



**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**HEPATİT B AŞISININ 13 VE 17 YAŞ OKULÇAĞI  
ÇOCUKLARINDA ETKİNLİĞİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ, HEPATİT A VE HEPATİT C  
SEROLOJİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Arş. Grv. Dr. Serdar MINGİR**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Nazlı ŞENSOY**

**AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİMDALI**

**AFYONKARAHİSAR 2017**

**T.C.  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

**HEPATİT B AŞISININ 13 VE 17 YAŞ OKULÇAĞI ÇOCUKLARINDA  
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ, HEPATİT A VE HEPATİT C  
SEROLOJİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
Arş. Grv. Dr. Serdar MINGİR**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç.Dr. Nazlı ŞENSOY**

**Bu tez AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi  
tarafından 16.TUS.08 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**AFYONKARAHİSAR 2017**

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı: Hepatit B aşısının 13 ve 17 yaş okulçağı çocuklarında etkinliğinin değerlendirilmesi, hepatit A ve hepatit C serolojilerinin araştırılması

Tezi Hazırlayan: Arş. Gör. Dr. Serdar MINGİR

Tez Savunma Tarihi:17.07.2017

Tez Kabul Tarihi:17.07.2017

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nazlı ŞENSOY

İş bu çalışma AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.



BAŞKAN

Doç.Dr. Nazlı ŞENSOY

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı

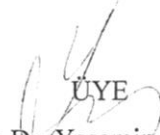


ÜYE

Prof.Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı



ÜYE

Yrd.Doç.Dr. Yasemin KORKUT

Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

ONAY

Prof.Dr. Adem ASLAN

Dekan V.

## TEŞEKKÜR

Aile hekimliği uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana büyük katkısı olan, etik ve mesleki yönden örnek alacağım, tez yazımının tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Nazlı ŞENSOY'a,

Veri toplama sırasında desteklerini esirgemeyen Yusuf AKKAN ve İlder KÖKEN'e,

Bu günlere gelmemde karşılıksız desteklerini esirgemeyen sevgili annem, babam, kardeşlerime,

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez döneminde manevi desteğini hiç esirgemeyen eşim ve çocuklarıma Őükranlarımı sunarım.

Dr. Serdar MINGİR

AFYONKARAHİSAR 2017

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	IV
TABLolar DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1.Hepatit A enfeksiyonu.....</b>	<b>3</b>
2.1.1 Hepatit A epidemiyolojisi .....	3
2.1.2 Hepatit A virüsünün özellikleri .....	6
2.1.3 Hepatit A- Bulaş yolu ve Patogenez .....	7
2.1.4 Hepatit A- Klinik.....	8
2.1.5 Hepatit A- Tanı .....	10
2.1.6 Hepatit A- Tedavi.....	11
2.1.7 Hepatit A- Korunma.....	11
<b>2.2. Hepatit B enfeksiyonu .....</b>	<b>16</b>
2.2.1 Hepatit B epidemiyolojisi .....	16
2.2.2 Hepatit B virüsünün özellikleri.....	18
2.2.3 Hepatit B- Bulaş yolu ve Patogenez.....	21
2.2.4 Hepatit B- Klinik.....	25
2.2.5 Hepatit B- Tanı.....	28
2.2.6 Hepatit B- Tedavi.....	30
2.2.7 Hepatit B- Korunma.....	30
<b>2.3. Hepatit C enfeksiyonu .....</b>	<b>34</b>
2.3.1 Hepatit C epidemiyolojisi .....	34
2.3.2 Hepatit C virüsünün özellikleri .....	35
2.3.3 Hepatit C- Bulaş yolu ve Patogenez.....	37

2.3.4 Hepatit C- Klinik.....	39
2.3.5 Hepatit C- Tanı.....	41
2.3.6Hepatit C- Tedavi.....	42
2.3.7 Hepatit C- Korunma.....	43
<b>3. MATERYAL ve METOD .....</b>	<b>45</b>
3.1. Yöntem .....	45
3.1.1. Araştırmanın Modeli.....	45
3.1.2.Evren ve Örneklem .....	45
3.1.3.Verilerin Toplanması .....	45
3.1.4.Verilerin İstatistiksel Analizi .....	48
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>49</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>58</b>
<b>6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER .....</b>	<b>65</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>67</b>
<b>8. SUMMARY .....</b>	<b>68</b>
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>69</b>
<b>10.EKLER.....</b>	<b>79</b>

## KISALTMALAR

ACIP: Advisory Committee on  
immunization Practices

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

Anti-HBs: Hepatit B virüs yüzey  
antikoru

Anti HCV: Hepatit C virüs antikoru

Anti-HBe: Hepatit B virüs e antikoru

Anti-HBc IgM: Hepatit B virüs core  
immünglobülin M antikoru

Anti-HBc IgG: Hepatit B virüs core  
immünglobülin G antikoru

AIDS: Edinsel immün yetersizlik  
sendromu

Anti-HAV IgM: Hepatit A virüs  
immünglobülin M antikoru

Anti-HAV IgG: Hepatit A virüs  
immünglobülin G antikoru

CMIA: kemilüminesan mikropartikül  
immünolojik test

DNA: Deoksiribonükleik asit

ELISA:Enzym-linked immunosorbent  
Assay

E1: zarf proteini 1

E2: zarf proteini 2

FDA: Food and Drug Administration

GGT: Gamma glutamil transferaz

HAV: Hepatit A virüs

HBV: Hepatit B virüs

HCV: Hepatit C virüs

HDV: Hepatit D virüs

HEV: Hepatit E virüs

HCC: Hepatoselüler karsinom

HBIG: Hepatit B immünoglobülin

HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni

HBcAg: Hepatit B core antijeni

HBeAg: Hepatit B yüzey antijeni

HBV DNA: Hepatit B virüs DNA

HCV RNA: Hepatit C virüs  
ribonükleik asit

HIV: Human Immunodeficiency Virus

IFN- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ : interferon alfa, beta, gama

ISG: İmmün serum globülin

Kd: kilodalton

NK: Doğal katil hücreler  
NS2,3,4,5: yapısal protein 2,3,4,5  
NA: Nükleozid analogları  
ORF: Open Reading Frame  
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu  
P1/2: Protein 1/2  
PT: Protrombin zamanı  
PTZ: Kanama-pıhtılaşma zamanı  
RIA: Radio immuno Assay  
RNA: Ribonükleik asit

rHBsAg: rekombinat Hepatit B yüzey antijeni  
RLU: relatif ışık üniteleri  
RT-PCR: Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu  
S/CO: sinyal cut-off  
WHO: Dünya Sağlık Örgütü  
Th1: T lenfosit helper hücresi 1  
Th2: T lenfosit helper hücresi 2  
TNF-Gama: Tümör Nekroz Faktör Gamma  
TNF-alfa : Tümör Nekroz Faktör Alfa



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1:</b> Ülkelere göre HAV endemisite durumu.....	4
<b>Tablo 2:</b> Türkiye’de viral hepatit A’nın sıklığı.....	6
<b>Tablo 3:</b> Bölgelere göre HBV endemisite durumu, en sık bulaş şekli ve enfeksiyonun olduğu yaş grubu.....	17
<b>Tablo 4:</b> Ülkelere göre HBV endemisite durumu.....	28
<b>Tablo 5:</b> HBV’de klinik formlar ve serolojik test sonuçları.....	33
<b>Tablo 6:</b> Ülkemizde ulusal HBV aşılması ile ilgili genelgelerin tarihleri ve aşı şeması önerileri.....	35
<b>Tablo 7:</b> Hepatit C enfeksiyonunun ekstrahepatik bulguları.....	40
<b>Tablo 8:</b> Öğrencilerin Viral Hepatit B'nin bulaş yolları ve risk faktörleri açısından değerlendirilmesi.....	51
<b>Tablo 9:</b> Yaşa ve cinsiyete göre anti-HBs seropozitifliğinin değerlendirilmesi.....	53
<b>Tablo 10:</b> Yaşa göre HBsAg seropozitifliğinin değerlendirilmesi.....	54
<b>Tablo 11:</b> Yaşa ve cinsiyete göre Anti-HBc seropozitifliğinin değerlendirilmesi.....	54
<b>Tablo 12:</b> Yaşa göre HAV-İgG seropozitifliğinin değerlendirilmesi.....	55
<b>Tablo 13:</b> Yaşa göre Anti-HCV seropozitifliğinin değerlendirilmesi.....	55
<b>Tablo 14:</b> Okullara göre HAV-İgG seropozitifliğinin değerlendirilmesi.....	56
<b>Tablo 15:</b> Okullara göre Anti-HBs seropozitifliğinin değerlendirilmesi.....	57

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1:</b> Dünyada Anti-HAV prevalansı .....	5
<b>Şekil 2:</b> Hepatit A Virüsünün Elektron Mikroskopik Görünümü.....	7
<b>Şekil 3:</b> Hepatit A enfeksiyonunun klinik seyri.....	9
<b>Şekil 4:</b> HBV virionunun şematik yapısı.....	19
<b>Şekil 5:</b> Elektron mikroskopunda HBV'nin Dane parçacığı, tübüler ve küresel HBs partikülleri.....	20
<b>Şekil 6:</b> HBV enfeksiyonunun klinik seyri.....	26
<b>Şekil 7:</b> Dünyada HCV prevalansı .....	34
<b>Şekil 8:</b> HCV virionunun şematik yapısı .....	36

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit A, B, C ve E virüsü akut hepatite ve bazen de fulminan hepatite ve HBV ve HCV ise kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomaya yol açar. Genel olarak, hepatit virüslerinin prevalansı çok çeşitli nedenlere, bölgelere ve ülkelere göre değişiklik gösterir. Dünyada yaklaşık 2 milyar kişinin hepatit B virüsü ile karşılaşmış olduğu, yaklaşık 400 milyon kişinin ise kronik hepatit B olduğu bilinmektedir. Her yıl 500 000-700 000 kişinin HBV enfeksiyonu ve/veya ilgili komplikasyonlar nedeniyle yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir. Ülkemizin de içinde bulunduğu ve orta endemik özelliğe sahip bölgelerde HBsAg pozitifliği %2-5 arasında değişiklik göstermektedir. Enfeksiyon daha çok çocukluk çağında görülmekte ve ana bulaşma yolu ise enfekte anneden bebeğe geçme şeklindedir Geçiş önlenemez olup, Hepatit B ve A için koruyucu aşılardan varlığı önemlidir (1,2,3).

Hepatit C virus enfeksiyonu yaygınlığı diğer viral hepatitlere göre daha az, ancak kronikleşme riski daha fazladır. Ülkemizde tüm dünyada olduğu gibi yaygınlığı daha çok kan verici taramaları ile araştırılmaktadır (4).

Hepatit A virüsü dünyada en sık görülen akut viral hepatit etkenidir. Hepatit A enfeksiyonunun yaygınlığı coğrafi olarak farklılık gösterir. Ayrıca bazı ülkeler de HAV aşılması epidemiyolojiyi etkilemektedir. Az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde hastalık yaşamın ilk yılında oldukça sıktır ve 1. yaşta seroprevalans oranı %100'e ulaşır. Ancak orta endemik bölgelerde virüsle karşılaşma daha geç olmakta ve sonuç olarak akut HAV olguları adolesan ve erişkin döneme yığılmakta ve hastalık daha ağır geçmekte ve hepatit A salgınları ortaya çıkmaktadır. Anti-HAV seroprevalansın bilinmesi, hepatit A aşısının yapılma yaşının belirlenmesinde önemli bir parametredir (5).

Ülkemizde 1998 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından Hepatit B aşısı rutin aşı programına girmiş ve bebeklere 3 doz hepatit aşısı uygulanmaya başlanmıştır. Ülkemizde universal Hepatit B aşılama başlangıcından sonra 1999 ve 2003

doğumlu çocuklarda beş yıl arayla aşının etkinliğini değerlendirmek, Hepatit B ile enfekte ya da taşıyıcı olanları belirlemek, Hepatit A ve Hepatit C yaygınlığının bölgemizdeki durumunu saptamak amacı ile bu çalışma yapılmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hepatit A enfeksiyonu

HAV enfeksiyonu özellikle karaciğeri tutan akut bir enfeksiyondur. Tüm dünyada yaygın olarak görülmekle beraber gelişmekte olan ülkelerde daha sık rastlanmaktadır. Hastalığın insidansını saptamak, sarılık olmadan asemptomatik ve subklinik olarak hastalığın geçirilmesi, benzer klinik kalıplarının varlığı gibi sebeplerden dolayı zordur. Çocukluk çağında daha çok asemptomatik seyreden HAV enfeksiyonu ileri yaşlarda geçirildiğinde daha ağır seyretmekte ve yüksek morbiditeye neden olmaktadır (6).

HAV enfeksiyonu ile karşılaşan vakaların yaklaşık %15'inde hemoliz, kolesistit, uzamış kolestaz ve akut renal yetmezlik gibi atipik seyirler görülebilmektedir. Vakaların %0,01-0,03'ünün fatal seyrettiği, yaşlılarda ve öncesinde karaciğer hastalığı bulunan hastalarda mortalite riskinin arttığı bildirilmiştir. Ancak mortalitenin yüksek görüldüğü durumlarda virüsün dozu ve diğer faktörlerinde rol oynayabildiği bildirilmiştir (7).

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik olarak HAV enfeksiyonu dünya genelinde düşük standartlı ve sanitasyon şartlarının kötü olan bölgelerde yüksek prevalansa sahiptir. Hijyenik şartların ve sosyoekonomik durumun düzeldiği bölgelerde prevalans da azalmaktadır (8).

Hastalığın morbidite ve mortalitesi yaşla orantılı arttığından erişkinlerde hepatit A enfeksiyonu ciddi tedavi maliyetlerine ve iş gücü kaybına neden olmaktadır. Dolayısıyla orta ve düşük endemisite bölgelerinde erişkin dönemde bu enfeksiyona duyarlı ve komplikasyonlara açık büyük bir kesimin ortaya çıkması halk sağlığı açısından tehdit oluşturmaktadır (9).

Hepatit A epidemiyolojisinde özellikle çocuklar önemli rol oynar. Sanitasyon ve yaşam şartlarında iyileşme, toplumdaki ana bulaş kaynağı olan çocuklardaki enfeksiyon oranını azaltmakta ve semptomatik hastalık için duyarlı yetişkin birey oranını artırmaktadır. Yüksek endemisite bölgelerinde 10 yaşından

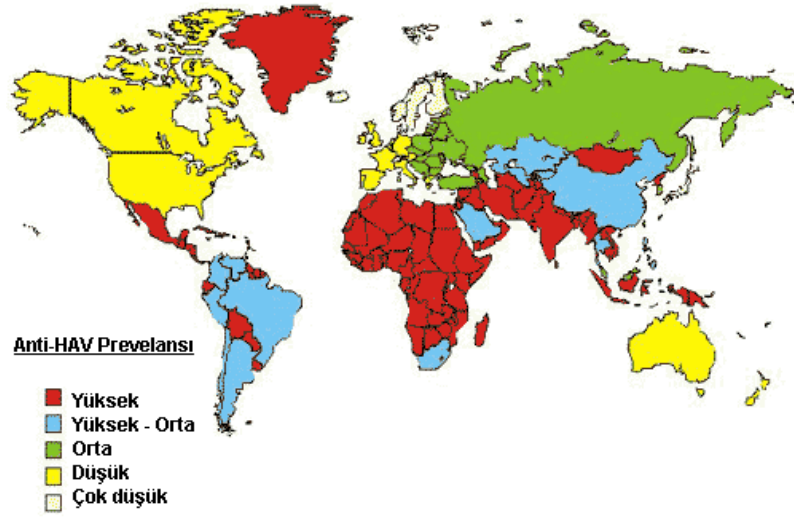
önce HAV seroprevalansının %100'lere yaklaştığı bilinmektedir. Oysa orta ve düşük endemisite bölgelerinde adölesan çağın ortalarına kadar bu oran %10'lar civarındadır. Son 10-20 yıldır birçok Asya ve Ortadoğu ülkesi de dahil, hepatit A virüs epidemiyolojisi “kayma paterni” göstermektedir (10).

Her yıl dünyada 1,5 milyon yeni hepatit A vakası bildirilmekte, ancak gerçek insidansın bunun 10 katı kadar olduğu tahmin edilmektedir. Dünyada görülme oranlarına göre yüksek, orta, düşük olmak üzere, üç farklı endemisite paterni göstermektedir. Ülkemiz orta grup endemik bölgededir (10). (Tablo 1)

**Tablo 1:** Ülkelere göre HAV endemisite durumu

Düşük grup endemik ülkeler	İskandinav ülkeleri, Japonya, Avustralya ve bazı Avrupa ülkeleri, Amerika, Kanada
Orta grup endemik ülkeler	Türkiye, Rusya, Polonya, Ukrayna
Yüksek grup endemik ülkeler	Grönland, Brezilya, Arjantin, Senegal, Belçika, Tayvan, İsrail, Yugoslavya, Meksika, Suriye, Çin

Hepatit A, Asya, Afrika ve Orta – Güney Amerika’da çoğu gelişen ülkede (Senegal’de %76.2, Belçika’da %81.1, Tayvan’da %88.7, İsrail’de %95.3, Yugoslavya’da %96.9) endemiktir. Gelişmiş ülkelerde ise düşük endemisite kalıbı (İskandinav ülkeleri, Japonya, Avustralya ve bazı Avrupa ülkeleri) görülür (11). (Şekil-1)



**Şekil 1:** Dünyada HAV prevalansı

Türkiye’de 1990 yılına kadar hepatit A ve B verileri ‘hepatit’ başlığı altında bildirilmiştir. Bu nedenle bu tarihten önceki veriler birlikte değerlendirilmektedir. Bu tarihten sonra bildirilen olgu sayılarına bakıldığında 1990 yılında 30.662, 1999 yılında 14.323 ve 2004 yılında 8.824 hepatit A olgusu bildirilmiştir. Bu dönemde Türkiye nüfusundaki artış da göz önünde tutulacak olursa olgu sayısındaki azalma dikkat çekicidir (12). Türkiye’de HAV seroprevalansı coğrafik bölge, yaş ve sosyoekonomik durum ile bağlantılı olarak önemli farklılıklar göstermektedir (11,13) (Tablo 2).

**Tablo 2:** Türkiye’de Viral Hepatit A’nın Sıklığı

Çalışmacı, Yıl	Yöre	Yaş	Viral Hepatit A Sıklığı (%)
Badur, 1985	İstanbul	Çocuk	25.6
Taşyaran, 1994	Erzurum	Çocuk	68,3
Kılıç, 1996	Kayseri	Çocuk	97.3
Tosun, 2003	İzmir	Erişkin	92,5
Şencan, 2004	Düzce	Çocuk	44,4
Turker, 2004-2009	4 merkezli	Erişkin	96,8
Altuntaş, 2006-2011	Haseki	Erişkin	91
Tosun, 2007-2009	4 merkezli	Erişkin	74
Tosun, 2011	10 merkezli	Erişkin	91.1
Okur, 2011	Van	Çocuk	8,2
Çetinkol, 2011	Ünye	Erişkin	96,3
Karakaş, 2012	Ankara	Erişkin	86,0

Bu veriler genel olarak ülkemizde hepatit A virüsünün hala yaygın olduğunu ancak virüsle karşılaşma yaşının adolesan ve genç erişkin döneme doğru kaymakta olduğunu düşündürmektedir (14).

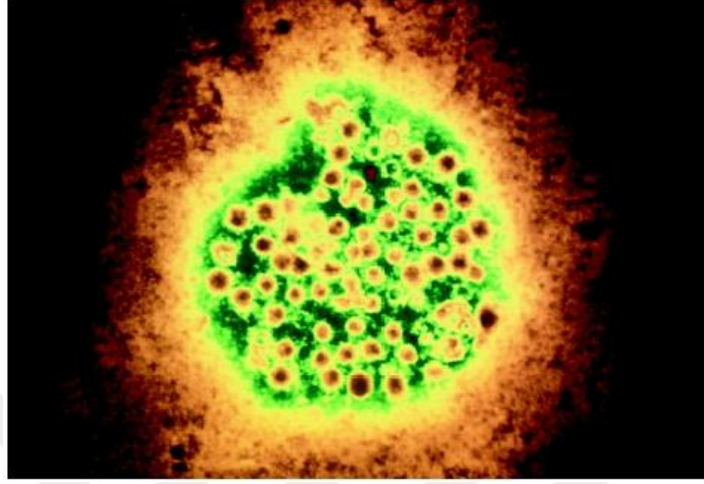
### 2.1.2. Virüs özellikleri

HAV, 27-32 nm çapında zarfsız RNA virüsüdür. Picornaviridae ailesine bağlı Hepatovirüs genusunun üyesidir. Diğer üyelerin aksine kültürde yavaş üremekte, nadiren sitopatik etki göstermekte, ısıya ve kloro karşı daha dayanıklıdır (15).

HAV, diğer picornavirüslere benzer şekilde, pozitif polariteli, tek zincirli 7.5 kb genomik yapıya sahiptir. RNA genomu ikozahedral yapıda protein kapsid tarafından sarılmıştır. Yedi tane HAV genotipi tanımlanmıştır. Bunlardan 4 tanesi



(I, II, III ve VII) insan kökenlidir. Genotip I ve III insanlarda en sık izole edilen genotiplerdir (7,16). (Şekil-2)



**Şekil 2:** Hepatit A Virüsünün Elektron Mikroskobik Görünümü

HAV'a bağlı hepatoselüler hasarlanmanın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak sitopatik etkiden daha çok, olasılıkla hepatositin enfeksiyona immünopatolojik yanıt oluşturması ile hasarlanma olmaktadır. Virüse özgü spesifik sitotoksik T hücreleri akut hepatit A enfeksiyonu sırasında karaciğerde saptanmıştır. Bu hücrelerden interferon salınması ile birlikte karaciğer hücresinde çoğalan virüslere karşı özgül olmayan inflamatuvar yanıt gelişmektedir (7,16).

### **2.1.3. Bulaş yolu ve Patogenez**

Genel olarak 4 geçiş yolu tespit edilmiştir;

**Kişiden Kişiyeye;** Geçiş genellikle aile içinde olduğu gibi, çok yakın temaslarla sınırlıdır. Özellikle küçük çocuklarda aile içi bulaşım sıklıkla olur. Bulaşmanın yakın temasla olması ve inkübasyon döneminin haftalarca sürmesi; hepatit A salgınlarının toplumda yavaş yayılmasına, pik düzeye aylar içinde ulaşmasına ve salgının daha uzun sürede sona ermesine neden olmaktadır.

**Besinler ve Su Yoluyla Bulaşma;** Özellikle gelişen ülkelerde kanalizasyon sistemlerinin yeterince düzenli olmaması ve su temininin uygun olmaması bu yolla bulaşımı ön plana çıkarmaktadır.

**Parenteral Bulaşma;** Yapılan çalışmalarda HAV'ın çok ender de olsa kan transfüzyonu ile geçebileceği gösterilmiştir. Genel olarak HAV'ın kanla; sarılığın başlamasından 25 gün, serolojik olarak saptanmasından 14-21 gün ve sarılıktan 3-7 gün önce bulaşıcı olduğu kabul edilir.

**Prenatal Geçiş;** Viremik anne kanı ile, plasenta ayrılması sırasında virüs fetal dolaşıma geçebilir ya da bebek enfeksiyonu anne dışkısı ile temasla alabilir (13).

**Diğer Geçiş Yolları;** Bu yollar dışında; cinsel partnerler arası bulaşma (homoseksüellerde önemli), endemik bölgelere seyahatler, uyuşturucu ilaç kullanımı gibi yollar, özellikle gelişmiş ve düşük endemisite gösteren ülkelerde önemlidir (11).

Hepatik hasar hepatit A virüsüne karşı oluşan immün cevaba bağlı olarak ortaya çıkar. Viral replikasyon hepatosit stoplazmasında gerçekleşir. İnfekte olmuş hepatositlere karşı HAV'a spesifik CD8+ T lenfositleri ve doğal öldürücü hücreler görev almaktadır. İnterferon gama infekte olmuş hepatositlerin temizlenmesinde merkezi rolü almaktadır. İmmün cevabın yeterliliği dolaşımda bulunan HAV-RNA'nın azalmasıyla belirlenir (17).

#### **2.1.4. Klinik**

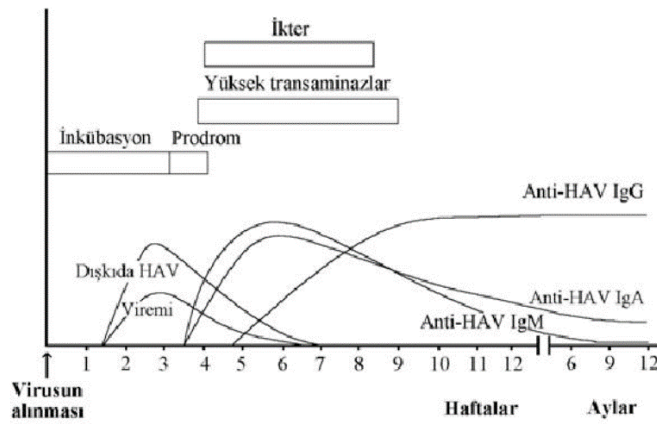
Hastalığın enkübasyon dönemi 15-50 gün arasında olup ortalama 30 gündür. Kuluçka süresi, virüsü kontamine kan ürünleri ile parenteral alan vakalarda daha kısadır (7,16).

Tipik hepatit A üç şekilde seyreder;

- 1. Belirtisiz hepatit A:** Tarama sırasında anti-HAV pozitifliği ile tanı konulur. Hasta asemptomatiktir ve karaciğer enzimleri artmamıştır.
- 2. Subklinik hepatit A:** Tarama sırasında anti-HAV pozitifliği yanında, transaminaz yüksekliği de vardır.

**3. Klinik hepatit A:** Laboratuvar değerleri müspetliği yanında, klinik belirtiler de mevcuttur. İkteri bulunanlar ikterik, ikteri bulunmayanlar ise anikterik hepatit A olarak değerlendirilir. Anikterik vakaların, ikterik vakalara oranı farklı epidemiyolojik çalışmalarda yaşa bağlı olmak üzere 12:1 ile 1:3.5 olarak bildirilmiştir. Hastaların büyük bölümünde (%50-80) hepatomegali saptanır. Karaciğer sert, kenarları düzenli bazen hassas olabilir. Hastaların %4-9'unda splenomegali ve lenfadenopati saptanır (14).

HAV enfeksiyonu asemptomatik tablodan, fulminan hepatit gibi ölümlü sonuçlanabilen ağır forma kadar farklı klinik bulgulara neden olur (7). Hastalığa ait semptomlar nonspesifik olmakla beraber prodromal olarak ateş yüksekliği, halsizlik, iştahsızlık, mide bulantısı, kusma, artralji ve miyalji görülebilir. Sarılık başladığında bu semptomlar azalmakla beraber iştahsızlık ve halsizlik devam edebilir. Sarılık birkaç hafta sürebilir (18,19). Karaciğer enzimlerinin yükselmesinden ve sarılığın başlangıcından 2 hafta önce virüs dışkıda saptanabilir ve bulaştırıcılık en fazla bu dönemdedir. Sarılık başladığında ise bulaştırıcılık azalmaktadır. Kaşıntı, kolestazın sık görülen bir belirtisidir. Tipik bir akut viral hepatit yaşa göre değişmek üzere, belirtilerin ortaya çıkışından 1 ila 8 hafta kadar sonra klinik olarak iyileşir. Biyokimyasal düzelme 3-16 hafta, histolojik iyileşme ise 6-18 hafta sonra olur (11). Bazı hastalarda hastalık uzamış veya tekrarlayıcı tipte olabilir ve semptomlar altı aydan uzun sürebilir (20) (Şekil 3).



**Şekil 3:** Hepatit A enfeksiyonunun klinik seyri

Ortalama %7 civarında gözlenen atipik seyir; kolestatik, relapsing ve fulminan hepatit A olarak 3 şekilde tanımlanmıştır (11).

Çocuklarda komplike olmayan hepatit A vakalarında batın ultrasonografisinde safra kesesi duvarında ödem veya kalınlaşma, abdominal lenfadenopati ve nadir olarak geçici asit ve pankreatik anormallikler saptanabilir (20).

### 2.1.5. Tanı

Tanı, anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile konulur. Anamnez ve fizik muayene bulguları diğer akut viral hepatitlerden farklı değildir. Ancak salgın varsa tanı kolaylaşır. HAV enfeksiyonunun tanısı genellikle klinik semptomlar, bilinen bir enfeksiyon kaynağının tanımlanması ve spesifik serolojik testlerle konur. Akut viral hepatitlerin laboratuvar değerlendirilmesi; genel laboratuvar bulguları, karaciğer hasarı ve virüse ilişkin göstergelerle yapılır (11).

**1. Genel Laboratuvar Bulguları:** Genel olarak tipik akut viral hepatitli hastada normal ya da hafifçe düşmüş parçalı lökosit sayısı ve nispeten lenfositoz vardır. Beyaz küre miktarı  $12.000/mm^3$ 'ün üstünde ise hastalığın daha ciddi bir formu olabilir. Nadiren agranülositoz, trombositopeni, pansitopeni, ya da aplastik anemi görülebilir (11).

Akut HAV enfeksiyonunun en iyi göstergesi ELISA ya da RIA ile anti-HAV IgM gösterilmesidir. Anti-HAV IgM geçirilen ya da yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyonu gösterir, 12 aya kadar pozitif kalabilir. Anti-HAV IgG 6-12 ayda pik yapar, enfeksiyonun geçirildiğinin göstergesidir ve enfeksiyondan sonra yıllarca devam eder. Total anti-HAV titresinin ardışık iki incelemede dört kat artışı akut enfeksiyon göstergesidir. 3C proteinaz'a karşı antikor araştırılması tanıda kullanılan yöntemlerdendir, replikasyon varlığını gösterir, uzun süre pozitifliği devam eder ve enfeksiyona bağlı bağışıklığı pasif bağışıklıktan ayırmada yardımcıdır. Tükürükten Anti-HAV IgG'yi ölçen ve sensitivitesi %99 olan ELISA testleri aşı öncesi ve aşı sonrası kontrol amaçlı kullanılabilir. Semptomlardan bir-iki hafta öncesinde ve iki hafta sonrasına kadar virus dışkıda saptanabilmekte olup, tanısız değeri sınırlıdır, ancak araştırma amaçlı

kullanılmaktadır. HAV kültürü zordur ve uzun zaman gerektirir. HAV RNA'sı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve in-situ hibridizasyon yöntemleri ile tespit edilebilir. Salgın araştırılmasında antijen capture PCR ile P1/P2 genom bölgeleri incelenir. (13).

**2. Karaciğer Hasarının Neden Olduğu Bulgular:** Akut viral hepatitte serum bilirübinleri, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) değerleri yükselir. Hepatositlerdeki hasar durumunda ALT artışı, AST ile birlikte ve genellikle ALT artışı daha fazladır; normalde <1 olan ALT/AST (De Ritis) oranı artar. Transaminazlardaki artış genellikle prodromal dönemle başlar ve klinik belirtilerin başlamasından 3-10 gün sonra doruk düzeylere erişir. Serum ALT genellikle 400-2000 IU/l düzeyindedir. Ancak ikterik enfeksiyonlarda 20.000 IU/l'ti aşabilir. ALP genellikle orta derecede yüksektir ve kolestazi gösterir. Genel olarak ALP ve GGT düzeyleri normalin 2 katını aşmaz, ancak özellikle kolestazın varlığı ve derecesini saptamakta yardımcı olurlar. Akut karaciğer hasarını belirlemede yarılanma ömrü beş saat olan prealbumin değeri de önemlidir. Herhangi bir kanama komplikasyonu olmaksızın minör pıhtılaşma bozuklukları ve fibrinojen düzeyinde azalma ortaya çıkabilir. Pıhtılaşma faktörlerinde ileri derecede azalma fulminan hepatitin göstergesi olabilir (11).

### **2.1.6. Tedavi**

Akut viral hepatitlerde özgül bir tedavi yoktur. Hastalık belirtileri başladıktan sonra enfeksiyonun seyrini değiştirecek ilaç mevcut değildir. Hastaya evde yatak istirahati önerilir. Fulminan hepatit, koagülopati, ensefalopati, karın ağrısı ya da kusma ile birlikte inatçı bulantı, bilirubin ya da transaminazı yüksek olanlar hastaneye yatırılır (11).

### **2.1.7. Korunma**

**1. Genel Önlemler:** HAV esas olarak fekal-oral yolla bulaşır, virüsün yiyecek, su ve çevreyi kontamine etmesinin önlenmesi en önemli kontrol yöntemidir. Hijyenik yaşam, el yıkama ve gıda elleyicilerinin kontrolü hepatit A'nın insandan insana aile içi, hastane içi ve toplum yayılımını önlemede önemlidir. Virüsün

inaktive edilmesi gıdaların pişirilmesi ve temas edilen yüzeylerin dezenfekte edilmesi ile sağlanır (11).

**2. İmmünizasyon:** Pasif ve aktif olmak üzere iki şekildedir.

**Pasif immünizasyon:** İmmün serum globulin (ISG), daha önceden hepatit A'ya karşı immünite geliştirmiş insanlardan elde edilir. ISG'nin plazma yarı ömrü 14-24 gündür. Virüsle temastan 2 hafta önce ve 2 hafta sonra erken inkübasyon döneminde uygulandığında hepatit A enfeksiyonunun klinik tablosunun ortaya çıkışını önler ya da hafif bir klinikle seyretmesini sağlar. ISG'nin uygulanmasından sonra spesifik anti-HAV nötralizan antikolar; nötralizasyonassay, radioimmunofocus inhibisyon veya radioimmunassay gibi yöntemlerle saptanabilir.

Hepatit A bulaşımının engellenmesi için ISG uygulanması önerilenler:

1. Gelişmekte olan bölgelere 3 aydan daha kısa süre için seyahat edenler,
2. Hepatit A'lı kişilerle aynı evi paylaşan ve seksüel ilişki kuranlar,
3. Kreş ve yuvalarda; personel, bakıcı, çocuk altı değiştirenler,
4. Okullarda salgın sırasında, özellikle tuvalet temizleyenler dahil seronegatif kişiler,
5. Hastanelerde salgınlarda dışkı ve enfekte hastalarla temasta olan kişiler,
6. Hepatit A'lı hastanın hazırladığı yiyeceği yiyenler

ISG teması izleyen iki hafta içinde uygulanır. Hindistan'da bir salgında ISG uygulamasının salgını azaltıcı ya da önleyici bir etkisinin olmadığı saptanmış, gelecekteki salgınlarda da uygulanmasının tavsiye edilmediği belirtilmiştir. ISG'nin olağan dozu 0.02-0.06 ml/kg intramüsküler tek dozdur, doza bağlı olmak üzere %90-100 oranlarında 2-6 ay koruyucudur (11).

**Aktif immünizasyon:** Dünya piyasasındaki, canlı attenüe hepatit A aşılı ve inaktif hepatit A aşılı olmak üzere 2 tip aşı bulunmaktadır. İnaktive hepatit A aşısı 1990 yılında onay almıştır. Havrix<sup>®</sup> HM-175 suşuna dayalı, Vaqta<sup>®</sup> ise

CR326F suşunu baz alan inaktive aşılardır. 1992’de H2 ve L-A-1 suşlarına dayalı canlı attenüe aşı Zhepu® üretilmiş ve Çin’de lisans almıştır (21).

Enfeksiyöz virüs ya da bileşenlerinin insana verilerek aktif immün cevabın uyarılması ile antikor üretimi oluşturulmaya çalışılır. Günümüze kadar inaktif, atenüe ve kombine olmak üzere 7 tip aşı geliştirilmiştir.

Hepatit A aşısının aşağıdaki risk gruplarına yapılması önerilmektedir.

1. Gelişmekte olan bölgelere seyahat edenler:

- 3 aydan daha uzun süre için, sık sık seyahat edenler,
- Askeri ve diplomatik personel,

2. Ciddi seyredebileceğinden dolayı kronik karaciğer hastalığı olanlar,

3. Sık sık faktör VIII alan hemofili hastaları (aşı SC yapılmalı, aşılardan önce kontrol yapılabilir),

4. Damar içi uyuşturucu kullananlar,

5. Laboratuvarında direkt virusla teması olan personel,

6. Salgınlar sırasında zihinsel özürlü kişiler,

7. Çocuk bakım merkezlerinde çalışan personel,

8. Homoseksüeller,

9. Hijyen uyumu zayıf temizlik işçileri, kanalizasyon işçileri ve gıda elleycileri.

Antiepileptik valproat alan ve hepatit A geçiren 5 çocukta akut karaciğer yetersizliği gelişmiş ve bir çocuk kaybedilmiştir. Bu nedenle valproat alan ve hepatit A ile karşılaşma riski bulunan seronegatif kişiler aşılanmalıdır (11).

**İnaktif Aşılar:** İnaktif hepatit A aşısı antikor üretiminin dışında, HAV spesifik T hücre proliferasyonunu ve gamma interferon üretimini de sağlar. Günümüze kadar lisans almış ve almak üzere bulunan 5 inaktif hepatit A aşısı mevcuttur. Formalinle inaktive aşılar, viral kapsid antijenleri ve viral partiküller içerir. İmmünojenik potansiyel kapsid antijenlerine bağlıdır. Bunlardan ilk lisans alan aşı

Havrix'in 720 ELISA ünite/doz, 1440 ELISA ünite/doz şeklinde 1 ml'lik iki preparatları mevcuttur. Aşı dozu olarak 1-15 yaş arası çocuklarda 720 ELISA ünitesi (EU), erişkinlerde ise 1440 EU önerilmektedir. Bir diğer inaktif aşı olan Avaxim'in ise 160 ELISA ünite/doz şeklinde 0.5 ml'lik preparatları mevcuttur. Aşı 6 ay arayla iki doz şeklinde önerilmektedir. İnaktif hepatit A aşuları 2-8°C'de tutulmalı, dondurulmamalı, ışıktan korunmalı, dilüe edilmemeli, diğer aşılarla aynı şırıngada karıştırılarak verilmemelidir. Aşı etkisi azalacağından dolayı gluteal bölgeye verilmemeli, deltoid kasa yapılmalıdır. Hemofili hastaları dışında subkütan uygulama önerilmemektedir (11). Ülkemizde iki inaktif hepatit A aşısı da bulunmaktadır.

**Kombine Aşı:** Son yıllarda SmithKlineBeecham Biologicals'ın hepatit A ve B aşılarını içeren kombine aşı Twinrix çıkmıştır. Yaşları 17-60 arasındaki sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmada 0, 1, 6. aylarda yapılan aşının 36. aydaki serokonversiyonları HAV için %100 iken, HBV için %97 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca 1-15 yaşlarda çocuklardaki denemelerde de güvenli ve immünojenitesi yüksek bulunmuştur (11).

Aşılananların yaklaşık %100'ünde ilk dozdan 1 ay sonra koruyucu antikor düzeyi oluşur. Ancak koruyucu antikor seviyesi net olarak bilinmemektedir. <20 ml/ml antikor seviyeleri dahi nötralizan kabul edilirken, kullanılan immünoasseye göre tespit edilen en düşük konsantrasyonun koruyucu olduğu kabul edilmektedir. Bu sınır klinik çalışmalarda enzim immünoasseye kullanılarak ölçüldüğünde Havrix için 20-33 µl/ml, Vaqta için 10 µl/ml dir. Tüm lisanslı aşular hem çocuklar hem de erişkinler için immünojeniktir. Koruyuculuk; ilk dozdan sonra %94-100, 2.dozdan sonra %100 yüksek ortalama geometrik konsantrasyona (GMC) ulaşır. Mevcut veriler aşının 2 yaş altındaki çocuklarda da emniyetli olduğu ve pasif olarak kazanılmış maternal antikorları olmayan çocuklarda da immünojenik olduğunu göstermektedir (22).

Anti HAV pozitif anneden doğan bebeklerin çoğu pasif olarak kazandıkları antikorları 12-15 aya kadar koruyabilir, ancak bu yaştan sonra antikorlar yitilmektedir. Bu nedenle aşının 2.yaştan sonra kullanımı önerilir. İlk 2 yılda uygulanacak doz ve aşı şemaları ile ilgili çalışmalar sürmektedir. Bu



konuda yapılan bir çalışmada, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde doğan 147 yenidoğan bebeğin anti-HAV İgG düzeyleri 24 ay boyunca izlenmiş ve doğumda %100 olan anti-HAV pozitifliğinin 12. ayda %36'lara düştüğü ve 24.ayda sıfırlandığı görülmüştür (23).

Takip çalışmaları, primer aşı şemasını tamamlayan erişkinlerin ve çocukların tümünün 8-10 yıl sonra dahi koruyucu antikorlara sahip olduklarını göstermiştir. Aşı serisini tamamlayan çocuklarda 6 yıl sonra yapılan bir takip çalışmasında bu çocukların 2/3'ünde ölçülebilir HAV antikorları ile karşılaşmış, antikorlarını kaybeden çocukların ise tümü booster doza anamnestik cevap vermişlerdir. Antikor düşüşündeki kinetik modeller sonucunda antikorların en az 20 yıl sebat edeceği tahmin edilmektedir (24).

Sonuç olarak ülkemizde de genişletilmiş bağışıklama programına eklenen hepatit A aşısı, toplumsal hijyen alışkanlıklarımız ve sanitasyon koşullarımız göz önüne alındığında 1 yaşından sonra uygulanabilen yan etkileri az ve uzun süre koruma sağlayan bir aşı olarak karşımızda durmaktadır. Ülkemizde düzelen alt yapı koşullarına paralel olarak hastalığın görülme sıklığının çocukluk çağından daha ileri yaşlara kayacağı ve ülkemizin endemisite açısından orta endemik bölgede yer aldığı düşünüldüğünde, maliyet-etkinlik açısından aşılamanın rutin programda yer almasının maliyeti ve iş gücü kaybını azaltacağı ve toplumsal bağışıklığı olumlu yönde arttıracığı düşünülmektedir (25).

## 2.2. Hepatit B enfeksiyonu

### 2.2.1. Epidemiyoloji

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonları, küresel bir halk sağlığı problemidir. Dünyada yaklaşık 240 milyon hepatit B virüsü taşıyıcısı vardır ve yine yaklaşık olarak her yıl 600.000 kişinin HBV'nin neden olduğu siroz ve kanser nedeniyle yaşamını kaybettiği bildirilmektedir. Birçok ülkede efektif aşılama programlarının uygulanmasıyla akut HBV enfeksiyonlarının insidansında önemli bir azalma olmasına rağmen, henüz rutin aşılama programına ulaşamayan ülkelerin varlığı ve yaş nedeniyle rutin aşılama programı dışında kalmış olan kitlelerde HBV, morbidite ve mortalitenin önemli nedeni olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada her yıl yaklaşık 450 milyon yeni HBV enfeksiyonunun ortaya çıkması ve bunların yaklaşık dörtte birinin kronikleşmesi, bu sürecin önümüzdeki dekatlarda da devam edeceğinin göstergesidir (26).

HBV enfeksiyonlarının prevalansı açısından dünyada üç farklı coğrafi bölge bulunmaktadır. Düşük endemite özelliği gösteren bölgelerde (Kuzey Amerika, Batı Avrupa ülkeleri gibi), toplum genelinde HBV yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği %2'nin altındadır; ülkemizin de içinde bulunduğu ve orta endemik özelliğe sahip yörelerde (Ortadoğu, Kuzey Afrika ülkeleri gibi) bu oran %2-7 arasında değişmektedir; yüksek endemik ülkelerde (Orta ve Güney Afrika, Uzakdoğu Asya ülkeleri) ise HBsAg pozitifliği %8'in üzerindedir. Bu sayısal farklılığın yanı sıra, söz konusu üç bölgede başlıca bulaş yollarının ve enfeksiyonun toplumda yayılmasının farklı olduğu da bilinmektedir. Örneğin, geçirilmiş enfeksiyonların toplumun %4-15 kadarında görüldüğü düşük endemik özelliğe sahip ülkelerde perinatal bulaş ender olarak görülür; bu bölgelerde enfeksiyona daha çok erişkin yaşlarda ve belirli risk gruplarında (sağlık çalışanları, seks işçileri vs.) rastlanılmaktadır. Buna karşın orta ve yüksek prevalans özelliğine sahip ülkelerde, seropozitiflik oranları sırasıyla %16-55 ve %40-90 düzeyindedir; bu bölgelerde enfeksiyon daha çok çocukluk çağlarında görülmektedir ve ana bulaş yolu enfekte anneden bebeğe geçiş şeklindedir (3,26) (Tablo 3).

**Tablo 3:** Bölgelere göre HBV endemisite durumu, en sık bulaş şekli ve enfeksiyonun olduğu yaş grubu

Endemisite Durumu	Bölgeler	Bulaş şekli	Yaş
Düşük grup	Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Kuzey Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda	Perkutanöz, seksüel	Erişkin
Orta grup	Japonya, Ortadoğu, Doğu Avrupa, Akdeniz havzası, Kuzey Afrika	Perkutanöz, seksüel	Erken çocukluk dönemi
Yüksek grup	Orta Asya, Güney Asya, Sahraaltı Afrika ve Amazon bölgeleri	Perinatal, perkutanöz	Prenatal dönem ve erken çocukluk dönemi

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından gerçekleştirilen yeni bir metaanalizde viral hepatitlerle ilgili olarak 1980-2007 arası 27 yıllık sürede yayınlanan çalışmalar gözden geçirilmiş ve 1990-2005 arası dönemde dünya genelinde kronik HBV enfeksiyonunun azaldığı belirlenmiştir. Bununla birlikte HBsAg seropozitif olgu sayısı 1990'da 223 milyon iken, 2005'te 240 milyon olmuştur. Bu durum kısmen HBV ile ilgili farkındalığın artışı ve taramaların yaygınlaşması sonucu zaten mevcut olan ancak önceden tanı konulmamış olguların saptanması ile açıklanabilir. Ama HBV sorununun dünya genelinde halen tam olarak çözülememiş olduğu da bir gerçektir. DSÖ'nün bu metaanalizinde HBsAg seropozitifliği bakımından Güney Doğu Asya'da 1990'dan 2005'e doğru artış olduğu, ama diğer birçok bölgede, örneğin Tropikal

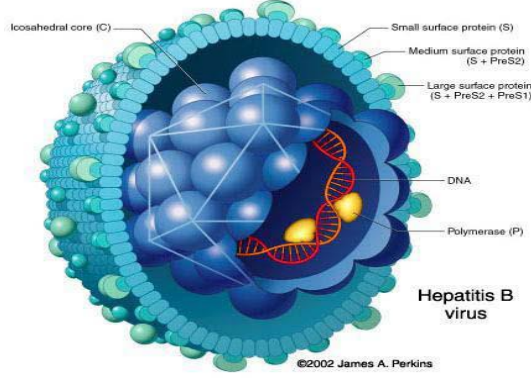
Latin Amerika, Sahra altı Afrika, Avustralya ve Kuzey Afrika'da HBsAg prevalansında azalma olduğu belirlenmiştir. Doğu Asya ile Batı Avrupa'da ise biraz artış gözlenmiştir. Cinsiyet farkı yok denecek düzeyde bulunmuştur. Ancak yapılan bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları da bildirilmiştir. İyi planlanmış, yüksek kalitedeki çalışmaların çoğunluğu esas olarak geliri yüksek ülkelerden yapılmış yayın olması, yine toplum tabanlı ulusal verileri içeren çalışmaların sadece ABD kaynaklı olması çalışmayı sınırlandırmıştır. Böyle olunca dünyadaki diğer ülkelerin viral hepatitlerle ilgili gerçek durumları bilinmemektedir. Yine de elde edilen verilerle yaygın HBV aşılmasının önemi ve dünyada farklı prevalanslar olduğu için hem ülkeler bazında hem de her ülkenin kendi içinde hastalık yükünün belirlenmesi; buna uygun olarak her ülke için ayrı rehberler geliştirilip yerel aşı politikalarının oluşturulması gerektiği tekrar vurgulanmıştır (27).

Ülkemizde hepatit B enfeksiyonları orta endemik bölgelerin genel özelliklerini göstermektedir. Çeşitli toplum kesimlerinde, farklı yaş ve meslek gruplarında HBsAg pozitifliğine ait bir envanter çalışması Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD) tarafından gerçekleştirilmiş olup, bu rapor 1994 yılından itibaren iki yılda bir yenilenerek yayımlanmaktadır. Genel bir değerlendirme yapıldığında ülkemizin batı bölgelerinde HBsAg pozitifliği %3-4 arasında değişirken, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde pozitiflik oranı %8'ler civarındadır. Farklı patolojilerde etkenin rastlanma sıklığına bakıldığında ise, kronik hepatitlerin %56.4'ünde, virusların neden olduğu karaciğer sirozlarının %45.9'unda, hepatoselüler karsinom (HCC) olgularının ise %42.4'ünde HBV'nin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Tüm bu bulgular, HBV enfeksiyonlarının ülkemizde ciddiyetini koruduğunu ve hepatit B enfeksiyonlarının toplum için önemli ve önde gelen bir sağlık sorunu olduğunu kanıtlamaktadır. Dünyada ve ülkemizde yadsınmaz bir öneme sahip olan HBV enfeksiyonlarına karşı 20 yılı aşkın süredir etkili bir aşı kullanılmaktadır (5).

### **2.2.2. Virüs özellikleri**

HBV, hepadnaviridae ailesinden, ortohepadna virüs cinsi içinde yer alan hepatotropik, zarflı, kısmen çift ve kısmen tek sarmallı, genomik yapısı 3200 nükleotidden oluşan bir DNA virüsüdür. Virüs ikozahedral bir kapsid içerisinde

bulunur. Bunun dışında 3 farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapılı zarf yer alır. HBV bir DNA virüsü olmasına karşı revers transkriptaz enzimi kodlar ve RNA aracısı üzerinden replike olur. Hepadnaviridae ailesi içerisinde insanlarda enfeksiyon oluşturan tek tür HBV'dir (28) (Şekil-4).



**Şekil 4:** HBV virionunun şematik yapısı

HBV elektron mikroskopunda incelendiğinde büyüklük, yapı ve miktar gibi özellikler bakımından hasta serumlarında 3 tip partikül saptanır.

1. İnfektif özellikte küresel şekilli **Dane partiküller**; yaklaşık 24 nm çapında tam bir virion yapısında,
2. Non-infektif **sferik partiküller**; yaklaşık 22 nm çapında içinde nükleik asit kapsamayan partiküller,
3. Non-infektif **flamentöz partiküller**; replikasyonun devam ettiği kişilerin serumunda bulunan 22 nm çapında 50-500 nm uzunluğunda nükleik asit kapsamayan partiküllerdir (28).

Her üç formdaki partiküller infekte konak serumunda yüksek miktarda saptanabilen ve HBsAg adı verilen ortak yüzey antijenine sahip immünolojik partiküllerdir. Anti-HBs antikorları ile reaksiyon verirler. (28) (Şekil-5).



**Şekil 5:** Elektron mikroskopunda HBV'nin dane parçacığı, tübüler ve küresel HBs partikülleri

**Virüsün Stabilitesi:** HBV, 30-32 °C'de saklandığında en az altı ay, -20°C ise 15 yıl enfektivitesini korur. Çok yoğun olmayan virüs; eter ve asit (pH: 2.4) etkisinde altı saatte 98°C'de bir dakikada veya 60°C'de 10 saatte enfektivitesini yitirmektedir. Fakat HBsAg'nin stabilitesi, virüsün stabilitesi ile paralel değildir. HBsAg, %2.5 sodyum hipoklorit varlığında üç dakikada antiijenitesini ve enfektivitesini yitirir. Serum içerisindeki virüsün enfektivitesi; doğrudan kaynatmakla iki dakikada, 121°C'de ve 0.5 atm basınç altında 20 dakikada, 160°C'de kuru sıcak hava ile 1 saatte kaybolmaktadır. Son çalışmalarda HBV'nin 500 ppm klor solüsyonunda 10 dakikada, %0.1-2 aköz gluteraldehid, %70 izopropil alkol, %80 etil alkolde iki dakikada inaktive olduğunu gösterilmiştir (28).

**Genomun Yapısı:** Viral genom çember şeklinde ve kısmen çift iplikçikli DNA yapısındadır. İplikçiklerden uzun olanı (L veya negatif zincir) 3200 nükleotid, kısa olanı ise (S veya pozitif zincir) 1800-2700 nükleotid içermektedir. Sirküler yapıdaki bu genom kısmen çift sarmalıdır (29).

HBV; proteinlerini sentezlerken aynı genomik dizileri, kayan çerçeveler esasına göre farklı açık okuma çerçeveleri (Open Reading Frame = ORF) olarak kullanır. Genomdaki nükleotid dizilerinin yarısı, birden fazla mRNA sentezi için kullanılır. Ayrıca aynı ORF içerisinde birden fazla başlangıç kodonu bulunur. Bu şekilde birbiri ile ilişkili, birden fazla proteinin sentezi sağlanır. Genom içerisinde bu proteinleri kodlayan genler şunlardır:

**1) S geni:** Büyük (39 kD), orta (31 kD) ve küçük (24 kD) yüzey proteinlerini kodlar. S, pre-S1 ve pre-S2 bölgelerini içermektedir.

**2) C geni:** İki ayrı protein sentezletir. Bunlar; 21 kD'lık çekirdek proteini ve 30 aminoasitlik pre C ürününü taşıyan 16 kD'lık enfektivite proteinidir. Eğer okuma C başlangıç kodonundan başlarsa HBcAg, pre-C başlangıç kodonundan başlarsa HBeAg özgülüğüne sahip proteinlerin sentezlenmesi sağlanmaktadır.

**3) P geni:** DNA polimeraz, revers transkriptaz ve RNaz H aktivitesine sahip olan viral polimeraz enzimini kodlar.

**4) X geni:** X proteinini kodlar. 20 Virüs proteinleri, negatif ipçikten 4 ayrı mRNA translasyonu ile sentezlenir (30,31).

### **2.2.3. Bulaş yolu ve Patogenez**

HBV, enfekte vücut sıvıları ile temas yoluyla sadece insandan insana bulaşır. Kan, bulaşmadan sorumlu en önemli materyaldir; tükürük ve semen aracılığıyla bulaşma da söz konusudur (32).

Başlıca HBV bulaşma yolları:

- Perinatal
- Horizontal
- Parenteral/Perkutanöz
- Nozokomiyal
- Seksüel
- Organ transplantasyonu

**Perinatal Bulaşma:** Bulaşma oranının yüksek olduğu epidemik bölgelerde karşımıza çıkar. HBV, perinatal dönemde taşıyıcı anneden bebeğe geçmektedir. Özellikle enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu Çin ve Güney Asya gibi bölgelerde yaygın bulaşma şeklidir ve epidemiyolojik olarak endemisit bölgelerinin ayırımında rol oynamaktadır. HBV immünizasyonu rutin aşılama programına entegre edilmeden önce HBsAg pozitif, HBeAg negatif anneden doğan bebeklerde bulaşma oranının %10-30; HBsAg ve HBeAg'nin birlikte

pozitif olduğu annelerden doğan bebeklerde ise bu oranın %70-90'lar civarında olduğu bildirilmiştir (32).

HBV enfekte anneden bebeğe geçişte üç olası yol vardır. Birincisi HBV'nin uterus içinde transplasental geçişi, ikincisi doğum sırasında perinatal geçiş, son yol ise bakım ya da süt verme sırasında postnatal geçiştir. Transplasental yol antenatal olduğu için aşı ve hiperimmünglobulin bu bulaşmayı engelleyemez. Çin'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, HBsAg pozitif annelerde intrauterin enfeksiyon oranı %3.7-9.9, HBeAg pozitif annelerde ise %9.8-17.3 oranında bulunmuştur. HBeAg pozitifliği ve önceki doğumlarda prematür doğum eylemi varlığı, intrauterin enfeksiyonriskini artıran faktörlerdir (32).

Perinatal bulaşmanın önlenmesinde doğum sonrasında aktif ve pasif immünizasyonun birlikte uygulanması, iyi bilinen bir klasik korunma yoludur. Ancak ilerleyen yıllarda viral yükü yüksek (HBV DNA  $>10^{6-7}$  IU/ml) ve HBeAg pozitif annelerde efektif olarak uygulanan aşılama ve hepatit B hiperimmünglobulinine rağmen vertikal geçiş riskinin  $>10$  olduğu saptanmıştır. Bu nedenle viral yükü yüksek olan gebelere aktif ve pasif immünizasyonun yanında viral yükün düşürülmesi için antiviral kullanımı konusunda bilgilendirme yapılması, son kılavuzlarda önerilen yaklaşımdır (32).

**Horizontal Bulaşma:** Aile içinde yakın temasla oluşan bulaşma yoludur. Çocuklar arasında cilt, mukoz membranlar veya başka çocuklarla yakın temas sonrası ufak yaralanmalarla doku bütünlüğünün bozulması sonrasında horizontal yolla bulaşma söz konusu olmaktadır. Ev halkının kullandığı kontamine havlu, diş fırçası, tıraş makinesi, banyo malzemeleri, oyuncaklarla bile bulaşma olabildiği bildirilmiştir. Bu durumda virüsün dış ortamlarda uzun süre yaşayabilmesi ve cansız yüzeylerde bulunabilmesi rol oynamaktadır (32).

**Parenteral/Perkütan Bulaşma:** HBV'nin parenteral bulaşımı denildiğinde, damar içi ilaç bağımlıları, transfüzyon ve diyaliz, akapunktur, sağlık bakımı uygulamaları, dövme, manikür/ pedikür gibi işlemler sırasında oluşan bulaşmadan bahsedilir. ABD ve Kuzey Avrupa'da damar içi ilaç bağımlılığı, HBV



bulaşımındaki (%23) en önemli yoldur. Bağımlılık süresinin uzaması, yapılan enjeksiyon sıklığı ve enjeksiyonun hazırlanması sırasındaki araç ve gereçlerin kontaminasyonu ile doğru orantılı olarak artmaktadır. ABD'deki ilaç bağımlılarında her yıl %16 yeni HBV enfeksiyonu söz konusudur. Bu grupların taranması, bilgilendirme ve tek kullanımlık şırınga uygulamaları ile bulaşma riski düşürülmeye çalışılmaktadır. Kan ve kan ürünleri yani transfüzyon yoluyla HBV'nin bulaşımına, yüksek riskli bireylerin kan donörü olarak kullanılmaması, donör sorgulama formları ile yeni ve gelişmiş tarama testlerinin uygulanması sonrasında gittikçe daha az oranda rastlanılmaktadır (32).

**Nozokomiyal Bulaşma:** HBV'nin sağlık bakımı ile ilgili uygulamalar sırasında bulaşımına giderek daha yüksek oranlarda rastlanılmaktadır. Bulaşma sıklıkla hastadan hastaya veya hastadan sağlık personeline (SP) enfekte kontamine materyalle ya da iğne batması sonucu gerçekleşmektedir. SP'deki HBV enfeksiyon oranı, HBV'ye karşı aşısız tüm personelin aşılınması, aşısı olmayan ya da aşıya yanıtı SP'ye ise karşılaşma sonrası profilaksinin uygulanmasıyla önemli oranlarda düşmüştür. HBV'ye karşı bağışık olmayan bireylerde, bulaşma riski kaynağın HBsAg, HBeAg ve HBV-DNA durumuna göre değişmektedir. Hastaya sağlık hizmeti veren sağlık çalışanları, özellikle de cerrahlar, patologlar, hemşireler, diş hekimleri ve ilkyardımda çalışanlar, HBV enfeksiyonu bakımından yüksek riske sahiptir. Maruziyet öncesi ve sonrası gerekli önlemlerin alınmasıyla 1990'lı yıllardan sonra bu popülasyonlarda maruziyet oranları düşmüş ve normal popülasyonlara yaklaşmıştır. Sağlık çalışanlarından hastalara bulaşma, hastalardan sağlık çalışanlarına bulaşmadan daha nadirdir. Bulaşma genellikle uygun asepsi şartları sağlanmadan yapılan enjeksiyon uygulamaları sonrasında oluşmaktadır. Nozokomiyal bulaşma sıklıkla uzun süreli sütür atma işlemleri sırasında cerrahların parmaklarındaki kesiler ve eldivendeki yırtıklar nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bunun dışında diyabetik hastalardaki kan şekeri takibi sırasında, EEG için kullanılan subdermal elektrotlar ve ilaç uygulamaları sırasındaki güvenli olmayan girişimler HBV bulaşmasındaki diğer riskli uygulamalardır (32).

**Cinsel Yolla Bulaşma:** HBV'nin kanın yanı sıra tükürük ve semen gibi vücut sıvılarında bulunması, bu yolun da bulaşmada rol oynayabileceğini göstermiştir.

Genital sekresyonlar, kandan daha az konsantrasyonlarda virüs içermelerine rağmen bulaşmaya neden olmaktadır. Bu yolla bulaşma HBV'nin düşük ya da orta endemik olduğu bölgelerde daha siktir. Homoseksüel ilişki, HBV için en riskli bulaşma yoludur. Özellikle rektal mukozadaki travmalara bağlı enfekte kan ve semenle bulaşma olmaktadır. ABD gibi düşük endemisite bölgelerinde bu yolla bulaşma oranı yüksektir ve yeni HBV olgularının %39'undan heteroseksüel, %24'ünden ise homoseksüel cinsel ilişki sorumlu tutulmuştur. HBV'nin cinsel yolla bulaşmasının engellenmesi için tek eşlilik ve çiftlerin aşılınması, çok eşlilik söz konusu ise kondom kullanımı gibi uygulamalar önerilmektedir (32).

**Organ transplantasyonu ile bulaşma:** Organ vericileri, HBsAg yönünden rutin olarak taranmaktadır. HBsAg pozitif donörden böbrek ve kornea gibi karaciğer dışındaki organların nakli sonrasında da bulaşmanın söz konusu olduğu bilinmektedir. Organ donörlerinde anti-HBc'nin taranması konusu, yanlış pozitiflik olasılığının fazla olması, düşük endemik bölgelerde bile %5'in altında donör kaybı ve izole anti-HBc pozitifliğinin ekstrahepatik organlardaki enfektivitesinin sınırlı olması nedeniyle net değildir. HBV bulaşma riskinin düşürülmesi amacıyla HBV-DNA'nın tetkik edilip edilmemesi de net değildir. Fransa'dan bir raporda, 11.115 kan, organ ve hücre donöründe HBV'ye yönelik tüm göstergeleri negatif olanlarda %0.07 oranında HBV-DNA pozitifliğine rastlanıldığı bildirilmiştir. Uzmanlar, bu grup hastalarda bu testin maliyet etkinliği konusunda daha çok araştırmaya ihtiyaç olduğunu belirtmektedir (32).

HBV'nin başarıyla elimine edilmesinin immünolojik belirleyicileri tam olarak aydınlatılamamıştır; ancak hem hücresel hem de hümorale immün yanıtın önemli olduğu söylenebilir (33).

HBV sitopatik değildir ve karaciğerde gelişen enflamasyonun da immün aracılı olduğu bilinmektedir. HBV'ye karşı gelişen immün yanıt, virüsle enfekte hücreleri ortadan kaldırarak koruyucu olabildiği gibi, yıkıcı sonuçlara da sahip olabilir. Bununla birlikte, immün sistemin intrasellüler virüsün yok edilmesinde başvurduğu tek yol enfekte hücrelerin ortadan kaldırılması değildir; sitokin aracılı nonsitolitik mekanizmaların da rolü vardır (34).

Şempanzelerde yapılan akut HBV enfeksiyonu çalışmaları ile akut hepatit semptomları ya da T hücre aracılı immün yanıtın gelişmesinden önce, HBV-DNA düzeylerinin önce yükseldiği ardından düştüğü gösterilmiştir (35).

İnsanlarda gelişen enfeksiyonu izleyen erken dönemde gerçekleşen intrahepatik olaylar tam olarak bilinmese de, HBV-DNA düzeylerinin düşmesinde doğal ve adaptif immün yanıt hücrelerince üretilen antiviral sitokinlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Özellikle interferon gama (IFN- $\gamma$ ), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interferon alfa/beta'nın (IFN- $\alpha/\beta$ ) enfekte hücrelerin doğrudan yıkımına yol açmaksızın viral replikasyonu inhibe eden mekanizmaları harekete geçirdiği düşünülmektedir (36).

#### **2.2.4. Klinik**

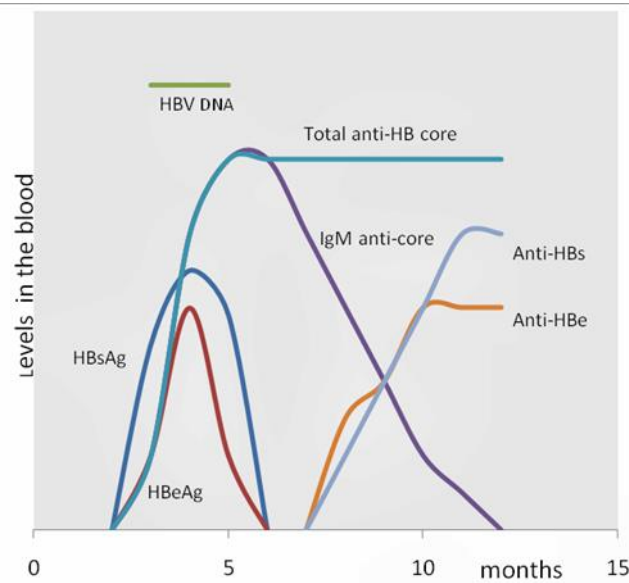
HBV enfeksiyonlarına bağlı klinik tablolar asemptomatik hepatit taşıyıcılığından, kronik hepatite kadar değişen formlarda karşımıza çıkabilmektedir. Özellikle akut formdan kronik tabloya geçiş, siroz ve hepatosellüler kanserle sonuçlanabilmektedir. Bir kısım hasta tamamen iyileşebilirken bir kısım hastada kronikleşmenin ortaya çıkmasının nedeni tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, araştırmalar vücudun immün sisteminin matürasyonunun, immün yanıtın şiddetinin ve virüsün özelliklerinin bu süreçte rol oynadığını göstermektedir (37).

Akut Hepatit B enfeksiyonunda etkenin alınmasından sonra hastalığın ortaya çıkış süresi ortalama 40-160 gündür. Bu sürenin sonunda yaklaşık üçte iki hastada herhangi bir yakınmanın görülmediği subklinik ya da anikterik form ortaya çıkmaktadır. İmmün sistemin matürasyonunu tamamlamamış olduğu bebeklik ve erken çocukluk dönemlerinde sıklıkla bu form görülmektedir. Sadece üçte bir hastada ikterle seyreden klinik tablo ortaya çıkmaktadır. Klinik tablo 3-10 günlük bir prodromal dönemle başlamaktadır. Bu dönemde halsizlik, iştahsızlık, bulantı ve kusma yakınmalarının yanında eklem ağrısı, döküntü de olabilmektedir. Skleralarda ve tüm vücutta yaygın ikter ile idrar renginde koyulaşma ve bazen de ona eşlik eden dışkı renginde açılma, sağ üst kadranda ağrısı hastanın genellikle doktora başvuru yakınmalarıdır ve yaklaşık 1-3 hafta arasında devam etmektedir.

Kliniğin giderek kötüleşmesi, karaciğerde hepatositlerdeki ağır nekroz, fulminan hepatit tablosuna neden olabilir (37).

Akut hepatit B'li hastaların %0.1-0.5'inde iyileşme döneminde halsizlik ve yorgunluk haftalar hatta bazen aylar sürebilir. Akut yani virüsün hepatositlerde replikasyonunun olduğu dönemde virüs kendine ait antijenleri üretmektedir (HBeAg, HBsAg ve HBcAg). Etken sitopatik bir virüs olmamasına rağmen oluşturduğu karaciğer hasarı immünolojik mekanizmalara bağlıdır. Akut hepatit B geçiren bir hastada beklenen iyileşme süresi 6 aydan kısadır. Bu süre (6 ay) sonunda HBsAg pozitifliğinin devam etmesi durumunda enfeksiyonun kronikleştiği kabul edilir. Akut hepatit B geçiren bir hastada iyileşme yerine kronikleşmenin ortaya çıkışındaki mekanizmanın IFN yetersizliği, antijen sunumunda yetersizlik, HBV spesifik CD8 T hücrelerinin dokuda veya kanda az miktarda bulunmaları ve var olan CD4 T lenfositlerdeki aktivasyon bozukluğu olduğu bildirilmiştir (37).

Kronik HBV enfeksiyonu birbirini izleyen dört farklı dönemde gelişir. Bazı olgularda bu dönemlere iyileşme dönemi de eklenir (Şekil 6).



**Şekil 6:** HBV enfeksiyonunun klinik seyri

**İmmün tolerans dönemi:** Özellikle hastalığın perinatal bulaşmayla başladığı olgularda belirgin şekilde gözlenen bir evredir. Organizmanın virüse karşı

gösterdiği immün tolerans viral replikasyonun ve vücuttaki viral yükün oldukça yüksek düzeylerde bulunmasına olanak sağlar, buna karşılık immün yanıt mekanizmasına bağlı karaciğer hasarı gelişmediğinden, hastalığın biyokimyasal bulguları (ALT, AST) ve karaciğer biyopsisi normal sınırlarda bulunur (37).

**İmmün yanıt dönemi:** Önceki evrenin yıllar sonrasında, virüse karşı gösterilen tolerans kırılmaya başlar. Bu evrede viral replikasyon hızı ve hastadaki viral yük önceki döneme göre azalmaya başlar. Oluşan immün yanıtın neticesinde karaciğer hücre hasarı, onunla ilişkili biyokimyasal bulgular (ALT, AST yüksekliği) ve karaciğer biyopsisinde aktif enflamasyon bulguları ortaya çıkar. Bu dönemin klinikteki yansıması HBeAg pozitif kronik B hepatitidir. Bu evrenin devamı durumunda karaciğerdeki enflamasyon ve fibrotik süreç devam ederek hastalık karaciğer sirozuna kadar ilerleyebilir (HBeAg pozitif karaciğer sirozu) (37).

**İnaktif dönem:** İmmün yanıt döneminin sona ermesi ile hastalık inaktif döneme geçer. Bu dönemde HBV DNA negatif veya düşük düzeylerde pozitif bulunur. Bazı olgularda bu dönemden sonra bir daha aktif enfeksiyon formları gelişmez ve eğer immün yanıt döneminde çok ağır bir karaciğer hasarı meydana gelmemişse virolojik aktivitenin sonlanmasını takiben histopatolojik düzelme ve ALT seviyesinin de normale dönmesiyle tipik bir inaktif taşıyıcı örneği oluşur. İnaktif taşıyıcılarda zamanla HBsAg'nin negatifleşmesi ve anti-HBs pozitifliği gözlenebileceği gibi, hastalığın yeniden aktif formlara geçmesi de mümkündür (37).

**Reaktivasyon dönemi:** İnaktif döneme geçen hastaların büyük bir kısmı ömür boyu inaktif taşıyıcı olarak kalırken, diğerlerinde viral replikasyonun yeniden başlamasıyla HBeAg negatif kronik B hepatiti gelişir. Bu evrede HBV DNA düzeyleri genelde önceki iki dönemden (immün tolerans fazı ve immün klirens fazı) daha düşüktür. Bazı olgulara ise belirgin bir inaktif dönem ayırt edilmeksizin doğrudan HBeAg pozitif kronik hepatitten HBeAg negatif kronik hepatite geçiş söz konusu olabilir. Bu durumun devam etmesi ile HBeAg negatif karaciğer sirozu oluşur. Bu dönemin önemli bir özelliği de ALT düzeylerinin dalgalanma göstermesidir. Bu nedenle zaman zaman normal ALT düzeylerinin gözlenmesi olasıdır (37).

**İyileşme dönemi:** Spontan HBsAg kaybının söz konusu olduğu dönemdir. Enfeksiyonun daha ileri yaşlarda kazanıldığı ABD ve Kuzey Avrupa gibi bölgelerde yıllık HBsAg kaybı, Asya toplumlarına göre daha yüksek sıklıkta bildirilmektedir. Bu farklılığın, yüksek endemik yerlerde enfeksiyonun daha erken yaşta başlamasından ve genotipik farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu dönem genellikle iyi seyirli olmakla birlikte, özellikle ilk 10 yıl sırasında HBsAg kaybı olan olgulardaki HBV DNA pozitifliği düşük düzeyde sürebilir (37).

### 2.2.5. Tanı

Hepatit B virüsünün (HBV) özgül tanısında kullanılan serolojik testler HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBc ve anti-HBe'dir (38) (Tablo-4).

**Tablo 4:** HBV'de klinik formlar ve serolojik test sonuçları

Serolojik Testler	Aşılanmış	Akut HBV	İyileşmiş HBV	Kronik HBV	İnaktif taşıyıcı	Okült HBV
HBsAg	-	+	-	+	+	-
Anti-HBs	+	-	+	-	-	+/-
Anti-HBc IgM	-	+	-	-	-	-
Anti-HBc Total	-	+	+	+	+	+/-
HBeAg	-	+	-	+/-	-	+/-
Anti-HBe	-	-	+	+/-	+	+/-
HBV DNA	-	+	-	>2000 IU/ml	<2000 IU/ml	<2000 IU/ml

**Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg)**, HBV yüzeyinde bulunan bir proteindir. HBsAg'nin pozitif bulunması hastanın bulaştırıcı olduğunun işaretidir. HBsAg pozitifliği akut veya kronik HBV enfeksiyonunu gösterebilir; bunların ayırt edilmesi için anti-HBc IgM araştırılmalıdır. Akut hepatit B'de klinik, HBsAg'nin serumda ortaya çıkışından ortalama 4-10 hafta sonra belirginleşir. Altı aydan uzun süre HBsAg'nin pozitif bulunması kronik B hepatitinin göstergesidir (38).

**Hepatit B yüzey antikorunu (anti-HBs)**, HBV enfeksiyonundan iyileşmeyi ve bağışıklığı gösterir. Hepatit B'ye karşı başarılı aşılamanın göstergesi de anti-HBs'dir (38).

**Total Hepatit B kor antikorunu (anti-HBc Total)**, akut hepatit B semptomlarının ortaya çıkmasıyla saptanabilir ve yaşam boyu pozitif kalır. Anti-HBc'nin pozitif bulunması geçirilmiş veya süregiden HBV enfeksiyonunun işaretidir (38).

**HBc antijenine karşı IgM antikorunu (Anti-HBc IgM)**, pozitifliği yakın zamanda geçirilmiş ( $\leq 6$  ay) HBV enfeksiyonunun belirtisidir. Akut enfeksiyonda ilk gelişen antikordur, enfeksiyondan sonra 6-8 hafta içinde oluşur (38).

**Hepatit B e antijeni (HBeAg)**, HBV nükleokapsid geninin bir ürünüdür. Hem akut hem de kronik hepatit B sırasında bulunabilir. Pozitifliği virüsün replike olduğunu, enfekte kişilerde yüksek düzeyde HBV bulunduğunu gösterir. Akut olgularda HBsAg ile hemen hemen aynı dönemde ortaya çıkar ve ondan önce kaybolur (38).

**Hepatit B e Antikorunu (HBeAb veya Anti-HBe)**, akut hepatit B sırasında ya geçici olarak ya viral replikasyon sırasında ya da viral replikasyon sonlandıktan sonra, sürekli olarak immün sistem tarafından salgılanabilir. Antiviral tedavi alanlarda HBeAg pozitifliğinden anti-HBe pozitifliğine serokonversiyon uzun süre HBV'nin baskılanacağına ve düşük HBV düzeylerine işaret eder (38).

**HBV DNA PCR (Kantitatif)** kandaki HBV miktarını ölçer (viral yük). Akut hepatit B'de serumda HBsAg'nin ortaya çıkmasından önceki üç haftadan itibaren saptanabilir. HBV DNA, inaktif HBsAg taşıyıcıları ile kronik hepatit B hastalarının ayırt edilmesinde yardımcı olur. Ayrıca antiviral tedavi kararı için ve tedavi etkinliğinin izlenmesi için kullanılır. Ülkemizde HBeAg negatif kronik B hepatiti oranları yüksektir; hasta yönetimi için kantitatif HBV DNA testleri gerekmektedir (38).

Kronik hepatit B enfeksiyonunun tanısı biyokimyasal, virolojik ve histolojik değerlendirmelerle beraber HCV, HDV, HIV gibi diğer hepatit nedenlerinin dışlanması ile koyulur. Biyokimyasal belirleyiciler (AST, ALT,

GGT, ALP, bilirubin, albumin, globulin, kan sayımı ve protrombin zamanı/INR) ile replikasyon göstergeleri (HBeAg, anti-HBe ve HBV DNA) tanı testleridir (39,40).

### **2.2.6. Tedavi**

Kronik hepatit B tedavisinde kullanılan mevcut ilaçlar; Pegile interferon, oral antivirallerdir (Lamivudin, Telbuvidin, Adefovir, Tenofovir, Entekavir, Tenofovir Alafenamid-TAF). Pegile interferon (PEG IFN) ve nukleoz(t)id analogu arasındaki seçim hastanın özellikleri ve kişisel tercihi de dikkate alınarak yapılmalıdır. NA olarak öncelikle Entekavir veya Tenofovir tercih edilmelidir. Halen diğer NA ile tedavi almakta olan hastalardan HBV DNA negatifliği devam edenlerde kullanılan ilaçla ilgili bir yan etki veya komplikasyon oluşmadıkça tedaviye aynı şekilde devam edilebilir. Ancak diğer NA'larını almakta olan sirotik hastalarda tenofovire geçiş yapılmalıdır (40).

### **2.2.7. Korunma**

**1. Genel önlemler:** Güvenli cinsel yaşam eğitimi, damar içi uyuşturucu bağımlılarının rehabilitasyonu ve eğitilmesi, mesleki HBV karşılaşmasının engellenmesine yönelik önlemler, enfeksiyonun erişkin dönemde kazanıldığı gelişmiş ülkelerde daha etkili olmaktadır. Kan ve kan ürünlerinin HBsAg yönünden taranması, sterilizasyon ve dezenfeksiyon kurallarına uyulması diğer özgül olmayan korunma yöntemleridir (41).

**2. İmmünizasyon:** Pasif ve aktif olmak üzere iki şekildedir.

**Pasif immünizasyon:** Hepatit B hiperimmünglobulini (HBİG) yüksek titrede antiHBs içermektedir ve yüksek konsantrasyonda antiHBs içeren bireylerin plazmasından elde edilmektedir. HBİG, 100.000-200.000 IU/mL antiHBs içerecek şekilde standardize edilmiştir. Erişkinlere yapılacak tüm uygulamalarda 0.06 mL/kg standart dozunda, HBsAg pozitif anneden doğan bebeklere 100.000 IU yapılması önerilmektedir. Kas içi ve tercihen deltoid veya gluteal kasa uygulanmalıdır. Eğer HBV aşısı ile aynı anda uygulanması gerekiyorsa farklı



bölgelerden yapılmalıdır. Standart dozlarda yapıldığında, HBV enfeksiyonuna karşı yaklaşık 3- 6 ay koruyuculuk sağlamaktadır (41).

**Aktif immünizasyon:** Dünya Sağlık Örgütü 1997'den beri tüm dünyada yenidoğanlara HBV aşısı yapılmasını şart koşturmaktadır. HBV, bugün bir çok ülkede aşı takvimine girmiştir. Orta derecede endemik olan ülkemizde de 1998 yılından itibaren HBV aşısı takvimindedir. Ülkemizde kullanılan aşılarda 3 dozda %90'ın üzerinde bağışıklık sağlamaktadır. 3 ay - 10 yaş arasındaki çocuklarda aşı sonrasında cevap %95-100 arasındadır (42).

Aşı, çocukluk döneminde bazı ülkelerde 2, 4, 6 veya 2, 4, 12. aylarda uygulanmış ve antikor titrasyonunda farklılık gözlenmemiştir. Ancak dikey bulaşmanın önemli olduğu bölgelerde aşı mutlaka yenidoğanda başlatılmalıdır. Aşı DPT, MMR, Act HIB, BCG gibi diğer aşılarda birlikte yapılabilir ve herhangi bir enterferans göstermez (42).

Bazı kişiler aşıya yeterli yanıt vermez; kırk yaşın üzerindeki kişiler, kadınlar, şişmanlar, malnütrisyonu olanlar ve sigara kullananlarda aşı yanıtı daha azdır; kronik böbrek hastaları, hemodiyalize girenler, Down sendromlular, onkoloji hastaları, homoseksüeller, HIV enfeksiyonu olanlar, alkolikler, immüno-supresif alanlarda da aşı yanıtı düşüktür. Bu durumda aşı miktarı artırılabilir, takvim yinelenabilir, interlökin-2, gama-IFN (özellikle hemodializ hastalarında) ile birlikte yapılabilir. Çocuklarda lokal ağrı, ateş, iritabilite, baş ağrısı, halsizlik gibi yan etkiler bildirilmiş, ciddi yan etkiler bildirilmemiştir (42).

Hepatit B virüsü kan yoluyla, cinsel temasla ve enfekte anneden bebeğe perinatal dönemde bulaşır. Hepatit B aşılması, HBV enfeksiyonunun ve onunla ilişkili komplikasyonların önlenmesinde en etkili yöntemdir (43).

Primer hepatit B aşılama serisi 3 dozdan oluşmaktadır. Doğumda monovalan aşıyla 1 doz, ardından da 2 monovalan ya da kombine aşı dozu şeklinde yapılır. Ancak rutin ulusal programlara bağlı olarak 4 doz da yapılabilir. Büyük çocuk ve erişkinlere 3 dozdan oluşan primer aşılama serisi uygulanır. ACIP'nin önerilerine göre hepatit B aşısının standart uygulaması, 20 yaş ve üzerinelere 20 µg, 19 yaş ve altındakilere 10 µg olacak şekilde 0., 1. ve 6.

aylarda olacak şekilde, toplam 3 dozdur. Enfekte olma riski yüksek kişilerde 0., 1., 2. ve 12. aylarda uygulanan şema önerilir (43).

Ulusal HBV aşılması programına ülkemizde ilk kez 1998 yılında 04.06.1998 tarih ve 6856 sayılı genelge ile bebeklere ve risk grubundaki kişilere uygulanmaya başlamıştır. Risk grupları;

- Sağlık çalışanları
- Damar yoluyla uyuşturucu kullananlar
- Çok sayıda cinsel eşi olanlar ve para karşılığı cinsel ilişkide bulunanlar
- Sık kan ve kan ürünü kullanmak zorunda olanlar
- Diyaliz hastaları
- Bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler
- Hepatit-B taşıyıcıları ile yakın teması olan kişiler
- Hepatit-B taşıyıcısı annelerin bebekleri
- Yetiştirme yurtları, ıslahevi ve cezaevinde yaşayanlar
- Berberler-kuaförler, manikür-pedikürcüler
- Zihinsel özürlü bakımevlerinde bulunanlar,
- Yetiştirme yurtlarında bulunan kişiler,
- İtfaiye personeli,
- Askerler (yüksek risk altındakiler),
- Polis memurları (yüksek risk altındakiler),
- Kazalarda ve afetlerde ilk yardım uygulayan kişiler,
- Bu risk gruplarının dışında, hekimin yüksek risk nedeniyle aşı yapılmasını uygun bulduğu kişilere sağlık kuruluşlarında aşı uygulaması yapılmalıdır (44).

Ülkemizde ulusal HBV aşılması ile ilgili genelgelerin tarihleri ve aşı şeması önerileri aşağıda gösterilmiştir (Tablo 5).

**Tablo 5:** Ülkemizde ulusal HBV aşılması ile ilgili genelgelerin tarihleri ve aşı şeması önerileri

Genelge tarihi	Aşı şeması önerisi
1998	0,3,9. Ay 3,4,9. ay üç aydan büyük aşısız bebeklere 0,1,6. aylarda
2000	3,4,9. ay
2003	0,2,9. ay
2006	0,1,6. ay
2008	0,1,6. ay

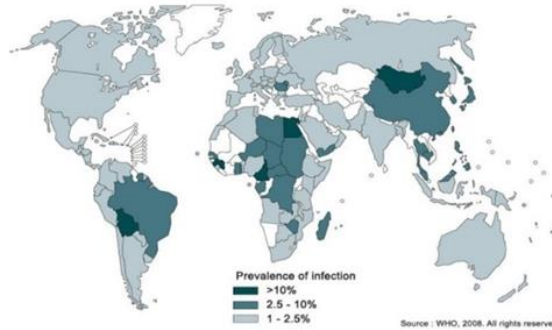
Ülkemizde hepatit B aşılmasının üçüncü dozunun yapılma oranı 2003 yılında %68 iken 2005 yılında bu oran %85'e 2009 yılında ise %96'ya ulaşmıştır. Aşılamanın başlangıç yıllarında doğmuş olan çocukların aşılamalarında aksaklıklar ve eksik aşılananlar olabileceği düşüncesiyle Sağlık Bakanlığı tarafından ilköğretim ve lise öğrencilerine yönelik olarak hepatit B yakalama (catch-up) aşı uygulamaları yapılmıştır. Bu kapsamda 2005-2006 öğretim yılında ilköğretim 8.sınıflara, 2006-2007 yılları arasında 6.,7. ve 8.sınıflara, 2007-2008 öğretim yılında 3.4.5. ve 6.sınıflara, 2008-2009 öğretim yılında ise lise 4.sınıf öğrencilerine destek aşılama yapılmıştır. Halen Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi kapsamında eksik aşıları çocukların aşılamalarına devam edilmektedir (45).

## 2.3. Hepatit C enfeksiyonu

### 2.3.1. Epidemiyoloji

Hepatit C, global anlamda önemli etkilere sahip bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, hepatit C virüsü (HCV) ile kronik olarak enfekte 130-150 milyon insan var ve bu da dünya nüfusunun %2-2.5'ini oluşturuyor. Önemli derecede bölgesel farklılıklar var. Bazı ülkelerde (ör. Mısır) yaygınlık >%10'dur (WHO 2016). Afrika'da ve batı Pasifik'te prevalans, Kuzey Amerika ve Avrupa'dan çok daha yüksektir. Avrupa'da 15 milyon HCV pozitif kişinin (yetişkinlerin %2) bulunduğu tahmin edilmektedir (WHO 2016). Bazı gruplar öncelikle etkilenir. En yüksek risk faktörü damar içi ilaç kullanımınıdır. Ancak hemodiyaliz hastaları ve 1991'den önce kan nakli alan kişiler de yüksek risk altındadır. Avrupa'da ve Amerika Birleşik Devletleri'nde HCV en yaygın kronik karaciğer hastalığıdır ve karaciğer naklinin çoğundan sorumludur (46).

Doğu ve Orta Asya ile Kuzey Afrika/Ortadoğu yüksek prevalansa (>%3.5); Güney ve Güneydoğu Asya, Sahraaltı Afrika, And bölgesi, Orta ve Güney Latin Amerika, Karayipler, Avustralya ve Avrupa'nın büyük kesimi orta prevalansa (%1.5-3.5); Asya Pasifik, Tropikal Latin Amerika ve Kuzey Amerika düşük prevalansa (<%1.5) sahip olup coğrafi olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir (47) (Şekil-7).



Şekil 7: Dünyada HCV prevalansı

Ülkemizde tüm dünyada olduğu gibi yaygınlığı daha çok kan donör ve son yıllarda derneklerin yaptığı toplum taramaları ile araştırılmaktadır. Kızılay'ın 2008-2012 yılları arasında asker ve sivil donörlerden topladığı 5.011.701 ünite kanda anti-HCV seropozitifliği %0,03'tür (48)

Ülkemizde HCV açısından risk gruplarında yapılan bazı çalışmalar Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6:** Risk gruplarında HCV prevalansı (49,50,51,52,53,54,55)

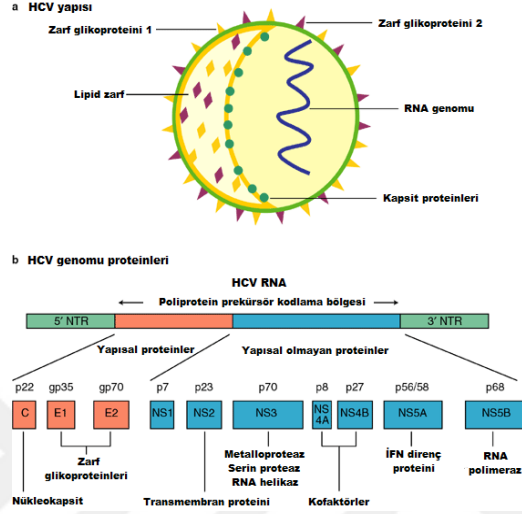
Risk grupları	Anti-HCV (%)	HCV-RNA (%)
Böbrek transplant hastaları	8,4	3,2
Hemodiyaliz hastaları	8,5	2,1
Sağlık çalışanları	0,12	
Periton diyalizi hastalarında	4,5	1,3
Hematolojik hastalıklar ve diğer bazı malignitelere sahip hastalarda	2,8	
Hayat kadınlarında	2,2	
Kronik hepatit C olgularının aile bireylerinde	3,4	
Hamilelerde	0,61	
Zihinsel engelli ve yetiştirme yurdunda kalanlarda	0	

### 2.3.2. Virüs özellikleri

HCV, 40-50 nm büyüklüğünde, yaklaşık 9.400 nükleotidden oluşan, pozitif sarmal RNA içeren, zarflı bir virüstür. Flaviviridae ailesi içinde, Hepacivirüs genusu içinde yer alır. Genom özellikleri en çok Flavivirüslere (sarıhumma virüsleri) benzemektedir (56).

Virüsün yapısal proteinleri; 21 kd ağırlığında çekirdek "core" proteini ile iki tane zarf proteindir (E1 ve E2). Yapısal olmayan proteinleri ise, helikaz (NS2),

proteaz (NS3), RNA polimeraz (NS5B), membran bağlayan protein (NS5) ve diğer düzenleyici proteinlerdir. Bunların dışında interferon direnci ve protein sentez inhibisyonundan sorumlu değişik protein yapısında ürünler tanımlanmıştır (56) (Şekil-8).



**Şekil 8:** HCV yapısı ve genom organizasyonu

HCV virüsünün genotip ve subtiplerinin çeşitliliği tedavi ve aşılama konusunda zorluğa sebep olmaktadır. Sürekli replike olan virüs mutant alleller oluşturmaktadır. HCV'nin bilinen 7 genotipi ve bir çok subtipi vardır. Genotip 1,2 ve 3 dünyanın tüm bölgelerinde bulunurken, genotip 4 Ortadoğu ve Afrika'da, genotip 5 Güney Afrika'da, genotip 6 ve 7 ise Güneydoğu Asya'da sık görülmektedir. Majör genotipler arasında en az %33 genetik varyasyon bulunur. Majör genotipler arasında en az %33 genetik varyasyon bulunur (56,57).

Ülkemizdeki HCV enfeksiyonların yaklaşık %85'i genotip 1b virüslere bağlıdır. Genetik heterojenite, klinik seyri etkileyebilir. Bu da HCV'nin konağın immün yanıtından kaçması, koruyucu immünitenin oluşmaması ve viral persistans göstermeleri ile olmaktadır. Genetik heterojenite, karaciğerdeki hasarın ağırlığından sorumlu olabileceği gibi antiviral tedaviye yanıtta da belirleyici olabilir (58).

### 2.3.3. Bulaş yolu ve Patogenez

HCV enfeksiyonunun bulaş şekli 1990 öncesinde daha çok kan transfüzyonları, steril olmayan enjeksiyon uygulamaları ve intravenöz ilaç bağımlılığı ile olmaktadır. Epidemiyolojik kanıtlar, II. Dünya Savaşı'ndan sonra enjeksiyon, kan ürünleri ve yasadışı uyuşturucuların kullanımında bir artış olması nedeniyle, batı ülkelerinde 1945-1965 döneminde bir HCV enfeksiyonu dalgasının meydana geldiğini göstermektedir (59).

Kan ürünlerinin enzim immünassay ve nükleik asit testleriyle taranması neticesinde HCV'nin transfüzyonel geçişi ciddi oranda azalmıştır. Son zamanlarda HCV'nin primer bulaş şekli intravenöz ya da nazal yasa dışı ilaç kullanımı ile güvensiz medikal ya da cerrahi girişimler olarak görülmektedir. Parenteral geçişte güvensiz materyallerin kullanıldığı dövme ya da akupunktur yayınlarda bildirilmiştir (60).

Heteroseksüel bulaşma riski düşükken, yeni veriler karışık erkek homoseksüel aktivitesinin HCV enfeksiyonuyla ilişkili olduğunu göstermektedir (61).

HCV'nin çocuk yaş grubunda vertikal ve perinatal geçişi yaygındır. Dünya genelinde her yıl tahmini 60.000 bebek HCV ile enfekte doğmaktadır. Anneden infanta vertikal geçiş HCV enfekte olguların %5'ini (%3-10) oluşturmaktadır. İntrauterin dönemin sonunda ya da perinatal periyotta geçiş olduğu düşünülmektedir. Annenin sahip olduğu viral yükün yüksekliği, doğum süresi, yenidoğanın cinsiyeti, HCV genotipi, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile koenfeksiyonu, amniosentez, fetal scalp monitorizasyonu, uzamış membran rüptürü ve fetal hipoksik durumlar gibi birçok faktör HCV'nin yayılımında bildirilmiştir (62).

Kardeşlerinden birinde HCV'ye bağlı kronik hepatiti olanlarda ve aynı evi paylaşan kişilerde anti-HCV sıklığı göreceli olarak daha yüksek bulunmuştur (%4'e karşılık %0) (63).

Enfekte hastalardan sağlık çalışanlarına bulaşma dökümante edilmiştir. Bu başlık altında iğne batması en önemli bulaşma yolunu oluşturmaktadır. Iğne yaralanması sonrası HCV bulaşma riski %0-10 arasında bildirilmiştir. Saptanabilir HCV-RNA'sı olan bireylere ait iğnelerin sağlık çalışanlarına batması sonrası bulaşma oranı %6.1 olarak saptanmıştır. Sağlık alışanları arasındaki genel HCV prevalansı ise normal popülasyonla benzer bulunmuştur (64).

Patogeneizde HCV ile oluşan akut ve kronik enfeksiyonlarda karaciğer hasarından sorumlu mekanizma tam olarak anlaşılmış değildir. Primer HCV enfeksiyonunda karaciğerde gelişen hücre hasarı viral replikasyon ve enfeksiyona bağlı değil de, konakçının immün cevabına bağlı olarak oluşur. Viral replikasyon direk olarak sitopatik etki oluşurmaz. Konakçının savunması ile HCV arasında ilk bir hafta içindeki etkileşim enfeksiyonun daha sonrasındaki gidişatında muhtemelen çok önemlidir (65).

**Doğal İmmün Cevap:** Konakçının HCV'ye karşı oluşturduğu ilk immün cevap doğal immün cevaptır. Bu cevap endojen kaynaklardan interferon salgılanması ve natural killer (NK) hücrelerince oluşturulur.

**Adaptif immün cevap:** Hücresel ve hümoral immüniteden oluşur.

**Hücresel immünitenin rolü;** erken, güçlü, poliklonal ve çoklu özel (eşitli viral epitoplara karşı) gelişen CD8+ ve CD4+ T lenfosit cevabı, viral klirensle doğrudan ilişkilidir. Th1 sitokinler, sitotoksik CD8+ lenfositlerini, Th2 sitokinleri antikor üretmeleri için uyardıkları esnada, stimüle ederler. Th1 sitokinlerin salgılanmaları akut enfeksiyon sonrası iyileşme ile ilişkilidir. İmmün cevap gecikirse, daha az etkili gelişirse, daha az sayıda viral epitopa karşı oluşursa ve yeteri kadar uzun süreli olmazsa HCV enfeksiyonu kronikleşme lehine gelişir. Kronik enfeksiyon gelişen bu hastalar Th2 sitokin sekresyonuna sahiplerdir.

**Hmoral immün cevabın rolü;** HCV'ye karşı oluşmuş özel antikorlar serumda, aminotransferazların yükselmesi ve hücresel immün cevabın oluşmasından sonra tespit edilebilir. Serumda, HCV spesifik olarak, ilk tespit edilebilen antikorlar, hedef NS3 bölgesi (anti c-33 antikorları) ve kor (anti 22c veya anti-kapsit) antikorlarıdır. Daha sonra ise NS4 spesifik antikorlar ve zarf proteinlerine karşı



oluşmuş olan antikorlar (E1 ve E2) oluşurlar. HBV enfeksiyonunda yüzey antijenlerine karşı oluşan spesifik antikorlar nötralizan özelliğe sahiptirler. Fakat HCV enfeksiyonunda yüzey antijenlerine karşı oluşan antikorların herhangi bir koruyuculuğu yoktur. Ayrıca bazı HCV enfeksiyonlu hastalarda hiçbir zaman spesifik antikor oluşumu da gerçekleşmeyebilir. HBV enfeksiyonuyla arasındaki bir diğer önemli fark da HCV enfeksiyonunda gelişen anti-HCV antikor seviyeleri HBV enfeksiyonundaki kadar yüksek değildir ve en az 2 log kadar daha azdır. Gelişen bu antikorlar hayat boyu sürekli kalmayıp iyileşme gerçekleştiğinde silinirler (65).

#### **2.3.4. Klinik**

Akut Hepatit C enfeksiyonunda virüs alındıktan sonra inkübasyon dönemi ortalama 5-12 haftadır. Hastaların %80'inde herhangi bir semptom oluşmaz. Hastalığın başlangıcı genellikle sinsidir. Akut hepatit C enfeksiyonu semptomatik olduğunda da klinik belirtiler diğer hepatit virüsü enfeksiyonlarına göre daha hafiftir. Başlıca belirtiler iştahsızlık, halsizlik, abdominal rahatsızlık, bulantı, kusma, ateş ve yorgunluktur. Sarılık semptomatik hastaların %25'inden azında görülür. Semptomatik olgularda enfeksiyon başladıktan sonra klinik bulgular 2-12 hafta sürebilir. Fulminan karaciğer yetmezliği nadirdir. Hastaların %70-90'ı akut hepatit aşamasında genellikle tanınmazlar. Yakın zamanda bilinen bir maruziyet varsa şüphe üzerine test yapılabilir. Örneğin ilaç enjeksiyonu, bilinen bir kronik HCV'li hastadan iğne batması, HIV ve HCV pozitif kişilerle seks yapanlarda ve tekrar kullanılan malzemelerle dövme, akupunktur, piercing yaptırılarda test yapılmalıdır (66).

Akut hepatit C seyri değişkendir. Serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde yükseklikler olması ve bu düzeylerde sıklıkla dalgalanmalar olması en önemli karakteristik özelliğidir. Tam iyileşme ile ALT düzeyleri normale dönebilir. Ancak sıklıkla ALT düzeylerinde flüktüasyonlar olur ve progresyon gösterir. Akut enfeksiyon, olguların %15-20'sinde kronikleşmeden tamamen iyileşir. Özellikle sarılık gelişen hastalarda spontan klirensin daha fazla olduğu saptanmıştır (67).

Kronik hepatit C enfeksiyonu, hastalığın iyileşme göstermeksizin altı ay süreyle devam etmesi durumuna verilen addır. Kronik hepatit C tek başına bir hastalık değil, klinikopatolojik bir sendromdur. Karaciğer histopatolojisinde nekroenflamasyon ve fibrozla karakterize değişiklikler olur. Kronik hepatit C karaciğer sirozunun en önemli nedenlerinden biridir. Avrupa’da, Amerika’da ve ülkemizde en sık karaciğer transplantasyonu nedenlerinden biridir. Siroz gelişme riski 25-30 yıllık süre içinde %5-25 arasındadır. Enfekte bireylerin yaklaşık %5’i karaciğer kanseri ve son dönem karaciğer hastalığından ölebilmektedir (68).

Çocukluk döneminde C hepatitinin seyir ve prognozu tam olarak bilinmemektedir. Akut C hepatiti çocukluk döneminde %80-85 oranında asemptomatik seyretmekte, fulminan HCV enfeksiyonu çocuklarda son derece nadir görülmektedir. C hepatitini perinatal dönemde alanlarda HCV RNA’nın spontan kaybolmasının yaşamın ilk 2 yılında yüksek olduğu saptanmıştır; enfeksiyon doğumdan sonra alınmışsa, kronikleşme erişkinlerde olduğu gibi %85’lere ulaşmaktadır. İmmünosüpresif tedavi alan hastalarda anti-HCV negatif olabileceğinden tanı için mutlaka HCV-RNA bakılmalıdır (69).

HCV enfeksiyonunda hematolojik, dermatolojik ve renal bozukluklar ile otoimmün bulgular ve nörolojik bozukluklar gibi çok sayıda karaciğer dışı bulguya rastlanılmaktadır (70) (Tablo 7).

**Tablo 7:** Hepatit C enfeksiyonunun ekstrahepatik bulguları

Halsizlik ve fibromiyalji	Glomerülonefrit
Kriyoglobülinemi	Otoimmün bozukluklar
Lenfoma	Tiroidit
Otoimmün sitopeni	Sialadenit
Porfiri kutena tarda	Nörolojik bozukluklar
Liken planus	Diğer dermatolojik hastalıklar
Vaskülit	Behçet sendromu, eritema multiforme ve nodosum, malakoplaki, ürtiker ve pruritus

### 2.3.5. Tanı

Hepatit C tanısal testleri serolojik ve virolojik olarak iki geniş kategoriye ayrılır.

**1. Serolojik testler:** Hepatit C antikorlarını saptamak için kullanılır. Serolojik testler tarama ve başlangıç tanısı için kullanılmaktadır. Serumda Hepatit C'ye karşı gelişmiş antikorların saptanması için günümüzde 3. kuşak enzim immünoassay (ELİSA) yöntemi kullanılmaktadır. Kronik hepatit hastalarında anti-HCV saptama duyarlılığı ve özgüllüğü >%99'dur. ELİSA ile yüksek titrede pozitiflik (ELİSA oranı >9) virüsle karşılaştığını gösterir ancak akut, kronik ya da iyileşmiş bir enfeksiyonun ayırt edilmesini sağlamaz (67).

**2. Virolojik testler:** HCV RNA'yı saptamak ve ölçmek için kullanılır. Enfeksiyonu doğrulamak, tedavi yanıtını değerlendirmek ve anti-HCV'nin saptanamadığı immünsüpresif hastalarda tanı için gereklidir. Virolojik testler (nükleik asit testleri) geleneksel olarak kantitatif ve kalitatif olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Klinik pratikte kalitatif testler kullanılmaktadır. Kalitatif testler virüsün replikasyonunu gösteren en ideal testlerdir (71).

**Akut hepatit C tanısı:** Daha önceden anti-HCV negatif olan ve son altı ay içerisinde semptomlu veya semptomsuz anti-HCV pozitifliği saptanan hastalarda HCV-RNA bakılır ve pozitif olanlarda akut hepatit C tanısı konulur. Anti-HCV pozitif olduğu halde HCV-RNA negatif ise üç ay sonra HCV-RNA tekrarlanır. Maruziyet durumunda ilk 2 hafta içerisinde anti HCV negatif saptanabileceğinden en geç 12. haftada anti-HCV ve HCV-RNA bakılmalıdır. Daha önce anti-HCV pozitifliği bilinmeyen ancak akut hepatit tablosunda olan hastalara (ALT>10 kat ve sarılık), diğer akut hepatit nedenleri dışlandıktan sonra, anti-HCV pozitif veya negatif olması durumunda HCV-RNA pozitif ise akut hepatit C tanısı konulur (40).

**Kronik hepatit C tanısı:** En az 6 aydır anti-HCV ve HCV-RNA pozitifliği olan kişilerde kronik hepatit C (KHC) tanısı konulur. Bazı kronik hepatit C olgularında tek başına HCV-RNA pozitifliği olabilir. Tedavi öncesi hastalığın şiddeti invaziv veya non-invaziv yöntemlerle belirlenir (40).

### 2.3.6. Tedavi

HCV enfeksiyonunun doğal seyirinde üç majör dönüm noktası vardır: Kronik enfeksiyonun gelişmesi, sirozun gelişmesi ve siroza bağlı komplikasyonların gelişmesidir. Antiviral tedavinin primer amacı kronik enfeksiyonu eradike etmek, yavaşlatmak ve mümkünse durdurmaktır. Virüs eradike edildiğinde gelişebilecek olan dekompanse siroz ve hepatosellüler karsinomaya bağlı karaciğerle ilişkili ölümler önlenilebilecektir. Kalıcı viral yanıt (tedavinin bitiminden sonraki 12. veya 24. haftalarda kanda virüsün olmaması) HCV enfeksiyonunun iyileştiğini gösteren, mükemmel bir belirteçtir. Daha geç dönemde nüks oluşması çok nadir görülür. Antiviral tedavinin tamamlanmasını izleyen 24. haftada serumda HCV-RNA'nın negatif olduğu hastaların uzun dönem izlem çalışmalarında vakaların %98'inden fazlasında kalıcı yanıt doğrulanmıştır (72).

**Akut hepatit C tedavisi:** İnterferon kullanılan dönemlerde, yüksek kronikleşme olduğu için ve erken tedavide kalıcı cevap oranı yüksek olduğu için olabildiğince erken tedavi yapılması, gene de spontan iyileşme için 3-4 ay beklenmesi öngörülürdü. Ancak doğrudan etkili antiviral tedavilerinde tedaviye başlama zamanı konusunda bir fikir birliği yoktur. Kronik enfeksiyonun bile kalıcı cevap oranı >%95 olduğu için tedavide acele edilmemesi gerektiği de belirtilmektedir. Tedaviye başlamak için uygun zaman ALT yükselmesinin başladığı sıralar olabilir. Yeterli vakaya sahip çalışmalar olmamasına rağmen aşağıdaki tedavi şekilleri uygun görünmektedir.

- Sofosbuvir +Ledipasvir 8 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir 8 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir 8 hafta

HIV koinfeksiyonu varsa veya HCV RNA düzeyi> 1 milyon IU/ml ise süre 12 haftaya uzatılabilir (40).

**Kronik hepatit C tedavisi:** HCV tedavisinde günümüzde kullanılan tedavi protokolü genotip çeşidine ve siroz varlığına göre değişmektedir. NS5B polimeraz inhibitörleri ile NS3/4A proteaz inhibitörlerinin kombine tedavisi genotip 1-6'ya

karşı güçlü antiviral etki ve dirence karşı yüksek bariyer sağlamaktadırlar. Ülkemizde en sık görülen genotip 1b'ye verilen tedavi seçenekleri ise;

- Sofosbuvir+Ledipasvir 12 hafta
- Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Daclatasvir 12 hafta
- Grazoprevir+Elbasvir 12 hafta
- Sofosbuvir+Simeprevir+Ribavirin 12 hafta, Ribavirinsiz 24 hafta
- Sofosbuvir+Velpatasvir 12 hafta (40).

### **2.3.7. Korunma**

HCV enfeksiyonunu önlemede herhangi bir immünglobulin ya da aşı bulunmamaktadır. Spontan yada medikal tedaviyle iyileşen vakaların sonrasında tekrar HCV ile enfekte olabildiği raporlanmıştır. Bu yüzden proflekside amaç aşından ziyade immün sistemin yanıtını güçlendirerek kronikleşmeyi azaltmaktır (73).

Korunma bulaşma kaynaklarına ve bulaşma yollarına karşı alınacak önlemlerle sınırlıdır. Siroz ve hepatoselüler karsinom prevalansının azaltılmasında yüksek riskli bireylerin belirlenip taranarak erken uygun tedavi başlatılması önerilmektedir. Ayrıca bu hastaların HAV'a ve HBV'ye karşı aşılınmaları önerilmektedir (69).

Günümüzde kan vericilerinin anti-HCV için taranmasından sonra transfüzyona bağlı HCV enfeksiyonu riskinde dramatik bir azalma oldu. Hastane enfeksiyonunda bulaşma mekanizmaları net değildir. Cerrahi girişimler sırasında yaralanmaların büyük çoğunluğundan cerrahi tekniklerde basit değişikliklerle enstrümanlar ve bariyer materyalleri geliştirilerek kaçınılabılır (69).

Yapılan çalışmalarda, tek eşlilikli heteroseksüel çiftlerde spesifik cinsel uygulamalar ile HCV enfeksiyonu arasında herhangi bir ilişki bulunamamış. Bu nedenle, mevcut kılavuz ilkeleri tek eşlilikli heteroseksüel ilişkilerde prezervatif kullanımını önermemektedir. Ancak, bu durum HIV pozitif eşcinseller için geçerli değildir (74).

HCV için bir aşı olmasa bile, sağlık bakım ortamlarında evrensel önlemlerin uygulanması, kan ve kan ürünlerinin taranması ve hastalığın teşhis edilmesi ve özellikle damar içi ilaç kullananlara danışmanlık verilmesi korunmada başlıca rolü almaktadır (75).



### **3.MATERYAL ve METOD**

#### **3.1. Yöntem**

##### **3.1.1. Araştırmanın Modeli**

Bu araştırma kesitsel tipte bir prevalans çalışmasıdır.

##### **3.1.2. Evren ve Örneklem**

Afyonkarahisar merkez okullarında 2015-2016 Eğitim-Öğretim döneminde 1999 (4394 öğrenci) ve 2003 (4412 öğrenci) doğumlu toplam 8806 öğrenci olduğu belirlendi. Örneklem büyüklüğü her bir yaş grubu için  $N = 4500$ ,  $P = 0.10$ ,  $d = 0.05$ ,  $\beta = 0.10$ ,  $\alpha = 0.05$  olarak alındı ve örneklem sayısı 754 olarak belirlendi. Toplam 803 öğrenci çalışmaya dahil edildi.

$$N = \frac{N \times P \times q (Z\alpha + Z\beta)^2}{(N - 1) d^2}$$

##### **3.1.3. Verilerin Toplanması**

Veriler sosyo-demografik bilgiler ve HBV'nin bulaş yolları konusunda 17 sorudan oluşan anket formu ile toplandı. Afyonkarahisar İl Milli Eğitim Müdürlüğü'nden proje ile ilgili gerekli izinler alındı. Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (2016/54). Okullara gidilerek öğrencilere anket formu ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formu dağıtıldı. Öğrencilere sosyo-demografik özellikler, geçirilen ameliyat ve diş çekimi, kan transfüzyonu ve enjeksiyon uygulanma durumları, dövme, piercing yaptırma durumları, hepatit B aşısı hakkında bilgi düzeylerini araştıran 17 sorudan oluşan anket formu uygulandı.

Katılımcılardan steril şartlarda, ön kola turnike uygulaması sonrası antekübital bölgeden intravenöz olarak bir tüp venöz kan (3-5 cc) alındı. Alınan kan mumunesi 10000 devir/dk da 10 dk santrifüje edildi ve elde edilen serum örnekleri 2-8 °C de buzdolabında saklandı. Serum örneklerinde HBsAg, anti-HBs, anti HBc IgG, anti-HAV Ig G, anti-HCV IgG düzeyleri, ABBOTT firmasının Architect İ 2000 SR cihazıyla kemiluminesan mikropartikul immunolojik test

(CMIA) yöntemiyle çalışıldı. Sonuçların yorumu üretici firmanın önerileri doğrultusunda; HBsAg, anti Hbc IgG, anti-HCV ve anti-HAV IgG için 1 Sinyal cut-off (S/CO) altındaki değerlere sahip numuneler negatif ve  $\geq 1$  S/CO değerlerine sahip örnekler pozitif olarak kabul edildi. Numunedeki anti-HBs konsantrasyonu 10.0 mIU/mL'den düşük ise nonreaktif, anti-HBs konsantrasyonu 10.0 mIU/mL'den büyük veya eşit ise numune anti-HBs için reaktif, 100 mIU/mL üzeri değerler ise antikor yanıtı yüksek olarak kabul edildi. Numunedeki değerlendirildi.

Hepatit B enfeksiyonu tanısında geleneksel olarak HBV antijen ve antikorlarının serolojik yöntemlerle belirlenmesi kullanılmaktadır. HBV antijen ve antikorlarını saptamak üzere farklı duyarlılık ve özgüllükte serolojik testler geliştirilmiştir. Yaygın olarak kullanılan ve duyarlılık/özgüllüğü en yüksek olanlar radyoimmünassay (RIA) ve enzim immünassaydır (EIA). Bu yöntemlerle kanda 0.25-0.5 ng/mL HBsAg ve 1 mIU/mL anti-HBs saptanabilir. Bu testlerin çalışma prensibi sandviç veya kompetitif bağlanma temeline dayalıdır.

Bizim çalışmamızda kullanılan ARCHITECT Anti-HBs tetkiki, insan serumu ve plazmasında bulunan anti-HBs'nin kantitatif belirlenmesi için CMIA teknolojisi kullanan iki adımlı (two-step) bir immunolojik tetkiktir. İlk adımda, örnek ve rekombinant HBsAg (rHBsAg) kaplı paramanyetik mikropartiküller birleştirilir. Örnekte mevcut Anti-HBs, rHBsAg kaplı mikropartiküllere tutunur. Yıkamadan sonra, akridinium etiketli rHBsAg konjugatı ikinci adımda ilave edilir. Diğer bir yıkama dönüşümünden sonra, Pre-Trigger ve Trigger Solusyonları reaksiyon karışımına ilave edilir. Elde edilen kemiluminesan reaksiyon, relatif ışık üniteleri (RLU) olarak ölçülür. Örnekteki anti-HBs miktarı ve ARCHITECT i System optik sistemleri ile tespit edilen RLU'lar arasında doğrudan bir ilişki bulunmaktadır. Örnekte bulunan anti-HBs'nin konsantrasyonu, önceden oluşturulmuş ARCHITECT Anti-HBs kalibrasyon eğrisi kullanarak belirlenmiştir.

ARCHITECT Anti-HBs tetkiki ile numunedeki anti-HBs konsantrasyonu 10.0 mIU/mL'den büyük veya eşit ise numune anti-HBs için reaktif, 100 mIU/MI üzeri değerler ise antikor yanıtı yüksek olarak



değerlendirildi. Numunedeki anti-HBs konsantrasyonu 10.0 mIU/mL'den düşük ise nonreaktif olarak değerlendirildi.  $\geq 1.00$  cutoff (S/CO) değerlere sahip numuneler HBsAg ve anti-HBc İgG için reaktif olarak değerlendirilir.  $< 1.00$  S/CO değerlerine sahip örnekler nonreaktif olarak değerlendirilir. Genel spesifiklik %99.22 ile %99.89, duyarlılık ise %95.0 olarak tahmin edildi.

Hepatit A enfeksiyonu tanısında kullanılan ARCHITECT anti-HAV İgG tetkiki, insan serumu ve plazmasında bulunan anti-HAV İgG'nin kalitatif belirlenmesi için Kemilüminesan Mikropartikül Enzim İmmünolojik Test (CMIA) teknolojisi ile Chemiflex® gibi esnek tetkik protokoller kullanan iki adımlı (two steps) bir immünolojik tetkiktir. İlk adımda, örnek, tetkik diluenti ve hepatit A virüsü (insan kaynaklı) kaplı paramanyetik mikropartiküller birleştirilir. Örnekte mevcut anti-HAV İgG, hepatit A virüsü (insan kaynaklı) kaplı mikropartiküllere tutunur. Yıkamadan sonra, ikinci adımda ilave edilen anti-insan kaynaklı İgG akridinium-etiketli konjugat anti-HAV IgG'ye tutunur bağlanır. Bir diğer yıkama dönüşümünden sonra, pre-trigger ve trigger solüsyonları reaksiyon karışımına eklenir. Elde edilen kemilüminesan reaksiyon, relatif ışık üniteleri (RLU'lar) olarak ölçülür. Örnekteki anti-HAV İgG miktarı ve ARCHITECT i\* optik sistemi ile tespit edilen RLU'lar arasında doğrudan bir ilişki bulunmaktadır. Örnekte anti-HAV İgG'nin varlığı ya da yokluğu reaksiyondaki kemilüminesan sinyalinin ARCHITECT anti-HAV IgG kalibrasyondan elde edilen cutoff sinyaliyle karşılaştırılmasıyla tespit edilir.  $\geq 1.00$  cutoff (S/CO) değerlere sahip numuneler anti-HAV IgG için reaktif olarak değerlendirilir.  $< 1.00$  S/CO değerlerine sahip örnekler nonreaktif olarak değerlendirilir. Genel spesifiklik  $\geq 99.17$ , duyarlılık ise  $\geq 98.0$  olarak hesaplanmıştır.

Hepatit C enfeksiyonu tanısında kullanılacak olan ARCHITECT Anti-HCV tetkiki, insan serumu ve plazmasında bulunan anti-HCV'nin kalitatif tayini için CMIA teknolojisini kullanan iki adımlı bir immünolojik tetkiktir. Numune, rekombinant HCV antijeni kaplı paramanyetik mikropartiküller ve tetkik diluenti birleştirilir. Numunede bulunan anti-HCV, HCV kaplı mikropartiküllere bağlanır. Yıkamanın ardından, antiinsan akridinyum etiketli konjugat eklenerek, bir reaksiyon karışımı elde edilir. Başka bir yıkama döngüsünün ardından, reaksiyon

karışımına Pre-Trigger ve Trigger Çözeltileri ilave edilir. Ortaya çıkan kemiluminesan reaksiyon RLU'lar olarak ölçülür. Numunedeki anti-HCV miktarı ile ARCHITECT i System optik sistemi tarafından saptanan RLU'lar arasında doğrudan bir ilişki vardır. Numunede anti-HCV yokluğu veya varlığı, reaksiyondaki kemiluminesan sinyal aktif bir kalibrasyonla belirlenen cutoff sinyaliyle kıyaslanarak tespit edilir.  $\geq 1.00$  cutoff (S/CO) değerlere sahip numuneler anti-HCV için reaktif olarak değerlendirilir.  $< 1.00$  S/CO değerlerine sahip örnekler nonreaktif olarak değerlendirilir. Genel spesifiklik, %99.45 ila 99.71 arası , duyarlılık  $\geq$  %95 olarak hesaplanmıştır.

#### **3.1.4.Verilerin İstatistiksel Analizi**

Tüm analizlerin istatistiki değerlendirilmesinde SPSS 20.0 paket programı kullanılmıştır.. Tüm analizler için yanılma düzeyi olarak  $P < 0.05$  seçilmiştir. Veriler tanımlayıcı istatistikler, ki kare testi ile değerlendirilmiştir. Dağılımın normal dağılıma uymaması halinde nonparametrik testler Mann Whitney U ya da Kruskal Wallis testi uygulanmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 803 öğrenci alındı. Öğrencilerin 454'ü (%56) kız, 349'u (%44) erkekti. 1999 doğumlu öğrencilerin %61'i kız, %39'u erkek, 2003 doğumlu öğrencilerin %52'si kız, %48'i erkekti. Çalışmaya katılan öğrencilerin sosyodemografik özellikleri Tablo 8'da özetlendi.

13 ve 17 yaş grubunda olan öğrenciler kronik hastalık mevcudiyeti açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,8$ ).

13 ve 17 yaş grubunda olan öğrencilerdiş tedavisi yaptırma açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p=0,54$ ). Ancak HBsAg pozitif olan öğrencilerin 3'ünde ( $p=0,24$ ), Anti-HCV pozitif olan öğrencilerin 3'ünde ( $p=0,53$ ) diş tedavisi öyküsü vardı.

13 ve 17 yaş grubunda olan öğrenciler kan transfüzyonu açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,97$ ). HBsAg pozitif saptadığımız 4 çocuktan 1'inde kan transfüzyonu varken; Anti-HCV pozitif saptadığımız 5 çocuktan hiçbirisinde kan transfüzyonu yoktu.

13 ve 17 yaş grubunda olan öğrenciler dövme yaptırma açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,53$ ). HBsAg ve anti-HCV pozitifliği olan öğrencilerde dövme yaptırma öyküsü yoktu.

13 ve 17 yaş grubunda olan öğrenciler geçirilmiş ameliyat öyküsü açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,83$ ). HBsAg pozitif saptadığımız 4 çocuktan 2'sinde; Anti-HCV pozitif saptadığımız 5 çocuktan 1'inde geçirilmiş ameliyat öyküsü vardı.

13 ve 17 yaş grubunda olan öğrenciler yakın akrabalarında hepatit B enfeksiyonu öyküsü açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiki olarak

anlamli bir fark saptanmadı ( $p=0,79$ ). HBsAg ve Anti-HCV pozitifliği olan öğrencilerin yakın akrabalarında hepatit B enfeksiyonu öyküsü yoktu.

13 ve 17 yaş grubunda olan öğrenciler yakın akrabalarında hepatit B taşıyıcılık öyküsü açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiki olarak anlamli bir fark saptanmadı ( $p=0,26$ ). HBsAg ve anti-HCV pozitifliği olan öğrencilerin yakın akrabalarında hepatit B taşıyıcılığı yoktu.

13 ve 17 yaş grubunda olan öğrenciler piercing, küpe ve hışma yaptırma açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiki olarak anlamli fark saptandı ( $p=0,003$ ). HBsAg pozitif saptadığımız 4 çocuíun hepsinde, Anti-HCV pozitif saptadığımız 5 çocuíktan 1'inde piercing, küpe ya da hışma yaptırma öyküsü vardı.

13 ve 17 yaş grubunda olan öğrenciler enjeksiyon yaptırma açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiki olarak anlamli fark saptandı ( $P<0,05$ ). 17 yaş grubunda enjeksiyon yaptırma durumu 13 yaşa göre daha yüksek saptandı. HBsAg pozitif saptadığımız 4 çocuíktan 3'ünde ( $p=0,87$ ); Anti-HCV pozitif saptadığımız 5 çocuíktan 4'ünde ( $p=0,66$ ) enjeksiyon öyküsü vardı.

13 ve 17 yaş grubunda olan öğrenciler hepatit enfeksiyonu ve hepatit B aşısı hakkında bilgi sahipliği ve hepatit B aşısı yapıldığına dair bilgi düzeyi açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiki olarak anlamli fark saptandı ( $p<0,05$ ).

**Tablo 8:** Öğrencilerin Yaşa Göre Viral Hepatit B'nin Bulaş Yolları ve Risk Faktörleri Açısından Değerlendirilmesi

	13 yaş		17 yaş		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
Kronik hastalık							
Evet	34	8	31	7	65	8	p = 0,8
Hayır	379	92	359	93	738	92	
Diş tedavisi							
Evet	187	45	185	47	372	46	p= 0,54
Hayır	226	55	205	53	431	54	
Kan transfüzyonu							
Evet	15	3	14	3	29	3	p= 0,97
Hayır	398	97	376	97	774	97	
Dövme							
Evet	1	0,2	2	0,5	3	0,3	p= 0,53
Hayır	412	99,8	388	99,5	800	99,7	
Ameliyat							
Evet	75	18	73	38	148	18	p= 0,83
Hayır	338	82	317	62	655	82	
Yakın akrabada hepatit B varlığı							
Evet	24	5	21	5	45	5	p= 0,79
Hayır	389	95	369	95	758	95	
Yakın akrabada hepatit B taşıyıcılığı varlığı							
Evet	19	4	12	3	31	3	p= 0,26
Hayır	394	96	378	97	772	97	
Enjeksiyon							
Evet	262	63	311	79	573	71	<b>p&lt; 0,05</b>
Hayır	151	37	79	21	230	29	
Piercing, küpe, hızma							
Evet	187	45	218	55	405	50	<b>p= 0,003</b>
Hayır	226	55	172	45	398	50	
Hepatit enfeksiyonu hakkında bilgi sahipliği							
Evet	84	20	143	36	227	28	<b>p= 0,00</b>
Hayır	319	80	247	64	576	72	
Hepatit aşısı hakkında bilgi sahipliği							
Evet	77	19	143	36	220	27	<b>p= 0,00</b>
Hayır	336	81	247	64	583	73	
Hepatit B aşısı yapıldı mı?							
Evet	90	21	86	22	176	21	<b>p= 0,00</b>
Hayır	140	33	47	12	187	23	
Hatırlamıyor	183	46	257	66	440	56	

Tüm yaş gruplarında HBsAg seropozitifliği %0,4(n=4), anti-HBs seropozitifliği %70,5 (n=566), anti-HBc seropozitifliği %0,2 (n=2), anti-HAV IgG seropozitifliği %16,8 (n=135) ve anti-HCV seropozitifliği %0,6 (n=5) olarak saptandı.

17 yaşındaki öğrencilerde anti-HBs pozitifliği %90,5, 13 yaşındaki öğrencilerde ise %51,6 olarak saptandı. Yaşa göre anti-HBs düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Seropozitif olan öğrencilerin anti-HBs değer ortalaması 198,8 mIU/mL (kızlarda 206,2 mIU/mL, erkeklerde 189,2 mIU/mL) olarak tespit edildi (Tablo 9).

Cinsiyete göre anti-HBs seropozitif olanların %56 kız (n=321), %44 erkek (n=245), anti-HBs seronegatif olanların %56 kız (n=133), %44 erkekti (n=104). Kızlarda anti-HBs (>10mIU) pozitifliği %70,7; anti-HBs (<10mIU) negatifliği %29,3; erkeklerde anti-HBs (>10 mIU) pozitifliği %70,2; anti-HBs (<10 mIU) negatifliği %29,8 bulundu. Cinsiyete göre anti-Hbs düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9:** Yaşa ve cinsiyete göre anti-HBs serolojisinin değerlendirilmesi

Yaş		Anti-HBs		
		<10mIU	10-99 mIU	>100mIU
17	n	37	107	246
	%	<b>9,5</b>	<b>27,4</b>	<b>63,1</b>
13	n	200	171	42
	%	<b>48,4</b>	<b>41,4</b>	<b>10,2</b>
Toplam	n	237	278	288
	%	29,5	34,6	35,9
Cinsiyet		Anti-HBs		
		<10mIU	10-99 mIU	>100mIU
<b>Kız</b>	n	133	153	168
	%	<b>29,3</b>	<b>33,7</b>	<b>37,0</b>
<b>Erkek</b>	n	104	125	120
	%	<b>29,8</b>	<b>35,8</b>	<b>34,4</b>
<b>Toplam</b>	n	237	278	288
	%	29,5	34,6	35,9

Yaşa ve cinsiyete göre HBsAg seroloji sonuçları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,051$ ,  $p=0,079$ ) (Tablo 10).

Yaşa ve cinsiyete göre Anti-HBc seroloji sonuçları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,14$ ,  $p=0,85$ ) (Tablo 11).

**Tablo 10:** Yaşa ve cinsiyete göre HbsAg serolojisinin değerlendirilmesi

	<b>HBsAg</b>				Toplam
	<b>Negatif</b>		<b>Pozitif</b>		
	n	%	n	%	
<b>Cinsiyet</b>					
Kız	450	99,6	4	<b>0,4</b>	454
Erkek	349	100	0	0	349
<b>Yaş</b>					
13	409	99,1	4	<b>0,9</b>	413
17	390	100	0	0	390

**Tablo 11:** Yaşa ve cinsiyete göre Anti-HBc serolojisinin değerlendirilmesi

	<b>Anti-HBc</b>				Toplam
	<b>Negatif</b>		<b>Pozitif</b>		
	n	%	n	%	
<b>Cinsiyet</b>					
Kız	453	99,8	<b>1</b>	0,2	454
Erkek	348	99,8	<b>1</b>	0,2	349
<b>Yaş</b>					
13	413	100	<b>0</b>	0	413
17	388	99,5	<b>2</b>	0,5	390

Yaşa göre HAV IgG serolojisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p < 0,05$ ). Cinsiyete göre HAV IgG serolojisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0,95$ ) (Tablo 12).



**Tablo 12:** Yaşa göre HAV IgG serolojisinin değerlendirilmesi

Yaş	anti-HAV IgG		Toplam	
	Negatif	Pozitif		
17	n	293	97	390
	%	<b>75,1</b>	<b>24,9</b>	100
13	n	375	38	413
	%	<b>90,8</b>	<b>9,2</b>	100
Toplam	n	668	135	803
	%	83,2	16,8	100

Yaşa göre Anti-HCV serolojisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,70$ ). Cinsiyete göre Anti-HCV serolojisi değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,09$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13:** Yaşa göre Anti-HCV serolojisinin değerlendirilmesi

Yaş	anti-HCV		Toplam	
	Negatif	Pozitif		
17	n	388	2	390
	%	<b>99,5</b>	<b>0,5</b>	100
13	n	410	3	413
	%	<b>99,3</b>	<b>0,7</b>	100
Toplam	n	798	5	803
	%	99,4	0,6	100

Çalışmamıza dahil edilen okulları (7 lise, 12 ortaokul) ekonomik düzeylerine göre gruplandırdığımızda gruplar arasında HAV-IgG ve anti-HBs seropozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,00$ ). Ekonomik düzeyi düşük okullardaki öğrencilerin HAV enfeksiyonu geçirme oranı (%27) ekonomik düzeyi yüksek olan okullardaki öğrencilere göre (%13) daha yüksek saptandı (Tablo 14).

**Tablo 14:** Okullara göre HAV IgG serolojisinin değerlendirilmesi

Ekonomik düzey		HAV IgG				Toplam
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	n
Düşük	Ortaokul	104	83	20	17	124
	Lise	70	60	46	40	116
Orta	Ortaokul	212	93	14	7	226
	Lise	160	80	39	20	199
Yüksek	Ortaokul	59	93	4	7	63
	Lise	63	84	12	16	75
Toplam		668	83	135	17	803

Ekonomik düzeyi yüksek okullardaki öğrencilerin anti-HBs seropozitiflik oranı (%74) ekonomik düzeyi düşük olan okullardaki öğrencilere göre (%70) daha yüksek saptandı (Tablo 15).

**Tablo 15:** Okullara göre Anti-HBs seropozitifliğinin değerlendirilmesi

Ekonomik düzey		Anti-HBs						Toplam n
		<10mIU		10-99 mIU		>100mIU		
		n	%	n	%	n	%	
Düşük	Ortaokul	62	50	52	41	10	9	124
	Lise	10	8	37	31	69	61	116
Orta	Ortaokul	110	48	90	39	26	13	226
	Lise	20	10	52	26	127	64	199
Yüksek	Ortaokul	28	44	29	46	6	10	63
	Lise	7	9	18	24	50	67	75
Toplam		237	29	278	34	288	37	803

## 5.TARTIŞMA

Viral hepatitler halk sağlığı açısından halen önemini korumaktadır.Bilindiği üzere dünya genelinde HBV prevalansı açısından önemli farklılıklar söz konusudur. Bu durum dünya genelinde uygulanan niversal HBV aşılmasının bir sonucu olup hem HBV enfeksiyonu hem de bununla ilişkili hastalıkların morbidite ve mortalite oranlarında ciddi azalmaya neden olmuştur. Ülkemizde de benzer bir durum söz konusu olup bulaşma ve korunma yollarının iyi bilinerek uygulanması, farkındalık yaratılması ve universal aşılama sonucu özellikle ocuk ve adölesan yaş grubunda HBV enfeksiyonunda ciddi azalma gözlenmiştir.

HBV aşılması, ocuk ve adölesan aşılmasında son derece önemlidir. Birçok araştırmada özellikle kitlesel HBV aşılması öncesi dönemde HBsAg pozitifliğinin yüksek olduğu, ancak rutin aşılama proğramının başlatılması ile birlikte bu oranların düştüğü belirtilmiştir (5,76,77). 3 doz HBV aşısı uygulanmış olan bebek oranı 1990 yılında %1 iken 2011 yılı itibari ile %75'e ulaşmıştır. Bununla birlikte en yüksek aşılama oranları yaklaşık %90 ile Kuzey Amerika'da, en düşük aşılama oranları ise %30 ile Güneydoğu Asyadadır ve bu bölge HBV prevalansının yüksek olduğu bir bölgedir. 2011 yılı sonu itibariyle toplam 180 lke HBV aşısını ulusal aşi proğramına almıştır (44).

Moğolistan'da rutin aşılama proğramından önce (1991) taşıyıcılık oranı %15.8 gibi yüksek bir oranda görülürken rutin aşılama sonrası anlamlı şekilde azaldığı gözlenmiştir. Moğolistan'da 2004 yılında ocuk hasta grubunda yapılan bir çalışmada HBsAg seropozitiflik oranını %5.2 olarak belirtilmiştir (76). Viral hepatit için perinatal bulaşın en fazla görüldüğü Çin'de 1992 yılında hepatit B aşılması rutin aşi proğramına girmiştir. Çin'de 2006 yılında 15 yaş altı toplam 1967 çocukta yapılan bir çalışmada HbsAg düzeyi 1992-2001 (5-14 yaş) doğumlularda %19.86, 2002-2005 (1-4 yaş) arası doğanlarda %4.91 olarak saptanmıştır. HbsAg prevalansının azalması aşılamanın başarısını göstermektedir (77).

1981 yılında başlatılan 1578 Alaska yerlisinin katıldığı kohort araştırması sonuçlarına göre, başlangıçta HBsAg pozitif kişi prevalansının %1.2-8.6 olduğunu, 22 yıllık izlem sonunda ise prevalansın %0.3-5.3 aralığına düştüğü bildirilmiştir (78). McMahon ve ark.'nın 2003 yılında üç doz Hepatit B aşı uygulaması sonrasında antikor düzeyi ve koruyuculuğunu belirlemek üzere yaptıkları, 493 Alaska yerlisinin katıldığı aynı çalışmada, katılımcıların %60'ının anti-HBs düzeyinin  $\geq 10$  mIU/mL, tek doz rapel sonrası kontrolde ise %87'sinin anti-HBs düzeyinin  $\geq 10$  mIU/mL üzerinde olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar, katılımcıları 6 ay-4 yaş, 5-19 yaş, 20-49 yaş, 50 yaş ve üzeri olmak üzere dört gruba ayırıp 3 doz aşı sonrası anti-HBs düzeyini değerlendirdi. 22 yıllık izlem sonunda, gruplar birbiri ile kıyaslandığında, primer aşı serisini 5-19 yaş grubunda alan katılımcıların %67'sinin anti-HBs düzeyi  $\geq 10$  mIU/mL üzerine olduğu belirtildi (78). Belçika-Ukrayna ve Avusturya'da 2001-2008 yılları arasında çocuk yaş grubunda, çok merkezli randomize kontrollü yapılan çalışmada rutin 2 ya da 3 doz aşı sonrası anti-HBs seropozitifliği 5 yıl boyunca takip edildi. Beşinci yılın sonunda anti-HBs seropozitifliği 2 doz aşı uygulanan grupta %79.5, 3 doz aşı uygulanan grupta ise %91.4'dü. Beşinci yılın sonunda rapel doz aşı uygulandığında, tüm olgularda anti-HBs düzeyi  $\geq 10$  mIU/mL seropozitif olurken, olguların %94'ünde anti-HBs düzeyi  $\geq 100$  mIU/mL olduğu belirtildi (79).

Türkiye'de 1998 yılından itibaren HBV aşısı rutin aşı programına dahil edilmiştir. Ülkemizde universal aşılamanın başlamadığı bir dönem olan 1997 yılında Tosun ve ark.'nın Manisa yetiştirme yurdunda kalan çocuklarda yaptıkları çalışmada HBsAg seropozitifliği %22'dir. Bu çalışmada hiçbir çocuğa HBV aşısının yapılmadığı belirlenmiş ve çocuklar aşılanmıştır. Aynı yetiştirme yurdunda 2003 yılında yapılan çalışmada HBsAg seropozitifliği %3.5, anti-HBs seropozitifliği %41.4; 2008 yılında anti-HBs seropozitifliği %0 ve anti-HBs seropozitifliği %55.9; 2011 yılında anti-HBs seropozitifliği %0 ve anti-HBs seropozitifliği %59 olarak belirtildi (80). Ankara'da 1997 yılında çocuk yaş grubunda yapılan bir çalışmada HBsAg seropozitifliği %0.6, anti-HBs seropozitifliği %4.5 olarak belirtildi (81). Ankara'da 2009-2014 yılları arasında Devlet Hastanesi'ne başvuran çocuk ve adolesanlar retrospektif olarak

değerlendirilmiş ve tüm yaş gruplarında Anti-HBs seropozitifliği %75.3 saptanmıştır (82).

Toy ve ark.'nın yaptığı, 1999-2009 yılları arasında yapılan 129 çalışmanın yer aldığı bir metaanalize göre HBsAg seropozitifliği %4.57'dir. Popülasyon genişliğine göre bölgesel HBsAg prevalans oranları ise Batı bölgelerde %3.47, İç Anadolu'da %4.86, Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da %6.72 olarak belirtilmiştir (83). Konya'da 1999 yılında 2 ay-17 yaş arasında toplam 460 olgu üzerinde retrospektif olarak yapılan bir çalışmada; HBsAg seropozitifliği %0.65, anti-HBs seropozitifliği %1.30; anti-HBc seropozitifliği %2.39'du (84). Afyonkarahisar'da 2004 yılında yatılı okulda kalan öğrencilerde yapılan bir çalışmada, HBsAg seropozitifliği %8,3'dü (85). Malatya'da 2004-2005 yılları arasında çocuklarda yapılan bir çalışmada, anti-HBs seropozitifliği 0-6 yaş grubunda %64.4, 7-16 yaş grubunda %36.8; Anti-HBc düzeyi 0-6 yaş grubunda %1.5, 7-16 yaş grubunda %9.2 olarak belirtildi. 0-6 yaş grubunda anti-HBs düzeyinin yüksek tespit edilmesi Ulusal aşılama programının Malatya'da başarılı olduğunun göstergesi olarak kabul edilmiştir (86). İstanbul'da 2007 yılında çocuklarda prospektif yapılan bir çalışmada, yaş gruplarına göre anti-HBs seropozitifliği 9 ay-3 yaş arası %90.4; 3-5 yaş arası %89.5; 5-8 yaş arası %73 olarak belirtildi. Vakaların %1'inde HBsAg pozitifdi (87). Aypak ve ark., Ankara'da 2010-11 yılında retrospektif olarak hastaneye başvuran, 2-12 yaş arasında toplam 530 çocuğun hastane kayıtlarını incelediler. Bu çalışmada çocukların %66.4'ünün anti-HBs düzeyi  $\geq 10$  mIU/mL üzerinde bulundu (88).

Bizim çalışmamızda; HBsAg seropozitifliği %0.4, anti-HBc seropozitifliği %0.2, anti-HBs seropozitifliği %70.5 olarak tespit edildi. Anti-HBs seropozitifliği 1999 doğumlu öğrencilerde %90.5, 2003 doğumlularda ise %51.6 olarak saptandı. Daha önce literatürde yayınlanan birçok çalışmada ülkemizde HBsAg pozitifliği %1.2-10.6 olarak bildirilmesine rağmen, çalışmamızda saptanan oran ülke genelinde bildirilen oranın da altındadır (45). Ülkemizde aşılamanın başlangıç yıllarında doğmuş olan çocukların aşılama sırasında aksaklıklar ve eksik aşılama olabileceği düşüncesiyle Sağlık Bakanlığı tarafından ilköğretim ve lise öğrencilerine yönelik olarak hepatit B yakalama (catch-up) aşı uygulamaları

yapılmıştır (45). 1999 doğumlu çocuklara Sağlık Bakanlığı'nın hepatit B yakalama (catch-up) aşısı uygulamaları çerçevesinde 2007-2008 yıllarında ek 3 doz aşısı uygulanmıştır. Çalışmamızda aşılanmanın ilk yılındaki anti-HBs seropozitifliği oranının beşinci yıla göre daha yüksek çıkması, 1999 doğumlu çocuklara catch-up aşısı uygulaması yapılmasına bağlı olabileceğini düşündürdü. Hepatit B aşısı yapılmasına rağmen iki çocukta anti-HBc'nin pozitif olması bu çocukların annelerinde taşıyıcılık olabileceğini ya da hepatit B virüsünün kaçak mutantlarına bağlı olabileceğini düşündürdü. Ülkemizde çocuklarla ilgili olarak yapılmış çalışmalarda özellikle kitlesel HBV aşılması öncesi dönemde HBsAg pozitifliğinin yüksek olduğu, ancak yaygın aşılama programının başlamasıyla birlikte bu oranların belirgin şekilde azaldığı dikkat çekmektedir. Bununla birlikte HBsAg seropozitifliğin yüksek olduğu ve aşılama oranlarının nisbeten daha düşük olduğu bölgelerde sorun halen devam etmektedir.

Yüksek gelirli bölgelerde (Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda, Kanada, Amerika Birleşik Devletleri, Japonya, Kore Cumhuriyeti ve Singapur), HAV endemisite düzeyleri çok düşüktür ve erişkinler duyarlı iken, düşük gelirli bölgelerde (alt gruplar, Sahra Afrikası ve Güney Asya'nın bazı bölümleri) yüksek endemisite düzeyleri vardır ve ergen ve erişkinler neredeyse hiç duyarlı değildir ve çoğu orta gelirli bölgelerde ise orta ve düşük endemisite seviyelerinin karışımı vardır. HAV enfeksiyonu açısından düşük endemikliğin yaşandığı gelişmiş ülkelerde duyarlı bireylerin aşılamaları genişletilerek HAV'a bağlı gelişebilecek morbidite ve mortalitelerin azaltılması gerektiği savunuldu (89).

İran'da yapılan bir metaanalizde, çeşitli yaş gruplarından toplam 11857 kişinin kayıtları retrospektif olarak incelendiğinde, ortalama HAV seroprevalansı %51 iken, bu oran 20 yaş altında %32, 20-30 yaş arası %50, 30 yaş üstü %67 olarak belirtildi. Yıllara göre azalan HAV enfeksiyonuna karşı duyarlı bireylerin aşılanması ve çevre şartlarının daha da iyileştirilmesi vurgulandı (90).

Kore'de 1993-1996 yılları arasında, 20 yaş altı toplam 334 çocukta yapılan bir araştırmada anti-HAV seropozitifliği; 1 yaş altında %27.3; 1-4 yaş ve 5-9 yaş grubunda %.0, 10-14 yaş grubunda %2.9; 15-19 yaş grubunda ise %15 olarak belirtilmiştir. 1 yaş altı gruptaki seropozitifliğin yüksek olmasının anneden geçen

antikorlara bağı olabileceğini ve 1-14 yaş grubunda anti-HAV seropozitifliğinin düşük olmasını ise Kore'nin gelişmişlik düzeyine ve aşılamanın başarılı olmasına bağlamışlardır (91). Zhang ve ark.'nın Çin'de toplam 4830 çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada HAV IgG seropozitifliği %99,75'dir (92).

Ülkemizde HAV enfeksiyonu seropozitifliği ile ilgili yapılan çalışmalarda bölgelere ve bazen aynı il içindeki farklı yerleşim alanlarına göre değişiklik göstermektedir. 2005 yılından günümüze kadar Sağlık Bakanlığında yapılan akut HAV bildirimlerinde; HAV ile karşılaşmanın küçük yaşlarda olduğu, anneden geçen maternal antikolar nedeniyle sıfır yaş grubunda çok nadir olduğu, 1-4 yaş grubundan itibaren bildirimlerin artış gösterdiği belirtilmiştir. En yüksek olgu sayısı sırasıyla 5-9 yaş, 10-14 yaş, 1-4 yaş ve 15-19 yaş grubunda izlenmektedir (14). Ülkemizde geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda saptanan yüksek HAV seropozitiflikleri son yıllarda özellikle batı bölgelerinde belirgin olmak üzere farklılık göstermektedir. Beş farklı coğrafi bölgeden seçilen 0-91 yaş arası 1173 kişide anti-HAV İgG seropozitifliği %64,4 olarak saptanmıştır. Bölgelere göre dağılım değerlendirildiğinde Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde 5-9 yaş arasında %80'in üzerinde, 14 yaş üzerinde %90'ın üzerinde pozitiflik saptandığı, Orta ve Batı Anadolu bölgelerinde ise 5-9 yaşta %50'den düşük olduğu ve bu bölgelerde seropozitifliğin %80'in altında olduğu bildirilmiştir (14). Yine 1998 yılında yapılan ve dokuz farklı bölgeden serum örnekleri toplanarak gerçekleştirilen bir saha çalışmasında 30 yaş altı 4462 kişide toplam seropozitiflik %71.3 iken bir yaşta %4.7 olduğu, 25-29 yaş arasında ise %91.1'e ulaştığı belirlenmiştir. Seropozitifliğin yaşla arttığı bu çalışmaya göre ülkemizde çocukların %50'sinin 10 yaşına kadar HAV ile karşılaştığı belirlenmiştir (14).

Erzurum'da 1998 yılında yapılan bir çalışmada 30 yaş altı 450 kişide HAV İgG seropozitifliği %87.1 olarak saptanmıştır (93). Antalya'da 1996-1997 yıllarında 1-11 yaş arası toplam 338 çocukla yapılan araştırmada, anti-HAV seropozitifliği %33.1'dir. Anti-HAV seropozitiflik oranı okul öncesi dönemdeki çocuklarda %19.9, okul çocuklarında ise %43.9 olarak saptandı (94). Adana'da 1998 yılında 2-16 yaş arası toplam 711 çocuk üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada, anti-HAV seropozitifliği %44.4 bulundu. Bu çalışmada da küçük



yaştaki çocuklarda seropozitiflik anlamlı oranda düşük saptandı (95). Ankara'da 2003 yılında 6 ay-17 yaş arası toplam 544 çocukta ortalama seropozitiflik %41.2 olarak saptandı. Bu çalışmada da yaş ilerledikçe seropozitiflik oranının arttığı belirtildi (96). Afyonkarahisar'da 2012-2013 yıllarında çeşitli yaş gruplarından toplam 1458 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, anti-HAV seropozitifliği 0-6 yaş grubunda %53.62, 13-18 yaş grubunda ise %66.42 olarak belirtildi (97). Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalara benzer şekilde Anti-HAV seropozitifliğinin yaş ile birlikte arttığı saptandı. HAV seropozitiflik oranının ileri yaşta artması, bölgemizdeki geçmiş yıllara göre sanitasyon ve hijyen şartlarının iyileştiği olarak düşünüldü.

Dünyada HCV enfeksiyonu prevalansı yaklaşık %2.2-3 arasında tahmin edilmektedir. Bu da dünyada yaklaşık 130 ila 170 milyon kişinin HCV pozitif olduğunu gösterir. En düşük prevalans İngiltere ve İskandinav ülkelerinden (%1'in altında), en yüksek prevalans ise Mısır'dan (%15-20) bildirilmiştir. Ülkemiz dünya haritasında prevalansı %1-1.9 arasında olan ülkeler içinde yer almaktadır (98). Dünya üzerinde çocukluk yaş grubunda anti-HCV pozitifliği açısından bazı ülkelerde oranlar şöyledir: Tayvan'da (2008) yerli çocuklarda %0.3, Pakistan'da %2.1 (2009), Afganistan'da 1-6 yaş grubunda %0.0, 6-15 yaş grubunda %1.2 (2014); olarak bulunmuştur (99,100).

Ülkemizde tüm dünyada olduğu gibi HCV yaygınlığı daha çok kan donörlerinde ve derneklerin yaptığı toplum taramalarıyla araştırılmaktadır. Ülkemizde 2000-2006 yılları arasında farklı merkezlerdeki donör taramalarından elde edilen anti-HCV pozitiflik oranı ortalama %0.54'tür. Bu verilere bakıldığında donörlerde antiHCV pozitiflik oranı %1'in üzerinde olan iller Afyon, Düzce, Erzurum, Manisa ve Samsun'dur (98). Türk Kızılay'ı Kan Merkezinin 2008-2012 yılları arasında asker ve sivil donörlerden topladığı, 5.011.701 ünite kanda yaptığı araştırmada anti-HCV seropozitifliği %0.03 olarak bildirildi (101).

Ülkemizde çeşitli şehirlerde çocukluk yaş grubunda yapılan bazı çalışmalarda anti-HCV pozitiflik oranları şöyledir; Adana'da 10 yaş üstü çocuklarda %0.7, Ankara'da 11-15 yaş çocuklarda %1.4, Elazığ'da 7-14 yaş çocuklarda %0.0, Malatya'da 0-12 yaş çocuklarda %1.2, Eskişehir'de 0-18 yaş

çocuklarda %0.9, Erzurum'da 2-12 yaş çocuklarda %0.5 bulunmuştur (4). Diyarbakır'da 2005-2008 yıllarında retrospektif olarak 0-14 yaş grubunda toplam 10.391 çocukta yapılan çalışmada Anti-HCV seropozitifliği %0.5'dir. (102). Van'da 2008 yılında toplam 4000 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada 0-11 yaş grubunda anti-HCV seropozitifliği %1.3'dir (103). Sivas'ta 2008 yılında 7 yaşında toplam 607 olgu üzerinde yapılan kesitsel bir çalışmada anti-HCV oranı %0.16'dır (4). Bizim çalışmamızda 13 yaşında anti-HCV seropozitifliği %0.7, 17 yaşında %0.5 olarak saptandı. Çalışma sonuçlarımız literatürdeki diğer sonuçlarla benzer saptandı.

Jun Yan ve ark. tarafından Japonya'da, 2010-2011 yılında yaptıkları bir çalışmada katılımcılar kan transfüzyonu, ilaç. kullanımı, dövme yaptırma ve aile öykülerinde karaciğer hastalığı olup olmaması açısından değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Sadece geçirilmiş ameliyat öyküsü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (104). Ayvaz ve ark.'nın Sivas'ta yaptıkları çalışmada, ise katılımcıların %39,3'ünde diş tedavisi, %19,9'unda ailede sarılık, %19,4'ünde geçirilmiş operasyon ve %8,8'inde kan nakli öyküsü olduğu belirtilmişti (4). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar tespit edildi.

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Çalışmaya alınan 803 öğrencinin 454'ü (%56) kız, 349'u (%44) erkekti.
2. 13 ve 17 yaş grubunda olan öğrenciler piercing, küpe ve hızma yaptırma ve enjeksiyon yaptırma açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiki olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,003$ ,  $p < 0,05$ ).
3. Tüm yaş gruplarında HBsAg seropozitifliği %0.4, anti-HBs seropozitifliği %70.5, anti-HBc seropozitifliği %0.2, anti-HAV IgG seropozitifliği %16.8 ve anti-HCV seropozitifliği %0.6 olarak saptandı. Bölgemizin sosyoekonomik düzeyinin çok yüksek olmamasına rağmen çalışma sonuçlarımız diğer bölgelerle karşılaştırıldığında beklenenden düşüktür.
4. Anti-HBs pozitifliği 17 yaşındaki öğrencilerde %90,5, 13 yaşındaki öğrencilerde ise %51,6 olarak saptandı. Bağışıklanma düzeyindeki farkın 1999 doğumlu çocuklara Sağlık Bakanlığının hepatit B yakalama (catch-up) aşı uygulamaları çerçevesinde 2007-2008 yıllarında ek 3 doz aşı uygulamasına bağlı olduğu düşünüldü.
5. Hepatit B enfeksiyonunun morbidite ve mortalitesi düşünüldüğünde bağışıklanmanın yüksek oranda sağlanması gerekir. Rutin aşılması yapılmış ancak koruyuculuğu sağlanamamış çocukların rapel doz aşılarının yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.
6. Hepatit A enfeksiyonu geçirme durumları 13 yaş çocuklarda 17 yaş çocuklara göre daha düşük oranda saptandı. Afyonkarahisar'da daha önceki yıllarda yapılan HAV seroprevalans çalışmaları da göz önünde bulundurulursa son 10 yılda sanitasyon ve hijyen açısından gelişim sağlandığını düşünebiliriz.
7. Hepatit A seronegatif çocukların ileri yaşlarda geçirebilecekleri ve ciddi seyredabilen HAV enfeksiyonu açısından bağışıklanma durumlarının sağlanması gerektiğini önermekteyiz.

8. Son olarak; viral hepatitler Dünya’da ve Türkiye’de sıklığı gittikçe artan morbidite ve mortalitesi yüksek olan hastalıklar olduğu için bu konuda toplum bilinçlendirilmeli, bağışıklanmaya katılım oranları artırılmalı, savaş, doğal afetler vs. gibi nedenlerle ÷lkemize g÷ç eden insanların bağışıklanması mutlaka sağlanmalıdır.



## 7. ÖZET

Viral hepatit enfeksiyonları tüm dünyada ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu yüzden özellikle viral hepatit B' ye karşı koruyuculuk önem arz etmektedir. Bilindiği üzere ülkemizde Hepatit B aşısı 1998 yılında rutin çocuk aşılama programına girmiştir. Çalışmamızda Afyonkarahisar'da 1999 ve 2003 doğumlu öğrencilerde hepatit B aşısının immünizasyonu değerlendirildi. Çalışmamız, ülkemizde yapılan ilk aşuların etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışma olması açısından dikkat çekicidir. Ayrıca çalışmamızda Hepatit A ve Hepatit C enfeksiyonlarının seroprevalansları da değerlendirildi.

Yöntem olarak kesitsel-analitik olarak yapılan araştırmanın örneklemini 2016 yılında Afyonkarahisar Merkez okullarında okuyan toplam 803 öğrenci oluşturdu. Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllü öğrencilere sosyo-demografik özellikler, hepatit B'nin bulaşma yolları ve aşı ile ilgili bilgi düzeyini ölçen 17 sorunun yer aldığı anket formu uygulandı ve bir tüp venöz kan alındı. Alınan kan numunesinden HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG, anti-HAV ve anti-HCV düzeyleri CMIA (kemiluminesan mikropartikül immunolojik) test yöntemiyle çalışıldı. Anti-Hbs>10 mIU seropozitif, Anti-Hbs>100mIU ise yüksek seropozitif olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde, tanımlayıcı istatistikler,ki kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  kabul edildi. İstatistik analizi için SPSS 18.0 programı kullanıldı.

Çalışmamıza katılan 803 öğrencinin %56'sı (n=454) kız, %44'ü (n=349) erkekti. Çalışmaya katılan öğrencilerin %70,5'inde (321 kız, 245 erkek) Anti-Hbs pozitif (>10 mIU) olarak belirlendi. Seropozitif olan öğrencilerin Anti HBs değer ortalaması 198,8 mIU/mL (kızlarda 206,2 mIU/mL, erkeklerde 189,2 mIU/mL) olarak belirlendi. 1999 doğumlularda Anti-Hbs pozitifliği %90,5; 2003 doğumlularda Anti-Hbs pozitifliği %51,6 bulundu. Çalışmamızda HbsAg pozitifliği %0,4 (n=4) bulunurken, anti-HBc İgG pozitifliği %0,2 (n=2) saptandı. Anti-HAV seropozitifliği, 13 yaş okul çocuklarında %9,2 iken 17 yaş okul çocuklarında %24,9 olarak saptandı. Anti-HCV seropozitifliği 13 yaşında %0,7; 17 yaşında %0,5 olarak saptandı.

Sonuç olarak; Hepatit B aşısının rutin aşı takvimine girdiği ilk yıl sağladığı immünizasyon başarısı 5 yıl sonraki başarıdan daha yüksek saptandı. HAV enfeksiyonu açısından 5 yıllık süreçte hastalığı geçirme oranının çocuklarda azaldığı görüldü. Afyonkarahisar, HCV enfeksiyonu açısından düşük endemik bölge olarak değerlendirildi.

## 8. SUMMARY

### EFFICACY OF HEPATITIS B VACCINE IN 13 AND 17 YEARS OLD SCHOOL-CHILDREN, INVESTIGATION OF HEPATITIS A AND HEPATITIS C SEROLOGIES

Viral hepatitis infections are a major public health problem all over the world and especially in developing countries. Therefore, protection against viral hepatitis B is very important. As is known, hepatitis B vaccine entered the routine child immunization program in 1998 in Turkey. In our study, immunization of hepatitis B vaccine was evaluated in students who were born in 1999 and 2003 in Afyonkarahisar. Our study is remarkable in that it is a study in which the effectiveness of the first vaccinations in Turkey was determined. In addition, the seroprevalences of Hepatitis A and Hepatitis C infections were also determined.

This study was performed with a cross-analytical method. The sample was the 803 students studying in Central Schools of Afyonkarahisar in 2016. The questionnaire forms including the 17 questions measuring socio-demographic characteristics, hepatitis B transmission routes and vaccine knowledge levels. Survey forms were given to volunteer students by hand and collected. After that, a tube venous blood was collected. HBsAg, anti-HBs, anti-HBc IgG, anti-HAV and anti-HCV levels were studied by CMIA (chemiluminescent microparticle immunological) test method. Anti-HBs > 10 mIU was seropositive and Anti-HBs > 100 mIU was considered as high seropositive. In statistical analyses, descriptive statistics, chi-square test were used. Significance level was accepted as  $p < 0.05$ . The data analysis was carried out with the SPSS 18.0 program.

In this study, 56% (n= 454) female and 44% (n= 349) of the 803 students participated. Anti-Hbs positive (> 10 mIU/mL) was detected in 70.5% (321 female, 245 male) of the students participating in the study. The mean value of Anti HBs among the seropositive students was determined as 198,8 mIU/mL (206,2 mIU/mL in female, 189,2 mIU/mL in male). Anti-Hbs positivity was found to be 90.5% at birth in 1999; Anti-Hbs positivity was found at 51.6% in 2003 births. In our study, HbsAg positivity was 0.4% (n= 4) while anti-HBc IgG positivity was 0.2% (n= 2). Anti-HAV seropositivity was 9.2% in 13 year old school children and 24.9% in 17 years old school children. Anti-HCV seropositivity was 0.7% at 13 years; At the age of 17, it was 0.5%.

As a result; The first year of hepatitis B vaccine immunization was higher than 5 years later. HAV infection decreased during five years. Afyonkarahisar was evaluated as a low endemic area for HCV infection.

## 9.KAYNAKLAR

1. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. J Hepatol 2003; 39: 64-9.
2. Akhan S, Aynioğlu A, Çağatay A, Gonen İ, Gunal Ö, Kaynar T ve ark. Kronik Hepatit B Virusu İnfeksiyonunun Yonetimi: Turk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu . Klimik Dergisi 2014; 27(Özel Sayı 1): 2-18.
3. Badur S. Hepatit B enfeksiyonları: epidemiyoloji ve aşı. Klinik Gelişim Dergisi 2005; 18: 32-43
4. Ayvaz A, Nur N, Engin A, Çetinkaya S, Sivas il merkezinde yaşıyan ilkokul birinci sınıf öğrencisi çocuklarda hepatit B ve hepatit C yaygınlığı, Türk Ped Arş 2010; 45: 132-136.
5. Tosun S. Viral Hepatitlerin Ülkemizdeki Değişen Epidemiyolojisi. ANKEM Derg 2013;27(Ek 2):128-134 )
6. Fiore, A.E. Hepatitis A transmitted by food. Clinical and Infectious Diseases 2004; 38: 705-715.
7. Cuthbert JA. Hepatitis A: Old and New, Clinical Microbiology Reviews, Jan. 2001, p. 38–58.
8. Yong HT, Son R.Hepatitis A virus – a general overview, International Food Research Journal 2009; 16: 455-467.
9. Petrignani M, Hams M, Verhoef L, Van Hunen R, Swaan C, Van Steenberg J et al. Update: A foodborne outbreak of hepatitis A in the Netherlands related to semi-dried tomatoes in oil, Euro Surveill 2010;15: pii 19572
10. Türker K, Balcı E, Batı S, Hasçuhadar M, Savaş E, Hepatit A Enfeksiyonunun Değişen Epidemiyolojisi, Türk Mikrobiyol Cem Derg 2011; 41(4):143-148.
11. Kara İH, Akut Viral Hepatit A, Türk Aile Hek Derg 2007; 11(4): 177-184.

12. T.C. Sağlık Bakanlığı - Bulaşıcı Hastalıkların ihbarı ve Bildirim Sistemi. Standart Tanı, Sürveyans Ve Laboratuvar Rehberi-2004.
13. Yoldaş Ö, Bulut A, Altındiş M, Hepatit A Enfeksiyonlarında Güncel Yaklaşım, Viral Hepatit Dergisi 2012; 18(3): 81-6.
14. Tosun S. Hepatit A virüs enfeksiyonu. Tabak F, Balık İ editörler. Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2013. p.215-246.
15. Ching KZ, Nakano T, Chapman LE, Demby A, Robertson BH, Genetic characterization of wild-type genotype VII hepatitis A virus, J Gen Virol, 2002; 83: 53-60.
16. Howard CR. Hepatitis viruses: A Pandora's box?, Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2002; 17: s464 - s467
17. Michelle Lai, Sanjiv Chopra, Hepatitis A virus infecton in adults: An overview, Uptodate, 2016.
18. Elisabetta Franco, Cristina Meleleo, Laura Serino, Debora Sorbara, Laura Zaratti. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries, World J Hepatol 2012 March 27; 4(3): 68-73
19. Wasley A, Fiore A, Bell BP. Hepatitis A in the era of vaccination. Epidemiol Rev 2006; 28: 101-111.
20. Kaman A, Oz FN, Tanir G, Metin O, Aydin Teke T, Gayretli Aydin ZG et al. A Case of Pleural Effusion and Ascites Associated with Hepatitis A, J Pediatr Inf 2015; 9: 000-000
21. Peetermans J, Production, quality control and characterization of an inactivated hepatitis A vaccine, Vaccine 1992; 17: 99-101.
22. McMahon BJ, Williams J, Bulkow J, Bell, Beth P, Susan RN, Anthony E, et al. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in Alaska Native children and native and non-native adults, J Infect Dis 1995; 171: 676-679.



23. Alabaz D, Aksaray N, Alhan E, Akgun Y et al. Decline of maternal hepatitis A antibodies during the first 2 years of life in infants born in Turkey, *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73(2): 457-459.
24. Van Herck K, Van Damme P, Inactivated hepatitis A vaccine-induced antibodies: Follow-up and estimates of long-term persistence, *J Med Virol* 2001; 63: 1-7.
25. Avcı HH, Selçuk EB, Pehlivan E, Elbe H. Türkiye’de Yeni Bir Aşı Uygulaması: Hepatit A, *Euras J Fam Med* 2014; 3(1):9-14.
26. Eng-Kiong Teo, Anna SF Lok, Epidemiology, transmission, and prevention of hepatitis B virus infection. Uptodate, Oct 31, 2016.
27. World Health Organization 2012, Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection. Framework for Global Action. WHO/HSE/PED/HIP/GHP 2012.1.
28. Seeger C, Mason WS, Hepatitis B biology, *Microbiol Mol Biol Rev*, 2000; 64: 51-68.
29. Beck J, Nassal M. Hepatitis B virus replication, *World J Gastroenterol* 2007; 13(1): 48-64.
30. Wang GH, Seeger C. Novel mechanism for reverse transcription in hepatitis B viruses. *J Virol* 1993;67:6507-6512.
31. Block TM, Guo H, Guo JT. Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. *Clin Liver Dis* 2007;11:685-706.
32. Boesecke C, Wasmuth JC, Hepatitis B, *Hepatology* 2013; 34-43
33. McMahon BJ. Natural history of chronic hepatitis B - clinical implications. *Medscape J Med*.2008;10(4):91.
34. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-1129.

35. Webster GJ, Reignat S, Maini MK, Whalley SA, Ogg GS, King A et al. Incubation phase of acute hepatitis B in man: dynamic of cellular immune mechanisms. *Hepatology* 2000;32:1117-1124
36. Guidotti LG, Ishikawa T, Hobbs MV, Matzke B, Schreiber R, Chisari FV. Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes. *Immunity* 1996;4:25-36.
37. Yamazhan T. HBV Enfeksiyonunda Klinik Tablolar, Edit. Kandemir Ö, Danalıoğlu A, Hepatit B'den Hepatit D'ye Hep Güncel, 2015; 52-57.
38. İnan D. Hepatit B Enfeksiyonunda Tanı, Edit. Kandemir Ö, Danalıoğlu A, Hepatit B'den Hepatit D'ye Hep Güncel, 2015; 58-63.
39. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 45(2):507-539.
40. Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017
41. Güçlü E ve ark. Hepatit B Enfeksiyonu ve Korunma, *Konuralp Tıp Dergisi* 2012;4(2):54-58
42. Jindal A, Kumar M, Sarin SK. Management of acute hepatitis B and reactivation of hepatitis B. *Liver Int.* 2013 Feb;33 Suppl 1: 164-75.
43. Kara İH. Akut viral hepatit B, *Türk Aile Hek Derg* 2008; 12(1): 39-43.
44. Tosun S. Hepatit B aşılması ve ülkemizde hepatit aşılama sonuçları. Tabak F, Balık İ editörler. *Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2013. p.413-39.*
45. Tosun S. Türkiye'de Viral Hepatit B Epidemiyolojisi Yayınlarının Metaanalizi. Tabak F, Balık İ editörler. *Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2013. p.27-80*
46. Boesecke C, Wasmuth JC, Hepatitis C, Editors Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer *Hepatology – A clinical textbook Eighth Edition, 2017: 3; 55-67.*

47. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014 Nov; 61(1 Suppl): 45-57.
48. Aksoy A, Türk Kızılayı Kan Hizmetleri Genel Müdürlüğü, yayınlanmamış veri, alınma tarihi Kasım 2012
49. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon, Türk Nefroloji Derneği Yayınları 2010.
50. Baysal B, Kaya Ş, İnalcan M, Bir eğitim araştırma hastanesi personeline HBV, HCV ve HIV seroprevalansı, XI.Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu, Antalya, Sempozyum Kitabı, 2012; s.39.
51. Sonmez M, Bektas O, Yilmaz M, Durmus A, Akdogan E, Topbas M et al. The relation of lymphoma and hepatitis B virüs/hepatitis C virüs infections in the region of East Black Sea, Turkey, *Tumori* 2007, 93:536-9.
52. Arsu G, Köseli D, Yamazhan T, Ertem E, Gökengin D, Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Polikliniğine başvuran hastaların değerlendirilmesi, I.Ulusal Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Sempozyumu, Aydın, Sempozyum Kitabı, 2004; s.97.
53. Aykın N, Çevik FÇ, Demirtürk N, Demirdal T, Orhan S, HCV-RNA pozitif olguların cinsel eşlerinde anti-HCV pozitifliği, VIII.Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu, Antalya, Kongre Kitabı, 2006, s.128.
54. Köşe Ş, Gül S, Tatar B, Göl B, Gebelerde viral hepatit seroprevalans çalışması, Türkiye EKMUD Kongresi, İstanbul, Kongre Kitabı, 2012, s.259.
55. Yegane-Tosun S, Kasırğa E, Ertan P, Atman Ü, Yetiştirme Yurdu öğrencileri ve zihinsel engelliler okulu öğrencilerinde HCV prevalansı, X.Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Antalya, Kongre Kitabı, 2001, s.348.
56. Kupfer B. HCV – *Virology, Hepatology* 2010; 61-82.

57. Franciscus A, HCV Genotype, Quasispecies & Subtype, HCSP Version 2.1, June 2016.
58. Ozer TT, Berktaş M, Yaman G, Erkoç R, Distribution of Hepatitis C Virus genotypes in patients with chronic Hepatitis C infection in Eastern Turkey, Biomedical Research 2015; 26 (4): 697-701.
59. Zaltron S, Spinetti A, Biasi L, Baiguera C, Castelli F. Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance. BMC Infect Dis 2012; 12 Suppl 2: S2 [PMID: 23173556 DOI: 10.1186 /1471-2334-12-S2-S2
60. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011; 55: 245-264.
61. Van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. AIDS 2010; 24: 1799-1812.
62. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, Rosenthal P, Schwarz KB. NASPGHAN practice guidelines: Diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:838-855
63. Indolfi G, Nesi A, Resti M. Intrafamilial transmission of hepatitis C virüs, Journal of Medical Virology, 2013; 85: 608–614.
64. Bahçecioglu İH. Hepatit C Enfeksiyonunda Bulaşma Yolları, Edit. Kandemir Ö, Danalıoğlu A, Hepatit B'den Hepatit D'ye Hep Güncel, 2015; 126-132.
65. Coşkun Ö. Savaşçı Ü. Hepatit C Virüs Enfeksiyonunun Patogenezi ve Doğal Seyri, TAF Preventive Medicine Bulletin, 2012: 11(4)
66. Richard K. Sterling, Melissa J. Contos, The Clinical Spectrum of Hepatitis C Virus in HIV Coinfection, Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2003; Vol. 32, No. 1, 30-37.

67. Recommendations for the Identification of Chronic Hepatitis C Virus Infection Among Persons Born During 1945–1965, *MMWR*, August 17, 2012; Vol. 61, No. 4.
68. Seeff LB, Natural history of chronic hepatitis C, *Hepatology* 2002; 36: S35-S46.
69. Kara İH. Akut viral hepatit C, *Türk Aile Hek Derg* 2008; 12(2): 89-94
70. Medina J, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Hepatitis C virus-related extra-hepatic disease--aetiopathogenesis and management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20(2):129-41.
71. Demir M. HCV Enfeksiyonu Tanısında Kullanılan Testler, Edit. Kandemir Ö, Danalıoğlu A, *Hepatit B'den Hepatit D'ye Hep Güncel*, 2015; 151-155.
72. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015; 63:199-236.
73. Torresi J, Johnson D, Wedemeyer H. Progress in the development of preventative and therapeutic vaccines for hepatitis C virus. *J Hepatology* 2011.
74. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol.* 2017 Jan;66(1):153-194.
75. Van Herck K. Prevention of viral hepatitis (B and C) reassessed, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2008: Vol. 22, No. 6, pp. 1009–1029.
76. Davaalkham D, Ojima T, Nymadawa P, Tsend N, Lkhagvasuren T, Wiersma S et al, Seroepidemiology of hepatitis B virus infection among children in Mongolia: Results of a nationwide survey, *Ped Inter* 2007 49: 368-374.
77. Xiao J, Zhang J, Wu C, Shao X, Peng G, Peng Z et al. Impact of hepatitis B vaccination among children in Guangdong Province, China, *International Journal of Infectious Diseases* 16 (2012) e692–e696.

78. McMahon BJ, Dentinger C, Bruden D, Zanis C, Peters H, Hurlburt D et al., Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow-up, *Ann Intern Med*, 142: 333 -41.
79. Van Damme P, Moiseeva A, Marichev I, Kervyn AD, Booy R, Kuriyakose S et al. Five years follow-up following two or three doses of a hepatitis B vaccine in adolescents aged 11-15 years: a randomised controlled study, *BMC Infectious Diseases* 2010, 10:357.
80. Tosun S. Türkiye’de Viral Hepatit B Epidemiyolojisi Yayınlarının Metaanalizi. Tabak F, Balık İ editörler. *Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2013. p.27-80)*
81. Maral I, Özkan S, Beyazova U, Bumin MA, Dört yaş ve altı çocuklarda hepatit B seroprevalansı, 19-23 Mayıs 1999 Ankara’da XXXV. Ulusal Pediatri Kongresi’nde bildiri olarak sunulmuştur.
82. Altan H, Demirtaş S, Taş D, Budakoğlu İİ, Ankara’da Bir Devlet Hastanesine Başvuran Çocuklarda Hepatit B Seroprevalansının Belirlenmesi, *Ankara Med J*, 2017; (1):1- 8.
83. Toy M, Onder FO, Wörmann T, Bozdayi AM, Schalm SW, Borsboom GJ et al. Age and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review, *BMC Infectious Diseases* 2011, 11:337.
84. Atabek ME, Ural O, Çoban H, Atabek MN, Karaeren Z, Aydın K ve ark., Konya yöresindeki çocuklarda hepatit B ve C seroprevalansı, *Genel Tıp Dergisi*, 2000; 10:3.
85. Demirtürk N. Demirdal T, Altındiş M. Aktepe OC. Yatılı okullarda hepatit B ve C enfeksiyonları: bir okul taramasının sonuçları, *Klimik Dergisi*, 2004; 17(3): 191-192

86. Özen M, Yoloğlu S, Işık Y, Yetkin G, Turgut Özal Tıp Merkezi'ne başvuran 0-16 yaş grubu çocuklarda AntiHBs seropozitifliği, Türk Pediatri Arşivi 2006; 41: 31- 35.
87. Nalbantoğlu B. ve ark. Dokuz Ay - 8 Yaş Arası Çocuklarda Hepatit B Seroprevalansı ve Aşılama Durumları, Çocuk Dergisi, 2010; 10(3):116-121.
88. Aypak C, Yuce A, Yikilkan H, Gorpelioglu S, Persistence of protection of hepatitis B vaccine and response, to booster immunization in 2- to 12-year-old children, Eur J Pediatr, 2012; 171:1761–1766.
89. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. Vaccine. 2010 Sep 24;28(41):6653-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.08.037. Epub 2010 Aug 17.
90. Farajzadegan Z, Hoseini SG, Kelishadi R, Jamshidi F, Nokhodian Z, Noori R et al. Systematic review and meta-analysis on the age-specific seroprevalence of hepatitis A in Iran, J Res Med Sci. 2014 Mar;19(Suppl 1):S56-63.
91. Sohn YM, Rho HO, Park MS, Choi BY, Ki M, Jang W. The Changing Epidemiology of Hepatitis A in Children and the consideration of active immunization in Korea, Yonsei Medical Journal 2000: 41; 34-39.
92. Zhang ZB, Xue ZX, Han ZG, Yang QY, Zheng XR, Zulipikaer T, Wang M. Status of seroepidemiology of hepatitis A, B and C in primary and middle school students in Shufu county, Xinjiang Uygur Autonomous Region of China. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2016, 10;37(12):1592-95.
93. Vancelik S, Guraksin A, Alp H. Hepatitis A seroepidemiology in Eastern of Turkey, East Afr Med J. 2006, Feb;83(2):86-90.
94. Colak D, Ogunc D, Gunseren F, Velipasaoglu S, Aktekin MR, Gultekin M. Seroprevalence of antibodies to hepatitis A and E viruses in pediatric age groups in Turkey, Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica, 2002: 49 (1), pp. 93–97.

95. Yapicioglu H, Alhan E, Yildizdas D, Yaman A, Bozdemir N. Prevalence of Hepatitis A in Children and Adolescents in Adana, Turkey, *Indian Pediatrics* 2002; 39:936-941.
96. Tanir G, Kiliçarslan F, Gol N, Arslan Z, Age-specific seroprevalence and associated risk factors for hepatitis a in children in Ankara, Turkey, *Journal of Ankara Medical School*, 2003; vol 25, no 2, S:81-88.
97. Aşçı Z, Akgün S, Keşli R, Demirtürk N, Afyonkarahisar ilinde farklı yaş gruplarında hepatit A seroprevalansı, *Göztepe Tıp Dergisi*, 2014; 29(2):94-98.
98. Barut HŞ, Günal Ö, Dünyada ve Ülkemizde Hepatit C Epidemiyolojisi, *Klimik Dergisi* 2009; 22(2): 38-43.
99. Wu TC, Chuang WL, Dai CY, et al. Hepatitis C virus infection among children in aboriginal areas in Taiwan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008; 102: 935-8.
100. Ali SA, Donahue RM, Qureshi H, Vermund SH. Hepatitis B and hepatitis C in Pakistan: prevalence and risk factors. *Int J Infect Dis* 2009; 13: 9-19.
101. Mıstık R. Hepatit C virüs enfeksiyonunun epidemiyolojisi. Tabak F, Balık İ editörler. *Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2013. p.215-246.*
102. Kangin M, Turhanoglu M, Gulsun S, Cakabay B, Seroprevalence of Hepatitis B and C among Children in Endemic Areas of Turkey, *Hepatitis Monthly* 2010; 10(1): 36-41.
103. Kurtoglu MG, Bozkurt H, Bayram Y, Kesli R, Berktas M, Distribution of Hepatitis C prevalence in individuals according to their age level in Eastern Turkey, *Letters to the Editor*, 2008.
104. J.Yan et al. Hepatitis A, B, C and E virus markers in Chinese residing in Tokyo, Japan *Hepatology Research* 2012; 42: 974–981.



## 10.EKLER

### ANKET

1. Okulunuzun adı:
2. Sınıf ve Şubeniz :
3. Doğum tarihiniz:
4. Doğum yeriniz:
5. Cinsiyetiniz:
  - a. Kız
  - b. Erkek
6. Hepatit B virüs enfeksiyonu hakkında bilginiz var mı?
  - a. Evet
  - b. Hayır
  - c. Fikrim Yok
7. Hepatit B aşısı hakkında bilginiz var mı?
  - a. Evet
  - b. Hayır
  - c. Fikrim Yok
8. Doktor tarafından tanısı konmuş bir hastalığınız var mı? Evet ise tanısı nedir?
  - a.Evet (.....)
  - b. Hayır
9. Diş tedavisi yaptırdınız mı? Evet ise ne zaman?
  - a. Evet (.....)
  - b.Hayır
10. Hiç enjeksiyon ( iğne) yaptırdınız mı? (damar içine ya da kas içine)
  - a. Evet
  - b.Hayır
11. Size hiç herhangi bir nedenle kan verildi mi?
  - a.Evet ( ne zaman.....)
  - b.Hayır
12. Dövmeniz var mı ?
  - a.Evet
  - b.Hayır

13. Küpe, piercing ya da hzma için kulağınız ya da cildinize delik açıldı mı?

a.Evet ( ne zaman.....) b.Hayır

14. Herhangi bir ameliyat geçirdiniz mi? Evet ise ne ameliyatı ve ne zaman?

a.Evet (.....) b.Hayır

15. Hepatit B aşınızı yaptırdınız mı?

a.Evet b. Hayır c.Hatırlamıyorum

16. Anne, baba, kardeş ya da yakın evrenizde hepatit B enfeksiyonu geçiren var mı? (EVET İSE KİM?)

a.Evet (.....) b. Hayır

17. Anne, baba, kardeş ya da yakın evrenizde hepatit B taşıyıcısı olan var mı? (EVET İSE KİM?)

a.Evet (.....) b. Hayır

# ETİK KURUL KARARI

T.C.  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Tarihi	04.11.2016	Toplantı Numarası	2016/3	Toplantı Saati	09:30	Etik Kurul Kodu	2011 -KAEK-2
-----------------	------------	-------------------	--------	----------------	-------	-----------------	--------------

## KARAR – 28

Doç. Dr. Nazlı ŞENSOY'un sorumluluğunda yürütülecek olan "Hepatit B Aşısının 13 ve 17 Yaş Okulçağı Çocuklarında Etkinliğinin Değerlendirilmesi, Hepatit A ve Hepatit C Serolojilerinin Araştırılması" başlıklı çalışma dosyası incelendi. Araştırma protokolüne uyulmak, Sağlık Bakanlığının 13.04.2013 tarih 28617 sayılı Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmeliği ve yayımlanan klavuzlarında belirtilen hususlar dikkate alınarak, sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere araştırmanın yapılmasında **etik sakınca olmadığına** toplantıya katılan üyelerin **oy birliği** ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR

04.11.2016

Yrd. Doç. Dr. Evrim Suna ARIKAN TERZİ

Raportör