



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

BİR YAŞ VE İKİ YAŞ GRUBU ÇOCUKLARDA  
HEPATİT A SEROPREVALANSI VE HEPATİT A AŞI  
YANITLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Yücehan ALBAYRAK

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2010



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

BİR YAŞ VE İKİ YAŞ GRUBU ÇOCUKLARDA  
HEPATİT A SEROPREVALANSI VE HEPATİT A AŞI  
YANITLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Yücehan ALBAYRAK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Solmaz ÇELEBİ

BURSA – 2010

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	58
Bulgular.....	61
Tartışma ve Sonuç.....	78
Kaynaklar.....	94
Ekler.....	105
Teşekkür.....	110
Özgeçmiş.....	111

## ÖZET

Hepatit A virüsü için aşı öncesi taraması yapılan 9 seropozitif ve 91 seronegatif olan, bir ve iki yaşında 100 sağlıklı Türk çocuk tek merkezli bir açık çalışmaya alındı. Her çocuğa, Pasteur Merieux Connaught firmasının ürettiği inaktif hepatit A aşısı (AVAXIM, 80 antijen birimleri, 0,5 ml) 6 ay arayla uygulandı. Serokonversiyon fakültemiz Uludağ Üniversitesi Tıp fakültesi Mikrobiyoloji Ana bilim Dalı laboratuvarında radioimmonoassay kullanılarak ölçüldü. İlk doz aşından iki hafta sonra serokonversiyon % 34, %44 olarak tespit edildi (1 ve 2 yaşında, sırasıyla) . İlk dozdan dört hafta sonra, serokonversiyon % 87.7, %90.1 olarak tespit edildi (1 ve 2 yaşında, sırasıyla). Aşı takvimini tamamlayan tüm çocukların, son doz aşından 4 hafta sonra seropozitif oldukları tespit edildi. Aşı ile ilgili ciddi bir yan etki gözlenmedi. Lokal reaksiyonlar ilk enjeksiyondan sonra %8, ikinci dozdan sonra % 4 olarak tespit edilmiştir. Sistemik reaksiyonlar ilk dozdan sonra çocukların %7'sinde, ikinci dozdan sonra çocukların % 3.2' sinde rapor edilmiştir.

Bu çalışma 80 ünite antijen birimi içeren AVAXIM'in, 1 ve 2 yaşlarındaki sağlıklı çocuklarda güvenli ve son derece immunojenik olduğunu gösterdi ve hepatit A'nın endemik olduğu alanlarda çocukluk çağı aşı takvimine dahil edilerek hepatit A enfeksiyonunun kontrolünün sağlanabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Hepatit A. Aşı, antikor, seroprevalans.

## SUMMARY

### **The Seroprevalence of Hepatitis A in One-Two Years Old Children and Comparison of Hepatitis A Vaccine Responses**

Among 100 healthy Turkish children, aged 1 and 2 years, who were screened for hepatitis A virus (HAV) antibodies, 9 seropositive and 91 seronegative children were enrolled in a monocentric, open study. Each child received one dose of the Pasteur Merieux Connaught inactivated hepatitis A vaccine (AVAXIM, 80 antigen units, 0.5 ml), followed by a second dose 6 months later. Seroconversion were measured blindly by an independent laboratory using a radioimmunoassay. Two weeks after the first dose, seroconversion was achieved by %34, %44 of children in each age group (1 and 2 years old, respectively). Four weeks after the first dose, seroconversion was achieved by %87.7, %90.1 of children in each age group (1 and 2 years old, respectively). All children seroconverted 4 weeks after immunisation schedule. No serious adverse event related to the vaccination occurred during the study. Local reactions were reported by %8 of subjects who received the first injection and %4 of those given the second dose. The systemic reactions were reported by %7 of subjects after the first dose and %3.2 of subjects after the second dose.

This study demonstrated that AVAXIM containing 80 antigen units is safe and highly immunogenic in healthy children aged 1 and 2 years, and could be included in the childhood vaccination schedule to control infection in areas endemic for hepatitis A.

**Key words:** Hepatitis A, vaccine, antibody, seroprevalence.

## GİRİŞ

Akut hepatit, sıklıkla virüsler, ilaç veya alkol kullanımının neden olduğu, karaciğer hücre nekrozu ve karaciğer inflamasyonu ile giden bir tablodur. Hemodinaminin bozulmasıyla ortaya çıkabilen iskemik hepatit ve otoimmün hepatit diğer akut hepatit nedenleri arasında olmasına rağmen akut hepatitin en sık karşılaşılan nedenleri viral hepatitlerdir.

Viral hepatitler, tüm dünyada yaygın olarak izlenen, geçmişte olduğu gibi günümüzde de varlığını sürdüren enfeksiyon hastalıklarıdır ve özellikle ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde önemli sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır (1-3).

Hepatotropik virüsler hepatit A, B, C, D, E ve G virüsleri olarak isimlendirilmiştir. Tablo-1’de bu virüslerin özellikleri verilmiştir. Herpes simpleks virüs (HSV), sitomegalovirüs (CMV), Epstein- Barr virüs, varisella-zoster virüs, insan bağışıklık yetersizliği virüsü (HIV), rubella, adenovirüsler, enterovirüsler, parvovirus B19 ve arbovirüsleri içeren birçok virüs, çoklu sistem hastalığının parçası olarak hepatite sebep olabilir (2).

**Tablo-1:** Hepatotropik virüslerin özellikleri.

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

Hepatit A aşısı ile önlenebilen bir hastalık olup, bir çok Asya ülkesinde endemik olan enterik yolla bulaşan bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalığın şiddeti hastanın yaşı ile ilişkili olup, erişkin ve adölesanlar da çocuklardan daha şiddetli seyir izlenir. Hepatit A virüs enfeksiyonunun prevalansı ülke

veya bölgenin sosyoekonomik gelişim düzeyi ile yakından ilişkilidir. Çocukluk döneminde hastalık insidansının azalmaya başlamasından itibaren, erişkinler arasında duyarlılık oranı ve semptomatik HAV enfeksiyonunda artış görülmeye başlamıştır (5). Buna ek olarak, son yıllarda bazı araştırmacılar, hepatit A prognozunun yaşlı hastalarda, özellikle hepatit B ve hepatit C'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı olanlarda kötü prognoza sahip olduğunu tespit etmişlerdir (6). Bu durum hepatit B'nin endemik olduğu ülkelerde hepatit A enfeksiyonundan korunmanın önemini arttırmaktadır.

Bir toplumda, hepatit A gibi, geniş kitleleri ilgilendiren, önemli morbidite ve mortaliteye sebep olan bir hastalıkta, koruyucu önlemleri belirlemek için, hastalığın o toplumdaki prevalansının gösterilmesi ve yıllar içindeki değişiminin belirlenmesi gereklidir (1). Belli aralıklarla çeşitli toplumlarda yapılan prevalans çalışmaları, toplumlardaki gelişmişlik oranı ile paralel olarak hastalığı geçirme yaşının ileri kaydığını göstermektedir. Çeşitli sosyal ve ekonomik faktörler, hastalığın yayılmasında rol oynamaktadır (1, 2, 4).

Hepatit A virüsünün tek serotipi olduğu için hastalık bir kez geçirilmekte ve oluşan IgG tipi antikorlar ömür boyu devam etmektedir. Prevalans çalışmalarında anti-HAV IgG antikor düzeyinin belirlenmesi, yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (1).

Hepatit A enfeksiyonundan korunmada yiyecek, su kaynaklarının sanitasyonu ve kişisel hijyenik önlemlere dikkat edilmesi esastır. Aşılar lisans almadan önce Immünglobulin (IG) ile pasif bağışıklama yapılmaktaydı. HAV'ın tanımlanması, hastalığın hayvanlara deneysel olarak bulaştırılabilmesi, hücre kültürlerine adapte edilerek çoğaltılabilmesi ve viral genomun moleküler olarak klonlanması, araştırmalara yeni bir boyut kazandırarak aşılarda geliştirilmesini ve lisans almasını sağlamıştır (7).

Aşının 1995 yılında kullanıma girmesiyle hepatit A enfeksiyonu aşı ile önlenebilen hastalıklar arasına katılmıştır. Hepatit A aşıları inaktif, immunojenitesi yüksek ve güvenli aşılardır. ABD'de 1996 yılında hastalığın en yüksek oranda görüldüğü, Amerika yerlileri ve Kanada yerlileri topluluklarında yaşayan çocuklara uygulanmış ve 1999 yılında program

genişletilerek, hastalık insidansının ülke ortalamasından yüksek olduğu eyaletlerde 2 yaş ve üzerindeki çocuklar aşılanmıştır. Bu program başarılı bulunmuş ve aşı uygulanan yerlerde, erişkinlerdeki hepatit A insidansının azalması aşının toplumsal bağışıklık oluşturduğunu düşündürmüştür. Hepatit A aşısının uygulama yaşı 2005 yılında, 24 aydan 12 aya indirilerek 12-23 ay arasında uygulanmak üzere çocukluk çağı rutin aşılama şemasına alınmıştır (8).

Amerika Birleşik Devletlerinde ve birçok ülkede bir yaşından büyük çocuklara iki doz olarak intramuskuler olarak önerilmektedir. İkinci doz ilk dozdan 6 ile 12 ay sonra yapılmalıdır. Serokonversiyon oranları 2. dozdan sonra %100'e ulaşmaktadır. Hepatit A aşısı enfeksiyondan korunmada oldukça etkilidir. Ancak belli bir maliyeti olan bu aşığı toplumda kullanmaya karar vermeden önce epidemiyolojik çalışmaların yapılması gerekir.

Ülkemizde aşı bilinci ve uygulanma oranı son yıllarda hızla artmaktadır. Bağışıklama da temel kural, hastalığı geçirme olasılığı olan ve aşının etkinlik ve güvenilirliği tespit edilmiş en küçük yaştaki kişilere aşının uygulanmasıdır (9). Hepatit A aşısı 12 aydan sonra yeterli bağışıklık sağlamak ve diğer çocukluk dönemi aşıları ile birlikte güvenli bir şekilde uygulanabilmektedir (10, 11).

Ülkemiz, bölgelere göre önemli sosyoekonomik ve kültürel farklılık göstermekte olup HAV enfeksiyon prevalansı orta derecede olan bir ülkedir. Antikor düzeyleri enfeksiyon geçirme sonrası, aşıya kıyasla daha yüksek olduğu bilinmektedir. Hepatit A antikorları pozitif annelerden doğan bebeklerde maternal hepatit A antikorlarının devam süresini belirlemeye yönelik yapılan bir çalışmada, yenidoğanların %90'ından fazlasında maternal antikorların pozitif olduğu gösterilmiş, aynı çalışmada maternal antikorların bebeklerde; bir yaşında %36, 18. ayda %13, 21. ayda %6 oranında devam ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, 12 ay üstündeki çocukların üçte ikisinin hepatit A enfeksiyonu açısından risk altında olduğu belirlendi (12). Ülkemizde yapılan benzer bir çalışmada gebelikte seroprevalans %85, 6.ayda maternal kaynaklı olduğu düşünülen seroprevalans %84, 12. ayda %9, 18.ayda %0 olarak tespit edilmiştir (13). Maternal antikorlar, aşının daha düşük konsantrasyonda



antikor oluşturmasına yol açabilmekte ve rölatif olarak, düşük antikor konsantrasyonlarının uzun yıllar sonra azalması söz konusu olabilir (14).

ABD gibi gelişmiş ve sosyoekonomik düzeyi yüksek ülkelerde hepatit A seroprevalansı düşüktür, bu nedenle maternal antikorların erken dönemde uygulanan aşılamayı etkileme riski düşüktür. Ancak HAV prevalansının yüksek olduğu bizim gibi ülkelerde aşılama yaşına dikkat edilmesi gerekmektedir. Ülkemizde ocukluk ağı rutin aşılama şemasında hepatit A aşısı maternal yolla pasif olarak geçen antikorların aşı yanıtını azalttığı (interferans) ngrlerek 24. aydan itibaren önerilmektedir (Tablo-7,8) (15).

İnaktif bir hepatit A aşısının bebeklerde ve küçük çocuklarda immnojenitesine yönelik yapılan bir çalışmada, hepatit A aşısının hepatit A duyarlı veya hepatit A bağışık annelerden doğup 12.aydan sonra aşılanmaya başlayan bebekler arasında immünojenik olduğu ve pasif olarak geçen antikorların 6 aya kadar devam ederek aşı yanıtında azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir (16).

### **Hepatit A Virüsü**

Hepatit A genel olarak enterik yoldan iletilen Picornaviridae ailesinin bir yesi olan Hepatit A virüsünün (HAV) neden olduğu karaciğer enfeksiyonudur. Enfeksiyon asemptomatik olabileceği gibi akut hepatitle sonuçlanabilir ve nadiren de fulminan hepatit gelişebilir. Hastalığın süre ve şiddeti çok değişken olmakla birlikte, hepatit A enfeksiyonları kronik karaciğer hastalığına neden olmaz.

Bulaşıcı sarılığın tarihi antik Çin'e kadar uzanmakta olup her ne kadar tarif edilen bulgular, Hepatit A'lı bireylerde günümüzde bilinen semptomları ile benzer olsa da, diğer enfeksiyonlar ile bir dizi benzer bulgulara sahip olduğu unutulmamalıdır. Avrupa'da hepatit A'ya bağlı ilk salgın bilgilerine, özellikle savaş yılları olmak üzere, 17. ve 18. yüzyıllarda rastlanmaktadır. Bamberger ve Virchow gibi patologların, hastalığın yoğun mukusun ortak safra yollarını tıkasına bağlı olarak geliştiğini belirtmeleri üzerine hastalık "catarrhal jaundice" ( nezle sarılığı) olarak isimlendirilmesinin

ardından ilk olarak Mc Donald, enfeksiyonun bakteri ile ilgisi olmayıp bir virüse bağılı olarak geliştiğini öne sürmüştür. Kısa bir süre sonra Cockayne, sporadik ve epidemik sarılığın, aynı hastalığın farklı formları olduğunu belirtmiştir. Blumer 1923 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hepatit epidemilerini analiz ederek, hastalığın genç erişkin ve çocuklarda sık olduğunu ve özellikle sonbahar ve kış aylarında pik yaptığını belirledi.

HAV'ın tanımlanması, deneysel olarak hastalığın primatlara bulaştırılması, hücre kültürlerinde üretilmesi ve viral genomun moleküler olarak belirlenmesi araştırmalara yeni bir boyut kazandırarak etkin aşıların geliştirilmesine onay almasına olanak sağlamıştır (7).

HAV lineer pozitif polariteli, zarfsız bir RNA virüsü olup insanları etkileyen Enterovirüs, Parekovirüs, Rinovirüs yanısıra, tırnaklı hayvanları etkileyen Aptovirüs (Ağız ayak hastalığı virüsü) ve fareleri etkileyen Cardiovirüs' ü ( Ensefalomiyokardit virüsü) içeren Picornaviridae ailesinin bir üyesidir. HAV önceleri Enterovirüs tip 72 olarak sınıflandırılmıştır. HAV'ı diğer Picornaviridae ailesi virüslerinden ayırt eden özellikler nedeniyle kendi genüsü olan Hepatovirüs içinde sınıflandırılmaktadır (3, 4, 7);

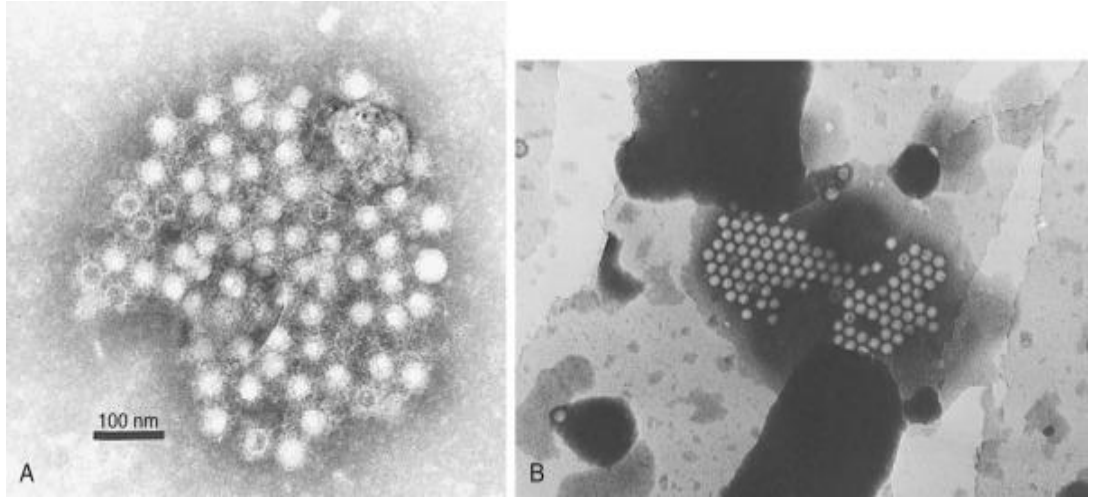
- Nükleotid ve aminoasit sekanslarının farklılığı,
- Hücre kültürlerine adaptasyon zorluğu, yavaş çoğalması, sitopatik etki göstermemesi,
- Sadece tek bir serotipi bulunması,
- Tek bir nötralizasyon bölümünün olması,
- Enteroviral-spesifik monoklonal antikolarla reaksiyon vermemesidir.

HAV'ın insan suşları, genomik sekans parçaları bakımından nispeten birbirleriyle yakından ilişkilidir. Bununla birlikte, HAV suşları, VP1-2A bileşkesi etrafında yer alan nükleotidlerin % 15 ile % 25 arasında değişen farklılıklarına göre 2 majör (I ve III) ile 2 minör (II ve IV) genotipe ayrılarak incelenir. Genotip IV, V, VI sadece maymunları etkileyen suşlardır (7). Hastalık şiddeti gibi, fenotipik özellikler ile genotipler arasında bir ilişki kurulamamasına rağmen, 2B'yı kodlayan alandaki mutasyonların, şiddetli ve fulminan hastalık ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (7, 17). Antijenik varyantlar olmasına

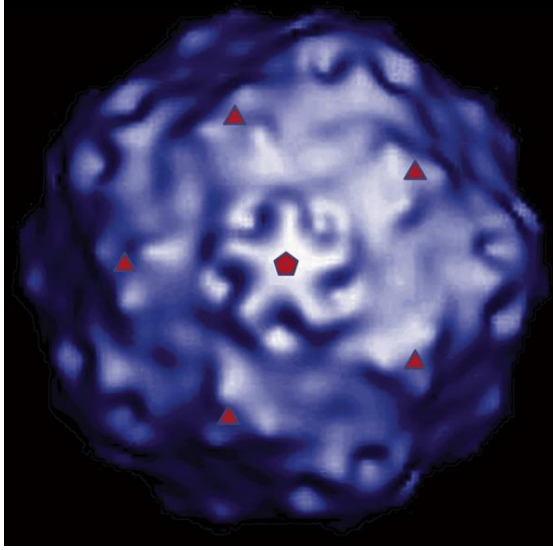
rağmen, bütün genotipler arasında yapılan çapraz nötralizasyon çalışmalarına dayanılarak, tek bir HAV serotipinin olduğu kabul edilmektedir.

### **Yapısı**

HAV 27-28 nm boyutunda, sferik, yüzey yapısı ikozahedral simetri özelliği gösteren zarfsız bir virüstür (Şekil-1) (3, 4, 7). HAV'ın kriyoelektron mikroskop yöntemiyle, kapsidi oluşturan pentamerik yapı ve pikornavirüslerin tipik ikozahedral simetrisini oluşturan virion yapısı belirlenmiştir (Şekil-1 ve Şekil-2). Pikornavirüslerle benzer görünüme sahip olmasına rağmen nötralizan antikorların hedefi olan antijenik alanın üç boyutlu yapısı farklıdır.



**Şekil-1:** Antikor ile agregasyona uğramış Hepatit A partiküllerinin elektron mikroskopik görünümü (A). 27-28 nm boyutunda insan dışkısında tespit edilmiş konsantre Hepatit A virüsleri (B).



**Şekil-2:** Kriyoelektron mikroskopik olarak HAV'ın yüzey yapısı. Üç boyutlu özelliği belirleyen üçgen yapılar pikornavirüsler arasında benzersizdir ve HAV'ın en önemli antijenik alanını temsil eder.

Klinik örnekler ve doku kültürlerindeki viral partiküller, sezyum kloridle muamele edildiklerinde üç farklı yoğunlukta bir araya geldikleri gösterilmiştir.

1. Matür fraksiyonlar: Enfekte insan ve maymunların gaytalarından saflaştırılarak elde edilen hepatit A virionlarının sezyum kloriddeki yoğunluğu 1,32-1,34 g/ml' dir.

2. Yüksek dansiteli fraksiyonlar: Sezyumda 1.40-1.48 g/ml bandındaki enfeksiyöz yoğun partiküllerdir. Bunlar tüm virionun küçük bir yüzdesini teşkil ederler.

3. Küçük dansiteli fraksiyonlar ise 1.27 g/ml bandında saptanır. Enfeksiyonun erken döneminde saptanan, boş veya inkomplet genom içeren kapsidleri temsil eden bu partiküller 70-80S sediment gösterirler (7).

### **Genom ve Proteinler**

HAV bir pikornavirüsa ait karakteristik özelliklere ve indirek testlerde RNA genomuna sahip olduğu gösterilmiş olup, moleküler klonlama ve sıralama analizleri ile HAV genomunun lineer, tek zincirli, pozitif polariteli, 7478 nükleik asit içerdiği (HM 175 suşu) , moleküler ağırlığının da yaklaşık olarak  $2,25 \times 10^6$  kilodalton olduğu gösterilmiştir (3, 4, 7). HAV genomu düşük G+ C oranına (%38) sahiptir. Bu oran poliovirüs I' de %47, aptovirüs' da %53' tür.

Hepatit A genom yapısı diğer pikornavirüslara benzer şekilde 3 kısımdan oluşur: I- Genomun yaklaşık %10'unu kapsayan 5' noncoding bölgesi (5' NCR), II- Kapsid proteinlerinin sentezi için P1, yapısal olmayan proteinlerin sentezi için P2 ve P3, tüm viral proteinlerin sentezini kodlamak için tek bir açık okuma alanı (open reading frame), III- Kısa bir 3' noncoding bölgesi (7, 18, 19).

Genom bütün pikornavirüsler de bulunmakta olan UU ile başlayan uzun bir 5' kodlanmayan ( noncoding) bölge ( 5' NCR) ile başlar. Bu 5' NCR bölgesi replikasyon ve translasyonda önemli olan ikincil yapının oluşmasında görev almaktadır. Genomun 5' ucunda " cap structure" denilen başlık olmayıp, onun yerine pikornavirüsler için tipik olan küçük, VPg olarak isimlendirilen protein kovalent olarak genoma bağlıdır (20). Bu yapısal bölgede, nükleotid pozisyonları 735- 737 ile 741- 743 olan iki tane AUG kodonlarının her biri için translasyon başlangıcını yönlendiren iç ribozomal giriş alanı (IRES) içerir. Genellikle IRES'in, 3C bölgesinde proteinaz tarafından kodlanan 4 yapısal, 7 yapısal olmayan proteinler için bir polipeptidi başlattığı kabul edilir . IRES' deki nokta mutasyonlar viral protein sentezini, doku tropizmini, virulansı, ve ısıya duyarlılık gibi bazı fenotipik özellikleri etkilemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, IRES'in sadece kendi başına translasyon verimliliğini etkilemediği, bunun yanında kodlama yapan bölgelerin de etkili olduğu bildirilmiştir (3, 4, 7, 18).

5' uç UU bazları ile başladıktan sonra 732 bazlık ilave bir dizilimle devam eder ve AUG translasyon başlangıç kodonu ile devam eder. AUG kodonu 2227 aminoasit (aa) kalıntısı uzunluğundaki bir polipeptidi kodlayan 6681 nükleotidden oluşan tek ve uzun bir açık okuma alanının başlangıcını oluşturmaktadır (Şekil-3). Pikornavirüslerin kodlama alanı bu polipeptidin proteazlarla kesilmesi sonucu P1 (4 kapsid proteinini kodlar), P2, P3 (yapısal olmayan proteinleri kodlar) olarak isimlendirilen üç bölüme ayrılarak incelenir. Bu alanların 5' ucundan 3' ucuna kadar çeviri sırasına göre 1A, 1B, 1C, 2A, 2B, 2C ve dörde kadar isimlendirilen translasyon ürünlerinden ayrılarak proteinler sentez edilir (7). HAV genomunun 63 nükleotidden oluşan 3'

kodlanmayan (noncoding) alan ile sonlanır ve bu alanı bir virüsü kodlayan poli (A) kuyruğu izler (Şekil-3).

Olgun virüs partiküllerinin dört tane kapsid proteini ilk 2373 nükleotid (P1) tarafından, yapısal olmayan proteinlerde geri kalan (P2, P3) bölümler tarafından kodlanır. Diğer pikornavirüslerle benzer olarak isimlendirilen bu dört kapsid polipeptidi boyutu azalan sırayla virion proteinleri (VP) :

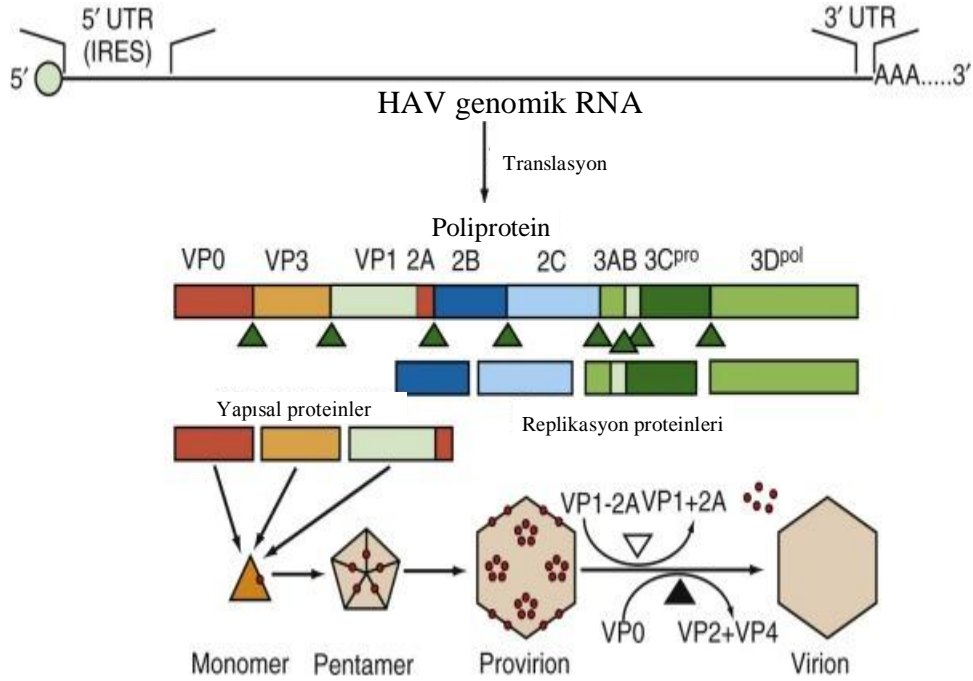
VP1 = 1D peptid (moleküler ağırlığı 32,800 dalton olup 300 aminoasitten oluşur) ,

VP2 = 1B peptid (24,800 dalton, 222 aminoasit) ,

VP3 = 1C peptid ( 27,300 dalton, 246 aminoasit) ,

VP4 = 1A peptid (2500 dalton, 23 aminoasit) olarak tanımlanır.

Ayrıca yaklaşık 40.000 moleküler ağırlıklı bir polipeptit tanımlanmış ve bunun 1D ve 2A peptidi arasında birleşmeyi sağlayan VP1'e öncüllük ettiği düşünülmektedir. VP4 ve VP2 prekürsörü olarak bilinen VP0 proteini (1AB peptid) özellikle olgunlaşmamış virionları içeren hücre kültürlerinde tespit edilebilir. VP4 molekülü 23 aminoasitten oluşmakta olup VP0'ın provirionların virionlara dönüştüğü olgunlaşma sürecinde oluştuğuna inanılmaktadır, ancak VP4, virion parçaları içinde deneysel olarak tespit edilemez ve diğer pikornavirüslerin VP4 protein boyutunun yaklaşık üç de biri kadardır (3, 4, 7, 18).



**Şekil-3:** HAV RNA genomunun organizasyonu, poliprotein ayrılması ve viral montaj.

HAV midenin asit pH'sına dayanıklı olduğundan gastrointestinal mukozadan geçip karaciğere ulaşır. Hepatositler içerisine reseptöre bağlı endositoz mekanizmasıyla alınır. Kapsidinden ayrılan RNA genomu, hem viral proteinlerin translasyonunu, hem de genomik pozitif sarmallı RNA için aracı olan negatif RNA sarmalını oluşturur. Viral mRNA'nın translasyon ürünü olan poliprotein fonksiyonel proteinlere parçalanmasında başlıca sorumlu enzim serin benzeri bir sistein proteinaz olan protein 3C'dir. Protein 3C, poliproteinden otokatalitik yolla kendiliğinden salınır. İnamoleküler kesme aracılığıyla VP0'ın VP2'ye bölünüşü, viral maturasyon olarak bilinir. Düşük pH, HAV'ın kinetiği üzerine VP0 kesilişini artırarak pozitif yönde etki eder. Bu da endositoz yoluyla hücre içine virüs partiküllerinin girişi sırasında rastlanır (7). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, HAV VP1 kapsid proteininin maturasyonunun 3C proteinaza bağlı olmadığı, virusun konak hücre proteinazını kullandığı belirtilmektedir (4).

Ayrıca genomdaki 2A'nın proteaz, 2C'nin transkriptaz, 3D'nin RNA polimeraz, 3A, 3B (VPg) nin de RNA sentezinin başlatılmasında ve RNA'nın virion içine paketlenmesinde rolü olduğu belirtilmektedir. Sitoplazmada VP0,

VP1 ve VP3 yapısal proteinler subviral partikülleri, daha sonra pentamerleri ve nihayet prokapsidleri oluşturmak üzere bir araya gelirler. Daha sonra viral genomik (+) RNA ile birleşirler. Bundan sonra virüs, veziküller içerisinde olgun ve enfeksiyöz virion halinde safraya salınır. HAV RNA'sının 5' untranslated bölgesi, 2B ve C kodlama bölgesinin mutasyonlarıyla in vitro virüs replikasyonunun güçlendiği görülmüştür (4, 7).

Enfekte karaciğerde HAV replikasyonunun çoğunluğu periportal alandaki hepatositlerde oluşmaktadır. Karaciğer haricinde diğer insan dokularında da hepatit A'nın replikasyonuna dair kanıtlar mevcuttur. Bununla birlikte bulaşta fekal oral yolun en önemli yol olması gastrointestinal sistemdeki bazı hücrelerin HAV'a duyarlı olması gerektiğini düşündürür. Bazı hayvan deneylerinde orofarinks, tonsiller doku ve ince bağırsağın üst kısmında virusun replikasyonuna dair kanıtlar elde edilmiştir (4, 21).

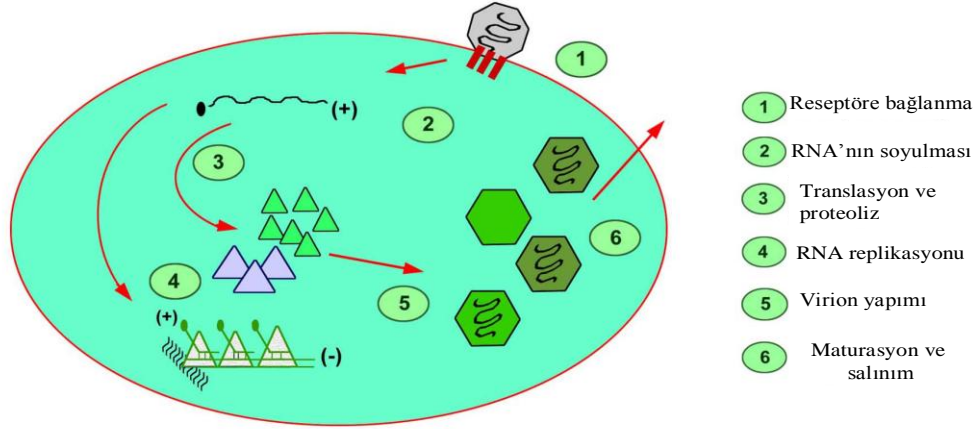
HAV montajı partiküllerin çeşitli adımlarıyla birleştirilmesiyle meydana gelir (Şekil-3). 3C proteazı tarafından poliproteinin ayrışma ürünleri olan 3 tane kapsid ilişkili protein, VP0, VP3 ve VP1- 2A (Px olarak bilinir) monomerler oluşturduktan sonra pentamerik yapının alt birimlerini oluştururlar. Pentamer viral RNA ile birleşerek provirionları oluşturur veya viral RNA olmadan boş kapsidleri (prokapsid) oluşturur. VP1-2A prekürsörünün toplama katılımı HAV'a özgüdür ve A uzantısının pentamerik alt birimleri uygun işlenmesi ve montajı için önemli olduğu kanıtlanmıştır (7).

Birçok virüs ilk olarak hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak enfeksiyonu başlatır veya birçoğu da virüsün girişini ve soyulmasını kolaylaştırmak amacıyla koreseptörlere de bağlanarak enfeksiyonu başlatır (Şekil-4). Kaplan ve ark. (22), hacrv-1 olarak isimlendirilen maymun orijinli hücrelerde ve ardından insan hücrelerinde spesifik bir reseptör izolasyonunu başardı (7). Bu molekül 45 aminoasitten oluşan bir musin benzeri sınıf I internal membran glikoproteini olup N terminalindeki sisteinden zengin alan HAV'ın bağlanmasından sorumludur (7).

HAV belki de hücreye giriş için, hacrv- 1'e ek olarak başka yollar da kullanmaktadır. Son çalışmalar asialoglikoprotein reseptörler virüsün ilk olarak spesifik IgA ile kompleks oluşturduğunda HAV ile hücrelerin enfekte



edilmesinde aracılık ettiğini göstermiştir. Bu ilginç hipotezi, özellikle tekrarlayan HAV vakalarında enfeksiyonun aktarılması sırasında molekül hedeflemesi gibi bir rol oynadığı gösterilmiştir (7).



**Şekil-4:** HAV' in hücre yüzeyine yapışarak replikasyonu.

### Antijenik Yapı ve Viral Çeşitlilik

HAV genotip farklılıkları, genotip dizi analizleri ile tespit edilmiş olmasına rağmen, sadece tek bir serotipi bulunmaktadır. Bu görüş, gelişmiş ülkelerdeki immünglobulin preparatları ve monovalan aşı suşunun Avustralya, Orta Amerika veya Avrupa orijinli olup olmamasına bakılmaksızın hedef alınan gezginleri hastalıktan eşit derecede koruduğunun saptanması ile desteklenmektedir (7). Büyüme özellikleri, nükleotid dizilimi veya coğrafik orijini bakımından en az 20 hepatit A suşu tanımlanmıştır. HM175 (Avustralya) suşu başta olmak üzere, CR326 (Costa Rica), MS-1 (New York), LA, SD11 (California), HAS15 (Arizona), MBB (Kuzey Afrika), GBM (Almanya), A-1 (Çin), PA21 (Panama owl Monkey suşu) tespit edilen, laboratuvar suşu olarak kullanılan ve hücre kültürlerine adapte edilen suşlardır.

HAV nötralizasyon alanları, primer olarak VP1 ve VP3 yapısal proteinleri üzerine lokalize olup VP2 küçük bir katkı sağlayabilir. Monoklonal

antikorların yarışmalı bağlanma deneyleri ve nötralizasyon alanında mutasyonu olan nesillere bakıldığında, nötralizan antikorların hedefi olan antijenik alanlardaki değişikliğe VP1 ve VP3 üzerindeki epitop değişikliği eşlik etmektedir (7). VP1/ 2A kavşağı etrafındaki bölgede yer alan nükleik asit dizilerinin karşılaştırılması ile coğrafik olarak 4 farklı genotip (I, II, III, ve VII) ile 3 maymun türüne (IV, V, VI) ayrılmıştır. HAV suşlarının epidemiyolojik çalışmalarda kullanışlı olabilecek moleküler düzeyde farklılıklara sahip olmalarına rağmen, nükleik asit (%90'a kadar) ve aminoasit dizilerinin (%98'e kadar) yüksek bir derecede suşlar arasında benzer olduğu görülür (7).

### **Hücre Kültürlerinde Hepatit A Virüsünün Biyolojisi**

Henle 1950 yılında, kıyılmış civciv embriyosunda ve sonra civcivin amniyotik kavitesinde üretmiştir. Daha sonra Provost ve Hilleman ilk başarılı in vitro üretimi, *Rhesus* maymun fetusunun böbrek hücreleri ile bir virüs suşunun (CR326) klon zinciri, dünyanın bilinen en küçük maymunları olan *Saguinus Mystax* ve *Saguinus Labiatus* marmosetlerine çoklu pasajlar halinde adapte edilerek marmoset karaciğer kültürlerinde explant tekniği (hücre izolasyonu için kullanılan bir yöntem) ile başarmışlardır (7).

Hücre kültürlerinde HAV, yavaş üremesi ve üreme veriminin düşük olmasıyla diğer pikornavirüslardan ayrılır. Ayrıca, virüs kalıntıları büyük ölçüde hücre ile ilişkide kalarak, genellikle sitopatik etki yapmaz ve kalıcı olarak enfekte hücreleri kolaylıkla işaretler (7). Adaptasyon ile, daha hızlı çoğalma ve yüksek verim sağlanarak sitopatik suşlar seçilebilir. Bu hücre kültürüne adapte virüsler, virüs titrasyonları, nötralizasyon, inaktivasyon kinetikleri, ve viral replikasyon ile inaktif aşuların yapımında yararlıdır (7).

Çevrede veya hastalarda HAV tespiti PCR veya diğer nükleik asit bazlı teknikler kullanılarak yapılmaktadır. Viral replikasyon ve biyosentez olaylarının kinetiği, hücre kültürlerine adapte HAV suşları ile enfekte edilen hücrelerde çalışılmaktadır ve diğer birçok pikornavirüsdan bir takım farklılıkları ortaya koyulmaktadır.

Hücre kültürlerinde tekrarlayan pasajlar, HAV mutasyonu sağlayarak fenotipik değişiklik elde etmek amacıyla yapılmaktadır. Örneğin, HAV suşları

daha hızlı büyüme veya nötralizasyona direnç özelliklerine göre seçilebilir (7).

### **Konak Aralığı**

İnsanlar HAV'ın tek ve en önemli konağı olarak kabul edilir. Ancak, enfeksiyon için insanlara ilave rezervuar varlığı mümkündür. 1961 yılında, Hillis görünüş olarak şempanzelerden kaynağını alan bir hepatit A salgını tanımlamıştır. Primatlarda HAV için birçok maymun türünde antikoları ortaya koyan geniş taramalar yapılmıştır. Bu, doğada enfeksiyon için bir rezervuar olduğunu gösterir. Ancak, bu antikolar düşük titrelerde olduğundan çapraz reaktif antikoları da yansıtabilir (7).

Şempanzelerde insan kaynaklı olduğu bilinen bulaşıcı materyalin verilmesi ile karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olduğu gösterilmiştir. Yapılan diğer çalışmalar ile maymun türlerinin hepatit A enfeksiyonuna duyarlı olduklarını ve hepatit geliştiğini gösterilmiştir. Son zamanlarda, HAV ile enfekte olabilen bu kobay hücrelerinde insan havcr-1 benzeri reseptörler gösterilmiştir. Ancak, hayvanlarda hepatit kanıtı tespit edilememiştir (7).

### **Fiziksel ve Kimyasal Ajanlara Direnç**

HAV çevre koşullarına nispeten dirençli bir virüstür. HAV ısıya diğer pikornavirüslerden daha dayanıklı olup, kaynatmakla 5 dakikada harap olurken, 60°C'ye 10-12 saat bekletmekle kısmi inaktivasyona uğrar. Gıdalardaki virüsün tam inaktivasyonu için 85°C'den daha yüksek ısıya bir dakikadan uzun süre maruz kalması gerekir. Süt kaymağı veya köpüğü gibi yağ tabakasının yoğun olduğu ortamlarda daha uzun süreler gerekir. Buharda pişirilerek hazırlanan kabuklu deniz ürünlerinden kaynaklanan hepatit A salgınları bildirilmiş olup, buharla elde edilen iç sıcaklığın virüsü yok etmek için yeterli olmadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, HAV otoklavda (121°C' de 30 dakika) güvenilir düzeyde inaktive olabilir (3, 4, 7).

Virüs, yüksek yoğunluktaki organik çözücülere, deterjanlara, 3 ve altındaki pH değerine sahip asitlere dayanıklıdır. HAV hipoklorid (çamaşır suyu) ve %23 oranında hidroklorik asit içeren kuaterner amonyum formulasyonları (bir çok tuvalet temizleyicisinde bulunmaktadır) içeren kimyasal dezenfektan ile inaktive edilebilir. Günümüzde lisans almış olan

aşıların inaktivasyonu 1/4000 formalin ile oda sıcaklığında 15 günden uzun süre muamele edilerek sağlanmaktadır (3, 4, 7).

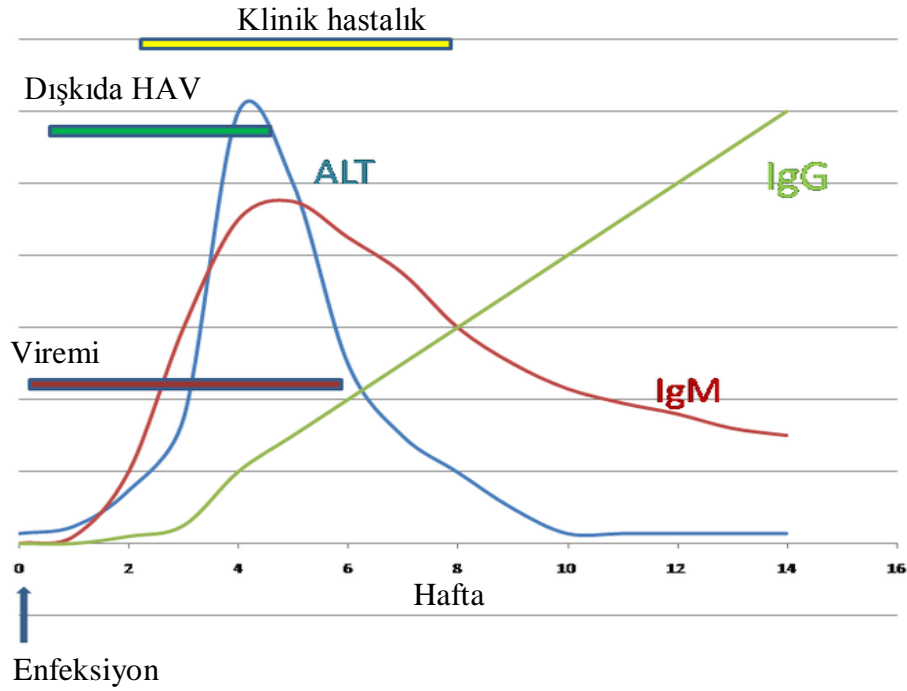
Virusun yağda çözünebilir zarfı olmadığı için %20'lik dietil etere, kloroforma, %50'lik triklortrifloroetana dirençlidir. Bu yüzden bu çözücüler hücre kültürlerinin hazırlanmasında bakterileri eradike etmek için kullanılabilir. Bir mol magnezyum klorid varlığına virüs kapsidi belirgin bir şekilde dayanıklıdır.

Her ne kadar su dekontaminasyonunda en yaygın olarak klor kullanılıyorsa da, iyotun 3 mg/L'lik konsantrasyonunda 5 dakikada inaktive olmaktadır (3, 4, 7, 18, 19).

### **Epidemiyoloji**

#### **Bulaş Yolları**

HAV karaciğerde replike olarak safraya atılır ve en yüksek konsantrasyonlarda dışkıda bulunur. Bu nedenle, fekal atılım virüsün birincil kaynağıdır. Deneysel çalışmalarda, dışkıların enfektivitesi sarılık başlamadan önceki 14 ile 21 günler arasında başlayıp sarılık geliştikten sonra 8 gün daha devam ettiği gösterilmiştir, ancak dışkıda en yüksek konsantrasyonlara sarılık geliştikten veya karaciğer enzimleri artmadan önceki 2 haftalık dönemde ulaştığı ve sarılık görülmeye başladıktan sonra da hızlı bir azalma olduğu belirlenmiştir (Şekil-5) (3, 4, 7). HAV'ın dışkı ile atılımı, erişkinlere göre enfekte bebek ve çocuklarda daha uzun süre devam edebilir. Kronik atılım gelişmemesine rağmen, virüs tekrarlayan hastalık dönemlerinde dışkıda tespit edilebilir (7).



**Şekil-5:** Klinik, virolojik ve serolojik bulgular.

Viremi, prodromal dönemde başlar ve artan karaciğer enzimleri dönemi boyunca devam eder, serumda HAV konsantrasyonları dışkıdan düşük olmak üzere farklı düzeylerde olabilir (7). Bununla birlikte, beşeri olmayan primatlardaki deneysel çalışmalarda, HAV'ın oral yol ile karşılaştırıldığında parenteral alındığında daha enfektif olduğu, uygulanan düşük HAV konsantrasyonları ile başarılı enfeksiyon geliştirildiği tespit edilmiştir. Deneysel olarak enfekte edilen hayvanların salyalarında bazen tespit edilebilmesine rağmen, salya ile bulaş gösterilememiştir (7).

Enzim immün analizi ve PCR ile defektif olan enfektif viral partikülleri saptanabilir. Bu nedenle, enzim immün analiz ile dışkıda HAV tespiti veya PCR ile dışkı ya da serumda HAV RNA'nın tespiti enfekte kişinin mutlaka bulaştırıcı olduğunu anlamına gelmez ve enfektivite periyodunun analizler ile HAV RNA'nın tespit edilebildiği süreden daha kısa olması olasıdır. Pratik uygulamalar için, hepatit A'lı çocuk ve erişkinlerin, sarılık belirdikten 1 hafta sonra bulaştırıcılığın kaybolduğu kabul edilir (7).

**Kişiden kişiye bulaş:** Fekal oral yol ile kişiden kişiye bulaş dünyada HAV geçişinin birincil yoludur (7, 23). Geçiş genellikle aile içinde olduğu gibi,

çok yakın temaslara sınırlıdır. Küçük çocuklar yüksek enfeksiyon oranlarına sahiptirler ve bu yaş grubundaki çocukların, sıklıkla enfeksiyonu asemptomatik geçirmeleri ve hijyen standartlarının erişkinlerden düşük olması nedeniyle küçük çocuklar, diğer ev halkı için sıklıkla enfeksiyon kaynağıdır (7, 24). Hiperendemik bölgelerde çocukların oyunlar sırasındaki temasları önemlidir. Bulaşmanın yakın temasa olması ve inkübasyon periyodunun haftalarca sürmesi, hepatit A salgınlarının toplumda yavaş yayılmasına, pik düzeylere aylar içinde ulaşmasına ve daha uzun sürede salgının sona ermesine neden olmaktadır (25).

**Besinler ve su yoluyla bulaş:** HAV'ın uzun süre dış ortamda kalabilmesi nedeniyle, sporadik vakalar ve salgınlar, dışkı ile kontamine su veya yiyeceğe maruz kalma sonucu gelişebilir. Çiğ gıdaların birçoğu salgın kaynağı olarak kabul edilmiştir. Ayrıca pişirilmiş gıdalar ile bulaş pişirmenin virüsü öldürmede yetersiz olması veya piştikten sonra gıdaların enfekte olmasıyla gelişebilir ve en yaygın salgınlar enfekte gıda işçileri ile ilişkili görünmektedir (7, 26). Kontamine kabuklu deniz ürünleri, Şanghay' daki 1988 yılında görülen salgından ve İtalya' da görülen bazı vakalardan sorumlu tutulmuştur (7, 27, 28).

Hepatit A'nın su kaynaklı salgınları gelişmiş ülkelerde nadirdir, ancak gelişmekte olan ülkelerde görülmeye devam etmektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde kanalizasyon sistemlerinin yeterince düzenli olmaması ve su temininin uygun şekilde yapılamaması bu yolla bulaşmayı ön plana çıkarmaktadır. Kontamine sularda yüzmekle de bulaş mümkündür. Alaska' da bir kampta 20 kişinin enfekte olduğu bir salgın bildirilmiştir. Salgının, daha çok ortak kullanılan havuzun fekal kontaminasyonu sonucu olduğu tespit edilmiştir (29).

Yine çiğ süt, pasta, çilek, hamburger, krema, spagetti, salata, portakal suyu gibi yiyecekler ile bulaş olabilmektedir (7).

**Parenteral yol ile bulaş:** Kanda düşük HAV konsantrasyonu olması, taşıyıcılığın olmaması ve vireminin kısa sürmesi gelişmiş ülkelerde kan dönörleri aminotransferaz yüksekliği açısından yıllardır değerlendirilmeleri nedeniyle kan transfüzyonu ile geçiş azdır. Bununla birlikte, kan ve kan

ürünlerinin verilmesiyle bulaş, enfeksiyonları viremik fazda olan dönörlerden alınan, lipid inaktivasyonu için deterjan yöntemi uygulanarak hazırlanan Faktör VIII ve Faktör IX konsantreleri alan hastalar arasında bildirilmektedir (7, 30). HAV çözücü deterjan tedavisine dirençlidir ve kontaminasyon muhtemelen hepatit A'nın inkubasyon periyodunda olduğu dönörlerin plazmalarından gerçekleşmektedir. Son yıllarda Faktör VIII' in solvent/ deterjan uygulamasından başka, 100°C'de 30 dakika tutulması ile Faktör VIII'in aktivitesi bozulmaksızın HAV'ın inaktive olduğu belirtilmektedir (7).

HAV enfeksiyonlu 13 hasta ve 5 deneysel olarak HAV enfeksiyonu oluşturulan şempanzelerde viremi dönemi; serum transaminaz seviyelerinin yükselmesinden 17 gün önce ve 79 gün sonra olarak gözlenmiştir. Bu süre ortalama 95 (36-391) gündür. Semptomların başlangıcından 30 gün önce viremik olarak kabul edilmektedir (4). 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.

Tekeli ve ark.(31) 200 kan vericisinde yaptıkları çalışmada sadece 4 hastada anti-HAV IgM pozitifliği tespit etmişler ve kan ile bulaşın % 5'in altında olabileceğini vurgulamışlardır. Dünder ve ark.(32) ise kan donörlerinde anti-HAV IgM pozitifliğini %0.38 olarak tespit etmişlerdir.

Kan transfüzyonuyla düşük oranda geçişin birkaç nedeni vardır.

A-Kanda düşük HAV konsantrasyonu

B-Taşıyıcılığın olmaması

C-Hepatit A' ya karşı oluşmuş antikorların da birlikte transfüzyonudur.

**Vertikal geçiş (Prenatal geçiş):** Viremik durumdaki anne kanı ile, plasenta ayrılması sırasında virüs fetal sirkülasyona geçebilir ya da anne dışkısı ile teması sonucu bebek enfeksiyonu alabilmektedir. İlk trimesterde fetal mekonyum peritoniti ile sonuçlanan HAV'ın intrauterin geçişini gösteren iki tane olgu sunumu bulunmaktadır. Doğumdan sonra, her iki bebekte perfore ileum olduğu saptanmıştır (33, 34). Gebeliğin son trimesterinde hepatit gelişmiş anneden bulaş riski düşük gibi görünmektedir. Bu şekilde enfeksiyona yakalanmış bebeklerin genellikle asemptomatik olduğu ve

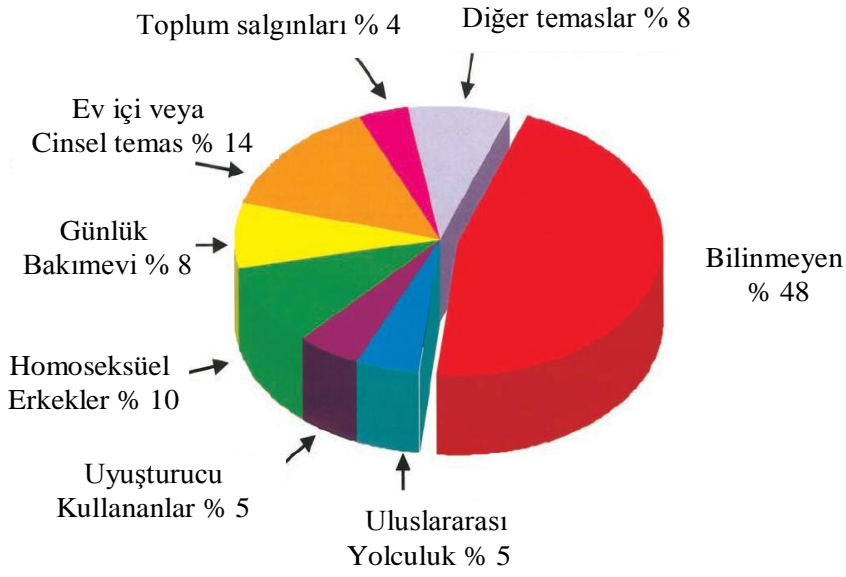
hastane personeli arasındaki bir salgında bebekle temas etmenin, ilişkili olduğu bildirilmiştir(35).

**Diğer bulaş yolları:** Bu yollar dışında, düşük endemisite bölgelerinde cinsel partnerler arasında bulaş özellikle homoseksüel erkeklerde önemli iken, orta ve yüksek endemisite bölgelerinde önemini yitirmektedir. Ülkemiz gibi anti-HAV seropozitifliğinin yüksek olduğu ülkelerde daha cinsel olgunluğa erişmeden, çocukluk çağında HAV enfeksiyonu büyük oranda geçirildiği için, özellikle cinsel temasla geçiş önemli bir yol sayılmamaktadır. Ayrıca endemik bölgelere seyahatler, uyuşturucu ilaç kullanımı gibi yollar, özellikle gelişmiş ve düşük endemisite gösteren ülkelerde önemli geçiş yolu sayılmaktadır. Hepatit A sıklıkla tükürük, nazofarengial sekresyonlardan izole edilmiş ve bu yolla bulaş bildirilmiştir (4, 7).

#### **Enfeksiyonun Potansiyel Kaynakları**

ABD'de hastalık kontrol sistemleri ait bilgiler incelendiğinde, son yıllarda azalma olmasına rağmen, hepatit A'lı bir kişiyle ev içi veya cinsel temas enfeksiyonun potansiyel kaynağı olarak bildirilmeye devam etmektedir (Vakaların yaklaşık olarak % 10 ile % 15' inde) (Şekil-6) (7). Çocuklar, çocuk bakım merkezi çalışanları ve çocukların aile bireyleri daha önce rapor edilen vakaların önemli bir bölümünü oluştururken günümüzde nadir olarak izlenmektedir (7, 36). Bulaş için diğer yollarda gözlenen azalma nedeniyle, günümüzde ABD'de en sık bildirilen risk faktörünü, özellikle endemik bölgelere yapılan yolculuklar oluşturmaktadır. Tekrarlayan salgınlar, uyuşturucu kullananlar ve homoseksüel erkekler arasında devam etmektedir (7, 37, 38). Hastaların yaklaşık olarak yarısında, hepatit A için bilinen bir kaynak tespit edilemez (36), ancak özellikle asemptomatik enfeksiyonlu çocuklar kaynak olabilmektedir.





**Şekil-6:** ABD' de 1990-2000 yıllarında hepatit A'lı kişiler arasında bildirilen risk faktörleri.

Rutin çocukluk çağı aşı programına hepatit A aşısının eklenmesiyle ABD'de çocuk bakım merkezlerinde görülen salgınlar azalmıştır (39). HAV enfeksiyonunun endemik olduğu gelişimsel engellilerin bakım evlerinde yapılan düzenlemeler ile salgınların sıklığı azalmıştır. Uyuşturucu kullanıcıları özellikle de metamfetamin kullananlar arasında, son yirmi yılda, Kuzey Amerika, Avustralya ve Avrupa' da salgınlar bildirilmektedir (7, 38, 40). Homoseksüel erkekler arasında hepatit A salgını sıklıkla bildirilmekte olup, son zamanlarda ABD, Kanada, Avrupa ve Avustralya' da kentsel alanlarda büyük topluluk salgınları şeklinde ortaya çıkmaktadır (7, 37). Hepatit A'nın yüksek ve orta derecede endemik olduğu alanlara, gelişmiş ülkelerden gelen kişiler arasında hepatit A yaygın bir enfeksiyondur (Şekil-7) (7, 41). Risk kötü hijyen koşulları, seyahat bölgesi ve seyahat süresine bağlı olarak değişmektedir. Bu kişiler ülkelerine döndüğünde hastalığı diğer kişilere bulaştırabilir. Gıda ve su kaynaklı salgınlar, ABD gibi gelişmiş ülkelerde nadiren bildirilmekle birlikte, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde hala en önemli bulaş kaynağını oluşturmaktadır.

Özetle hepatit A için risk grupları;

1. Eğitim birliklerinde kalabalık koşullarda yaşayan ve özellikle altyapı yetersizliği olan arazilerde eğitime çıkan askeri personel
2. Entellektüel becerileri bozulmuş, özel bakım gereksinimi olan hastaları barındıran kurumlarda, hem hastalar hem de sağlık/ bakım personeli
3. Çocuk gündüz bakım evlerinde, hem çocuklar hem de çalışanlar
4. Kanalizasyon işçileri
5. Uyuşturucu kullananlar
6. Homoseksüel erkekler
7. Hastalık insidansının düşük olduğu ülkelerden, yüksek endemisite görülen ülkelere seyahat edenler oluşturmaktadır (3, 4, 18, 19, 42-44).

Ülkemizde 39 akut viral hepatit A'lı hastada bulaş yolları araştırıldığında; %53.9'unda bulaş yolu tespit edilemezken, hepatitli hasta ile temas %12.8, yatılı okul ve misafirhanede kalma %10.2, kampta yaşama %7.7, dış çekimi %5.1, şüpheli enjeksiyon %5.1, operasyon %2.6 olarak bulunmuştur (4).

### **Dünya Geneline HAV Sıklığı**

Hepatit A dünya genelinde yaygın olarak görülmekle birlikte, endemisite ve epidemiyolojik özellikleri açısından büyük coğrafik farklılıklar bulunmaktadır. Endemisite derecesi hijyen ve sağlık koşulları gibi gelişmişlik düzeyinin diğer göstergeleri ile yakından ilişkilidir. Az gelişmiş bölgelerde, özellikle de temiz suya sınırlı erişimin olduğu yerlerde, HAV enfeksiyonunun nadiren klinik hastalık oluşturduğu erken çocukluk döneminde enfeksiyon kazanılır (Şekil-7). Hijyen ve sanitasyon yüksek standartlara ulaştığında, yetişkinlerin çoğunluğu duyarlı hale gelir (7).

Bir çok ülkede hastalığın insidansı konusunda gerçekçi veri yoktur. 1996'da ABD'de yaklaşık 29.000 hepatit A vakası bildirilmiştir. Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC) her yıl ABD'de yaklaşık 143.000, dünya' da ise yaklaşık 1.4 milyon HAV enfeksiyonu görüldüğünü tahmin etmektedir (7).

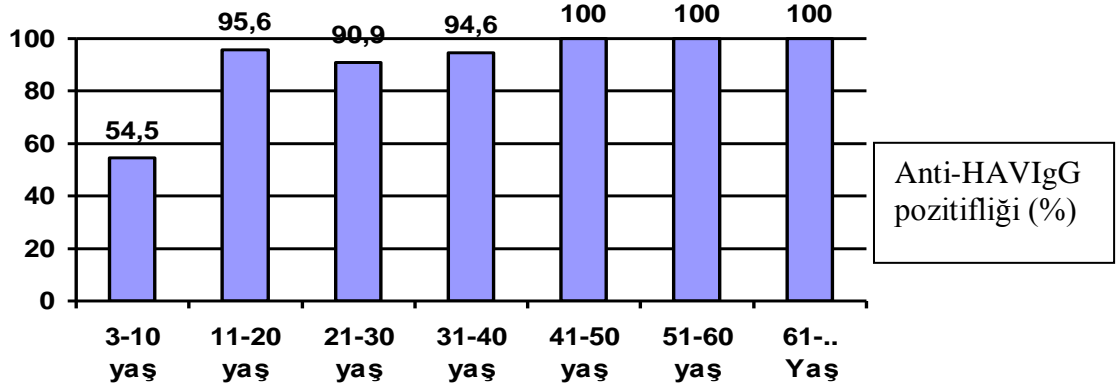


**Şekil-7:** HAV enfeksiyonunun endemik dünya haritası.

Hepatit A'nın en düşük insidansı İskandinav ülkelerinde görülürken, bu ülkeleri ABD, Japonya, Avustralya ve bazı Avrupa ülkeleri izlemektedir. Akdeniz kıyısı, Afrika ve bazı gelişmekte olan ülkelerde ise en yüksek değerler tespit edilmektedir. 1977 yılında çok merkezli yapılan bir çalışmada anti- HAV pozitifliği; İsviçre' de %28.7, ABD'de %44.7, Senegal'de %76.2, Belçika'da %81.1, Taiwan'da %88.7, İsrail'de %95.3, Yugoslavya'da %96.9 olarak belirtilmiştir (45). Frösner, 1979 yılında 7 Avrupa ülkesinde seroprevalansı; Norveç' de % 17, İsveç' de % 13, İsviçre' de % 39, Hollanda' da % 52, Almanya'da % 55, Fransa' da % 75, Yunanistan' da % 82 olarak tespit etmiştir ve Batı Avrupa' daki yüksek değerlerin İtalya, Yunanistan ve Türkiye' den gelen işçi çocuklarından kaynaklandığını vurgulamıştır (46).

**Tablo-2:** Ülkemizde değişik yaş gruplarında HAV seroprevalansı (1998- 2004 yılları) (4, 53).

Çalışmacı	İl	Yaş	Anti HAV IgG pozitifliği (%)
Mistik, 1998	Bursa	Erişkin	42,3
Hacimustafaoğlu, 1998	Bursa	1-4/5-9 yaş	13/49
Bozdayı, 2000	Ankara	6- 12 yaş	43.7
Sidal, 2001	İstanbul	0- 5 / 6- 12 yaş	15.1/ 49.6
Çolak, 2001	Antalya	0- 5 / 6- 12 yaş	19.9/ 43.9
Şencan, 2004	Düzce	0- 6 yaş	44.4
Atabek, 2004	Konya	0- 6 yaş	25.8
Cesur, 2001	Ankara	15- 30 yaş	72.7
Tosun, 2003	İzmir	15- 45 yaş	92.5



**Şekil-8:** Türkiye' de yaş spesifik HAV prevalansı (47).

Ülkemizde ise yaşa ve bölgeye göre değişmek üzere viral hepatit A enfeksiyonu %7.8 ile %88 gibi değişik oranlarda gözlenmektedir (48-52).

Hepatit A farklı ülkelerde veya aynı ülkenin farklı bölgelerinde yaşa göre 3 modelde gözlenir (54):

**1. Model:** Özellikle hepatit A'nın yüksek endemik olduğu tropik bölgeler başta olmak üzere, genellikle gelişmekte olan ülkelerde görülür. Hepatit A ile karşılaşma, sıklıkla 10 yaşından öncedir. Genç çocuklarda

hepatit genellikle subklinik veya anikteriktir. Yetişkinler, hemen tamamen bağışıktır. Elazığ yöresinde 1-18 yaşları arasında, her yaştan ortalama 50 kişi olacak şekilde, 841 kişide yapılan çalışmada; 6 yaş civarında %72.5, 14 yaş ve üzerinde ise %100 seropozitiflik tespit edilmiştir (25). Ülkemizde yaşlara göre anti-HAV prevalansı araştırıldığında ise, genel olarak yapılan çalışmaların sonuçları Poyraz ve ark.'nın (47) Sivas' ta yaptıkları çalışma ile paralellik göstermektedir. Çalışmada 3-10 yaşta %54.5 olarak tespit edilirken 20 yaşından sonra %95-100 oranlarında pozitiflik bulunmuştur (Tablo-2 ve Şekil-8). Ülkemiz bölgesel farklılıklarla birlikte model 1 ve 2 arasında gözükmetedir (Tablo-2).

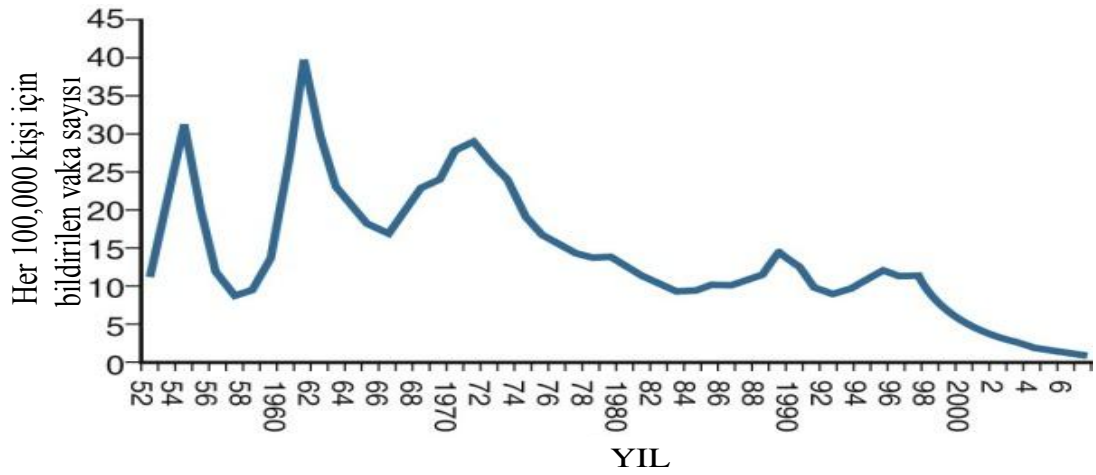
**2. Model:** Gelişmiş ülkelerin çoğunda anti- HAV yaşa özel prevalans gösterir. Bu ülkelerde yaşam standartları, yıllar içerisinde artmıştır. Bu model, İskandinav ülkeleri, Japonya, batı Avrupa ve Kuzey Amerika' ya özgüdür. Bu bölgelerdeki çocukların hepatit A ile temas oranı düşüktür. Seropozitiflik erken erişkin döneminde artar (Şekil-9) . Bu ülkelerde yetişkinlerde anti-HAV oranının yüksek olması, daha öncelerden bu ülkelerde hepatit A' nın endemik olduğunu düşündürmektedir.

**3. Model:** Çoğunluğunun hepatit A'ya duyarlı olduğu kapalı toplumlarda görülür. Duyarlı kişiler enfekte olduktan sonra hastalık kaybolur ve kendi kendini sınırlar. ABD' de Sioux' lar buna iyi örnektir ve ortalama 7 yılda bir 5- 15 yaş arasındaki çocuklarda büyük salgınlar görülür.

Ancak toplumların çoğunda farklı gruplar arasında bu 3 model de görülebilir.

ABD' de hepatit A epidemiyolojisinin hepatit A aşısı kullanımı için ulusal önerilerin uygulanmaya başlanmasından önce ve sonraki döneme ayrılarak incelenmesi gerekir. Aşılama öncesi dönemde, hepatit A insidansı her 10- 15 yılda bir pik yapan bir özellikteydi (Şekil-10). 1980 ile 1990' lı yılların başına kadar CDC'ye her yıl yaklaşık olarak 25,000 ile 35,000 hepatit A vakası bildirilmekteydi (55), ancak insidans modelleri bu süre boyunca gelişen enfeksiyonların gerçek sayısının her yıl 271,000 gibi 10 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir. En yüksek hepatit A oranları 5 ile 14 yaş arasında olup, olguların yaklaşık üç de birinin 15 yaşından küçükler

oluşturmaktadır (56). Küçük çocukların, hastalığı daha çok asemptomatik veya sessiz geçirme ihtimalleri olması nedeniyle insidans modelleri, HAV enfeksiyonlarının yarıdan fazlasının 10 yaşından küçük çocuklarda geliştiğini, hatta çocuklarının çoğunun da beş yaşın altında olduğunu tahmin etmektedir (24). Aşılama öncesi dönemde Amerikalı ve Alaska yerlileri arasındaki oran, diğer ırk / etnik gruplardan 5 kat daha yüksek, İspanyollar arasındaki oranda İspanyol olmayanlardan 3 kat daha yüksek tespit edilmiştir (57).



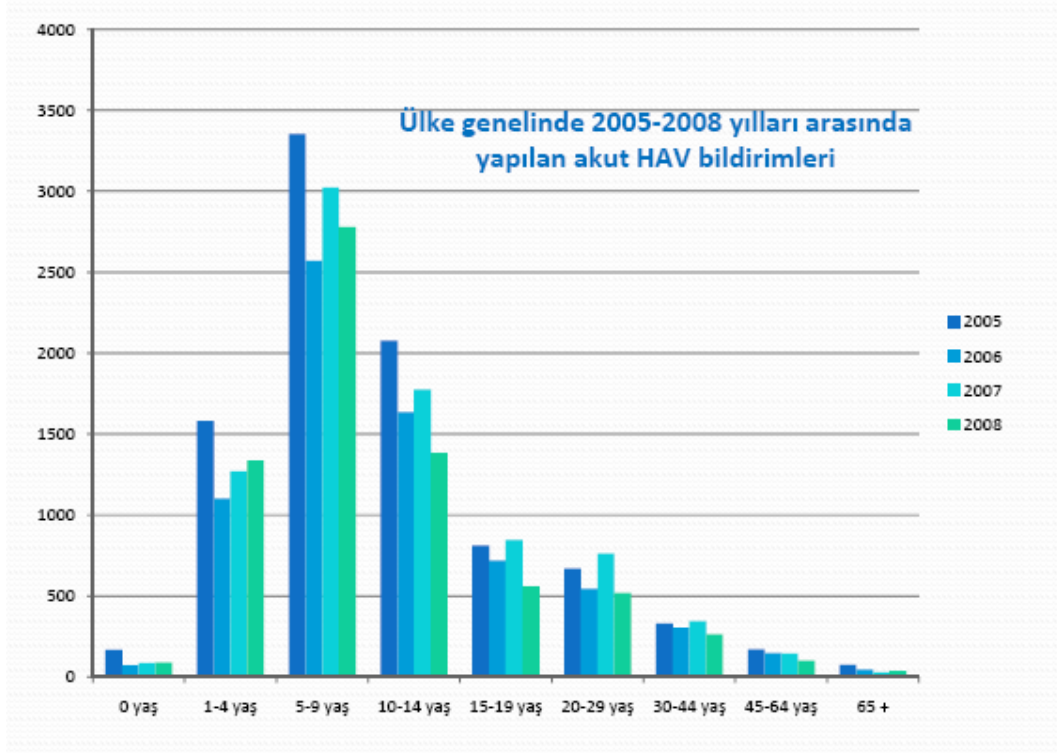
**Şekil-9:** Hepatit A insidansı, ABD, 1952- 2007.

1990'lı yılların ortalarına doğru ABD'de hepatit A aşısının uygulanmaya başlanmasıyla, hepatit A en sık bildirilen aşıyla önlenebilir hastalıklar arasına girmiştir (55). Hepatit A aşısının kullanımına yönelik öneriler ACIP tarafından 1996 (57), 1999 (58), ve 2006 (11) yıllarında belirlenmiştir. Ulusal hepatit A oranları son yıllarda azalmaya devam etmiş; 2007 yılında toplam 2979 vaka ile en düşük oran olan 100,000 de birin altına inmiştir. Çocuklar arasındaki hepatit A insidans oranları, erişkinler arasındaki orandan daha fazla azalmıştır, 2002 yılından itibaren bu azalma benzer seviyelerde olmuştur. İrk / etnik gruplar arasında izlenen farklılıklar büyük ölçüde yok olmuştur. 2000 yılına gelindiğinde, Amerikan ve Alaska yerlileri arasındaki hepatit A insidansı son 10 yılın oranları ile karşılaştırıldığında %97 azalmış ve ABD' nin genel ortalamasının da altına düşmüştür (36, 59).

Ülkemizde hepatit A seroprevalansı 14 yaş altındaki çocuklarda yapılan çalışmalarda yaklaşık %76 olarak saptanırken, erişkinlerde %95 dolayında tespit edilmektedir (Tablo-2, Şekil-10). Hepatit A enfeksiyon bulaşının bazı meslek çalışanları (kanalizasyon çalışanları, temizlik işçileri) ve yüksek risk taşıyan (erkek homoseksüeller) gibi enfekte materyallerle teması olanlar dışında cinsiyet ile ilgili bir fark görülmemektedir. 1999 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada HAV seropozitifliği, 3-10 yaş grubunda %54.5, 11-20 yaş grubunda %95.6, 21-30 yaş grubunda %90.9, 31-40 yaş grubunda %94.6, 41 yaş ve üzerinde %100 olarak tespit edilmiştir (Şekil-10) (45). Yakın tarihli çalışmalar incelendiğinde, Ankara'da 7-24 ay, 25-72 ay, 73-132 ay, ≥133 ay çocuklarda HAV seropozitifliği sırasıyla %44, %38, %59, %87 olarak bulunmuş ve toplamda seroprevalans %41.2 olarak tespit edilmiştir (60). Ankara'da yapılan bir diğer çalışmada 4-6 yaş arasında seroprevalans %11.4 olarak tespit edilmiştir (61), İstanbul'da okul öncesi grupta %15.1, okul çağında %49.6 bulunmuştur (62, 63). 2004 yılında Düzce deprem konutlarında 0-6 yaş arası çocuklarda HAV seroprevalansı %44.4 olarak saptanmıştır. Konya'da 2004 yılında yapılan diğer bir çalışmada, kent merkezinde okul öncesi çocuklarda HAV seroprevalansı %25.8 olarak saptanmıştır (60, 61). Erişkinlerde hepatit A seroprevalansını araştıran 2001 yılında Ankara'da yapılan bir çalışmada 15-30 yaş grubunda HAV seroprevalansı %72.7, 15- 75 yaş grubunda %87.4 olarak tespit edilmiştir (62-64). Fertilitte çağındaki kadınlarda 2003 yılında yapılan bir çalışmada ise HAV seropozitifliği %92.5 saptanmıştır (63, 64).

Bursa ilimizde 1999 yılında Hacımustafaoğlu ve ark.'nın (13) yaptığı çalışmada, HAV seroprevalansının gebelikte %85 olduğu, 6.ayda maternal kaynaklı olduğu düşünülen seroprevalansın %84 iken 12.aya doğru hızla azalarak %9'a indiği ve 18.ayda sıfırlandığı bulunmuştur. Daha sonra ise muhtemelen enfeksiyon geçirmeye bağlı olarak 6.yaşta %18, 10.yaşta %55, ve 15. yaşta %70 olarak tespit edilmiştir.

2005 ile 2008 yılları arasında ülkemizde bildirilen akut HAV vakaları şekil-10'da gösterilmiştir (Sağlık Bakanlığı verileri).



**Şekil-10:** Ülkemizde 2005-2008 yılları arasında bildiri yapılan yaşlara göre hepatit A vakaları.

Erken çocukluk döneminde kazanılan antikorların ileri yaşlarda, serumda ya ölçülemeyecek kadar azaldığı ya da kaybolabileceği belirtilmiştir (45). Ancak, endemisitenin yüksek olduğu ülkelerde ileri yaşlardaki antikor pozitifliği, birden fazla karşılaşma ile antikor yapımının devamlı uyarılabileceğini akla getirmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda 60 yaş ve üzerindeki %100 seropozitiflik oranı bunu doğrulamaktadır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, doğum sırasında anneler arasında seropozitifliğin yüksek olduğu (%93.9), 0, 9, 12, 21 aylıkken çocuklar arasında anti-HAV prevalansının sırasıyla %93.9, %62.6, %31,6 ve %0,7 olarak tespit edilmiştir (12).

Ilıman ülkelerde sonbahar veya kışın erken dönemlerinde hastalık pik yapar. Tropikal ve yarı tropikal bölgelerde mevsimsel özellik daha az önemlidir. ABD ve Avrupa'da mevsimsel özellikler gözlenmemiştir. Ülkemizde daha çok sonbahar ve kış aylarında gözlenmektedir (65, 66).



Sosyoekonomik düzey düşüklüğü, kalabalık ortamlarda yaşama, anne-babanın eğitim düzeyi düşüklüğü, kırsal kesimde bulunma ile paralel olarak HAV prevalansı artmaktadır (25, 67).

### **Patogenez**

HAV'ın, birçok virolojik özelliği enteroviruslar ile benzer olmasına rağmen, hastalığın klinik bulguları ve patogenezinde etkili faktörler açısından birkaç farklı özelliği bulunmaktadır. HAV ısı, asit çözücülere dirençlidir, konak hücrelerde protein sentezini çok az etkiler ve sitopatik etki yaratmayarak yaşayan hücrelerde yavaş bir büyüme özelliği gösterir.

Hastalığın inkübasyon periyodunun tespiti, hepatitin erken dönem semptomlarının sıklıkla nonspesifik ve belirsiz olması nedeniyle zordur. Sarılık hasta tarafından fark edilemeyebilir, ancak idrar renginde koyulaşma hastaneye başvuranlar arasında en yaygın yakınma olup, hastalığın başlangıcını belirleyen en önemli bulgudur. İnkübasyon süresi ortalama olarak 28 gün olup, 15 ile 50 gün arasında değişebilmektedir. HAV oral veya parenteral olarak bulaşabilmesine rağmen, inkübasyon süresi ile vücuda giriş yolu arasında bir ilişkinin olmadığı, ancak alınan doz ile süre arasında bir bağlantı olabileceği düşünülmektedir (7).

HAV genel olarak fekal oral yol ile bulaşır. Virüsün aside dirençli olması nedeniyle, mideden geçerek ince bağırsağa ulaşır ve karaciğere kan yoluyla ulaşır. Karaciğer virüsün en önemli replikasyon alanıdır (7). Virüs enfekte karaciğer hücrelerinden karaciğer sinüs ve kanaliküllerine dökülür, bağırsağa geçer ve dışkı ile atılır. İnsanlarda olduğu gibi maymunlarda da, HAV karaciğer, safra ve dışkıda tespit edilmiştir (7). Bununla birlikte, başlıca patoloji karaciğer ile sınırlıdır. Genellikle hepatit doruk noktasına geldiğinde, gaitada virüs bulunmaz. Klinik başlamadan hemen önce kısa süreli viremi oluşur. Vireminin paterni, fekal virüs atılım paterniyle paralellik gösterir. Bu yakın ilişki, vireminin kaynağının da büyük olasılıkla karaciğer olduğunun işaretidir (3, 18, 19, 68).

Histopatolojik olarak hepatositlerde nekroz, mononükleer hücre infiltrasyonu, parankim hücre dejenerasyonu, Kuppfer hücrelerinde proliferasyon ve safra yollarında staz gözlenir. Bu bulguların hiçbiri hepatit A

enfeksiyonu için tanısal değildir. Enfeksiyon sırasında ortaya çıkan hücre infiltrasyonu virüsün doğrudan sitopatik etkisiyle değil, büyük olasılıkla immünolojik mekanizmalarla oluşmaktadır. Hepatosit nekrozundan hücresel immün cevap sorumlu tutulmaktadır. Humoral immünite ise, daha çok, koruyuculuk sağlamada önemlidir (3, 18, 68).

Karaciğerdeki bulgular 8-12 haftada düzelmektedir. Ancak konak direncinin düşük olduğu olgularda, özellikle ileri yaşlarda hepatik nekroz ilerleyerek fulminan bir gidiş gösterir, karaciğer yetmezliği ve ölümlerle sonuçlanabilir. Hepatit A enfeksiyonu kronikleşmez (2, 3, 18, 68).

Karaciğer hücre hasarı hücresel bağışıklık yanıtı ile oluşmaktadır, oysa dolaşan antikolar enfekte olmamış karaciğer ve diğer organ hücrelerine virüsün yayılmasını önemli ölçüde sınırlamaktadır. Bu hipotez insan ve hayvan çalışmalarıyla desteklenmektedir. Örneğin, yüksek doz HAV ile parenteral olarak maymunların enfekte edilmesi sonucunda hafif derecede karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve 1 hafta içinde de hepatositlerde hepatit A antijenleri tespit edilebilir. Enzim düzeyleri enfekte olduktan 3 hafta sonra sabitleşir ve en yüksek serum antikor düzeylerinin görülmesiyle eş zamanlı olarak azalmaya başlayabilir (7). Erken dönemde izlenen hafif hepatitin direk olarak virüse bağlı olduğu, ancak ikinci ve daha şiddetli dönemin immün yanıtı ile bağlantılı olarak geliştiği tespit edilmiştir. Hepatit başlangıcından önce hepatositlerde virüsün büyük miktarda bulunması HAV'ın direk sitopatik etki gösterebileceğinin bir bulgusudur (7). T lenfositlerin karaciğer hücrelerini hedef almaları üzerine yapılan çalışmalarda, Vallbrach ve ark. (69), hepatit A ile enfekte otolog fibroblastlara karşı sitotoksik etki gösteren CD8 T lenfositlerin, HAV ile enfekte otolog epidermal hücrelerde de sitopatik etki gösterdiklerini tespit etmişlerdir. Ayrıca, doğal öldürücü hücrelerde hepatosit hasarında etkili olmaktadır.

Karaciğer hasarı ile eş zamanlı olarak tespit edilebilir düzeyde antikolar oluşmasına rağmen, bu patolojinin antikorlara bağlı geliştiği ispat edilememiştir (18). HAV içeren dolaşan immün kompleksler ve spesifik IgM antikoları enfeksiyon süresince tespit edilebilmektedir. Bununla birlikte, hepatit A antijenlerinin karaciğerde hala tespit edilebildiği iyileşme döneminde

bile antikor düzeylerinin arttığı gösterilmesine rağmen, immünglobulin ve kompleman karaciğer hücre hasar alanında bulunmaz (7).

### **Klinik Bulgular**

Hepatit A karaciğerin akut veya subklinik bir enfeksiyonudur. Enfeksiyonun kliniği değişmekle birlikte, hastalık kendi kendini sınırlayan, bazen subklinik, ama genellikle de sarılık ile seyredir. Beş yaşından küçük çocuklarda enfeksiyonların büyük çoğunluğu sessizdir ve yaşla birlikte semptomatik enfeksiyonların oranı artmaktadır. İkterik vakaların anikterik vakalara oranı 12/1 ile 1/3.5 arasında enfeksiyonun geliştiği yaşa bağlı olarak değişmektedir (66). Hastalığın başlangıcı için en önemli gösterge idrar renginde meydana gelen değişikliktir.

Sarılığın tahmini görülme olasılığı yaşla birlikte artarak, beş yaşından küçük çocuklarda %7, beş ile dokuz yaş arasında %37, erişkin ve adölesanlar arasında %70'den fazla olarak hesaplanmaktadır. Grönland salgınında, semptomatik hepatit sıklığının bir yaşından küçük çocuklarda % 1, 15 yaşında artarak %15'e ulaştığı tespit edilmiştir (7).

Viral hepatit A enfeksiyonunun klinik seyri, tipik ve atipik olmak üzere iki grup altında incelenmektedir.

Tipik hepatit A, üç şekilde seyretmektedir (1, 2, 4, 18, 19, 50):

1. **Belirtisiz hepatit A:** Tarama sırasında anti- HAV IgM pozitifliği ile tanı konulur.
2. **Subklinik hepatit A:** Tarama sırasında anti- HAV IgM pozitifliği yanında, transaminaz değerlerinde yükseklikte saptanır.
3. **Klinik hepatit A:** Laboratuvar değerlerinde pozitiflik yanında, klinik belirtiler de mevcuttur. İkterik ve anikterik klinik izlenebilir.

Ortalama %7 vakada kolestatik, tekrarlayıcı ve fulminan hepatit A olarak atipik seyir tanımlanmıştır (70).

Hepatit A'lı hastalarda inkubasyon süresinden sonra başlayan, sıklıkla hafif bir hastalık dönemi, prodromal dönem gelişir. Bu dönemde izlenen semptomlar genellikle tıbbi müdahale gerektirecek veya hastayı günlük aktivitelerinden kısıtlayacak kadar şiddetli değildir. Erken evrelerinde, grip benzeri semptomlar sıktır; ateş (40°C), titremeye yükselir, hafif baş

ağrısı, halsizlik ve yorgunluk eşlik edebilir. İştah kaybı sık görülen bir semptom olup, özellikle yağlı yiyeceklerin koku ve görüntüsünün hastalarda mide bulantısına neden olduğu bildirilmektedir. Kusma görülebilir, ancak kilo kaybına neden olacak kadar ciddi ve uzun süre olmaz. Bazen çocuklarda ishal, öksürük, nezle, eklem ağrısı gibi belirtiler izlenebilir.

Hastalığın ilk spesifik bulgusu ve hastaların çoğunda hastaneye başvurmalarını gerektiren semptom koyu renkte idrarın başlamasıdır. Bilürubinüri, sklera, deri ve müköz membranlarda renk değişikliği ile soluk renkte dışkılama yakınması başladıktan birkaç gün sonra izlenmektedir (Tablo-3) (4, 71, 72). Dışkıda renk düzelmesi hastalığın başlangıcından 2- 3 hafta sonra başlar ve hastalığın düzelmeye başladığını işaret eder. Kaşıntı kolestazın bir bulgusu olup hastaların yarısından azında gelişir ancak, antipiretik veya steroid tedavisi gerektirecek kadar şiddetli olabilir.

Fizik muayenede, hastaların büyük bölümünde (%50-80) karaciğeri büyümüş, bazen de hassas tespit edilebilir. Hastaların %4-9'unda splenomegali ve lenfadenopati saptanır. Spider anjiomlar gövdede görülür ve genellikle iyileşme sırasında kaybolur (Tablo-4) (71, 72).

Hepatit A'lı hastalarda nadiren plevral effüzyon geliştiği bildirilmiş olup, hastalığın şiddeti ile ilişkili olmayıp spontan olarak geriler (2, 3). Asit, periferik ödem, hepatik ensefalopati bulguları daha şiddetli bir hepatit varlığına yönlendirir. Komplike olmamış hepatit A'lı çocuklarda ultrasonografik bulgular olarak, safra kesesi duvarında kalınlaşma ya da ödem, abdominal lenfadenopati, ve daha düşük oranda geçici asit ve pankreas anormallikler saptanabilmektedir (7, 73).

Hastalığın süresi değişken olmakla birlikte, hastaların çoğu üçüncü haftadan itibaren kendilerini iyi hisseder, karaciğer boyutu küçülür ve AST, ALT düzeyleri normale iner. Birçok hastada, sarılık diğer semptomlar ile birlikte azalarak kaybolur. Klinik iyileşme, tipik bir akut viral hepatit olgusunda yaşa göre değişmekle birlikte, belirtilerin ortaya çıkışından 1 hafta ile 8 hafta kadar sonra gelişir. Biyokimyasal düzelmeye 3- 16 hafta, histolojik iyileşme 6- 18 hafta sonra gelişmektedir (1, 2, 74, 75).

**Tablo-3:** Akut hepatit A vakalarında semptomların görülme sıklığı.

	Battegay (54) n:8647 Yaş ort.:21-71	Fincancı (71) n:12 Yaş ortalaması:17	Akbulut (78) n:27 Yaş ortalaması:18
Semptomlar	%	%	%
Halsizlik,yorgunluk	63	100	59.3
Sarılık	88	100	62.6
Koyu renkli idrar	68	-	74.1
İştahsızlık	42	-	51.9
Bulantı- Kusma	26	92	66-48
Ateş	32	75	22.2
Baş ağrısı	26	-	-
Karın ağrısı	37	-	40.7
Açık renkli dışkı	58	50	7.4
İshal	16	-	-
Kabızlık	16	-	3.7
Kas ağrısı	26	-	-
Eklem ağrısı	11	17	7.4
Kaşıntı	-	42	11.1
Sigaraya karşı tiksinti	45	-	-
Boğaz ağrısı	-	-	3.7

**Tablo-4:** Akut hepatit A vakalarında klinik bulguların dağılımı

	Battegay (54) n:8647	Fincancı (71) n:12	Akbulut (78) n:27
Bulgular	%	%	%
Hepatomegali	87	58	48.1
Splenomegali	9	8	3.7
Deri döküntüsü	3	-	3.7
Hafif ödem	2	-	-
Peteşi	2	-	-
Kardiyak aritmi	0,8	-	-

Klinik seyir ve histolojik bulgular gebelikte farklı değildir (7). Fetal mekonyum peritoniti ile sonuçlanan iki tane HAV'ın intrauterin geçişine ait olgu sunumları bulunmaktadır (33, 34). Doğumda her iki bebekte perfore ileum tespit edilmiştir. HIV varlığında veya sonradan kazanılan immün yetmezliklerde hastalığın daha şiddetli seyrettiğine ait kanıt bulunmamaktadır. HAV enfeksiyonu kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde daha şiddetli ve muhtemelen de fulminan hepatit ile sonuçlanmaktadır (76, 77).

Ölüm oranı yaşa bağlı olarak değişmektedir. 1970-1974 yıllarında Grönland adalarında meydana gelen salgında 4961 hastadan 17 (%0.3)'si kaybedilmiş, 45 yaş üzerinde ölüm oranı %2.1 olarak tespit edilmiştir. Ölen 17 vakanın 11'inin nedeni hepatik koma, 4'ünün serebral ve gastrointestinal sistem kanaması, 2'sinin ise menenjit ve apandisit gibi komplikasyonlardan olduğu belirtilmiştir (4).

Klinik olarak hepatit virüslerinin neden oldukları hastalık tablolarının birbirinden ayırt edilmesi hemen hemen olanak dışıdır. Ayrıca enfeksiyöz mononükleoz (EMN), sarı humma, CMV, HSV, rubella ve bazı enterovirüs enfeksiyonlarında da benzer hepatit tabloları gelişmektedir. Bazen de hepatit; leptospiroz, sifiliz, tüberküloz, toksoplazmoz ve amebiyaz gibi hastalıkların bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken diğer önemli hastalıklar arasında ise bilier tıkanma, primer bilier siroz, Wilson hastalığı, ilaç toksisitesi ve ilaç hipersensitivite reaksiyonları başta gelmektedir (4).

Komplikasyonlar:

Hepatit A'nın komplikasyonları (4):

1-Kolestaz

2-Üst GIS kanaması

3-Trombositopenik purpura

4-Guillaien-Barre sendromu

5-Kırmızı hücre hiperplazisi

6-Otoimmün hemolitik anemi

7-Transvers miyelit, optik nörit

- 8-Akut böbrek yetmezliği
- 9-Diabet mellitus
- 10-Otoimmün hepatit
- 11-Akut pankreatit
- 12-Plevral effüzyon
- 13-Rubelliform döküntüler

## **Atipik Hepatit A**

**1. Kolestatik hepatit:** Bazı hastalar akut bir hepatit atağını takiben serum ALT ve AST seviyeleri normale doğru inerken, serum bilirubin seviyesinin 15 mg/dl üzerinde 8 haftadan uzun süren bir sarılık periyodu gösterirler. Bu uzayan sarılığı ateş, kaşıntı, ishal ve kilo kaybı takip eder. Serum bilirubin değerlerinin normale dönmesi ile hastanın şikâyetleri de kaybolur. Bilirubin seviyeleri 30 mg/dl'ye kadar ulaşabilirken, ALT seviyeleri 500 IU/l't'nin altındadır. Karaciğer biyopsisi sentrilobüler kolestaz ve portal enflamasyonu gösterir. Kolestatik formun prognozu iyidir ve hastalar çoğunlukla iyileşirler (4).

**2. Alevlenen veya uzamış akut hepatit A (Relapsing hepatit):** Bazı hepatit A'lı hastalarda; klinik ve biyokimyasal belirtilerinin kısmen ya da tamamen düzelmesinden 15 ile 90 (genellikle 21 gün) gün sonra tekrardan benzer şikayetlerin ortaya çıktığı, transferaz seviyelerinin ve bilirübünlerin yükseldiği, anti-HAV IgM pozitifliğinin devam ettiği gözlenmiştir. Bu tipte ilk başlangıçtaki hastalıkla karşılaştırıldığında; kliniği orta derecede, biyokimyasal testler değişici ve belirgin kolestaz vardır.

Bazı çalışmacılar serum transaminaz seviyesinin en az %50 azalıp, tekrar %50 oranında artması ve 8 haftadan uzun sürmesini uzamış-relaps olarak değerlendirmişlerdir (4). Estrahepatik belirtiler sık değildir. Relapsın nedeninin muhtemelen, kalıcı viral enfeksiyon ile devamlı antijenik uyarıma immün mekanizmaların cevabı arasındaki ilişkiye bağlı olduğu bildirilmiştir. Ancak tüm vakaların kronik sekel bırakmaksızın, klinik ve biyokimyasal olarak bir yıl içinde iyileştiği gözlenmiştir (4).

Fransa'da yapılan bir çalışmada hepatit A'ya bağlı karaciğer yetersizliklerin bir kısmının, relapsing ve kolestatik tip seyreden şekillerden olduğu, bu nedenle hastaların yakın takip edilmesi, gerekirse karaciğer transplantasyonunun yapılması bildirilmiştir (4).

**3. Fulminan hepatit:** Hepatit A'nın nadir bir komplikasyonudur ve karaciğer işlevlerinin birden ve ağır bir biçimde bozulması ya da karaciğer hücrelerinin yoğun nekrozunun bir belirtisidir. Klinik tablonun ağırlaşması hastalığın başlangıcından itibaren 2 hafta içinde oluşursa fulminan hepatit, 2-8 hafta içerisinde gelişirse subfulminan hepatit olarak tanımlanır. Shangai epidemisinde 8647 hepatit A vakasında 25 fulminan hepatit görülmüştür. Fulminan viral hepatitlerin %10-20'sinden hepatit A sorumludur. Göktaş ve ark.'nın (79), fulminan ve subfulminan seyreden 34 viral hepatitin değerlendirilmesinde, HAV %5.9 oranında tespit edilmiş ve hastaların hepsinin iyileştiği belirtilmiştir.

Fulminan hepatit klinikte sarılığın artışı, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, kanama diyatezi, hepatik ensefalopati ve koma gelişimiyle karakterizedir. Başlangıçta ani ateş yükselmesi görülebilir, karaciğer boyutlarında hızlı bir küçülme, protrombin zamanında uzama, bilirubin düzeyi yükselirken transaminaz düzeylerinde düşme gözlenir (79).

Karaciğer fonksiyonlarının bozulması ile histolojik olarak, sadece retikulum çatısı ve portal yollar kalacak şekilde, karaciğer parankiminin tamamen ve ani destriksiyonu olur. Nadiren portal yolların yakınındaki küçük bir grup hepatosit sağlam kalır, bunlar da rejenerasyona işaret eder. Çok az enflamatuvar cevap mevcuttur.

### **Tanı**

Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile konulur. Anamnez ve fizik muayene bulguları, diğer akut viral hepatitlerden farklı değildir. Ancak salgın şeklinde ise tanı kolaylaşır.

### **Laboratuvar Bulguları:**

Akut viral hepatitlerin laboratuvar değerlendirilmesi; genel laboratuvar bulguları, karaciğer hasarının sebep olduğu bulgular ve etken virusa ilişkin göstergelerle yapılır.



## 1. Genel Laboratuvar Bulguları

Genel olarak orta derecede bir lökositoz ( $12000/\text{mm}^3$ 'ün üstünde ise prognoz kötü olabilir), formülde lenfositoz, nadir olarak büyük, atipik mononükleer hücreler görülür, ancak bu total lenfosit sayısının %10'undan fazla değildir. Hemogloblin ve hematokrit değerleri, pıhtılaşma faktörleri fulminan gidişli hepatit dışında normaldir. Nadiren agranülositoz, trombositopeni, pansitopeni, ya da aplastik anemi görülebilir. Pıhtılaşma faktörlerinde ileri derecede azalmalar, fulminan hepatitin göstergesi olabilir (4, 7, 49, 71, 78).

## 2. Karaciğer Hasarının Sebep Olduğu Bulgular

Karaciğer hasarına bağlı olarak, serum bilirubin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) düzeyleri artar. AST ve ALT düzeylerindeki yükselmeler prodromal dönemde başlar ve karaciğer hücre harabiyetinin oldukça duyarlı göstergeleridir (1, 4, 7).

Hepatositlerde AST, mitokondri (%80) ve sitozolde (%20) bulunurken, ALT ise sadece sitozolde bulunur. Viral hepatitlerde hasar, daha çok sitoplazmik membrana yöneliktir. Ancak elektron mikroskopi çalışmaları, endoplazmik retikulum sisternalarında dilatasyon, mitokondri içi membranlarda hasar ve glikojen kaybının da olduğunu göstermiştir. Bu nedenle virütik karaciğer hasarında her iki enzimde yükselir, ancak ALT'deki artış daha belirgindir. AST/ALT oranı "de Ritis oranı" olarak adlandırılır ve viral hepatitlerde  $<1$ 'dir. Ancak 400 IU/L üzerindeki ALT değerleri, viral hepatitlerde AST/ALT oranından daha ayırt edici bir değerdir. Çünkü böyle yüksek değerler toksik hepatit dışında obstruktif sarılık, kolanjit ve sirozda sık değildir (1, 2, 4, 7, 18)

Transaminazlardaki artış, klinik belirtilerin başlamasından 3-10 gün sonra doruk düzeye yükselir. Serum ALT seviyeleri genellikle 400-2000 IU/L düzeylerindedir. ALP ve GGT genel olarak orta derecede yükselir. Normalin 2 katını aşan değerler kolestazla ilişkilidir (1, 2). Timidin kinaz enzimi, akut dönemde artmıştır, iyileşme döneminde ise hızla düşer. Total serum bilirubin düzeyi genellikle 10 mg/dl'nin altındadır. Ancak bazı olgularda daha yüksek

değerler saptanabilir. Doruk düzeye 1-2 haftada ulaşır ve normal değerlere düşüş, genel olarak yavaştır. Çoğu olguda 6 haftayı bulur.

Serum albümin düşüklüğü, tanı ve prognoz tahmininde önemli olmakla birlikte plazma yarı ömrünün 2-3 hafta olması nedeniyle seviyenin azalması geç anlaşılır. Plazma yarı ömürleri 5 saatten 5 güne kadar olabilen pıhtılaşma faktörlerinin pek çoğu karaciğerde sentezlenir. Karaciğerdeki ciddi boyutlardaki hasarda pıhtılaşma faktörleri sentezlenemeyeceğinden dolayı, ekstrensek yol için protrombin zamanı, intrensek yol için parsiyel tromboplastin zamanı ölçümü yapılır ve uzadıkları tespit edilebilir. Protrombin zamanı yaşam için önemli kriterlerden biri olarak gözlenmektedir. Aşırı yüksekliği yaşam ile ters orantılıdır (4). Fulminan hepatitlerde Faktör V belirgin olarak düşer, fibrinojen düzeyinde azalmalar olabilir ve hipoglisemi gelişebilir (1, 4, 7, 18, 19). Plazma yarı ömrü 5 saat olan prealbumin, akut karaciğer hasarında, sağlam karaciğer protein sentezi hakkında daha tanı koydurucu olabilir. Prealbumin düzeyi düşüklüğünün çocukluk çağı viral hepatitlerinde AST, ALT, ALP ve bilirubin yüksekliği ile beraber tanısal amaçlı kullanılabileceği belirtilmektedir (80). Yapılan çalışmalarda karaciğer hasarının göstergesi biyokimyasal değerler tablo-5'de verilmektedir.

**Tablo-5:** Akut viral hepatit A vakalarında karaciğer hasarının göstergesi biyokimyasal değerler.

Biyokimyasal Değerler	Özgenç (49) n=27	Akbulut (78) n=17
AST (IU) (ortalama± SS)	1659±1963	-
ALT (IU) (ortalama± SS)	1757±1533	2317 (323-7280)
Total bilirubin (mg/dl)	4.1±3.3	7.6 (0.7-24.6)
Direkt bilirubin (mg/dl)	13±3	-
Protrombin zamanı (sn)	315±48	-
Alkalin fosfataz (IU)	315±48	250 (124-479)
Gama-GT (IU)	-	121 (63-255)
Albumin (g/dl)	-	4.2 (4-4.8)
Globulin (g/dl)	-	2.9 (2-4.2)

SS: Standart sapma

### 3. Etken Virusa İlişkin Göstergeler

Hepatit A enfeksiyonunun özgül tanısı, ya virüs veya antijenlerinin ya da antikor yanıtı varlığının gösterilmesi ile konur (1, 2, 7, 18). HAV antijenlerini, serumda antikor oluşmadan önce, dışkıda veya karaciğerde göstermek mümkün olmasına rağmen zor ve pahalı olmaları nedeniyle kullanılmamaktadır. Hastalığın ortaya çıkmasıyla serumda, HAV'a karşı virüse özgül antikorlar yükselmeye başlar. Anti-HAV IgM 2-4 haftada en yüksek düzeye ulaşır ve 4-5 ay pozitif kalır. Akut hastalığın tanısında anti-HAV IgM pozitifliği yeterlidir ve yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyonu gösterir. Bazı olgularda 12 aya dek pozitif saptanabilir. Relapsing hepatitli olgularda anti-HAV IgM kaybolduktan sonra serumda tekrar ortaya çıkabilir. Anti-HAV IgA, IgM antikorları ile birlikte saptanır ve 2 yıl içinde kaybolur. Salgı ve feçeste ya çok düşük düzeyde ya da tespit edilemeyecek derecede az antikor bulunması nedeniyle, mukozal immünitinin koruyuculuğu sınırlıdır. Anti-HAV IgG, enfeksiyondan birkaç hafta sonra pozitifleşmeye başlar ve anti-HAV IgM titresinin düşme eğilimine girmesiyle düzeyi artar ve genellikle ömür boyu pozitif kalır. Anti-HAV IgG yıllarca devam etmesi yanında birbirini

takip eden iki serumda total antikor titresinin 4 kat artışı akut enfeksiyon varlığının işaretidir (1, 2, 4, 7).

HAV enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar seyri şekil-5'de gösterilmiştir.

Son yıllarda daha spesifik olarak 3C proteinaz'a karşı oluşan antikorları ölçen ELISA'lar geliştirilmiştir. Böylece replikasyonun bir işareti olan, transaminazların yükselmesi ile birlikte ortaya çıkan 3C proteinaz varlığı gösterilebilmektedir. İnaktif aşı ya da Ig ile oluşan immünitede bu protein tespit edilemeyeceğinden dolayı doğal enfeksiyonu ayırt ettirebilmektedir (4, 19).

İdrarda bilirubinüri ve ürobilinojenüri tespit edilir, ikterik dönemde idrar çay rengini alır. Bazı hastalarda hafif mikroskobik hematüri ve minimal proteinüri saptanabilir (1, 4, 18).

Kolestatik dönemde gayta akoliktir, bazı hastalarda geçici ve hafif steatore görülebilir (1, 4, 18).

Klinik materyal örneklerinden etkeni izole etmek, virüsün üreme hızının yavaş olmasından dolayı pratik bir yöntem değildir (4, 18).

Ticari olarak çıkartılan ELISA testleri daha çok yapısal (virion) proteinlere karşı oluşan antikorları ölçmektedir. Geliştirilen ELISA testleri ile yapısal olmayan proteinlere karşı oluşan antikorlar da taranabilmektedir. Hatta son yıllarda daha spesifik olarak 3C proteinaz'a karşı oluşan antikorları ölçen ELISA'lar geliştirilmiştir. Böylece replikasyonun bir işareti olan, transaminazların yükselmesi ile birlikte ortaya çıkan, 3C proteinaz varlığı gösterilebilmektedir. İnaktif aşı ya da immünglobulin ile kazanılan immünitede bu protein tespit edilemeyeceğinden dolayı, doğal enfeksiyonu ayırt ettirebilmektedir. Ayrıca bu antikor yıllarca tespit edilebilmektedir (4, 7).

Hastalık semptomlarının gelişmesinden 1-2 hafta önce virus veya viral antijenler hastanın dışkıında saptanabilir; fakat bu rutin klinik teşhiste az rol oynar. Çünkü hasta doktora başvurmadan önce, virusun dışkıyla atılımı pik yapar. Aynı zamanda yaygın antijen tarama testleri, tanı laboratuvarlarında kullanılırsa da ticari olarak mevcut değildir ve çoğunlukla pek hassas değildir. Deneysel enfeksiyonlarda dışkı ile virus atılımı; hepatit

A'ya karşı antikor gelişmesinden, karaciğer enzimlerinin yükselmesinden ve ilk semptomların ortaya çıkışından 2 hafta önce ve 2 hafta sonra gözlenmiştir.

HAV RNA'sını saptamak için in situ hibridizasyon ve PCR yöntemleri kullanılmaktadır. Geliştirilen reverse-transcription-semi-nested PCR ile dışkıda HAV RNA'sının araştırılması sonucu, relapsing HAV enfeksiyonunun tanısının konulabileceği ve virusun çevrede dağılımının izlenebileceği belirtilmektedir. Yine enfekte kişilerin dışkılarında antigen capture PCR ile P1/P2 genom bölgeleri belirlenerek salgın tipi ve salgın harici HAV'lar tespit edilebilmektedir (4, 7).

Akut viral hepatitlerde karaciğer biyopsisi teşhiste nadiren endikedir. Çünkü bu prosedür düşük ancak ciddi riske sahiptir ve morfoloji spesifik viral etyolojik ajanı saptamakta genellikle yeterli değildir. Histopatolojik değişiklikler diğer akut viral hepatitlere benzer. Hepatositler genellikle şiş, plazma membranları belirgin, nükleus geniş ve balonlaşma dejenerasyonu gösterirler. Hücreler büzülmüş ve eozinofilik hale gelmiştir ve lobüllere doğru mononükleer hücrelerin diffüz yığılımı vardır. Portal yollar ödem ve enflamatuar hücrelerle genişlemiştir. Genellikle rejenerasyon hızla oluşur ve karaciğer 8-12 hafta içerisinde normale döner. Hepatit A antijeni ve hepatit A virus partikülleri; immünofluorasanla, immünperoksidaz boyamayla ve ince kesitli elektron mikroskopuyla enfekte hücrelerin sitoplazmasında saptanabilir. Enfekte edilen primatların karaciğer biopsi kesitlerinde viral antijenin %94 oranında sitozol subsellüler kısımda, % 4 oranında da nükleer kısımda lokalize olduğu gözlenmiştir. Enfeksiyonun geç döneminde antijen, abdominal lenf düğümlerinde, dalakta ve böbrekte de immünofluorasan yöntemiyle saptanabilir (54).

Akut viral hepatit A hastalarında otoimmün reaksiyonlar geliştiği sırada; 2 microglobulin, dolaşan immün kompleksler, düz kas antikoru pozitifliği ve C5 düşüklüğü tespit edilebilmektedir (4).

## **Tedavi**

HAV enfeksiyonunda spesifik tedavi yoktur, destek tedavisi yapılır enfeksiyon çoğunlukla kendi kendini sınırlayıcıdır. (1, 2, 67). Akut dönemde yatak istirahati önerilir. Fulminan gidişli, koagülopati, ensefalopati gibi komplikasyonları bulunan, klinik bulguları ağır hastalar dışında hastaneye yatış endikasyonu yoktur.

Diyet kısıtlaması önerilmez, ancak çoğu hastada yağlı gıdalar bulantı ve kusma hissi uyandırdığından bu gıdalara karşı kendiliğinden isteksizlik vardır. Diyette yeteri kadar protein (1g/ kg) bulunmalıdır. Yağ, süt, yumurta kısıtlamasına gerek yoktur. Ağızdan alamayan hastalara intravenöz dengeli elektrolit ve glukoz içeren sıvılar verilebilir. Aşırı kusan hastalara antiemetik olarak metaklopromid verilebilir.

Protrombin zamanı, akut viral hepatitli hastalarda kolestaz ve fulminan hepatit sonucu uzar. Bu durumda 3 gün üst üste 10 mg K vitamini, intramuskuler yolla verilir.

Adrenokortikosteroidlerin (kolestazı olanlar hariç), immün globulinin, antibiyotiklerin, B ve C gibi diğer vitaminlerin tedavide yeri yoktur. Özellikle, karaciğerde metabolize olan ilaçlar başta olmak üzere, zorunlu haller dışında ilaç ve alkol alınmamalıdır. Virüse karşı geliştirilmiş antiviral ajan yoktur (1, 18). Oral kontraseptiflerin kesilmesine gerek yoktur. Gebeliğin sonlandırılması gerekmez (4, 54, 81).

Fulminan seyirli hepatik koma gelişen olgular, yoğun bakımda izlenmelidir. Sıvı elektrolit dengesi ayarlanır. Hipoglisemiyi önlemek için glukozlu solüsyonlar kullanılır. Kanamalar yakından izlenir ve K vitamini, TDP infüzyonları gibi destek tedavileri yapılır. Gastrointestinal kanama, enfeksiyon, kabızlık, elektrolit dengesizlikleri ve hipovolemi ensefalopatiyi ağırlaştırabilir. Protein alımı kısıtlanır, düzenli lavman yapılır ve 2-4 saat aralarla nazogastrik sondadan 10-15 ml kadar laktuloz verilir. Ağır olgularda, mümkün olan yerlerde karaciğer transplantasyonu önerilir (1, 4, 18, 19, 32).

## **Korunma**

**Genel önlemler:** Hastalığın etkin bir tedavisi olmadığı için korunma önlemleri önemlidir. Fekal-oral yolla bulaşma olduğu için, aile içi ve toplum içi bulaşın önlenmesinde hijyenik kurallara uyma, ellerin yıkanması, HAV enfeksiyonlu kişiye ait gaita ve kan bulaşmış eşyaların temizlenmesi, kanalizasyon artıklarının içme ve kullanma sularına karışmaması önemlidir (3, 18, 19). Ülkemizde de olduğu gibi gelişmekte olan ülkelerde HAV enfeksiyonunun yaygın olarak görüldüğü çocuklarda, asemptomatik seyirli olması ve hijyenik koşulları sağlamanın güçlüğü HAV ile mücadelede başarısızlığın başlıca nedenidir. Uzun dönemde alt yapının düzeltilmesi yanında eğitim ile kişisel temizlik ve çevre temizliğinin sağlanması ile hepatit A kontrol altına alınabilir.

Nozokomial hepatit A enfeksiyonu nadir görülür. Enfekte bebeklerden sağlık personeline bulaş %15-18 oranlarında bildirilmiştir. Ancak özellikle çocuk servislerinde, duyarlı çocuklara bulaştırma açısından sağlık personeli dikkatli olmalıdır (18, 68, 82).

Virüsle kontamine eşyalar 5 dk. kaynatma ile veya 1 mg/litre konsantrasyonda olacak şekilde çamaşır suyunda 30 dk. bekletilerek temizlenebilir. Virüsün inaktive edilmesi, gıdaların pişirilmesi ve temas edilen yüzeylerin dezenfekte edilmesi ile sağlanır. Gıdaların bir dakika süreyle en az 85 °C de pişirilmesi, etkili bir inaktivasyon yöntemidir. İçme sularındaki klor konsantrasyonu hepatit A virüsünü inaktive etmede yeterlidir. El yıkama, hepatit A enfeksiyonunun önlenmesinde en etkili yöntemdir (2, 18, 19, 68).

Hastanede yatan hastalar izole edilir. İshali olan ya da dışkısını tutamayan hastalar için personelin önlük ve eldiven kullanması önerilir. Eldiven giyilmesi, el yıkama gerekliliğini ortadan kaldırmaz. (18, 68).

Kreşlerde, okullarda ve kışlalarda aynı odayı ve tuvaleti paylaşanlar arasında enfeksiyonun yayılmasını önlemek zordur.

HAV enfeksiyonunun yaygın olduğu ülkelere veya bölgelere giden duyarlı kişilere hijyenik koşullara dikkat etmeleri, çiğ ya da iyi pişmemiş kabuklu deniz ürünlerinden yememeleri önerilir. Son yıllarda gelişmiş

ülkelerden endemik bölgelere seyahat eden kişilere aşılama önerilmektedir (3, 7, 18, 68).

**Pasif immünizasyon:** Hepatit A aşısı lisans almadan önce, hepatit A profilaksisinin temelini, gamaglobülin veya HAV'a karşı immünite geliştirmiş kişilerden elde edilen, immün serum globulin olarak bilinen immünglobulin (ISG) ile pasif bağışıklama oluşturmaktaydı. Cohn etanol fraksiyon yöntemi ile hazırlanan ISG'ler, kanla bulaşabilir diğer virüsler açısından da güvenilir preparatlardır. ISG seyahat edenlerde, barış gücü gönüllülerinin, askeri personelin ve hatta toplum kökenli veya aile salgınlarında temas sonrası profilaksi için yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, ISG korumasının geçici olması, uygulama oranları ve toplum bağışıklığı oluşturmaması nedeniyle yüksek riskli toplumlarda hepatitin epidemiyolojisinde değişikliğe neden olamamaktadır. ISG, hepatit A enfeksiyonunu ya tamamen önler ya da semptomları hafifletir. Temas sonrası uygulandığında virüsün ikincil intrahepatik yayılımını ve viremiyi engeller. Böylece enfekte hepatosit sayısı azalır. Temas öncesi veya inkübasyon süresi boyunca verildiğinde, klinik olarak hastalığın gelişimini önler.

ISG on binlerce dönorden toplanan, büyük plazma havuzlarından soğuk etanol yöntemi ile hazırlanmaktadır (83). Günümüzde, havuzlarda toplanmadan önce plazmalar HBV, HCV ve HIV için uygun serolojik testler ile taranmaktadır. Ayrıca en az bir kez viral inaktivasyon uygulanmaktadır. Toplumda HAV prevalansının azaldığı ülkelerde ISG'ler hazırlanırken HAV' a karşı etkili antikor seviyesinin altında kalabileceği endişesi doğmaktadır.

ISG etkinliği ilk olarak 1944 yılında bir yaz kampında gelişen salgın sırasında değerlendirilmiştir (84, 85). Barış gücü gönüllülerinde HAV enfeksiyon sıklığı, ISG uygulanmasından önce 100 kişide 1,6 ile 2,1 arasında değişmekteyken, 4 ayda bir ISG uygulanmasından sonra yılda 100 kişide 0,1 ile 0,3 vakaya düşmüştür (86). Hepatit A virüsü ile temastan 2 hafta önce ve temastan sonraki 2 hafta içinde verildiğinde koruyuculuk %80-90' dır (3, 19). Bulaş ile ISG uygulanması arasında geçen süre ile ilişkili olarak, enfeksiyonu tamamen önlemede veya asemptomatik enfeksiyon ile kalıcı anti-HAV gelişimini sağlamada çok etkili değildir (7, 84).



Hepatit A aşılarının lisans alması ile temas öncesi ve temas sonrası profilaksi için ISG kullanımı azalmıştır, ancak bazı durumlarda endike olmaya devam etmektedir. Temas sonrası profilaksi için, hepatit A aşısı çoğu durumda önerilmesine rağmen, ISG 12 aydan küçük çocukların, immün yetmezlikli kişilerin ve aşının kontrendike olduğu kişilerin korunması için kullanılmaktadır, 40 yaşından büyük kişilerin korunmasında da tercih edilmektedir (Tablo-6). Benzer şekilde, endemik bölgelere seyahat gibi temas öncesi profilaksi için, ISG 12 aydan küçük veya aşı için kontrendikasyonu olan kişilere önerilmektedir ve 2 hafta veya daha kısa sürede yolculuğa çıkması gereken yaşlı veya immün yetmezlikli kişilere aşı ile birlikte verilmesi önerilmektedir.

**Tablo-6:** Temas sonrası profilaksi için öneriler.

Grup*	Önerilen profilaksi **
12 ay-40 yaş	Yaşa uygun dozda hepatit A aşısı
> 40 yaş kişiler	ISG 0,02 mL/kg tercih edilir, yoksa aşı
< 12 ay çocuklar	ISG 0,02 mL/kg***
İmmün yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, ve aşı kontrendikasyonu olanlar	ISG 0,02 mL/kg***

\* Önceden hepatit A aşısı uygulanmamış sonradan HAV ile karşılaşan kişiler.

\*\* Temas sonrası profilaksi temastan sonraki mümkün olan en kısa sürede verilmelidir. Aşı veya ISG' nin etkinliği temastan sonraki 2 hafta içinde uygulanırsa değişmemektedir.

\*\*\* Sürekli maruz kalma durumunda 0,06 mL/kg ISG uygulanması önerilmektedir, temas süresince her 5 ayda bir tekrarlanır.

ISG normal dozu 0,02 mL/kg veya 0,06 mL/kg intramuskuler (IM) tek dozdur. Uygulama deltoid veya gluteal kas içine derin yapılır. Yarılanma ömrü 14-21 gün olup, düşük doz 3 ay süreyle koruma sağlarken, yüksek doz 5 ay süreyle etkili olur (87). Her 5 ayda bir uygulama uzun süreli temaslar için gereklidir ve bu durumlarda kontrendike değilse hepatit A aşısı tercih edilmelidir. ISG preparatı %16'lık solüsyonun 1ml'sinde 160 mg antikor içerir.

Temas sonrası önerilen dozu 0,02 mL/kg dır. Erişkinlerde maksimum 5 mL, 2 yaş altındaki çocuklarda ise 3 mL yapılır (3, 19).

Temastan en az bir ay önce 1 doz hepatit A aşısı yapılmış olanlara ISG verilmesi gerekmez. ISG, hepatit A aşısı ile aynı zamanda farklı anatomik bölgelerden verilebilir (aşı ile istenilen koruyuculuk sağlanana kadar olan süre ISG ile kapatılmaya çalışılır). ISG, oral polio aşısına ve genelde inaktif aşılarla immün yanıtı bozmamaktayken, canlı attenüe aşılarla (kızamık, kabakulak, kızamıkçık, suçiçeği gibi) immün yanıtı bozabilir. Hepatit A profilaksisi için ISG verildikten sonra canlı attenüe aşıların uygulanması en az 5 ay süre ile ertelenmelidir. Canlı aşı uygulandıktan sonraki 2 hafta içinde (suçiçeği aşısı için 3 hafta) ISG uygulanmasının yararı, aşının yararından çok olmadıkça ISG uygulanmamalıdır. Bu durumda ISG verildikten en az 5 ay sonra aşı tekrarlanmalıdır (3, 7, 18, 68).

ISG intravenöz uygulanmamalıdır. İntravenöz immünglobulin (IVIG) 400 mg/kg dozunda uygulandığında 6 ay koruyucudur. Ancak IVIG preparatları ve hatta aynı preparatın farklı lotlarındaki anti-HAV titresinin farklı olma ihtimali vardır. HAV enfeksiyonu geçirme olasılığı yüksek populasyondan elde edilen immünglobulinlerin daha yüksek koruyuculuk vardır (3, 7, 18, 68).

ISG'nin ciddi yan etkisi nadirdir. IgA eksikliği olanlarda anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu kişilere ISG uygulanmamalıdır (4). Hamilelik ve emzirme, ISG uygulaması için kontrendikasyon oluşturmaz. Süt çocuğu ve hamile bayanlar için, thimerasol içermeyen preparatlar tercih edilmelidir.

Hepatit A bulaşının önlenmesinde ISG uygulanması önerilen gruplar (3, 18, 68):

- Gelişmekte olan bölgelere üç aydan daha kısa seyahat edenlere,
- Hepatit A'lı kişilerle aynı evi paylaşan ve cinsel temaslılara,
- Kreş ve yuvalarda; personel, bakıcı ve çocuk altı değiştirenlere,
- Okullarda salgınlarda seronegatif olanlara,
- Hastane salgınlarda dışkı ve enfekte hastalarla temas edenlere,
- Hepatit A'lı hastanın hazırladığı gıdayı yiyenlere, temastan sonraki

2 hafta içinde uygulanır.

**Aktif immünizasyon:** Enfeksiyöz virüsün veya onun komponentlerinin insana verilerek aktif immün cevabın uyarılması ile antikor üretimi oluşturulmaya çalışılır. Günümüze kadar inaktif, attenue ve kombine olmak üzere 7 tıp aşısı geliştirilmiştir (Tablo-7).

- **İnaktif ve Kombine Aşılar**

İnaktif hepatit A aşısı, hücre kültürlerindeki virüsün insan fibroblastlarında üretilmesi, pürifiye edilip formalin ile inaktive edilmesi ve alüminyum hidroksit adjuvanlarına adsorbe edilmesi ile hazırlanmaktadır. Formalin ile inaktive edilerek hücre kültüründe üretilen, tüm virüs aşısı, artık dünyanın pek çok yerinde uygulanmak üzere onaylanmıştır. İmmünolojik potansiyel içerdikleri viral kapsid antijenlerine bağlıdır. Günümüzde 4 ayrı hepatit A virüs suşundan elde edilen 4 farklı inaktif aşı bulunmaktadır. Avaxim (*Sanofi Pasteur*) GBM suşundan, Havrix (*GlaxoSmithKline*) HM175 suşundan, Vaqta (*Merck*) CR326F suşundan ve Epaxal (*Berna, Swiss Serum Institute*) RG-SB suşundan üretilmiştir.

İlk lisans alan aşı Smith Kline Beecham Biologicals tarafından üretilen Havrix olup MRC-5 insan diploid hücre kültürlerinde hazırlanmış, formalinle inaktive edilmiş ve alüminyum hidroksitle adsorbe edilerek immünojenitesi arttırılmıştır.

Diğer bir aşı Pasteur Merieux firması tarafından üretilen Avaxim olup, formalinle inaktive edilmiş ve alüminyum hidroksitle adsorbe edilerek immünojenitesi arttırılmıştır. Flehming ve ark.'nın (88) GBM ve HM175 suşları ile hazırlanan iki inaktif aşının karşılaştırılmasında; GBM suşu ile 2.haftada istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek antikor titrelerinin elde edildiği ancak daha sonraki haftalarda bu farkın kaybolduğu belirtilmiştir.

CR-326F suşundan üretilen ve MRC-5 insan diploid hücre kültürlerinde hazırlanan ve Merck, Sharp & Dhome firması tarafından üretilen Vaqta, formalinle inaktive edilmiş ve alüminyum hidroksitle adsorbe edilerek immünojenitesi arttırılmıştır. Bir çalışmada diğer inaktif aşılarından daha az yan etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (89).

İsviçre'de Swiss Serum and Vaccine Institute tarafından geliştirilen Epaxal virozomal fosfolipid partikülleri içeren virozom-adjuvanlı bir aşıdır ve

alüminyum içermez. Aşılanan kişilerde, alüminyum hidroksite bağlı lokal inflamasyon belirtilerine daha az rastlanmıştır. Tayland'da bir hepatit A salgını sırasında; hasta ile muhtemel temaslı 26 öğrenciye Epaxal ile profilaksi uygulanmış. Tek doz aşıdan 14 gün sonra %97-100 oranında antikor cevabı alınmıştır. Aşılanan kişiler 6 aylık izlem süresinde aktif hepatit belirtileri göstermemiştir (90).

İnaktif hepatit A aşıları 2-8°C' de tutulmalı, dondurulmamalı, ışıktan korunmalı, dilue edilmemeli, diğer aşılarla aynı şırıngada karıştırılarak verilmemelidir. Aşı etkisi azalacağından dolayı gluteal bölgeye verilmemeli, deltoid kasa intramuskuler olarak uygulanmalıdır. Hemofili hastaları dışında subkutan önerilmemektedir (91). Bir çalışmada, hemofilili hastalarda subkutan olarak yapılan inaktif hepatit A aşısının intramuskuler yapılanlarla immünojenite ve yan etkiler açısından benzer olduğu gözlenmiştir (92).

Aşılar ve uygulama takvimleri Tablo-7'de gösterilmiştir.

Aşı şemasına aynı preparatla devam edilmesi önerilmekle birlikte farklı preparatların kullanılması ile de yeterli serokonversiyon sağlandığı bildirilmektedir.

İnaktif hepatit A aşısının antikor üretimi dışında, HAV spesifik T hücre proliferasyonunu ve gamma interferon üretimini de sağladığı tespit edilmiştir (93). Formalinle inaktive aşılar, viral kapsid antijenleri ve viral partiküller içerir. İmmünojenik potansiyel kapsid antijenlerine bağlıdır.

Her yıl hepatit A salgınının geliştiği bir toplumda yapılan çalışmada, 2 ile 16 yaş arasındaki seronegatif 1037 sağlıklı çocuktan 519'una tek doz inaktif aşı, 518 çocuğa plasebo aşı uygulanmış. Aşı uygulanan grupta, aşılama sonrası ilk 3 hafta içinde görülen vakalar hariç tutulduğunda, hiçbir hepatit vakası gelişmemiş. Bu sürede hepatit gelişen vakalar aşılama sırasında enfeksiyonun inkübasyon periyodunda olan hastalar olup, 21 ile 103 günlük sürede, plasebo grubundan 34 kişide hepatit tespit edilmiştir, çalışma süresi boyunca aşının koruyucu etkisi %100 olarak değerlendirilmiştir (94, 95).

Aşı kontrendikasyonları şiddetli ateşli hastalığı olanlar, aşı ve komponentlerine karşı aşırı hipersensitivitesi olanlardır. Belirgin enfeksiyon

riski olmadıkça, diğerk inaktif aşılarda olduğu gibi hamilelerde ertelenmelidir (91).

Enfeksiyona karşı korunmada gerekli mutlak antikor düzeyi kesin olarak belirlenmemiş olmasına rağmen, koruyucu antikor düzeyleri 10 ile 20 mIU/ml konsantrasyonları arasında kabul edilmektedir (7, 96-99).

İnaktif hepatit A aşıları hızlı ve güçlü bir immünojenik özellik gösterirler. Koruyucu antikor düzeyleri ilk dozdan sonraki 2 haftadan daha kısa bir sürede gelişebilir (100, 101). Aşı sonrası antikor düzeyleri, doz ve aşı programına göre değişir. Bununla birlikte, tek doz aşından sonra, antikor titreleri genellikle doğal enfeksiyonla elde edilen titrelere düşük olmakla birlikte, ISG'nin koruyucu olarak kabul edilen düzeyinden daha yüksek olduğu tespit edilmektedir (102-104). Aşılama sonrası antikor yanıtının kalitesi, aşı veya ISG yapılan kişilerde, invitro nötralizasyon, radyoimmünpresipitasyon, ve RIA ile tespit edilen antikorların karşılaştırılması ile belirlenmiştir. RIA ile değerlendirildiğinde ISG uygulananların daha yüksek nötralizan antikor titrelere sahip oldukları, ancak radyoimmünpresipitasyon titrelerinin ihmal edilebilir düzeyde farklı olduğu tespit edilmiştir (104).

**Tablo-7:** Hepatit A aşıları dozları ve uygulama çizelgeleri (6-8).

Yaş	Aşı	Hepatit A Antijen dozu	Volüm Doz, ml	Doz sayısı	Şema
1- 18 yaş	Havrix	720 ELU	0.5	2	İlk doz ve 6- 12 ay sonra 2. doz
1- 18 yaş	Vaqta	25 U	0.5	2	İlk doz ve 6- 18 ay sonra 2. doz
≥ 19 yaş	Havrix	1440 ELU	1.0	2	İlk doz ve 6- 12 ay sonra 2. doz
≥ 19 yaş	Vaqta	50 U	1.0	2	İlk doz ve 6- 18 ay sonra 2. doz
≥ 18 yaş	Twinrix Adult	720 ELU Havrix 20 µg EngerixB	1.0	3	İlk doz, 1 ay ve 6 ay sonra 2 doz daha
2- 15 yaş	Twinrix Pediatrik	360 ELU Havrix 20 µg EngerixB	0.5	3	İlk doz, 1 ay ve 6 ay sonra 2 doz daha
1- 15 yaş	Avaxim	80 ant.U	0.5	2	İlk doz ve 6- 12 ay sonra 2. doz
> 15 yaş	Avaxim	160 ant.U	1.0	2	İlk doz ve 6- 12 ay sonra 2. doz
> 2 yaş	Epaxal	500 RIAU	0.5	2	İlk doz ve 2- 12 ay sonra 2. doz

İnaktif hepatit A aşısı uygulanan 96 çocuk 5 yıl süreyle izlenmiş olup 5 yıl sonunda koruyucu düzeyde antikor bulunduğu tespit edilmiştir (105). Başka bir çalışmada, inaktif hepatit A aşısından 10 yıl sonra %53'ünde, 15 yıl sonrada %34'ünde, koruyucu düzey olan 20 mIU/ml'nin saptandığı bildirilmektedir (106).

Son yıllarda yapılan bir çalışmada, inaktif hepatit A aşısı 0-1-2-12. aylarda yapılmış ve belirli aralıklarla yapılan takipte aşının oluşturduğu antikor cevabının yarılanma ömrünün 13 yıl veya daha fazla olduğu gözlenmiştir. Araştırmacı aşının 24-47 yıl süre ile koruyucu olabileceğini vurgulamıştır (107).

Bazı faktörler aşı yanıtını etkilemektedir. HIV (+) aşılanmış kişilerin sadece %75'inde koruyucu antikorların geliştiği, ve HIV (-) kişilere göre daha düşük antikor yanıtı geliştiği tespit edilmiştir (108). Bu yüzden HIV(+) hastalara daha yüksek doz aşı yapılması ve belirli aralıklarla antikor takibi yapılarak booster doz ile yeniden aşılanmaları önerilmektedir (108, 109).

Kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde elde edilen en yüksek antikor konsantrasyonları normal kişilerden düşüktür, ancak seroproteksiyon oranları benzerdir. Organ nakli yapılanlarda ilk doz aşından sonra yeterli immün yanıt alınamadığı bu nedenle, hepatit A ile temas etme riski yüksek kişilerde, aşının mutlaka iki doz şeklinde tamamlanması gerektiği vurgulanmaktadır (110).

İlk dozdan 6 ile 18 ay sonra uygulanan doz oldukça yüksek antikor düzeyleri sağlar, ve bu değer ISG ile elde edilen etkili antikor konsantrasyonundan yüksektir. Doz şeması tamamlandıktan sonra, bu koruyucu antikor düzeyinin en az 20 yıl devam edeceği tahmin edilmektedir (111). Hepatit A için inkübasyon süresinin 28 ile 50 gün arasında olması ve anamnestic yanıtın 2. dozdan sonra hızlı ve sağlam olması nedeniyle serokonversiyona sahip olan aşıları kişilerin, antikor düzeyleri koruyucu düzeyin altına düşmüş olsa bile koruyuculuklarının devam edeceği bildirilmektedir (96). Uzun dönem takip çalışmalarının bu hipotezi desteklemek için yapılması gerekmektedir.

Hepatit A aşısı aşağıdaki risk gruplarına önerilmektedir (91).

- Gelişmekte olan ülkelere 3 aydan daha uzun süre ve, sık sık seyahat edenlere,
- Askeri ve diplomatik personele,
- Kronik karaciğer hastalığı olanlara,
- Sık sık faktör VIII alan hemofili hastalarına (Ancak, aşı subkutan yapılmalı, aşılama öncesi kontrol yapılabilir) ,
- Uyuşturucu kullananlara,
- Laboratuvar çalışanına,
- Salgınlar sırasında mental retarde kişilere,
- Çocuk bakım merkezinde çalışan kişilere,
- Homoseksüellere,
- Hijyen uyumunun zayıf olduğu temizlik işçileri ve gıda işçilerine.

Antiepileptik valproate alan ve hepatit A geçiren 5 çocukta akut karaciğer yetmezliği gelişmiş ve bir çocuk kaybedilmiştir. Bu nedenle valproate alan ve hepatit A ile karşılaşma riski bulunan seronegatif kişiler aşılanmalıdır (112).

Genellikle aşı yan etkileri nadir ve önemsenmeyecek düzeydedir. Orta derecede ateş, halsizlik, baş ağrısı, kemik ağrısı, gastrointestinal sistem belirtileri, miyalji ya da asteni gibi sistemik belirtiler görülmüştür. Lokal olarak ise; ağrı, deride hassasiyet ve kızarıklık, kabarıklık gözlenir (113).

Yapılan literatür taramasında birer vaka şeklinde bazı yan etkiler rapor edilmiştir: Hepatit A aşısından sonra kombine akut dissemine ensefalomyelit ve akut motor aksonal nöropati gelişmiştir (114). Yine bir çalışmada; hepatit A virüs RNA'sının PCR ile negatif olması, üç ay sonrasında dahi anti-HAV IgM'in pozitifleşmemesi ile birlikte, klinik ve laboratuvar bulguları ile aşıya bağlı akut pankreatit tablosu gözlenmiştir. Bunun, ya hepatit A aşısının antijenlerinden birine karşı gelişen bir hücreli immünolojik reaksiyonun sonucu ya da humoral immünite gelişmeksizin, salınan histamin veya lökotrienlere bağlı olarak gelişebileceği belirtilmiştir (115). Bir hastada inaktif hepatit A aşısı ile aşılanması sonrasında, karaciğer hasarının herhangi bir klinik belirtisi olmaksızın serum transaminaz seviyesi aşılanma öncesi



seviyesinin iki katına yükselmiştir (116). Ayrıca kronik karaciğer hastalarında aşya bağı yan etki daha fazla gözlenmiştir (117).

- **Attenué Aşılar**

Farklı düzeylerde attenué edilmiş bir çok HAV suşu geliştirilmiştir ve marmosetler, şempanzeler ve gönüllü insanlarda denenmiştir. Attenuasyon, hücre kültürlerinde 32-35°C'lerde ardışık pasajlarla gerçekleştirilmektedir. Midthun ve ark.'nın (118) yaptığı attenüé aşı çalışmasında; HAV CR326F suşunun önce 15 kez FRhK6 hücre kültürlerinde pasajı yapılmış, arkasından 16 kez insan diploid akciğer (MRC5) hücre kültürlerinde pasajları yapılarak F' varyantı elde edilmiştir. Elde edilen bu varyant 10 4.1, 10 5. 2 , 10 6.1, 10 7. 3 TCID 50 /ml dozlarında sağlıklı 40 gönüllüye subkutan olarak verilmiş. Sırasıyla immün yanıt %20, %40, %60, %100 olarak HAVAB RIA ile nötralize edici antikorlar tespit edilmiştir. 10 7. 3 TCID 50 /ml dozlarında; lokal ağrı ve hassasiyet %70, baş ağrısı %30, yorgunluk %30, GIS semptomları %40, ateş %0 olarak yan etkiler gözlenmiştir. HAV kişilerin serum ve dışkısında tespit edilememiştir. Attenué aşının; tek doz kullanımı, immünite süresinin uzunluğu ve düşük ürün maliyeti nedeniyle üstünlüklerinin bulunduğu belirtilmiştir.

Canlı attenüé aşı çalışmalarında aşının veriliş yolu enjeksiyondur. Gerçekte oral yolla aşı verimi tercih edilen yoldur. Ancak bu yol ile yapılan çalışmalardan antikor yanıtı gelişmemiştir. Güvenli ve etkili attenüé HAV aşısının geliştirilmesi konak ve virüs arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasına bağlıdır. Çin'de yaşları 6-9 arasında bulunan 3031 çocuğa HAV H2 suşu ile hazırlanmış aşı subkutan olarak yapılmış ve inokülasyondan 4 hafta ve 12 ay sonra %97.52-%90.68 oranlarında antikor tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 21 çocuğa oral verilen aşidan sonra antikor cevabı tespit edilmemiştir (119). Canlı aşı ile yapılacak reimmünizasyonun da yine primer aşılamanın etkisine bağı olarak yanıt oluşturacağı yapılan çalışmada gösterilmiştir (120).

İmmünglobulinlerle birlikte canlı virüs aşılarının yapılması, canlı virüs aşısına immün cevabı engelleyebilir. Bu nedenle canlı virüs aşısı ile immün

globulin arasında en az 3 ay süre olmalıdır. Ancak inaktif virüs aşuları ile birlikte verildiğinde immünite çok etkilenmemektedir.

- **Kombine Aşı**

Hepatit A ve B aşularını içeren Twinrix adı altında kombine aşı bulunmaktadır. Uygulama şeması tablo-7'de gösterilmiştir. Yaşları 17-60 arasında olan sağlıklı gönüllülerde 0, 1, 6 aylarda yapılan aşının 36. aydaki serokonversiyon oranı HAV için %100 iken, HBV için %97 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca 1-15 yaşlarda çocuklardaki denemelerde güvenli ve immünojenik olduğu belirtilmiştir. Kombine aşının, monovalan aşıya nazaran daha kabul edilebilir, kolay uygulanabilir ve ucuz olduğu vurgulanmıştır (121).

Çeşitli ülkelerde yapılan kombine veya tek A ve B aşılansından sonra kombine aşının daha iyi tolere edilebildiği ve daha yüksek antikor oluşturduğu tespit edilmiştir (122). Özellikle A ve B hepatitinin yüksek olduğu bölgelere seyahatlerde kombine aşı uygulanması önerilmektedir (123).

Yapılan çalışmalarda anneden geçen antikorların 7.-11. aylar arasında kaybolduğu, bu nedenle genel aşılama zamanının ideal olarak 12.-24. aylar arasında yapılmasının daha doğru olacağı belirtilmiştir (25, 124-126). İki ile üç doz aşı şemalarının karşılaştırıldığı çalışmalarda; her iki şemada %100 oranlarında antikor düzeyleri elde edilmiştir. İki dozun daha ekonomik ve hastalar açısından daha kabul edilebilir olduğu belirtilmiştir (127-129).

İtalya'da yapılan çalışmalarda kızamık-kabakulak- kızamıkçık aşısı ile birlikte ve difteri-tetanoz-oral polio aşuları ile kombine hepatit A aşuları uygulanmış ve yeterli antikor yanıtları alınmıştır. Düşük endemisite HAV gözlenen yörelerde aşı programına dahil edilebileceği belirtilmiştir (130, 131). Ancak Morbidity Mortality Weekly Report (MMWR), karma aşular ile hepatit A ve B aşısının kombine olarak kullanılması için, programlı bilimsel çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmektedir (132).

Gelişmiş ülkelerde yapılan analizlerde; aşılama çalışmaları 3 bölüme ayrılmıştır.

- 1-Genel aşılama,
- 2- Tarama ile aşılama,
- 3-Aşılama.

Tarama ile aşılamanın genel aşılamadan daha efektif olduğu tespit edilmiştir (133).

1997 yılında ABD’de 63.363 semptomatik hepatit A, 8403 hastaneye yatış, 255 ölüm tespit edilmiştir. Yaklaşık olarak 2.5 milyon gün semptomatik hastalıklı gün, 829000 iş günü kaybı, 7466 yıl yaşam kaybı gözlenmiştir. Ortalama yıllık hepatit A’dan kayıp 488.8 milyon dolar olmaktadır (332.4-579.9 milyon dolar) (134).

İsviçre’de bir üniversite hastanesi medikal-ekonomi bölümünün yaptığı analiz sonucuna göre; hepatit A için 1-15, 11-15 yaş arası çocukların aşılama ile gelecek 30 yıl içerisinde sırasıyla 5.1 milyar mark ve 2.9 milyar mark fayda sağlanacağı hesaplanmıştır (135).

Birden fazla araştırmacı tarafından genel aşılama için; HAV antikoru pozitifliği %50’nin üzerinde ise, taranarak aşılama’nın daha ekonomik olduğu kabul edilmektedir (136-138).

MMWR, 100.000 de 20 vaka görülüyorsa aşı önermektedir (58).

Karaciğerin ikinci bir hepatit virüsü ile etkilenmesinin yetmezliği artırdığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (139-140).

Ülkeler endüstrileştikçe ve geliştikçe sanitasyonun düzelmesi ile anti-HAV prevalansı azalmakta, ve böylece daha büyük bir toplum hassas hale gelmektedir. Bu durumda enfeksiyon yaşı da ileriye kaymaktadır. İleri yaşlarda HAV enfeksiyonunun morbidite, mortalite ve tedavi maliyeti artmaktadır. Dünya sağlık örgütü HAV aşısını programı içine almıştır. Her ülkenin risk gruplarını aşılama ya da genel aşılama için kendisinin karar vermesi gerekmektedir. Gerek geliştikçe gerekse gelişmiş ülkelerde maliyet-etki için model çalışmalar yapılmalıdır. Henüz sanitasyonun ve hijyenik koşulların düzelmediği ülkemizde, yüksek risk grubuna giren seronegatif kişilerin aşılama, ulusal aşı programına konulmasının ise

hem ekonomik, hem de uygulanabilirlik açısından uygun olmayacağı düşünülebilir. Ancak, gerek ikinci bir hepatit virüsünün karaciğeri etkilemesinin istenmemesi, gerekse gelişmenin ilerlemesi ile aşılama kaçınılmaz hale gelmektedir.

Hepatit A aşılı halen Sağlık Ocaklarında ücretsiz uygulanan *Ulusal Aşı Takviminde* yer almamaktadır. Ancak Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tarafından geliştirilen *Genişletilmiş Aşı Takvimi* çerçevesinde önerilmektedir (Tablo-8 ve 9) (15).

Biz bu çalışma ile:

- Bursa'da bir ve iki yaş çocuklarda hepatit A enfeksiyonunun seroprevalansını belirlemeyi;
- Bir ve iki yaş çocuklarda inaktif bir hepatit A aşı yanıtlarını karşılaştırmayı;
- Elde edilen veriler ışığında ülkemizde de hepatit A aşısının bir yaşından itibaren önerildiğinde yeterli koruyucu antikor oluşturup oluşturamayacağını belirlemeyi amaçladık.

**Tablo-8:** Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği *Genişletilmiş aşı takvimi, 2009.*

	Doğum	1.ay	2.ay	3ay	4.ay	6.ay	12.ay	15.ay	18.ay	24.ay	30.ay	4-6 yaş (İÖÖ-1. sınıf)	İÖÖ-8. sınıf
<b>Hepatit B</b>	I	II				III							
<b>BCG</b>			I										
<b>DaBT-İPV- Hib</b>			I		II	III			IV (R)			DaBT (R) (veya dT) (R)	dT (R)
<b>OPV</b>						I			II (R)			III (R)	
<b>Pnömonokok (KPA)</b>			I		II	III	IV (R)						
<b>Rotavirüs</b>			I	II	(III)								
<b>KKK</b>							I					II (R)	
<b>Suçiçeği</b>							I					II (R)	
<b>Hepatit A</b>										I	II		

**Tablo-9:** Çocukluk çağı Ulusal aşı takvimi, 2009. (Sağlık Bakanlığı Çocukluk Çağı *Ulusal Aşı Takvimi*, 2009 )

	<b>Doğum</b>	<b>1.ay</b>	<b>2.ay</b>	<b>4.ay</b>	<b>6.ay</b>	<b>12.ay</b>	<b>18-24. ay</b>	<b>İÖO 1.sınıf</b>	<b>İÖO 8.sınıf</b>
<b>Hepatit B</b>	I	II			III				
<b>BCG</b>			I						
<b>DaBT-İPV-Hib</b>			I	II	III		IV (R)		
<b>OPV</b>					I		II (R)	III (R)	
<b>Pnömonokok (KPA)</b>			I	II	III	IV (12-18ay) (R)			
<b>KKK</b>						I		II (R)	
<b>dT</b>								I (R)	II (R)

## GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Sağlam Çocuk ve Aşı Polikliniğine rutin aşı programı için veya kontrol için başvuran 1 yaş (Grup 1: G1) ve 2 yaşında (Grup 2: G2) olan sağlıklı çocuklar çalışmaya alındı. Çalışma, Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'nda onaylandıktan (Onay Tarihi: 10 Temmuz 2007, Onay No: 2007-13/23) sonra başlatıldı. Daha önceden hepatit A aşısı olmamış, daha önceden hepatit A veya yenidoğan sarılığı dışında sarılık hikayesi olmayan sağlıklı 1 ve 2 yaşındaki çocuklar çalışmaya alındı. Karaciğer fonksiyon testleri (AST/ALT) yaşına göre normal sınırlardan yüksek olan; hepatomegalisi, sağ alt kadranda ağrı veya hassasiyeti olan; belgelenmiş alüminyum hidroksit hipersensivitesi veya herhangi bir biyolojik veya klinik bozukluğu olan (veya herhangi bir ilaç kullanan); kronik hastalığı olan; immün yetmezliği olan; immünsüpresif tedavi alan (steroid, kemoterapi, malignite, v.s); doğal yolla enfeksiyon geçirme hikayesi olanlar; kan veya kan ürünü tedavisi alan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Araştırmaya katılmak isteyen ailelerden (anne, baba ya da her ikisinden) aydınlatılmış onam formu ile yazılı onayları alındı (Ek-1). Çalışma için oluşturulan anket formu (Ek-2) ailelerle yüz yüze görüşülerek tek bir araştırmacı tarafından tamamlandı. Ailelere istedikleri zaman çalışmadan ayrılacakları ve bütün bilgilerin kesinlikle gizli tutulacağı belirtildi. Ebeveynleri bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan toplam 100 çocuk çalışmaya alındı.

Çalışma için; her 0,5 ml dozda 80 ELISA U ( U: antijen ünitesi, her bir antijen ünitesi yaklaşık 1 mg viral protein içerir) içerecek şekilde adjuvan olarak 0,3 mg alüminyum hidroksitle adsorbe edilerek hazırlanan, ayrıca 2,5 µl fenoksietanol, 12,5 mg formaldehit ve 0,5 ml medium 199 ve enjeksiyon için sıvı içeren inaktif HAV (GBM- Buffalo Gren Monkey suşu) aşısı (Sanofi Pasteur MSD Limited, Fransa) kullanıldı. Bu aşı inaktif bir aşı olup, hücre kültürlerindeki virüsün insan fibroblastlarında üretildikten sonra pürifiye edilip formalin ile inaktive edilerek hazırlanmaktadır. Aşılar uygulanana kadar 2-8

°C' de donmamasına dikkat edilerek, ışıktan korunarak saklandı. Çocuklara çalışmaya alındıkları gün ve 6 ay sonra olmak üzere iki dozda, 16mm 25 G iğneli, önceden doldurulmuş 0,5 ml'lik şırıngalarla deltoid kas içine uygulandı.

Aşı uygulanan çocuklar her enjeksiyondan sonra, herhangi bir erken reaksiyon açısından 30 dakika izlendi. Aşı yan etkilerini belirleyebilmek için ailelere 1 hafta süresince yakınmalarının kaydedilmesi ve tarafımıza bilgi verilmesi önerildi. Ayrıca ailelerin telefon numaraları da alınarak aşı dozundan 1, 3, 5 gün sonra, yan etki açısından bilgi almak amacıyla arandı. Yan etkilerin niteliği ve ne kadar süre devam ettiği sorgulandı. Güvenilirlik bilgileri tek bir araştırmacı tarafından takip eden ziyaretlerdeki tıbbi görüşmeler sırasında teyit edildi. Lokal yan etkiler (Enjeksiyon alanında ağrı, kızarıklık, şişlik, hematom gibi), genel yan etkiler (Ateş, huzursuzluk, gastrointestinal şikayet, baş ağrısı gibi) ve erken reaksiyon (Enjeksiyondan ilk 30 dakika sonra gelişen reaksiyon) olarak tanımlandı. Çocukların aşı uygulandıktan sonra doktora başvurmasını gerektiren yan etkiler, ailelerin yan etki nedeniyle doktora başvurmayı düşündüğü yan etkiler olarak kabul edildi. Sonuçlar her enjeksiyon için en az bir yan etki gelişen örnek sayısı ve yüzdesi olarak ifade edildi.

Anti-HAV antikorları için çocuklardan kan örnekleri, her ziyarette fizik muayeneleri yapıldıktan sonra, ilk doz aşı yapılmadan önce (S0; Serum sıfır), ilk dozdan 15 gün(S1; Serum 1), 30 gün sonra (S2; Serum 2) ve 2.dozdan 1 ay sonra (S3; Serum 3) venöz yoldan alındı, kan örnekleri bekletilmeden 5000 devirde 3 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve çalışılacak güne kadar -70 °C' de derin dondurucuda saklandı.

Serum örneklerinden Anti-HAV IgG ve IgM antikorları Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı ELISA laboratuvarında ACHITECT HAVAb-IgG ve HAVAb-IgM (Abbott) kitleri kullanılarak çalışıldı (141). Anti-HAV IgG tüm serum örneklerinden (her çocuk için 4 serum örneği), anti-HAV IgM ise aşı öncesi (S0) ve ilk doz aşıdan 30 gün sonra (S2) alınan serum örneklerinde çalışıldı. Çalışmamızda tüm imkanlar zorlanmasına rağmen elde edilemediği için, kantitatif (nicel) analiz için kullanılan ve ortalama antikor konsantrasyonunun (GMT) elde edilebildiği



kitler yerine kalitatif (nitel) sonuç veren kitler kullanılmıştır. Serumlar, örneklerin alındıkları güne göre, çalışılacakları gün oda ısısına getirilerek eritildi. İlk doz hepatit A aşısından önce ve 30 gün sonra alınan örneklerde, anti-HAV IgG ve IgM birlikte çalışıldı. Alınan serum örneklerinde anti-HAV IgG S/CO (serum örneği sonucu/ cutoff RLU) (RLU: relative light unit) <1.00 negatif, ≥1.00 pozitif olarak değerlendirildi. Cutoff RLU ortalama kalibrator RLU değeri x0,29 olarak hesaplandı. Antikorların belirlenmesine yönelik kullandığımız testin sensitivitesi ≥%98, spesifitesi >%99.17 olarak bildirilmektedir (141). İlk doz hepatit A aşısından önceki (S0), ilk doz aşından 15 gün sonraki (S1), ilk doz aşından 30 gün sonraki (S2) ve ikinci doz aşından 30 gün sonraki (S3) serum örneklerinde S/CO oranları karşılaştırıldı. Testin pozitif olması daha önceden hepatit A enfeksiyonu geçirme, hepatit A aşısı olma ile bağlantılı olarak IgG türü bağışıklık yanıtı geliştirdiğini göstermektedir (141). S/CO değerleri GMT (Geometric Mean Titrer) türü antikor konsantrasyonunu göstermemekle ve sadece bir laboratuvar proseduru bulgusu olmakla birlikte bulgularda S/CO değerleri gruplara göre verildi ve karşılaştırıldı.

SPSS 16.0 istatistik programı kullanarak değişkenler arasındaki ilişkiler incelendi. Kategorik veriler sıklık ve yüzde (n, %); sürekli değer alan değişken veriler ise ortalama±standart sapma (ort.±SS) olarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar chi-square testi ile araştırıldı. Sürekli değişkenler için iki grup arasındaki dağılım student's t testi, normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Bağımlı iki grup karşılaştırmasında ise Wilcoxon testi ve bağımlı örneklem t testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi,  $\alpha = 0.05$  ( $p < 0.05$ ) alındı ve gerçek p değerleri verildi.

## BULGULAR

Ağustos 2007- Ocak 2009 tarihleri arasında yapılan çalışmamıza G1 için 49 çocuk ve G2 için 51 çocuk alındı. Çalışmayı G1'de 45 çocuk, G2'de 49 çocuk olmak üzere, toplam 94 çocuk tamamladı. Ayrıca G1'deki 2 çocuğun S1 ve G2'deki 1 çocuğun S1 örneklerinin hemolizli olmaları nedeniyle çalışılmadı.

G1 grubu 19 kız (%38.7), 30 erkek (%61.3), G2 grubu 19 kız (%37.2) ve 32 erkekten (%62.8) oluştu.

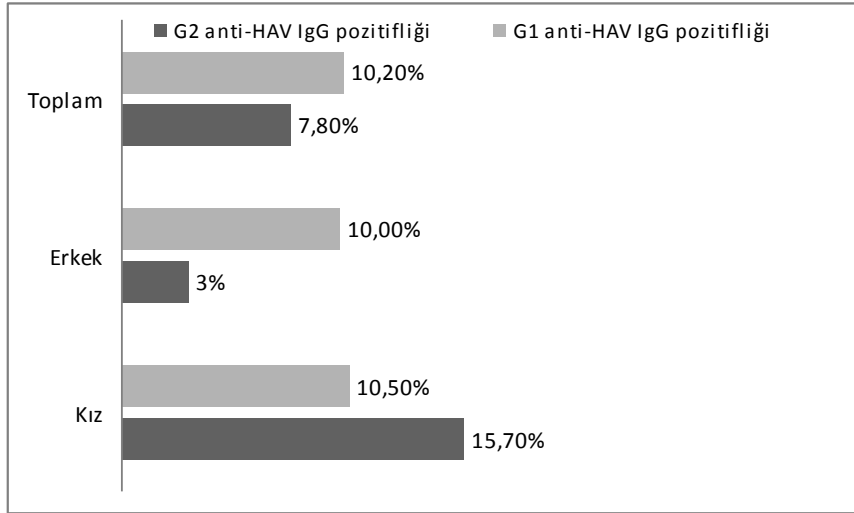
**Tablo-10:** Gruplara göre aşı öncesi anti-HAV IgG pozitifliği.

	Anti-HAV IgG (+) n (%)
G1 (N:49)	5 (10,2)
G2 (N:51)	4 (7,8)
Toplam (N:100)	9 (9)

Aşı öncesi alınan örnekler değerlendirildiğinde G1 ve G2'deki erkeklerin sırasıyla %10 (n: 3) ve %3.1'inde (n: 1) ( $p=0.35^*$ ), kızlarında sırasıyla %10.5 (n: 2) ve %15.7'sinde (n: 3) ( $p=0.99^*$ ) anti-HAV IgG pozitifliği tespit edildi. Grupların kendi içinde cinsiyete göre anti HAV IgG pozitifliği açısından değerlendirildiğinde (G1 için  $p=0.99^*$  ve G2 için  $p=0.14^*$ ) istatistiksel fark saptanmadı. G1'de toplamda anti-HAV IgG pozitifliği %10,2, G2'de toplamda %7,8 olarak tespit edildi (Tablo-10). Aşı öncesi alınan örneklerde iki grup arasında anti HAV IgG pozitifliği açısından istatistiksel fark saptanmadı ( $p=0.74^*$ )(Tablo-10, Şekil-11).Çalışmamıza alınan 100 çocuk değerlendirildiğinde aşı öncesi anti HAV IgG pozitifliği %9 olarak saptandı.

---

\* Pozitif tarafta hasta sayısı az olduğu için p değeri güvenilir değildir.



**Şekil-11:** Yaş grubu ve cinsiyete göre aşı öncesi anti-HAV IgG pozitifliği.

G1 (n: 19) ve G2'deki (n: 19) kız çocuklar değerlendirildiğinde serum örneklerindeki anti-HAV IgG seropozitiflik oranları sırasıyla aşı öncesi serum örneklerinde (S0) %10.5 ve %15.7 ( $p=0.99^*$ ), I. doz aşından 15 gün sonraki serum örneklerinde (S1) %16.6 ve %61.1 ( $p=0.037^*$ ), I. doz aşından 30 gün sonraki serum örneklerinde (S2) %78.9 ve %100 ( $p=0.046^*$ ), II. doz aşından 30 gün sonraki serum örneklerinde (S3) %100 ve %100 olarak tespit edildi. G1 ve G2'deki kızların S1 ve S2 serum örneklerindeki seropozitiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Ancak S2 serum örneklerinde tespit edilen istatistiksel fark negatif taraftaki hasta sayısının az olması nedeniyle p değeri güvenilir olarak değerlendirilmedi. S1 serum örneklerinde tespit edilen farkın ilerleyen yaş ile aşı yanıtlarında izlenen artışa bağlı olabileceği düşünüldü.

G1 (n: 30) ve G2'deki (n: 32) erkek çocuklar değerlendirildiğinde serum örneklerindeki anti-HAV IgG pozitiflik oranları sırasıyla S0 serum örneklerinde %10 ve %3.1 ( $p=0.35^*$ ), S1 serum örneklerinde % 44.8 ve %34.3 ( $p=0.56$ ), S2 serum örneklerinde %96.6 ve %84.3 ( $p=0.42^*$ ), S3 serum örneklerinde %100 ve %100 olarak tespit edildi. G1 ve G2'deki erkek çocukların serum örneklerindeki seropozitiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

\* Pozitif tarafta hasta sayısı az olduğu için p değeri güvenilir değildir.

Aşı öncesi alınan serum örneklerinde (S0) anti-HAV IgG negatif olarak tespit edilen çocuk oranları G1'de %89.8 (44/49), G2'de %92.2 (47/51) olarak tespit edildi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p=0.70$ ) (Tablo-11). Aşı öncesi alınan serum örneklerinde (S0) anti-HAV IgG pozitif olarak tespit edilen çocuk oranları G1'de %10.2 (5/49) ve G2'de %7.8 (4/51) olarak tespit edildi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p=0.74$ ) (Tablo-11). G1 ve G2'deki aşı öncesi seropozitif olan çocukların S1, S2 ve S3 serum örneklerinde seropozitifliklerinin devam ettiği, G1 ve G2'deki aşı öncesi seronegatif olan çocukların S1, S2 ve S3 örneklerindeki seropozitiflik oranlarının sırasıyla %27.9 ve %40.4 ( $p=0.37$ ), %86.3 ve %84.3 ( $p=0.69$ ), %100 ve %100 olduğu tespit edildi (Tablo-11). G1 ve G2'deki aşı öncesi seronegatif olan olguların S1, S2 ve S3 serum örneklerindeki seropozitiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bir tespit edilmedi.

G1 (n: 49) ve G2'deki (n: 51) çocukların S0, S1, S2 ve S3 serum örneklerinde anti-HAV IgG pozitiflik oranları sırasıyla %10.2 ve %7.8 ( $p=0.74^*$ ), %34 ve %44 ( $p=0.55$ ), %87.7 ve %90.1 ( $p=0.70$ ), %100 ve %100 olarak tespit edildi (Tablo-12, Şekil-12). G1 ve G2'deki çocukların S0, S1, S2 ve S3 serum örneklerindeki seropozitiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Tüm çocuklar (n: 100) birlikte değerlendirildiğinde S0, S1, S2 ve S3 serum örneklerinde seropozitiflik oranları %9, %39.1, %89 ve %100 olarak tespit edildi.

---

\* Pozitif tarafta hasta sayısı az olduğu için p değeri güvenilir değildir.

**Tablo-11:** G1 ve G2'de aşı öncesi anti-HAV serolojisine göre aşılamanın etkisi.

	Anti-HAV IgG (+) pozitifliği			
	S0 n/N (%)	S1 n/N (%)	S2 n/N (%)	S3 n/N (%)
<b>G1</b>				
Aşı öncesi seronegatif (n: 44)	44/49 (89.8)	12/43 (27.9)	38/44 (86.3)	41/41 (100)
Aşı öncesi seropozitif (n: 5)	5/49 (10.2)	4/4 (100)	5/5 (100)	4/4 (100)
Toplam (n: 49)	49/49 (100)	16/47 (34)	43/49 (87.7)	45/45 (100)
<b>G2</b>				
Aşı öncesi seronegatif (n: 47)	47/51 (92.2)	19/47 (40.4)	42/47 (89.3)	46/46 (100)
Aşı öncesi seropozitif (n: 4)	4/51 (7.8)	3/3 (100)	4/4 (100)	3/3 (100)
Toplam (n: 51)	51/51 (100)	22/50 (44)	46/51 (90.1)	49/49 (100)
<b>p</b>				
Aşı öncesi seronegatif (n: 91)	p=0.70	p=0.37	p=0.69	p=*
Aşı öncesi seropozitif (n: 9)	p=0.74	p=*	p=*	p=*
Toplam (n: 100)	p=*	p=0.55	p=0.70	p=*

\*Karşılaştırma yapılmamıştır.

**S0:** I.doz aşı öncesi alınan serum örneklerini;

**S1:** I.doz aşıdan 15 gün sonra alınan serum örneklerini;

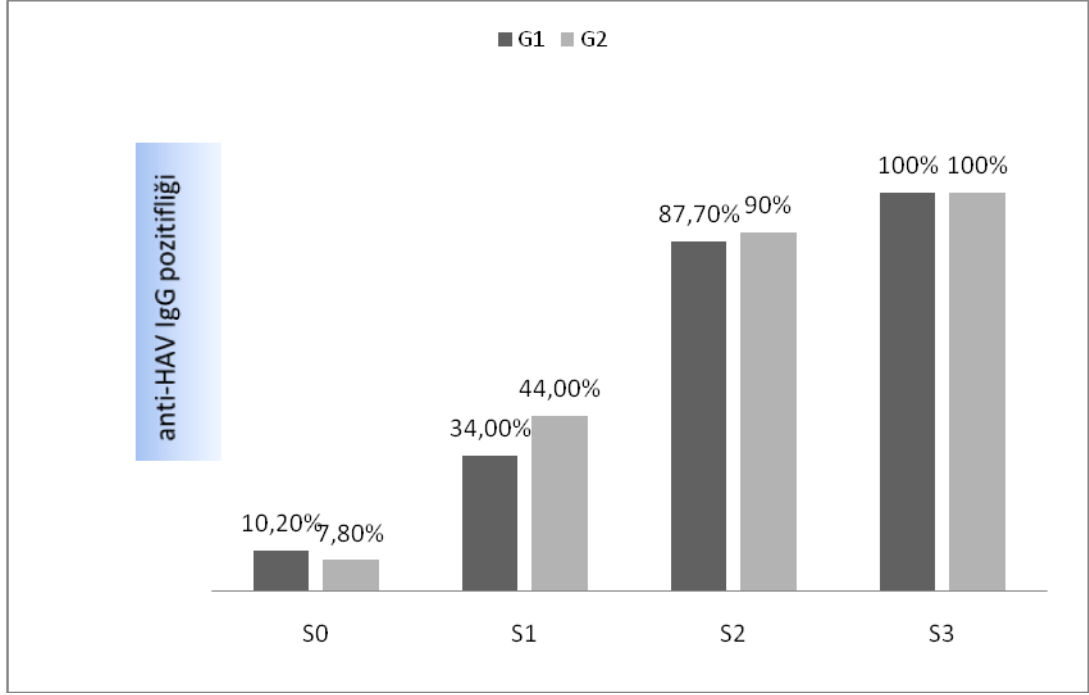
**S2:** I.doz aşıdan 30 gün sonra, II.doz aşıdan önce alınan serum örneklerini;

**S3:** II. doz aşıdan 30 gün sonra alınan serum örneklerini ifade etmektedir.

**Tablo-12:** Gruplara göre anti-HAV IgG pozitifliği.

	Aşı öncesi (S0) n/N (%)	15.gün (S1) n/N (%)	30.gün (S2) n/N (%)	7.ay (S3) n/N (%)
G1 (N: 49)	5/49 (10.2)	16/47 (34)	43/49 (87.7)	45/45 (100)
G2 (N: 51)	4/51 (7.8)	22/50 (44)	46/51 (90.1)	49/49 (100)
p	0,74	0,41	0,70	*

\*Karşılaştırma yapılmamıştır.



**Şekil-12:** Yaş gruplarına göre aşı öncesi (S0), I. doz aşı sonrası 15 (S1) ve 30 gün (S2) ile II. doz aşıdan 30 gün (S3) sonra anti-HAV IgG pozitifliği. **S0:** I.doz aşı öncesi alınan serum örneklerini; **S1:** I.doz aşıdan 15 gün sonra alınan serum örneklerini; **S2:** I.doz aşıdan 30 gün sonra, II.doz aşıdan önce alınan serum örneklerini; **S3:** II. doz aşıdan 30 gün sonra alınan serum örneklerini ifade etmektedir.

Aşı öncesi (S0) alınan serum örneklerinde hem G1 hem de G2'de hiçbir çocukta aktif hepatit A enfeksiyonunu destekleyen klinik bulgu, AST, ALT, T.bilirubin yüksekliği veya anti-HAV IgM pozitifliği saptanmadı. 30. gün serum örneklerinde (S2), sadece 6 çocukta (%6) sınırda anti-HAV IgM pozitifliği tespit edildi (Sınırdaki pozitiflik S/CO 0.7-1.0 olarak alınmıştır) (Tablo-15). Anti-HAV IgM sınırda pozitif olan 6 çocuktan, 2 tanesi G1'de olup (G1'deki çocukların %4.1'i) ikisinde aşı öncesi (S0) seronegatif, diğer 4 çocuk G2'de (G2'deki çocukların %7.8'i) yer almaktaydı ve aşı öncesi (S0) anti-HAV IgG negatif (Tablo-13, 14, 15). S2'deki serum örneklerinde anti-HAV IgM sınırda pozitif olarak tespit edilen G1'deki çocukların (n: 2) aşı öncesi serolojik özelliklerine göre S0, S1, S2 ve S3 serum örneklerindeki S/CO±SS ve serokonversiyon oranları tablo-13'de verilmektedir. S2'deki serum örneklerinde anti-HAV IgM sınırda pozitif olarak tespit edilen G2'deki çocukların (n: 4) aşı öncesi serolojik özelliklerine göre S0, S1, S2 ve S3

serum örneklerindeki S/CO±SS ve serokonversiyon oranları tablo-14'de verilmektedir. S2'deki serum örneklerinde anti-HAV IgM sınırdan pozitif olarak tespit edilen G1 ve G2'deki tüm çocukların (n: 6) S0, S1, S2 ve S3 serum örneklerindeki S/CO±SS ve serokonversiyon oranları tablo-15'de verilmektedir.

S2 serum örneklerinde anti-HAV IgM sınırdan pozitif olan G1 (n: 2) ve G2'deki (n: 4) çocukların S0, S1, S2 ve S3 örneklerindeki ortalama S/CO±SS değerleri sırasıyla  $0.47 \pm 0.07$  ve  $0.18 \pm 0.05$  ( $p=0.66$ ),  $0.47 \pm 0.02$  ve  $0.70 \pm 0.53$  ( $p=0.99$ ),  $2.21 \pm 1.60$  ve  $2.65 \pm 1.50$  ( $p=0.66$ ),  $13.14 \pm 4.21$  ve  $14.46 \pm 0.69$  ( $p=0.33$ ) olarak tespit edildi. S2 serum örneklerinde anti-HAV IgM sınırdan pozitif olan G1 (n: 2) ve G2'deki (n: 4) çocukların S0, S1, S2 ve S3 örneklerindeki ortalama S/CO±SS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo-15).

S2 serum örneklerinde anti-HAV IgM negatif olan G1 (n: 47) ve G2'deki (n: 47) çocukların S0, S1, S2 ve S3 örneklerindeki ortalama S/CO±SS değerleri sırasıyla  $0.50 \pm 0.67$  ve  $0.40 \pm 10.79$  ( $p=0.53$ ),  $1.43 \pm 1.85$  ve  $1.22 \pm 11.51$  ( $p=0.54$ ),  $4.37 \pm 13.31$  ve  $4.66 \pm 13.47$  ( $p=0.71$ ),  $14.58 \pm 12.21$  ve  $14.13 \pm 12.98$  ( $p=0.39$ ) olarak tespit edildi. S2 serum örneklerinde anti-HAV IgM negatif olan G1 (n: 47) ve G2'deki (n: 47) çocukların S0, S1, S2 ve S3 örneklerindeki ortalama S/CO±SS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo-15).

S2 serum örneklerinde anti-HAV IgM sınırdan pozitif olarak tespit edilen toplam 6 çocuk ve anti-HAV IgM negatif tespit edilen toplam 94 çocuğun S0, S1, S2 ve S3 serum örneklerindeki ortalama S/CO±SS değerleri sırasıyla  $0.28 \pm 0.16$  ve  $0.46 \pm 0.75$  ( $p=0.98$ ),  $0.62 \pm 0.43$  ve  $1.33 \pm 1.68$  ( $p=0.84$ ),  $2.51 \pm 1.38$  ve  $4.52 \pm 3.37$  ( $p=0.39$ ),  $14.02 \pm 2.07$  ve  $14.35 \pm 2.63$  ( $p=0.22$ ) olarak tespit edildi (Tablo-15). S2 serum örneklerinde anti-HAV IgM pozitif olan çocukların (n: 6) ortalama S/CO±SS değerleri, anti-HAV IgM negatif tespit edilen çocukların (n: 94) S/CO±SS değerleri ile karşılaştırıldığında, S1 ve S2 serum örneklerinde daha düşük, S0 ve S3 serum örneklerinde benzer oldukları, aralarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi.

**Tablo-13:** G1'de anti-HAV IgM serolojisine göre serum örneklerinde S/CO değerleri ve serokonversiyon oranları.

	S2 Anti-HAV IgM serolojisi n/N (%)	Anti HAV IgG S/CO ±SS değerleri S/CO ≥1/N (%)			
		S0	S1	S2	S3
G1 aşı öncesi seronegatif n: 44	Anti-HAV IgM (+) 2/44 (4.5)	0.47±0.07 <sup>a</sup> 0/2 (0)	0.47±0.02 <sup>b</sup> 0/2 (0)	2.21±1.60 <sup>c</sup> 2/2 (100)	13.14±4.21 <sup>d</sup> 2/2 (100)
	Anti-HAV IgM (-) 42/44 (95.5)	0.32±0.21 <sup>a</sup> 0/42 (0)	1.26±1.76 <sup>b</sup> 12/41 (29.2)	4.16±3.13 <sup>c</sup> 36/42 (85.7)	14.57±2.13 <sup>d</sup> 39/39 (100)
G1 aşı öncesi seropozitif n: 5	Anti-HAV IgM (+) 0/5 (0)	-	-	-	-
	Anti-HAV IgM (-) 5/5 (100)	2.04±1.19 5/5 (100)	3.18±2.12 4/4 (100)	6.19±4.54 5/5 (100)	14.64±3.25 4/4 (100)
G1 toplam n: 49	Anti-HAV IgM (+) 2/49 (4.1)	0.47±0.07 <sup>e</sup> 0/2 (0)	0.47±0.02 <sup>f</sup> 0/2 (0)	2.21±1.60 <sup>g</sup> 2/2 (100)	13.14±4.21 <sup>h</sup> 2/2 (100)
	Anti-HAV IgM (-) 47/49 (95.9)	0.50±0.67 <sup>e</sup> 5/47 (10.6)	1.43±1.85 <sup>f</sup> 16/45 (35.5)	4.37±3.31 <sup>g</sup> 41/47 (87.2)	14.58±2.21 <sup>h</sup> 43/43 (100)

**S0:** I.doz aşı öncesi alınan serum örneklerini;

**S1:** I.doz aşından 15 gün sonra alınan serum örneklerini;

**S2:** I.doz aşından 30 gün sonra alınan serum örneklerini;

**S3:** II. doz aşından 30 gün sonra alınan serum örneklerini ifade etmektedir.

a için p=0.23\*

b için p=0.67\*

c için p=0.44\*

d için p=0.74\*

e için p=0.40\*

f için p=0.56\*

g için p=0.40\*

h için p=0.72\*

\*Pozitif tarafta hasta sayısı az olduğu için p değeri güvenilir değildir.



**Tablo-14:** G2'de anti-HAV IgM serolojisine göre serum örneklerinde S/CO değerleri ve serokonversiyon oranları.

	S2 Anti-HAV IgM serolojisi n/N (%)	Anti HAV IgG S/CO±SS değerleri S/CO ≥1/N (%)			
		S0	S1	S2	S3
G2 aşı öncesi seronegatif n: 47	Anti-HAV IgM (+) 4/47 (8.5)	0.18±0.05 <sup>a</sup> 0/4 (0)	0.70±0.53 <sup>b</sup> 2/4 (50)	2.65±1.50 <sup>c</sup> 4/4 (100)	14.46±0.69 <sup>d</sup> 4/4 (100)
	Anti-HAV IgM (-) 43/47 (91.5)	0.20±0.08 <sup>a</sup> 0/43 (0)	1.03±1.32 <sup>b</sup> 17/43 (39.5)	4.65±3.53 <sup>c</sup> 38/43 (88.3)	14.21±3.06 <sup>d</sup> 42/42 (100)
G2 aşı öncesi seropozitif n: 4	Anti-HAV IgM (+) 0/4 (0)	-	-	-	-
	Anti-HAV IgM (-) 4/4 (100)	2.79±1.51 4/4	3.94±1.74 3/3 (100)	4.81±3.06 4/4 (100)	12.99±1.40 3/3 (100)
G2 toplam n: 51	Anti-HAV IgM (+) 4/51 (7.8)	0.18±0.05 <sup>e</sup> 0/4 (0)	0.70±0.53 <sup>f</sup> 2/4 (50)	2.65±1.50 <sup>g</sup> 4/4 (100)	14.46±0.69 <sup>h</sup> 4/4 (100)
	Anti-HAV IgM (-) 47/51 (92.2)	0.40±0.79 <sup>e</sup> 4/47 (8.5)	1.22±1.51 <sup>f</sup> 20/46 (43.4)	4.66±3.47 <sup>g</sup> 42/47 (89.3)	14.13±2.98 <sup>h</sup> 45/45 (100)

**S0:** I.doz aşı öncesi alınan serum örneklerini;

**S1:** I.doz aşından 15 gün sonra alınan serum örneklerini;

**S2:** I.doz aşından 30 gün sonra, II.doz aşından önce alınan serum örneklerini;

**S3:** II. doz aşından 30 gün sonra alınan serum örneklerini ifade etmektedir.

a için p=0.72\*

b için p=0.84\*

c için p=0.32\*

d için p=0.63\*

e için p=0.89\*

f için p=0.82\*

g için p=0.80\*

h için p=0.64\*

\*Pozitif tarafta hasta sayısı az olduğu için p değeri güvenilir değildir.

**Tablo-15:** G1 ve G2’de anti-HAV IgM serolojisine göre serum örneklerinde S/CO değerleri ve serokonversiyon oranları.

	S2 Anti-HAV IgM serolojisi n/N (%)	Anti HAV IgG S/CO±SS değerleri S/CO ≥1/N (%)			
		S0	S1	S2	S3
G1 n: 49	Anti-HAV IgM (+) 2/49 (4.1)	0.47±0.07 <sup>a</sup> 0/2 (0)	0.47±0.02 <sup>b</sup> 0/2 (0)	2.21±1.60 <sup>c</sup> 2/2 (100)	13.14±4.21 <sup>d</sup> 2/2 (100)
	Anti-HAV IgM (-) 47/49 (95.9)	0.50±0.67 <sup>e</sup> 5/47 (10.6)	1.43±1.85 <sup>f</sup> 16/45 (35.5)	4.37±3.31 <sup>g</sup> 41/47 (87.2)	14.58±2.21 <sup>h</sup> 43/43 (100)
G2 n: 51	Anti-HAV IgM (+) 4/51 (7.8)	0.18±0.05 <sup>a</sup> 0/4 (0)	0.70±0.53 <sup>b</sup> 2/4 (50)	2.65±1.50 <sup>c</sup> 4/4 (100)	14.46±0.69 <sup>d</sup> 4/4 (100)
	Anti-HAV IgM (-) 47/51 (92.2)	0.40±0.79 <sup>e</sup> 4/47 (8.5)	1.22±1.51 <sup>f</sup> 20/46 (43.4)	4.66±3.47 <sup>g</sup> 42/47 (89.3)	14.13±2.98 <sup>h</sup> 45/45 (100)
Toplam n: 100	Anti-HAV IgM (+) 6/100 (6)	0.28±0.16 <sup>i</sup> 0/6 (0)	0.62±0.43 <sup>j</sup> 2/6 (33.3)	2.51±1.38 <sup>k</sup> 6/6 (100)	14.02±2.07 <sup>l</sup> 6/6 (100)
	Anti-HAV IgM (-) 94/100 (94)	0.46±0.75 <sup>i</sup> 9/94 (9.5)	1.33±1.68 <sup>j</sup> 36/91 (39.5)	4.52±3.37 <sup>k</sup> 83/94 (88.2)	14.35±2.63 <sup>l</sup> 88/88 (100)

**S0:** I.doz aşı öncesi alınan serum örneklerini;

**S1:** I.doz aşından 15 gün sonra alınan serum örneklerini;

**S2:** I.doz aşından 30 gün sonra, II.doz aşından önce alınan serum örneklerini;

**S3:** II. doz aşından 30 gün sonra alınan serum örneklerini ifade etmektedir.

a için p=0.66

b için p=0.99

c için p=0.66

d için p=0.33

e için p=0.53

f için p=0.54

g için p=0.71

h için p=0.39

i için p=0.98

j için p=0.84

k için p=0.39

l için p=0.22

Aşı öncesi seronegatif olan G1 (n: 44) ve G2’deki (n: 47) çocuklarda S0, S1, S2 ve S3 serum örneklerindeki ortalama S/CO±SS değerleri sırasıyla 0.33±0.21 ve 0.20±0.07 (p=0.001), 1.23±1.73 ve 1.01±1.27 (p=0.49), 4.07±3.10 ve 4.48±3.44 (p=0.54), 14.50±2.20 ve 14.23± 2.93 (p=0.63) olarak tespit edildi (Tablo-16, Tablo-17). G1 ve G2’deki seronegatif olan çocukların S0 serum örneklerindeki ortalama S/CO±SS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilirken S1, S2 ve S3 serum örneklerinde anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Aşı öncesi seropozitif olan G1 (n: 5) ve G2'deki (n: 4) çocuklarda S0, S1, S2 ve S3 serum örneklerindeki ortalama S/CO±SS değerleri sırasıyla 2.04±1.19 ve 2.79±1.51 (p=0.42), 3.07±2.26 ve 3.94±1.74 (p=0.63), 6.19±4.54 ve 4.81±3.06 (p=0.62), 14.64±3.25 ve 12.99±1.40 (p=0.41) olarak tespit edildi (Tablo-16, Tablo-17). G1 ve G2'deki seropozitif olan çocukların S0, S1, S2 ve S3 serum örneklerindeki ortalama S/CO±SS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Aşı öncesi seronegatif (n: 91) ve aşı öncesi seropozitif (n: 9) olan çocuklarda S0, S1, S2 ve S3 serum örneklerindeki ortalama S/CO±SS değerleri sırasıyla 0.26±0.17 ve 2.37±1.31 (p=0.001), 1.11±1.50 ve 3.44±1.94 (p=0.001), 4.28±3.27 ve 5.58±3.79 (p=0,33), 14.36±2.60 ve 13.93±2.59 (p=0.67) olarak tespit edildi (Tablo-18). G1 ve G2'de yer alan aşı öncesi seronegatif ve seropozitif olan çocukların S0, S1 örneklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilirken, S2 ve S3 serum örneklerindeki ortalama S/CO±SS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Çalışmaya alınan G1 (n: 49) ve G2'deki (n: 51) çocukların S0, S1, S2 ve S3 serum örneklerindeki ortalama S/CO±SS değerleri sırasıyla 0.50±0.65 ve 0.40±0.79 (p=0.49), 1.38±1.83 ve 1.18±1.46 (p=0.53), 4.29±3.28 ve 4.51±3.39 (p=0.74), 14.51±2.27 ve 14.15±2.86 (p=0.50) olarak tespit edildi (Tablo-16, Tablo-17, Şekil-13). G1 ve G2' de yer alan çocukların S0, S1, S2 ve S3 serum örneklerindeki ortalama S/CO±SS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Tüm çocukların (n: 100) S0, S1, S2 ve S3 serum örneklerindeki ortalama S/CO±SS değerleri sırasıyla 0.45±0.73, 1.28±1.64, 4.40±3.32 ve 14.33±2.29 olarak tespit edildi (Tablo-18).

**Tablo-16:** Grup I'de S/CO değerleri dikkate alındığında aşı durumuna göre ortalama değerler ve pozitiflik oranları.

		G1			
		S0 (N: 49)	S1 (N: 47)	S2 (N: 49)	S3 (N: 41)
Aşı öncesi seronegatif (n: 44)	S/CO±SS	0.33±0.21	1.23±1.73 <sup>a</sup>	4.07±3.10 <sup>b</sup>	14.50±2.20 <sup>c</sup>
	S/CO≥1/N (%)	0/44 (0)	12/43 (27.9)	38/44 (86.3)	41/41 (100)
Aşı öncesi seropozitif (n: 5)	S/CO±SS	2.04±1.19	3.07±2.26 <sup>a</sup>	6.19±4.54 <sup>b</sup>	14.64±3.25 <sup>c</sup>
	S/CO≥1/N (%)	5/5 (100)	4/4 (100)	5/5 (100)	4/4 (100)
G1 toplam bebek (n: 49)	S/CO±SS	0.50±0.65	1.38±1.83	4.29±3.28	14.51±2.27
	S/CO≥1/N (%)	5/49 (10.2)	16/47 (34)	43/49 (87.7)	45/45 (100)

SS: Standart sapma.

a için p=0.011

b için p=0.26

c için p=0.47

**S0:** I.doz aşı öncesi alınan serum örneklerini;

**S1:** I.doz aşıdan 15 gün sonra alınan serum örneklerini;

**S2:** I.doz aşıdan 30 gün sonra, II.doz aşıdan önce alınan serum örneklerini;

**S3:** II. doz aşıdan 30 gün sonra alınan serum örneklerini ifade etmektedir.

\* Yukarıda belirtilen değerler sadece S/CO (serum örneği sonucu/ cutoff RLU) (RLU: relative light unit) değerlerini göstermekte olup serum antikor konsantrasyonlarının geometrik ortalamalarını (Geometric Mean Titrer; GMT) göstermemektedir.

G1'de yer alan aşı öncesi seronegatif (n: 44) ve seropozitif (n: 5) olan çocukların S1 serum örneklerindeki S/CO±SS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilirken, S2 ve S3 örneklerinde tespit edilmedi (Tablo-16).

G2'de yer alan aşı öncesi seronegatif (n: 47) ve seropozitif (n: 4) olan çocukların S1 serum örneklerindeki S/CO±SS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilirken, S2 ve S3 örneklerinde tespit edilmedi (Tablo-17).

**Tablo-17:** Grup 2'de S/CO değerleri dikkate alındığında aşı durumuna göre ortalama değerler ve pozitiflik oranları.

		G2			
		S0 (N: 51)	S1 (N: 50)	S2 (N: 51)	S3 (N: 49)
Aşı öncesi seronegatif (n: 47)	S/CO±SS	0.20±0.07	1.01±1.27 <sup>a</sup>	4.48±3.44 <sup>b</sup>	14.23±2.93 <sup>c</sup>
	S/CO≥1/N (%)	0/47 (0)	19/47 (40.2)	42/47 (89.3)	46/46 (100)
Aşı öncesi seropozitif (n: 4)	S/CO±SS	2.79±1.51	3.94±1.74 <sup>a</sup>	4.81±3.06 <sup>b</sup>	12.99±1.40 <sup>c</sup>
	S/CO≥1/N (%)	4/4 (100)	3/3 (100)	4/4 (100)	3/3 (100)
G2 toplam bebek (n: 51)	S/CO±SS	0.40±0.79	1.18±1.46	4.51±3.39	14.15±2.86
	S/CO≥1/N (%)	4/51 (7.8)	22/50 (44)	46/51 (90.1)	49/49 (100)

SS: Standart sapma

a için p=0.002

b için p=0.74

c için p=0.18

**S0:** I.doz aşı öncesi alınan serum örneklerini;

**S1:** I.doz aşidan 15 gün sonra alınan serum örneklerini;

**S2:** I.doz aşidan 30 gün sonra, II.doz aşidan önce alınan serum örneklerini;

**S3:** II. doz aşidan 30 gün sonra alınan serum örneklerini ifade etmektedir.

\* Yukarıda belirtilen değerler sadece S/CO (serum örneği sonucu/ cutoff RLU) (RLU: relative light unit) değerlerini göstermekte olup serum antikor konsantrasyonlarının geometrik ortalamalarını (Geometric Mean Titrer; GMT) göstermemektedir.

Aşı öncesi seronegatif olan G1 (n: 44) ve G2'deki (n: 47) çocukların S0 serum örneklerindeki ortalama S/CO değeri S1, S2 ve S3 serum örneklerindeki ortalama S/CO değerleriyle karşılaştırıldığında sırasıyla 3.7 ve 5.0 kat, 12.3 ve 22.4 kat, 43.9 ve 71.5 kat arttığı tespit edildi.

Aşı öncesi seropozitif olan G1 (n: 5) ve G2'deki (n: 4) çocukların S0 serum örneklerindeki ortalama S/CO değeri S1, S2 ve S3 serum örneklerindeki ortalama S/CO değerleriyle karşılaştırıldığında sırasıyla 1.5 ve 1.4 kat, 3.0 ve 1.7 kat, 7.2 ve 4.6 kat arttığı tespit edildi.

**Tablo-18:** Çalışmaya alınan çocuklarda (1 yaş ve 2 yaş) S/CO oranları

	Toplam							
	0 (N: 100)		S1 (N: 97)		S2 (N: 100)		S3 (N: 94)	
S/CO $\geq 1 < 1$ (%)	9/91 (9)		38/59 (39.1)		89/11 (89)		94/0 (100)	
Aşı öncesi seronegatif olan bebeklerde Ortalama S/CO $\pm$ SS	0.26 $\pm$ 0.17	p=0.001	1.11 $\pm$ 1.50	p=0.001	4.28 $\pm$ 3.27	p=0.33	14.36 $\pm$ 2.60	p=0.67
Aşı öncesi seropozitif olan bebeklerde Ortalama S/CO $\pm$ SS	2.37 $\pm$ 1.31		3.44 $\pm$ 1.94		5.58 $\pm$ 3.79		13.93 $\pm$ 2.59	
Tüm bebeklerde Ortalama S/CO $\pm$ SS	0.45 $\pm$ 0.73		1.28 $\pm$ 1.64		4.40 $\pm$ 3.32		14.33 $\pm$ 2.59	

SS: Standart sapma.

**S0:** I.doz aşı öncesi alınan serum örneklerini;

**S1:** I.doz aşıdan 15 gün sonra alınan serum örneklerini;

**S2:** I.doz aşıdan 30 gün sonra, II.doz aşıdan önce alınan serum örneklerini;

**S3:** II. doz aşıdan 30 gün sonra alınan serum örneklerini ifade etmektedir.

\* Yukarıda belirtilen değerler sadece S/CO (serum örneği sonucu/ cutoff RLU) (RLU: relative light unit) değerlerini göstermekte olup serum antikor konsantrasyonlarının geometrik ortalamalarını (Geometric Mean Titrer; GMT) göstermemektedir.

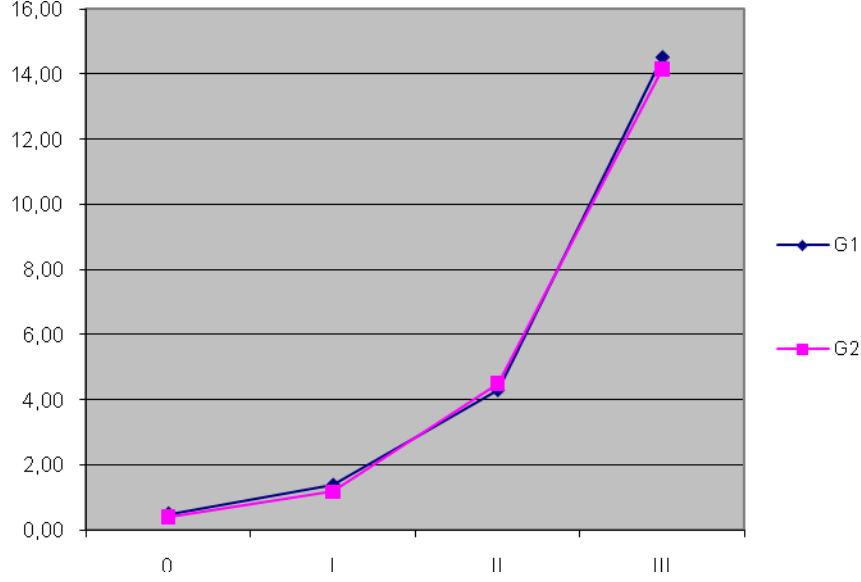
Çalışmaya alınan G1 (n: 49) ve G2'deki (n: 51) çocukların S0 serum örneklerindeki ortalama S/CO değeri S1, S2 ve S3 serum örneklerindeki ortalama S/CO değerleriyle karşılaştırıldığında sırasıyla 2.76 ve 2.95 kat, 8.5 ve 11.2 kat, 29 ve 35 kat arttığı tespit edildi (Şekil-13).

Aşı öncesi seronegatif olan (n: 91) ve aşı öncesi seropozitif olan (n: 9) çocukların S0 serum örneklerindeki ortalama S/CO değeri S1, S2 ve S3 serum örneklerindeki ortalama S/CO değerleriyle karşılaştırıldığında sırasıyla 4.2 ve 1.5 kat, 16.4 ve 2.3 kat, 55.2 ve 5.3 kat arttığı tespit edildi.

Çalışmaya alınan tüm çocuklar birlikte değerlendirildiğinde tüm çocukların (n: 100) S0 serum örneklerindeki ortalama S/CO değeri S1, S2 ve S3 serum örneklerindeki ortalama S/CO değerleriyle karşılaştırıldığında sırasıyla 2.8 kat, 9.7 kat ve 31.8 kat arttığı tespit edildi.

Aşı öncesi seronegatif olan ve aşı öncesi seropozitif olan çocukların aşı öncesi S/CO oranlarının, II doz aşıdan sonraki S/CO oranlarındaki yüzde değişim ortalamaları sırasıyla 6930,64 $\pm$ 3291,03 ve 629,46 $\pm$ 455,71 olarak

tespit edildi. İki yaş grubundaki yüzde değişim ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p < 0,001$ ).



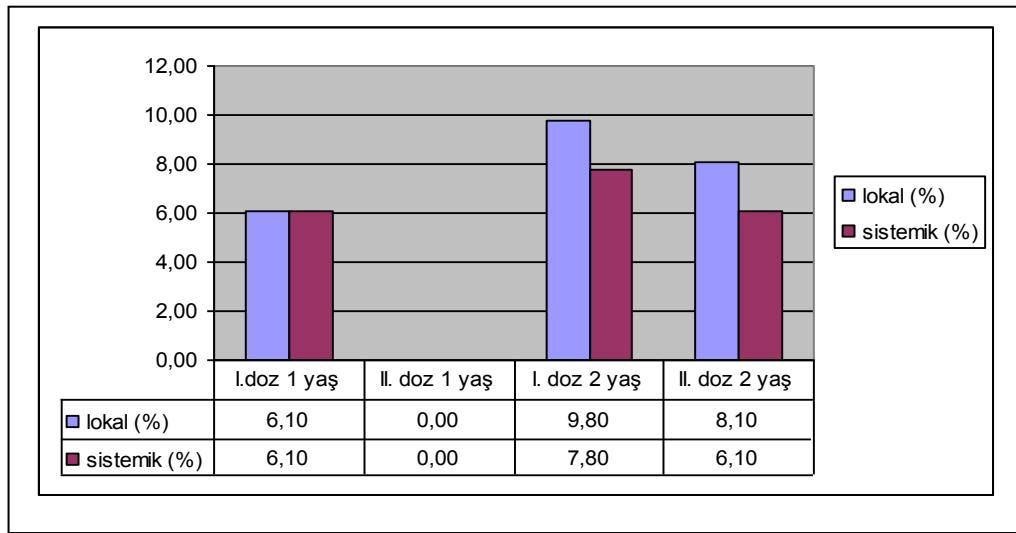
**Şekil-13:** Gruplara göre serum örneklerinde S/CO oranları.

İnaktif hepatit A aşısının her iki dozundan sonra G1 ve G2’de izlenen lokal, sistemik, lokal ve/veya sistemik yan etkileri Tablo-19 ve Şekil-14’de verilmiştir. Çocukların hiçbirinde her iki aşı enjeksiyonundan sonra erken alerjik veya erken herhangi bir reaksiyon izlenmedi. Enjeksiyon alanında ağrı, kızarıklık gibi lokal reaksiyonlar ilk dozdan sonra G1 (n: 49) ve G2’deki (n: 51) çocukların sırasıyla %6.1 ve %9.8’inde ( $p=0.71^*$ ), her iki gruptaki çocukların (n: 100) %8’inde tespit edildi. Lokal reaksiyon ikinci dozdan sonra G1’deki çocukların (n: 45) hiçbirinde tespit edilmezken, G2’deki çocukların (n: 49) %8.1’inde ( $p=0.11^*$ ), her iki gruptaki çocukların (n: 94) %4.2’sinde tespit edildi.

---

\*Pozitif tarafta hasta sayısı az olduğu için p değeri güvenilir değildir.

Kas ağrısı, eklem ağrısı, gastrointestinal yakınmalar ve baş ağrısı gibi sistemik reaksiyonlar ilk doz aşından sonra G1 (n: 49) ve G2'deki çocukların (n: 51) sırasıyla %6.1 ve %7.8'inde ( $p=0.99^*$ ), her iki gruptaki çocukların (n: 100) %7'sinde tespit edildi. Sistemik reaksiyon ikinci dozdan sonra G1'deki çocukların (n: 45) hiçbirinde tespit edilmezken, G2'deki çocukların (n: 49) %6.1'inde ( $p=0.24^*$ ), her iki gruptaki çocukların (n: 94) %3,2'sinde tespit edildi. Lokal reaksiyonların hepsi  $\leq 3$  günde spontan olarak geriledi ve doktora gidecek kadar şiddette olmadığı bildirildi.



**Şekil-14:** I. doz ve II. doz aşından sonra en az bir lokal veya sistemik yan etki görülen çocukların sayısı ve oranları

G1 ve G2'deki çocuklara uygulanan 1.doz aşı sonrası gözlenen lokal, sistemik, lokal ve/veya sistemik reaksiyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (sırasıyla  $p=0.71^*$ ,  $p=0.99^*$  ve  $p=0.63$ ). G1 ve G2'deki çocuklara uygulanan 2.doz aşı sonrası gözlenen lokal, sistemik reaksiyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmezken (sırasıyla  $p=0.11^*$ ,  $p=0.24^*$ ), lokal ve/veya sistemik reaksiyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p=0.013^*$ ) (Tablo-19).

\* Pozitif tarafta hasta sayısı az olduğu için p değeri güvenilir değildir.



**Tablo-19:** G1 ve G2’de 1. ve 2. aşı dozlarından sonra gelişen lokal ve sistemik yan etkiler.

		I.doz n/N (%)	II.doz n/N (%)	p değeri
G1 N: 49	Lokal n/N (%)	3/49 (6.1) <sup>a</sup>	0/45 (0) <sup>d</sup>	0.24*
	Sistemik n/N (%)	3/49 (6.1) <sup>b</sup>	0/45 (0) <sup>e</sup>	0.24*
	Lokal ve/veya sistemik n/N (%)	6/49 (12.2) <sup>c</sup>	0/45 (0) <sup>f</sup>	0.027*
G2 N: 51	Lokal n/N (%)	5/51 (9.8) <sup>a</sup>	4/49 (8.1) <sup>d</sup>	0.99*
	Sistemik n/N (%)	4/51 (7.8) <sup>b</sup>	3/49 (6.1) <sup>e</sup>	0.99*
	Lokal ve/veya sistemik n/N (%)	9/51 (17.6) <sup>c</sup>	7/49 (14.2) <sup>f</sup>	0.83
Toplam N: 100	Lokal n/N (%)	8/100 (8)	4/94 (4.2)	0.43
	Sistemik n/N (%)	7/100 (7)	3/94 (3.2)	0.33
	Lokal ve/veya sistemik n/N (%)	15/100 (15)	7/94 (7.4)	0.13

a:G1 ve G2’de 1. doz aşısı sonrası gelişen lokal reaksiyonlar arasındaki anlamlılık değeri; p=0.71\*

b:G1 ve G2’de 1. doz aşısı sonrası gelişen sistemik reaksiyonlar arasındaki anlamlılık değeri; p=0.99\*

c:G1 ve G2’de 1. doz aşısı sonrası gelişen lokal ve/veya sistemik reaksiyonlar arasındaki anlamlılık değeri; p=0.63

d:G1 ve G2’de 2. doz aşısı sonrası gelişen lokal reaksiyonlar arasındaki anlamlılık değeri; p=0.11\*

e:G1 ve G2’de 2. doz aşısı sonrası gelişen sistemik reaksiyonlar arasındaki anlamlılık değeri; p=0.24\*

f:G1 ve G2’de 2. doz aşısı sonrası gelişen lokal ve/veya sistemik reaksiyonlar arasındaki anlamlılık değeri; p=0.013\*

\*Pozitif tarafta hasta sayısı az olduğu için p değeri güvenilir değildir.

G1'deki çocuklara uygulanan 1.doz (n: 49) ve 2.doz aşı (n: 45) sonrası gözlenen lokal ve sistemik reaksiyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmezken (p değerleri sırasıyla  $p=0.24^*$  ve  $p=0.24^*$ ), lokal ve/veya sistemik reaksiyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p=0.027^*$ ) (Tablo-19).

G2'deki çocuklara uygulanan 1.doz (n: 51) ve 2.doz aşı (n: 49) sonrası gözlenen lokal, sistemik, lokal ve/veya sistemik reaksiyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p değerleri sırasıyla  $p=0.99^*$ ,  $p=0.99^*$  ve  $p=0.83$ ) (Tablo-19).

Tüm çocuklara uygulanan 1.doz (n: 100) ve 2.doz (n: 94) sonrası gözlenen lokal, sistemik, lokal ve/veya sistemik reaksiyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p değerleri sırasıyla  $p=0.43$ ,  $p=0.33$ ,  $p=0.13$ ) (Tablo-19)

---

\* Pozitif tarafta hasta sayısı az olduğu için p değeri güvenilir değildir.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

HAV enfeksiyonu en sık görülen enfeksiyöz hepatit tipidir. Çocuklarda genellikle asemptomatik seyreden, herhangi bir sekel bırakmadan iyileşen selim seyirli bir hastalık olmakla beraber, nadir olarak fulminan hepatic yetmezlikle sonuçlanan ağır tablolara da neden olmaktadır.

Yaş gruplarına göre anti-HAV seroprevalans dağılımı ülkeler ve hatta ülkelerin bölgeleri arasında anlamlı farklılıklar gösterebilir. Ülke içinde seroprevalans oranları yaş, sosyoekonomik durum, kentleşme düzeyi, etnik köken, temiz suya erişim ve sanitasyon imkanlarına göre değişebilir (5). Son 20 yılda yaşam standartlarının gelişmesi HAV insidansında genel bir azalmaya yol açarak, bazı ülkelerin yüksek endemisiteden orta endemisiteye geçişine neden olmuştur (5, 7). Anti-HAV seroprevalansındaki azalma genellikle, sosyoekonomik düzeyin artması, temiz suya erişimin artması, sanitasyon ve hijyen koşullarının iyileşmesi, etkili bir aşının kullanılması ile açıklanmaktadır (5). Bununla birlikte, anti-HAV seroprevalansındaki azalma, hastalığın daha şiddetli seyrettiği ileri yaş grubuna doğru kayma ile sonuçlanmıştır (5, 7). Toplumda özellikle çocuk seroprevalans oranlarındaki azalma, HAV insidansının azaldığını bir işareti olarak değerlendirilebilir (5).

Anti-HAV IgG prevalansına göre dünya ülkeleri; yüksek hız (<5 yaş; %30-40, >15 yaş; %70-100), orta hız (<5 yaş; %10-25, >15 yaş; <%50), düşük hız (<5 yaş; <%10) olarak değerlendirilebilir (57). Toplumun gelişmişlik düzeyine paralel olarak yaş ilerledikçe enfeksiyonun geçirilme oranı artmaktadır. Bu nedenle ortalama prevalanstan çok, yaşa özgü prevalans ve bunun yıllar içinde değişimi önemli olmaktadır.

Dünyada bazı ülkelerdeki ve ülkemizdeki bazı illerde çocuklarda hepatit A virüs enfeksiyonu prevalansı şekil-7, 8 ve tablo-2'de görülmektedir (3, 4, 5, 7, 45, 48-52). Çoğu gelişmiş ülkede 50 yaş altında prevalans <%20'dir (64). ABD ve Kanada HAV enfeksiyonu açısından düşük prevalansa sahiptir (5). ABD'de genel toplumun sadece %30'u HAV'a karşı antikora sahiptir (58). Yapılan çalışmalarda 5 yaş altı çocuklarda

seroprevalans yaklaşık olarak %10, 50 yaş ve üzeri erişkinlerde yaklaşık olarak %70 olarak tespit edilmiştir (142). Kanada'da yapılan çalışmalarda çocuklarda <%20, 40 yaş üzeri erişkinlerde %40-60 olarak saptanmıştır (53, 143). Şili'nin başkenti Santiago'da 2002'de yapılan çalışmada ortalama prevalans %32.4 saptanmıştır ve bu oran orta endemisite olarak değerlendirilebilir (144). Kanada Montreal'de 1995-1996 yıllarında 14-25 yaşları arasında 427 gençte yapılan bir çalışmada, HAV seroprevalansı %4.7 bulunmuştur (145).

Avrupa ülkelerindeki seroprevalans oranları, Doğu ve Güney Avrupa'daki orta düzeyden, Batı ve Kuzey Avrupa'daki düşük düzeye kadar değişmektedir (5). İspanya'da 13-19 yaş arasında %25.4, Yunanistan'da okul çağı çocuklarında HAV IgG pozitifliği %1.97 olarak tespit edilmiştir (Bu oranlar İspanya'nın orta derecede endemiste, Yunanistan'ın düşük derecede endemisite olarak değerlendirilebilir) (146, 147). Almanya'da 18-29 yaş arasında oran %14, 50-59 yaş arasında >%90 olarak tespit edilmiştir ve orta derecede endemik ülke olarak değerlendirilebilir (148).

Afrika ülkelerinde HAV enfeksiyonu yüksek oranda izlenir (5). Anti-HAV seroprevalans çalışmalarının birçoğu hemen hemen her çocuğun 5 yaş altındayken enfeksiyonu geçirdiğini işaret etmektedir (5). Kenya'da 2 yaşında seroprevalans oranı >%90 (149), Güney Afrika'da 10 yaşında >%90 (150), Mısır'da bütün yaşlarda %100 (151) olarak bildirilmiştir.

Asya ülkelerinin birçoğunda HAV prevalansı yüksek olarak izlenir (5). Çin'de yapılan bir çalışmada 10-19 yaş arasında seroprevalans oranı >%50 olarak tespit edilmiştir (Yüksek derecede endemisite) (152). Japonya'da yapılan bir çalışmada 0-19 yaş arasında seroprevalans oranı <%1, 20-29 yaş arasında %4 olarak bildirilmiştir ve düşük endemisite özelliği göstermektedir (153). Hindistan ve Endonezya'da 10 yaşında seroprevalans oranı >%95 olarak bildirilmiştir ve yüksek endemisite özelliği göstermektedir (154, 155).

Ülkemizin içinde yer aldığı Orta Doğu'da yapılan seroprevalans çalışmaları sonuçlarına göre, HAV IgG pozitifliği İran'da 6 ay-14 yaş grubunda %22.3 (Orta derecede endemisite), Suriye'de 1-5 yaş arasında %50 ve 6-10 yaş arasında %81 olarak bildirilmiştir (Yüksek derecede

endemisite) (157, 165). Pakistan'da 5 yaşında seroprevalans oranı %94 olarak bildirilmiştir (Yüksek derecede endemisite) (158)

Türkiye Hepatit A enfeksiyonu prevalansı açısından yüksek prevalansa sahip bir ülkedir, ancak farklı bölgelerde yapılan çalışmalar arasında heterojenite vardır.

Edirne'de Erdoğan ve ark.'nın (159) 2000 yılında yaptığı bir çalışmada 1-3 yaş, 8-11 yaş, 12-15 yaş, 16-30 yaş gruplarında seroprevalans oranları sırasıyla %25.6, %25, %37.3 ve %43.2 olarak bildirilmiştir. Ocak 2006- Aralık 2007 tarihleri arasında Çanakkale'de yapılan bir çalışmada, bölgede HAV ile maruziyet %78.87 olarak saptanmış, akut HAV seroprevalansı ise 0-6 yaş grubunda %49.3, tüm yaş gruplarında da ortalama %12 olarak saptanmıştır (160). Bursa'da yapılan bir çalışmada 6 yaş, 8 yaş, 10 yaş ve 15 yaşlarında seroprevalans oranları sırasıyla %18, %55, %35 ve %70 olarak bildirilmiştir (53).

Türkiye'deki değişik illerin verilerinin topladığı bir çalışmada, tüm yaş gruplarında ortalama prevalans %71.3 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada 1-4 yaş, 5-9 yaş, 10-14 yaş, 15-19 yaş, 20-24 yaş ve 25-29 yaş gruplarında seroprevalans oranları İzmir'de sırasıyla %34, %48, %65, %75, %95, %94 olarak tespit edilmiş. İstanbul'da sırasıyla %35, %44, %50, %68, %85, %92 olarak, Ankara'da sırasıyla %34, %48, %75, %91, %100 olarak, Adana'da sırasıyla -, %39, %66, %72, %78, %84 olarak, Trabzon'da sırasıyla %38, %52, %58, %82, %92, %86 olarak, Diyarbakır'da sırasıyla %72, %94, %96, %98, %100, %100 olarak bildirilmiştir (161).

Aralık 2002 ile Haziran 2004 tarihleri arasında Kayseri bölgemizde yapılan bir çalışmada, HAV IgG pozitifliği 2-6 yaş, 7-12 yaş, 13-18 yaş gruplarında sırasıyla %9.8, %25.9, %68.1 olarak tespit edilmiştir (162).

HAV epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde genel olarak batı illerinde doğu illerine göre daha düşük seroprevalans dikkati çekmektedir. Ayrıca yaş spesifik seroprevalans taramasına ilişkin yapılan çalışmaların tümünde, yaşla birlikte prevalansın anlamlı olarak arttığı dikkat çekmektedir. Özellikle okul gibi kalabalık ortamlara girme, okullarda hijyenik

kurallara tam uyulmaması gibi nedenlerle yaşın ilerlemesine paralel olarak, seropozitiflik anlamlı derecede artmaktadır.

Yaptığımız çalışmada, diğer çalışmalara benzer olarak, 12 aylık çocuklarda seroprevalansı %10.2, 24 aylık çocuklarda %7.8 olarak belirledik. G1'deki çocuklarda tespit edilen seropozitifliğin anneden pasif olarak geçen antikora bağlı olduğu, 18. aydan sonra tespit ettiğimiz seroprevalans oranının da, muhtemelen asemptomatik olarak geçirilen enfeksiyonlara bağlı olduğu dűřünüldű.

Tűrkiye'de yapılmıř çalıřmalar genel olarak deđerlendirildiđinde farklı sosyoekonomik düzeydeki řehirlerde, hatta aynı řehrin farklı sosyoekonomik düzeyli yerleřim bűlgelerinde hepatit A enfeksiyon seroepidemiolojisi anlamlı farklılıklar (yerine gűre yűksek, orta, dűřűk endemisite) gűstermektedir. Genel olarak orta ve yűksek endemisite hakim gibi durmaktadır. Hepatit A ařılması ile ilgili stratejiler (ařının yapılıp yapılmayacađı, yapılacaksa ařılama yařı, ařılama űncesi serokonversiyon bakılması gibi) űlkenin epidemiyolojik ve sosyal űzelliklerine gűre deđiřebilir. űlkemizde yukarıda belirtilen farklı gruplar arasında seyahat, iř v.s gibi sosyal etkileřimlerin yođun olması hepatit A'dan korunma stratejisinde ortak bir yaklařımın daha dođru olacađını dűřűndűrmektedir. Bu çerçevede yapılmıř çalıřmalar űlkemizde hepatit A ařısının sađlık ocaklarında űcretsiz yapılan (Ulusal ařı takviminde yer almayan) bir ařı olmamasına rađmen geniřletilmiř ařı takviminde űnerilen bir ařı olarak ocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneđi bařta olmak űzere diđer otorler tarafından da űnerilen bir ařıdır (Tablo-7,Tablo-8) (15). Geniřletilmiř ařı takvimine gűre rutin ařı takviminde Tűrkiye'de yapılmıř çalıřmalar ve maternal antikora'nın potansiyel baskılayıcı etkisi dikkate alınarak iki yařında ilk doz, bundan 6-12 ay sonra 2.doz olarak űnerilmektedir.

Amerikan Pediatri Akademisi 2006 yılından itibaren ocuklara Hepatit A ařısının 1 yařında yapılmasını űnermektedir. ABD gibi geliřmiř ve sosyoekonomik düzeyi yűksek űlkelerde hepatit A seroprevalansı dűřűktűr, bu nedenle maternal antikora'nın erken dűnemde uygulanan ařılamayı

etkileme riski düşüktür. Ancak HAV prevalansının yüksek olduğu bizim gibi ülkelerde aşılama yaşına dikkat edilmesi gerekmektedir.

Ülkemizde aşı bilinci ve uygulanma oranı son yıllarda hızla artmaktadır. Bağışıklamada temel kural, hastalığı geçirme olasılığı olan ve aşının etkinlik ve güvenilirliği tespit edilmiş en küçük yaştaki kişilere aşının uygulanmasıdır (9).

Maternal antikolar erken bebeklikte yapılan hepatit A aşısının gerek serokonversiyon oranları gerekse GMT antikor titrasyonlarının daha düşük olmasına yol açabilir ve bu durum erken dönemde hepatit A aşı uygulamasını olumsuz olarak etkileyebilir (7-14, 16, 57, 58, 99, 111, 163, 164, 165).

ABD'de yapılan bir çalışmada seropozitif annelerden doğan bebeklerin 6 aylıkken %94'ünde, 12 aylıkken %15'inde, 15 aylıkken de %3'ünde seropozitifliğin devam ettiği tespit edilmiştir (16). Benzer bir çalışmada 4, 6 ve 12 aylıkken seropozitiflik oranlarının sırasıyla %100, %95 ve %39 olduğu, maternal antikoların ilk 6 ay yüksek oranda devam ettiğini ve 12 aylıkken önemli derecede azaldığı belirtilmiştir (165).

İsrail'de yapılan bir çalışmada, 147 term ve 103 preterm bebekten 0, 3, 7. aylarda serum örnekleri alınarak anti-HAV IgG antikorları bakılmış ve doğumda termlerde %48.3, pretermlerde %49.5 olarak saptanan seropozitifliğin (koruyucu düzeyde GMT  $\geq$ 20 mIU/ml) 7. ayda termlerde %13'e, pretermlerde %21.7'ye gerilediği tespit edilmiştir (125).

Hepatit A antikoları pozitif annelerden doğan bebeklerde maternal hepatit A antikolarının devam süresini belirlemeye yönelik ülkemizde yapılan bir çalışmada, yenidoğanların %90'undan fazlasında maternal antikoların pozitif olduğu gösterilmiş, aynı çalışmada maternal antikoların bebeklerde; bir yaşında %36, 18. ayda %13, 21. ayda %6 oranında devam ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, 12 ay üstündeki çocukların üçte ikisinin hepatit A enfeksiyonu açısından risk altında olduğu belirtilmiştir (12).

Bursa'da 1999 yılında yapılan bir çalışmada Bursa'da erken çocukluk yaş gruplarında bile, gelişmiş ülkelerin ileri yaş gruplarında izlenen seroprevalansına yakın veriler elde edilmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda, Bursa orta-yüksek prevalans grubunda değerlendirilmiştir. Bu çalışmada

gebelikte seroprevalans %85, 6.ayda %84, 12. ayda %9, 18.ayda %0 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmanın verilerine göre, Bursa'da hepatit A aşısının 1.5-6 yaş arasında yapılması önerilmiştir (13).

Mevcut olan hepatit A aşıları ile çocuk ve erişkinlerde yapılan kapsamlı çalışmalarda, inaktif hepatit A aşılarının yüksek derecede immünojenik ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (1-4, 7-11, 14, 16, 19, 54, 57, 94-101, 111, 113, 116, 127, 131, 166-172).

Yetişkinler arasında HAV enfeksiyonunun yüksek prevalansta olduğu bir alanda maternal antikorların hepatit A aşısının immünojenitesi üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, seronegatif annelerden doğan bebeklere (grup I) 2, 4, 6 aylıkken, seropozitif anneden doğan bebeklerde randomize edilerek grup II' deki çocuklara 2, 4, 6 aylıkken inaktif hepatit A aşısı, grup III'deki çocuklarada 2, 4, 6 aylıkken hepatit B aşısı, 8 ve 10 aylıkken de inaktif hepatit A aşısı uygulanmış. Grup I ve grup II'deki çocuklara hepatit B aşısı 8, 10, 15 aylıkken uygulanmış. Diğer aşılar da rutin aşı programına uygun olarak yapılmış. Bebeklerden 2, 4, 6, 8 ve 15 aylıkken serum örnekleri alınmış ve MEIA (Microparticule Enzyme Immunoassay) ile antikor konsantrasyonları geometrik ortalamaları (GMT) tespit edilmiş. Grup I, grup II ve grup III'deki çocukların 15 aylıkken sırasıyla %100, %93 ve %92'inin koruyucu düzeyde antikor konsantrasyonuna (GMT  $\geq$ 20 mIU/ml) sahip olduğu, GMT değerlerindeki sırasıyla 231 mIU/ml, 85 mIU/ml ve 84 mIU/ml olduğu tespit edilmiş ( $p < 0,001$ ). Sonuç olarak pasif olarak geçen maternal anti-HAV antikorlarının, 8 ile 10 aylıkken veya 2, 4, 6 aylıkken uygulanan çocuklarda aşı programı sonrasında elde edilen antikor konsantrasyonunun anlamlı derecede düşük olmasına neden olduğu bildirilmiştir (14).

ABD'de yapılan küçük çocuk ve bebeklerde inaktif hepatit A aşısının etkinlik ve güvenilirliğine yönelik yapılan bir çalışmada, annesi seronegatif olan 140 çocuk, annesi seropozitif olan 108 çocuk, 3 gruba ayrılarak 1.gruba 6 ve 12 aylıkken, 2.gruba 12-18 aylıkken, 3.gruba 15-21 aylıkken olmak üzere iki doz inaktif A aşısı (HAVRIX) ve rutin aşı programında yeralan aşılar uygulanmış. Annelerden doğum öncesi, bebeklerden ilk doz aşı öncesinde, ilk doz aşıdan 1, 7, 12 ay sonra alınan serum örneklerinde anti-HAV durumu



ve anti-HAV konsantrasyonları değerlendirilmiş. Aşı öncesi serum örneklerinde, seropozitif annelerden doğan grup I'deki çocukların %94'ünün, grup II'deki çocukların %15'inin, grup III'deki çocuklarında %3'ünün seropozitif olduğu tespit edilmiş. İlk doz aşından 7 ay sonra alınan serum örneklerinde (2.doz aşından 1 ay sonra) grup I'deki seropozitif annelerden doğan bebekler (%94) haricinde tüm bebeklerin seropozitif olduğu tespit edilmiş. Grup I'de ikinci doz sonrası antikör konsantrasyonlarının geometrik ortalaması (GMT) seropozitif anneden doğan bebeklerde 794 mIU/ml, seronegatif annelerden doğan bebeklerde 2083 mIU/ml anlamlı derecede farklı olduğu tespit edilmiş. Gruplardaki seronegatif annelerden doğan bebekler karşılaştırıldığında ikinci doz sonrası GMT değerlerinin benzer olduğu (grup II'de 3166 mIU/ml, grup III'de 3153 mIU/ml), seropozitif annelerden doğan bebekler karşılaştırıldığında, grup I (794 mIU/ml) ve grup III (2715 mIU/ml) arasındaki GMT farkının anlamlı olduğu tespit edilmiş. İki doz aşı sonrası en sık bildirilen yan etkilerin enjeksiyon yerinde ağrı (%20-32), uyku isteği (%17-34) ve huzursuzluk (%18-30) olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak hepatit A aşısının seronegatif ve seropozitif annelerden doğup 12 aydan sonra aşı programına başlanan bebeklerde immunojen olduğu, pasif olarak geçerek 6 ay kadar devam eden antikörlerin hepatit A aşı yanıtında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (16).

İsrail'de yapılan bir çalışmada aşı öncesi seronegatif ve aşı öncesi seropozitif olan çocuklara 2, 4 ve aylıkken DTP+IPV+HiBa aşı ile birlikte inaktif hepatit A aşısı (HAVRIX), ayrıca aşı öncesi seropozitif olan bebeklere 12 aylıkken güçlendirici doz uygulanmış. Ayrıca, önceden hepatit A aşısı uygulanmamış 12 aylık toplam 100 çocuğa tek doz inaktif hepatit A aşısı yapılarak primer yanıtın değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bebeklerden ilk dozdan 2, 4, 5 ve 11 ay sonra, 12 aylıkken çalışmaya alınan bebeklerden de aşı öncesinde ve aşından 1 ay sonra serum örnekleri alınmıştır. Toplam 297 bebeğin %36'sının aşı öncesi seronegatif olduğu (Grup A) ve her dozdan bir ay sonra ve 12 aylıkken alınan serum örneklerindeki GMT değerlerinin sırasıyla 93 mIU/ml, 518 mIU/ml, 1656 mIU/ml ve 786 mIU/ml olduğu tespit edilmiştir. Aşı öncesi seropozitif olan (Grup B) bebeklerin GMT değerlerinin aşı

öncesi 2587 mIU/ml olduğu, her dozdan bir ay sonra ve 12 aylıkken alınan serum örneklerindeki GMT değerlerinin sırasıyla 1165 mIU/ml, 460 mIU/ml, 508 mIU/ml ve 167 mIU/ml olduğu tespit edilmiş. Grup B'deki çocuklara 12 aylıkken uygulanan güçlendirici dozdan bir ay sonra alınan serum örneklerindeki GMT değerinin 1902 mIU/ml olduğu tespit edilmiş. Önceden aşı olmamış ve 12 aylıkken çalışmaya alınan (Grup C) bebeklerin aşı öncesi ve aşı sonrası GMT değerleri sırasıyla 52 mIU/ml ve 120 mIU/ml olarak tespit edilmiş. Sonuç olarak başlangıçta seropozitif olan bebeklere inaktif hepatit A aşısı uygulandığında, maternal antikörlerin interfere etmesine rağmen bağışıklığın devam ettiği ve küçük bebeklerde hepatit A aşısının iyi tolere edildiği belirtilmiştir (99).

Lagos ve ark.'nın (163) Arjantin'de yaptığı çalışmada, 6 aylık 108 bebek randomize olarak iki gruba ayrılmış, birinci gruba inaktif hepatit A aşısı DTP, HiB ve oral polio aşısından 2 hafta sonra, ikinci gruba inaktif bir hepatit A aşısı rutin aşılar ile aynı anda uygulanmış. Aşı öncesi seropozitif olan 91 bebeğin ilk doz aşından 1 ay sonra seropozitifliklerinin devam ettiği, ilk dozdan 1 ay sonraki geometrik titre ortalamalarının (GMT) Grup I ve Grup II' de sırasıyla 292 ile 278 mIU/ml olduğu, 6 ay sonra 77.6 mIU/ml ve 76.0 mIU/ml düzeyine azaldığı, ilk dozdan 6 ay sonra uygulanan II.doz aşı ile geometrik ortalamaların sırasıyla 22.3 ve 24.6 kat artarak 1731 mIU/ml ve 1866 mIU/ml değerlerine ulaştığı tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen veriler ışığında seropozitif olan bebeklerde de aşı sonrası bağışıklığın elde edilebileceği, uygulanan tek doz aşının bile immün hafızayı harekete geçirebileceği ve seçilmiş topluluklarda maternal antikörlerin aşı kullanımını engellememesi gerektiği belirtilmiştir.

Ülkemizde Kanra ve ark.'nın (164) 2 aylıkken başlanan hepatit A aşısının etkinlik ve güvenilirliğine yönelik Ankara'da yaptığı bir çalışmada, 2 aylık toplam 60 bebek 2, 4, 6 aylıkken 360 EU içeren inaktif hepatit A aşısı ile aşılanmış ve 3.doz aşından 1 ay sonra bakılan serum örneklerinde 7 bebeğin (%12.3) hala seronegatif olduğu, çalışma başlangıcında seronegatif olan sadece bir bebekte serokonversiyon sağlandığı belirlenmiştir. Bu çalışma sonucunda hepatit A aşısının maternal antikörlerin varlığında etkisiz olduğu

ve hepatit A aşısının güvenli olmakla birlikte maternal antikorlar kaybolduktan sonra uygulanması gerektiği belirtilmiştir.

Yaptığımız çalışmada da G1 ve G2'de yer alan aşı öncesi seropozitiflik tespit edilen çocukların S0, S1, S2 ve S3 serum örneklerinde seropozitifliklerinin devam ettiği tespit edildi ( $S/CO \geq 1$ ). Sonuç olarak anti-HAV pozitif annelerden doğan bebeklerin aşı sonrası anti-HAV konsantrasyonları 12 aylıktan itibaren azalmasına rağmen, bütün bebeklerde rapel doza anamnestic yanıt geliştirdikleri gösterilmiş, bu da ilk aşı serisinin immun hafızaya neden olduğunu ortaya koymuştur (14, 16, 99, 163, 164).

Sağlıklı çocuklarda hepatit A aşısının etkinlik ve güvenilirliğine yönelik yapılan bir çalışmada, aşı öncesi anti-HAV seronegatif olan 3 ay ile 6.5 yaş arasındaki toplam 103 çocuğa inaktif hepatit A aşısı 0, 1 ve 6 aylarda uygulanmış. İlk aşıdan 1, 6 ve 7 ay sonra alınan serum örneklerinde serokonversiyon oranlarının sırasıyla %95.1, %100 ve %100 olduğu tespit edilmiş. Aynı çalışmada olguların %9'unda lokal semptom, %12'sinde de minor genel semptom geliştiği tespit edilerek, inaktif hepatit A aşısının yüksek derecede immunojenik ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (166).

ABD'de okul öncesi çocuklarda inaktif hepatit A aşısının etkinlik ve güvenilirliğine yönelik yapılan çalışmada, aşı öncesi seronegatif olan 2-5 yaş arasında toplam 57 çocuk randomize olarak iki gruba ayrılmış. Grup A'ya (n: 28) 0, 1, 2. aylarda, Grup B'ye (n: 29) 0, 1, 6. aylarda hepatit A aşısı (HAVRIX) uygulanmış. Serokonversiyon oranlarının ilk doz sonrası %99 (440 mIU/ml), ikinci doz sonrası %98 (780 mIU/ml), üçüncü doz sonrası %100 (1992 mIU/ml) olduğu tespit edilmiş. İlk doz aşıdan 2 ay sonra bütün gruplarda antikor düzeylerinin benzer olduğu, ancak üçüncü doz öncesi ikinci grupta antikor düzeyinin düşük olduğu, üçüncü doz sonrasında ise antikor düzeyinin ( $>5000$  mIU/ml) daha yüksek olduğu tespit edilmiş. Aynı çalışmada ilk doz aşıdan sonra çocukların %7'sinde enjeksiyon yerinde ağrı, %5.3'ünde enjeksiyon yerinde kızarıklık, %3.5'inde enjeksiyon alanında şişlik, %1.8'inde ateş şikayeti geliştiği bildirilmiştir (167).

ABD Alaska'da inaktif hepatit A aşısının etkinliğine yönelik yapılan bir çalışmada da, 3-6 yaş arasında 163 Alaska yerlisi çocuk, 83 Alaska yerlisi

erişkin ve 60 Alaska yerlisi olmayan erişkin olmak üzere aşı öncesi seronegatif olan toplam 307 kişi çalışmaya alınmış. Erişkinlere 0, 1, 12.aylarda, çocuklara da randomize olarak gruplara ayrılarak Grup A'ya 0, 1, 6.aylarda, Grup B'ye 0, 1, 2.aylarda, Grup C'ye 0, 1, 12.aylarda inaktif hepatit A aşısı (AVAXIM) uygulanmış. Aşı dozlarından birer ay sonra tüm çalışmaya alınanlardan serum örnekleri alınmış ve RIA (HAVAB; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) laboratuvarında anti-HAV IgG çalışılmış. İlk dozdan sonra çocukların %96'sında, erişkinlerinde %90'ında >20 mIU/ml antikor yanıtının geliştiği, üçüncü dozdan sonra %100 seropozitifliğin geliştiği tespit edilmiş. Grup A, B, C ve erişkinlerden 1.ayda alınan serum örneklerindeki GMT değerleri sırasıyla 235 mIU/ml, 213 mIU/ml, 194 mIU/ml ve 183 mIU/ml olarak tespit edilmiş. Grup A, B, C ve erişkinlerden 2.ayda alınan serum örneklerindeki GMT değerleri sırasıyla 408 mIU/ml, 420 mIU/ml, 441 mIU/ml ve 369 mIU/ml olarak tespit edilmiş. Grup B, C ve erişkinlerden alınan 3.ayda serum örneklerindeki GMT değerleri sırasıyla 337 mIU/ml, 1422 mIU/ml ve 330 mIU/ml olarak tespit edilmiş. Grup A'dan 6.ayda alınan serum örneklerinde GMT değeri 260 mIU/ml, Grup A ve Grup C'den 7.ayda alınan serum örneklerinde GMT değerleri sırasıyla 3905 mIU/ml ve 743 mIU/ml olarak tespit edilmiş. Grup B ve C'den 12.ayda alınan serum örneklerinde GMT değeri sırasıyla 250 mIU/ml ve 169 mIU/ml olarak tespit edilmiş. Grup A, B, C ve erişkinlerden 1.ayda alınan serum örneklerindeki GMT değerleri sırasıyla 1703 mIU/ml, 4770 mIU/ml, 596 mIU/ml ve 4188 mIU/ml olarak tespit edilmiş. Üçüncü dozdan bir ay sonra tespit edilen geometrik titre ortalamalarının Grup B'deki çocuklarda anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve sonuç olarak da GMT değerlerinde yaş, cinsiyet, etnik kökene göre farklılıklar olmasına rağmen bütün katılımcılarda aşı yanıtının geliştiği bildirilmiştir (168).

İspanya'da çocuklarda inaktif hepatit A aşısının etkinlik ve güvenilirliğine yönelik yapılan bir çalışmada, 2 ile 5 yaş arasında aşı öncesi seronegatif olan toplam 60 çocuk çalışmaya alınarak 0, 1 ve 6 aylarda inaktif hepatit A aşısı uygulanmış. İlk dozdan 1, 2 ve 7 ay sonra alınan serum örneklerinde serokonversiyon oranları (GMT) değerleri sırasıyla %83 (124

mIU/ml), %99 (352 mIU/ml) ve %100 (2778 mIU/ml) olarak tespit edilmiş. Aynı çalışmada aşı programını tamamlayan çocukların %22'sinde aşı sonrası herhangi bir semptom yada bulgunun geliştiği, en sık saptanan lokla ve sistemik yan etkinin sırasıyla enjeksiyon alanında ağrı (%9) ve huzursuzluk (%6) olduğu tespit edilmiş. Sonuç olarak, inaktif hepatit A aşısının sağlıklı çocuklarda immunojenik ve güvenilir olduğu, hepatit A epidemiyolojisinin hızla değiştiği ülkelerde, adolesan ve genç erişkinlerde duyarlılık oranlarının artmasını engellemek için okul öncesi dönemde çocukların rutin olarak aşılmasının gerektiği belirtilmiştir (169).

İsrail'de yapılan bir çalışmada, 18 ay ile 12 yaş arasında toplam 189 çocuğa, yaş gruplarına ayrılarak ( Grup I:18 ay-3 yaş, Grup II: 4-8 yaş, Grup III: 9-15 yaş ) 6 ay arayla 2 doz inaktif hepatit A aşısı (AVAXIM) uygulanmış. Aşı öncesi seronegatif olan (<20 mIU/ml) çocukların ilk doz aşından 2 hafta sonra gruplara göre sırasıyla %94.6, %94.3 ve %96.4'ünün seropozitif olduğu ve GMT değerlerindeki sırasıyla 72.2, 54.3, ve 47.1 mIU/ml olduğu, ikinci doz sonrası tüm çocukların seropozitif olduğu ve GMT değerlerinin ortalama 22.6 kat artarak sırasıyla 163, 169 ve 111 mIU/ml olduğu tespit edilmiştir. Aşı sonrası lokal reaksiyon ilk dozdan sonra çocukların %18.2'sinde, ikinci dozdan sonra %8.5'inde, sistemik reaksiyonun ise ilk doz sonrası çocukların %23.8'inde, ikinci doz sonrası %11.4'ünde geliştiği bildirilmiştir (127).

Arjantin'de yapılan bir çalışmada, 12 ay ile 15 yaş arasında toplam 537 sağlıklı çocuğa 6 ay arayla iki doz inaktif hepatit A aşısı uygulanmış, aşı öncesi seronegatif olan (Grup A) çocukların %99'undan fazlasının ilk doz aşından 2 hafta sonra seropozitif ( $\geq 20$  mIU/ml) olduğu ve geometrik titre ortalamalarının 98.5 mIU/ml olduğu, ikinci doz sonrası bütün çocukların seropozitif olduğu ve geometrik titre ortalamalarının 35 kattan fazla arttığı güçlü bir anamnestic yanıtın geliştiği tespit edilmiştir. İlk doz aşından sonra Grup A ve Grup B'deki çocukların %14.2'sinde, ikinci doz sonrası Grup A'daki çocukların %9.3'ünde ve Grup B'deki çocuklarında %16'sında enjeksiyon yerinde ağrı, şişlik, ve kızarıklık gibi lokal reaksiyonlardan en az bir tanesinin geliştiği, ancak gelişen reaksiyonların hafif ve kendiliğinden 3 gün içinde gerilediği, birinci ve ikinci doz aşı sonrası gelişen sistemik yan

etkilerin sırasıyla ateş (%6.3 ve %4.7), asteni/halsizlik (%2.1 ve %0.6), gastrointestinal yakınma (%11 ve %5) ve davranış değişikliği (%7 ve %2.8) olarak tespit edilmiş, aşı öncesi seronegatif ve seropozitif olan çocuklar arasında sistemik yan etki açısından fark olmadığı bildirilmiştir (170).

Venezuela'da yapılan bir çalışmada, 4 ile 15 yaş arasında toplam 277 sağlıklı çocuk taranarak, 118 seronegatif çocuk çalışmaya dahil edilmiş. Her çocuğa 6 ay arayla inaktif hepatit A aşısı (AVAXIM,160 antigen units) uygulanmış. İlk dozdan 2 hafta, ikinci dozdan 4 hafta ve 1 yıl sonra alınan serum örneklerinde RIA (HAVAB, Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA) yöntemlerinde antikor titreleri bakılmış. Çalışmaya alınan tüm seronegatif çocukların hepsinin ilk doz aşından iki hafta sonra seropozitif olduğu (GMT  $\geq 20$ ), ikinci doz öncesine kadar antikorların devam ettiği ( GMT  $\geq 20$  mIU/ml), ilk dozdan 2 hafta sonra GMT değerinin 73.2 mIU/ml olup ikinci dozdan 4 hafta sonra 29.6 kat artarak 6999 mIU/ml olduğu tespit edilmiş. İkinci dozdan bir ay sonra bakılan serum örneklerinde GMT değeri 1673 mIU/ml olarak tespit edilmiş. Aynı çalışmada enjeksiyondan sonra gelişen erken, lokal ve sistemik reaksiyon oranları sırasıyla %4.2, %13.6 ve %8.5 olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak inaktif hepatit A aşısının 4-15 yaş arası çocuklarda yüksek derecede immünojen ve güvenilir olduğu belirtilerek hepatit A'nın endemik olduğu alanlarda, enfeksiyon kontrolü için çocukluk dönemi aşı programına eklenebileceği belirtilmiştir (116).

Taiwan'da yapılan bir çalışmada, 2-5 yaş arasında 50 çocuk, 6-17 yaş arasında 70 çocuk ve 18-30 yaş arasında 70 erişkin olmak üzere toplam 190 katılımcıya 6 ay arayla 2 doz inaktif hepatit A aşısı (AVAXIM) uygulanmış, aşı öncesi %8.4'ünün seropozitif olduğu (2-5 yaş arası çocuklarda %4, 6-17 yaş arası çocuklarda %1.4), ilk dozdan 1 ay sonra bütüm katılımcıların seropozitif olduğu (GMT  $\geq 20$  mIU/ml), 2-17 yaş çocuklarda geometrik titre ortalamalarının ilk dozdan ve ikinci dozdan dört hafta sonra sırasıyla 136 mIU/ml ve 7906 mIU/ml olduğu, 18 yaşından büyük olanlarda ise sırasıyla 93 mIU/ml ve 3655 mIU/ml olduğu tespit edilmiş ve sonuç olarak ikinci dozların her yaş grubunda güçlü bir anamnestic yanıt oluşturduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada birinci ve ikinci doz sonrası gelişen

lokal reaksiyon (ağrı, kızarıklık) oranı sırasıyla %9 ve %4 olduğu, sistemik reaksiyonların (ateş, myalji/atralji, asteni gibi) sırasıyla <%10 ve >%3 olduğu tespit edilmiş. Sonuç olarak inaktif hepatit A aşısının 2 yaş ve üzeri çocuklarda immunojenik ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (171).

Aşılamadan kısa bir süre sonra bazı aşı uygulanan kişilerde, hepatit A tanı test sonuçlarında anti-HAV IgM pozitifliği tespit edilmesi nedeniyle, karışıklıklar yaşanabilmektedir (100). Aşılamadan 1 ay sonra test yapıldığında aşılanan kişilerin <%1 anti-HAV IgM tespit edilmiştir (172). Yaptığımız çalışmada, birinci doz aşından 30 gün sonra bakılan serum örneklerinde, grup I'deki aşı öncesi seronegatif olan çocukların %4.1'inde, grup II'deki aşı öncesi seronegatif olan çocuklarında %7.8'inde anti-HAV IgM sınırda pozitif olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan tüm çocuklar birlikte değerlendirildiğinde sadece %6'sında sınırda anti-HAV IgM pozitifliği tespit edildi. Anti-HAV IgM sınırda pozitif olan çocuklar ile negatif olan çocuklar birlikte değerlendirildiğinde ikinci doz aşından sonra elde edilen S/CO oranlarındaki artışlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0.22$ ). Toplamda %6 (Grup 1'de %4.1 ve Grup 2'de %7.8) aşı sonrası 1 aya kadar anti-HAV IgM pozitifliğinin gerçek enfeksiyonu göstermeyebileceği ve aşıya primer yanıtın bir yansıması olarak kabul edilebileceği düşünülebilir. Bu konuda yapılmış çalışmalar kısıtlı olup, bizim çalışmamızda bulduğumuz %6 değeri diğer çalışmalarda elde edilen değerlerden daha yüksek olarak saptanmasına rağmen klinik açıdan bir anlamı olmadığı söylenebilir. Ülkemizde bu konuyla ilgili yapılan çalışma olmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.

Yaptığımız çalışmada bir yaş (G1) ve iki yaş (G2) çocuklarda serokonversiyon oranları, ilk doz aşından 15 gün sonra alınan serum örneklerinde (S1) sırasıyla %34 ve %44 olarak, ilk doz aşından 30 gün sonra alınan serum örneklerinde (S2) sırasıyla %87.7 ve %90.1 olarak, ikinci doz aşından 30 gün sonra alınan serum örneklerinde (S3) sırasıyla %100 ve %100 olarak tespit ettik. S1 serum örneklerinde G1 ve G2'deki çocukların serokonversiyon oranları diğer çalışmalara göre düşük bulundu. Ancak çalışmamızda G1 ve G2'deki çocukların S1 serum örneklerindeki

serokonversiyon oranları arasında, G1'de biraz düşük olsa da, anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p=0.55$ ). Çalışmamızda GMT antikor konsantrasyon değerlerini saptayamadığımız için mevcut antikorların ne kadar yükseldiği ve koruyuculuk süreleri hakkında yorum yapılamamıştır.

İnaktif hepatit A aşısının güvenli olduğu yapılmış çalışmalarla gösterilmiştir (167-171) (Tablo-20). Lokal reaksiyonların hafif ve geçici olduğu, tekrarlayan dozlarla artmadığı bildirilmiştir. En sık lokal yan etki olarak ağrı bildirilmiştir (167-171) (Tablo-20). Yaptığımız çalışmada uygulanan inaktif hepatit A aşısı sonrası çocukların hiçbirinde ani alerjik bir reaksiyon izlenmedi. Enjeksiyon alanında ağrı, kızarıklık gibi lokal reaksiyonlar ilk dozdan sonra çocukların %8'inde, ikinci dozdan sonra çocukların %4.2'sinde tespit edildi. Kas ağrısı, eklem ağrısı, gastrointestinal yakınmalar ve baş ağrısı gibi sistemik reaksiyonlar ilk doz aşından sonra çocukların %7'sinde, ikinci dozdan sonra çocukların %3,2'sinde tespit edildi. Lokal reaksiyonların 3 günden uzun sürmediği tespit edildi. Bir ve iki yaş grubundaki çocukların her iki aşı enjeksiyonundan sonra en az bir lokal veya sistemik yan etki görülme oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Hepatit A aşısı hastalık oranının yüksek olduğu topluluklarda oldukça önemli ve yararlıdır. Bu topluluklarda, doğurganlık çağındaki bayanların büyük bir çoğunluğu anti-HAV pozitifdir; bu nedenle, pasif olarak antikor elde eden bebeklerin erken dönemde aşılansın interferansa neden olmaktadır. Çocukların sıklıkla enfeksiyonu asemptomatik olarak geçirmeleri bulaşta önemli bir kaynak olmalarına neden olmaktadır. Bu nedenle, tercihen ülkenin hepatit A epidemiyolojik özelliklerine uygun olan erken dönemde, çocukluk bağışıklama programının bir parçası olarak çocukların aşılansın toplum içinde hastalığın yayılmasının engellenmesinde ve HAV bulaşının önlenmesinde gereklidir (59).



**Tablo-20:** İnaktif hepatit A aşısının güvenilirliğine yönelik yapılan çalışmalar

						Yan etki oranı									Referans
						1.doz			2.doz			3.doz			
Çalışma yeri	Yıl	N	Preperat adı	Yaş grubu	Aşı şeması	Lokal	Sistemik	L ve/veya S	Lokal	Sistemik	L ve/veya S	Lokal	Sistemik	L ve/veya S	
						%	%	%	%	%	%	%	%	%	
ABD	1995	57	HAVRIX 360 EL.U	2-5 yaş	0, 1, 2 0, 1, 6	17,5	19.2		7.01	17.5		7.01	8.7		167
ABD	1994	307	HAVRIX 360-720 EL.U	3-6 yaş	0, 1, 6 0, 1, 2	Enjeksiyon alanında hassasiyet %20.9 Halsızlık %12.2									168
				Erişkin	0, 1, 12										
Çin	1996	190	AVAXIM 160 AU	2-5 yaş 6-17 yaş 18-30 yaş	0, 6	9	9.6		4	2.3					171
İspanya	1995	70	HAVRIX 360 EL.U	2-5 yaş	0, 1, 6	Lokal %9, Sistemik %6									169
Arjantin	1998	537	AVAXIM	12ay-15 yaş	0,6	14.2	20.3		9.9	10.8					170
Bizim çalışma	2010	100	AVAXIM 80 AU	1 yaş	0,6	6.1	6.1	12.2	0	0	0				
				2 yaş		9.8	7.8	17.6	8.1	6.1	14.2				

Çalışmamızda elde edilen veriler, GMT antikor konsantrasyon değerleri göz ardı edildiği takdirde, 1 ve 2 yaş arasında aşı yanıtları arasında fark olmadığı, dolayısıyla hepatit A aşısının gerek yan etki gerekse antikor serokonversiyon yüzde oranları itibariyle 2 yaş yerine 1 yaşında yapılabileceği yönündedir. Ayrıca 1 yaş aşılması, ülkemiz koşulları ve aşı uygulamasındaki hastaya ulaşılabilirlik teknik koşullarının 1 yaşında 2 yaşına göre daha kolay olduğu dikkate alınacak olursa, aşılama oranlarını arttırmak açısından da yararlı olacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızda, 1 yaş ve 2 yaş grubu çocuklarda hepatit A aşısının yeterli immunité sağladığı görülmüştür. Bir yaşında uygulanan hepatit A aşısı sonrası gelişen serokonvesiyon oranı 2 yaş grubunda gelişen serokonversiyon oranı ile benzer olduğu bulunmuştur. Aşının güvenilir ve 1 yaş ve üzerindeki çocuklarda immunojen olduğu kanısına varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. 1426-40.
2. Yenen OŞ. Akut viral hepatitler. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. Cilt I. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. 820- 34.
3. Aygen B. Hepatit A Virus. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt II. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. 1340- 49.
4. Akbulut A. HAV İnfeksiyonu. Tekeli E, Balık İ (editörler). Viral Hepatit 2003. İstanbul: Roche; 2003. 57- 84.
5. Jacobsen KH, Koopman JS. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analysis. Epidemiol Infect 2004; 132:1005-22.
6. Forbes A, Willimas R. Increasing age—an important adverse prognostic factor in hepatitis A virus infection. JR Coll Physicians Lond 1988; 22: 237-9.
7. Bell BP, Wasley A, Feinstone SM. Hepatitis A Virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and practice of infectious diseases. 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. 2367-87.
8. American Academy of pediatrics Committee on Infectious Disease. Hepatits A Vaccine recommendations. Pediatrics 2007; 120: 189-99.
9. CDC. General Recommendations on immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization (ACIP). MMWR 2006; 55 (RR15): 1-48.
10. Doğru Ü. Hepatit A aşısı. Çocuk Enf Derg 2008; 2 (Özel Sayı 1): 95-8.
11. CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendations of The Advisory Committee on Immunisation Practises (ACIP). MMWR 2006; 55(RR07): 1-23.
12. Alabaz D, Aksaray N, Alhan E, Yaman A. 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: 457-9.
13. Hacımustafaoğlu M, Sadıkoğlu G, Özakın C, Akın N, Çavuşoğlu B, Ercan İ, Göröl G, İldırım İ. Maternal Hepatit A antikorlarının çocukluktaki seyri. Bursa Devlet Hastanesi Bülteni 1999; 15:143-6.
14. Letson G, Shapiro C, Kuehn D, Gardea C, Welty T, Krause D, Lambert S, Margolis H. Effect of maternal antibody on immunogenicity of hepatits A Vaccine in infants. J Pediatr 2004; 144: 327-32.
15. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Aşı Çalışma Grubu. Çocuk enfeksiyon hastalıkları derneği aşı takvimi önerileri; 2009 yılı. Çocuk Enf Derg 2008; 2 (Özel Sayı 2): 101-6.
16. Bell BP, Negus S, Fiore A, Plotnik J, Dhotre K, Williams J, Shapiro C, and McMahon. Immunogenicity of an Inactivated Hepatits A Vaccine in Infants and Young Children. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 116- 22.

17. Fujiwara K, Kojima H, Yonemitsu Y, et al. Phylogenetic analysis of hepatitis A virus in sera from patients with hepatitis A of various severities. *Liver Int* 2009; 29:838-45.
18. Ryder DS. *Viral Hepatitis*. Cohen J, Powderly W (eds). *Infectious Diseases*. 2th edition. Boston: Mosby; 2004. 529-46.
19. Bell BP, Anderson DA, Feinstone SM. Hepatitis A Virüs. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. 2162-84.
20. Weitz M, Baroudy BM, Maloy WL, et al. Detection of a genome-linked protein (VPg) of hepatitis A virus and its comparison with other picornaviral VPgs. *J Virol* 1986; 60: 124-30.
21. Yenen OŞ. Hepatit A. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1996. 644-58.
22. Kaplan G, Totsuka A, Thompson P, et al. Identification of a surface glycoprotein on African green monkey kidney cells as a receptor for hepatitis A virus. *EMBO J* 1996; 15: 4282-96.
23. Bell BP. Global epidemiology of hepatitis A: implications for control strategies. In: Margolis HS, Alter MJ, Liang JT, et al (eds). *Viral Hepatitis and Liver Disease*. London: International Medical Press; 2002.359-65.
24. Armstrong GL, Bell BP: Hepatitis A virus infections in the United States: model-based estimates and implications for childhood immunization. *Pediatrics* 2002; 109: 839-45.
25. Akbulut A, Kılıç SS, Felek S, Akbulut H. The prevalence of hepatitis A in the Elazığ Region. *Turk J Med Sci* 1996; 26: 375- 8.
26. Fiore A: Hepatitis A Transmitted by Food. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 705-15.
27. Halliday ML, Kang LY, Zhou TK, et al. An epidemic of hepatitis A attributable to the ingestion of raw clams in Shanghai, China. *J Infect Dis* 1991; 164: 852-9.
28. Mele A, Stroffolini T, Palumbe F, et al. Incidence and risk factors for hepatitis A in Italy: public health indications from a 10-year surveillance. *J Hepatol* 1997; 26: 743-7.
29. Rajaratnam G, Patel M, Parry JV, et al. An outbreak of hepatitis A: School toilets as a source of transmission. *J Public Health Med*. 1992;14:72.
30. Mannucci PM, Gdovin S, Gringeri A, et al. Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. *Ann Intern Med* 1994; 120:1-7.The Italian Collaborative Group.
31. Tekeli E, Wilke A, Balık A. Kan vericilerin serumlarında hepatit A virus antikollarının araştırılması.3. Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi 22-26 Nisan 1991; Sorgun, Antalya. Kongre Kitabı. 330-1.
32. Dündar İH, Yaman A, Çetiner S, Kılıç NB, Apan TZ. Kan donörlerinde ve random seçilmiş hasta örneklerinde muhtelif hepatit markerlerinin sıklığı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1994; 24: 236-9.

33. Leikin E, Lysikiewicz A, Garry D, et al. Intrauterine transmission of hepatitis A virus. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 690-1.
34. McDuffie Jr RS, Bader T. Fetal meconium peritonitis after maternal hepatitis A. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1031-2.
35. Watson JC, Fleming DW, Borella AJ, et al. Vertical transmission of hepatitis A resulting in an outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1993; 167: 567-71.
36. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K: Surveillance for acute viral hepatitis-United States, 2006. *MMWR Surveill Summ* 2008; 57:1-24.
37. Cotter SM, Sansom S, Long T, et al. Outbreak of hepatitis A among men who have sex with men: implications for hepatitis A vaccination strategies. *J Infect Dis* 2003; 187: 1235-40.
38. Hutin YJ, Bell BP, Marshall KL, et al. Identifying target groups for a potential vaccination program during a hepatitis A communitywide outbreak. *Am J Public Health* 1999; 89: 918-21.
39. Venczel LV, Desai MM, Vertz PD, et al. The role of child care in a community-wide outbreak of hepatitis A. *Pediatrics* 2001; 108: E78.
40. Shaw DD, Whiteman DC, Merritt AD, et al. Hepatitis A outbreaks among illicit drug users and their contacts in Queensland, 1997. *Med J Aust* 1999; 170: 584-7.
41. Mele A, Sagliocca L, Palumbo F, et al. Travel-associated hepatitis A effect of place of residence and country visited. *J Public Health Med* 1991; 13: 256-9.
42. Livni G, Plotkin S, Yuhas Y, Chodik G, Aloni H, Lerman Y, Ashkenazi S. Seroepidemiology of hepatitis A antibodies among children's hospital staff. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 618-22.
43. Tjon GM, Gotz H, Koek AG, de Zwart O, Mertens PL, Coutinho RA, Bruisten SM. An outbreak of hepatitis A among homeless drug users in Rotterdam, The Netherlands. *J Med Virol* 2005; 77: 360-6.
44. Wheeler C, Vogt TM, Armstrong GL, Vaughan G, Weltman A, Nainan OV, Dato V, Xia G, Waller K, Amon J, Lee TM, Highbaugh-Battle A, Hembree C, Evenson S, Ruta MA, Williams IT, Fiore AE, Bell BP. An outbreak of hepatitis A associated with green onions. *N Engl J Med* 2005; 353: 890-7.
45. Szmuness W, Diestang JL, Robert HP. The prevalence of antibody to hepatitis A antigen in various parts of the world: A pilot study *Am J Epidemiol* 1977; 106: 392-8.
46. Frösner GG, Papaevangelou G, Butler R. Antibody against hepatitis A in seven European countries. *Am J Epidemiol* 1979; 110:63-9.
47. Poyraz Ö, Sümer H, Öztop Y, Saygı G, Sümer Z. Sivas yöresinde genel toplumda Hepatit A, B, C virus belirleyicilerinin araştırılması. *Enfeksiyon dergisi (Turkish Journal of Infection)* 1995;9: 175-8.
48. Badur S. Ülkemizde viral hepatitlerin durumu (Viral Hepatitle Savaşım Derneği Raporu). Kılıçturgay K (editör). *Viral Hepatit '94'*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994. 15-37.
49. Özgenç O, Bilgin E, Köse Ş, Sivrel A. Akut viral hepatitlerin serolojik göstergelerle tanısı. *Enfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 1992; 6: 13-7.

50. Turgut H, Turhanoğlu M, Aydın K, Usta T, Çümen B, Merdan S, Arıtürk S. Akut viral hepatit olgularının etyolojik ve epidemiyolojik özellikleri. Enfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 1992; 6: 243-5.
51. Ergönül MÖ, Solak S, Tekeli E. Akut viral hepatitli hastaların etyolojik dağılımı. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. 7-10 Mayıs 1996 Antalya. Program ve Özet Kitabı. 171.
52. Kurultay N, Sural S, Çoşkun NA, Türker M, Kaptan F, Gülfidan G. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi'nde 1993-1996 yılları arasında intaniye kliniğine yatırılan 230 akut viral hepatit olgusunun tiplendirilmesi. Viral Hepatit Derg 1996; 2: 66-9.
53. Hacımustafaoğlu M, Sadıkoğlu G, Özakin C, Akın N, Çavuşoğlu B, Ercan İ, Göral G, İldırım İ. Bursa'da Çocuklarda Hepatit A prevalansı. Bursa Devlet Hastanesi Bülteni 1999; 15:147-51.
54. Battegay MB, Gust ID, Feinstone SM. Hepatitis A virus. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed, New York: Churchill Livingstone; 1995. 1636-56.
55. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases, United States, 2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 49:1-102.
56. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis Surveillance Report No. 58. Atlanta: 2003.
57. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 1996; 45: 1-30.
58. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 1999; 48(RR-12): 1-37.
59. Bialek S, Thoroughman D, Hu D, et al. Hepatitis A incidence and hepatitis A vaccination among American Indians and Alaska Natives, 1990-2001. Am J Public Health 2004; 94: 996-1001.
60. Tanır G, Kılıçarslan F, Göl N, Aslan Z. Age-specific seroprevalence and associated risk factors for hepatitis A in children in Ankara, Turkey. Journal of Ankara Medical School 2003; 25: 81-8.
61. Ungan M, Yaman H, Taheri N: The prevalence of antibodies to hepatitis A among preschool children in an urban setting in Turkey. J Trop Pediatr 2002; 48: 180-2.
62. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. Tekeli E, Balık İ(editörler). Viral Hepatit 2003. İstanbul: Roche; 2003. 9-56.
63. Gust ID. Epidemiological patterns of hepatitis A in different parts of the world. Vaccine 1992;10(Suppl 1):56-8.
64. Steffen R. Changing travel-related global epidemiology of hepatitis A. Am J Med 2005 Oct;118 Suppl 10A: 46-9.
65. Kılıç H, Şahin İ, Yıldırım MS, Koç AN, Arınç H. HAV seroprevalansının yaş ve mevsimsel analizi. Viral Hepatit derg 1996; 2: 70-2.

66. Babacan F, Över U. A hepatiti. K Kılıçturgay K (editörler). Viral Hepatit '94'. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1994. 39-63.
67. Taşyaran MA, Akdağ R, Akyüz M, Parlak M, Ceviz N, Yılmaz Ş. Erzurum bölgesi çocuklarında fekal oral bulaşan hepatit viruslarının seroprevalansı. Klinik dergisi 1994; 7: 74-5.
68. Uzun Ö. Viral Hepatitler: Epidemiyoloji. Uzun Ö, Ünal (editörler). Güncel Bilgiler Işığında Enfeksiyon Hastalıkları Cilt II. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2002. 561-6.
69. Vallbracht A, Fleischer B. Immune pathogenesis of hepatitis A. Arch Virol 1992; 4(Suppl): 3-4.
70. Clocca M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. Vaccine 2000; 18: 71-4.
71. Fincancı M, Mutlu AG, Beşışık SY, Gülten H, Mutlu B, Nazlıcan Ö. Epidemiyolojik, klinik, ve biyokimyasal özellikleriyle akut viral hepatit. 7. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi. 11-15 Eylül 1994, Ürgüp. Program ve kongre tutanakları. 294-5.
72. Stapleton JT, Lemon SM. Hepatitis A and E. Hoeprich PD, Jordan MC, Ronald AR (eds). Infectious Diseases. 15th edition. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1994. 790-800.
73. Klar A, Branski D, Nadjari M, et al. Gallbladder and pancreatic involvement in hepatitis A. J. Clin. Gastroenterol. 1998; 27: 143-5.
74. Leblecioğlu H. A'dan E'ye akut viral hepatitler: Klinik. Uzun Ö, Ünal S(editörler).Güncel Bilgiler Işığında Enfeksiyon Hastalıkları Cilt II. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2002. 567-72.
75. Vento S, et al. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type I in susceptible individuals. Lancet 1991; 337:1183.
76. Vento S, Garofano T, Renzini C, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998; 338: 286-90.
77. Bianco E, Stroffolini T, Spada E, et al. Case fatality rate of acute viral hepatitis in Italy: 1995-2000: an update. Dig Liver Dis 2003; 35: 404-8.
78. Akbulut A, Kılıçoğlu A, Felek S, Kalkan A, Kılıç SS. Akut viral hepatit A olgularının değerlendirilmesi. Viral Hepatit Derg 1998: 109-11.
79. Göktaş P, Çoşkun D, Ertem S, Özyürek S, Karagül E, Selçuk S. Fulminan ve subfulminan seyreden 34 viral hepatit olgusunun değerlendirilmesi. Viral Hepatit Derg 1995; 1: 46-51.
80. Gülcan EM, Öztarhan K, Öztürk H. Çocukluk çağı akut viral hepatitlerinde karaciğer fonksiyon testi olarak prealbuminin değeri. XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. 7-10 Mayıs 1996 Antalya. Program ve Özet Kitabı. 171.
81. Felek S. Karaciğer ve safra yolları enfeksiyonları. Felek S (editörler). Sistemik Enfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp kitapevleri ltd.Şti.; 1997. 195-222.
82. Wasley A, Samandari T, Bell BP. Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination. JAMA 2005;294: 194-201.
83. Cohn E, Oncley J, Strong LE. Chemical, clinical, and immunological studies on the products of human plasma fractionation: the

- characterization of the protein fractions of human plasma. *J Clin Invest* 1944; 23: 417-32.
84. Stokes J, Neefe JR. The prevention and attenuation of infectious hepatitis by gamma globulin. *JAMA* 1945; 127: 144-5.
  85. Stapleton JT. Passive immunization against hepatitis A. *Vaccine* 1992; 10(Suppl 1): 45-7.
  86. Pierce PF, Cappello M, Bernard KW. Subclinical infection with hepatitis A in Peace Corps volunteers following immune globulin prophylaxis. *Am J Trop Med Hyg* 1990; 42: 465-9.
  87. Lerman Y, Shohat T, Ashkenazi S, et al. Efficacy of different doses of immune serum globulin in the prevention of hepatitis A: a three-year prospective study. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 411-4.
  88. Flehming B, Staedele H, Xueref C, Vidor E, Zuckerman J, Zuckerman A. Early appearance of neutralizing antibodies after vaccination with an inactivated hepatitis A vaccine. *J Infect* 1997; 35: 37-40.
  89. Braconier JH, Wennerholm S, Norrby SR. Comparative immunogenicity and tolerance of Vaqta and Havrix. *Vaccine* 1999; 17: 2181-4.
  90. Zurbriggen R, Novak-Hofer I, Seelig A, Gluck R. IRIV-adjuvanted hepatitis A vaccine: in vivo absorption and biophysical characterization. *Prog Lipid Res* 2000; 39: 3-18.
  91. Salisbury DM, Begg NT. Immunisation against infectious disease. Bicentenary edition (2th edition). UK: HMSO printed; 1996. 85-94.
  92. Ragni MV, Lusher JM, Koerper MA, Manco-Johnson M, Krause DS. Safety and immunogenicity of subcutaneous hepatitis A vaccine in children with haemophilia. *Haemophilia* 2000; 6: 98-103.
  93. Cederna JB, Klinzman D, Stapleton JT. Hepatitis A virus-specific humoral and cellular immune responses following immunization with a formalin-inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1999; 18: 892-8.
  94. Werzberger A, Mensch B, Kuter B, et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med* 1992; 327: 453-7.
  95. Werzberger A, Kuter B, Shouval D, et al. Anatomy of a trial: a historical view of the Monroe inactivated hepatitis A protective efficacy trial. *J Hepatol* 1993; 18(Suppl 2): 46-50.
  96. Nalin DR, Kuter BJ, Brown L, et al. Worldwide experience with the CR326F-derived inactivated hepatitis A virus vaccine in pediatric and adult populations: an overview. *J Hepatol* 1993; 18(Suppl 2): 51-5.
  97. Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 1994; 271: 1328-34.
  98. Clemens R, Safary A, Hepburn A, et al. Clinical experience with an inactivated hepatitis A vaccine. *J Infect Dis* 1995; 171(Suppl 1): 44-9.
  99. Dagan R, Amir J, Mijalovsky A, et al. Immunization against hepatitis A in the first year of life: priming despite the presence of maternal antibody. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1045-52.
  100. Shouval D, Ashur Y, Adler R, et al. Single and booster dose responses to an inactivated hepatitis A virus vaccine: comparison with immune serum globulin prophylaxis. *Vaccine* 1993; 11 (Suppl 1): 9-14.



101. Van Damme P, Mathei C, Thoelen S, et al. Single dose inactivated hepatitis A vaccine: rationale and clinical assessment of the safety and immunogenicity. *J Med Virol* 1994; 44: 435-41.
102. Fujiyama S, Iino S, Odoh K, et al. Time course of hepatitis A virus antibody titer after active and passive immunization. *Hepatology* 1992; 15: 983-8.
103. Fujiyama S, Odoh K, Kuramoto I, et al. Current seroepidemiological status of hepatitis A with a comparison of antibody titers after infection and vaccination. *J Hepatol* 1994; 21: 641-5.
104. Lemon SM, Murphy PC, Provost PJ, et al. Immunoprecipitation and virus neutralization assays demonstrate qualitative differences between protective antibody responses to inactivated hepatitis A vaccine and passive immunization with immune globulin. *J Infect Dis* 1997; 176: 9-19.
105. Chan CY, Lee SD, Yu MI, Chang FY, Lo KJ. Long-term follow-up of hepatitis A vaccination in children. *Vaccine* 1999;17: 369-72.
106. Van Herck K, Beutels P, Van Damme P. Mathematical models for assessment of long-term persistence of antibodies after vaccination with two inactivated hepatitis A vaccines. *J Med Virol* 2000, 60:1-7.
107. Wiedermann G, Kundi M, Ambrosch F, Safary A, D'Hont E, Delem A. Inactivated hepatitis A vaccine: long-term antibody persistence. *Vaccine* 1997; 15: 612-5.
108. Hess G, Clemens R, Bienzle U, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine in anti-HIV positive and negative homosexual men. *J Med Virol* 1995; 46: 40-2.
109. Neilsen GA, Bodsworth NJ, Watts N. Response to hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-infected and-uninfected homosexual men. *The Journal of Infectious Diseases* 1997; 176: 1064-7.
110. Stark K, Gunther M, Neuhaus R et al. Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in liver and renal transplant recipients. *J Infect Dis* 1999; 180: 2014-7.
111. Bell BP: Hepatitis A vaccine. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13: 165-73.
112. Fayad M, Choueiri R, Mikati M. Fatality from hepatitis A in a child taking valproate. *J Child Neurol* 2000; 15: 135-6.
113. Vidor E, Saliou P. Clinical development of a new inactivated hepatitis A vaccine. *Sante* 1998; 8: 361-8.
114. Huber S, Kappos L, Fuhr P, Wetzel S, Steck AJ. Combined acute disseminated encephalomyelitis and acute motor axonal neuropathy after vaccination for hepatitis A and infection with *Campylobacter jejuni*. *J Neurol* 1999; 246: 1204-6.
115. Haviv YS, Sharkia M, Galun E, Safadi R. Pancreatitis following hepatitis A vaccination. *Eur J Med Res* 2000; 5: 229-30.
116. Castillo de Febres O, Chacon de Petrola M, Casanova de Escalona L. Safety, immunogenicity and antibody persistence of an inactivated hepatitis A vaccine in 4 to 15 year old children. *Vaccine* 1999;18: 656-64.

117. Tsang SW, Sung JJ. Inactivated hepatitis A vaccine in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1445-9.
118. Midthun K, Ellerck E, Gershman, et al. Safety and immunogenicity of a live attenuated hepatitis A virus vaccine in seronegative volunteers. *The Journal of Infectious Diseases* 1991; 163: 735-9.
119. Faridi MMA, Shah N, Ghosh TK, et al. Immunogenicity and Safety of Live Attenuated Hepatitis A Vaccine: A Multicentric Study. *Indian Pediatrics* 2009;46:29-34.
120. Liu Y, Xu Z, Ouyang P. Studies on re-immunization with live attenuated hepatitis A Vaccine. *Chung Hua Yu Fang I Hsueh Tsa Chih* 1998;32:162-4.
121. Tholen S. The first combined vaccine against hepatitis A and B: An overview. *Fist World congress on vaccine and immunization. Istanbul, Turkey. April 1998:26-30.*
122. Knoll A, Hottentrager B, Kainz J, Bretschneider B, Jilg W. Immunogenicity of a combined hepatitis A and B vaccine in healthy young adults. *Vaccine* 2000;18:2029-32.
123. Loscher T, Keystone JS, Steffen R. Vaccination of travelers against hepatitis A and B. *J Travel Med* 1999;6:107-14.
124. Chadha MS, Chitambar SD, Shaikh NJ, Arankalle VA. Exposure of Indian children to hepatitis A virus & vaccination age. *Indian J Med Res* 1999; 109:11-5
125. Linder N, Karetnyi Y, Gidony Y. Decline of hepatitis A antibodies during the first 7 months of life in full-term and preterm infants. *Infection* 1999;27:128-31.
126. Zhang Y, Ma J, Zhao S. Studies on immunization strategy against hepatitis A in a highly prevalent area. *Chung Hua Yu Fang I Hsueh Tsa Chih* 1998;32:295-6.
127. Dagan R, Greenberg D, Goldenberg-Gehtman P. Safety and immunogenicity of a new formulation of an inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1998;17:1919-25.
128. Lu MY, Chang MH, Tsai KS, Chen DS. Hepatitis A vaccine in healthy adults: a comparison of immunogenicity and reactogenicity between two-and three-dose regimens. *Vaccine* 1999;17:26-30.
129. Poovorawan Y, Kosuwon P, Sutra S, Theanboonlers A, Vimolket T, Safary A. Comparison of the reactogenicity of two different dose levels of hepatitis A vaccine in healthy children and adolescents. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1998; 16: 111-7.
130. Germinario C, Lopalco PL, Chicanna M, Da Villa G. From hepatitis B to hepatitis A and B Prevention: the Puglia (Italy) experience. *Vaccine* 2000; 18: 83-5.
131. Piazza M, Safary A, Vegnente A et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in infants: a candidate for inclusion in the childhood vaccination programme. *Vaccine* 1999; 17: 585-8.
132. Combination vaccines for childhood immunization. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 14; 48 (RR-5): 1-14.


133. Das A. An economic analysis of different strategies of immunization against hepatitis A virus in developed countries. *Hepatology* 1999; 29: 548-52.
134. Jacobs RJ, Margolts HS, Coleman PJ. The Cost-Effectiveness of Adolescent Hepatitis A vaccination in States With the Highest Disease Rates. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 763-70.
135. Szucs T. Cost-effectiveness of hepatitis A and B vaccination programme in Germany. *Vaccine* 2000; 18: 86-9.
136. Chen E, Yao J, Yang J. Cost-benefit analysis for hepatitis A vaccine. *Chung Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih* 1999; 20: 224-7.
137. Rajan E, Shattock AG, Fielding JF. Cost-effective analysis of hepatitis A prevention in Ireland. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 223-6.
138. Li X, Xu Z, Hofman A. Epidemiology and cost-effectiveness analysis of hepatitis A vaccination in Liuzhou City. *Chung Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih* 1998; 19: 93-6.
139. Vento S. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus Superinfection in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2000; 7: 7-8.
140. Locarnini S. A virological perspective on the need for vaccination. *J Viral Hepat* 2000; 7: 5-6.
141. HAVAb IgG Architect System ABBOTT Diagnostic Division; ABBOTT max-Planck-Ring 2. 65205 Wiesbaden, Germany.
142. Shapiro CN, Coleman PJ, McQuillan GM, Alter MJ, Margolis HS. Epidemiology of hepatitis a: seroepidemiology and risk groups in the USA. *Vaccine* 1992; 10: 59-62.
143. Payment P. Antibody levels to selected enteric viruses in a French-Canadian population in the province of Quebec (Canada). *Immunol Infect Dis* 1991; 1: 317-22.
144. Fix AD, Martin OS, Gallicchio L, Vial P, Lagos R. Age-specific prevalence of antibodies to hepatitis A in Santiago, Chile; risk factors and shift in age of infection among children and young adults. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66: 628-32.
145. Roy E, haley N, Leclerc P et al. Seroprevalance and risk factors for hepatitis A among Montreal street youth. *Can J Public Health* 2002; 93: 52-3.
146. Dal Re R, Garcia-Corbeira P, garcia-de-Lomas J. A large percentage of the Spanish population under 30 years of age is not protected against hepatitis A. *J Med Virol* 2000; 60: 363-6.
147. Lionis C, Frangoulis E, Koulentakis M, Biziagos E, Kouroumalis E. Prevalence of hepatitis A, B, and C markers in school children of rural area of Crete, Greece. *Eur J Epidemiol* 1997; 13: 417-20.
148. Thierfeldr W, Hellenbrand W, Meisel H, Schreier E, Dortschy R. Prevalence of markers for hepatitis A, B and C in the German population: results of the German National Health Interview and Examination survey 1998. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 429-35.
149. Wankya BM, Hansen DP, Ngindu AMN, Feinstone SF, Purcell RH. Seroepidemiology of hepatitis A and B in Kenya: a rural population survey in Machakos District. *East Afr Med J* 1979; 56: 134-8.

150. Abdool Karim SS, Coutsooudis A. Sero-epidemiology of hepatitis A in black South African children. *S Afr Med* 1993; 83: 748-9.
151. Darwish MA, Faris R, Clemens JD, Rao MR, Edelman R. High seroprevalence of hepatitis A, B, C, and E viruses in residents in an Egyptian village in The Nile delta: a pilot study. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54: 554-8.
152. Geng J, Xu D, Gong J, Li W. Assessing hepatitis A virus epidemic stochastic process in eighth cities in China in 1990. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 320-2.
153. Furusyo N, Hayashi J, Sawayama Y, Kawakami Y, Kishihara Y, Kashiwagi S. The elimination of hepatitis B virus infection: changing seroepidemiology of hepatitis A and B virus infection in Okinawa, Japan, over a 26-year period. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 693-8.
154. Arankalle VA, Chadha MS, Chitambar SD, Walimbe AM, Chobe LP, Gandhe SS. Changing epidemiology of hepatitis A and hepatitis E in urban and rural India (1982-1998). *J Viral Hepat* 2001; 8: 293-303.
155. Brown p, Greguer G, Smallwood L, Nevy R, Moerdowo RM, Gerety RJ. Serologic markers of hepatitis A and B in the population of Bali, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34: 616-9.
156. Mehr AJ, Ardakani MJE, Hedayati M, Shahrz S, Mehr EJ, Zali MR. Age-specific seroprevalence of hepatitis A infection among children visited in pediatric hospitals of Tehran, Iran. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 275-8.
157. Antaki N, Kebbewar MK. hepatitis A seroprevalence rate in Syria. *Trop Doct* 2000;30:99-101.
158. Agboatwalla M, Isomura S, Miyake K, Yamashita T, Morishita T, Akram DS. Hepatitis A, B and C seroprevalence in Pakistan. *Indian J Pediatr* 1994; 61: 545-9.
159. Erdoğan MS, Oktun M, Tatman-Otkun M, Akata F, Türe M. The epidemiology of hepatitis A virus infection in children, in Edirne, Turkey. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 267-73.
160. Arabacı F, Oldacay M. Çanakkale Yöresinde Çeşitli Yaş gruplarında Hepatit A Seroprevalansı ve Akut Hepatitli Olgularda Hepatit A Sıklığı. *Çocuk Enf Derg* 2009; 3: 58-61.
161. Kanra G, Tezcan S, Badur S; Turkish National Study Team: Hepatitis A seroprevalence in a random sample of the Turkish population by simultaneous EPI cluster and comparison with surveys in Turkey. *Turk J Pediatr* 2002;44:204-10.
162. Balamtekin N, Kalman S, Ünay B, Akçakuş M, Öztürk F, Gökçay E. Kayseri bölgesinde yaşayan çocuklarda Hepatit A seroprevalansı. *Gülhane Tıp Dergisi* 2006; 48: 142-5.
163. Lagos R., Munoz A., Dumas R., Pichon S., Zambrano B., Levine H., Vidor E. Immunological priming of one dose of inactivated hepatitis A vaccine given during first year of life in presence of maternal antibodies. *Vaccine* 2003; 21: 3730-3.
164. Kanra G, Yalçın SS, Ceyhan M, Yurdakök K. Clinical trial to evaluate immunogenicity and safety of inactivated hepatitis A vaccination starting at 2-month-old children. *Turk J Pediatr* 2000; 42: 105-8.

165. Lieberman JM, Chang SJ, Partridge S, Hollister JC, Kaplan KM, Jensen EH, Kuter B, Ward JI. Kinetics of maternal hepatitis a antibody decat in infants: implications for vaccine use. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21: 347-8.
166. Homg YG, Chang MH, Lee CY, Sfary A, Andre FE, Chen DS. Safety and immunogenicity of hepatitis a vaccine in helaty children. *Pediatr Infect J* 1993; 12: 359-62.
167. Balcarek KB, Bagley MR, Pass RF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in preschool children. *J Infect Dis* 1995; 171(Suppl. 1):70-2.
168. McMahon BJ, Williams J, Bulkow L, Snowball M, Wainwright R, Kennedy M, Krause D. Immunogenicity of an Inactivated Hepatitis A Vaccine in Alaska Native Children and Native and Non-Native Adults. *J Infect Dis* 1995;171:676-9.
169. Aristegui J, Morales JL, Dal-Re R, Gonzalez A, Gallego MS, Garrote E. Safety and Immunogenicity of an Inactivated Hepatitis A Vaccine in Children 2 to 5 years Old. *Infection* 1995; 23; 334-8.
170. Lopez EL, Del Carmen Xifro M, Torrado LE, De Rosa MF, Gomez R, Dumas R, Contrini MM. Safety and immunogenicity of a pediatric formulation of inactivated hepatitis A vaccine in argentinean children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20:48-52.
171. Lee CY, Huang LM, Lee PI, Chiu HH, Dumas R, Milcamps B, Lin W. Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine Taiwanese adults and children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000;31:29-36.
172. Sjogren MH, Hoke CH, Binn LN, et al. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine. *Ann Intern Med* 1991; 114:470-1.

## EKLER

### EK-1: AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

	UÜ-SK TIBBİ ARAŞTIRMALARA KATILIM İÇİN AYDINLATILMIŞ HASTA ONAM FORMU	
	Dok. Kodu: FR-HYH-07	İlk Yay.Tarihi: 15 Mart 2006
	Rev. No: 01	Rev.Tarihi:
		Sayfa 1 / 4

**ÇALIŞMANIN BAŞLIĞI:** Dokuz ay, 1 yaş ve 2 yaş grubu çocuklarda Hepatit A seroprevalansı ve Hepatit A aşı yanıtlarının karşılaştırılması

**GÖNÜLLÜNÜN ADI:**

**ÇALIŞMANIN İÇERİK VE AMACI :** Hepatit A (bulaşıcı sarılık) hastalığı ülkemizde Çocuk ve erişkinlerde en sık görülen ve en sık hastaneye yatışa neden olan sarılık olup, bulaşıcı sarılık olarak bilinir. Çocuğunuzda hepatit A enfeksiyonu (sarılık) geçirip geçirmediğinin tespiti ve geçirilmediyse ücretsiz hepatit A aşılması yapılarak aşının koruyucuğunun sağlanması amaçlanmıştır. Hepatit A aşısı bütün bebeklere 2 kez önerilen bir aşıdır. Çalışma çerçevesinde normalde ücret karşılığı yapılan hasta muayenesi hizmetleri, kan tetkikleri ve aşılar hiçbir ücret alınmadan uygulanacaktır.

#### İZLENECEK OLAN YÖNTEMLERİN AÇIKLANMASI:

##### A. DENEYSEL İŞLEMLER VE TEDAVİ

Çocuğunuzdan 2 ml kan alındıktan sonra 6 ay ara ile 2 kez kas içine hepatit A virus aşısı yapılacaktır. Birinci aşıdan önce, 15 gün sonra ve bir ay sonra, 2. aşıdan bir ay sonra 2 ml kan alınarak aşının etkinliği gene ücretsiz olarak saptanacak ve bu sonuçlar hakkında aileye bilgi verilecektir.

##### B. ÇALIŞMANIN TAHMİN EDİLEN SÜRESİ VE KATILMASI BEKLENEN GÖNÜLLÜ SAYISI

Çalışma süresi 2 yıl olup toplam 100-150 çocuk alınacaktır.

Çalışmaya alınan çocukların muayenesi yapıldıktan sonra koldan ince iğne ile 2 ml kan alınacaktır. Ardından rutin aşı takviminde önerildiği gibi kas içine (uyluk ön-yan bölgesi) Hepatit A aşısı uygulanacak.

**BU ÇALIŞMANIN GETİREBİLECEĞİ OLUMLU NOKTALAR :**

Çocuğun detaylı olarak muayenesinin yapılması, bu esnada çalışmayla ilgisiz olarak saptanabilecek diğer rahatsızlıklar hakkında aileye bilgi ve danışma verilmesi.  
Çocukta hepatit A (sarılık) virusunun olup olmadığının tesbiti.  
Bölgemizde hepatit A enfeksiyon sıklığının belirlenmesi  
Hepatit A virus aşısı yapılarak çocukta ileride gelişebilecek sarılık hastalığının önlenmesi hedeflenmektedir.  
Bu hizmetler ücretsiz olarak verilecektir

**YUKARIDA AÇIKLANAN ÇALIŞMA ESNASINDA UYGULANACAK OLAN İŞLEM VE TEDAVİLERİN GÖNÜLLÜYE GETİREBİLECEĞİ EK RİSK VE RAHATSIZLIKLAR:**

Kan alımı ve aşı yapılması sırasında her zaman olduğu gibi hafif ağrı olması beklenir.  
Aşıya bağlı olarak nadiren ateş, halsizlik vb. gibi yan etkiler olabilir. Bu yan etkiler diğer çocukluk aşılardan çok daha yüksek değildir. Hepatit A aşısı genellikle yan etkisi az olan aşılardan grubunda kabul edilir.

**KATILMA VE ÇIKMA :**

Çalışmaya katılma, tetkikin ve aşının yapılması tamamen isteğinize bağlıdır. Çalışmaya katılmayabilirsiniz. İsteddiğiniz zaman çalışmadan ayrılabilirsiniz.

**MASRAFLAR :** Muayene, tetkikler ve aşı için hiçbir ücret talep edilmeyecektir.

**GİZLİLİK :**

Çocuğunuzun kimlik bilgileri ve yapılan tetkik sonuçları bu araştırmanın bilimsel amaçları dışında hiçbir kişi veya kuruma verilmeyecektir.

Ben, ....., [gönüllünün adı,soyadı **Kendi el yazısı ile**] yukarıdaki metni okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve

tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları açıklandı. Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım zaman tedavimi üstlenenlerin herhangi bir ters tutumu ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu Klinik Araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

**Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)**

Adı-Soyadı: .....

İmzası : .....

Adresi: .....

(varsa Telefon No, Faks No): .....

Tarih (gün/ay/yıl) : ...../...../.....

**Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin**

**Veli veya Vasisinin (Kendi el yazısı ile)**

Adı-Soyadı : .....

İmzası : .....

Adresi: .....

(varsa Telefon No, Faks No): .....

Tarih (gün/ay/yıl) : ...../...../.....

**Açıklamaları Yapan Araştırmacının (Doktorun)**

Adı-Soyadı : .....

İmzası:.....

Tarih (gün/ay/yıl) : ...../...../.....

**Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin**

Adı Soyadı:.....

İmzası:.....

Görevi:.....

Tarih (gün/ay/yıl) : ...../...../.....

**Bu çalışma U.Ü. Tıp Fakültesi "Tıbbi Araştırma Etik Kurulu" tarafından onaylanmıştır.**

Onay Tarihi:

Onay No:

Not: Bu formun bir kopyası gönüllüde kalacaktır.



**EK-2: BİR YAŞ VE İKİ YAŞ GRUBU ÇOCUKLARDA HEPATİT A  
SEROPREVALANSI VE HEPATİT A AŞI YANITLARININ  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**(BURSA İLİ PROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA )**

**HASTA FORMU**

- 1) No:
- 2) Yaş:
- 3) Cins:
- 4) Adres:
- 5) Telefon:
- 6) Sağlık güvencesi
- 7) SSK( ) Bağ-kur( ) Emekli sandığı ( )  
Özel sağlık sigortası( ) Ücretli ( ) Yeşil kart( )

ÖYKÜ:

- 8) Aşılama durumu
- 9) Hepatit veya sarılık hikayesi hikayesi
- 10) Transfüzyon hikayesi
- 11) Hemodiyaliz hikayesi

FİZİK MUAYENE:

- 12)Vital bulgular  
Ateş: nabız: solunum: tansiyon:  
13)Sistem muayenesinde patolojik bulgular

LABORATUAR:

- 1) HEMOGRAM
- 2) BİYOKİMYA  
AST: ALT:  
T.bilirubin: D.bilirubin:
- 3) AŞI ÖNCESİ HEPATİT SEROLOJİSİ  
AntiHAV IgG ( )
- 4) 1.DOZ AŞIDAN 15 GÜN SONRA HEPATİT SEROLOJİSİ  
AntiHAV IgG ( ) AntiHAV IgM( )
- 5) 1.DOZ AŞIDAN 1 AY SONRA HEPATİT SEROLOJİSİ  
AntiHAV IgG ( )
- 6) 2.DOZ AŞIDAN 1 AY SONRA HEPATİT SEROLOJİSİ  
AntiHAV IgG ( )

TEDAVİ:

### **EK-3: SERUM ÖRNEKLERİNDE ANTI- HAV IgM ve IgG ÇALIŞMA SÜRECİ**

Olgularımızdan alınan kan örnekleri bekletilmeden santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı ve serum örnekleri, antikorların mikrobiyoloji laboratuvarımızda çalışana dek -20 C de dondurucuda saklandı. Bütün örnekler çalışma programımıza göre alındıkları süreler için ayrı ayrı günlerde çalışıldı. Serum örnekleri Architect Firmasının HAVAb-IgG ve HAVAb-IgM kitleri kullanılarak test edildi.

1. Test çalışılmadan önce serum örnekleri oda ısısına getirildi (15-20 C)
2. Ependorf tüpleri açıldı ve serum örnekleri laboratuvar tüplerine boşaltıldı.
3. Serum örnekleri çalışıldıktan sonra tekrar ependorf tüplerine konularak dondurucuya yerleştirildi.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi sunarken, başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Başkanlık yapan ve halen başkanlık yapmakta olan Sayın Prof. Dr. Mehmet Sait Okan, Prof. Dr. Ünsal Günay ve Sayın Prof. Dr. Nihat Sapan olmak üzere Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde geçen asistanlık dönemimde eğitimime katkıda bulunan tüm değerli öğretim üyesi hocalarıma,

Tez çalıŐmamın her aŐamasında bana destek olan bilgisini esirgemeyen ve yol gösteren değerli hocam Sayın Doç. Dr. Solmaz elebi ve Prof. Dr. Mustafa K. Hacımustafaoğlu' na,

Serum örneklerimin toplanmasında destek olan Hem.Nadriye Necipoğlu ve asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık süresi boyunca üzüntülü ve sevinçli anlarımda desteğini esirgemeyen ve her daim yanımda olan Sevgili EŐim Dr. Filiz elik Albayrak ve oğlum Gürkan Albayrak' a,

teŐekkürü borç bilirim.

## ÖZGEÇMİŞ

18 08 1972 tarihinde Rize'de doğdum. İlkokul öğrenimini Ankara Seyranbağları İlkokulunda yaptım. Ankara Kocatepe Mimar Kemal Lisesinde Ortaokul ve Lise öğrenimimi yaptım. 1996 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesini bitirdim. 1996 yılında evlendim ve 1 çocuğum var. Uzun yıllar pratisyen hekim olarak Karabük Doğum ve Çocuk Bakımevi Hastanesinde çalıştım. 2005 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasına başladım.