 yaş arası 363 çocukta total anti-HAV İg G, çocukların 171 (%47)'inde pozitif bulunmuştur. 6 ay-3 yaş arası çocuklarda anti-HAV pozitifliği %13.4 iken, 4-7 yaşta %32.1'e, 8-12 yaşta %63.4'e ve 13-18 yaş arası %88.6'a yükselmiştir.⁽²⁷⁾ İzmir'de Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesine sarılık dışı nedenlerle başvuran 6 ay-16 yaş arası 227 çocuğun 76 (%33.8)'sında anti-HAV İg G pozitif bulunmuştur. Anti-HAV İg G pozitifliğinin 6 ay-4 yaş arasında %7.8, 5-8 yaş grubunda %38.5, 9-12 yaş grubunda %40, 13-16 yaş grubunda %68 olduğu görülmüştür.⁽²⁸⁾ İstanbul'da 0 yaş-erişkin yaş grubunda anti-HAV pozitifliğinin 0-4 yaşta %15.2, 5-9 yaşta %36.1, 10-14 yaşta %57.7, 15-19 yaş grubunda %92.6 ve erişkinlerde %95.1 olduğu gösterilmiştir.⁽²⁹⁾ Diyarbakır'da Turfan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise anti-HAV pozitifliği 1-10 yaş grubunda %92.6 bulunmuştur.⁽³⁰⁾ Akbak tarafından Ankara'da yapılan bir çalışmada çocuklarda anti-HAV pozitifliği 1-6 yaş, 7-10 yaş, 11-15 yaş gruplarında sırasıyla %15.8, %47.2 ve %69.8 oranında bulunmuştur.⁽³¹⁾

Adana'da Alhan ve ark.'nın⁽³²⁾ yaptıkları çalışmada yetiştirme yurdunda kalan, ortalama 15 yaş olan çocuklarda anti-HAV pozitifliği %100, hastane polikliniğine sarılık dışı bir neden ile başvuran, ortalama 6.8 yaş olan çocuklarda %36.5 ve üniversite kreşindeki ortalama 4.4 yaş olan çocuklarda ise %33.3 bulunmuştur. Adana'da erişkinlerde yapılan bir çalışmada ise, Dündar ve ark.⁽³³⁾ kan donörlerinde anti-HAV pozitifliğini %91.79 bulmuşlardır. Ülkemizde HAV enfeksiyonu ile ilgili çalışmalar Tablo II'de gösterilmiştir.

Görüldüğü gibi hepatit A virüsü dünyada endemik olup, seroprevalans ülkeler arasında, hatta bölgeler arasında farklılık göstermektedir. Seroprevalans ülkelerin sosyoekonomik düzeyi ile yakından ilişkilidir. Yıllar içinde sosyoekonomik düzey yükseldikçe ve ülkelerdeki hijyen ve sanitasyon koşulları düzeldikçe insidansının azaldığı, duyarlı yaş grubunun ileri yaşlara kaydığı görülmektedir.

Tablo II. Türkiye’de hepatit A enfeksiyonu ile ilgili erişkin ve çocuklarda yapılan çalışmalar

Araştırmacı	Yıl	Şehir	Sayı	%	Grup
Dündar ⁽³³⁾	1994	Adana	2132	91.8	Kan donörleri
Akbulut ⁽³⁴⁾	1995	Elazığ	941	72.5 12.1 72.5 100	0-18 yaş 0-1 yaş 2-6 yaş 14 yaş ve üstü
Babacan ⁽²⁶⁾	1990	İstanbul	468	67.1 39.7 75.6	Çocuk ve Erişkin 0-5 yaş 26 yaş üstü
Öztürk ⁽³⁶⁾	1996	İstanbul	300	6.6 17.6 40 48.7	0-1 yaş 1-3 yaş 4-6 yaş 7-14 yaş
Ceylan ⁽³⁵⁾	1996	İstanbul	540	35.5	0-15 yaş
Aydoğan ⁽²⁸⁾	1997	İzmir	227	7.8 38.5 40 68	0-4 yaş 5-8 yaş 9-12 yaş 13-16 yaş
Alhan ⁽³²⁾	1996	Adana	206	100 36.5 33.3	Yetiştirme Yurdu Poliklinik (çocuk) Kreş (çocuk)
Taşyaran ⁽³⁷⁾	1994	Erzurum		33.3 78.6 77.5	3-6 yaş 7-10 yaş 11-14 yaş
Baki ⁽²⁷⁾	1993	Trabzon	363	47.1 13.4 32.1 63.4 88.6	total 6 ay-3 yaş 4-7 yaş 8-12 yaş 13-18 yaş
Aldeniz ⁽²⁹⁾	1998	İstanbul	812	15.2 36.1 57.7 92.6 95.1	0-4 yaş 5-9 yaş 10-14 yaş 15-19 yaş Erişkin

Hepatit A Enfeksiyonunun Dünyada Dağılımı (Yüksek, Orta, Düşük ve Çok Düşük Endemisiteye Sahip Ülkeler)



2.3. Hepatit A Enfeksiyonunda Klinik Bulgular

Hepatit A virüsünün etken olduğu hepatitte, semptom ve bulgular karaciğerdeki inflamatuvar olaylara ve salgılanan bilirübinin dağılımına bağlıdır. Semptom, bulgular ve hastalığın şiddeti yaşla ilişkilidir. Çocuklarda çoğu HAV enfeksiyonu hafif veya asemptomatiktir; sarılık az bir kısmında görülür. Üç yaşından küçük çocukların ancak %5'inde, 4-6 yaş arası çocukların %10'unda sarılık gelişirken; enfekte erişkinlerin %80'inde sarılık görülür.⁽³⁸⁾ Çocuklarda bir çok vaka kırgınlık, iştahsızlık ile başlar. Birkaç gün içinde bulantı ve kusma ortaya çıkar; olaya sıklıkla diyare eşlik eder. Diyare çocukların %60 kadarında, erişkinlerde ise %20 vakada görülmektedir. Diyare, çoğu vakada hepatit A virüsü nedeni ile olsa da, özellikle inkübasyon periyodunda olduğunda feçesle kontamine kaynaktaki bakteriler nedeni ile olduğu düşünülmelidir. Hastayı doktora getiren en önemli sebepler ise sarılık, idrar renginin koyulaşması ve gayta renginin açılmasıdır. 38 C° derece civarında ateş ve birlikte titreme olabilir. Ateş, sarılık ortaya çıktıktan sonra sıklıkla düşer. Hepatit A enfeksiyonu sırasında baş ağrısı olabilir ve bu semptom genellikle diğer viral hepatitlerle birlikte olmaz. Bazı hastalarda kilo kaybı olabilir. Klinik olarak sarılığın başlaması ile birlikte prodromal semptomlar genellikle azalır. Fizik muayenede hastaların %10-20'sinde splenomegali ve servikal lenfadenomegali görülebilir. Karaciğer az büyük ve ağrılı olabilir. Olguların %15'inden azında sinüs bradikardisi ve geçici T dalga değişiklikleri olabilir. Artralji, miyalji, poliradikülopati, meningoensefalit, optik nörit, miyelit, hemolitik anemi, aplastik anemi, plevral efüzyon, Gullian-Barre sendromu ve kolestatik sarılık hepatit A enfeksiyonunun oldukça nadir olan komplikasyonlarıdır.⁽⁴⁾

Hepatit A enfeksiyonu kronikleşmeyen ancak rölaps gelişebilen bir hastalıktır. Akut viral hepatitin klinik olarak tamamen iyileşmesini takiben bir veya daha fazla rölaps görülebilir. Hastalığın tekrarı, semptomların yeniden ortaya çıkışı ile karakterizedir. Rölaps, vakaların % 6-10'unda gelişebilir. Prognozu iyidir, asla kronikleşme olmaz.^(39,40)

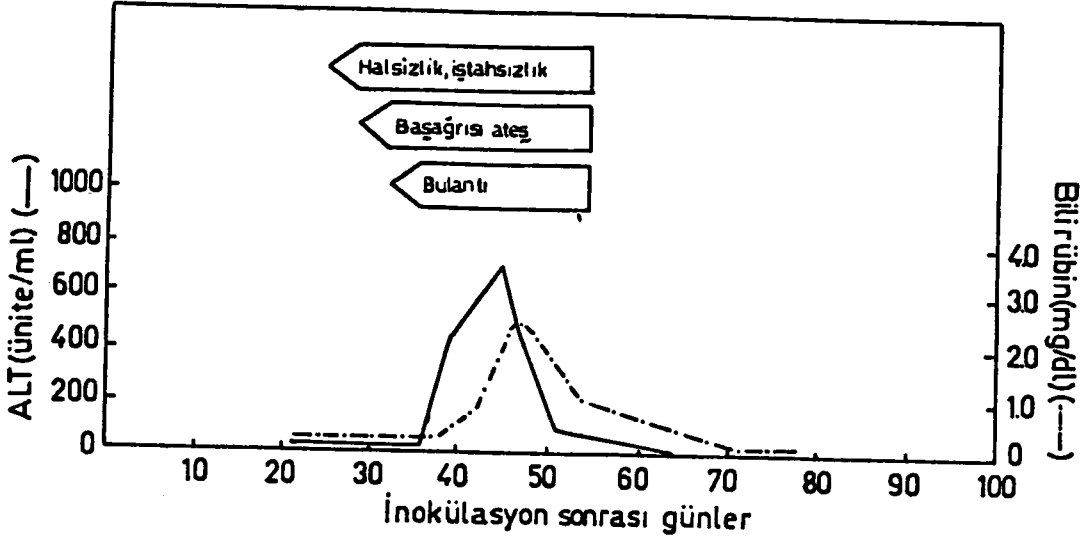
Fulminan hepatit, hepatit A enfeksiyonunun nadir bir komplikasyonudur. Fulminan hepatitte ölüm oranı büyük ölçüde yaşa bağlı görünmektedir. Yaşlı hastalarda ve kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda ölüm riski daha fazladır. İnfantlarda ve on dört yaşa dek olan çocuklarda ölüm oranı % 0.1, onbeş-otuz dokuz yaş arası % 0.4 iken, kırk yaşın üstünde bu oran % 1.1'e kadar çıkmaktadır.⁽⁴¹⁾

Tablo III. Çocuk ve erişkinlerde akut hepatit A enfeksiyonunda semptomlar⁽⁴²⁾

<i>Semptomlar</i>	<i>Çocuk sayı / (%)</i>	<i>Erişkin sayı / (%)</i>
Mide bulantısı, kusma	11 (65)	5 (26)
Sarılık / ikterik sklera	11 (65)	16 (88)
Diyare	10 (58)	3 (18)
Koyu renkli idrar	10 (65)	12 (68)
Açık renkli dışkı	10 (58)	12 (68)
Abdominal ağrı	8 (48)	7 (37)
Halsizlik / yorgunluk	8 (48)	11 (63)
Ateş / titreme	7 (47)	6 (32)
İştah azlığı	7 (41)	8 (42)
Miyalji / artralji	1 (6)	5 (30)
Boğaz ağrısı	1 (6)	0 (0)
Toplam hasta sayısı	17 (100)	18(100)

2.4. Laboratuvar Bulguları

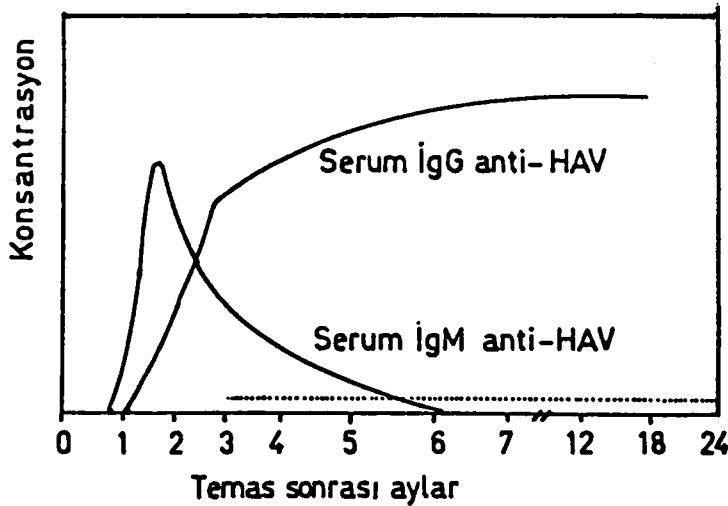
Akut viral hepatitin semptom ve kliniği sıklıkla nonspesifik olmasına karşın laboratuvar bulguları daha karakteristiktir. Viral hepatitin en belirgin özelliği AST (Serum Aspartat Aminotransferaz) ve ALT (Serum Alanin Aminotransferaz)'deki artıştır. Her iki aminotransferazın konsantrasyonu, sarılık belirginleştğinde normalin sekiz katından fazladır. Biliyer obstrüksiyon ve kolestazisi belirten Alkalin Fosfataz (ALP) ve diğer serum enzimleri (5' Nükleotidaz, Gama Glutamil Transpeptidaz) hafifçe yükselir. Laktik Dehidrogenaz enzimi (LDH) bir üç kat yükselir. AST ve ALT'nin dramatik olarak yükselip, LDH ve ALP'nin hafif yükseldiği vakalar akut nekroinflamatuvar karaciğer hastalığı için tipiktir. AST ve ALT geç inkübasyon periyodunda anormal olabilir; preikterik fazda genellikle yükselir, ikterik fazda da en yüksek değere ulaşır, çocuklarda sarılık ve diğer semptomlar geçtikten sonra iki üç hafta yüksek seyreder. Bilirübin düzeyleri ikterik viral hepatitte değişken biçimde yükselir. Bu yükselme hem direk hem de indirek bilirübinde olur ve oran hemen hemen eşittir. Gönüllü kişilere HAV'ın oral inokülasyonu sonucu gelişen serum enzim ve bilirübin düzeyleri Şekil 2'de gösterilmiştir.⁽⁴³⁾



Şekil 2. Akut Hepatit A Enfeksiyonunda Serum Enzim ve Bilirubin Değerleri

Protrombin zamanı genellikle normaldir. Eğer uzama varsa fulminan hepatik yetmezliğe giden daha ciddi bir karaciğer yetmezliğini düşündürür. Serum albümin, globülin, hemoglobin değerleri normaldir. Beyaz küre hafif düşük veya normaldir. Hafif bir lenfositoz olabilir. İg M düzeyi iki katına kadar artabilir.

Akut hepatit A enfeksiyonu için anti-HAV İg M pozitifliği spesifiktir. Anti-HAV İg M virüsle temastan sonraki ilk beş, on gün içinde görülür ve üç, altı ay pozitif kalabilir. Anti-HAV İg G hastalığın başlangıcında ortaya çıkabilir, titre giderek artar ve altı, on iki ay içinde en yüksek değere erişir. Düşük titrede de olsa koruyuculuğu ömür boyu devam eder. Şekil 3'de akut hepatit A enfeksiyonu sırasında serum anti-HAV İg M ve İg G düzeyleri gösterilmiştir.⁽⁴⁾



Şekil 3. Akut Hepatit A Enfeksiyonunda Serum anti-HAV İg M ve İg G Değerleri

2.5. Hepatit A Enfeksiyonunun Bulaşma Yolları

Hepatit A enfeksiyonu esas olarak oral-fekal yolla bulaşır. Virüs içeren dışkı veya idrar ile kontamine su ve besinler aracılığı ile aktarılır. Çok nadir olarak kan transfüzyonu ile bulaşır. Deneysel olarak enfekte edilen hayvanlarda inkübasyon döneminde tükürükte HAV tesbit edilebilmiş ancak tükürük ile bulaşma gösterilememiştir. Enfeksiyon, kişiden kişiye direk ilişki veya fekal yolla yiyecek ve suyun kontamine olmasıyla yayıldığı için özellikle hijyen koşullarının iyi olmadığı, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde endemiktir. Enkübasyon dönemindeki asemptomatik bireyler ve besin endüstrisi çalışanları, kreşlerde ve bakımevlerinde bulunan tuvalet eğitimini henüz tamamlamamış çocuklar en önemli bulaş kaynaklarıdır.

Hepatit A salgınlarında en sık suçlanan yiyecek, az pişmiş veya pişmemiş kabuklu deniz hayvanlarıdır. Bol miktarda deniz suyu filtre ettikleri için bakteri ve virüsleri konsantre ederler. Buğulama ile virüs ölmez, 85 C°'de en az bir dakika pişirmek gerekir. Buna bağlı ilk salgın 1956'da İsveç'de bildirilmiştir.⁽⁴⁴⁾ Yine bir çok salgın, hazırlandıktan sonra kontamine olan pişmemiş yiyeceklere özellikle de salata, süt, meyva suyu, soğuk et, hamburger ve pastane ürünlerine bağlı olarak gelişmektedir.^(45,46) Daha nadir bir bulaşma yolu ise kan ve kan ürünleridir.^(47,48) Pıhtılaşma faktör konsantreleri ile oluşan hepatit A vakaları bildirilmiştir.

2.6. Hepatit A Enfeksiyon Riski Yüksek Gruplar

1-Yolcular: Gelişmiş ülkelere az gelişmiş ülkelere yolculuk edenler risk altındadır. Bu kişiler turistler, askeri personel, misyonerler ve bu ülkelere çalışacak kişilerdir. Prospektif çalışmalara göre İngiltere'de almamış kişilere hepatit A bulaşma riski her ay 3/1000-5/1000'dir.⁽⁴⁹⁾

2-Homoseksüeller: Homoseksüeller arasında hepatit A salgınları sık bildirilmiştir.⁽⁵⁰⁾

3-Kronik karaciğer hastalığı olanlar: Bu hastalarda hepatit A riskinde artış yoktur ancak hepatit A enfeksiyonunun fulminan seyretme riski daha yüksektir.

4-Pıhtılaşma faktör bozukluğu olan hastalar: Avrupa'da faktör VIII konsantrelerine bağlı hepatit A vakaları bildirilmiştir.^(51,52)

5-Kreşlerde bulunan çocuklar ve çalışanlar: Bir çok okul öncesi çocuğu barındıran bu tür merkezlerde enterik geçişli enfeksiyonlar sık görülür. Özellikle 1-3 yaşındaki çocuklar bu merkezlerdeki salgınların asıl kaynağıdır. Bunun nedeni ise bu çocukların tuvalet alışkanlıklarını kazanmamaları ve hijyenlerinin iyi olmamasıdır. Çalışanlara enfeksiyonu sıklıkla altlarının değiştirilmesi sırasında bulaştırırlar. Çocuklarda hepatit A enfeksiyonu daha çok asemptomatik seyrettiğinden hastalıkları, ancak temas ettikleri şahıslar hasta olduğunda tanınır.

6-İntravenöz ilaç kullananlar: Avrupa ve Amerika'da son on yılda intravenöz ilaç kullananlarda hepatit A salgınları bildirilmiştir. 1980'lerin sonunda hepatit A geçiren hastaların %10-%19'unda intravenöz ilaç kullanım hikayesi olup, bunların %3'ünün uyuşturucu bağımlısı olduğu görülmüştür.^(53,54,55)

7-Hastaneler: Nazokomiyal hepatit A geçişi nadirdir. Yenidoğan ünitelerinde transfüzyona bağlı salgınlar bildirilmiştir.⁽⁵⁶⁾ Erişkin hastadan hastane personeline fekal yolla bulaşabilmektedir. Ancak sağlık personellerinde yapılan serolojik çalışmalar sonucunda kontrol popülasyona göre HAV enfeksiyonu prevalansında artış görülmemiştir.^(57,58)

2.7. Hepatit A Enfeksiyonunda Korunma

Bulaşmada özellikle fekal-oral yol önemli olduğundan kontrol önlemleri besinlerin ve suyun fekal kontaminasyonunu önlemeye ve yeterli kişisel hijyeni sağlamaya yöneliktir. HAV enfeksiyonunun yaygın olarak görüldüğü çocuk popülasyonunda hijyenik kontrolü sağlamak gerekir. Evdeki hepatitli hastaların izolasyonu gerekmemekle birlikte, hastaya ait eşyalar kullanılmamalı ve hasta kişiler başkaları için yiyecek hazırlamamalıdır. Kullanılan mutfak eşyası, elbise, yatak takımı ve kontamine eşyaların sabun ve sıcak su ile yıkanması yeterlidir. Hepatit A'lı hastanın kan veya dışkıyla bulaşmış eşyalar %0,5'lik sodyum hipoklorid ile dezenfekte edilmelidir. Hekim ve hasta bakıcıların, hasta ile temas sonrası ellerini sabun kullanarak yıkamaları basit ve etkili bir korunma yoludur.

2.8.Hepatit A Enfeksiyonunda Profilaksi

Hepatit A enfeksiyonunda pasif (immüno globulin) ve aktif immünizasyon (aşı) ile koruma sağlanabilir.

2.8.1. İmmüno globulin

İmmüno globulin (İG), soğuk etanol fraksiyonuna tabi tutulmuş insan plazma plazmasından hazırlanmış steril, konsantre antikorlardır. İG yaklaşık 15 gr/100 ml İg G ve az miktarda İg M, İg A ve diğer serum proteinleri içerir.⁽⁵⁹⁾ HBs Ag, anti-HCV ve HIV'a karşı antikor içermeyen plazmalardan hazırlanır. Soğuk etanol fraksiyonu HIV'ı elimine ve inaktive eder. İntramusküler İG kullanımından sonra gelişen HBV, HCV, HIV ve diğer virüs enfeksiyonu bildirilmemiştir.⁽⁶⁰⁾

İmmüno globulin, ilk kez 1944 yılında Philadelphia'da bir yaz kampında ortaya çıkan hepatit A salgınında kullanılmıştır. Antikoru pasif transferi ile hepatit A'ya karşı koruma

sağlanır. Temas sonrası ilk iki hafta içinde kas içine uygulanan 0,02 ml/kg dozundaki İG ile yaklaşık %85-90 oranında ve 4-6 hafta süren bir korunma elde edilmektedir. Etkinlik inkübasyon döneminde yapıldığında en yüksek düzeydedir. İnkübasyon döneminden daha sonraki dönemde uygulandığında da hastalığın klinik görünümünü hafifletebilmektedir. HAV ile temastan 4 hafta sonra veya prodromal belirtiler başladıktan sonra uygulanan İG etkili olmamaktadır. İG etkisini ya enfekte kişilerde hepatit A'nın semptomlarını hafifleterek ya da enfeksiyonun ortaya çıkışını önleyerek gösterir (pasif-aktif immünite). Pasif-aktif immünizasyonun mekanizması bilinmemekle birlikte virüsün replike olduğu bölgeden enfekte olmamış hepatositlere yayılımını önleyen bir mekanizmanın olabileceği ileri sürülmektedir. İG ile profilaksi hastalarla yakın ilişkide olan tüm kişilere ve gebelere de uygulanabilir.

Hepatit A'ya maruz kalmadan önce uygulanan profilaksi ilk defa II.Dünya Savaşında askerlere uygulanmıştır. 0.02 ml/kg dozda uygulanan İG kısa süreli (1-2 ay), 0.06 ml/kg dozda uygulanan İG ise daha uzun süreli (3-5 ay) koruma sağlamaktadır. HAV'a maruz kalmadan önce uygulanan profilaksi HAV'ın endemik olduğu bölgelere seyahat edenlere, şempanze bakımı ile uğraşanlara uygulanabilir.

İmmünglobulin intramusküler olarak gluteal kas veya deltoid kas içine uygulanmaktadır. İki yaş altı çocuklarda uyluğun anterolateral bölgesine de yapılabilir. İnamusküler form asla intravenöz yapılmamalıdır; kompleman sistemini aktive ederek histamin salınımına neden olabilir. Ayrıca İg A eksikliği olan kişilerde ve bir çok kez kan transfüzyonu yapılan kişilerde olan anti-İg A nedeniyle nadir da olsa anafilaktik reaksiyon gelişebilir.⁽⁶¹⁾ Enjeksiyon yerinde ağrı, hafif ateş yükselmesi, miyalji, halsizlik ve letarji olabilir.

2.8.2. Hepatit Aşısı

İlk hepatit A aşısı 1978 yılında Provost ve Hilleman tarafından üretilmiştir. Araştırmacılar marmosetleri HAV ile enfekte edip, karaciğerlerinin virus yönünden zengin olduğunu ve ekstrakte ettikleri virüsü formalinle inaktive ederek duyarlı marmosetlere verdiklerinde antikor cevabının uyarıldığı ve canlı virusa karşı koruma sağladığını görmüşlerdir.⁽⁶²⁾ Şimdiye kadar bir kaç adet inaktive ve atenüe aşı geliştirilmiştir. İnaktive olan aşılardan daha güvenilir olduğu görülmüştür. Havrix ve Vaqta adlı inaktive Hepatit A aşılardan mevcuttur. Türkiye'de ise 1995 yılından itibaren Havrix satılmaktadır.

Havrix'in Üretimi: HM 175 adlı HAV suşu MRC-5 olarak bilinen bir insan diploid hücre kültürüne inoküle edilir. Virüs bu hücreler içinde çoğalır ve hücrelerden steril filtrasyon ile ayrıştırılır, kolumn kromatografide konsantre edilir. Daha sonra virüs inaktivasyonu için

formaldehid kullanılır. Virüsü inaktive etmek için harcanan süre virüsü öldürmek için gerekli sürenin üç katı kadar uzun tutulur ve yaklaşık 15 gün sürer. Onuncu ve onbeşinci günlerde olmak üzere iki kez virüsün canlılığı kontrol edilir. Daha sonra formalin ortadan kaldırılır ve inaktive HAV partikülleri adjuvan aliminyum hidroksid üzerine emdirilir ve mililitrede 1440 antijen ünitesi (ELİSA ile) olacak şekilde formüle edilir. Havrix aşılarında koruyucu olarak 2-fenoksietanol kullanılmaktadır. Şekil 4'te inaktive hepatit A aşısının (Havrix) üretimi gösterilmektedir.⁽⁶³⁾

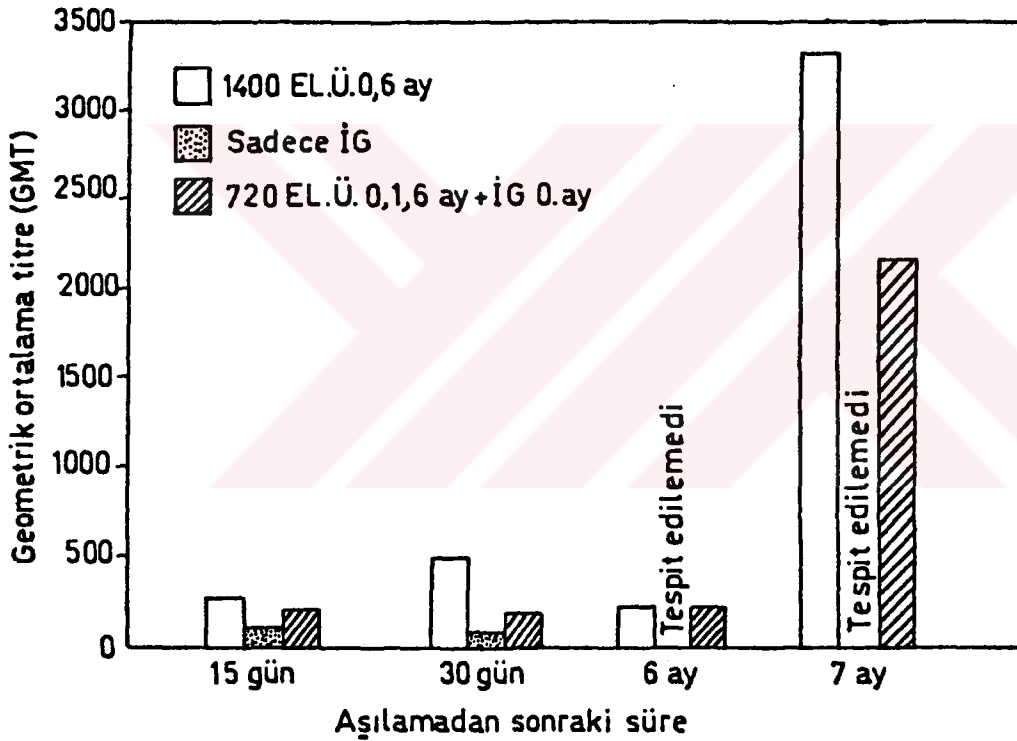


Şekil 4. İnaktive hepatit A aşısının üretimi

MRC-5 hücre kültürü yaklaşık yirmi yıldır inaktive aşılarda üretimi için kullanılan, güvenilir, normal karyotipe sahip, tümörojenik özellik göstermeyen hücrelerden oluşur.⁽⁶⁴⁾

Hepatit A aşısı 2-8 C° arasında depolanmalı ve dondurulmamalıdır. Ancak bir hafta süreyle 37 C°'de bekletilmiş aşılarda da immünolojik olarak, uygun koşullarda bekletilenden farklı olmadığı gösterilmiştir.⁽⁶⁵⁾

Hepatit A aşısının etkisini, nötralizan antikor oluşumunu indükleyerek gösterdiği düşünülmektedir. Hepatit A aşısı oldukça immünolojik olup, antikorlar düşük düzeyde bile olsa koruyuculuğu yüksek olmaktadır.⁽⁶⁶⁾ İlk dozdan bir ay sonra koruyucu düzeyde anti-HAV yaklaşık %95-100 oranında oluşmaktadır. HAV enfeksiyonunu önleyebilecek en düşük antikor düzeyi bilinmemektedir. Ancak in vitro çalışmalarda, 20 mİÜ/ml kadar düşük antikor düzeyleri nötralizan görünmektedir.⁽⁶⁷⁾ Gönüllü 400 erişkinde tek doz 1440 EL.Ü/mL aşılama sonrası ilk bir ay içinde %96 serokonversiyon (>20 mİÜ/ml) elde edilmiş olup, geometrik ortalama titre (GMT) ilk onbeş günde 264 -339 mİÜ/ml'e, ilk bir ay sonunda ise 335-637 mİÜ/ml'e yükselmiştir⁽⁶⁴⁾ (Şekil 5).



Şekil 5.1440 EL.Ü hepatit A aşısı, İG ve aşı+İG birlikte yapıldığında GMT değerleri

Üç doz 360 EL.Ü aşı yapılan 1-17 yaş arası çocuklarda, ilk dozdan bir ay sonra %95 oranında koruyucu anti-HAV değerleri oluşmuştur. Üçüncü dozdan bir ay sonra GMT değerleri yaklaşık on kat artmıştır.^(68,69,70)

Aşının etkinliği de oldukça yüksektir. Tayland'da 1-16 yaş arası 40.119 çocuğu içeren bir çift kör çalışmada, çocuklara 0,1 ve 12. aylarda 360 EL.Ü aşı ya da plasebo verilmiş ve ilk doz aşıdan 8 ve 17 ay sonra sırasıyla %94 ve %99 oranında, 20 mİÜ/ml'den fazla antikor

düzeyleri sağlanmıştır. İki doz aşı verildikten sonra kırk hepatit A vakası bildirilmiş olup, aşılanan gruptan sadece iki çocuğun enfekte olduğu, üçüncü doz aşından sonra ise hepsi plasebo grubunda olmak üzere altı akut hepatit A vakası geliştiği görülmüştür. Sonuç olarak, koruyuculuğun iki aşından sonra %94, üç aşından sonra ise %100 olduğu saptanmıştır.⁽⁷¹⁾

Aşı deltoid kas içine intramusküler olarak uygulanır. Uygulama dozu ve aşı sayısı uygulanacak kişinin yaşına göre değişmektedir. 2-18 yaş arası doz başına 360 Elisa Ünitesi (EL.Ü) üç kez (0,1 ve 6-12 aylar arasında) veya doz başına 720 EL.Ü iki kez (0-6. ayda); 18 yaşından büyük kişilere ise doz başına 1440 EL.Ü iki kez yapılması önerilmektedir. Anneden geçen pasif hepatit A antikorlarının infantta antikor yapımını azalttığı düşüncesi ile çocuklara 2 yaşın üstünde yapılması önerilmektedir.⁽⁶⁶⁾

Hepatit A aşısı ile indüklenen antikor titreleri İG uygulaması ile elde edilenden yaklaşık 25 kez daha fazladır.⁽⁷²⁾ Tek doz 1440 EL.Ü ile aşılama sonrası protektif düzeyde antikor düzeyinin en az 1-2 yıl süreceği düşünülmektedir. Aşılama 6-7 yıldır yapıldığı için uzun dönem korumaya ait veriler kısıtlıdır. Aşılanan kişilerde 36 ay sonra bakılan anti-HAV titresinde bir düşüş olmasına rağmen; hepsinde titre koruyucu ölçüde bulunmuştur. Antikor düşüşünün kinetiğine bakarak, koruyucu düzeyde antikorun yaklaşık 20 yıl devam edeceği tahmin edilmektedir.⁽⁷³⁾ Ancak, bu konu hepatit B aşısında olduğu gibi uzun süreli kullanım sonunda yapılan çalışmalar ile aydınlığa kavuşacaktır.

Hepatit A aşısının temas sonrası yapıldığında, koruyuculuğuna ait bilgiler henüz yeterli değildir. Bir çalışmada iki şempanzeye virüsün gastrik inokulasyonu sonrası ikinci ve dördüncü günlerde aşı yapılmış ve hayvanlardan birinde hafif ALT yüksekliği tesbit edilirken, klinik olarak belirgin enfeksiyon ve virüsün fekal yolla atılması görülmemiştir.⁽⁷⁴⁾ Yine marmosetlerle yapılan bir çalışmada, HAV bulaştırılan yedi marmosetin dört tanesine 360 EL.Ü, üçüne de 1440 EL.Ü aşı yapılmış ve düşük dozla aşılanan dört hayvanın üçünde hepatit A enfeksiyonu gelişirken, feçesle atılan virüs miktarında ve atılma süresinde azalma olduğu görülmüştür.⁽⁷⁵⁾

Aşı ve İG'in birlikte kullanımı ile ilgili fazla çalışma bulunmamaktadır. İkisi birlikte kullanıldığında kısa sürede gelişen koruyuculuk sağlanmakla birlikte; İG, aşı ile indüklenen antikor miktarında düşüşe neden olmaktadır⁽⁷⁶⁾ (Şekil 5). Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte; bu etkiyi aşı üzerindeki antijenik stimulan sorumlu üç boyutlu epitopa bağlanarak gösterdiği sanılmaktadır. Her ne kadar İG ile aşının birlikte yapılması ile daha düşük antikor seviyesi elde edilmekte ise de bugün için temas sonrası tedavide HAV aşısının yapılması

tartışmalıdır. Birlikte kullanım özellikle virüsle tekrar karşılaşabilecek sağlık personeline, seyahat edeceklere, kreşlerde çalışan personele verilebilir.

Hepatit A aşısı sonrası enjeksiyon yerinde ağrı ve hassasiyet, baş ağrısı, halsizlik ve titreme görülebilir. Tablo IV’de aşya bağlı yan etkiler gösterilmiştir. Genelde bu reaksiyonlar plasebo ile benzer şekildedir.⁽⁷⁷⁾ Aşı aliminyum ve 2-fenoksi etanole allerji hikayesi olan kişilere uygulanmamalıdır. Çok nadir anafaksi öyküsü rapor edilmiştir⁽⁷⁸⁾ ancak aşı uygulanan 45.000 kişide böyle bir reaksiyon gözlenmemiştir. Hamilelikte güvenilirliği henüz belirlenmemiştir. İnaktif HAV’dan üretildiği için teorik olarak riskin az olması beklenmektedir. Yine de hamile bir kadında yarar-zarar ilişkisi göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. İnaktive bir aşı olduğu için immün yetmezlikli hastalara yapılabilir.

Tablo IV . 1440 EL.Ü aşı yapılan 20-39 yaşındaki kişilerde aşya bağlı yan etkiler ⁽⁶³⁾

<i>Lokal yan etkiler</i>	
ağrı	%4.5
şişlik	%2.2
kızarıklık	%1.5
<i>Sistemik yan etkiler</i>	
ateş	%8.6
baş ağrısı	%11.2
titreme	%6.7
iştahsızlık	%2.6
bulantı	%6.0
kusma	%0.7

Hepatit A aşısının hekimleri düşündüren yanı ne kadar süre koruyucu olduğudur. Aşı henüz 6-7 yıldır kullanıldığından uzun süreli koruyuculuğu hakkında kesin bilgi yoktur. Şu andaki bilgilerimize göre rapel yapılması kesin gözükmemektedir. Ancak hepatit A enfeksiyonuna karşı aşılanan çocuklar erişkin yaşa geldiklerinde aşılalmalarında bir gecikme veya ihmal söz konusu olursa ve antikor seviyesi (protective level) koruyucu seviyenin altına inerse enfeksiyonun ileri yaşlarda ortaya çıkma ihtimali artacaktır. Böyle bir durumda özellikle yüksek

ve orta endemisiteli bölgelerde bir çok çocuğun asemptomatik geçirdiği enfeksiyonun doğal seyri değişecek ve enfeksiyon mortalite ve morbiditenin arttığı ileri yaşlara taşınacaktır. Bu nedenle her ülkenin, hepatit A aşısında uygulayacakları stratejilerini belirlemesi gerekir. Aşılama öncelikle yüksek risk gruplarını oluşturan HAV enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelere seyahat edenlere, endemik bölgelerde yaşayan çocuklara, çocuk yuvalarında ve gıda sektöründe çalışanlara, kanalizasyon işleri ve hayvan laboratuvarlarında çalışanlara, intravenöz ilaç kullanma alışkanlığı olanlara, askeri ve sağlık personeline, homoseksüellere, kronik karaciğer hastalarına ve kan pıhtılaşma faktörü kullananlara önerilir.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Adana il merkezi içinde yaşayan sosyoekonomik düzeyleri farklı, 2-16 yaş arası çocuklarda anti-HAV seroprevalansının belirlenmesini amaçlayan bu çalışma için her çocuktan 5 cc kan alındı. Örnek büyüklüğü aşağıdaki formüle göre bulundu.⁽⁷⁹⁾

$$n: \frac{N \cdot (t_{1-\alpha})^2 \cdot p \cdot q}{S^2 \cdot (N-1) + p \cdot q \cdot (t_{1-\alpha})^2}$$

n: saptanacak optimum örnek büyüklüğü

($t_{1-\alpha}$): t tablosundan, belirli güven düzeyinde (genellikle %95) “ sonsuz” serbestlik derecesindeki değer (%95 için t tablo değeri=1.96’ dir)

p: olayın görülme boyutu, önceki araştırmalardan elde edilen hız (prevalans vb)

q: (1-p) incelenen olayın görülmemeye boyutu

S²: araştırmada belirlenecek hızın olası standart sapması

Formüle göre en az 600 çocuktan kan alınması gerektiği hesaplandı. Çalışmanın yapılabilmesi için Adana İl Sağlık Müdürlüğünden, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığından, Çukurova Üniversitesi Etik Kurulundan ve çalışmaya katılan çocukların ailelerinden izin alındı.

Sosyoekonomik düzey ile ilgili iki aşamalı değerlendirme yapıldı:

1. Adana il merkezi içinde toplam 93 mahalle; alt yapı özelliklerine ve yaşayan mahalle sakinlerinin tahmini sosyoekonomik düzeylerine (SED) göre düşük, orta ve yüksek SED’de olmak üzere sınıflandırıldı. Düşük SED’deki kişilerin yaşadığı düşünülen 67 mahalle, orta SED’deki kişilerin yaşadığı düşünülen 14 mahalle ve yüksek SED’deki kişilerin yaşadığı 12 mahalle arasından tabakalanmış küme örnekleme yöntemi ile üç asıl ve üç yedek olmak üzere toplam altı mahalle seçildi. Rastgele sayılar tablosu esas alınarak her mahalleden üç asıl ve üç yedek olmak üzere altı adet sokak numarası belirlendi.
2. Bir anket formu hazırlandı. Bu anket formunda ailenin aylık gelirini, oturulan evin mülk, kira veya lojman mı olduğunu, kira ise bedelini, evde kullanılan içme suyunu ve evde bulunan eşyaları irdeleyen sorular soruldu. Puanlama yapılarak ailelerin ekonomik düzeyleri belirlendi. Anket formu sayfa 23’de verilmiştir.

ANKET FORMU

- 1-No 2-Mahalle
- 3-Sokak
- 4-Adı 5-Soyadı
- 6-Cinsiyeti 7-Doğum Tarihi
- 8-Anne Yaşı 9-Anne Mesleği
- 10-Anne Eğitimi: a) Okuryazar değil b) Okuryazar c) İlkokul
d) Ortaokul e) Lise f) Üniversite
- 11-Baba Yaşı
- 12-Baba Mesleği
- 13-Baba Eğitimi: a) Okuryazar değil b) Okuryazar c) İlkokul
d) Ortaokul e)Lise f) Üniversite
- 14-Aylık Gelir
- 15-Oturulan Ev: a)Kira b) Lojman c) Mülk
- 16-Kira ise bedeli (yıllık)
- 17-Evde Bulunan Eşyalar: a) Buzdolabı b) TV c) Çamaşır Makinası
d) Araba e) Video f) Klima
g) Bilgisayar
- 18-Evde Kullanılan İçme Suyu: a) Evde şebeke suyu b) Ev dışında çeşme suyu
- 19-Evde, bu çocuk dışında aşağıdaki yaş gruplarından kaç kişi yaşıyor?
a) 0-6 yaş b) 7-12 yaş c) 13 yaş yukarısı
- 20-Çocuk sarılık geçirdi mi (yenidoğan dönemi dışında)? a) Evet b) Hayır
- 21-Evde yaşayan aile fertleri sarılık geçirdi mi? a)Evet b) Hayır
- 22-Çocuğa sarılık aşısı yapıldı mı?
a) Evet, A tipi sarılık mikrobuna karşı b) Evet, B tipi sarılık mikrobuna karşı
c) Evet, hem A hem B tipi sarılık mikrobuna karşı d) Hayır, yapılmadı
- 23-Daha önce hastanede yattı mı?
a) Evet b) Hayır
- 24-Kan ve kan ürünleri verildi mi?
a)Evet b) Hayır
- 25-Çocuk hangi ortamlarda bulundu?
a) Kreş b) İlkokul c) Ortaokul d) Lise e) Hiçbiri

3.1. Çocukların Sosyoekonomik Düzeylerinin Belirlenmesi

Ailelerin sosyoekonomik düzeyleri, Dünya Sağlık Teşkilatının belirlediği; ailelerin sahip oldukları beyaz eşyalara göre ve Türkiye'deki genel sosyoekonomik yapı dikkate alınarak belirlendi.⁽⁸⁰⁾ Puanlama 14, 15, 16, 17 ve 18. soruların cevapları ile yapıldı. Aylık gelir 15-152 milyon arasında ise 1 puan, 153-300 milyon arasında ise 2 puan, 301 milyon üzerinde ise 4 puan verildi. Oturulan ev kira ise 1, lojman ise 2, mülk ise 6 puan; kira bedeli 20-70 milyon TL. arasında ise 1, 71-198 milyon TL. arasında ise 2, 199-326 milyon TL. arasında ise 3, 327 milyon TL. üzerinde ise 4 puan verildi. Evde buzdolabı, TV, çamaşır makinası, video varsa 1'er puan, klima varsa 2 puan, araba ve bilgisayar varsa 3'er puan verildi. Evde şebeke suyu kullanılıyor ise 2, ev dışında çeşme suyu kullanılıyor ise 1 puan verildi. Toplam maksimum puan 24 idi. 5-9 puan alanlar SED Grup I (Düşük), 10-14 puan alanlar SED Grup II (Orta) ve 15-24 puan alanlar SED Grup III (Yüksek) olarak belirlendi.

3.2. Materyalin Toplanması ve Çalışması

Kanlar 1 Ekim-30 Kasım 1998 tarihleri arasında bir araştırma görevlisi doktor ve bir tıbbi doktor tarafından alındı. Asıl olarak seçilen üç mahallede, seçilen ilk sokaklarda evlere astgele gidilerek, anne veya baba izin verdiği takdirde evde bulunan çocuklardan 5 cc kan alındı. Birinci sokakta yeterli sayıya ulaşamadığı takdirde seçilmiş olan ikinci ve üçüncü sokaklara gidildi. Toplam 711 çocuktan kan alındı.

Kanlar düz tüpe alınarak aynı gün serumları ayrıldı ve çalışma gününe kadar -20 C°'de saklandı. Total anti-HAV tayini için AxSYM cihazı (Abbott) ve MEIA (Mikroparticle Enzym immunoassay) yöntemi uygulandı. Bu işlem Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında yapıldı. Test prosedürü aşağıdaki gibidir:

En az 225 µL serum ve HAV ile kaplı mikropartiküller tek bir reaksiyon tüpüne konulur.

Serum içinde anti-HAV varsa, antijen-antikor kompleksi oluşturmak üzere HAV ile kaplı mikropartiküllere bağlanır.

Reaksiyonun bir kısmı ise matriks bölümünde gerçekleşir ve mikropartiküller cam fiber matrikse irreversible olarak bağlanırlar.

4. Hepatit A Virüs Antijenine karşı Antikor: Alkaline Phosphatase konjugatı matriks bölümü üzerine yayılır ve serumdaki anti-HAV ile bağlanmayan mikropartiküller üzerindeki HAV antijen bölgelerine bağlanır.
5. Daha sonra matriks bölümü mikropartiküllere bağlı olmayan materyallerin uzaklaştırılması amacıyla yıkanır.
6. Substrat olan 4-Methylumbelliferyl Phosphate ortama eklenir. Alkaline Phosphatase işaretlenmiş konjugat, substrattan bir phosphate grubunun uzaklaştırılmasını hızlandırır ve 4- Methylumbelliferone floresan ürün oluşur. Bu floresan ürün MEIA optik düzenek ile okunur.

Serumda anti-HAV varlığı veya yokluğu floresan ürünün oluşum hızı ve daha önceki AxSYM HAVAB indeks kalibrasyonunda elde edilen cut off hızının karşılaştırılması ile tesbit edilir. Floresan ürünün oluş hızı test örneğinden daha az veya cut off değerine eşitse, örneğin anti-HAV'a karşı reaktif olduğu kabul edilir.

3.3. Anti-HAV Testi Yapmadan Aşılama ve Aşı Öncesi Test Yaparak Aşılama Maliyetinin Hesaplanması

Çalışmamıza başladığımız Ekim 1998 tarihinde hepatit A aşısının fiyatı (Havrix 720 EL.Ü) 11.406.000TL. (41.6 dolar), anti-HAV testinin fiyatı üniversitemiz laboratuvarında 2.100.000 TL. (7.65 dolar), özel laboratuvarında 6.200.000 TL. (22.2 dolar) ve bir Amerikan doları 274.350 TL. idi. Test yapılmadan ve test yaptıktan sonra ortaya çıkacak olan aşı maliyeti aşağıdaki gibi hesaplandı:

1. Bir çocuk için test yapılmadan iki aşı yapıldığında maliyet: 2 x aşı fiyatı
2. Aşı yapılmadan önce test yapılarak 2 aşı yapıldığındaki maliyet:

$$\frac{(100 \times \text{test fiyatı}) + (\% \text{ anti-HAV negatif} \times \text{aşı fiyatı} \times 2)}{100}$$

100

3.4. İstatistiksel Analiz

Veriler önceden hazırlanmış olan bilgi formuna aktarıldı ve kodlanarak DBASE veri tabanına göre bilgisayar ortamına aktarıldı. Daha sonra Windows için SPSS paket program ile analiz edildi. Gereken durumlarda istatistiksel önemlilik testleri uygulandı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Çocuklara ait sosyodemografik bilgiler:

Çalışmaya katılan 711 çocuğun 355'i (%49.9) erkek, 356'sı (%50.1) kız ve ortalama yaşları 99.4 ay (alt-üst 24 -198 ay) idi. Çocukların %73.1'inin annesi ev hanımı, %2.5'i işçi, %22.6'sı memur, %0.7'si üst düzey yönetici idi, %1.1'i ticaretle uğraşmakta idi. Annelerinin eğitim düzeyleri incelendiğinde %3.7'sinin okuma yazma bilmediği (OYD), %3.9'unun sadece okur yazar (OY), %38.8'inin ilkokul, %11'inin ortaokul, %29'unun lise ve %13.6'sının üniversite mezunu olduğu görüldü. Babaların %1.5'i okur yazar değil, %0.1'i sadece okur yazar, %23.9'u ilkokul, %11.8'i ortaokul, %32.6'sı lise ve %30'u üniversite mezunu idi; baba mesleklerine bakıldığında ise %2.5'inin işsiz, %30.4'ünün işçi, %42'sinin memur, %3'ünün üst düzey yönetici ve %22.1'inin ticaretle uğraştığı saptandı.

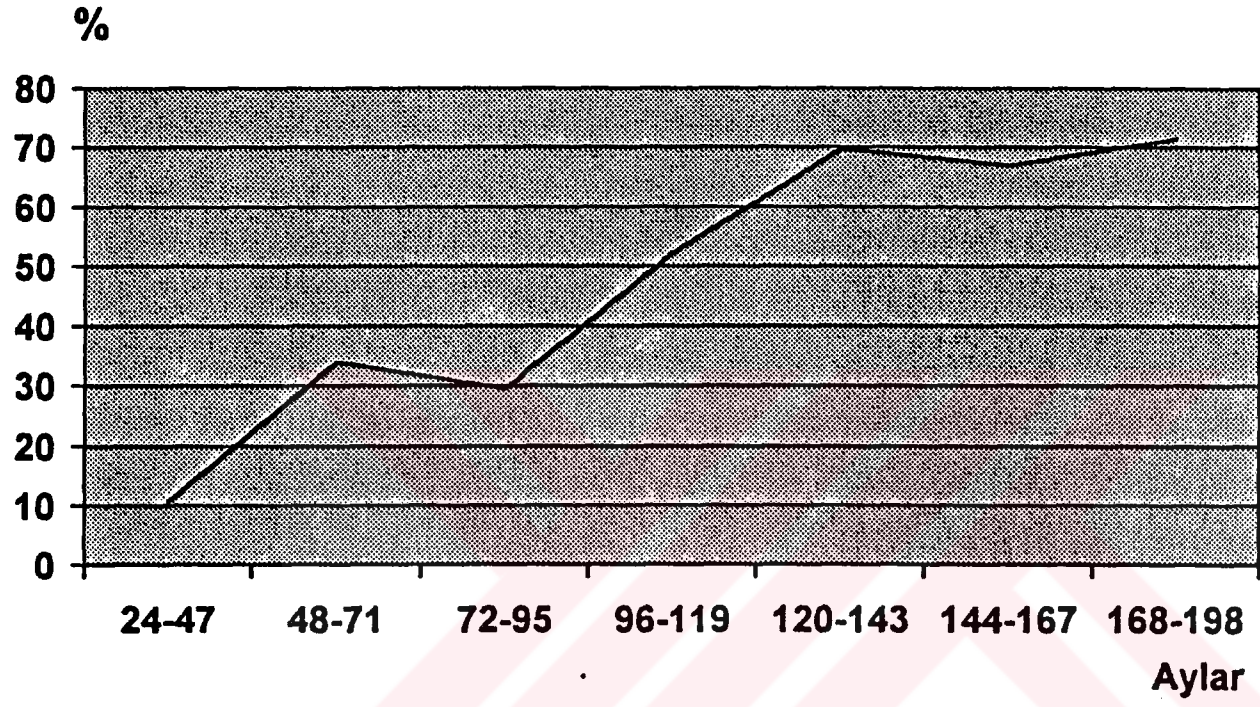
4.2. Çocuklarda anti-HAV seroprevalansı ve etkileyen faktörler

Çalışmaya katılan çocukların %44.4'ünde anti-HAV pozitif olarak saptandı. Erkek çocuklarında anti-HAV seropozitifliği %42.3 iken, kız çocuklarında bu oran %46.6 idi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Anti-HAV seroprevalansı yedi yaş grubunda incelendi: 24 -47 ay, 48-71 ay, 72-95 ay, 96-119 ay, 120-143 ay, 144 -167 ay ve 168-198 ay. Yaş arttıkça anti-HAV seropozitifliğinin de arttığı görüldü, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.0001$), (Tablo V), (Şekil 6).

Tablo V. Yaş ile anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

YAŞ			Anti-HAV pozitif	
	sayı	%**	sayı	%*
24 -47 ay	141	19.8	15	10.6
48-71 ay	109	15.3	37	33.9
72-95 ay	95	13.4	28	29.5
96-119 ay	92	12.9	48	52.2
120-143 ay	76	10.7	53	69.7
144 -167 ay	142	20.0	95	66.9
168-198 ay	56	7.9	40	71.4
TOPLAM	711	100.0	316	44.4



Şekil 6. Yaş ile anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

Yetmiş iki aydan küçük, toplam 250 çocuğun 52'si (%20.8) kreşe gitmekte idi. Anti-HAV kreşe giden çocuklardan 9'unda (%17.3), kreşe gitmeyen 198 çocuğun 43'ünde (%21.7) pozitif ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.5$), (Tablo VI).

Tablo VI. 72 aydan küçük, kreşe giden ve gitmeyen çocuklarda anti-HAV pozitifliği

	Anti-HAV Pozitif	
	sayı	%
Kreşe gitmekte olan çocuklar (s:52)	9	17.3
Kreşe gitmeyen çocuklar (s:198)	43	21.7
TOPLAM (s:250)	52	20.4

Anti-HAV seroprevalansı annesi ev hanımı olan çocuklarda daha yüksek iken (%50.8); anneleri çalışan çocuklarda daha düşük (%27.2) idi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.0001$), (Tablo VII).

Tablo VII. Anne mesleği ile çocuklardaki anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

Anne Mesleği	Çocuk sayısı		Anti-HAV pozitif	
	Çocuk sayısı	%**	sayı	%*
Ev hanımı	520	73.1	264	50.8
Çalışıyor	191	26.9	52	27.2
TOPLAM	711	100.0	316	44.4

Annesi okur yazar olmayan çocuklarda anti-HAV seroprevalansı %92.3, sadece okur yazar olanlarda %75, ilkökul mezunu olanlarda %55.4, ortaokul mezunu olanlarda %39.7, lise mezunu olanlarda %31.1 ve üniversite mezunu olanlarda %23.7 bulundu. Annelerin eğitim düzeyleri arttıkça, çocuklarda seroprevalansın belirgin şekilde azaldığı görüldü (Tablo VIII), anti-HAV seroprevalansları arasındaki bu fark oldukça anlamlı idi ($p<0.0001$).

(*):Sadır %

(**):Sütun %

Tablo VIII. Anne eğitimi ve anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

Anne Eğitimi			Anti-HAV pozitif	
	sayı	%**	sayı	%*
OYD	26	3.7	24	92.3
OY	28	3.9	21	75.0
İlkokul	276	38.8	153	55.4
Ortaokul	78	11.0	31	39.7
Lise	206	29.0	64	31.1
Üniversite	97	13.6	23	23.7
TOPLAM	711	100.0	316	44.4

Babası işsiz ve işçi olan çocuklarda seroprevalans %56.4, babası tüccar olan çocuklarda %48.4, babası memur olan çocuklarda %34.8 ve babası üst düzey yönetici olan çocuklarda ise %19 olarak saptandı. Baba mesleklerine göre gruplar arasında istatistiksel farklılık vardı ($p<0.0001$), (Tablo IX).

Tablo IX. Baba mesleği ile anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

Baba Mesleği			Anti-HAV pozitif	
	sayı	%**	sayı	%*
İşsiz+İşçi	234	32.9	132	56.4
Tüccar	157	22.1	76	48.4
Memur	299	42.0	104	34.8
Üst düzey Yönetici	21	3.0	4	19.0
TOPLAM	711	100.0	316	44.4

(*): Satır %

(**): Sütun %

Babası okur yazar olmayan ve sadece okur yazar olan çocuklarda anti-HAV seroprevalansı %91.6 iken, ilkokul mezunu olanlarda %59.4, ortaokul mezunu olanlarda %54.8, lise mezunu olanlarda %40.5 ve üniversite mezunu olanlarda %30 olarak bulundu. Babaların eğitim düzeyi arttıkça çocuklarda anti-HAV seropozitifliğinin azaldığı saptandı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.0001$), (Tablo X).

Tablo X. Baba eğitimi ile çocuklarda anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

Baba Eğitim Durumu	Sayı	%**	Anti-HAV pozitif	
			sayı	%*
OYD+OY	12	1.6	11	91.6
İlkokul	170	23.9	101	59.4
Ortaokul	84	11.8	46	54.8
Lise	232	32.6	94	40.5
Üniversite	213	30.0	64	30.0
TOPLAM	711	100.0	316	44.4

Çalışmaya katılan çocukların 67'sinde (%9.4) sarılık geçirme öyküsü vardı ve anti-HAV, sarılık geçirme öyküsü olan 67 çocuğun %74.6'sında pozitif iken, sarılık öyküsü vermeyen 644 çocuğun sadece %41.3'ünde pozitifliği. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo XI), ($p<0.0001$). Sarılık öyküsü olan çocuklarda anti-HAV seroprevalansının sarılık öyküsü olmayan çocuklara göre oldukça yüksek olmakla birlikte; çalışmaya katılan anti-HAV seropozitif olan çocukların %84'ünün de (266/316) HAV enfeksiyonunu asemptomatik geçirdiği görülmektedir.

(*):Sadır %

(**):Sütun %

Tablo XI. Sarılık öyküsü ile anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

Sarılık Öyküsü			Anti-HAV pozitif	
	sayı	%**	sayı	%*
VAR	67	9.4	50	74.6
YOK	644	90.6	266	41.3
TOPLAM	711	100.0	316	44.4

Ailesinde sarılık öyküsü olan çocuklarda anti-HAV pozitifliği sarılık öyküsü olmayan çocuklara göre daha yüksek bulundu. Ailesinde sarılık öyküsü olan 96 çocukta anti-HAV seroprevalansı %60.4 iken, ailesinde sarılık öyküsü olmayan çocuklarda bu oran %42 bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$), (Tablo XII).

Tablo XII. Ailesinde sarılık öyküsü olan ve olmayan çocuklarda anti-HAV seropozitifliği

Ailede Sarılık Öyküsü			Anti-HAV pozitif	
	sayı	%**	sayı	%*
VAR	96	13.5	58	60.4
YOK	615	86.5	258	42.0
TOPLAM	711	100.0	316	44.4

Çocuklardan 148'i (%20.8) hastaneye en az bir kez yatmıştı. Hastaneye yatan çocuklarda anti-HAV pozitifliği %41.2 bulunurken, hastaneye hiç yatmamış çocuklarda bu oran %45.3 olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

(*):Sadır %

(**):Sütun %

Kan transfüzyonu yapılan 16 çocukta anti-HAV pozitifliği %68.8 olarak saptanırken, transfüzyon öyküsü olmayanlarda bu oran %43.9 tesbit edilmiş olup, bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$), (Tablo XIII).

Tablo XIII. Kan transfüzyonu yapılan ve yapılmayan çocuklarda anti-HAV pozitifliği

KanTransfüzyonu Öyküsü	sayı	%**	Anti-HAV pozitif	
			sayı	%*
VAR	16	2.3	11	68.8
YOK	695	97.7	305	43.9
TOPLAM	711	100.0	316	44.4

Ailelerin ortalama aylık geliri 152.000.000 TL. (555 dolar), (alt-üst: 15 milyon TL.-2 milyar TL.) idi. Aylık gelirleri farklı olan çocuklarda anti-HAV seroprevalansına bakıldı: Aylık geliri 20-59 milyon TL. (73-215 dolar), 60-119 milyon TL. (220-435 dolar), 120-239 milyon TL. (440-870 dolar) ve aylık geliri 240 milyon TL.'dan (875 dolar) fazla olan çocuklarda seropozitiflik sırasıyla %64.4, %46.2, %39.8 ve %27.2 bulundu. Ailelerin gelirleri arttıkça anti-HAV pozitifliğinde azalma olduğu görüldü. Seroprevalanslar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.0001$), (Tablo XIV).

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

Ailelerin aylık geliri	sayı	%**	Anti-HAV pozitif	
			sayı	%*
20-59 milyon TL.	149	20.9	96	64.4
60-119 milyon TL.	234	32.9	108	46.2
120-239 milyon TL.	181	25.5	72	39.8
>240 milyon TL.	147	20.7	40	27.2
TOPLAM	711	100.0	316	44.4

(*):Satur %

(**):Sütun %

Çocuklar sosyoekonomik durumlarına göre gruplandırıldıklarında SED puanı 5-9 olanlar SED Grup I, 10-14 puan olanlar SED Grup II ve 15-24 puan olanlar SED Grup III olarak ayrıldı. Anti-HAV, SED Grup I'deki çocukların %51.9'unda pozitif iken, SED Grup II'de %48.9, SED Grup III'de %36.3 bulunmuştur (Tablo XV). Çocukların ekonomik düzeyleri iyileştikçe anti-HAV pozitifliğinde azalma gözlemlendi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.005$).

Tablo XV. Sosyoekonomik düzey ile anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

SOSYOEKONOMİK DÜZEY PUANI	Sayı	%**	Anti- HAV pozitif	
			sayı	%*
SED Grup I (5-9 puan)	104	14.6	54	51.9
SED Grup II (10-14 puan)	329	46.3	161	48.9
SED Grup III (15-24 puan)	278	39.1	101	36.3
TOPLAM	711	100.0	316	44.4

Çalışmamızda, bölgemizde aynı yaş gruplarında, sosyoekonomik düzey puanları farklı olan çocuk grupları arasında anti-HAV seroprevalansı bakımından istatistiksel bir fark olup olmadığını araştırmak için çocuklar yaş gruplarına göre okul öncesi (24-71 ay), ilkökul çağı (72-143 ay) ve ortaokul-lise çağı (144-198 ay) olacak şekilde tekrar üç grupta incelendi (Tablo XVI).

Üç SED grubunda da, yaş arttıkça anti-HAV seroprevalansında artış olduğu görüldü ($p<0.0001$), (Tablo XVI).

24-71 ay yaş grubunda bulunan çocuklarda anti-HAV seroprevalansına baktığımızda SED grupları arasında istatistiksel bir fark bulunmadı ($p>0.5$, $p>0.05$), (Tablo XVII).

72-143 ay yaş grubundaki çocuklarda, SED Grup I ile SED Grup II ve SED Grup II ile SED Grup III grupları arasında anti-HAV seroprevalansı bakımından istatistiksel bir fark

(*):Satur %

(**):Sütun %

bulunmazken ($p > 0.05$); anti HAV seroprevalansı SED Grup III'de (%39.6), SED Grup I grubuna göre (%60) anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.05$), (Tablo XVI, Tablo XVIII).

144-198 ay yaş grubunda ise SED Grup I ile SED Grup II arasında istatistiksel bir fark bulunmazken ($p > 0.05$); SED Grup I ile III ve SED Grup II ile III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.005$, $p < 0.001$), (Tablo XIX). 72-143 ve 144-198 ay yaş grubunda bulunan çocuklarda sosyoekonomik düzey arttıkça anti-HAV seroprevalansının azaldığı görüldü ($p < 0.05$, $p < 0.001$), (Tablo XVI).

Sosyoekonomik düzeyleri bakımından gruplarda bulunan çocukları yaş farkı gözetmeksizin total olarak karşılaştırdığımızda da; sosyoekonomik düzey arttıkça anti HAV seroprevalansı azalmakta idi (%51.9, %48.9 ve % 36.3) ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.005$), (Tablo XVI).

Tablo XVI. Farklı sosyoekonomik düzey ve farklı yaş gruplarında anti-HAV seroprevalansı

YAŞ	SED Grup I		SED Grup II		SED Grup III		TOPLAM	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%	sayı	%
24-71 ay	7/36	19.4	29/120	24.1	16/94	17.0	52/250	20.8
72-143 ay	27/45	60.0	64/122	52.5	38/96	39.6	129/263	49.1
144-198 ay	20/23	86.9	68/87	78.1	47/88	53.4	135/198	68.2
TOPLAM	54/104	51.9	161/329	48.9	101/278	36.3	316/711	44.4

SED Grup I'de ortalama yaş 94.27 ay iken, SED Gr. II'de 99.8 ay, ve SED Gr. III'de 101.4 ay idi. SED I ve II arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$)

SED Gr. I'de ort yaş 94.27 ay, SED III'de 101.4 ay idi ve fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi. ($p > 0.05$)

SED Gr II ve III arasındaki yaş farkı da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

SED Gr I'de 1.56.7 erkek, SED Gr II'de 1.51.7 erkek ve SED Gr. III'de 1.48.3 erkek vardı ve gruplar arasında cinsiyetler açısından bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Tablo XVII. Farklı sosyoekonomik düzeylerin, 24-71 ay yaş grubundaki çocuklarda anti-HAV seroprevalansı üzerine etkisinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

YAŞ	SED Grup	SED Grup I	SED Grup II	SED Grup III
24-71 ay s: 250 çocuk	SED Grup I	-	$p>0.5$	$p>0.5$
	SED Grup II	$p>0.5$	-	$p>0.05$
	SED Grup III	$p>0.5$	$p>0.05$	-

Tablo XVIII. Farklı sosyoekonomik düzeylerin, 72-143 ay yaş grubundaki çocuklarda anti-HAV seroprevalansı üzerine etkisinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

YAŞ	SED Grup	SED Grup I	SED Grup II	SED Grup III
72-143 ay s: 263 çocuk	SED Grup I	-	$p>0.05$	$p<0.05$
	SED Grup II	$p>0.05$	-	$p>0.05$
	SED Grup III	$p<0.05$	$p>0.05$	-

Tablo XIX. Farklı sosyoekonomik düzeylerin, 144 -198 ay yaş grubundaki çocuklarda anti- HAV seroprevalansı üzerine etkisinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

YAŞ	SED Grup	SED Grup I	SED Grup II	SED Grup III
144-198 ay s: 198 çocuk	SED Grup I	-	p>0.05	p<0.005
	SED Grup II	p>0.05	-	p<0.001
	SED Grup III	p<0.005	p<0.001	-

Evde bulunan 0-6 yaş arasındaki kardeş sayısı bakımından çocuklar arasında anti-HAV pozitifliği arasında istatistiksel olarak bir fark yok iken (p>0.05), (Tablo XX); 7-12 yaş arasında kardeşi olmayan çocuklarda pozitiflik %37.1, bir kardeşi olanlarda %45.7, iki kardeşi olanlarda %60.5 ve üçten fazla kardeşi olanlarda %83.3 idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak çok önemli idi (p<0.0001), (Tablo XXI).

Tablo XX. Evde bulunan 0-6 yaş arası kardeş sayısı ile anti-HAV seroprevalansı arasındaki ilişki

0-6 yaş arasındaki kardeş sayısı			Anti- HAV pozitif	
	sayı	%**	sayı	%*
0 kardeş	357	50.2	164	45.9
1 kardeş	279	39.2	116	41.6
≥2 fazla kardeş	75	10.5	36	48.0
TOTAL	711	100.0	316	44.4

(*):Satur %

(**):Sütun %

Tablo XXI. Evde bulunan 7-12 yaş arası kardeş sayısı ile anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

7-12 yaş arası kardeş sayısı			Anti-HAV pozitif	
	sayı	%**	sayı	%*
0 kardeş	321	45.1	119	37.1
1 kardeş	291	40.9	133	45.7
2 kardeş	81	11.4	49	60.5
≥3 kardeş	18	2.5	15	83.3
TOPLAM	711	100.0	316	44.4

Benzer şekilde evde yaşayan toplam kişi sayısı arttıkça, anti-HAV pozitifliği de artıyordu ($p<0.0001$). Anti-HAV seropozitifliği, evde yaşayan toplam kişi sayısı üç olanlarda %33.3, dört olanlarda %35, beş olanlarda %49.1 ve altıdan fazla olanlarda %63.7 idi (Tablo XXII). Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.0001$).

Tablo XXII. Evde bulunan toplam kişi sayısı ile anti-HAV pozitifliği arasındaki ilişki

Toplam kişi sayısı			Anti-HAV pozitif	
	sayı	%**	sayı	%*
3 kişi	54	7.6	18	33.3
4 kişi	303	42.6	106	35.0
5 kişi	230	32.3	113	49.1
≥ 6 kişi	124	17.4	79	63.7
TOPLAM	711	100.0	316	44.4

(*):Satur %

(**):Sütun %

4.3. Anti-HAV testi yapmadan aşılama ve aşı öncesi test yaparak aşılama maliyetinin hesaplanması

Bizim ülkemizde Ekim 1998 tarihinde tek doz 720 EL.Ü hepatit A aşısının fiyatı 11.406.000 TL (41.6 dolar), anti-HAV seroloji testinin maliyeti, hastanemiz laboratuvarında 2.100.000 TL. (7.65 dolar), özel laboratuvarında 6.200.000 TL (22.2 dolar) idi. Çalışmamızdaki anti-HAV seropozitiflik oranları ile aşılama öncesi tarama testine gerek olup olmadığını tesbit etmek için maliyet hesabı yaptığımızda, 24-71 ay yaş grubunda iki aşının maliyeti, aşı öncesi test üniversite hastanesi laboratuvarında yapıldığında 20.167.104 TL (73.5 dolar) ve aşı öncesi test özel bir laboratuvarında yapıldığında ise 26.167.104 TL (95.4 dolar) idi. 72 aydan sonra özel veya üniversite laboratuvarında yapılan test sonrası uygulanan iki aşının maliyetinin, test yapmadan direkt iki aşı yapıldığında olduğundan çok daha az olduğu saptandı. Örneğin tarama testi yapılmadan direkt aşı yapmakla maliyet 22.812.000 TL iken, bu maliyet 72-143 ay yaş grubunda testten sonra 11.622.714 TL'a (42 dolar), 144-198 ay yaş grubunda ise 9.358.778 TL. (34 dolar) olmak üzere yaklaşık iki üç kat daha aşağıya çekilebilmektedir (Tablo XXIII).

Tablo XXIII. Çocuklarda aşı öncesi test (üniversite ve özel laboratuvarında), ardından aşı yapıldığında ve test yapılmadan aşı yapıldığında maliyetin karşılaştırılması

YAŞ	Anti-HAV pozitif %	Test+2 Aşı (Üniversite)	Test+2 Aşı (Özel)	2 Aşı
24-71 ay	20.8	20.167.104 TL.	26.167.104 TL.	22.812.000 TL.
72-143 ay	49.1	11.622.714 TL.	19.722.714 TL.	22.812.000 TL.
144-198 ay	68.2	9.358.778 TL.	15.358.778 TL.	22.812.000 TL.

5.TARTIŞMA

Primer olarak çocukluk çağının enfeksiyonu olan hepatit A, çocukluk çağında daha çok asemptomatik iken, klinik adölesanlarda ve erişkinlerde daha ağır seyredilmektedir. Enterik geçişli olduğu için, özellikle sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu, sanitasyon ve hijyen koşullarının iyi olmadığı toplumlarda yaygın olarak görülür. Yüksek endemisiteli bölgelerde çocukların çok büyük bir kısmı 5 yaşından önce enfekte olmaktadır. Ancak, hastalık bu yaş grubunda daha çok asemptomatik geçirildiği için rapor edilen vaka sayısı azdır. Orta endemisiteli bölgelerde ise enfeksiyon en sık geç çocukluk çağında veya adolesan döneminde pik yapmaktadır. Düşük endemisiteli bölgeler, hijyen ve sanitasyon koşulları iyi olan, ekonomik düzeyin yüksek olduğu bölgelerdir; enfeksiyon 15 yaş civarında çocukların yaklaşık %15'ini etkilemekte; geç erişkin dönemde seropozitiflik %70'e dek çıkabilmektedir.^(11,20)

Hepatit A enfeksiyon sıklığı kişisel hijyenin iyi olmaması, su kaynaklarının feçesle kontamine olması, ev halkının kalabalık olması, kişi ve ailesinin eğitim düzeyi ve ekonomik düzeyinin düşük olması ile artmaktadır.

Düşük endemisiteye sahip bir ülke olan İtalya'da Stroffolini ve ark.⁽²²⁾ çocuk ve adolesanlarda yaptıkları bir araştırmada anti-HAV prevalansını 3-5, 6-7, 11-12, 14-16 ve 17-19 yaşlarda sırasıyla %2.3, %3.9, %10, %9.7 ve %16.3 olarak tesbit etmişlerdir. Amerika'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. Seroprevalans kadın ve erkekler arasında benzer, ancak zencilerde (%45.5) ve İspanyol kökenlilerde (%69.7) daha yüksek bulunmuştur.⁽⁸¹⁾ Ruiz-Gomez ve ark.⁽¹²⁾ yüksek endemisiteye sahip bir ülke olan Meksika'da anti-HAV pozitifliğini çocuklarda 1-3 yaşta %33.4, 4-5 yaşta %86.1 bulmuşlardır.

Biz bu çalışmada bölgemizde farklı sosyoekonomik seviyedeki çocuklarda HAV seropozitifliğini saptamayı ve aşı stratejisinin nasıl olması gerektiğini belirlemeyi amaçladık.

Ülkemizde HAV seroprevalansı için yapılan çalışmalar daha ziyade erişkinlerde yapılmış olup, seroprevalans erişkinlerde ve adolesanlarda %75.6-100 arasında saptanmıştır.^(26,29,33,34) Tablo III'de ülkemizde erişkinlerde ve çocuklarda değişik bölgelerde yapılan anti-HAV seroprevalans çalışmaları verilmiştir. Bölgemizde Dündar ve ark.⁽³³⁾, kan donörlerinde yaptıkları bir çalışmada, HAV seroprevalansını ülkemizde daha önce yapılan çalışmalara benzer olarak %91.7 bulmuşlardır. Yine bölgemizde, Alhan ve ark.⁽³²⁾ HAV seroprevalansını Adana

yetiştirme yurdunda barınan ortalama 15 yaşındaki 60 erkek çocukta %100, kreşe devam eden ortalama 4.4 yaşındaki 54'ü erkek 105 çocukta %33.3 olarak saptamışlardır.

Çocukluk çağı yaş gruplarında daha önce ülkemizde yapılan çalışmalarda anti-HAV seroprevalansını Aldeniz ve ark.⁽²⁹⁾ İstanbul'da 0-4 yaşta %15.2, 5-9 yaşta %36.1, 10-14 yaşta %57.7, 15-19 yaşta % 92.6 ve erişkinlerde %95.1 olarak tesbit etmişlerdir. Akbak ve ark.⁽³¹⁾ Ankara'da yaptıkları bir çalışmada 1-6 yaş, 7-10 yaş ve 11-15 yaşta anti-HAV seropozitifliği sırasıyla %15.8, %47.2 ve %69.8 olarak saptamışlardır. Erzurum'da Taşyaran ve ark.⁽³⁷⁾ anti-HAV pozitifliğini 3-6 yaşta %33.3, 7-10 yaş grubunda %78.6 ve 11-14 yaş grubunda %77.5 bulmuşlardır. İzmir'de yapılan bir çalışmada seroprevalans 0-4 yaş grubunda %7.81, 5-8 yaş grubunda %38.55, 9-12 yaş grubunda %40 ve 13-19 yaş grubunda %68 bulunmuştur.⁽²⁸⁾

Biz çalışmaya alınan toplam 711 çocuğun %44.4'ünün daha önce HAV enfeksiyonu ile karşılaştığını ve seropozitifliğin ülkemiz ve dünya verilerine benzer şekilde yaşla beraber arttığını gördük. Çalışmamızda seroprevalansı, 24-47 ay, 48-71 ay, 72-95 ay, 96-119 ay, 120-143 ay, 144-167 ay ve 168-198 ay yaş grubunda sırasıyla %10.6, %33.9, %29.5, %52.2, %69.7, %66.9 ve %71.4 olarak bulduk (Tablo V). Bölgemizin, yaş gruplarındaki bu seropozitiflik oranları ile orta endemisiteli bir bölge olduğunu söyleyebiliriz.

Tablo III'de görüldüğü gibi ülkemizde çocukluk çağında farklı yaş gruplarında HAV seroprevalansını araştırmak amacıyla yapılmış çalışmaların sonuçları ile, bizim sonuçlarımızı mukayese ettiğimizde; sonuçlarımız İstanbul, Ankara, İzmir ve Trabzon illerinde yapılan çalışmaların sonuçları ile benzerlik göstermekte, oysa Elazığ ve Erzurum yörelerinde özellikle küçük yaş gruplarında HAV seroprevalansının bizim sonuçlarımızdan 1.5-2 kat kadar daha fazla olduğu görülmektedir. Ülkemiz genelinde edindiğimiz bu farklı sonuçların bölgeler arasındaki sosyoekonomik farktan dolayı olabileceği görüşündeyiz.

Bizim çalışmamıza katılan çocukların 355'i (%49.9) erkek, 356'sı (%50.1) kız idi. Erkek çocuklarında seropozitiflik %42.3, kız çocuklarında ise %46.6 idi ve cinsler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Bizden önce yapılan çalışmalarda da benzer şekilde cinsler arasında anti-HAV seroprevalansı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.^(22,28,29,31)

Amerika Birleşik Devletlerinde akut hepatit A enfeksiyonu olan vakaların %14-40'ının kreş kaynaklı olduğu bildirilmiştir.⁽⁸²⁾ Biz bu çalışmada kreşe gitmekte olan toplam 51 çocukta HAV seroprevalansını %17.6 olarak bulduk. Öte yandan Alhan ve ark.,⁽³²⁾ 1995 yılında Çukurova Üniversitesi kreşinde, kısa bir zaman önce sporadik HAV enfeksiyon

vakalarının görülmesinden sonra yaptıkları bir çalışmada, 3-6 yaş grubundaki toplam 105 çocukta anti-HAV seroprevalansını %33.3 olarak bildirmişlerdir. Alhan ve ark.'nın, bu çalışmada saptadığımız seroprevalansın yaklaşık iki katı bir oranda seropozitiflik saptamalarının, çalışmayı yaptıkları kreşte yakın zaman önce görülen sporadik hepatit A vakalarına bağlı olabileceğini düşünüyoruz, bu da bulaşmada kreşlerin önemli bir yer olduğunun bir göstergesidir. Bizim çalışmamızda kreşe devam eden çocukların %82.4'ünün HAV enfeksiyonu için risk altında olduğu görülmüştür. Her ne kadar bu yaş grubunda HAV enfeksiyonu daha çok asemptomatik seyrederse de HAV endemisitesinin düşük olduğu ülkelerde örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde bu çocukların seronegatif ebeveynlerine ve kreş çalışanlarına enfeksiyonu bulaştırabilmeleri riski nedeni ile kreş çocuklarının aşılama önerilmektedir.⁽⁸³⁾ Bölgemizde ve ülkemizde erişkinlerde yapılan seroprevalans çalışmalarında HAV seroprevalansının %75-100 arasında bulunduğu göz önüne alındığında bizim ülkemizde ebeveynler için böyle bir riskin olmadığı düşünülebilir. Ancak, yapılan seroprevalans çalışmalarının çoğunluğunda çalışmaya alınan erişkinlerin sosyoekonomik düzeyleri göz önüne alınmadığından, sosyoekonomik düzeyleri nisbeten iyi olan erişkinlerin bu riske sahip olabileceği akla gelmektedir. Nitekim Aldeniz ve ark.,⁽²⁹⁾ farklı SED'deki erişkin ve çocuklarda yaptıkları bir çalışmada, aylık geliri 200 Amerikan dolarının altında olanlarda HAV seroprevalansını, aylık geliri 200 Amerikan dolarının üzerinde olanlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır (%80.82, %94.05, $p<0.05$). Ebeveynlerine HAV enfeksiyonunu bulaştırabilmeleri riski nedeniyle düşük endemisiteye sahip ülkelerde kreşe giden çocukların aşılama önerilmekte ise de, bu uygulamanın yüksek endemisite özelliklerine sahip olan ülkemizde nasıl yapılması gerektiği tartışmalıdır.

Bu çalışmada anti-HAV seroprevalansı, annesi okur yazar olmayanlarda %92.3 olarak bulunurken; annesi okur yazar, ilkokul, ortaokul, lise ve üniversite mezunu olanlarda sırasıyla %75, %55.4, %39.7, %31.1 ve %23.7 bulundu. Benzer şekilde anti-HAV seropozitifliği, babası ilkokul mezunu olmayanlarda %91.6, ilkokul, ortaokul, lise ve üniversite mezunu olanlarda sırasıyla %59.4, %54.8, %40.5 ve %30 olarak tesbit edildi. Anne ve baba eğitimi arttıkça, çocuklarında anti-HAV seropozitifliğinin anlamlı olarak azaldığını gördük ($p<0.0001$), ($p<0.0001$), (Tablo VIII, X). Stroffolini ve ark.⁽²²⁾ da İtalya'da, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde, 3-19 yaş arası çocuklarda yaptıkları bir çalışmada baba eğitimi daha yüksek olan çocuklarda anti-HAV seroprevalansını anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır. Ebeveynlerin eğitim düzeylerinin daha iyi olması ile hem çocukların hijyeninin korunmasının daha iyi

olacağını; hem de ebeveynlerin daha iyi bir işe sahip olarak ailenin refah seviyesinin daha yüksek tutulmasının bu konuda etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Anti- HAV seroprevalansı annesi ev hanımı olanlarda %50.8 iken, annesi işçi, memur ve üst düzey yönetici olan çocuklarda %27.2 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.0001$), (Tablo VII). Babası işsiz ve işçi olan çocuklarda seropozitiflik %56.4 iken babası tüccar, memur ve üst düzey yönetici olanlarda sırasıyla %48.4, %34.8 ve %19 idi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.0001$) (Tablo IX). Bu sonuçlarımızla ebeveynlerin hem eğitim düzeylerinin hem de mesleklerinin, çocuklarının anti-HAV pozitifliğini etkilediğini düşünmekteyiz.

Hepatit A enfeksiyonunda üç yaşından küçük çocukların ancak %5'inde, 4-6 yaş arasındaki çocukların %10'unda sarılık gelişirken; erişkin yaşta bu oran %40-75'e dek çıkmaktadır.⁽³⁸⁾ Akbak ve ark.'nın⁽³¹⁾ 1-15 yaş arası çocuklarda yaptıkları çalışmada anti-HAV pozitif olan çocukların %19'unda, Aldeniz ve ark.'nın⁽²⁹⁾ çocuk ve erişkinleri kapsayan çalışmalarında ise %17.9'unda sarılık öyküsü saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise anti-HAV pozitif olan çocukların %15.8'inde sarılık öyküsü vardı. Bu rakam çalışmamıza dahil ettiğimiz çocukların %84.2'sinin hepatit A enfeksiyonunu asemptomatik geçirdiklerini göstermektedir (Tablo XI).

Akbak ve ark.'nın⁽³¹⁾ yaptığı çalışmada, ev içinde birlikte yaşadıkları kişilerde sarılık geçirme öyküsü olan çocuklarda anti-HAV seroprevalansı (%47), olmayanlara göre (%39.5) daha yüksek bulunmuştur. Aldeniz ve ark.'nın⁽²⁹⁾ yaptıkları çalışmada ise anti-HAV prevalansı evde sarılık öyküsü olan çocuklarda %41 iken, sarılık öyküsü olmayanlarda %31 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da ailede sarılık öyküsü olanlarda seropozitiflik (%60.4) olmayanlara göre (%42) daha yüksek saptandı ($p<0.001$), (Tablo XII). Bu sonuçlar aile içi temasın HAV bulaşmasında oldukça önemli olduğunu göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda sağlık personeline riskin, kontrol popülasyona göre daha fazla olmadığı gösterilmiştir. Nasokomiyal hepatit A enfeksiyonları nadir olup, özellikle duyarlı erişkinlerin bulunduğu, daha çok düşük endemisiteli ülkelerde, daha çok asemptomatik infant veya çocuklardan kaynaklanmaktadır. Asemptomatik, enfekte bir donör kanı ile transfüzyondan sonra enfekte olan bir çocuktan, hastane personeline bulaş rapor edilmiştir.^(56,84) Sağlık personeline riskin derecesi daha çok feçesle kontamine olma sıklığına bağlıdır. Bu açıdan hemşire ve temizlik personeli daha fazla risk altındadır. Hastanede yiyecek yolu ile oluşan salgınlar bildirilmiştir.^(85,86) Bazı çalışmalarda, hastanede klinik içinde yemek yenilmesi, hasta ve

hasta sahipleri ile yiyeceklerin paylaşılması, sigara içilmesi hepatit A bulaşma riskini artırıyor görünse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.⁽⁴⁷⁾ Buna karşın, Rosenblum ve ark.⁽⁴⁷⁾ yoğun bakım ünitelerinde eldiven kullanılmamasının ve klinik içinde yemek yenilmesinin enfeksiyon bulaşmasında riski belirgin derecede arttırdığını göstermişlerdir. Benzer şekilde Azimi ve ark.'nın⁽⁸⁸⁾ yaptığı bir çalışmada bulaşma riski hastane personeline sigara içenlerde (%36) içmeyenlere göre (%13) üç kat artmış görünmektedir. Tüm bunlar bulaşmada fekal oral yolun önemli olduğunu göstermektedir. Hastanede yatan kişilerde riskin artıp artmadığı konusunda yayınlanmış bir çalışma bulamadık. Bizim yaptığımız çalışmada, hastaneye yatan çocuklarda anti-HAV seropozitifliği %41.2 iken, hastaneye daha önce hiç yatmamış olanlarda %45.3 idi ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p>0.05$). Çalışmamızda, 16 çocuğa kan transfüzyonu yapıldığı ve bu çocukların 11'inde (%68.8) anti-HAV pozitifliği olduğunu gördük (Tablo XIII). Onbir çocuğun ortalama yaşları 135 ay (alt-üst:33-183 ay) idi. Transfüzyon yapılan bu çocuklarda her ne kadar anti-HAV pozitifliği yüksek bulunmuşsa da, bu yüksekliğin transfüzyona bağlı enfeksiyon nedeniyle olduğunu düşünmemektediriz. Bölgemizde, daha önce Dünder ve ark.'nın⁽³³⁾ yaptıkları çalışmada kan donörlerinde saptanan %91.79'luk seropozitiflik sonucu ile de, bu yüksekliğin kan transfüzyonuna bağlı olma olasılığı az görünmektedir. Biz bu çocuklardaki seroprevalans artışının, bu çocukların yaş ortalamasının yüksek olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Ev halkının kalabalık olduğu ailelerde, anti-HAV seroprevalansının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Stroffolini ve ark.'nın⁽²²⁾ yaptığı çalışmada, evde 3-4 bireyin olduğu çocuklarda seroprevalans %6.8 iken, 5 kişi olduğunda enfekte olma riski 1.6 kat (%10.5), 5'den fazla kişi olduğunda ise 2.4 kat (%15.1) artmaktadır. Bizim çalışmamızda evde toplam üç kişinin olduğu çocuklarda seroprevalans %33.3 iken, beş kişi olduğunda %49.1, altıdan fazla kişi olduğunda ise %63.7 olarak tesbit edilmiştir ($p<0.0001$), (Tablo XXII). Bu da ev içi yakın temasın hepatit A enfeksiyonunun bulaşmasında önemli olduğunu göstermektedir. Nitekim Minuk ve ark.⁽⁸⁹⁾ hepatit A enfeksiyonunda ev içi temasın çok önemli olduğunu; akut hepatit A vakası olan ailelerde hepatit A enfeksiyonunun ev halkında hepatit B'ye göre yaklaşık on kez daha fazla bulaştığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda aynı evde yaşayan 0-6 yaşındaki kardeş sayısının anti-HAV seropozitifliğini etkilemediğini ($p>0.05$) ancak evde bulunan 7-12 yaş grubundaki kardeş sayısı arttıkça çocuklarda anti-HAV seropozitifliğinin arttığını gördük ($p<0.001$). Örneğin 7-12 yaş grubunda hiç kardeşi olmayan çocuklarda seropozitiflik %37.1 iken, bir, iki ve üçten fazla

kardeşi olanlarda sırasıyla %45.7, %60.5 ve %83.3 bulundu (Tablo XXI), ($p < 0.0001$). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da çocuklarda okul öncesine göre özellikle ilkököl çağında anti-HAV pozitifliğinde belirgin artış vardı^(26,29,31). Bunun muhtemel nedeni çocukların aile ortamından çıkıp; daha kalabalık, kişiden kişiye temasın daha fazla olduğu, enfeksiyon riskinin arttığı okul ortamına geçmesidir. Bu nedenle, bu yaş grubundaki çocukların asemptomatik geçirdikleri enfeksiyonu evlerine taşıyarak, evdeki diğer çocukları da enfekte ettiklerini düşünmekteyiz.

Hepatit A enfeksiyonunun yayılımında bir çok faktör rol almakla birlikte, sosyoekonomik düzey, kalabalık yaşam koşulları, hijyen koşulları ve eğitim düzeyi ilk sıraları almaktadır. Hepatit A özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde endemiktir. Sosyoekonomik düzey ve eğitim düzeyi arttıkça anti-HAV seroprevalansında azalma görülmektedir. Shaw ve ark.'nın⁽⁹⁰⁾ yaptığı bir çalışmada ABD'de Sioux yerlilerinde seroprevalans 30 yaşlarında %80-100 iken, bu oranın ABD'deki kan donörlerinde %50 olduğu saptanmıştır⁽⁹¹⁾. Seropozitifliğin yüksek olmasındaki etken, Sioux yerlilerinin fakir olması, ev halkının kalabalık olması, sanitasyon koşullarının iyi olmaması ve su kaynaklarının temiz olmamasıdır. Benzer şekilde, Bowden ve ark.⁽⁹²⁾ Avustralya'da, ortalama yaşları 18.4 yaş olan 346 yerlide anti-HAV pozitifliğini %98 bulmuşlardır. 1-5 yaş arasında seroprevalans %90, 6-10 yaş arasında %96.6 ve 11-15 yaş arasında %100, 16-20 yaş arasında %97 ve 20 yaş üzerinde %99 saptanmıştır. Avustralya'da beyaz halkta insidans yılda 13/100.000 iken, yerlilerde 88/100.000'dir.⁽⁹³⁾ Benzer şekilde Brezilya'da San Paulo kentinde SED'yi düşük olan 2-11 yaş arası çocuklarda anti-HAV seroprevalansı %100, SED'yi orta olan 2-11 yaş arası çocuklarda ise %40.3 bulunmuştur.⁽⁹⁴⁾ Bu sonuçlar da, bizde olduğu gibi, aynı ülkede sosyoekonomik düzeyleri farklı topluluklarda seroprevalansın oldukça farklı olduğunu göstermektedir.

Ülkemizde; Ankara ve Erzurum'da yapılan çalışmalarda, anti-HAV seroprevalansının çocukların ailelerinin ekonomik düzeyi ile ilişkili olduğu ve düşük SED'deki çocuklarda seropozitifliğin arttığı gösterilmiştir. Akbak ve ark.'nın⁽³¹⁾ yaptığı çalışmada yüksek, orta ve düşük SED'deki çocuklarda %48.5, %32.6 ve %29.6; Erzurum'da Taşyaran ve ark.'nın⁽³⁷⁾ yaptıkları çalışmada ise %75, %69.4 ve %53.5 olarak bildirilmiştir. Alhan ve ark.,⁽³²⁾ Adana Yetiştirme Yurdunda barınan SED'leri düşük, ortalama yaşları 15 olan 4-18 yaş arasındaki çocukların hepsinin daha önce HAV enfeksiyonuyla karşılaştıklarını tesbit ederlerken; anti-HAV seroprevalansını, SED'leri yüksek, yaş ortalaması 6.8 olan 5 ile 13 yaş arasındaki çocuklarda %36.5 olarak rapor etmişlerdir.

Bizim yaptığımız çalışma da, diğer çalışmalara benzer sonuçlar vermiştir. Ailelerinin aylık geliri 20-50 milyon TL. (73-215 dolar), 60-119 milyon TL. (220-435 dolar), 120-239 milyon TL. (440-870 dolar) ve 240 milyon TL.'dan (875 dolar) fazla olanlarda seropozitiflik sırasıyla %64.4, %46.2, %39.8 ve %27.2 bulunmuştur ve ailelerin gelirlerinin arttıkça anti-HAV seroprevalansının azaldığı tesbit edilmiştir ($p<0.0001$) (Tablo XIV).

Çalışmamızda 24-71 ay yaş grubunda bulunan çocuklarda SED Grup I'de seroprevalans %19.4 iken, SED Grup II'de %24.1 ve SED Grup III'de %17 olarak saptanmıştır. SED Grup I'de seroprevalansın SED Grup II'ye göre daha düşük olmasını; SED Grup I'deki çocuk sayısının nisbeten daha az olması nedeniyle olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca 24-71 ay yaş grubunda sosyoekonomik düzeyinin anti-HAV seroprevalansını etkilemediğini ancak 72-143 ay yaş grubunda SED'i düşük, orta ve yüksek olan SED Grup I, II ve III'de anti-HAV seroprevalansının sırasıyla %60, %52.5 ve %39.6 olduğunu (Tablo XVI) ve bu yaş grubunda SED Grup I'de anti-HAV seroprevalansının, SED Grup III'e göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gördük (%60, %39.5, $p<0.05$, Tablo XVIII). Öte yandan 144-198 ay yaş grubundaki çocuklarda anti-HAV seroprevalansı toplam olarak %68.2 iken bu oran SED Grup I, II ve III'de sırasıyla %87, %78.1 ve %53.4 (Tablo XVI) idi. Bu yaş grubunda SED I ve II grupları arasında anlamlı fark bulunmaz iken ($p>0.05$); SED II ile III ve SED I ile SED III grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı ($p<0.001$, $p<0.005$), (Tablo XIX).

Bölgemizde Dündar ve ark.'nın⁽³³⁾ erişkinlerde yaptıkları çalışmada buldukları %91.79 anti-HAV seroprevalansı ile bizim 144-198 ay yaş grubundaki SED'i düşük ve orta olan çocuklarda bulduğumuz %86.9 ve %78.1 olan anti-HAV seroprevalansı oranı birbirine çok yakındır. Ancak biz, SED'i yüksek olan çocuklarda anti-HAV seroprevalansını, 72-143 ay ve 144-198 ay yaş gruplarında sırasıyla %39.6 ve %53.4 olmak üzere daha düşük tesbit ettik (Tablo XVI). Bu farklılığın sosyoekonomik düzeyi yüksek olan çocukların okul ortamlarının daha hijyenik ve arkadaş çevrelerinin sosyoekonomik düzeylerinin de daha iyi olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu sonuçtan da SED'i iyi olan, 72-143 ay arasındaki her üç çocuktan birinin ve 144-198 ay yaş grubundaki her iki çocuktan birinin HAV'a karşı duyarlı olduğu görülmektedir. Bizim bölgemizde SED'i yüksek olan 144-198 ay yaş grubundaki çocuklarda bulduğumuz %53.4'lük oran Amerika Birleşik Devletleri'nde 40-49 yaşlarında erişkinlerde saptanan %50'lik seroprevalansla benzerdir. Bu yaşlardan sonra geçirilebilecek bir HAV enfeksiyonu daha ağır seyredeceğinden, HAV için endemik bir bölge olan ülkemizde yaşayan bu çocuklarda, özellikle öğretim çağlarında ve daha sonra geçirilebilecek bir

enfeksiyon, bu çocukların eğitimlerini aksatabileceği gibi, daha ileri yaşlarda da iş günü kaybına neden olacaktır. İleri yaşlarda geçirildiğinde hastaneye yatırılma riski artacak ve bunun yanısıra iş günü kaybının yarattığı maliyete bir de hastalığın tedavi maliyeti eklenecektir. Nitekim, 1989 yılında Washington'da akut hepatit A enfeksiyonu geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada, erişkinlerin ortalama 27 iş günü kaybı olduğu, hastaların %11'inin hastaneye yatırılarak tedavi edildiği ve maliyetin bir erişkin için 2460, bir çocuk için ise 430 dolar olduğu gösterilmiştir.⁽⁶⁶⁾ Çocukluk çağında prognozu iyi olmakla beraber özellikle yaşlılarda morbidite ve mortalitesi artmaktadır. Örneğin ABD'de 1992 yılında yaklaşık 27.000 hepatit A vakası bildirilmiş olup, rapor edilen vakaların yaklaşık %43'ünü 20-39 yaş arası erişkinler oluşturmuştur.⁽⁹⁵⁾ Bu nedenle, SED'i yüksek ülkelerde özellikle hepatit A enfeksiyonu açısından yüksek riskli kişilere hepatit A aşısının yapılması gündeme gelmiştir. Ancak aşılama kimlere yapılmalıdır? Sadece yüksek risk gruplarına mı? Düşük endemisiteli bölgelerdeki kişilere mi? Yüksek endemisiteli bölgelerdeki kişilere mi?

İlk üretildiği yıllarda pahalı olmasından dolayı öncelikle risk gruplarına önerilen hepatit B aşısı; yıllar içinde, sadece risk gruplarının aşılması ile enfeksiyonun azaltılamadığı görülünce, aşı maliyetinin de giderek azalması sonucu Dünya Sağlık Örgütü tarafından artık sadece risk gruplarına değil; tüm yenidoğanlara ve aşılanmamış adölesanlara da önerilmektedir. Acaba aynı durum hepatit A aşısı için de geçerli midir?

Yüksek endemisiteli bölgelerdeki çocukların %90'ı on yaşına kadar HAV ile enfekte olmaktadır. Daha önce de anlatıldığı gibi, enfeksiyonun çoğu asemptomatik geçirilmektedir. Erişkin yaşa ulaşıldığında erişkinlerin tamamı yakını anti-HAV pozitifdir. Örneğin, Etiyopya'da⁽¹⁵⁾ bir yaş altında anti-HAV pozitifliği %57, beş yaş civarında %70, on yaş civarında %98 bulunmuştur. Meksika'da ise bir yaş altında %25, 1-3 yaş arasında %38.3 ve 5 yaşında ise %89 bulunmuştur.⁽¹²⁾ Çoğu vakanın asemptomatik olarak geçirildiği bu ülkelerde hepatit A aşısının yapılmasına gerek var mıdır?

Amacımız HAV insidansını düşürmek ise hangi toplumda olursa olsun yapılacak en önemli şey çocukların aşılanmasıdır. Çocukluk çağında aşılama ile HAV enfeksiyonunun hem bulaştırılması hem de enfeksiyona duyarlılık hızla azalacaktır. Ancak hepatit A aşısı, anneden geçen pasif antikörlerin yapacağı interferans nedeniyle iki yaşından önce önerilmemektedir. Oysa, yüksek endemisiteli bölgelerde iki yaşından önce çocukların %30-50'sinin enfekte olduğu görülmektedir.^(12,15) Ayrıca, çocukluk çağı aşı şemasına eklenmeden önce infantlarda anneden geçen pasif antikörler nedeniyle azalmış immün cevabı önlemek için yapılacak aşı doz

ve şemasının belirlenmesi gerekir. Değişik toplumlarda, hepatit A enfeksiyonu insidansı üzerine önerilen değişik immünizasyon stratejileri Tablo XXIV'de verilmiştir.

Tablo XXIV. Değişik toplumlarda önerilen hepatit A aşısı stratejisi

HAV endemisitesi	Aşılama stratejisi	
	risk grup	infant
çok düşük	+	+
düşük	-	+
orta	-	+
yüksek	-	+

Ancak bunlar yapılmadan önce immünizasyonun uzun süreli etkisi, aşının diğer çocukluk çağı aşılarla kombine edilip edilmeyeceği, enfeksiyonu önlemede ekonomik olup olmayacağı hakkında kuşku ortadan kaldırılması gerekir.

Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkeler için hepatit A aşısının maliyetinin yüksekliğinden dolayı, yakın zamanda rutin çocukluk çağı aşı programına girmesi zor görünmektedir. Ancak risk altındaki gruplara öncelik tanınması gerektiği açıktır. Ülkemizde erişkinlerin tamamına yakını anti-HAV pozitif olduğu için günümüzde, erişkinlerin aşılmasının bir öncelik arz etmediği görünmektedir. Oysa 3970 Amerika'lıda anti-HAV pozitifliğine bakıldığında, seropozitiflik 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.⁽⁸¹⁾ Bryan ve Nelson⁽⁹⁶⁾ endemik bölgelere 3 aydan daha kısa süreli seyahat eden Amerika'lılarda İG yapılmasının maliyetinin 7 dolar olduğunu rapor ederken; 3-6 ay arasında seyahat edenlerde maliyetin 11.5 dolar olduğunu bildirmişlerdir. Yaşlılarda seroprevalans daha yüksek olduğundan, İG güvenilir, etkili ve ucuz bir koruma yöntemidir. Ancak endemik bölgelere 5 aydan daha fazla veya bir kaç kez gidecek olan kişilere İG tekrar edilmelidir. Örneğin Barış Gönüllülerine iki yıl içinde toplam beş kez 5 ml İG yapılmalıdır; bunun maliyeti ise toplam 57.5 dolardır. Hepatit A aşısının ise tek dozu en az 10 dolara malolmaktadır. 20-29 yaşındaki bir gönüllü için korunma amacıyla yapılan İG maliyeti, tanesi 10 dolar olan üç doz aşı ile benzer iken, tanesi 25 dolar olan aşı ile korunmanın maliyeti 80.6- 94.6 dolardır. Maksimum iki yıllık bir korunma için İG kullanımı daha ucuz görünse de,

aşı ile sağlanan immüitenin daha uzun belki de ömür boyu süreceği dikkate alındığında aşu ile korunma daha cazip görünmektedir.

Bazıları aşının riski yüksek olan kişilere yapılması gerektiğini savunmaktadır. Düşük endemisiteli bölgelerden yüksek endemisiteli bölgelere seyahat edenler risk altındadır ancak bunlar örneğın Amerika Birleşik Devletlerinde görülen hepatit A vakalarının ancak %5.5'ini teşkil etmektedir. Hepatit A enfeksiyonu geçiren hastaların %50'sinde ise bilinen bir risk faktörü yoktur. %3.8 vaka homoseksüel erkeklerde, %2 vaka intravenöz uyuşturucu kullananlarda, %15 vaka gündüz bakım evlerinde enfekte bir kişiyle temas sonrası oluşmaktadır.⁽⁹⁷⁾ Kreşlerde kalan çocuklar, kreş çalışanları için bir risk oluştursa da, bu çocukların enfeksiyon açısından daha yüksek insidansa veya prevalansa sahip olup olmadıkları hakkında bir bilgi bulunmamaktadır. Bu nedenle, günümüzde Amerika Birleşik Devletlerinde aşılmasına öncelik verilen gruplar endemik ülkelere seyahat eden kişiler, misyonerler, kreşlerdeki çocuklar, erkek homoseksüeller, intravenöz ilaç kullananlar ve askeri personeldir.

Hepatit A aşısı yapmadan önce tarama testi yapmaya gerek var mıdır? Bryan ve Nelson,⁽⁹⁶⁾ bir düşük endemite bölgesi olan Amerika Birleşik Devletlerinde yaptıkları maliyet (cost-effectiveness) hesaplarında, 25 dolarlık aşu yapıldığında 30 yaşından, 10 dolarlık aşu kullanıldığında ise 40 yaşından sonra, aşu öncesi HAV antikoruına bakılmasının daha ekonomik olduğunu göstermişlerdir.

Bizim ülkemizde ise Ekim 1998 tarihinde tek doz 720 EL.Ü hepatit A aşısının fiyatı 11.406.000 TL (41.6 dolar), anti-HAV seroloji testinin maliyeti, hastanemiz laboratuvarında 2.100.000 TL. (7.65 dolar), özel laboratuvarında 6.200.000 TL (22.2 dolar) idi. Çalışmamızdaki anti-HAV seropozitiflik oranları ile tarama testine gerek olup olmadığını tesbit etmek için maliyet hesabı yaptığımızda, 24-71 ay yaş grubunda maliyet, aşu öncesi test üniversite hastanesi laboratuvarında yapıldığında 20.167.104 TL (73.5 dolar) iken, test yapılmadan direkt aşu yapılmasına yakın değerde ancak %13 daha ucuza mal olmaktadır. Öte yandan aşu öncesi test özel bir laboratuvarında yapıldığında maliyet, test yapılmaksızın direkt aşu yapılmasından daha fazla olmaktadır (26.167.104 TL ve 22.812.000 TL.; 95.4 ve 83 dolar). 72 aydan sonra özel veya üniversite laboratuvarında yapılan test sonrası uygulanan iki aşının maliyeti, test yapmadan direkt iki aşu yapıldığında olduğundan çok daha azdır. Örneğın tarama testi yapılmadan direkt aşu yapmakla maliyet 22.812.000 TL iken, bu maliyet 72-143 ay yaş grubunda testten sonra 11.622.714 TL'a (42 dolar), 144-198 ay yaş grubunda ise 9.358.778 TL. (34 dolar) olmak üzere yaklaşık iki üç kat daha aşağıya çekilebilmektedir (Tablo XXIII). Bu durumda elde

ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda, biz eğer HAV aşısı yapılacaksa 6 yaşından sonra tarama testi yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Ancak 2-6 yaş arasında, aşı öncesi test yapmanın maliyeti ancak %13 kadar düşürdüğü ve test için ayrıca harcanacak zaman ve maddi kayıplar düşünüldüğünde, bu yaş grubundaki çocuklara aşı öncesi test yapmadan aşı yapılması düşünülebilir.

Sonuç olarak çalışmamızda, seroprevalansın yaşla doğru orantılı arttığını; 24-71 ay yaş grubunda, SED grupları arasında HAV seroprevalansında fark olmamakla beraber, bu yaştan sonra SED’i düşük olan çocuklarda prevalansın giderek arttığını ancak SED’i yüksek olan, altı yaşından büyük her iki veya üç çocuktan birisinin hepatit A virüsüne duyarlı olduğu gördük. Bu nedenle ülkemizde yüksek SED’deki çocukların aşılmasının ve aşının okula başlamadan önce yapılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz. Ancak, aşı henüz 6-7 yıldır kullanıldığı için uzun süreli koruyuculuğuna ait bilgiler yetersizdir. Bugünkü bilgilerimize göre rapel yapılması kesin gözükmektedir. Bu nedenle aşılanan çocukların aileleri rapel konusunda uyarılmalıdır.

6. SONUÇLAR

- 1) Çalışmaya katılan çocukların %44.4'ünde anti-HAV pozitifliği. Cinsler arasında anti-HAV seropozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).
- 2) Anti-HAV seroprevalansının yaş arttıkça arttığı görüldü, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.0001$), (Tablo V), (Şekil 6).
- 3) Yetmiş iki aydan küçük kreşe giden ve gitmeyen çocuklarda anti-HAV prevalansı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.5$), (Tablo VI).
- 4) Annelerin ve babaların eğitim düzeyleri arttıkça çocuklarda anti-HAV seropozitifliğinin azaldığı saptandı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.0001$), (Tablo VIII, X).
- 5) Çalışmaya katılan çocuklarda sarılık öyküsü olanlarda anti-HAV seroprevalansı, sarılık öyküsü olmayan çocuklara göre oldukça yüksek olarak saptandı (Tablo XI), ($p<0.0001$). Çalışmaya katılan anti-HAV seropozitif olan çocukların %84'ünün de (266/316) HAV enfeksiyonunu asemptomatik olarak geçirdiği görüldü.
- 6) Ailesinde sarılık öyküsü olan çocuklarda anti-HAV pozitifliği sarılık öyküsü olmayan çocuklara göre daha yüksek bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$), (Tablo XII).
- 7) Hastaneye yatan çocuklarda anti-HAV pozitifliği %41.2 bulunurken, hastaneye hiç yatmamış çocuklarda bu oran %45.3 olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).
- 8) Kan transfüzyonu yapılan 16 çocukta anti-HAV pozitifliği %68.8 olarak saptanırken, transfüzyon öyküsü olmayanlarda bu oran %43.9 tesbit edilmiş olup, bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$), (Tablo XIII).
- 9) Aylık gelirleri 20-59 milyon TL. (73-215 dolar), 60-119 milyon TL. (220-435 dolar), 120-239 milyon TL. (440-870 dolar) ve aylık geliri 240 milyon TL.'dan (875 dolar) fazla olan çocuklarda seropozitiflik sırasıyla %64.4, %46.2, %39.8 ve %27.2 bulundu. Ailelerin gelirleri arttıkça anti-HAV pozitifliğinde azalma olduğu görüldü. Seroprevalanslar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.0001$), (Tablo XIV).
- 10) SED Grup I'de anti-HAV seroprevalansı %51.9 iken, SED Grup II'de %48.9, SED Grup III'de %36.3 bulundu (Tablo XV). Çocukların ekonomik düzeyleri iyileştikçe anti-HAV

pozitifliğinde azalma gözlemlendi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.005$).

11) Üç SED grubunda da, yaş arttıkça anti-HAV seroprevalansında artış olduğu görüldü ($p<0.0001$), (Tablo XVI).

12) 24-71 ay yaş grubunda bulunan çocuklarda anti-HAV seroprevalansı bakımından SED grupları arasında istatistiksel bir fark bulunmadı ($p>0.5$, $p>0.05$), (Tablo XVII).

13) 72-143 ay yaş grubundaki çocuklarda, SED Grup I ile SED Grup II ve SED Grup II ile SED Grup III arasında anti-HAV seroprevalansı bakımından istatistiksel fark bulunmazken ($p>0.05$); anti-HAV seroprevalansı SED Grup III'de (%39.6), SED Grup I'e göre (%60) anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$), (Tablo XVI, Tablo XVIII).

14) 144-198 ay yaş grubunda ise SED Grup I ile SED Grup II arasında istatistiksel bir fark bulunmazken ($p>0.05$); SED Grup I ile III ve SED Grup II ile III arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.005$, $p<0.001$), (Tablo XIX).

15) 72-143 ve 144-198 ay yaş grubunda bulunan çocuklarda sosyoekonomik düzey arttıkça anti-HAV seroprevalansının azaldığını görüldü ($p<0.05$, $p<0.001$), (Tablo XVI).

16) Sosyoekonomik düzeyleri bakımından gruplarda bulunan çocukları yaş farkı gözetmeksizin total olarak karşılaştırdığımızda da; sosyoekonomik düzey arttıkça anti HAV seroprevalansı azalmakta idi (%51.9, %48.9 ve % 36.3) ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.005$), (Tablo XVI).

17) Aynı evde yaşayan 0-6 yaşındaki kardeş sayısının anti-HAV seropozitifliğini etkilemediği görüldü ($p>0.05$), (Tablo XX). Buna karşın, 7-12 yaş arasında kardeşi olmayan çocuklarda pozitiflik %37.1, bir kardeşi olanlarda %45.7, iki kardeşi olanlarda %60.5 ve üçten fazla kardeşi olanlarda ise %83.3 idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.0001$), (Tablo XXI).

18) Evde yaşayan toplam kişi sayısı arttıkça anti-HAV pozitifliği de artıyordu ($p<0.0001$). Anti-HAV pozitifliği, evde yaşayan toplam kişi sayısı üç olanlarda %33.3, dört olanlarda %35, beş olanlarda % 49.1 ve altıdan fazla olanlarda %63.7 idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak farklı bulundu ($p<0.0001$).

19) Anti-HAV seropozitiflik oranları ile aşı öncesi tarama testine gerek olup olmadığını tesbit etmek için maliyet hesabı yapıldığında, 24-71 ay yaş grubunda iki aşının maliyeti, aşı öncesi test üniversite hastanesi laboratuvarında yapıldığında 20.167.104 TL (73.5 dolar) ve aşı öncesi test özel bir laboratuvarında yapıldığında ise 26.167.104 TL (95.4) idi. 72 aydan sonra özel veya

üniversite laboratuvarında yapılan test sonrası uygulanan iki aşının maliyetinin, test yapmadan direk iki aşı yapıldığında olduğundan çok daha az olduğu saptandı.



7. KAYNAKLAR

- 1- **Sherlock SA, Dooley J.** Virus Hepatitis. In Diseases of the Liver and Biliary System. London, *Blackwell Scientific Publications*, pp. 1997: 295-302.
- 2- **Gust ID, Ruff TA.** Hepatitis in the Tropics. *Med J Australia*, 1993; 159: 691-695.
- 3- **Melnick JL.** History and epidemiology of hepatitis A virus. *J Infect Dis* 1995; 171 (suppl 1):2-8.
- 4- **Battegay M, Gust ID, Feinstone SM.** Hepatitis A Virus. In Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. New York, *Fourth Edition, Churchill Livingstone*. 1995; pp 1636-1656.
- 5- **Centers For Diseases Control.** Hepatitis Surveillance Report. 1990; 53, December, 23.
- 6- **Law YY, Loringht TL.** Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. *Lancet*. 1993; 342: 1335-1339.
- 7- **Robinson SW.** Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus. In Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. New York, *Fourth Edition, Churchill Livingstone*. 1995; pp 1406-1439.
- 8- **Lemon SM, Brown EA.** Hepatitis C Virus. In Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. *Fourth Edition, Churchill Livingstone*. 1995; pp 1474-1486.
- 9- **Farci P, Gerin JL, Arogon M, et al.** Diagnostic and prognostic significance of the Ig M antibody to the hepatitis delta virus. *JAMA*. 1986; 255: 1443.
- 10- **Khuroo MS, Teli MR, Skidmore S, et al.** Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am J Med*. 1981; 70: 252-255.
- 11- **Hadler S, Hollinger FB, Lemon SM, et al.** Viral Hepatitis and Liver Disease. Williams and Wilkins, Baltimore, 1991: 14-20.
- 12- **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.
- 13- **Ortiz-Ibarra FJ, Figuerou-Damian R, Lara-Sanchez, et al.** Prevalence of serologic markers of Hepatitis A, B, C and D viruses in pregnant woman. *Salud Publica Mex*. 1996; 38(5): 317-322.
- 14- **Agbaatwalla M, Isomura S, Miyake K, et al.** Hepatitis A, B and C seroprevalence in Pakistan. *Indian J. Pediatr*. 1994; 61(5): 545-549.

- 15- Tsega E, Mengesha B, Hansson BG, et al. Hepatitis A, B and Delta İnfection in Ethiopia: A serologic survey with demographic data. *American Journal of Epidemiology*. 1986; 123(2): 344-351.
- 16- Szmunes W, Dienstag JL, Purcell RH, et al. The prevalence of antibody to hepatitis A antigen in various parts of the world: A pilot study. *American Journal of Epidemiology*. 1977; 106(5): 392-398.
- 17- Frösner GG, Papaevangelou G, Bütler R, et al. Antibody against hepatitis A in seven European countries. *American Journal of Epidemiology*. 1979; 110(1): 63-69.
- 18- Kark JD, Bar-Shany S. Hepatitis A antibody in Israel Defence Forces Recruits. *J Med. Virol*. 1980; 6: 341-345.
- 19- Kark JD, Camhy NA, Bar-Shany S, et al. Reduction in hepatitis A antibody prevalence among young adults in Israel. *Public Health Rev*. 1992/93;20: 31-40.
- 20- Hadler S. Hepatitis A- Changing epidemiology and the need for a vaccine. *Virus and Life*. 1992; 2: 14-16.
- 21- Vrankx R. Hepatitis A virus infections in Belgian children. *Infection* 1993; 21(3): 168-170.
- 22- 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.
- 23- Türkiye İstatistik Yıllığı 1993. T.C. Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü Matbaası, Ankara, Kasım 1993; s 151-154.
- 24- Paykoç Z, Uzunalimoğlu Ö, Laleli Y, ve ark. Gönüllü kan vericilerinde A virüsü hepatiti antikorları (anti-HAV) insidansı. *IV. Türk Gastroenteroloji Kongresi, İstanbul 1981*; Kongre Kitabı, s 52.
- 25- Uzunalimoğlu Ö, Sipahi N, Soylu K, et al. Epidemiologic analysis for the cases of acute viral hepatitis. XII. *International Congress of Gastroenterology, Roma, 1988*; Abstract no. 886.
- 26- Babacan F, Söyletir G, Eskiürk A. A tipi akut viral hepatitin yaşa ve mevsime göre dağılımı; anti-HAV İg G prevalansı. *Türk Mikrobiyol. Derg.* 1990; 20(3-4): 131-135.
- 27- Baki A, Aynacı M, Köksal I. Prevalence of antibody to hepatitis A virus among children in Trabzon, Turkey. *Infection*. 1993; 21(2): 132-133.

- 28- **Aydoğan A, Ersoy B, Dinçoğuz A. ve ark.** Bir hastane polikliniğine başvuran 0-16 yaş grubu çocuklarda anti-HAV seroprevalansı. *Ç.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi.* 1997; 22: 89-93.
- 29- **Aldeniz C, Çavuşlu Ş, Altunay H. ve ark.** İstanbul'da A ve E hepatitlerinin seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg.* 1998 (1): 31-36.
- 30- **Turfan M, Arıka E.** Değişik gruplardaki bireylerde anti-HAV İg G oranları. *Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 1988; 2: 261.
- 31- **Akbak M.** Çocukluk yaş grubunda hepatit A, B, C, D seroprevalansı, risk faktörleri, bulaşma yolları ve HBV seropozitif çocuklarda aile taraması. *Uzmanlık Tezi*, 1996, Ankara.
- 32- **Alhan E, Önenli N, Antmen B. ve ark.** Sağlıklı çocuklarda Hepatit A, B ve E seroprevalansı. *32. Türk Pediatri Kongresi.* Eylül 1996; İstanbul.
- 33- **Dündar İH, Yaman A, Çetiner S. ve ark.** Kan donörlerinde ve random seçilmiş hasta örneklerinde muhtelif hepatit markerlerinin sıklığı. *Türk Mikrobiyol. Cem. Derg.* 1994; 24: 236-239.
- 34- **Akbulut A, Kılış SS, Felek S ve ark.** The prevalence of hepatit A in the Elazığ region. *Turk J Med Sci.* 1996; 26: 375-378.
- 35- **Ceylan T, Özgüneş N, Ceylan E ve ark.** 0-15 yaş grubu çocuklarda hepatit A ve hepatit B seroprevalansı. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongre Kitabı. Antalya 1996; s:170.
- 36- **Öztürk M, Emiroğlu HH, Katı İ ve ark.** Asemptomatik hepatit A enfeksiyonunun çocukluk çağındaki seroepidemiolojik prevalansı. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongre Kitabı. Antalya 1996; s:170.
- 37- **Taşyaran MA, Akdağ R, Akyüz M ve ark.** Erzurum bölgesi çocuklarda fekal oral bulaşan hepatit virüslerinin seroprevalansı. *Klinik Dergisi*, 1994, 7: 74-74.
- 38- **Zuckerman AJ, Howard TC.** Viral Hepatitis, Scientific Basis And Clinical Management. *Churchill Livingstone* 1993; 35-49.
- 39- **Sjogren MH, Tanno H, Fay O, et al.** Hepatitis A virus in stool during clinical relaps. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 221-226.
- 40- **Cobden I, James OFW.** A biphasic illness associated with acute hepatitis A virus infection. *J. Hepatol.* 1986; 2: 19-23.
- 41- **Centers For Disease Control.** *Hepatitis Surveillance Report.* 1990, 53; December, 23.
- 42- **Lemon MS.** Type A viral hepatitis, new developments in an old disease. *New Engl J Med.* 1985; 313: 1059-1067.

- 43- **Boggs JD, Melnick JL, Conrad ME, et al.** Viral hepatitis: Clinical and tissue culture studies. *JAMA* 1970; 214: 1041-1046.
- 44- **Roos B.** Hepatitis epidemic conveyed by oysters. *Sven Lakar* 1956; 53: 989.
- 45- **Schoenbaum SC, Baker O, Jezek Z.** Common source epidemic of hepatitis due to glazed and iced pastries. *Am. J. Epidemiol.* 1976; 104: 74.
- 46- **Zachoval R, Frosner GG, Deinhart F, et al.** Hepatitis A transmission in cold meats. *Lancet* 1981; II, 260.
- 47- **Rosenblum LS, Villarino ME, Nainan OV, et al.** Hepatitis A outbreak in a neonatal intensive care unit: Risk factors for transmission and evidence of prolonged viral excretion among preterm infants. *J Infect. Dis.* 1991; 164: 476.
- 48- **Hollinger FB, Khan NC, Oefinger PE, et al.** Posttransfusion hepatitis type A. *JAMA* 1983; 250: 2313.
- 49- **Steffen R, Kane MA, Shapiro CN, et al.** Epidemiology and prevention of hepatitis A in travelers. *JAMA* 1994; 272: 885-889.
- 50- **Corey L, Holmes KK.** Sexual transmission of hepatitis A in homosexual men. *N Engl. J. Med.* 1980; 302: 435-438.
- 51- **Mannucci PM, Gdovin S, Gringeri A, et al.** Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. *Ann Intern Med.* 1994; 120: 1-7.
- 52- **Vermeylen J, Peerlinck K.** Review of the hepatitis A epidemics in hemophiliacs in Europa. *Vox Sang.* 1994; 67 (Suppl). 4: 8-11.
- 53- **Centers for Diseases Control.** Hepatitis A among drug abusers. *MMWR* 1988; 37: 297-300, 305.
- 54- **Schade CP, Komorwska D.** Continuing outbreak of hepatitis A linked with intravenous drug abuse in Multnomah Country. *Public Health Rep.* 1988; 103: 452-9.
- 55- **Harkess J, Gildon B, Istre GR.** Outbreaks of hepatitis A among illicit drug users, Oklahoma, 1984-1987. *Am J. Public Health.* 1989; 79: 463-466.
- 56- **Noble RC, Kane MA, Reeves SA, et al.** Posttransfusion hepatitis A in a neonatal intensive care unit. *JAMA.* 1984; 252: 271-275.
- 57- **Gibas A, Blewett DR, Schoenfield DA, et al.** Prevalence and incidence of viral hepatitis in health workers in the prehepatitis B vaccination era. *Am. J. Epidemiol.* 1992; 136: 603- 610.

- 58-**Kashiwagi S, Hayashi J, Ikematsu H, et al.** Prevalence of immunologic markers of hepatitis A and B infection in hospital personnel in Myazaki Prefecture, *Japan. Am J Epidemiol.* 1985; 122: 960-969.
- 59-**Stiehm ER.** Pediatrics for the clinician. Standard and special human immune serum globulins as therapeutic agents. *Pediatrics* 1979; 63: 301-319.
- 60- **Centers For Diseases Control.** Safety of therapeutic immunoglobulin preparations with respect to transmission of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infection. *MMWR* 1985; 35: 231-233.
- 61-**Ellis EF, Henney CS.** Adverse reactions following administration of human gamma globulin. *J Allergy Clin Immunol* 1969; 43: 45-54.
- 62-**Provost PJ, Hilleman MR.** An inactivated hepatitis A virus vaccine prepared from infected marmoset liver. *Proc Soc Exp. Biol. Med.* 1975; 159: 201-203.
- 63-**Bader TF.** Hepatitis A vaccine. *The American Journal Of Gastroenterology.* 1996; 91(2): 217-222.
- 64-**Briem H, Safary A.** Immunogenicity and safety in adults of hepatitis A vaccine administered as a single dose with a booster 6 months later. *J Med Virol* 1994; 44: 443-445.
- 65-**Wiedermann G, Ambrosch F.** Immunogenicity of an activated hepatitis A vaccine after exposure at 37 °C for one week. *Vaccine* 1994; 12 (5): 401-402.
- 66-**Lemon SM, Shapiro CN.** Value of immunization against hepatitis A. *Infect Agents Dis* 1994; 1: 38-49.
- 67-**Lemon SM, Binn LN.** Serum neutralizing antibody response to hepatitis A virus. *J. Infect. Dis.* 1983; 148: 1033-1039.
- 68-**Clemens R, Safary A, Hepburn A, et al.** Clinical experience with an activated hepatitis A vaccine. *J. Infect. Dis.* 1995; 171 (Suppl 1): S44-49
- 69-**Mc Mahan BJ, Williams J, Bulkow L, et al.** Immunogenicity of an activated hepatitis A vaccine in Alaska Native Children and Native and non-Native adults. *J Infect. Dis.* 1995; 171: 676-679.
- 70-**Hornig YC, Chang MH, Lee CY, et al.** Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in healthy children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12: 359-362.
- 71-**Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, et al.** Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA.* 1994; 271: 1328-1334.

- 72- **Tilzey AJ, Palmer SJ, Barrow S, et al.** Effect of hepatitis A vaccination schedules on immune response. *Vaccine* 1992; 10(suppl 1): S129-131.
- 73- **Van Damme P, Thoelen S, Cramm N, De Groot K, et al.** Inactivated hepatitis A vaccine: reactogenicity, immunogenicity, and longterm antibody persistence. *J. Med. Virol.* 1994; 44: 446-451.
- 74- **Robertson BH, D'Hondt EH, Spelbring J, et al.** Effect of postexposure vaccination in a chimpanzee model of hepatitis A virus infection. *J Med Virol.* 1994; 43: 249-251.
- 75- **D'Hondt E, Purcell RH, Emerson SU, et al.** Efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine in pre and post-exposure conditions in marmosets. *J Infect Dis* 1994; 171(suppl 1): S40- 43.
- 76- **Leentvaar-Kuijpers A, Countinho RA, Brulein V, et al.** Simultaneous passive and active immunization against hepatitis A. *Vaccine* 1992; 10(suppl 1): S142-145.
- 77- **Andre FE, D'Hondt E, Delem A, et al.** Clinical assesment of the safety and efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine: Rationale and summary of findings. *Vaccine* 1992; 10 (suppl 1): S 160-168.
- 78- **Product Insert.** Hepatitis A vaccine. *Smith Kline and Beecham.* Philadelphia, PA.
- 79- **Wayne W, Daniel, Biostatistics:** a foundation for analysis in the Health Sciences, 5th edition, *John Wiley & Sons*, 1987, ISBN 0-471-52514-6, p.157.
- 80- **Atalay B, Kantaş M, Beyazıt S. Ve ark.** Türkiye Aile Yapısı Araştırması. *Devlet Planlama Teşkilatı (DTP), Sosyal Planlama Genel Müdürlüğü*, Yayın No: DTP: 2313-SGPM: 421, Ankara, 1992.
- 81- **Shapiro C, McQuillan G, Robetson B. et al.** Seroepidemiology of hepatitis A infection in the United States. In: Program and abstracts of the international symposium on viral hepatitis and liver disease. Houston, Tex. April 1990; Abstract 22.
- 82- **Hofmann F, Wehrle G, Berhold, et al.** Hepatitis A as an occupational hazard. *Vaccine* 1992; 10(Suppl 1): S82-S84.
- 83- **Hadler SC, Webster HM, Erben JJ. et al.** Hepatitis A in day care centers: a communitywide assessment. *N Engl J Med.* 1980; 302: 1222-1227.
- 84- **Seeberg S, Brandberg A, Hermodsson S, et al.** Hospital outbreak of hepatitis A secondary to blood exchange in a baby. *Lancet.* 1981; 1:1155-1156. Letter.
- 85- **Einsestein AB, Aach RD, Jacobsohn W, et al.** An epidemic of infectious hepatitis in a general hospital: probable transmission by contaminated orange juice. *JAMA.* 1963; 185:

171-174.

- 86- **Meyers JD, Romm FJ, Tihen WS, et al.** Food-borne hepatitis A in a general hospital: epidemiologic study of an outbreak attributed to sandwiches. *JAMA*. 1975; 231: 1049-1053.
- 87- **Drusin LM, Sohmer M, Groshen SL, et al.** Nosocomial hepatitis A infection in a pediatric intensive care unit. *Arch Dis Child*. 1987; 62: 690-695.
- 88- **Azimi PH, Roberto RR, Guralnik J, et al.** Transfusion-acquired hepatitis A in a premature infant with secondary nosocomial spread in an intensive care nursery. *Am J Dis Child*. 1986; 140: 23-27.
- 89- **Minuk YG, Ding XL, Hannon C, et al.** The risks of transmission of acute hepatitis A and B virus infection in an urban centre. *Journal of Hepatology*. 1994; 21: 118-121.
- 90- **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.
- 91- **Dienstag JL, Szmuness W, Stevens CE, et al.** Hepatitis A infection: New insights from seroepidemiologic studies. *J Infect Dis* 1978; 137: 328-340.
- 92- **Bowden JF, Currie BJ, Mille NC, et al.** Should Aboriginals in the 'Top End' of the Northern Territory be vaccinated against hepatitis A? *The Medical Journal Of Australia*. 1994; 161: 372-373.
- 93- **Hall R.** Annual report of the national Notifiable Diseases. Surveillance System, 1992. *Comm. Dis. Intell*. 1993; 17: 466-487.
- 94- **Pannuti CS, Mendonca JS, Carvalho MJM, et al.** Hepatitis A antibody in two socioeconomically dispopulations of Sao Paulo, Brazil. *Revista do Instituto de Med, Tropical de Sao Paulo* 27: 162-164.
- 95- **Centers For Diseases Control.** Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 45(RR-15): 1-25, 1996.
- 96- **Bryan JP, Nelson M.** Testing for antibody hepatitis A to decrease the cost of hepatitis A prophylaxis with immune globulin or hepatitis A vaccines. *Arch Intern Med*. 1994; 154: 663-668.
- 97- **Centers For Diseases Control.** *Hepatitis Surveillance Program*. 1992.

TEŐEKKÜR

Bu çalışmanın yapılması sırasında yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm, baőtta tez danıőmanı Doç. Dr. Emre Alhan olmak üzere Doç. Dr. Nafız Bozdemir'e, Prof. Dr. Necmi Aksaray'a, Uzm. Dr. Dinçer Yıldızdaő'a, Bio. Dr. Salih etiner'e ve Dr. Hakan Evren'e içtenlikle teőekkür ederim.

Dr. Hacer Yapıcıoğlu

