



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÖĞRENCİLERİNİN AŞIYLA
KORUNABİLİR HASTALIKLARA KARŞI
BAĞIŞIKLANMA DURUMU**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ergin ALDUDAK
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Cengiz YAKINCI**

MALATYA-2017

TEZ ONAYI

T.C. Sağlık Bakanlığına

Bu alışma jürimiz tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Rehber Eğitim Görevlisi:

Prof. Dr. M. Cengiz YAKINCI

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları ABD

Üye:

Prof. Dr. Mukadder Ayşe SELİMOğLU

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları ABD, Çocuk Gastroenteroloji,
Hepatoloji ve Beslenme BD

Üye:

Doç. Dr. İlyas YOLBAş

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları ABD

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerini ve deneyimlerini paylaşan, desteğini esirgemeyen başta tez danışmanın değerli hocam Prof. Dr. M. Cengiz Yakıncı olmak üzere, pediyatri kliniğinde uzun süre birlikte çalışma şansı bulduğum, her konuda desteğini gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. M. Ayşe Selimoğlu'na ve emeği üzerimde olan diğer tüm bölüm hocalarıma;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve birçok anı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Kliniğimizdeki tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Bana her konuda destek olan sevgili aileme ve dostlarıma;

Var olma sebebim olan canım anneme ve babama;

Sevgisi ve desteği ile bana her zaman güç veren sevgili eşime;

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Sağlık Personelinde Hastalık Riski Oluşturan Faktörler.....	2
2.2. Sağlık Personelinde Aşı ile Korunabilir Enfeksiyonların Özellikleri	4
2.3. Hepatit A Virüsü	8
2.3.1 Viroloji	8
2.3.2. Epidemiyoloji.....	9
2.3.3. Bulaşma Yolları	11
2.3.4. Patogenez	12
2.3.5. Klinik	13
2.3.6. Tanı	15
2.3.7. Tedavi	16
2.3.8. Korunma	17
2.4. Hepatit B	20
2.4.1. Viroloji	20
2.4.2. Epidemiyoloji.....	22
2.4.3. Patogenez	24
2.4.4. Tanı	26
2.4.5. Klinik	27
2.4.6. Aşı.....	28
2.4.7. Tedavi	29
2.5. Kızamıkçık.....	29
2.5.1. Etiyoloji.....	30
2.5.2. Epidemiyoloji.....	30

2.5.3. Patogenez	31
2.5.4. Klinik Bulgular	32
2.5.5. Tanı	33
2.5.6. Tedavi	35
2.5.7. Korunma	35
2.6. Kabakulak	37
2.6.1. Etiyoloji.....	37
2.6.2. Epidemiyoloji.....	38
2.6.3. Patogenez	38
2.6.4. Klinik	39
2.6.5. Tanı	41
2.6.6. Tedavi	42
2.6.7. Korunma	43
3. OLGULAR VE YÖNTEM	44
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	66
7. KAYNAKLAR	69
8. EKLER.....	84

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Sağlık çalışanlarına önerilen aşılar

Tablo 2. Konjenital kızamıkçık sendromunun önemli klinik bulguları

Tablo 3. Kabakulak enfeksiyonunun yaygın klinik belirtileri

Tablo 4. Kit özellikleri

Tablo 5. Tıp öğrencilerinin cinsiyet dağılımı

Tablo 6. Tıp öğrencilerinin serolojik test sonuçları

Tablo 7. Kız öğrencilerin serolojik test sonuçları

Tablo 8. Erkek öğrencilerin serolojik test sonuçları

Tablo 9. Çalışmaya katılan öğrencilerin yaş dağılımı

Tablo 10. Bölgelere göre bağışıklanma oranları

Tablo 11. Aşıyla önlenabilir hastalık geçirme öyküsü

Tablo 12. Aşılama oranlarına ait bilgi durumları

Tablo 13. Ankete göre hepatit A, hepatit B, kızamıkçık ve kabakulak aşısı olmuş veya hastalığı geçirmiş kişilerde bağışıklanma durumu

Tablo 14. 17-30 yaş grubu sağlık çalışanlarında yurt içinde ve yurt dışında yapılmış hepatit A bağışıklık durumu

Tablo 15. Hepatit B bağışıklık durumuyla ilgili yurt içinde ve yurt dışında yapılmış araştırmalar

Tablo 16. Kızamıkçık bağışıklık durumuyla ilgili yurt içinde ve yurt dışında yapılmış araştırmalar

Tablo 17. Kabakulak bağışıklık durumuyla ilgili yurt içinde ve yurt dışında yapılmış araştırmalar

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1. Hepatit A virüsü genom ve proteinleri

Şekil 2. HAV 2014 prevalansı (CDC)

Şekil 3. T.C. Sağlık Bakanlığına bildirilen akut HAV vaka sayılarının yıllara göre dağılımı (T.C. Sağlık Bakanlığı veri tabanı)

Şekil 4. Ülke genelinde 2005-2011 yılları arasında bildirilen akut HAV vakalarının yaş gruplarına göre dağılımı (T.C. Sağlık Bakanlığı verileri)

Şekil 5. Hepatit B temel yapısı

Şekil 6. Hepatit B genom Yapısı

Şekil 7. HBV sıklığı

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AIDS: *Acquired Immune Deficiency Syndrome*

HBV: Hepatit B virüsü

HAV: Hepatit A virüsü

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ACIP: *Advisory Committee on Immunization Practice*

HICPAC: *Hospital Infection Control Practices Advisory Committee*

CDC: *Center for Disease Control and Prevention*

Td: Tetanos-difteri

KKK: Kabakulak-kızamık-kızamıkçık

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

GIS: Gastrointestinal sistem

ALP: Alkalen fosfataz

GGT: Gama glutamil transferaz

PT: Protrombin zamanı

aPTT: Parsiyel tromboplastin zamanı

ELISA: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

ISIG: *İmmun serum globulin*

IVIG: İntravenöz immünglobulin

HIV: İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü

KHB: Kronik hepatit B

HCC: Hepatosellüler karsinoma

DNA: Deoksiribonükleik asit

RNA: Ribonükleik asit

EIA: *Enzym immunoassay*

RIA: *Radio immunoassay*

BOS: Beyin omurilik sıvısı

MSS: Merkezi sinir sistemi



ÖZET

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİLERİNİN AŞIYLA KORUNABİLİR HASTALIKLARA KARŞI BAĞIŞIKLANMA DURUMU

Dr. Ergin ALDUDAK

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. M. Cengiz YAKINCI

2017

Amaç: Sağlık çalışanları enfeksiyon hastalıkları açısından toplumun geneline göre daha fazla risk altındadırlar. Bu riskten hareketle çalışmamızda, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencilerinin aşıyla korunabilir hastalıklardan olan hepatit B, hepatit A, kızamıkçık ve kabakulağa karşı bağışıklıklarının saptanması hedeflenmiş, duyarlı öğrencilerin aşılama konusunda bilgilendirilmeleri ve yönlendirilmeleri sağlanarak farkındalık oluşturmaları amaçlanmıştır.

Olgular ve yöntem: Bu çalışma, Eylül 2014-Mayıs 2016 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesinde öğrenim gören öğrenciler üzerinde yapılmıştır. Katılımcıların demografik özellikleri ve aşı bilgi durumları anketle sorgulanmış; öğrencilerden alınan serum örneklerinde anti-HBs, HAV IgG, rubella IgG ve kabakulak IgG düzeyleri ELISA yöntemiyle saptanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 460 öğrenci dâhil edilmiştir. Olguların %50,9'u erkek, %49,1'i kız olup yaş ortalaması 21,29 yıl olarak saptanmıştır. Seronegatiflik, hepatit A'da %46,8, Hepatit B'de %13, kabakulakta %11,1 ve kızamıkçıkta %3,3 oranında tespit edilmiştir. Hepatit A seronegatifliğinin gelişmişlik düzeyiyle doğru orantılı olarak arttığı, Hepatit B seronegatifliğinin ise gelişmişlik düzeyiyle ters orantılı olarak azaldığı saptanmıştır. Anket sonuçlarında hepatit B (%62,9) dışında diğer aşılama oranlarının (%3,5-7) çok düşük olduğu tespit edilmiştir. Öyküsünde aşı olan veya hastalık geçirmiş olan katılımcıların antikör düzeyine göre bağışıklanma durumu karşılaştırıldığında hepatit A'da %85,5, hepatit B'de %91,5, kızamıkçıkta %99,2 ve kabakulakta %97 oranında seropozitiflik saptanmıştır. Hepatit B, kızamıkçık ve

kabakulakta hastalık geçirme veya aşı olma öyküsü olan olgularda, seropozitiflik yüksek olduğu için aşı yapılmadan önce serumda antikor bakılması gerekmebilir.

Sonuç: Tıp Fakültesi ğrencilerinin yaklaşık yarısı hepatit A'ya karşı bağışık değildir. Bunun yanı sıra hepatit B ve kabakulak hastalıklarına karşı yaklaşık yüzde on oranında bağışık olmayan bir grubun varlığının da tespit edilmiş olması sağlık çalışanlarının sağlığı açısından risk oluşturan bir durumdur. Tm sağlık alışanlarının hepatit A, hepatit B, kızamıkçık ve kabakulak hastalıklarına karşı bağışık olmaları sağlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit A, hepatit B, kızamıkçık, kabakulak, sağlık alışanları, aşı

ABSTRACT

Objective: Health care providers are at higher risk for infectious diseases in relation to the overall population. In this study we assessed the immunization coverage among the students at İnönü Faculty of Medicine for vaccine-preventable infectious diseases including hepatitis B, hepatitis A, rubella and mumps, intending to create awareness on the issue.

Trial design: The study was conducted at İnönü University Faculty of Medicine in September 2014 - May 2016 among medical students. The demographic characteristics of the participants and information on vaccination status were questioned by a questionnaire. Anti-HBs, HAV IgG, mumps IgG and rubella IgG levels in serum samples were determined by ELISA.

Results: 460 students were included in our study. 50.9% were male and 49.1% female with an average age of 21.29 years. Seronegativity was detected in 46.8% for hepatitis A, 13% for hepatitis B, 11.1% for mumps and 3,3% for rubella. Seronegativity of hepatitis A has increased in direct proportion to the level of development, and the hepatitis B seronegativity has decreased inversely proportional to the development level. The vaccination coverage was 62,9% for hepatitis B compared with only 3.5 to 7% for the other diseases. Immunization status in participants with a positive history of disease or vaccination was measured based on antibody levels and found to be 85.5% for hepatitis A , 91.5% for hepatitis B, 97% for rubella and 99.2% for mumps. Patients with a positive history of hepatitis B, rubella and mumps or vaccination may not be investigated for antibodies im serum before vaccination.

Conclusion: Nearly half of medical students are not immune against hepatitis A. About ten percent of health care providers are at risk because of the absence of immunity against hepatitis B and mumps. All health care providers should be immunized against hepatitis A, hepatitis B, rubella and mumps.

Keywords: hepatitis A, hepatitis B, measles, mumps, health workers, vaccines

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sağlık çalışanları hastalarla doğrudan temas (solunum sekresyonları, kan-vücut sıvıları) veya dolaylı temas (damlacıkla bulaş, araçla bulaş, vektörle bulaş) nedeniyle toplum geneline göre enfeksiyon hastalıklarına yakalanma açısından daha fazla risk altındadırlar. Diğer taraftan, hastane ortamından veya hasta bireylerden aldıkları enfeksiyonları diğer hastalara, sağlık çalışanlarına ya da kendi aile bireyelerine bulaştırma riskini de taşırlar.

Sağlık personellerine iş ortamlarında bulaşan enfeksiyonlar; diğer hastalar, diğer sağlık çalışanları, aile bireyleri ve toplum için de risk oluşturmaktadır. Bu nedenle sağlık personelinin aşılınması bulaşıcı hastalıkların kontrolü noktasında da ayrı bir önem taşımaktadır [1].

Hastane enfeksiyonları, bütün klinik disiplinleri yakından ilgilendiren önemli bir enfeksiyon hastalığı grubunu oluşturmaktadır. Yaşam süresinin uzaması, altta yatan kronik hastalığı olan hastaların modern tedavi olanaklarına kavuşması, invaziv girişimlerin artması, büyük ve kritik cerrahi girişimlerin yaygın olarak kullanılmaya başlanması nedeniyle hastane enfeksiyonlarından korunmanın önemi, bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de artırmıştır [2].

Bu çalışmada, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesinde eğitim görmekte olan ve araştırmaya katılmayı kabul eden gönüllü tıp öğrencilerinde; Anti-HBs, Hepatit A IgG, Rubella IgG ve Kabakulak IgG düzeylerinin saptanması ve çalışma sonunda saptanacak olan duyarlı kişilerin aşılınmaları konusunda bilgilendirilmeleri ve yönlendirilmeleri amaçlanmıştır. Bu çalışmayla, bu konudaki farkındalığı oluşturmak ve üniversiteye girişlerde, bu aşuların tamamlanıp, aşıyla önlenebilir bulaşıcı hastalıkların önüne geçilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sağlık Personelinde Hastalık Riski Oluşturan Faktörler

Günümüzde alınan tüm önlemlere rağmen, mesleki temas ve maruz kalmaya bağlı gelişen enfeksiyonlar tamamen engellenememektedir [3]. Sağlık çalışanlarının bu enfeksiyonlardan etkilenme olasılığı ise söz konusu enfeksiyon etkenlerinin toplumdaki prevalansı, hastanenin ve maruz kaldıkları mikroorganizmaların özellikleriyle ilişkili olmaktadır [4].

Sağlık çalışanlarına yönelik bağışıklık programlarının geliştirilmesinde ve koruyucu programların oluşturulmasında; bulaş riski oluşturan faktörlerin, koruyucu önlemlerin ve spesifik enfeksiyonlara yönelik bilgilerin incelenmesi önemli role sahiptir [5].

Sağlık çalışanlarında görülebilen enfeksiyonları, solunum yoluyla ve kan/diğer vücut sıvılarıyla bulaşan enfeksiyonlar olacak şekilde iki başlık altında toplamak mümkündür. Kan ve diğer vücut sıvılarıyla bulaşan enfeksiyonlar kısmında; viral hepatitler, *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS), Kırım Kongo Kanamalı Ateşi gibi ciddi seyirli enfeksiyonlar bulunmaktayken, solunum yoluyla bulaşan enfeksiyonlar içinde tüberküloz, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği gibi aşıyla önlenabilir hastalıklar bulunmaktadır [6].

Enfeksiyon etkenleri, sağlık personeline en sık dört yoldan bulaşır.

1. Temas Yoluyla Bulaş: Sağlık personelinin deri bütünlüğünün kesik, sıyrık gibi nedenlerden ötürü bozulması, çoğu patojenin bulaşması için önemli bir yoldur. Hastalara ait enfekte vücut sıvıları, atıklar veya bunlarla kontamine olmuş malzemelerle temas sırasında sağlık personeli enfekte olabilmektedir. Ayrıca, mikroorganizmalar kontamine eller aracılığıyla göz, ağız ve burun mukozalarına bulaşıp enfeksiyon oluşturabilmektedir. Kan ve diğer vücut sıvılarının göz, burun ve ağız mukozasına sıçraması ya da enfekte hastaların öksürmesiyle enfekte damlacıkların hastanın yakın çevresini kontamine etmesi sonucu da sağlık çalışanlarına bulaş olabilmektedir. Derideki sıyrık ve çatlaklardan girebilen

mikroorganizmalara hepatit B virüsü (HBV), Human papilloma virüs, *poxvirus* ve herpes simpleks gibi virüsleri örnek olarak gösterebiliriz [7, 8].

2. Oral Yol: Hasta materyaliyle kontamine olmuş yiyecek ve içeceklerin, parmakların, kalem vb. malzemelerin ağız mukozasına temasıyla enfeksiyon etkenleri sağlık çalışanlarına oral yoldan bulaşabilmektedir. Fekal-oral yolla bulaşan mikroorganizmalara adenovirüs, rotavirüsler, hepatit A virüsü (HAV) ve diğer enterovirüsleri örnek olarak gösterebiliriz [8].

3. Solunum Yoluyla Bulaş: Solunum yoluyla bulaşan enfeksiyonlar önemli iş kaybına ve güç kaybına neden olan enfeksiyonların başında gelmektedir. İnfluenza virüsü, rinovirüs, diğer üst ve alt solunum yolu viral enfeksiyonlarına neden olan etkenler, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği gibi enfeksiyonlar, solunum yoluyla bulaşan enfeksiyonlar arasında yer alır [8,9]. Solunum yoluyla bulaş, damlacık teması ve havadan bulaş olmak üzere iki şekilde gerçekleşmektedir [9].

4. Kan Yoluyla Bulaş: Hasta kanıyla kontamine olmuş iğnenin batması veya kesici-delici aletlerle yaralanma sonrası ciddi seyirli enfeksiyon etkeni sağlık personelini enfekte edebilir [7]. Perkütan inokülasyon, kontamine enjektör ya da diğer sivri uçlu aletlerin batması, kesici aletlerle derinin kesilmesi, soyulması veya başka bir nedenle deri hasarının meydana gelmesi sonucu deri bütünlüğünün bozulmasıyla bulaş oluşmaktadır. Ayrıca göz, burun ve ağız mukozalarına kan veya vücut sıvılarının sıçraması sonucu da kan yoluyla bulaşan mikroorganizmalarla enfeksiyon oluşabilmektedir [4]. İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV), hepatit B, hepatit C virüsü, hepatit D virüsü, sitomegalovirüs gibi ciddi enfeksiyonlara neden olan viral etkenler, kan yoluyla bulaşabilen enfeksiyon etkenlerinin başlıcalarıdır [8].

Hastanedeki günlük faaliyetleri sırasında hastaların kan ve vücut sıvılarıyla temas etme ihtimali yüksek olan sağlık personelinin kan yoluyla bulaşan hastalıklara yakalanma riskleri daha yüksektir [3,6]. Sağlık personeli; operasyon sırasında ameliyathanede, kan alma sırasında, enjeksiyon esnasında, pansuman, resüsitasyon gibi işlemler sırasında hasta yatağı başında ya da polikliniklerde tüp kırılması vb. durumlarda, laboratuvarlarda, yani çalıştığı her alanda kesici-delici aletlerle

yaralanma riskiyle karşı karşıyadır. Bu yaralanmalar sonucu gelişen hastalıklar, sağlık çalışanlarının meslek hastalığı hâline gelmiştir [3].

Sağlık çalışanlarının sağlığının korunması kapsamında, enfeksiyon risklerinin değerlendirilmesi, danışmanlık, bağışıklama, enfeksiyon hastalıkları nedeniyle iş kısıtlaması ve eğitim gibi konular ele alınmaktadır [10]. Dünya’da sağlık çalışanlarının korunması için birkaç ülkenin birleşmesiyle oluşturulan “The Healthy Hospital” adlı projeye enfeksiyon hastalıklarının yayılımını önlemek, güvenliği sağlamak amaçlanmıştır [11]. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 2011 yılında yayınlanan Hasta ve Çalışan Güvenliğinin Sağlanmasına Dair Yönetmelik kapsamında kurumların çalışanlarına yönelik sağlık taramalarını yaptırması, enfeksiyonların kontrolü ve önlenmesiyle ilgili programın ve sürveyans çalışmalarının yaptırılması, güvenlik raporlama sisteminin kurulması ve çalışanlara eğitimler verilmesi hususunda yükümlülükleri mevcuttur [12]. 26.12.2012 tarihli “İş Sağlığı ve Güvenliğine İlişkin İş yeri Tehlike Sınıfları Tebliği”, 6331 sayılı İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu’nun 9. maddesi uyarınca; iş yerlerinin iş sağlığı ve güvenliği açısından yer aldığı tehlike sınıfları arasında hastane hizmetleri çok tehlikeli sınıf olarak sınıflandırılmıştır [13].

2.2. Sağlık Personelinde Aşı ile Korunabilir Enfeksiyonların Özellikleri

Bulaşıcı hastalıklardan korunmada aşılama en etkili metotların başında gelmektedir. İmmünizasyon programı, sağlık çalışanlarının sağlık programlarının en önemli parçalarından biridir. İmmünizasyon programları risklere göre oluşturulmaktadır. Risk değerlendirmesinde ana kriterlerin başında sağlık çalışanlarının hasta veya hasta materyaline temas etme olasılığı gelir. Diğer önemli kriter, temas ettiği hastanın özelliğidir [14]. Aşıların en verimli kullanımı, sağlık çalışanının yüksek riskli duruma girmeden aşılama ile sağlanır [15].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve *Advisory Committee on Immunization Practice* (ACIP); her ülkenin, hatta her sağlık kurumunun, sağlık çalışanları için yürütülecek bağışıklama programlarını enfeksiyon riskini en aza indirecek şekilde uygulamasını önerir. Bağışıklama programı dâhilinde hangi aşıların yer alacağına karar verilirken

1. Etkenle karşılaşma riski,
2. İşin yapısı,
3. Kurumun büyüklüğünün dikkate alınması önerilmektedir [16].

ACIP ve Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) önerilerinde, sağlık çalışanları için temel olarak uygulanması öngörülen aşılardan: hepatit B, influenza, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği [1, 16] olarak belirtir.

Center for Disease Control and Prevention (CDC), sağlık personeline yapılması gereken aşılardan üç gruba ayırmıştır [1, 17].

1. Kuvvetle önerilen aşılardan:

- Hepatit B
- Kızamık
- Kabakulak
- Suçiçeği aşısı
- İnfluenza

2. Özel durumlarda yapılması gereken aşılardan:

- BCG
- Hepatit A
- Meningokok
- Boğmaca
- Tifo

3. Aşıyla önlenebilen diğer hastalıklar:

Hastalık riskinin toplumdan farklı olmadığı diğer erişkinler gibi uygulanması gereken aşılarıdır.

- Difteri

- Tetanos

- Pnömonok aşı

Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Bağışıklama Danışma Kurulunun 2010 tarihinde gerçekleştirdiği toplantı ve bildirimleri doğrultusunda sağlık personeline, erişkin tip difteri-tetanos (Td), kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK), hepatit A, hepatit B, suçiçeği ve mevsimsel influenza aşılarının yapılması önerilmiştir [18]. Ayrıca aşı danışma merkezinin yayınlarında, sağlık hizmeti görevlerinde bulunan doktor, hemşire, öğrenci ve yardımcı personel gibi görevlilerin uygun aşılanma yoluyla kendilerini ve duyarlı hastaları korumakla yükümlü oldukları belirtilmektedir [19].

Günümüzde önerilen aşıların endikasyonları, dozları ve kontrendikasyonları tabloda verilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Sağlık çalışanlarına önerilen aşular [16, 17, 20]

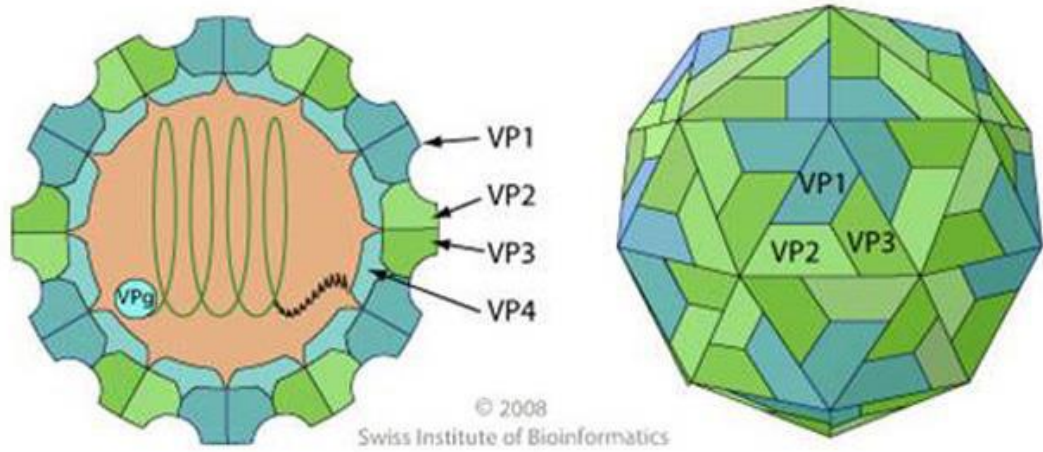
Aşı	Endikasyonlar	Doz ve takvim	Kontrendikasyonlar
Hepatit B	Kan ve vücut sıvılarına mesleki temas riski olan tüm çalışanlar	1ml 0, 1, 6. aylar (deltoid içi)	Maya hipersensitivitesi
İnfluenza	Tüm çalışanlar	0,5 ml Her yıl, kasım sonu, tek doz	Yumurtaya karşı aşırı duyarlılık
Kızamık	1957 yılından sonra doğan ve en az 2 doz kızamık aşısı ve hekim tanıli hastalık öyküsü olmayan veya laboratuvar olarak immünitesi olmayan tüm çalışanlar	0,5 ml, subkütan, trivalan KKK veya monovalan veya bivalan kızamık aşısı 1 ay arayla 2 doz	Gebelik, neomisine veya yumurtaya anafilaktik reaksiyon, ciddi ateşli hastalık, immünsüpresyon, yakın dönemde immünglobulin almış olma
Kabakulak	1957 yılında ve sonrasında doğan aşı öyküsü ve hekim tarafından teşhis edilmiş kabakulak öyküsü olmayan, immüniteyi gösterir laboratuvar kanıtı olmayan tüm çalışanlar	2 doz, 5 ml, subkütan, trivalan KKK veya monovalan veya bivalan kabakulak aşısı	Gebelik, neomisine veya yumurtaya anafilaktik reaksiyon, ciddi ateşli hastalık, immünsüpresyon, yakın dönemde immünglobulin almış olmak
Kızamıkçık	1957 yılında ve sonrasında doğan aşı öyküsü ve immüniteyi gösterir başka bir kanıtı olmayan tüm çalışanlar	0,5 ml, subkütan, trivalan KKK veya monovalan veya bivalan kızamıkçık aşısı 1 ay arayla 2 doz	Gebelik, neomisine veya yumurtaya anafilaktik reaksiyon, ciddi ateşli hastalık, immünsüpresyon, yakın dönemde immünglobulin almış olmak
Suçiçeği	Hastalık geçirme öyküsü olmama ve negatif titre	0,5 ml 4-8 hafta arayla 2 doz	Aşı componentlerine karşı aşırı duyarlılık, gebelik, immünsüpresyon, ağır ateşli hastalık, aktif tüberküloz
Hepatit A*	Mutfak ve yenidoğan ünitesi gibi yüksek riskli yerlerde çalışanlar	1ml, İM, 6-12 ay arayla 2 doz	Aşı componentlerine karşı bilinen aşırı duyarlılık, gebelerde güvenilirliği bilinmiyor.
Difteri, tetanos	Başlangıç dozlarını tamamlamamış veya son 10 yıl içinde rapel yaptırmamış olanlar	Primer aşılama; 0,5 ml, 3 doz (0, 1, 6-12 ay) IM, 10 yılda bir 0,5 ml rapel	Önceki dozlarda aşırı duyarlılık veya nörolojik reaksiyon, gebeliğin ilk 3 ayı
Pnömonokok	65 yaş üstü, kronik hastalık, immünsüpresyon	0,5ml, SC/IM, her 6-10 yılda bir rapel	Gebelikte güvenli olup olmadığı bilinmiyor.
Meningokok*	Rutin endikasyonu yoktur	Üretici firmanın önerdiği şekilde tek doz	Gebelikte güvenli olup olmadığı bilinmiyor.
Kuduz*	Kuduz virüsü/enfekte hayvanlarla çalışanlar	HDCV/RVA 0, 7, 21, 27. günler IM, 1ml	
BCG*	İnfeksiyon kontrol önlemlerinin yetersiz olduğu yerlerde çalışanlar, çoklu ilaç direnci olan tüberküloz şüpheleriyle çalışan personel	Tek doz, 0,3ml, perkütan	İmmün yetmezlikli kişiler, gebeler

*Özel durumlarda uygulanması gereken aşular

2.3. Hepatit A Virüsü

2.3.1 Viroloji

HAV, *picornavirus* ailesi içinde yer alan, yaklaşık 27-28 nm boyutunda, yüzey yapısı ikozahedral simetri özelliği gösteren lineer, tek zincirli, pozitif polariteli, zarfsız virüstür [21,22]. Viral partiküller sferik, kapsomerleri kübik simetride dizilim göstermektedir. Yapısal proteinler üzerinde antikorların bağlandığı antijenik epitoplara bulunmaktadır. Yapısal olmayan proteinler, replikasyon sırasında çeşitli görevlerde yer alan enzimleri ve proteinleri kodlar [20].



Şekil 1. Hepatit A virüsü genom ve proteinleri [23]

Virüs genomunda yapılan sekans analizlerinde birçok farklı genotipin olduğunu ancak tek bir serotipin varlığı gösterilmiştir. Bu görüş, aşı suşunun tüm dünyada görülen hastalıktan eşit derecede koruduğunun saptanmasıyla doğrulanmaktadır [24].

HAV, düşük pH düzeylerine, %20'lik dietileter ve kloroforma dirençlidir. Kaynatılmayla 5 dakikada inaktif duruma geçerken, 60°C'de 10-12 saatlik bekletmeyle kısmi inaktivasyon gerçekleşir. Kurumuş hâlde oda ısısında haftalarca ve 20°C'de yıllarca canlılığını muhafaza eder. HAV, 1,5-2,5 mg/L konsantrasyondaki klorda 15 dakikada, yüksek formalin dilüsyonlarında, ultraviyole ışığında, potasyum permanganat konsantrasyonlarında 5 dakikada inaktive olur. HAV otoklavda (121°C' de 30 dakika) güvenilir düzeyde inaktive olabilir [21, 22].

2.3.2. Epidemiyoloji

Hepatit A, tüm dünyada yaygın olarak bulunan ve epidemilere yol açan bir enfeksiyon hastalığıdır. En sık görülen akut hepatit etkenidir. Enfeksiyonun epidemiyolojisi, farklı coğrafi bölgelerde majör değişiklikler göstermektedir. Hijyen, temiz su kaynaklarına ulaşabilme ve diğer sosyoekonomik belirteçlerdeki düzelmeye birlikte özellikle gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı azalmış olsa da gelişmekte olan ülkelerde ciddi oranda morbiditeye ve ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Ülkelerdeki rutin aşılama programları da epidemiyolojiyi etkileyen önemli bir faktördür. Gelişmiş ülkelerde dondurulmuş gıdalar ya da deniz ürünleri gibi besin maddelerinden kaynaklanan enfeksiyonlar bildirilmektedir [25].

DSÖ, farklı yaş gruplarındaki prevalansa göre hepatit A endemisitesini sınıflandırmıştır [26]. Sınıflandırma şu şekildedir:

Yüksek endemite: 10 yaşından küçük çocuklar için %90 ve üzeri seropozitiflik gösteren yerler.

Orta endemite: 15 yaşından küçük kişiler için %50 ve üzerinde seropozitiflik gösteren yerler (10 yaşından küçüklerde %90'ın altında).

Düşük endemite: 30 yaşından küçük kişiler için %50 ve üzerinde seropozitiflik gösteren yerler (15 yaşından küçüklerde %50'nin altında).

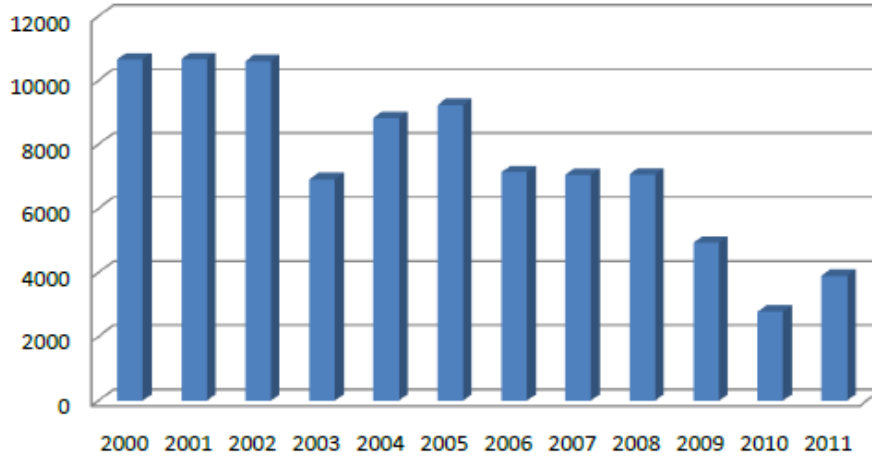
Çok düşük endemite: 30 yaşından küçük kişiler için %50'nin altında seropozitiflik gösteren yerler.

Sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerde HAV ile temas, genellikle beş yaşından önce gerçekleşir ve asemptomatik enfeksiyonla sonuçlanmaktadır. Sosyoekonomik düzeyi yüksek bölgelerde, HAV enfeksiyonu gelişme riski düşüktür. Orta gelirli bölgeler, orta ve düşük prevalansa sahip bölgelerin özelliklerinin karışımını göstermektedir. Adölesan ve erişkinlerin büyük bir kısmı duyarlı olabilmektedir [26].



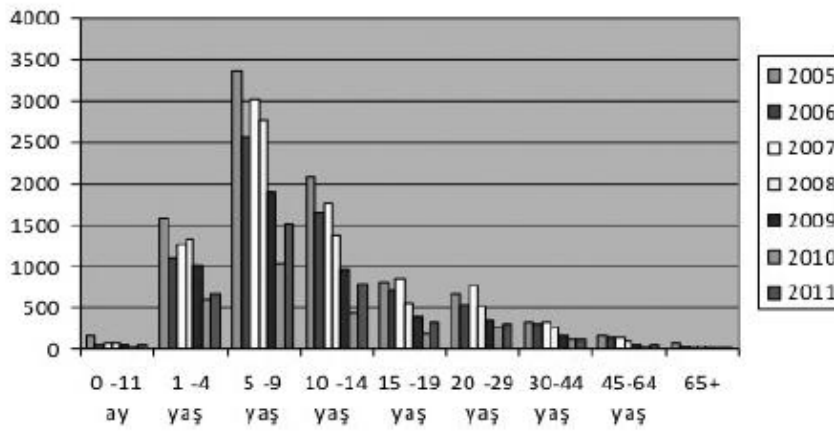
Şekil 2. HAV 2014 prevalansı (CDC) [27].

Ülkemizde azalma eğiliminde olan akut HAV vaka bildirimlerinde 2011 yılında artış yaşanmıştır. Sağlık Bakanlığı, bu artışın nedeninin Hatay'daki Suriyeli göçmenler arasında yaşanan salgınla ilişkili olduğunu bildirmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. T.C. Sağlık Bakanlığına bildirilen akut HAV vaka sayılarının yıllara göre dağılımı (T.C. Sağlık Bakanlığı veri tabanı)

Hepatit A enfeksiyonu bildirimleri 2005 yılından beri Sağlık Bakanlığına serolojik kanıta dayanılarak yapılmaktadır. Bakanlığa ulaşan bu veriler değerlendirildiğinde (Şekil 4), HAV ile karşılaşma riskinin küçük yaşlardan itibaren başladığı, anneden geçen antikorlar nedeniyle hayatın ilk yılında enfeksiyonun çok az görüldüğü, 1-4 yaşından itibaren bildirimlerin artmış olduğu ve en fazla bildirimde 5-9 yaş arasında yapıldığı görülmektedir. Bu veriler, rutin aşı programının hangi yaş grubunda başlaması gerektiği konusunda yol gösterici olmuş ve okul öncesi dönem en uygun dönem olarak görülmüştür



Şekil 4. Ülke genelinde 2005-2011 yılları arasında bildirilen akut HAV vakalarının yaş gruplarına göre dağılımı (T.C. Sağlık Bakanlığı verileri) [27].

2.3.3. Bulaşma Yolları

Genel itibariyle dört temel bulaşma yolu tespit edilmekle beraber bunların dışında bulaşma yolları da mevcuttur [28-30].

- 1. Kişiden kişiye:** Geçiş çoğunlukla aile içinde olduğu gibi, çok yakın temasla sınırlıdır. Bilhassa küçük çocuklarda aile içi bulaşım daha sık görülür. Çünkü enfeksiyon bu grupta genellikle sessizdir ve yetişkinlere göre çocuklar arasında hijyen oranı daha düşüktür [28].
- 2. Besinler ve su yoluyla bulaşma:** Özellikle gelişmekte olan ülkelerde kanalizasyon sistemlerinin yeterince düzenli olmaması ve su temininin uygun şekilde yapılamaması bu yolla bulaşmayı ön plana çıkarmaktadır. Kontamine su, pişmemiş yiyecekler ya da piştikten sonra el teması olan yiyecekler

bulaştırıcıdır. Çiğ veya az pişmiş kabuklu deniz ürünlerinin tüketimi enfeksiyon bulaşında önemli bir yoldur. Yine çiğ süt, portakal suyu gibi içecekler ve pasta, hamburger, krema, spagetti, salata gibi yiyecekler geçiş araçlarını temsil eder [31]. Kontamine sularda yüzmekle de geçiş söz konusu olmaktadır. Alaska’da bir kampta 20 kişinin enfekte olduğu ciddi bir salgın bildirilmiştir [32].

- 3. Parenteral yolla bulaşma:** Yapılmış çalışmalarda HAV’ın çok nadir de olsa kan transfüzyonuyla geçebileceği gösterilmiştir. Genel olarak HAV’ın kanla; sarılığın başlamasından 25 gün, serolojik olarak saptanmasından 14-21 gün önce ve sarılıktan 3-7 gün sonra bulaşıcı olduğu kabul edilmektedir. Kanda düşük HAV konsantrasyonu olması, taşıyıcılığın olmaması ve vireminin kısa sürmesi nedeniyle kan transfüzyonuyla geçişi nadirdir. Faktör VIII, binlerce donörden alınan geniş plazma havuzlarından hazırlanıp ısı veya çözücü deterjanlarla inaktive edilmektedir. Hepatit A rölatif olarak ısıya dayanıklıdır ve esansiyel lipit içermediği için bu muameleler etkili olmamaktadır [30].
- 4. Prenatal geçiş:** Viremik durumdaki anne kanıyla plasenta ayrılması sırasında virüs fetal dolaşıma geçebilmekte ya da bebek, anne dışkıyla temas sonucu enfeksiyonu alabilmektedir [33]. Genellikle anne-fetüs için klinik iyi seyrederken, bazı mekonyum peritonit, fetal assit ve doğumdan sonra da perfore distal ileum tespit edilen vakalar da bildirilmiştir.
- 5. Diğer geçiş yolları:** Cinsel temas anında, viremi döneminde ve HAV’ın gaitada sekrete edildiği dönemler içinde, hijyen kurallarına uyulmadığında risk taşımaktadır. HAV tükürük ve nazofarengeal sekresyonlardan izole edilmiş ve bu yolla bulaş da bildirilmiştir. Ülkemizde 39 akut viral hepatit A’lı hastada bulaş yolları araştırıldığında; %53,9’unda bulaşma yolu tespit edilemezken, hepatitli hastayla 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 görülmüştür [22].

2.3.4. Patogenez

Virüs, aside dirençli olması sebebiyle, mideden ince bağırsağa geçip karaciğere kan yoluyla ulaşır. Karaciğer virüsün en önemli replikasyon alanıdır [24].

Virüs enfekte karaciğer hücrelerinden karaciğer sinüs ve kanaliküllerine dökülüp safradan bağırsağa geçerek dışkıyla atılmaktadır [24]. Klinik başlamadan hemen önce kısa süreli bir viremi oluşur. Vireminin paterni, fekal virüs atılım paterniyle paralellik göstermektedir. Bu yakın ilişki, vireminin kaynağının da büyük olasılıkla karaciğer olduğunun göstergesidir [21, 24, 29]. Hepatositlerde akut hasarla karaciğer enzimleri ve takiben bilirubin düzeylerinde artış meydana gelmektedir [21].

Histopatolojik olarak hepatit A enfeksiyonu için tanısız olmayan; hepatositlerde nekroz, mononükleer hücre infiltrasyonu, Kuppfer hücrelerinde proliferasyon ve safra yollarında staz görülmektedir. Enfeksiyon sırasında ortaya çıkan hücre infiltrasyonu virüsün sitopatik etkisiyle değil, büyük olasılıkla immünolojik mekanizmalarla meydana gelir. Hepatosit nekrozundan hücresel immün cevap sorumludur. Humoral immünite ise daha çok bağışıklık sağlamada etkindir. Akut hepatit seyrinde görülebilen ekstrahepatik bulgulardan serumda dolaşan immün komplekslerin sorumlu olduğu sanılmaktadır [21, 24].

2.3.5. Klinik

Asemptomatik enfeksiyon genellikle tanı konmadan geçmektedir. Tarama testleri sırasında bu hastalarda anti-HAV IgM pozitifliği rastlantısal olarak saptanır. Semptomatik hepatit tablosu sarılıklı veya sarılıksız olarak seyredebilmektedir. Ortalama inkübasyon süresi 28 gün olup 15-50 gün arasında sürebilmektedir [24].

Akut HAV inkübasyon periyodunu, prodromal dönem takip eder. Sarılık başlangıcına kadar 1-7 gün, nadiren daha uzun süre devam eden bu dönemde ateş, hâlsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, kusma, kilo kaybı, miyalji görülebilmektedir. Bazı hastalarda yağlı yiyecekler bulantı hissi verir ve sigaraya karşı isteksizlik oluşur. Özellikle çocuklarda ishal, öksürük, nezle ve artralji görülebilir.

Prodromal dönemi ardından idrar renginin koyulaşmasıyla başlayan ikterik dönem takip eder. Birkaç gün içinde dışkı renginde açılma, mukozal membranlar ve deride sararma oluşur. Olguların %80'inden fazlasında hepatomegali, %15'inde splenomegali tespit edilir. Gövdede spider nevus oluşabilir ve genellikle konvelesan

dönemde kaybolur. Hastalığın başlangıcından 2-3 hafta sonra dışkı rengi normal rengine dönmeye başlar. Bu iyileşmenin göstergesidir.

Tipik akut hepatitli olgularda klinik iyileşme yaşa göre değişmekle birlikte, belirtilerin ortaya çıkışından 1-8 hafta kadar sonra olur. Biyokimyasal düzelme 3-16 hafta, histolojik iyileşme 6-18 hafta sonra oluşur [21]. Hastaların tamamen iyileşmesi 6-12 ay kadar sürebilir. Ancak konak direncinin düşük olduğu vakalarda, özellikle ileri yaşlarda hepatik nekroz ilerleyip fulminant bir gidiş göstererek karaciğer yetmezliğine ve ölüme yol açabilmektedir [21,24]. Genetik yatkınlık kronik otoimmün hepatitin başlamasını tetikleyebilir [21]. Hepatit A kronik karaciğer hastalığı yapmaz. Farklı klinik tablolara rağmen HAV enfeksiyonu çoğunlukla iyi seyirlidir. Hastalığın ağırlığını belirleyen en önemli faktör yaştır. Enfeksiyon beş yaşın altındaki çocuklarda %90'ın üzerinde asemptomatik seyretmektedir. Yaş arttıkça semptomatik enfeksiyon geçirme ihtimali de artmaktadır. Sarılığın tahmini görülme olasılığı yaşla birlikte artarak beş yaşından küçük çocuklarda %7, 5-9 yaş arasında %37, adölesan ve erişkinler arasında %70'ten fazladır [21,24].

Hepatit A enfeksiyonunun klinik seyri, tipik ve atipik olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Ortalama %7 vakada ise kolestatik, tekrarlayıcı ve fulminan hepatit olarak atipik klinik tanımlanmıştır [21]. Kolestatik hepatit; uzamış sarılık, ateş, ishal, kilo kaybı ve kaşıntıyla belirlidir. Bazı hastalarda transaminaz düzeyleri normale doğru inerken uzun süren bir sarılık periyodu görülmektedir. Alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri 500 IU/L'nin altındadır. Bilirubin düzeyleri 12-30 mg/dl'ye kadar ulaşabilir ve sarılık 12-18 hafta kadar sürebilir. Bu klinik formda prognoz iyi olup hastalar genellikle iyileşirler. Alevlenen (relapsing) veya uzamış akut hepatit; iyileşmeyi takiben klinik ve biyokimyasal belirtilerin kısmen ya da tamamen iyileşmesinden 15 ile 90 (ortalama 21 gün) gün sonra yeniden akut hepatit şikâyetlerinin ortaya çıktığı, anti-HAV IgM pozitifliğinin sürdüğü durumdur. Relaps ise kalıcı viral enfeksiyonla devamlı antijenik uyarıma neden olan immün mekanizmaların cevabına bağlı olduğu düşünülmektedir. Vakaların sekel bırakmaksızın, klinik ve biyokimyasal olarak bir yıl içinde iyileştiği görülmüştür [21, 22].

Fulminan hepatit; hepatit A'nın nadir görülen bir komplikasyonudur ancak mortalite oranı yüksektir. Karaciğer sentez fonksiyonlarında bozulma, kanama,

diyatezi, hepatik ensefalopati ve komayla belirgin bir tablodur. Başlangıçta ani ateş yükselmesi olabilir, karaciğer boyutlarında hızlı bir küçülme, protrombin zamanında uzama, bilirubin düzeyi yükselirken transaminaz seviyelerinde düşme gözlenir. Fulminant viral hepatitlerin %10-20'sinden HAV sorumludur [21,34].

Hepatit A seyrinde ekstrahepatik bulgular da oluşabilir. Ürtiker, kardiyak tutulum, ensefalit, Guillain-Barrè sendromu, transvers miyelit, optik nörit, üst gastrointestinal (GIS) kanama, kırmızı hücre hiperplazisi, diyabetes mellitus, akut böbrek yetmezliği, intertisiyel nefrit, kolesistit, akut pankreatit, kriyoglobulinemi, aplastik veya hemolitik anemi, plevral effüzyon, agranülozitoz, pansitopeni, trombositopenik purpura tanımlanan klinik durumlardır [20-22].

2.3.6. Tanı

Çoğunlukla tipik akut hepatitli olgularda lökosit sayısı, normal veya hafif düşüktür. Lökosit sayısı $12.000/\text{mm}^3$ üstünde ise prognoz kötü olabilmektedir. Hemogloblin değeri fulminant gidişli hepatit dışında normal görülmektedir [22,24]. Aspartat aminotransferaz (AST) ve ALT seviyelerindeki yükselmeler prodromal dönemde başlar ve karaciğer hücre harabiyetinin oldukça duyarlı göstergeleridir [20-22]. Serum ALT düzeyleri genellikle 400-2.000 IU/L civarında seyretmektedir. Alkalin fosfataz (ALP) ve gama glutamiltransferaz (GGT) genel olarak orta seviyede yükselir. Normalin iki katından fazla değerler kolestazla ilişkilidir [21]. Total serum bilirubin seviyesi genellikle 10 mg/dl'nin altındadır. Ancak bazı olgularda daha yüksek değerler de görülebilir.

Karaciğerdeki ciddi hasarlarda; pıhtılaşma faktörleri sentezlenemediğinden ekstrinsek yol için protrombin zamanı (PT), intrinsek yol için parsiyel tromboblastin zamanının (PTT) uzadığı görülebilir. Fulminan hepatitlerde Faktör V belirgin olarak azalır [22].

Klinik örneklerden etkeni hücre kültürlerinde izole etmek, virüsün üreme hızının yavaş olması nedeniyle kullanışlı bir yöntem değildir. HAV antijeni tespitinde *radio immunoassay* (RIA) ve *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), HAVRNA'sını saptanmak için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemleri kullanılabilir [21].

Rutin taramada günümüzde, hepatit A tanısı ELISA ile HAV'a karşı gelişen özgül antikorların tespitine dayanır. Akut hastalığın tanısında serumda anti-HAV IgM pozitifliği yeterlidir. Pozitiflik, semptomların başlangıç döneminde görülür. Bu durum 4-8 hafta yüksek titrelerde seyrederek ve genellikle 6 ay içinde yok olur. Bazı olgularda 12 aya kadar pozitiflik devam edebilir. Anti-HAV IgG enfeksiyondan birkaç hafta sonra pozitifleşmeye başlar ve anti-HAV IgM titresinin azalma eğilimine girmesiyle düzeyi yükselir. Genellikle ömür boyu pozitif olarak kalır [21, 24]. Akut viral hepatit A hastalarında otoimmün reaksiyonlar olduğu sırada; 2 mikroglobülin, düz kas antikor pozitifliği ve C5 düşüklüğü saptanabilir [22].

2.3.7. Tedavi

HAV enfeksiyonunda spesifik tedavi bulunmamaktadır, destek tedavisi yapılır. Enfeksiyon genellikle kendi kendini sınırlayıcıdır. [21].

Klinik açıdan kanıtlanmamış olmakla birlikte hastalara, akut dönemde yatak istirahati önerilmekle birlikte bu genellikle mutlak yatak istirahati şeklinde algılanmamalıdır. Aşırı fiziksel aktivite göstermeden günlük gereksinimlerini karşılayabilirler. Özel bir diyetleri bulunmamakla birlikte çoğu hastada yağlı gıdalar bulantı ve kusmaya neden olduğu için bu tür gıdalara karşı kendiliğinden isteksizlik vardır. Diyetle yeteri kadar protein ve kalori olmalıdır. Hastaların tolere edebileceği besinleri yemesine izin verilebilir. Oral alımı iyi olmayan hastalara, intravenöz dengeli elektrolit ve glikoz içeren sıvılar verilebilir. Aşırı kusamaya hastalara antiemetik olarak promethazine veya metaclopramide verilebilir. Protrombin zamanı akut viral hepatitli hastalarda fulminan seyir esnasında yükselebilir. Üç gün üst üste K vitamini intramusküler yolla verilebilir. Kolestaza bağlı ise protrombin zamanı kısalabilir. B ve C gibi vitamin preparatları vermenin faydası gösterilememiştir. Özellikle karaciğerde metabolize olan ilaçlar başta olmak üzere zorunlu hâller dışında ilaç ve alkol alınmamasına dikkat edilmelidir. Kolestazlı, uzamış olgular dışında kortikosteroidlerin yararı gösterilememiştir. Virüse karşı geliştirilmiş bir antiviral ajan yoktur. Ursodeoxycholic asit kullanımının hastalığın seyrini etkilememesine rağmen, kolestatik belirtileri önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir [35].

2.3.8. Korunma

2.3.8.1. Pasif İmmünizasyon

Pasif immünizasyon için HAV'a karşı immünite geliştirmiş kişilerden elde edilen immün serum globulin (ISG) kullanılmaktadır. Soğuk etanol fraksiyon yöntemiyle oluşturulan ISG'ler, kanla bulaşabilir diğer virüsler açısından da güvenilir preparatlardır. ISG, hepatit A enfeksiyonunu ya tamamen önler ya da semptomları azaltır. Temas sonrası uygulandığında virüsün ikincil intrahepatik yayılımını ve viremiyi engeller. Böylece enfekte hepatosit sayısı azalmış olur. Temas öncesi veya inkübasyon süresi boyunca verildiğinde, klinik olarak hastalığın ortaya çıkışını engeller. HAV ile temastan 2 hafta önce ve temastan sonraki 2 hafta içinde verildiğinde koruyuculuk %80-90 civarındadır [28, 29].

ISG'nin dozu 0,02–0,06 ml/kg intramusküler tek dozdur, deltoid veya gluteal kas içine uygulanır. Yarılanma ömrü 14-21 gün olup koruyuculuğu 2-6 ay devam eder. ISG preparatı % 16'lık solüsyonun 1ml'sinde 160 mg antikör bulundurur. Virüsle temastan önce, kısa süreli temas için 0,02 ml/kg, uzun süreli temas için 0,06 ml/kg dozda önerilmektedir. Temastan sonra ise bütün yaş gruplarında önerilen doz 0,02 ml/kg'dır. Erişkinlerde maksimum 5 ml, 2 yaşın altındaki çocuklarda ise maksimum 3 ml yapılmalıdır [21, 28].

Temastan en az bir ay önce 1 doz hepatit A aşısı yapılmış olanlara ISG verilmesine gerek yoktur. ISG, hepatit A aşısıyla aynı zamanda farklı anatomik bölgelerden yapılabilir (Aşıyla istenilen koruyuculuk sağlanana kadar olan süre ISG ile kapatılmaya çalışılır). ISG, oral polio aşısına ve genelde inaktif aşılarla immün yanıtı bozamaz. ISG, canlı attenüe aşılarla (KKK, suçiçeği gibi) immün yanıtı bozabilir. Hepatit A profilaksisi için ISG verildikten sonra canlı attenüe aşıların uygulanması en az beş ay süreyle ertelenmelidir. Canlı aşı uygulandıktan sonraki iki hafta içinde (suçiçeği aşısı için 3 hafta) ISG uygulanmasının yararı aşının yararından çok olmadıkça yapılmamalıdır. Bu durumda ISG verildikten en az beş ay sonra aşı tekrarı yapılmalıdır. ISG intravenöz uygulanmamalıdır.

İntravenöz immünglobulin (IVIG) 400 mg/kg dozda uygulandığında altı ay koruyucudur. Ancak IVIG preparatları ve hatta aynı preparatın farklı lotlarındaki anti-HAV titresinin farklı olma ihtimali bulunmaktadır. HAV enfeksiyonu geçirme olasılığı yüksek popülasyondan elde edilen preparatlarda daha yüksek koruyuculuk mevcuttur.

ISG'nin ciddi yan etkisi nadir görülmektedir. IgA eksikliği bulunanlarda, anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu kişilere ISG yapılmamalıdır [36].

Hepatit A bulaşımının engellenmesi için ISG uygulaması için endikasyonlar aşağıdaki gibi sıralanabilir [28, 29]:

1. Gelişmekte olan bölgelere üç aydan daha kısa seyahat edenlere,
2. Hepatit A'lı kişilerle aynı evi paylaşan ve seksüel ilişki kuranlara,
3. Kreş ve yuvalarda çalışan personele,
4. Okullarda salgın sırasında, özellikle tuvalet temizleyenler dâhil seronegatif kişilere,
5. Hastanelerde salgınlarda dışkı ve enfekte hastalarla temasta olan kişilere,
6. Hepatit A'lı hastanın hazırladığı yiyeceği yiyenlere, temastan sonraki iki hafta içinde yapılır.

2.3.8.2. Aktif İmmünizasyon

Hepatit A aşısı;

1. Gelişmekte olan ülkelere 3 aydan daha uzun süre ve sık sık seyahat edenlere,
2. Askeri ve diplomatik personele, kronik karaciğer hastalığı olanlara,
3. Sık sık faktör VIII alan hemofili hastalarına,
4. Uyuşturucu kullananlara, laboratuvar çalışanlarına, salgınlar sırasında mental retarde kişilere, çocuk bakım merkezinde çalışan kişilere, homoseksüellere, hijyen uyumunun zayıf olduğu temizlik ve gıda işçilerine önerilmektedir [21, 37, 38].

Şiddetli ateşli hastalığı bulunanlar ile aşı ve komponentlerine karşı aşırı hipersensitivitesi olan kişilerde aşı kontrendikedir. Hepatit A aşısının gebeler üzerindeki etkisi kesin olarak bilinmemekle birlikte inaktif aşı olduğu için fetüs üzerindeki etkisinin çok düşük olduğu tahmin edilmektedir [21, 37-39].

2.3.8.2.1. İnaktif Hepatit A Aşıları;

Hücre kültürlerindeki virüsün insan fibroblastlarında üretilmesi, pürifiye edilip formalinle inaktive edilmesi ve alüminyum hidroksit adjuvanlarına adsorbe edilmesiyle yapılmaktadır. Günümüzde dört ayrı HAV elde edilen 4 farklı inaktif aşı mevcuttur.

İnaktif hepatit A aşıları 2-8 °C de muhafaza edilmeli, dondurulmamalı, ışıktan korunmalı, dilüe edilmemeli, diğer aşularla aynı enjektörde karıştırılarak yapılmamalıdır. Aşı etkisi azalacağından dolayı gluteal bölgeden uygulanmamalı, deltoid kasa intramusküler olarak uygulanmalıdır. Hemofili hastaları dışında subkütan önerilmemektedir.

İnaktif hepatit A aşuları hızlı ve etkili bir immünojenik özellik gösterirler. Koruyucu antikor düzeyleri ilk dozdan sonraki iki haftadan daha kısa bir sürede oluşabilir.

HIV pozitif olan kişilerde düşük antikor yanıtı olduğu için yüksek doz aşı yapılması ve belirli aralıklarla antikor takibi yapılarak yeniden aşılınmaları önerilmektedir [21, 22, 37, 40, 41].

2.3.8.2.2. Attenüe Aşular

Farklı miktarlarda attenüe edilmiş birçok HAV suşu geliştirilmiştir. Attenüe aşının tek doz kullanımının, immünite süresinin uzunluğu ve düşük ürün maliyeti nedeniyle avantajlarının bulunduğu belirtilmiştir. Canlı attenüe aşı çalışmalarında aşının uygulama yolu yine intramuskülerdir [39].

2.3.8.2.3. Kombine Aşılar

Hepatit A ve hepatit B aşılarını birlikte içeren Twinrix adı altında kombine aşı mevcuttur. Yaşları 17-60 arasında olan sağlıklı gönüllülerde 0, 1, 6. aylarda yapılan aşının 36. aydaki serokonversiyon oranı hepatit A için %100, hepatit B için ise %97 olarak bulunmuştur. Kombine aşının, monovalan aşıya nazaran daha kolay uygulanabilir, daha ucuz hatta daha fazla antikor oluşturduğu tespit edilmiştir. Ancak karma aşılarla hepatit A ve B aşısının kombine olarak kullanılması için, programlı bilimsel çalışmalara ihtiyaç vardır [21, 24, 37].

Türkiye’de 15.08.2012 tarihli Sağlık Bakanlığı Genişletilmiş Bağışıklama Programı kararıyla çocuklara 18. ve 24. aylarda iki doz olarak hepatit A aşı uygulaması başlatılmıştır [42].

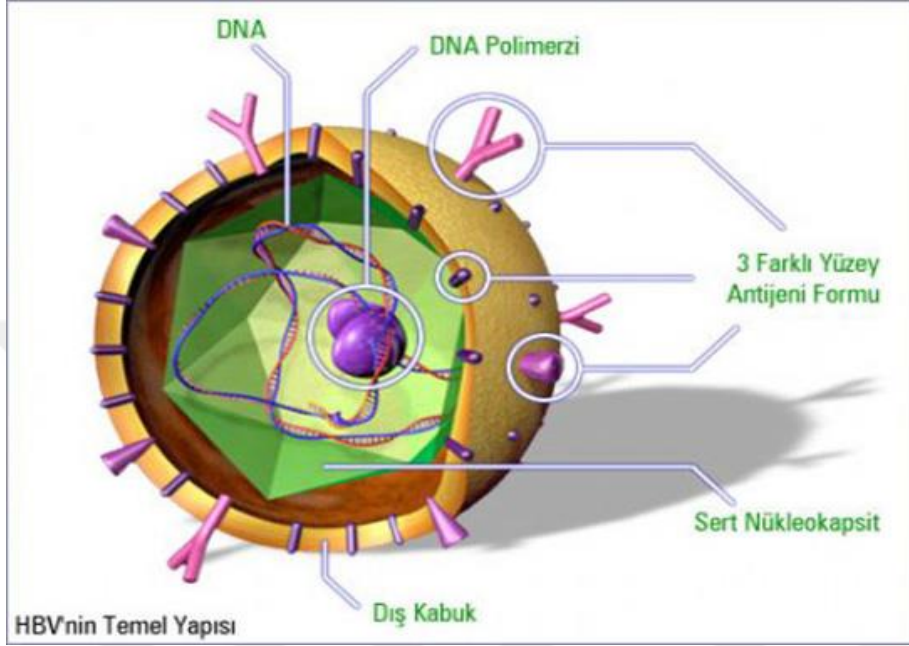
2.4. Hepatit B

Viral hepatitler halk sağlığı açısından ciddi bir problem olarak hâlen önemini korumaktadır. Otuz yılı aşkın süredir etkili profilaktik aşı kullanılıyor olmasına rağmen, kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu hâlen siroz ve hepatosellüler karsinomaya (HCC) kadar ilerleyerek insan hayatını tehdit eden genel bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.4.1. Viroloji

Hepadnaviridae ailesinin Ortohepadnavirüs genusunda yer alan HBV, 42 nm çapında, zarflı ve dairesel biçimli bir virüstür (Şekil 5). Hepatositlerde replike olup karaciğer işlev bozukluğuna neden olur. Kısmen çift sarmallı olan 3,2 kb uzunluğunda, dairesel DNA genomu içermektedir. Konak hücre yüzeyinden kazanılmış olan lipit zarf üzerinde üç biçimde viral yüzey antijeni (HBsAg) vardır: Büyük (L), orta (M) ve küçük (S) yüzey antijenleri. Virüsün kapsidi 27 nm çapındadır; çekirdek antijeni (HBcAg), bulaşkanlık antijeni (HBeAg) ve viral genomla polimeraz enzimini bulundurur. HBV bulaşmış hastaların kanında elektron mikroskopuyla üç farklı viral parçacık gösterilmiştir. 42-47 nm çapında olan

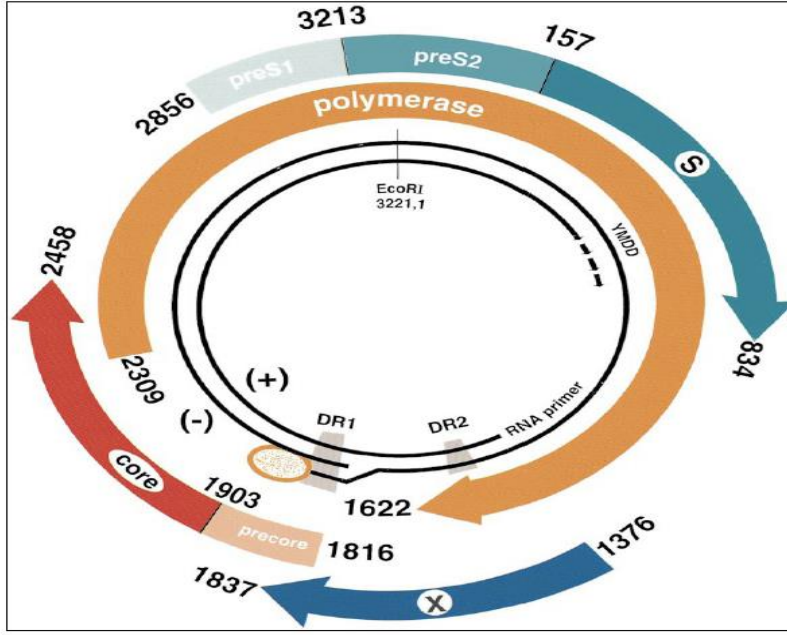
parçacıklar (Dane partikülü) tam HBV virionu olup bulaşıcı özelliğindedir. 17-25 nm çapındaki silindirik yapılarla 17-25 nm eninde ve birkaç yüz nm boyundaki filamentöz parçacıklar bulaşıcı özellikte değildir. Bu parçacıklara karşı etkisiz antikorlar sentezlenmektedir [43].



Şekil 5. Hepatit B temel yapısı [44]

Hayvan virüsleri içinde en küçük genoma sahip HBV'nin genomu 3200 nükleotide sahiptir (Şekil 6). Bu genom kısmen çift sarmallıdır. Negatif kutuplu ipçik tam bir halka oluşturken pozitif kutuplu ipçik ise daha kısadır ve uzunluğu değişkendir. Negatif ve pozitif ipçiklerin 5' ucundaki hidrojen bağı onları bir arada tutar. Her iki ipçik üzerinde "Direct repeats 1" (DR1) ve "Direct repeats 2" (DR2) olarak tanımlanan 10–12 nükleotitlik benzer diziler bulunmaktadır. Negatif ipçiğin 5' ucunda kovalen bağlanmış viral polimeraz ve pozitif ipçiğin 5' ucunda kovalen bağlanmış oligonükleotit RNA vardır. Viral genomun bu yapısı gevşek sirküler (dairese) DNA (rc DNA) olarak isimlendirilir [43, 45, 46].

HBV, proteinleri sentezleme sırasında aynı genomik dizileri, kayan çerçeveler kuralına göre farklı açık okuma çerçeveleri (Open Reading Frame = ORF) olarak kullanır. Genomdaki nükleotit dizilerinin yarısı, birden fazla mRNA sentezi için kullanılır. Ayrıca aynı ORF içerisinde birden fazla başlangıç kodonu vardır. Bu şekilde birbirleriyle ilişkili birden fazla proteinin sentezi sağlanmış olur [43, 45, 46].



Şekil 6. Hepatit B genom yapısı [46]

HBV, A-H arasında sekiz farklı genotipe sahiptir [47]. Türkiye’de genotip D yaygın bulunmaktadır. Genotip A, Kuzey Amerika, Afrika ve Kuzey Avrupa’da; B ve C, Asya-Pasifik’te; D, Akdeniz ülkeleri ve Hindistan yarımadasında; E, Batı Afrika’da; F, Orta ve Güney Amerika’da; G, ABD ve Fransa’da; H, Orta ve Güney Amerika’da bulunmaktadır. Tedaviye cevap ve klinik seyir genotiplere göre farklılık gösterebilir. Genotip C’de HSK riski diğer genotiplerden fazladır. B genotip Asya’da dominant olup spontane HBeAg serokonversiyonuyla ilişkilidir. Bu genotipte siroza ilerleyiş daha yavaş bulunmuştur. Pegile interferonla tedaviye cevap oranlarında genotip A daha üstün saptanmaktadır. Genotip D’de prekor mutasyon prevalansı en yüksektir. Tedaviye yanıt açısından en kötü prognoza sahip genotip özelliği göstermektedir [48].

2.4.2. Epidemiyoloji

2.4.2.1. Bulaşma Yolları

HBV başlıca, kan ve kontamine sıvılar, deri ve ıslak dokuya temas, bulaşlı kişiyle cinsel ilişki ve doğum sürecinde anneden vertikal olarak bebeğe bulaşmaktadır.

Kan ve Damar yoluyla bulaşma: Başlıca bulaşma yollarından biridir. Bulaşlı kan ve kan ürünleri nakli, damar içi ilaç kullanımı sırasında ortak enjektör kullanımı, hemodiyaliz, endoskopi sırasında, dövme yaptırma, akupunktur, kan bulaşmış günlük malzemeler (havlu, jilet, banyo malzemeleri vb.) ve deri yolu virüsün bulaşmasına neden olmaktadır. Sağlık personeli, sürekli kan nakli alan veya hemodiyalize giren hastalar ile uyuşturucu bağımlıları riskli gruptadır [49].

Cinsel yolla bulaşma: Taşıyıcıların cinsel salgılarında HBV bulunmakta ve cinsel eşlerinin mukozal giriş kapılarından geçerek bulaşa sebep olmaktadır. Travmatik ilişkilerde ve ek bir cinsel hastalığın bulunması durumunda bulaşma riski daha da artmaktadır [49].

Taşıyıcı anneden bebeğe bulaşma: Plasenta aracılığıyla (in utero), doğum sırasında veya doğum sonrası anne sütüyle bulaşma olabilir. İn utero bulaşma %10-15 arasındadır. En sık geçiş, doğum sırasında bulaşmış kan ve salgılar aracılığıyla olmaktadır. HBeAg pozitif olan annelerden bulaşma riski daha yüksektir [50].

Yatay bulaşma: Aynı evde ortak yaşam koşullarında HBV bulaşı olmaktadır. Virüsün tükürük ve idrarda bulunması, özellikle bu yollarla bulaşma olduğunu düşündürür. Yapılan bir çalışmada HBeAg pozitif vakalarda, idrarda HBV DNA pozitifliği %91 oranında bulunmuştur [51].

Dünya nüfusunun yaklaşık olarak %5'inde (300 milyon kişi) kronik HBV bulaşı mevcuttur. Her sene yaklaşık 500 bin ile 1 milyon kişi HBV ile ilgili nedenlerden ölmektedir. HBV bulaşının görülme oranı ve yaygın bulaşma şekli dünyanın farklı bölgelerinde değişiklikler göstermektedir. Buna göre dünya ülkeleri üç gruba ayrılmaktadır [52]:

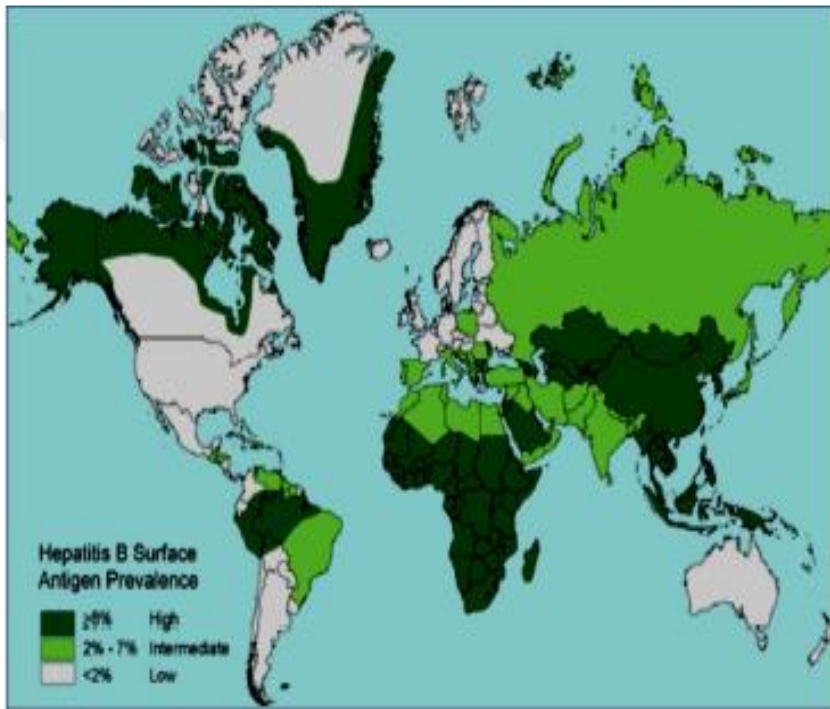
1. Düşük yoğunluğa sahip bölgeler: Taşıyıcılık oranı %2'den az olan bölgelerdir. ABD, Batı-Kuzey Avrupa, Avustralya, Kanada, Yeni Zelanda gibi ülkelerde HBsAg taşıyıcılığı %0,25-2 arasında değişmektedir.

2. Orta yoğunluğa sahip bölgeler: Ortadoğu ülkeleri, Rusya, Japonya, Doğu Avrupa ülkeleri, Türkiye, Akdeniz ve Karadeniz'e kıyısı olan ülkelerdir. HbsAg taşıyıcılık oranı %2-7 arasında görülen yerlerdir.

3. Yüksek yoğunluğa sahip bölgeler: Taşıyıcılığın %8'den fazla olduğu bölgelerdir. Tayland, Hong Kong, bazı Afrika ülkeleri, Alaska ve Güneydoğu

Asya'daki diğer bazı ülkeler yüksek yoğunluğa sahip bölgelerdir. HBsAg taşıyıcılık oranı %7'nin üzerinde olan ülkelerdir.

Türkiye'de bölgesel değişiklik gösteren HbsAg sıklığı %4-10, anti-HBs sıklığı %20,6-52,3 arasında değişen oranlarda bulunmuş olup ELISA yönteminin kullanıldığı çeşitli araştırmalar sonucu Türkiye'deki serum antikorları sıklığı %3,9-12,5 arasında bulunmuştur. Bu rakamlara göre Türkiye, orta yoğunluğa sahip bölge olarak tanımlanmıştır [53, 54].



Şekil 7. HBV sıklığı [54]

2.4.3. Patogenez

Karaciğerdeki hücrelerin %70'ini hepatositler oluşturmaktadır. HBV'nin replikasyon yeri hepatositlerdir. HBV direkt olarak hepatotoksik bir virüs değildir. Karaciğer hasarı oluşumunda virüsün konakçı immün sistemiyle etkileşimi önemli rol oynamaktadır [55]. Temel mekanizma, enfekte hepatositlerin, sitotoksik T hücre aracılığıyla lizise uğraması olayıdır. Virüsle enfekte karaciğer hücrelerine karşı

gelişen immün yanıtla karaciğer hasarı meydana gelir. İnterferon (INF)-alfa, -beta, -gama; Tümör Nekrozis Faktör (TNF)-alfa gibi antiviral sitokinler virüsün temizlenmesinde birincil rol oynamaktadır. Enfekte hepatositlerin sitotoksik T lenfositlerince ortadan kaldırılması hem virüsün temizlenmesine hem de devam eden karaciğer hasarına katkıda bulunmaktadır. Akut, kendi kendini sınırlayan HBV enfeksiyonu olan kişilerde; virüsün polimeraz, core ve yüzey antijenleri de dâhil olmak üzere birçok viral epitopa karşı poliklonal ve multispesifik bir periferik kan mononükleer hücre aktivasyonu görülmektedir. Bu yanıtta MHC sınıf II bağımlı CD4+ yardımcı T lenfositleri ve CD8+ sitotoksik T lenfositleri rol almaktadır [56]

Akut enfeksiyonda tip 1 yardımcı T yanıtı baskındır. İnterlökin-2 ve İnterferon-gama gibi sitokinlerin de yardımıyla hem virüsün organizmadan atılması hem de enfekte hepatositlerin temizlenmesi; bunun sonucunda iyileşme mümkün olmaktadır [57]. Fulminan HBV enfeksiyonu olan hastalarda enfekte hepatositlere karşı şiddetli bir immün yanıt gelişmektedir. Kronik hepatit B enfeksiyonu durumunda ise periferik sitotoksik T lenfosit yanıtı çoğunlukla düşüktür. KHB izlenen kişilerde interlökin-4, interlökin-5, interlökin-10 salgılanmasıyla belirgin tip 2 yardımcı T lenfosit yanıtı ön plandadır. Virüsün sitotoksik T lenfositleri etkisiyle temizlenmesi yerine humoral yanıtla yönelmiş bir bağışıklık vardır. İnterhepatik yerleşim gösteren HBV spesifik sitotoksik T lenfositleri kronik enfeksiyonlarda da saptanmakta ancak hücrel sitotoksik yanıt virüsü temizlemekte yeterli değildir [57].

KHB enfeksiyonu, portal bölgelerde mononükleer hücre infiltrasyonu ile belirgindir. Periportal enflamasyon hepatositler arasındaki *limiting plate*'lerin hasarlanmasına (interface hepatit) neden olmaktadır. İmmüntoleran fazda minimal hepatosellüler hasar görülürken, immünlirens fazda nekroinflamatuvar lezyonlar artmıştır. Karaciğer dokusundaki nekroinflamatuvar aktivite histopatolojik incelemede, köprüleşme nekrozuyla birlikte olan veya olmayan periportal enflamasyon, lobular enflamasyon ve portal enflamasyon bulgularına göre değerlendirilmektedir. Fibrozis ise ayrı bir kriter olarak ele alınmaktadır. İnterhepatik enflamasyon ve nekroz, hastalığın aktivite seviyesini gösterirken fibrozis, prognostik değer taşımakta ve hastalık evresini göstermektedir [58, 59].

2.4.4. Tanı

2.4.4.1. Serolojik Tanı

HBV'ye ait antijenlerin ve antikorların hasta serumunda saptanması enfeksiyonun özgül tanısı için yaygın kullanılan metotlardır. Virüse ait HBsAg ve HBeAg ticari olarak bulunan birçok “*enzym immunoassay*” (EIA) ve RIA kiti aracılığıyla tespit edilebilir. Bu antijenlere karşı gelişen antikorlar (anti-HBc IgM, total anti-HBc, total anti-HBs ve antiHBe IgG) yine ticari kitler kullanılarak saptanabilir [60].

HBsAg: Akut bulaşta, belirtilerin başlamasından 3-5 hafta önce kanda tespit edilebilir. Akut ve kronik hastalıkların ayırımını belirleyemez, hastalık iyileşirse 4-6 ay içinde kaybolur. Akut bulaşta, altı aydan daha uzun bir süre bulunması, bulaşın kronikleşebileceğini akla getirir. Aşılamadan sonra çocuklarda geçici HBsAg pozitifliği tespit edilebilir. HBeAg: Akut bulaşta, HBsAg'yi izleyerek pozitifleşir, aktif viral replikasyonu gösterir. HBeAg pozitifliği olan hastaların bulaştırıcılığı daha yüksektir. HBeAg'nin pozitif olması kronik bulaşta, ağır karaciğer hastalığı gelişme riskini yükseltir. Bulaş eskidikçe hastaların yaklaşık %50'sinde HBeAg, anti-HBe'ye dönüşür [61].

AntiHBc IgM: Akut hastalığın göstergesidir. Pencere döneminde tek pozitif parametredir. 3-12 ayda serumdan kaybolur, kronik bulaşların akut alevlenmesinde tekrar pozitif olabilir. AntiHBc IgG ve total anti-HBc: AntiHBc IgG, antiHBc IgM'den sonra pozitifleşir ve ömür boyu pozitif bulunur. Kişinin HBV bulaşıyla karşılaştığının göstergesidir. Uzamış pencere dönemi, HBsAg'nin saptanamayacak seviyede düşük olduğu kronik bulaşlarda ya da serolojik çapraz reaksiyonlara bağlı durumlarda tek başına pozitif bulunabilir [62].

Anti-HBe: Viral replikasyonun azaldığının belirtisidir. Oluşması hastalığın iyileşmeye yöneldiğinin göstergesi sayılmaktadır. Kronik bulaşta, anti-HBe oluşması viral replikasyonun azaldığını gösterir. Anti-HBs: Akut enfeksiyondan sonra hastalığın iyileşmeyle sonlandığını ve bağışıklığın göstergesidir. Oluşan anti-HBs, anti-HBc ile genellikle ömür boyu pozitif saptanabilir [61].

2.4.4.2. Moleküler Tanı

HBV'de replikasyonun göstergesi olan HBV DNA'nın gösterilmesi viral yükün belirlenmesinde, serolojik testlerin yetersiz kaldığı durumlarda tanıya ulaşmada, anti viral tedavinin izlenmesinde, çeşitli mutasyonların araştırılmasında veya hepatosellüler karsinoma oluşum mekanizmasının aydınlatılmasında kullanılmaktadır [63]. PCR en eski çoğaltma yöntemlerinden birisidir. HBV DNA'nın belirlenmesinde en özgül ve en duyarlı yöntem PCR metodudur. Bu yöntemle çok düşük miktarlarda HBV DNA (10-50 kopya/ml) saptanabilmektedir [64].

HBV DNA viral replikasyonun en hassas göstergesidir. HBsAg varlığında PCR ile HBV DNA tespit edilmesi viremi düzeyini gösteren en iyi yöntemdir [65, 66]. HBV-DNA saptanması, HBsAg pozitifliği gibi HBV enfeksiyonunun kanıtı olarak değerlendirilir. HBV-DNA bakılması düşük düzey HBV tanısında ve erken tanıda, antiviral tedaviyi takipte, olağan dışı serolojik belirtileri değerlendirmede (mutant HBV bulaşları) oldukça yararlıdır [65].

2.4.5. Klinik

Hepatit B enfeksiyonu akut ve kronik olmak üzere iki grupta incelenir. Hem akut hem de kronik hastalıkta klinik tablo çeşitlilik göstermektedir. Akut hastalıkta subklinik veya anikterik hepatitten fulminan hepatite kadar, kronik hastalıkta ise kronik taşıyıcılıktan siroz ve HSK'ye kadar çeşitli klinik tablo görülebilmektedir.

Kronik viral hepatitli hastaların büyük çoğunluğu asemptomatik seyrederek hastalar genellikle enfekte olduklarını bilmezler. Bir kısım hastada hâlsizlik, yorgunluk, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik bulgulara rastlanılabilir. Bunun dışında hastalarda anksiyete başta olmak üzere birtakım psikiyatrik semptomlar, endişe hâli, düşüncelerini yoğunlaştırmada güçlük, kas gerginliği, uyku bozuklukları, depresyon olabilir [67]. Görülebilen diğer parametreler ise sarılık, spider anjiyom, splenomegali, assit gibi son evre karaciğer hastalığına ait bulgulardır ya da karaciğer dışında etkilenen diğer organların eşlik ettiği hastalıklara aittir. Kronik hepatit B enfeksiyonunda poliarteritis nodosa,

vaskülitik raş, glomerulonefrit, ateş ve poliartralji gibi ekstrahepatik hastalıklar olabilir.

HBV enfeksiyonunun çoğu karaciğer komplikasyonlarıyla son bulmaz. Ancak dünyada yılda yaklaşık bir milyon kişinin HBV ile ilgili siroz ve komplikasyonlarıyla öldüğü bildirilmiştir [68]. KHB'li olgularda siroz, portal hipertansiyon, varis kanaması, assit, hepatorenal sendrom ve HSK gibi komplikasyonlar oluşabilir. Şiddetli hepatiti olan olguların %50'sinde dört yıl içinde, orta şiddette kronik aktif hepatiti olan olguların %30'unda altı yıl içinde siroz oluşabilir. HSK riski kronik hepatiti olan olgularda %0,2/yıl'dır. HSK olgularının %75'inde etiyojide HBV sorumludur [69]. Uzakdoğu'da HBsAg taşıyıcılarında, enfekte olmayanlara göre HSK gelişme riskinin 300 kat daha çok olduğu bildirilmiştir [70].

2.4.6. Aşı

T.C. Sağlık Bakanlığı 04.06.1998 tarih ve 6856 sayılı genelgeyle hepatit B aşısını çocuk aşılama programına dâhil etmiştir. Sağlık Bakanlığı kaynaklarına göre sıfır yaş aşı kapsama oranları hepatit B aşısı (3 kez uygulama) için 2001 yılında %72 iken 2006 yılında %82 olmuştur [71].

Günümüzde kullanımda olan hepatit B aşıları, hepatit B virüsünün rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş major yüzey antijenini bulundurlar. Hiçbir enfeksiyöz ajan içermediğinden oldukça güvenilirdir. Çocuk ve erişkinlerde 0, 1, 6. aylarda birer doz aşı şeklindeki uygulama en yaygın uygulama biçimidir. Hızlı yanıt elde edilmesi istendiğinde 0, 1, 2, 12. aylar şeklinde de uygulanabilmektedir. DSÖ'nün aşı programı önerileri 0, 1, 6 veya 0, 1, 12 veya 0, 1, 2, 12. ay biçimindedir [72]. HBV aşılması sonrası koruyucu antikor titresi 10 mIU/ml üzerinde olmalıdır [73]. DSÖ, immün sistemi sağlam kişilerde uygun şekilde yapılmış hepatit B aşılamasından sonra rapel doza gerek olmadığını belirtmektedir. Ulusal HBV aşılama programına ülkemizde ilk kez 1998 yılında başlanmış ve bu uygulamada bebeklere ve risk grubundaki kişilere aşılama yapılmıştır. 17 yıldır uygulanmakta olan HBV aşı programı sayesinde ülkemizde özellikle çocukluk döneminde HBsAg pozitifliği belirgin şekilde azalmıştır.

2.4.7. Tedavi

Kronik hepatit B tedavisinde ana hedefler; HBV replikasyonunu durdurmak veya belirgin oranda azaltmak, siroz, karaciğer yetmezliği ve hepatosellüler karsinoma gelişimini engellemektir. Bu noktada HBV-DNA'nın azalması ya da negatifleşmesi temel hedef olarak görülmektedir. Bunun yanında ALT değerinin normale dönmesi ve histolojik iyileşmenin sağlanması da amaçlar arasında yer alır. HBeAg pozitif hastalarda ise HBeAg'nin negatifleşmesi ve anti-HBe oluşumu diğer amaçlar arasındadır. Özellikle interferon dışı antiviral tedavilerin sonlandırılma kararında HBeAg'nin negatifleşmesi birincil noktadır. Kronik hepatit B tedavisinde HBsAg kaybı son derece nadirdir ve tedavi hedefleri arasında bulunmamaktadır [74, 75].

Kronik hepatit B tedavisinde, standart interferon alfa-2a ve 2b, pegile interferon alfa-2a ve 2b, lamivudin, adefovir, entekavir ve tenofovir ülkemizde bulunan ve kullanım onayı almış ilaçlardır [76]. Pegile interferon alfa, entekavir ve tenofovir HBeAg pozitif ve HBeAg negatif olgularda ilk seçilecek ilaçlardır [76, 77]. Bu dört nükleozit analogu dışında, kronik hepatit B tedavisinde kullanılması planlanan diğer ajanlar: emtrisitabin, tenofovir, klevudin ve timosindir. Bu ajanlarla ilgili klinik çalışmalarla hayvan çalışmaları sürmektedir [78].

2.5. Kızamıkçık

Kızamıkçık (Rubella; Alman kızamığı-German measles), ateş ve döküntüyle seyreden, temelinde ılımlı bir enfeksiyondur. Kızamıkçığı temel olarak önemli yapan husus gebeliğin ilk aylarında geçirildiği takdirde enfeksiyonun genellikle fetal gelişimi etkilemesidir. Fetüsün enfeksiyonu düşüğe veya bebeğin doğuştan ciddi anomalilerle doğmasına neden olur. KKS doğuştan körlük, sağırılık, konjenital kalp hastalığı ve zekâ geriliğinin önemli bir nedenidir. Dünya genelinde her yıl 100.000'den fazla bebeğin KKS'li doğduğu düşünülmektedir. Vakaların büyük kısmı, henüz kızamıkçık aşısının rutin aşı programına konmadığı gelişmekte olan ülkelerde bildirilmektedir [79, 80].

2.5.1. Etiyoloji

Kızamıkçık etkeni olan Rubella virüs, *Togaviridae* ailesinin Rubivirüs cinsine ait 70 nm büyüklüğünde zarflı bir RNA virüsüdür. Virüs tek bir antijenik tipe sahiptir ve sadece insanlarda enfeksiyon yapmaktadır. Rubella virüs nispeten kararsız bir virüstür ve lipit çözücüler, tripsin, formalin, ultraviyole ışık, düşük pH, ısı ve amantadin tarafından inaktive edilir [81, 82]. Kızamıkçık virüsünün sadece bir serotipi bulunmaktadır. Virüs izolasyonu genellikle Afrika yeşil maymun böbrek hücre kültüründe oluşturulmaktadır. Kızamıkçık virüsünün özellikle kuş kaynaklı kırmızı kan hücrelerini hemaglutine etmesi tanıda çok önemlidir. Hemaglutinasyon inhibisyon antikorlarının ölçülmesinde, viral hemaglutininin antijen olarak kullanılır. Çok sayıda test yapılmasını mümkün kılan başka serolojik incelemeler de kullanıma girmiştir. Başlıcaları: lateks aglutinasyon, indirekt hemaglutinasyon, ELISA ve floresan inhibisyon testleridir. Gelişmekte olan ülkelerde tükürükte antikor aranması kullanışlı bir yöntemdir [83, 84].

2.5.2. Epidemiyoloji

Kızamıkçık tüm dünyada görülen yaygın bir enfeksiyondur. Enfeksiyonun ortaya çıkma yaşı bölgeden bölgeye değişmekle birlikte sıklıkla 5-9 yaş aralığında görülür. Çocukluk çağındaki enfeksiyonların çoğu asemptomatik olduğundan tanısı güçtür. Hastalık, 6-9 yılda bir epidemi, 10-30 yılda bir ise pandemiye sebep olur. Genellikle ilkbahar aylarında pik yapar. Aşının kullanıma girmesi ve bulaştırıcılığın benzer hastalıklara göre nispeten daha az olması nedeniyle duyarlı kalan yetişkinlerin sayısında artış meydana gelmiştir. Aşılama programlarının aktif uygulamaları sonrasında epidemilerin azaldığı bildirilmiştir. Ancak toplu yaşam alanlarında salgınlar görülebilmektedir. Kızamıkçık, ömür boyu hem humoral hem de hücrel bağışıklık oluşturmaktadır. Anneden geçen bağışıklık altıncı aya kadar devam eder [81].

Kızamıkçık, yakın temas sonucu enfekte bireylerin solunum sekresyonlarından damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Virüs, solunum sekresyonlarında, döküntülerin başlangıcının 10 gün öncesinden 15 gün sonrasında

kadar buluşabilir. Fakat döküntülerin ortaya çıktığı dönem bulaşıcılığın en yüksek olduğu dönemdir. Konjenital kızamıkçıklı bebekler ise aylarca virüsü solunum sekresyonları ve idrarlarıyla bulaştırabilirler. Bu durum özellikle çocuk servislerinde çalışan hemşirelerde, doktorlarda nozokomiyal enfeksiyon açısından önemlidir. Çünkü doğurganlık çağındaki kadınlarda kızamıkçığa duyarlılık %20'ye kadar çıkabilmektedir [81].

2.5.3. Patogenez

Kızamıkçık patogenezini, genellikle immünolojik süreci etkileyebilen iki noktada ortaya çıkmaktadır. Bunlardan birincisi, virüsün ilk olarak çoğaldığı ve buradan lokal lenf düğümlerine yayıldığı bölge olan nazofarenkstir. Geçirilmiş enfeksiyon ya da aşılama ile uyarılan nazofarenksteki sekretuar IgA, mukozal çoğalmayı engelleyebilme özelliğindedir. İkincisi, inkübasyon döneminin ilk haftasında başlamakta ve bu dönemde aktif ya da pasif olarak kazanılmış antikorların varlığıyla viremi engellenebilmektedir [85].

Gebe bir kadındaki viremi süresince virüs plasentaya bulaşabilmektedir. Plasental çoğalma fetal enfeksiyona öncülük etmektedir; virüs buradan fetal dolaşıma geçer ve fetal organları enfekte eder. İn vitro çalışmalar, insan embriyonik hücrelerinin virüse duyarlı olduğunu ve kronik enfeksiyon geliştiğini saptamıştır. Aynı fenomende in vivo da oluşabilmektedir. Enfekte hücrelerin bölünmesi uyarıldığında; hem deneysel olarak in vitro hem de embriyolojik gelişim durumunda in vivo koşullarda mitoz inhibisyon meydana gelir. Mitozdaki bu inhibisyon çözünebilir protein inhibitör veya apoptozisin uyarılması aracılığıyla oluşur. Böylece organogenezis kesintiye uğrar. Lens, kohlea ve beyin gibi bazı organlarda virüsün neden olduğu hasar daha belirgin olmaktadır. Bu zararın düzeyinin sitopatoloji kadar vaskülit ve iskemiyle de ilişkili olduğu düşünülmektedir ancak temel mekanizma henüz bilinmemektedir [86].

2.5.4. Klinik Bulgular

2.5.4.1. Edinsel Kızamıkçık

Kızamıkçık genellikle ılımlı seyreden bir enfeksiyondur. Çoğunlukla çocuk, ergen ve genç erişkinleri etkilemektedir. Yaklaşık %50 olguda subklinik ve laboratuvar testi yapılmadıkça saptanamayabilir. Çocuklarda özellikle düşük ateş, mide bulantısı ve makülopapüler döküntüyle seyreder. Erişkin kadınların %70 kadarında artrit ve eklem ağrıları görülebilir [79, 80, 87].

İnkübasyon süresi 14-21 gün arasındadır. Klinik olarak genelde kızamık olmak üzere diğer döküntülü hastalıklarla karışabilir. Hastalık belirtileri başlamadan önce bir iki gün süren hafif bir nezle görülür. Daha sonra kulak arkası, boyunda ve ensede lenf bezleri büyümektedir. Eritematöz makülopapüler döküntü yüzden başlayarak tüm vücuda yayılmaktadır. Döküntüler deri üzerinde tek tek olup kırmızı benekler şeklindedir ve üç günde iz bırakmadan genellikle kaybolmaktadır [79, 80]. Kızamıkçığın özel bir tedavisi yoktur. Ancak aşıyla önlenmektedir.

Daha az görülen komplikasyonlar olan trombositopeni ve ensefalit ise ölümcül olabilmektedir. Altı bin vakada bir görülebilen ensefalit, postenfeksiyöz tiptedir fakat varolan sınırlı sayıda patolojik veri demiyelinizasyona ait çok az veri sunmaktadır [88]. Japonya'da görülen bir salgında, ensefalit insidansı 1600 vakada bir olmuştur [67]. Ayrıca ilerleyici kızamıkçık panensefalitinin nadir ve geç bir sendromu olarak Guillain-Barré Sendromu da görüldüğü bildirilmiştir [89].

2.5.4.2. Konjenital Kızamıkçık

Kızamıkçık, fetal enfeksiyöz patolojiler içinde ilk tanınanıdır. Fetüsün bütün organları etkilendiğinden, KRS'nin uzun bir anomali listesi olması şaşırtıcı değildir. Hem organogenezisi kesintiye uğratmasıyla sonuçlanan teratojenik hem de karaciğer ve dalak gibi organları tutan enflamatuvar etkileri söz konusudur (Tablo 2) [89].

Tablo 2. Konjenital kızamıkçık sendromunun önemli klinik bulguları

<ul style="list-style-type: none"> • Katarakt • Retinit • Mikroftalmi • Glokom • Kohlear sağırlık • Santral işitme kaybı • Patent duktus arteryozis • Periferik pulmoner arter darlığı • Ensefalit 	<ul style="list-style-type: none"> • Zekâ geriliği • Otizm • İntrauterin büyüme geriliği • Hepatosplenomegali • Trombositopenik purpura • İnterstisyel pnömoni • Diyabet • Hipotirodizm • Mikrosefali
---	--

Gebelik boyunca enfeksiyonu geçirme zamanı fetal sonuçla ilgili olarak son derece önemlidir. Erken enfeksiyon ciddi göz hasarıyla sonuçlanmaya eğilimli iken gebeliğin ikinci yarısının sonlarında geçirilen enfeksiyon sağırlıkla son bulmaktadır. Gebeliğin ilk 12 haftası, annedeki kızamıkçık enfeksiyonu için en tehlikeli zamandır. Fetal hastalık insidansı sonraki dört hafta boyunca düşüş göstermektedir. 16-20. haftalarda komplikasyon olarak sadece sağırlık bildirilmiştir. Döllenme öncesi kızamıkçık nadiren fetal enfeksiyonla son bulmaktadır fakat döküntülerin son menstrüasyondan sonraki 12 gün içinde olmasının riskli olduğu gösterilmiştir [90].

Fetal kızamıkçık insidansına yönelik yapılan çalışmaların çoğunda annedeki kızamıkçık enfeksiyonuna, klinik olarak tanı konmaktadır. Eğer sadece virolojik olarak doğrulanmış maternal kızamıkçık enfeksiyonu dikkate alınırsa gebeliğin ilk trimestrinde fetüse geçiş oranı %80'in üzerinde görülmüştür [91]. Ayrıca diyabet ve tiroiditi de içeren çeşitli otoimmün sendromik hastalıklar, konjenital kızamıkçık enfeksiyonunun geç komplikasyonları olarak görülmektedir [92].

2.5.5. Tanı

Kızamıkçık hastalığının tanısı, laboratuvar incelemelerle konur. Yalnızca klinik görünüm temelinde tanı yaklaşımı günümüzde geçerli kabul edilmemektedir

[79, 93, 94]. Çalışmalar döküntülü hastalığın ayırıcı tanısı hedefiyle kızamık sürveyansına paralel yürütülür. Vakalardan virüsün, kültür veya PCR ile saptanması ya da serolojik testlerle akut enfeksiyonun saptanması mümkündür. Serolojik testler kızamıkçığa karşı mevcut popülasyonun bağışıklık durumunun taranması amacıyla da kullanılabilir. Rubella virüs enfeksiyonu sonrasında humoral ve hücrel bağışıklık meydana gelir. IgG ve IgM antikorları, enfeksiyonun ortalama 14-18. günlerinden itibaren döküntülerin ortaya çıkmasıyla aynı anda görülür. Kızamıkçık IgM antikorları hızla azalmakta ve iki ay sonra saptanamaz iken, IgG antikorları kalıcı olmaktadır. Özgül hücrel lenfosit yanıtı ise humoral yanıtın yaklaşık bir hafta sonra başlayıp ömür boyu devam etmektedir. Akut enfeksiyonun laboratuvar tanısında serolojik inceleme için en yaygın olarak ELISA testleri kullanılmaktadır. Akut faz örneğinin döküntünün başlamasından 5-7 gün sonrasında, 10. güne kadar alınması en doğru sonuçları vermektedir. Bu dönemde vakaların çoğu IgM pozitif bulunur. Akut enfeksiyonun tanısı amacıyla IgG antikorları incelenecekse birincisi, döküntüler başladığında alınmış olmak üzere, çift serum örneğinde titrelerin en az dört kat arttığının gösterilmiş olması gerekir. İkinci serum örneği 2-4 hafta sonra alınmalı ve ikisi eş zamanlı olarak test edilmelidir [79, 93]. Bir serum örneğinde IgG antikorlarının varlığı, aşıya veya geçirilmiş enfeksiyona bağlı bağışıklığın göstergesidir.

Kızamıkçık serolojisinde özellikle gebelerde, IgG avidite testlerinin önemi bulunmaktadır. IgG testleri enfeksiyonun yakın bir geçmişte ya da uzak bir geçmişte geçirilip geçirilmediğinin ayırt edilmesi için kullanılabilir. Düşük avidite yakında geçirilmiş enfeksiyonu gösterirken, yüksek avidite uzak bir geçmişte geçirilmiş enfeksiyonla ilişkili olmaktadır. Avidite testleri rutin testler değildir ve referans laboratuvarlarda yapılması kuvvetle önerilmektedir [93].

Rubella virüsü, kızamıkçık ve KKS (konjenital kızamıkçık sendromu) vakalarının boğaz, burun, kan, idrar ve BOS (beyin omurilik sıvısı) örneklerinden üretilir. Kızamıkçık olgularında virüs, boğaz sürüntüsünden döküntü başlamadan önceki haftadan itibaren ve döküntü başladıktan 2 hafta sonrasına kadar üretilir; kültürden izolasyon şansı, döküntü başlamadan önceki dönemde en yüksek düzeydedir. Ancak kültür için örneklerin döküntü başlar başlamaz alınması idealdir. Kanda ikinci günden itibaren, boğaz sürüntüsünde dördüncü günden itibaren

izolasyon şansının azaldığı da unutulmamalıdır. Kültür için ideal örnek, boğaz sürüntüsüdür ve mümkünse döküntü başladığı gün alınmalıdır [79, 93].

2.5.6. Tedavi

Kızamıkçığın özel bir tedavisi yoktur. Ateş, miyalji, artrit gibi belirtiler için semptomatik tedavi uygulanabilmektedir [95].

2.5.7. Korunma

2.5.7.1. Pasif Bağışıklanma Yoluyla Korunma

Özellikle kızamıkçıkla en çok karşılaşma riski olan çocuk servisi çalışanları ve doktorları işe başlamadan önce, bayanlar gebe kalmadan önce serumlarında kızamıkçık IgG antikor tayini yaptırmalı ve duyarlı olmaları hâlinde immünizasyon yapılmalıdır. Hastaneye yatan kızamıkçık tanılı hastaların yedi gün boyunca damlacık ve standart izolasyon önlemleri sağlanmalıdır. Konjenital kızamıkçık sendromu olan çocukların nazofarengeal ve idrar kültürleri kızamıkçık virüsü için negatif olmadıkça en az bir yaşına gelinceye kadar damlacık-temas izolasyon önlemleri sağlanmalıdır [81]. Hastalık genellikle hafif geçirildiğinden kızamıkçık virüsüyle temasta immünglobulin uygulanmasına genellikle ihtiyaç duyulmaz. Duyarlı gebelere temas durumunda immünglobulin önerilmiştir. Fakat semptomları baskılamasına rağmen, viremiyi ve fetal enfeksiyonu, dolayısıyla medikal abortusu önleyemediği görülmüştür. Yüksek titrede globulinle yapılmış bir çalışmada daha iyi sonuçlar vermiş olmakla birlikte; günümüzde hiperimmün gamaglobulin yapılmamaktadır [95].

2.5.7.2. Aktif Bağışıklama Yoluyla Korunma

Kızamıkçığa karşı “bir alt ünitesi inaktive” aşı üretilmiştir, bununla birlikte inaktive aşının bebekleri koruyabildiği şüphelidir Erişkin kadınların

immünizasyonunda yararlı olabileceği bildirilmiştir [85]. Çocuk doğurma yaşındaki tüm kadınlara serolojik rubella taraması önerilmelidir. Duyarlı kişiler gebelik öncesi ve sonrasında aşılmalıdır. Daha önce seropozitif olan kadınlar eğer gebeliklerinin ilk trimesterinde kızamıkçığa maruz kalırlarsa reenfeksiyon için tekrar aşılmalıdır [96].

Birçok canlı aşı suşu üretilmiş olmakla birlikte, Japonya hariç tüm dünyada en çok kullanılmakta olan aşı RA 27/3'tür. Bu aşı uygun immünojenisitesi, reenfeksiyona direnci sağlaması ve düşük yan etki oranı nedeniyle yaygın olarak kabul edilmiştir. Buna bağlı olarak da bugün elde olan bilgilerin çoğu RA 27/3 suşu ile ilgili olmuştur [97]. Kızamıkçık aşılması çoğu kez kızamık ve kabakulağı da içeren üçlü aşıyla birlikte olarak uygulanmaktadır (KKK). Üçlü aşının bir parçası olan kızamıkçık aşısına yanıt, tek olarak yapılan kızamıkçık aşısındaki yanıtla aynı orandadır [95]. ACIP, KKK aşılarının kombine yapılmasını önermektedir [81]. Ülkemizde kızamıkçık aşısı daha önceleri aşı programı kapsamında değilken 2006 yılı Temmuz ayından beri Sağlık Bakanlığı tarafından aşı takvimine eklenmiştir [98].

Kızamıkçık aşısıyla oluşan immün yanıt doğal enfeksiyon sonrası oluşan immün yanıtla kalite olarak benzer ancak daha düşük kantitededir. Aşıyla verilen canlı virüs, viremi ve farengeal salgılanma yapar ancak bulaştırıcı değildir. Yapılan çalışmalarda kızamıkçık aşısının %90-97 arasında koruyucu olduğu gözlenmiştir [85, 95]. İzlem çalışmaları tek dozun dahi ömür boyu etkili olabileceğini göstermiştir [81].

1991 yılında yayımlanan raporda, kızamıkçık aşısının yan etkisine bağlı akut artrit, kronik artrit, nöropati ve trombositopeni yapabileceği bildirilmiştir. Aşı sonrası bazen döküntü, lenfadenopati, ateş, boğaz ağrısı ve baş ağrısının olduğu hafif kızamıkçık görülebilir. Bu yan etkilerin insidansı yaşa bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bebeklerde neredeyse hiç görülmezken; kadınların %50'sinde görülebilmektedir [85]. Kızamıkçık aşısı, ateşli ya da ateşsiz hafif solunum yolu enfeksiyonu da yapabilir. Konjenital immün yetersizlikleri olanlara hiçbir zaman canlı virüs aşısı yapılmamalıdır. Sistemik immünsupresan ilaç alanlarda 3 ay beklenerek aşı yapılmalıdır. HIV ile enfekte çocuklara KKK aşısı içinde kızamıkçık aşısı uygulanmalıdır. Neomisinle anaflaktik reaksiyon geçirme öyküsü olanlarda bu antibiyotiği içeren kızamıkçık aşısı yapılmamalıdır. IgG almadan önceki 2 hafta içinde ya da IgG aldıktan sonraki 3 ayda aşı yapılması önerilmemektedir [85, 95].

Gebelik, kızamıkçık aşılması için kontrendikedir. Aşılanan kadınlar üç ay süreyle gebe kalmamalıdır. Aşılı iken gebe kalanlarda, fetüs için risk çok düşük olduğundan abortus zorunlu olmamaktadır [95].

2.6. Kabakulak

Kabakulak, parotis başta olmak üzere bir veya daha fazla tükürük bezinin şişmesiyle belirgin akut viral bir hastalıktır. Dünyanın her yerinde görülebilir. Aşılama programı uygulanmayan ülkelerde kabakulak genellikle 5-9 yaş grubunu etkileyen bir çocukluk çağı hastalığıdır. Çocuklarda aseptik menenjit ve sensörinöral sağırılığın, askeri personel arasında ise salgınların başta gelen nedenlerinden biridir [99, 100]. Ilıman iklimlerde özellikle kış sonunda ve bahar aylarında pik yapar. Aşılama programı uygulanan bölgelerde, mevsimsel fark olmadığı, sporadik vakaların ve salgınların yıl boyunca meydana geldiği bildirilmektedir [101, 102].

2.6.1. Etiyoloji

Kabakulak virüsü, başlıca çocuklarda ve adölesanlarda kabakulak enfeksiyonuna sebep olan Paramyxoviridae ailesindeki Rubulavirüs cinsine ait, zarflı, tek sarmallı bir RNA virüsüdür [103]. Bilinen tek hastalık kaynağı insanlardır [104]. Kabakulak oldukça bulaşıcıdır, bulaşma doğrudan temas, damlacık yayılımı ve kontamine eşyaların kullanılması sonucu olmaktadır [104, 105]. Kuluçka dönemi genellikle 15-24 gündür (ortalama 19 gün) [104]. Enfekte hastaların en çok bulaşıcı olduğu dönem, çoğunlukla klinik semptomların görülmesinden 1-2 gün öncesi ve birkaç gün sonrasındır. Virüs, klinik belirtilerin başlamasından 7 gün öncesine ve 9 gün sonrasına kadar tükürükten üretilebilir [106].

Üst solunum yolları mukozasında, virüsün inokülasyonu ve replikasyonu viremiye neden olur [105, 107]. Enfeksiyon solunum kanalında lokalize kalabildiği gibi diğer organlara da geçiş yapabilir. Parotisler en çok etkilenen organdır. Ancak

parotitis, kabakulak enfeksiyonu için öncelikli veya zorunlu bir adım olmamaktadır. MSS, idrar yolları ve genital organlar da zarar görebilmektedir [107].

2.6.2. Epidemiyoloji

Canlı-atenüe kabakulak aşısının 1967'de geliştirilmesinden önce kabakulağın; çoğunlukla 5-9 yaş arasında ortaya çıkan bir hastalık olduğu [108], aseptik menenjit ve sensoral işitme kaybının en önemli nedenlerinden biri olarak sayıldığı [109], her 2-5 yılda bir epidemilerle seyrettiği bilinmektedir [108]. Aşılamanın yaygınlaşmasıyla birlikte hastalığın insidansının büyük ölçüde azaldığı bildirilmiştir [110]. ABD'de 1968'de 185.691 kabakulak vakası bildirilmişken, bu sayı 2001 yılında 266'ya kadar düşmüştür [105]. Ancak immünizasyonun yapılmadığı ülkelerde insidansın yüksekliği devam etmektedir [110]. Kabakulak enfeksiyonu görülme sıklığı, cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık göstermemesine rağmen, erkeklerde komplikasyonların görülme sıklığı daha yüksektir [111].

Salgınlar genelde topluluklarda ve kapalı alanlarda görülür. Hastalık her mevsim görülebilmekle birlikte çoğunlukla ocak-mayıs ayları arasında endemik olarak ortaya çıkabilmektedir. Virüs daha çok endemilere neden olsa da nadiren 7-8 yılda bir epidemik riski taşır. Bu durum özellikle yurtlar, yatılı okullar ve ordu kampları gibi kalabalık yerlerde görülebilir [112, 113].

2.6.3. Patogenez

Direkt temas ya da damlacık enfeksiyonuyla kişilere, ağız ve burun yoluyla giren virüs, inkübasyon periyodu boyunca üst solunum yolu epitelinde çoğalıp lenf bezlerine ve sonrada kana geçer (primer viremi). Virüs kan yoluyla parotis bezi ve meninksler gibi organlara yayılmaktadır. Bu alanlarda replikasyon sonrası ikinci yayılım (sekonder viremi) gelişir ve diğer organların tutulumuyla son bulur [114, 115].

Virüsün ilk replikasyon bölgesi bilinmemektedir. Virüsün inkübasyon döneminde üst solunum yolu epitelinde, tükürük bezlerinde veya lenf nodüllerinde çoğalıp kan akışına karışıp geçici viremiye sebep olduğu düşünülmektedir. Bu viremi sonucu virüs, tükürük bezleri, testis ve merkezi sinir sistemi gibi hedef organlara yerleşip hastalığın klinik bulgularını oluşturur [112, 116]. Hedef organlarda virüsün replikasyonundan sonra ikinci bir viremi fazı olabilir [115, 117]. Ödemle birlikte interstisyel dokunun iltihabi reaksiyonunda, glandüler hücreler düşük de olsa bulunabilir. Enfekte hücre kültürlerinde nadiren görülen multinükleer hücreler, intrasitoplazmik eozinofilik inklüzyonlar ve sinsityo oluşumu in vivo şartlarda görülemez [112].

Parotitiste olduğu gibi orşitte de mononükleer hücre infiltrasyonu, diffüz interstisyel ödem ve nadiren de polimorfonükleer hücrelerin yayılımı görülebilir. Tunika albugineaada ödeme bağlı basınç yükselmesi sonucu vasküler beslenme bozulup mikro enfarktlar gelişebilir [112, 116]. Testiküler tübüllerin epitelinde nekroz oluşup tübüller nekrotik alanı doldurabilir. Bu olaya interstisyumda hemorajik eşlik edebilir [116]. Kabakulak ensefaliti sıklıkla postenfeksiyöz ensefalit olarak bilinmektedir. Perivenöz demiyelinizasyon, perivasküler bölgede mononükleer hücrelerin toplanması ve nöronları rölatif olarak daraltan jeneralize mikroglial hücre artışı olmaktadır. Demiyelinizasyon gelişmeden nörolizis olursa bu primer kabakulak ensefaliti olarak kabul edilmektedir [112]. Virüsün merkezi sinir sistemi dokusunu direkt olarak invaze ettiği tahmin ediliyor [118]. Boyd (1995) böbreklerde meydana gelen viral replikasyon sonucu veya virüsün kandan idrara direkt geçmesiyle geçici subklinik böbrek enfeksiyonu görülebileceğini bildirmiştir [41].

2.6.4. Klinik

Kabakulak inkübasyon süresi, ortalama 2-4 hafta olup bu süre ortalama 16-18. günler arasındadır [114, 115]. Prodromal dönemde görülen semptomlar genellikle nonspesifiktir. Bu dönemde iştahsızlık, hâlsizlik, miyalji, subfebril ateş, baş ağrısı semptomları görülebilmektedir [112, 113, 116]. Prodrom döneminden birkaç gün sonra hastalığın klasik belirtisi olan parotis bezinin tek veya çift taraflı büyümesi görülür. Hasta, ilk etapta kulak ağrısından şikâyet eder ve parotis

palpasyonla ağırlı olmaktadır [112, 113]. Parotis bir ile üç gün içinde büyür. Ağrı şişikâyeti en fazla hızlı büyüme döneminde olmaktadır [112, 114]. Hastalığın ilk üç gününde hastanın vücut ısısı normalden 41°C'ye kadar değişkenlik gösterebilir. Ateş bir ile altı gün içinde düşer ve ateş parotis bezindeki şişlik kaybolmadan önce normal seviyesine iner [112, 114]. Kabakulakta, parotis şişliği nedeniyle çenenin açısı kapanır, kulak memesi dışa ve yukarıya kayar. Parotis bezi tutulumuna bağlı trismus oluşabilir. Hasta konuşmakta ve çiğnemekte zorluk çeker. Semptomlar şişlik en üst seviyesine ulaştıktan sonra azalmaya başlar. Vakaların %25'inde parotitis tek taraflı olmasına rağmen, tutulum genelde çift taraflı olmaktadır. Bir glanddaki şişlik birkaç gün içinde karşı tarafa da geçer. Vakaların yaklaşık %10'unda submandibular ve sublingual tükürük bezleri de tutulur fakat bu bezlerde parotis tutulumu olmadan büyüme genelde görülmez. Erken dönemlerde submandibular bezi çevreleyen ödem mandibula üzerinden yanağa ve aşağıda boyuna ilerleyebilir. Submandibular kabakulak oluşursa bunu servikal adenitten klinik olarak ayırmak zorlaşır [113, 114].

Kabakulak enfeksiyonunda farklı klinikler oluşabilir. Lokal salgı bezlerinin şişkinliği ve hassasiyeti bazen hastalığın tek bulgusudur. Ateş, konstitüsyonel semptomlar olmayabilir. Kanalların ağızlarında genellikle enflamasyona bağlı değişiklikler görülür. Stensen (parotis) ve Wharton (submandibular) kanallarının ağızları genellikle eritematoz ve ödemli olarak görülür. Tükürük bezlerinin büyümesinin lenfatik drenajı engellemesi sebebiyle yaygın tükürük bezi tutulumu presternal alanda ödem oluşturabilir. Primer kabakulak virüsü enfeksiyonlarının yaklaşık %30-40'ı subklinik olmaktadır. Bundan dolayı aşı ya da parotitis hikâyesi olmayan kişilerde de antikor pozitifliği bulunabilir [114, 119].

Kabakulak virüsü, parotis bezinin büyümesinin tek sebebi değildir. *Coxsackie*, *echovirus*, parainfluenza tip 1 ve tip 3, *herpes simplex*, influenza A gibi virüsler de parotis bezi büyümesine yol açabilen diğer nedenlerdir [120]. Kabakulak enfeksiyonu veya aşısından sonra kişilerde kalıcı bağışıklık oluşur. Bu nedenle enfeksiyon veya aşılama öyküsü olan kişilerde görülen parotitis olgularında bu virüsler de akla gelmelidir [113, 120]. Tablo 3'te kabakulak enfeksiyonunun yaygın klinik belirtileri özetlenmiştir [112]

Tablo 3. Kabakulak enfeksiyonunun yaygın klinik belirtileri

Belirtiler	İnsidans %
Glandüler	
Parotitis	60-70
Submandibular ya da sublingual bez tutulumu	10
Epididimoorşit (bilateral tutulum 1/6)	20-30 (puberte sonrası)
Ooforit	5 (puberte sonrası)
Nöronal	
BOS'da pleositoz	50
Menenjit	1-10
Ensefalit	0,1
Geçici sağırlık	4
Diğer	
EKG bozukluğu	5-15
Böbrek fonksiyonlarında hafif bozulma	>60
Pankreatit	1

2.6.5. Tanı

Kabakulak geçiren kişilerle temas öyküsüyle, ateşi takiben parotis bezlerinin bir veya iki taraflı şişmesi ve ağrılı olması tanı koymak için yeterlidir. Fakat parotitisin görülmediği menenjit veya orşitle seyreden vakalarda tanı koymak zordur. Bu vakalarda kabakulak enfeksiyonu akla gelmeli, laboratuvar yöntemleri kullanılarak tanı kesinleştirilmelidir [121].

Aşı kullanımı öncesinde tanı için klinik bulgular yeterli sayılırken, rutin aşı kullanımının başlamasından sonra doğrulayıcı laboratuvar yöntemlerinin uygulanması belirtilmektedir. Kabakulağın kesin tanısı virüs izolasyonu veya serolojik testlerle sağlanır. Virüs tükürük sıvısından, Stensen kanalı etrafından alınan sürüntüden, idrardan, MSS tutulumu varsa BOS'tan ve kandan alınan örneklerden

izole edilebilir [112]. Tükürükten virüsün izole edilmesi, parotitisin ortaya çıkışından 6 gün öncesi ve 24 gün sonrasında ancak sağlanabilir [113, 114]. Virüs, MSS (merkezi sinir sistemi) tutulumu olan hastaların BOS'tan, hastalığın altıncı gününe kadar üretilebilir. Hastalığın ilk beş günündeki idrar örneklerinin 3/4'ünde virüs üretilebilmiştir [112].

Hücre kültürleri inkübasyonun ilk haftasında her gün, daha sonraki dönemlerde ise üç günde bir incelenmelidir. Kültürde hücre yüzeyinde viral hemaglutininlerin belirmesi, sinsityal dev hücrelerin oluşumu, eozinofilik sitoplazmik inklüzyonların medya gelmesi tanıyı destekler [113].

Kabakulak virüsüne karşı oluşan antikorların araştırılması için birçok test kullanılmaktadır. ELISA yöntemi, nötralizasyon testinden daha hassas ve çok az miktarda serumla yapılabildiği için günümüzde kabakulak IgG ve IgM araştırılmasında seçilen temel yöntemdir.

2.6.6. Tedavi

Kabakulak enfeksiyonu için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Kabakulak parotitisinde semptomatik ve destekleyici tedavi yapılır. Asetaminofen veya aspirin gibi analjezik, antipiretik ilaçlar uygulanır. Lokal olarak ılık veya soğuk havlu uygulamayla ağrı hafifletilebilir. Sekresyonu arttırıcı gıdalardan kaçınılmalı, yumuşak ve sulu gıdaların tüketilmesi tercih edilmelidir [112]. Orşit tedavisi semptomatiktir. Kontrol gruplu çalışmalarda etkisi tam olarak belirlenememesine rağmen steroid, çoğu hastada ateş, testiküler ağrı ve ödemi azaltmış olup kendilerini daha iyi hissetmelerini sağlamıştır. Yapılan bir çalışmada, çift taraflı kabakulak orşitinden sonra gelişen testiküler atrofi ve sterilitiyi önlemede dört hastaya interferon α -2b, 3x10 milyon IU/gün dozunda yedi gün boyunca uygulanmış ve 2-4 gün içinde kabakulak orşitinin semptomları kaybolmuştur. Tedavi öncesinde 3/4 hastada görülen oligospermi tedaviden sonra 2-4 ay içerisinde normalleşmiştir [112].

2.6.7. Korunma

Kabakulak, aşıyla önlenabilir viral bir hastalıktır. Kabakulak aşısı canlı, atenüe aşıdır. Aşı kabakulak virüsünün *Jeryl-Lynn* suşunu içermekte olup uygulamada “kızamık-kabakulak-kızamıkçık (MMR)” aşısının bir bileşenidir. Yeterli bağışıklık için iki doz MMR aşısı (ilk doz 12. ayda ve ikinci doz 4-6 yaşta, ilkokula girişte) yapılmaktadır. Ülkemizde MMR aşısı 2006 yılından beri ulusal bağışıklama programı kapsamında yapılmaktadır [122]. Yapılan klinik çalışmalar MMR aşısı için %95 koruyucu etkinlik bildirmiştir ve uzun süreli bağışıklık geliştirmektedir. Ancak kabakulak salgınlarına dayalı bazı araştırmalarda aşının tek doz için ortalama %78 (%49-91) ve iki doz için ortalama %88 (%66-95)'le daha düşük etkinlik oranları olduğunu saptamıştır [99, 123]. Aşılamayla kabakulak insidansı azaltılmıştır ancak yüksek aşılama oranlarının olduğu toplumlarda dahi muhtemelen aşı başarısızlığına bağlı kabakulak salgınları (belirli bir bölgede ve sürede ≥ 3 vaka) görülmektedir [123]. Kabakulak vakaları parotis şişliğinin başlamasından sonraki beş gün boyunca izole edilmelidirler.

3. OLGULAR VE YÖNTEM

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının 2015 tarih ve 10 No.lu etik kurul kararıyla kabul edilmiş olup İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi öğrencileri arasında anti-HBs, hepatit A IgG, kızamıkçık IgG, kabakulak IgG antikor düzeylerinin belirlenebilmesi amacıyla planlanan kesitsel ve tanımlayıcı epidemiyolojik tipte bir araştırmadır. Çalışmaya toplam 460 tıp fakültesi öğrencisi dâhil edilmiştir.

Çalışmanın başlangıcında tıp fakültesi öğrencileri çalıştıkları birimlerde ve sınıflarında ziyaret edilerek öncelikle çalışma hakkında bilgilendirilmiştir. Çalışmanın bütün öğrencileri yansıtabilmesi için tüm tıp fakültesi öğrencilerine ulaşılmaya çalışılmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden öğrencilere bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatılmış (Ek 1) ve yüz yüze görüşme yöntemiyle bir anket uygulanmıştır (Ek 2). Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen öğrenciler çalışmaya alınmamıştır. Anket İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesinde öncelikle 40 kişilik bir grupta denenmiş ve son şekli verilmiştir.

Anket sorularıyla kişilerin demografik özelliklerinin yanı sıra, hepatit A, hepatit B, kabakulak, kızamıkçık hastalıklarını geçirme durumları ve aşı durumları sorgulanmıştır. Bu sorularla yaş, cinsiyet, telefon, T.C. (Türkiye Cumhuriyeti) kimlik numarası, en fazla yaşanılmış şehir, ilgili hastalığı geçirme öyküsü, ilgili hastalık için aşılanma durumu ve ilgili hastalıklarla ilgili daha önce bakılmışsa antikor düzeyleri sorgulanmıştır. Daha sonra tüm olgulardan 5'er ml, 1 biyokimya tüpü içerisine kan örneği alınmıştır. Alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve çalışma gününe kadar -20°C'de saklanmıştır.

Alınan serum örnekleri İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi laboratuvarında, üretici firma Novatec ve Abbott önerileri doğrultusunda ELISA yöntemiyle çalışılmıştır. Kullanılan ELISA kitlerinin özellikleri Tablo 4'te verilmiştir. Alınan örneklerde, anti-HBs ve hepatit A, kızamıkçık, kabakulak antikor (IgG) düzeyleri belirlenmiştir.

Üretici firma önerileri doğrultusunda hepatit A ve kabakulak antikorları kalitatif, hepatit B ve kızamıkçık antikorları ise kantitatif (IU/ml) olarak çalışılmıştır. Hepatit A ve kabakulak antikorları kit içeriğinde belirtilen *cut off* değerine göre yüksek olan sonuçlar pozitif, düşük olan sonuçlar ise negatif olarak değerlendirilmiştir. Hepatit B antikor düzeyi 10 mIU/ml ve üstü saptananlar pozitif, 10 mIU/ml altı saptananlar ise negatif kabul edilmiştir. Hepatit A antikor düzeyi >1 S/CO saptananlar pozitif, $=<1$ S/CO saptananlar negatif kabul edilmiştir. Kabakulak antikor düzeyi $>1,1$ S/CO üzeri pozitif, $=<1,1$ saptananlar negatif olarak kabul edilmiştir. Kızamıkçık antikor düzeyleri ise 10 IU/ml'den yüksek saptananlar pozitif, 5-10 IU/ml arasında saptananlar şüpheli, 5 IU/ml altında saptananlar ise negatif şeklinde değerlendirilmiştir. Şüpheli gelen kızamıkçık antikor düzeyleri tekrar çalışılmıştır.

Tablo 4. Kit özellikleri

Kitin adı	Kullanılan Yöntem	Testin süresi	Saptama aralığı	Örnek miktarı	Duyarlılık (Sensitivite)	Özgüllük (Spesifite)
Anti-HBs	ELISA	135 dk.	Kantitatif	150 µl	%87,4	%98,07
HAV IgG	ELISA	135 dk.	Kalitatif	150 µl	$>%98$	$>%99,17$
Rubella IgG	ELISA	135 dk.	Kantitatif	150 µl	%98,4	%99
Kabakulak IgG	ELISA	135 dk.	Kalitatif	100 µl	%87,5	$>%95$

3.1. İstatistik Özellikleri

Çalışmamızdaki veriler sayı ve yüzdeyle verildi. Hastalık değişkeniyle, cinsiyet değişkeni arasında ilişki olup olmadığı Pearson chi-square ve Yates's continuity correction testleriyle incelendi. $p<0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS STATİSTİCS 22,0 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya, Eylül 2014-Mayıs 2016 tarihleri arasında, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesinde okumakta olan toplam 460 öğrenci dâhil edilmiştir. Çalışmaya katılan kişilerin 234'ü (%50,9) erkek, 226'sı (%49,1) kız olup yaş ortalaması 21, 29 (18-25) olarak saptanmıştır. Olgular tıp fakültesinde eğitim gören hazırlık, 1. , 2. , 3. , 4. , 5. ve 6. sınıf öğrencileridir.

Katılımcıların cinsiyeti, yaşı, çocukluğunu geçirdiği yer, çocukluk döneminde aşıyla önlenebilir hastalık geçirme ve çocukluk döneminde aşılınmalarına ait bilgi durumları değerlendirilerek tablolarla gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan kişiler incelendiğinde, 226'sı (%49,1) kız, 234'ü (%50,9) erkek olarak tespit edilmiştir. (Tablo 5)

Tablo 5. Tıp öğrencilerinin cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Sayı	%
Kız	226	49,1
Erkek	234	50,9
Toplam	460	100

Çalışma sonucu aşıyla önlenebilir hastalıklara karşı bağışık olmama oranı, en fazla 215 (%46,8) kişiyle hepatit A'da görülmüş, Hepatit B'de 63 (%13) kişinin, kabakulakta 50 (%11,1) kişinin, kızamıkçıkta 15 (%3,3) kişinin bağışıklığının olmadığı tespit edilmiştir. (Tablo 6)

Tablo 6. Tıp öğrencilerinin serolojik test sonuçları

Hastalık	Bağışıklık Pozitif n (%)	Bağışıklık Negatif n (%)
Hepatit A	244 (53,2)	215 (46,8)
Hepatit B	397 (86,3)	63 (13)
Kızamıkçık	444 (96,7)	15 (3,3)
Kabakulak	402 (88,9)	50 (11,1)

Çalışmaya katılan kız öğrenciler arasında aşıyla önlenebilir hastalıklara karşı bağışık olmama oranı, en fazla 119 (%52,7) kişiyle hepatit A'da görülmüş; kabakulakta 25 (%11,3) kişinin, hepatit B'de 14 (%6,2) kişinin, kızamıkçıkta 5 (%2,2) kişinin bağışıklığının olmadığı tespit edilmiştir. (Tablo 7)

Tablo 7. Kız öğrencilerin serolojik test sonuçları

Hastalık	Bağışıklık Pozitif n (%)	Bağışıklık Negatif n (%)
Hepatit A	107 (47,3)	119 (52,7)
Hepatit B	212 (93,8)	14 (6,2)
Kızamıkçık	221 (97,8)	5 (2,2)
Kabakulak	197 (88,7)	25 (11,3)

Çalışmaya katılan erkek öğrenciler arasında aşıyla önlenebilir hastalıklara karşı bağışık olmama, en fazla 96 (%41,2) kişiyle hepatit A'da görülmüş; hepatit B'de 49 (%20,9) kişide, kabakulakta 25 (%10,9) kişide, kızamıkçıkta 10 (%4,3) kişide aynı durum saptanmıştır. (Tablo 8)

Tablo 8. Erkek öğrencilerin serolojik test sonuçları

Hastalık	Bağışıklık	Bağışıklık
	Pozitif n (%)	Negatif n (%)
Hepatit A	137 (58,8)	96 (41,2)
Hepatit B	185 (79,1)	49 (20,9)
Kızamıkçık	223 (95,7)	10 (4,3)
Kabakulak	205 (89,1)	25 (10,9)

Cinsiyetin bağışıklanma üzerindeki etkileri incelendiğinde;

Hepatit A seropozitifliğinin kızlarda %47,3, erkeklerde %58,8 oranında olduğu, erkeklerde kızlara oranla seropozitifliğin yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,015$).

Hepatit B seropozitifliğinin kızlarda %93,8, erkeklerde %79,1 oranında olduğu, kızlarda erkeklere oranla seropozitifliğin yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$).

Kızamıkçık seropozitifliğinin kızlarda %97,8, erkeklerde %95,7 oranında olduğu, erkeklerde kızlara oranla seropozitifliğin benzer olduğu ve çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı ($p=0,322$)

Kabakulak seropozitifliğinin kızlarda %88,7, erkeklerde %89,1 oranında olduğu, erkeklerde kızlara oranla seropozitifliğin benzer olduğu tespit edilmiş olup çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı (p=0,999)

Kız ve erkek öğrenciler kıyaslandığında, hepatit A'nın iki grupta da en yüksek oranda seronegatif olduğu görüldü. Erkeklerde hepatit B, kızlarda ise kabakulak seronegatifliğinin daha yüksek olduğu saptandı. İki grupta da en az seronegatifliğin kabakulakta olduğu tespit edildi.

Çalışmaya katılan öğrenciler, 18-25 yaş arasında olup ortalama yaş 21,29'dur. Katılımcılar arasında en yüksek yaş grubu 21 (%19,1)'dir. Hepatit A'da en yüksek seronegatiflik 18 yaş grubunda %57,9 oranında, hepatit B'de en yüksek 25 yaş grubunda %23,1 oranında, kızamıkçıkta en yüksek 25 yaş grubunda %7,7 oranında, kabakulakta en yüksek 18 yaş grubunda %15,8 oranında saptanmıştır. (Tablo 9)

Tablo 9. Çalışmaya katılan öğrencilerin yaş dağılımı

Yaş	HAV IgG		Anti-HBs		Rubella IgG		Kabakulak IgG		Toplam	
	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif		
18	n	11	8	4	15	1	18	3	16	19
	%	57,9	42,1	21,1	78,9	5,3	94,7	15,8	84,2	
19	n	43	29	11	61	1	71	9	63	72
	%	59,7	40,3	15,3	84,7	1,4	98,6	12,5	87,5	
20	n	39	41	12	68	3	77	11	69	80
	%	48,8	51,3	15,0	85,0	3,8	96,3	13,8	86,3	
21	n	40	48	12	76	1	87	12	76	88
	%	45,5	54,5	13,6	86,4	1,1	98,9	13,6	86,4	
22	n	21	39	3	57	4	56	6	53	60
	%	35,0	65,0	5,0	95,0	6,7	93,3	10,2	89,8	
23	n	36	45	11	71	1	81	6	70	82
	%	44,4	55,6	13,4	86,6	1,2	98,8	7,9	92,1	
24	n	21	25	7	39	3	42	3	42	46
	%	45,7	54,3	15,2	84,8	6,7	93,3	6,7	93,3	
25	n	4	9	3	10	1	12	0	13	13
	%	30,8	69,2	23,1	76,9	7,7	92,3	0	100,0	

Çalışmamızda, yaşadığı yeri yurt içi olarak gösteren öğrencileri yedi bölgede, yurt dışı olarak gösteren öğrencileri bir bölgede olmak üzere toplam sekiz bölgeye ayırarak inceledik. Katılımcıların çeşitliliği ve bazı şehirlerden aldığımız kişi sayısının az olması nedeniyle bölgesel olarak incelemenin çalışma açısından daha uygun olacağını düşündük. Çalışmaya katılan ve bölgelere göre kategorize edilen öğrenciler arasında en yüksek sayının 216 (%46,9) kişiyle Doğu Anadolu Bölgesi'nden olduğu saptanmış; bölgeler arasında en yüksek hepatit A seronegatifliğinin %75 oranıyla Ege Bölgesi'nde, en yüksek hepatit B seronegatifliğinin %63,2 oranıyla yurt dışında olduğu tespit edilmiştir. Kızamıkçıkta en yüksek seronegatiflik %16,7 oranıyla yurt dışında yaşayan öğrenciler arasında, kabakulakta en yüksek seronegatiflik %18,2 oranıyla Karadeniz Bölgesi'nde yaşayan öğrenciler arasında tespit edilmiştir. (Tablo 10)

Tablo 10. Bölgelere göre bağışıklanma oranları

BÖLGELERE GÖRE DAĞILIM		Doğu Anadolu		Güneydoğu Anadolu		İç Anadolu		Akdeniz		Karadeniz		Ege		Marmara		Yurt dışı	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Anti-HBs	Negatif	18	8,8	17	19,3	1	2,4	4	7,7	0	0	0	0	4	16,7	19	63,3
	Pozitif	188	91,2	71	80,7	40	97,6	48	92,3	11	100	8	100	20	83,3	11	36,7
HAV IgG	Negatif	114	55,6	13	14,8	20	48,8	28	53,8	7	63,6	2	25	18	75	13	43,3
	Pozitif	91	44,4	75	85,2	21	51,2	24	46,2	4	36,4	6	75	6	25	17	56,7
Kabakulak IgG	Negatif	24	12,1	6	6,8	4	10	5	9,6	2	18,2	2	25	2	8,3	5	16,7
	Pozitif	175	87,9	82	93,2	36	90	47	90,4	9	81,8	6	75	22	91,7	25	83,3
Kızamıkçık IgG	Negatif	2	1	4	4,6	1	2,4	3	5,8	0	0	0	0,0	0	0,0	5	16,7
	Pozitif	204	99	84	95,4	40	97,6	49	94,2	11	100	8	100	23	100	25	83,3

Yapılan anket sonuçları değerlendirildiğinde, katılımcıların hastalık geçirme öyküsüne göre klinik olarak en fazla kabakulak (%36,7), daha sonra sırasıyla kızamıkçık (%24,4), hepatit A (%9,8) ve hepatit B (%1,1) geçirdiklerinin öyküsünü verdikleri görülmüştür. (Tablo 11)

Tablo 11. Aşıyla önlenebilir hastalık geçirme öyküsü

Hastalık	Evet n (%)	Hayır n (%)	Bilmiyor n (%)	Toplam n (%)
Hepatit A	45 (9,8)	234 (50,9)	181 (39,3)	460 (100)
Hepatit B	5 (1,1)	393 (85,4)	62 (13,5)	460 (100)
Kızamıkçık	112 (24,4)	134 (29,1)	214 (46,5)	460 (100)
Kabakulak	169 (36,7)	115 (25)	176 (38,3)	460 (100)

Çalışma grubunun anketle aşılara ait bilgi durumları değerlendirildiğinde, katılımcıların yapılan aşılarından en çok hepatit B aşısı (%62,9) yaptırdıkları, daha sonra sırasıyla hepatit A (%7), kızamıkçık (%5,2), kabakulak (%3,5) aşılarını yaptırdıkları saptanmıştır. Mevcut durumda, hepatit B dışında diğer aşılanma oranlarının çok düşük olduğu tespit edilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Aşılanma oranlarına ait bilgi durumları

Hastalık	Evet n (%)	Hayır n (%)	Bilmiyor n (%)	Toplam n (%)
Hepatit A	32 (7)	303 (65,9)	125 (27,1)	460 (100)
Hepatit B	289 (62,9)	66 (14,3)	105 (22,8)	460 (100)
Kızamıkçık	24 (5,2)	276 (60)	160 (34,8)	460 (100)
Kabakulak	16 (3,5)	286 (62,2)	158 (34,3)	460 (100)

Anket verilerine göre aşı olmuş veya hastalık geçirmiş katılımcıların bakılan antikor düzeyine göre bağışıklanma durumu Tablo 13'te belirtilmiştir. Bu tabloya göre; Hepatit A'da toplam 76 olgu aşı veya hastalığı geçirdiğini belirtmiştir. Bu olgulardan 65 (%85,5) kişide çalışmamız sonucunda seropozitiflik saptanmış; hepatit B'de toplam 294 olgu, aşı veya hastalığı geçirdiğini belirtmiş, bu olgulardan 269 (%91,5) kişide araştırmamız sonucunda seropozitiflik saptanmıştır.

Kızamıkçıkta toplam 131 olgu aşı veya hastalığı geçirdiğini belirtmiş; bu olgulardan 130 (%99,2) kişide araştırmamız sonucunda seropozitiflik tespit edilmiştir.

Kabakulakta toplam 171 olgu aşı veya hastalığı geçirdiğini belirtmiş; bu olgulardan 166 (%97) kişide çalışmamız sonucunda seropozitiflik saptanmıştır.

Tablo 13. Ankete göre hepatit A, hepatit B, kızamıkçık ve kabakulak aşı veya hastalığı geçirmiş kişilerde bağışıklanma durumu

	Pozitif n (%)	Negatif n (%)	Toplam n (%)
Hepatit A	65 (85,5)	11 (14,5)	76 (100)
Hepatit B	269 (91,5)	25 (8,5)	294 (100)
Kızamıkçık	130 (99,2)	1 (0,8)	131 (100)
Kabakulak	166 (97)	5 (3)	171 (100)

5. TARTIŞMA

Sağlık çalışanları hastalarla doğrudan temas (solunum sekresyonları, kan-vücut sıvıları) ve dolaylı temas (damlacıkla bulaş, araçla bulaş, vektörle bulaş) nedeniyle toplum geneline göre birçok enfeksiyon hastalıkları açısından daha fazla risk altındadırlar. Diğer taraftan hastane ortamından ve toplumdan kazandıkları enfeksiyonları diğer hastalara, sağlık çalışanlarına ve kendi aile bireylerine taşıyabilmektedirler.

Ayrıca sağlık personellerine iş ortamlarında bulaşan enfeksiyonlar; diğer hastalar, diğer sağlık çalışanları, aile bireyleri ve toplum için de risk oluşturmaktadır. Bu nedenle sağlık personelinin immünizasyonu bulaşıcı hastalıkların kontrolü noktasında da ayrı bir önem taşımaktadır [1].

Bu çalışmada, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesinde eğitim görmekte olan 460 tıp öğrencisinde; Anti-HBs, HAV IgG, Rubella IgG ve Kabakulak IgG düzeyleri çalışılmış ve karşılaştırmalar yapılmıştır.

Hepatit A seroprevalansı ülkelerin gelişmişlik düzeyi, hijyen koşulları gibi çeşitli faktörlerle ilişkili olarak ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Afrika ülkeleri yüksek düzey endemik iken, Latin Amerika ülkeleri, İran, Brezilya ve Türkiye orta düzey endemik ülkeler arasında yer almaktadır. Japonya, Çin, Kanada ve Avrupa ülkelerinde ise hepatit A insidansı düşüktür [124]. Türkiye’de HAV seroprevalansının coğrafik bölge, yaş ve sosyoekonomik durumla bağlantılı olarak önemli farklılıklar gösterdiği yapılan çalışmalarla desteklenmektedir. Ülkemiz %8-88 arasında saptanan prevalans verileriyle orta endemikite grubunda bulunmaktadır [125].

Epidemiyolojik veri oluşturmak ve koruyucu önlemleri belirleyebilmek için, tüm dünyada sağlık personelinde hepatit A enfeksiyonu seroprevalansına ilişkin çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yurt içi ve yurt dışı veriler tarafımızca değerlendirilmiştir.

Kore’de 2013 yılında, ortalama yaşın 28 olduğu 324 tıp fakültesi öğrencisinde yapılan bir çalışmada, hepatit A seropozitifliği %11,4 olarak saptanmıştır [126]. Kore’de 2008 yılında yapılan ortalama yaşın 28 olduğu başka bir çalışmada ise 4 hastaneden 3.696 sağlık personelinin serumlarında anti-HAV IgG antikoru

araştırılmış; 25-29 yaşları arasında seropozitiflik %14,7, 30-34 yaş grubunda %41,8, 35-39 yaş grubunda %75,5 olarak saptanmıştır. Yaşla beraber seropozitifliğin anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir. Personeli aşılama öncesi antikor tarama testlerinin yapılıp yapılmaması yönünde verilen kararın yaşa bağlı olduğu belirtilmektedir. Otuz yaşından küçük olan sağlık personeli için, tamamına aşı yapılmasının uygun olabileceği ve 30-39 yaşları arasındaki personelin de öncelikle antikorlarına bakılması, duyarlı olan grubun aşılama önerilmiştir [127].

İspanya’da 2008 yılında ortalama yaşın 20 olduğu hemşirelik birinci sınıf öğrencilerinde yapılan çalışmada anti-HAV IgG seropozitifliği %11,1 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada seropozitifliğin yaşla doğru orantılı olarak arttığı, 25 yaş üzeri grupta seropozitifliğin %37,5 olarak saptandığı bildirilmiştir [128]. İsrail’de 2003 yılında ortalama yaşın 42 olduğu doktorlar arasında yapılan bir araştırma sonucunda, anti-HAV IgG seropozitifliği hastane içinde çalışan doktorlarda %48,5, hastane dışında görev yapan doktorlarda %69,5 olarak saptanmıştır [129]. Almanya’da 2.293 sağlık personelinin katılımıyla 1992’de gerçekleştirilen geniş çaplı bir çalışmada 30 yaş altındaki sağlık personelinde anti-HAV IgG seropozitifliği %57 olarak tespit edilmiştir [130]. Polonya’da 2003 yılında sağlık çalışanları arasında yapılan ve ortalama yaşın 39 olduğu bir çalışmada anti-HAV IgG seropozitifliği 40 yaş üzeri grupta %88,6, 40 yaş altı grupta %59,2 olarak saptanmıştır [131].

Yurt içinde yapılan çalışmalarda değişik veriler mevcuttur. Ersöz ve arkadaşlarının [132] 2006 yılında yaş ortalaması 28 olan 634 sağlık çalışanı üzerinde yaptığı çalışmada, HAV seropozitifliği %88,7 olarak bulunmuştur. Öncü ve arkadaşlarının [133] 2004 yılında sağlık çalışanlarında yaptığı bir çalışmada, yaş ortalaması 29 olan hemşirelerde HAV seropozitifliği %92,2 ve yaş ortalaması 18 olan hemşirelik öğrencilerinde %57,5 olarak bulunmuştur. Korkmaz ve arkadaşlarının [134] 2013 yılında yaptıkları ortalama yaşın 35 olduğu çalışmada, 152 sağlık personelinde HAV IgG çalışılmış ve %71,7 oranında seropozitiflik saptanmıştır. 2012’de Çetinkol ve arkadaşlarının [135] yaş ortalaması 17 olan 200 sağlık meslek lisesi öğrencisi üzerinde yaptıkları çalışmada ise %39,5 oranında seropozitiflik saptanmıştır.

Çalışmamızda HAV IgG seropozitifliği %53,2 olarak tespit edilmiş ve bu oran orta endemite ülke verilerine uymaktadır. Bu sonuç ülkemizde ileri yaşlarda yapılmış sağlık personelinin kapsayan diğer çalışmalarda HAV seropozitiflik oranlarından daha düşüktür [132, 134, 136]. Yaş ilerledikçe seropozitiflik artmaktadır. Ancak bu çalışmalar yaş ortalaması daha yüksek katılımcılar arasında yapılmıştır. Bizim çalışmamızın yaş ortalaması 21 olup 18 ve 25 yaş arası grubu kapsamaktadır. Hepatit A ile ilgili sonuçlarımızın, yurt içi ve yurt dışı yaş ortalamasıyla uyumlu çalışmalarla incelenmesi daha uygundur. Tablo 14'te belirttiğimiz yaş ortalaması 17-30 arası olan araştırmaları özetlersek;

Öncü ve arkadaşlarının [133] 2004 yılında Mersin Üniversitesi sağlık çalışanları üzerinde yaptığı bir çalışmada, yaş ortalaması 29 olan hemşirelerde HAV seropozitifliği %92,2 ve yaş ortalaması 18 olan hemşirelik öğrencilerinde %57,5 olarak bulunmuştur. Yaş ortalaması 29 olan grupta seropozitifliğin çalışmamıza göre yüksek olmasını ileri yaş nedeniyle olduğunu düşünüyoruz. 18 yaş grubunda, bizim çalışmamıza benzer oranlar bulunmuştur.

Ersöz ve arkadaşlarının [132] 2006 yılında İzmir'de yaş ortalaması 28 olan 634 sağlık çalışanı üzerinde yaptığı araştırmada, HAV seropozitifliği %88,7 olarak bulunmuştur. Ersöz ve arkadaşlarının çalışmalarını İzmir'de yapmış olması nedeniyle; çalışmamız Ege Bölgesi verileri incelendiğinde %75 seropozitiflik oranı bulunmuştur. Yüksek yaş ortalaması nedeniyle bağışıklığın yüksek olduğunu düşünüyoruz.

Çetinkol ve arkadaşları [135] 2012'de Ordu ilinde bulunan Yıldırım Anadolu Meslek Lisesinde yaş ortalaması 17 olan 200 sağlık meslek lisesi öğrencisi üzerinde çalışmış ve %39,5 seropozitiflik oranı saptamışlardır. Mevcut oran çalışmamıza benzemektedir ancak daha düşüktür. Mevcut farkın yaş ortalamasının daha düşük olması nedeniyle olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca Ordu'da yapılan bir araştırma olması nedeniyle çalışmamızın Karadeniz Bölgesi verileri incelendiğinde %42 seropozitiflik oranı bulunmuştur.

Hofman ve arkadaşlarının [130] Almanya'da 2.293 sağlık personelinin katılımıyla 1992'de yaptığı 30 yaş altındaki sağlık personelinde anti-HAV IgG seropozitifliği %57 olarak tespit edilmiştir. Bu oran çalışmamızın sonucuna benzemektedir ancak bu çalışma geçmiş yıllarda yapıldığı için verilerin

karşılaştırılmasının sağlıklı olmayacağı düşüncesindeyiz. Günümüzde Japonya, Çin, Kanada ve Avrupa ülkelerinde hepatit A insidansı düşüktür [124].

Kore’de Jung ve arkadaşlarının [127] 2008 yılında yaptığı ortalama yaşın 28 olduğu araştırmada, 4 hastaneden 3.696 sağlık personelinin serumlarında anti-HAV IgG antikoru araştırılmış; 25-29 yaşları arasında seropozitiflik %14,7, 30-34 yaş grubunda %41,8, 35-39 yaş grubunda %75,5 olarak saptanmıştır. 25-29 yaş grubunu, çalışmamız yaş ortalamasına yakın olması nedeniyle incelediğimizde, daha düşük bir seropozitiflik görmekteyiz. Bu farkın Kore’nin mevcut gelişmişliği ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Kore’de yakın zamanda (2010) yapılmış başka bir çalışmada, Kim ve arkadaşları [126] ortalama yaşın 28 olduğu 324 tıp fakültesi öğrencisinde hepatit A seropozitifliğini %11,4 olarak saptamışlardır. Bir önceki çalışmada belirttiğimiz gibi bu farkın Kore’nin mevcut gelişmişliği ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Tablo 14. 17-30 yaş grubu sağlık çalışanlarında yurt içinde ve yurt dışında yapılmış hepatit A bağışıklık durumu

	Araştırmacı adı	Tarih	Yaş Ortalaması	Bağışıklanma (%)
YURT İÇİ	Öncü ve ark. ^[133]	2004	18	57,5
	Ersöz ve ark. ^[137]	2006	28	88
	Çetinkol ve ark. ^[135]	2012	17	39,5
YURT DIŞI	Hofmann ve ark. ^[130]	1992	<30	57
	Jung ve ark. ^[127]	2008	25-29	14,7
	Kim ve ark. ^[126]	2013	28	11,4

Hepatit A seroprevalansı ülkelerin gelişmişlik düzeyi, hijyen koşulları gibi çeşitli faktörlerle ilişkili olarak ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir [124]. Türkiye’de HAV seroprevalansının coğrafi bölge ve sosyoekonomik durumla

bağlantılı olarak önemli farklılıklar gösterdiği yapılan çalışmalarla desteklenmiştir [125]. Çalışmamızda HAV seropozitifliği en yüksek Güneydoğu Anadolu Bölgesinde, en az Marmara Bölgesinde görülmüş olup çalışmamızla uyumludur. Bilindiği üzere ülkemizin en gelişmiş bölgesi Marmara Bölgesi olarak kabul edilmektedir.

Yapılan çalışmalarda kız ve erkek öğrenciler arasında belirgin bir seroprevalans fark olmadığı saptanmıştır [127, 132, 133]. Bizim çalışmamızda erkeklerde seropozitiflik daha yüksek bulunmuştur. Araştırmamıza batı illerinden katılan kız öğrencilerin çoğunlukta olması nedeniyle bu farkın oluştuğuna inanmaktayız. Bu bölgelerdeki seropozitifliğin düşük olmasının mevcut farkı doğurduğunu düşünmekteyiz.

Dünya nüfusunun yaklaşık olarak %5'inde (300 milyon kişi) kronik HBV bulaşı mevcuttur. Her sene yaklaşık 500 bin ile 1 milyon kişi HBV ile ilgili nedenlerden ölmektedir [52]. Türkiye'de bölgesel değişiklik gösteren HbsAg sıklığı %4-10, anti-HBs sıklığı %20,6-52,3 arasında değişen oranlarda bulunmuş olup ELISA yönteminin kullanıldığı çeşitli araştırmalar sonucu Türkiye'deki serum antikorları sıklığı %3,9-12,5 arasında bulunmuştur; bu rakamlara göre Türkiye orta yoğunluğa sahip bölge olarak tanımlanmıştır [53].

Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği ülkemizde yapılan çalışmalar sonucunda, hepatit B prevalansının batıdan doğuya doğru gidildikçe arttığı, Eskişehir, Antalya, Adana, Elazığ, Sivas ve Erzurum'da yüksek oranlarda bulunduğu; Diyarbakır'da HBsAg pozitiflik oranının %10'lara ulaştığı bildirilmektedir. Kan donör çalışmalarına göre HBsAg pozitifliği ülkemizde yıllar içinde azalma göstermektedir (%5,2'den %2,97'ye). Bunda, Türkiye'de son yıllarda artmakta olan aşılamanın etkisi olduğu belirtilmiştir [71, 138]. Ülkemizde HBV aşı oranları özellikle 0 yaş grubunda giderek artış göstermektedir. Konuyla ilgili olarak 2002 yılında ülke genelinde üçüncü doz HBV aşı oranları %72 iken bu oranın ülkemizin batı bölgelerinde %80'in üzerinde olduğu, doğu bölgelerine gidildikçe oranın düştüğü (%50-79), Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde ise %50'nin altında olduğu bildirilmiştir [139].

Yurt dışında yapılan anti-HBs çalışmalarına bakıldığında, 2006'da Kore'de 571 sağlık çalışanı arasında yapılmış bir araştırmada, anti-HBs pozitifliğinin %76,9 olduğu [140], Polonya'da 2012'de 960 sağlık çalışanında yapılan bir araştırmada %98 [141], Güney Afrika'da 2002'de 402 sağlık çalışanında yapılan bir araştırmada ise %30 oranında olduğu saptanmıştır. [142]

Ülkemizde sağlık çalışanlarındaki anti-HBs çalışmalarına bakıldığında; Karslıgil ve arkadaşları [143] 2007 yılında sağlık personellerinde anti-HBs seropozitifliğini %35, Yaylı ve arkadaşları [144] 1994'te sağlık personelleri arasında yapmış olduğu çalışmada %35, Kuru ve arkadaşları [145] 1994 yılında sağlık personellerinde %42, 2012'de Çetinkol ve arkadaşları [135] 200 sağlık meslek lisesi öğrencisinde %89, Kader ve arkadaşları [146] 2013'te 142 sağlık meslek yüksek okulu öğrencisinde %89,4, İnci ve arkadaşları [147] 2009'da 292 sağlık çalışanında %62,7, Öksüz ve arkadaşları [148] 2009'da 411 sağlık çalışanında %75,7, Demir ve arkadaşları [149] 2006'da 402 sağlık personeli arasında %78,3, Aşkar ve arkadaşları [150] 2006'da 648 sağlık çalışanı üzerinde yaptığı araştırmada %73, Ersöz ve arkadaşları [137] sağlık çalışanları üzerinde 2006'da yapmış olduğu çalışmalarında %61,7 seropozitiflik saptamışlardır.

Çalışmamızda anti-HBs seropozitifliği %86,3 oranında saptanmıştır. Tablo 15'te hepatit B bağışıklanma oranlarıyla ilgili yapılan yurt içi ve yurt dışı çalışmalar listelenmiştir. Tablo incelendiğinde, yakın zamanda Çetinkol ve arkadaşlarının [135] yaptığı araştırma ile Kader ve arkadaşlarının [146] yaptığı çalışma araştırmamız ile benzer bulunmuştur. Yapılan çalışmalar analiz edildiğinde, ülkemizde sağlık çalışanları veya öğrencileri arasında, özellikle son yıllarda yapılmış çalışmalarda anti-HBs seropozitifliğinde artış görülmektedir [135, 146, 148].

Tablo 15. Hepatit B bağışıklık durumuyla ilgili yurt içinde ve yurt dışında yapılmış araştırmalar

	Araştırma Adı	Yıl	Bağışıklanma (%)
YURT İÇİ	Yaylı ve ark. ^[144]	1994	35
	Kuru ve ark. ^[145]	1994	42
	Demir ve ark. ^[149]	2006	78
	Aşkar ve ark. ^[150]	2006	73
	Ersöz ve ark. ^[137]	2006	61
	Karşılığil ve ark. ^[143]	2007	35
	İnci ve ark. ^[147]	2009	62
	Öksüz ve ark. ^[148]	2009	75
	Çetinkol ve ark. ^[135]	2012	89
	Kader ve ark. ^[146]	2013	89
YURT DIŞI	Vardas ve ark. ^[142]	2002	30
	Shin ve ark. ^[140]	2006	76
	Slusarczyk ve ark. ^[141]	2012	30

Yapılan çalışmalar hepatit B virüsünün batıdan doğuya gidildikçe görülme oranının arttığını, aşılamanın ise azaldığını ortaya koymuştur [71, 138, 139]. Çalışmamızdaki veriler bölgesel olarak değerlendirildiğinde, en yüksek seropozitiflik %100 oranıyla Ege Bölgesinde, en az seropozitiflik ise %80,7 oranıyla Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde görülmüştür. Yurt dışında çoğunlukla yaşamış katılımcılarımız arasında hepatit B seropozitifliği incelendiğinde %36,7 oranında seropozitiflik saptanmıştır. Araştırmamızın yurt dışı grubunda bulunan katılımcılarımızın çoğunluğu Ortadoğu ülkelerindedir. Bu veriler araştırmamızla uyumlu sonuçlar vermektedir. Bu veriler ışığında, hepatit B virüsü koruyuculuğunun batıdan doğuya

gidildikçe azaldığını, aynı şekilde gelişmişlik düzeyi azaldıkça koruyuculuk oranlarını da azaldığını göstermektedir.

Çalışmamızda hepatit B seropozitifliğinin kızlarda %93,8, erkeklerde %79,1 oranında olduğu, kızlarda erkeklere oranla seropozitifliğin yüksek olduğu saptanmış ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).b

Kızamıkçık tüm dünyada görülen yaygın bir enfeksiyondur. Enfeksiyonun ortaya çıkma yaşı bölgeden bölgeye değişmekle birlikte sıklıkla 5-9 yaş aralığında görülmektedir. Çocukluk çağındaki enfeksiyonların çoğu asemptomatik olduğundan tanısı güçtür. Hastalık, 6-9 yılda bir epidemik, 10-30 yılda bir ise pandemiye sebep olur. Aşının kullanıma girmesi ve bulaştırıcılığın benzer hastalıklara göre nispeten daha az olması nedeniyle duyarlı kalan yetişkinlerin sayısında artış meydana gelmiştir. Aşılama programlarının aktif uygulamaları sonrasında, epidemilerin azaldığı bildirilmiştir. Ancak toplu yaşam alanlarında, hastanelerde salgınlar görülebilmektedir [81]. Sağlık personelinin aşılması hem sağlık çalışanlarının hem de hastaların sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır. Diğer taraftan sağlık çalışanlarına kapsamlı bağışıklama programlarının uygulanması, olguların tedavisinden ve salgınların kontrol altına alınmasından daha maliyet etkin bulunmuştur [17].

Çocuk doğurma yaşındaki tüm kadınlara serolojik rubella taraması önerilmelidir. Duyarlı kişiler gebelik öncesi ve sonrasında aşılmalıdır. Daha önce seropozitif olan kadınlar eğer gebeliklerinin ilk trimesterinde kızamıkçığa maruz kalırlarsa reenfeksiyon için tekrar aşılmalıdırlar [96].

Yurt dışında sağlık çalışanlarında kızamıkçık seroprevalansını değerlendiren çalışmalarda farklı oranlar gözlenmiştir. İtalya'da 2010 yılında 9.000 sağlık çalışanı katılımıyla 9 hastanede yapılmış çok merkezli bir çalışmada, kızamıkçık seropozitifliği %47-96,8 [151], Japonya'da 2004'de 854 sağlık çalışanında %90,4 [152], Almanya'da 2007'de 223 tıp öğrencisinde %90 [153], Almanya'da 2004'te 804 tıp öğrencisinde yapılan başka bir çalışmada ise %25 [154], İspanya'da 2014 yılında 642 sağlık personelinde %97,2 [155], Hindistan'da 2013 yılında 313 sağlık personelinde %85 [156] ve Avustralya'da 2008 yılında 724 tıp fakültesi öğrencisinde yapılan araştırmada ise kızamıkçık seropozitifliği %13 olarak saptanmıştır [157].

Ülkemizdeki çalışmalara baktığımızda; Çelikbaş ve arkadaşlarının [158] 2006'da 363 sağlık çalışanında yaptığı araştırmada kızamıkçık seropozitifliği %98,3, Hatipoğlu ve arkadaşlarının [159] 2010'da 81 sağlık çalışanı üzerinde yaptığı araştırmada %100, Alp ve arkadaşlarının [160] 2012'de 1255 sağlık çalışanı üzerinde yaptığı çalışmada %97, Özgüler ve arkadaşlarının [161] 2016'da 1860 sağlık çalışanında yapmış olduğu araştırmada ise kızamıkçık seropozitifliği %97,7 olarak saptanmıştır. Kızamıkçık seropozitifliğiyle ilgili yapılan yurt içi ve yurt dışı araştırmalar Tablo 16'te listelenmiştir.

Tablo 16. Kızamıkçık bağışıklık durumuyla ilgili yurt içinde ve yurt dışında yapılmış araştırmalar

	Araştırmacı Adı	Yıl	Bağışıklanma (%)
YURT İÇİ	Çelikbaş ve ark. ^[158]	2006	98
	Hatipoğlu ve ark. ^[159]	2010	100
	Alp ve ark. ^[162]	2012	97
	Özgüler ve ark. ^[161]	2016	97
YURT DIŞI	Hatakeyama ve ark. ^[152]	2004	90
	Schmid ve ark. ^[154]	2004	25
	Wicker ve ark. ^[153]	2007	90
	Torda ve ark. ^[157]	2008	13
	Campagna ve ark. ^[151]	2010	47-96,8
	Singh ve ark. ^[156]	2013	85
	Borras ve ark. ^[155]	2014	97

Araştırmamızda kızamıkçık seropozitifliği %96,7 bulunmuştur. Bu oran yapılan yurt içi araştırmalarla uyumludur [158-162]. Kızamıkçık seropozitifliğinin

kızlarda %97,8, erkeklerde %95,7 oranında olduğu, erkeklerde kızlara oranla seropozitifliğin benzer olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır (p=0,322).

Kabakulak, parotis başta olmak üzere bir veya daha fazla tükürük bezinin şişmesiyle belirgin akut viral bir hastalıktır. Dünyanın her yerinde görülebilir. Aşılama programı uygulanmayan ülkelerde kabakulak genellikle 5-9 yaş grubunu etkileyen bir çocukluk çağı hastalığıdır. Çocuklarda aseptik menenjit ve sensörinöral sağırliğin, askeri personel arasında ise salgınların başta gelen nedenlerinden biridir [99, 100]. Ilıman iklimlerde özellikle kış sonunda ve bahar aylarında pik yapar. Aşılama programı uygulanan bölgelerde, mevsimsel fark olmadığı, sporadik vakaların ve salgınların yıl boyunca meydana geldiği bildirilmektedir [101, 102].

Yapılan yurt dışı çalışmalarda kabakulak seropozitifliğine bakıldığında; Almanya'da 2007 yılında 223 tıp fakültesi öğrencisi üzerinde yapılan çalışmada %80,3 [153], Almanya'da 2004'te 804 tıp öğrencisi üzerinde yapılan başka bir çalışmada %24 [154] oranında, İtalya'da 2010 yılında 9.000 sağlık çalışanın katılımıyla 9 hastanede yapılmış çok merkezli bir çalışmada %52,5-87,6 [151] oranında, Japonya'da 2004 yılında sağlık çalışanları üzerinde yapılan araştırmada %85,8 [152] oranında, Avustralya'da 2008 yılında 724 tıp fakültesi öğrencisi üzerinde yapılan bir araştırmada ise %33 oranında seropozitiflik bulunmuştur [157].

Yurt içi çalışmalara bakıldığında; Rüzgâr ve arkadaşlarının [163] 2003'te 40 sağlık çalışanı üzerinde yaptıkları çalışmada kabakulak IgG seropozitifliği %72,5, Kutlu ve arkadaşlarının [164] 2011'de 351 tıp öğrencisi üzerinde yaptıkları çalışmada %93,5, Çelikbaş ve arkadaşlarının [158] 2006'da 363 sağlık çalışanı üzerinde yaptıkları çalışmada %92,2, Alp ve arkadaşlarının [160] 2012'de 1255 sağlık çalışanı üzerinde yaptıkları çalışmada %90, Hatipoğlu ve arkadaşlarının [159] 2010 yılında 81 sağlık çalışanı üzerinde yaptıkları araştırmada ise %72,8 oranında seropozitiflik saptanmıştır. Kabakulak seropozitifliğiyle ilgili yapılan yurt içi ve yurt dışı araştırmalar Tablo 17'de listelenmiştir

Tablo 17. Kabakulak bağışıklık durumuyla ilgili yurt içinde ve yurt dışında yapılmış araştırmalar

	Araştırmacı Adı	Yıl	Bağışıklanma (%)
YURT İÇİ	Rüzgar ve ark. ^[163]	2003	72
	Çelikbaş ve ark. ^[158]	2006	92
	Hatipoğlu ve ark. ^[159]	2010	72
	Kutlu ve ark. ^[164]	2011	93
	Alp ve ark. ^[160]	2012	90
YURT DIŞI	Hatakeyama ve ark. ^[152]	2004	85
	Schmid ve ark. ^[154]	2004	24
	Wicker ve ark. ^[153]	2007	80
	Torda ve ark. ^[157]	2008	33
	Campagna ve ark. ^[151]	2010	52-87

Araştırmamızda Kabakulak seropozitifliği %88,9 oranında bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları daha önce yapılmış olan çalışmaların sonuçları ile karşılaştırıldığında Çelikbaş ve arkadaşlarının [158], Kutlu ve arkadaşlarının [164], Alp ve arkadaşlarının [160] yapmış oldukları araştırmalara benzer sonuçlar olduğu tespit edilmiştir. Araştırmamızda kabakulak seropozitifliği kızlarda %88,7, erkeklerde %89,1 oranında bulunmuş, erkeklerde kızlara oranla seropozitifliğin benzer olduğu tespit edildiğinden istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır (p=0,999).

Araştırmamız anketle aşılarına ait bilgi durumları değerlendirildiğinde, katılımcıların yapılan aşılardan en çok hepatit B aşısını (%62,9) yaptırdıkları, daha sonra sırasıyla hepatit A (%7), kızamıkçık (%5,2), kabakulak (%3,5) aşılarını yaptırdıkları öğrenilmiştir. Mevcut verileri değerlendirdiğimizde hepatit A aşısı ülkemizde 2012’de, kabakulak ve kızamıkçık aşıları ise 2006 yılında Sağlık

Bakanlığı rutin aşılama programına alınmıştır. Katılımcılarımız 18-25 yaş aralığında olduğu için hepatit A'da %93, kızamıkçıkta %95 ve kabakulakta %97 gibi yüksek oranlarda aşılanmadıkları saptanmıştır. Hepatit B ülkemizde 1998 yılında sağlık bakanlığı aşılama programına girmiştir. 18 yaş grubu olgularımız rutin hepatit B aşı programından yararlanmıştır. Ayrıca ülkemizde bu konuda duyarlı bazı lise ve üniversitelerde hepatit B aşısı bağışıklanmayı sağlamak amacıyla yapılmaktadır. Bu nedenle hepatit B aşısı yaptırmayanlar %37 ile en az oranda tespit edilmiştir.

Katılımcıların hepatit A'da %27,1, hepatit B'de %22,8, kızamıkçıkta %34,8, kabakulakta %34,3 oranında aşılanma durumlarını bilmedikleri tespit edilmiştir. Mevcut anket verileri değerlendirildiğinde, tıp fakültesi öğrencisi olmalarına rağmen katılımcılarımızın aşılanma durumlarını yüksek oranda hatırlamadıkları görülmüş, aşılanma durumlarının kontrolü için ülkemizde düzenli bir kayıt sisteminin bulunmadığı ve düzenli kayıt sisteminin oluşturulmasının gerekliliği de çalışma sonrasında ortaya çıkmıştır.

Katılımcıların hastalık geçirme öykülerine göre klinik olarak en fazla kabakulak (%36,7), daha sonra kızamıkçık (%24,4), hepatit A (%9,8) ve hepatit B (%1,1) geçirdiklerinin öyküsünü verdikleri görülmüştür. Mevcut anket verileri değerlendirildiğinde kabakulakta çoğunlukla parotiste şişlik olması, kızamıkçıkta ise döküntü olması nedeniyle katılımcıların bu hastalıkları yüksek oranda hatırlamış olabilecekleri, hepatit A'nın hatırlanma düzeyinin düşüklüğü ise klinik olarak hastalığın çoğu zaman hafif atlatılması, hepatit B'nin de yüksek aşılanma olması nedeniyle düşük olarak hatırlanmış olabileceği düşüncesine ulaştırmıştır.

Anket verilerine göre aşı olmuş veya hastalık geçirmiş katılımcıların, bakılan antikor düzeyine göre bağışıklanma durumu karşılaştırıldığında hepatit A'da 65 (%85,5) kişide, hepatit B'de 269 (%91,5) kişide, kızamıkçıkta 130 (%99,2) kişide ve kabakulakta 166 (%97) kişide seropozitifliğin olduğunu tespit edilmiştir. Mevcut veriler değerlendirildiğinde, hepatit A'da %14,5 oranında aşı olmuş veya hastalığı geçirmiş olduğunu ankette belirten katılımcıda seronegatiflik saptanmıştır. Bu sonucun araştırmamızda taradığımız aşı ile önlenebilir hastalıklar arasındaki en yüksek oran olduğu saptanmıştır. Bu sonuçla hepatit A'da hikâye ile aşı olmuş veya

hastalığı geçirmiş olduğu tespit edilen olgularda, serumda antikor ile bağışıklanmanın kontrol edilmesinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Hepatit B’de anket sonuçlarına göre aşı olmuş veya hastalığı geçirmiş olduğunu belirten katılımcılarda %8,5 oranında seronegatiflik saptanmıştır.

Kızamıkçıkta, aşı olmuş veya hastalığı geçirmiş olduğunu ankette belirten olgularda %0,8 oranında seronegatiflik saptanmıştır.

Kabakulakta, aşı olmuş veya hastalığı geçirmiş olduğunu ankette belirten olgularda %3 oranında seronegatiflik tespit edilmiştir.

Hepatit B, kızamıkçık ve kabakulakta hikâye ile aşı olmuş veya hastalığı geçirmiş olduğu tespit edilen olgularda, serumda antikor ile bağışıklanmanın kontrol edilmesinin gerekmediğini, araştırmamız sonucu elde edilen düşük oranlar neticesinde düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamıza İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesinde okumakta olan toplam 460 öğrenci dâhil edilmiştir. Çalışmaya katılan kişilerin %50,9'u erkek, %49,1'i kız olup yaş ortalaması 21,29 olarak saptanmıştır. Katılımcıların anketle cinsiyeti, yaşı, çocukluğunu geçirdiği yer, çocukluk döneminde aşıyla önlenebilir hastalık (hepatit A, hepatit B, kızamıkçık, kabakulak) geçirme ve çocukluk döneminde aşılanmalarına ait bilgi durumları değerlendirilmiştir.
2. Araştırmamız sonucunda aşıyla önlenebilir bu dört hastalığa karşı bağışık olmama oranı en fazla %46,8 ile hepatit A'da görülmüştür. Hepatit B'de %13, kabakulakta %11,1 ve kızamıkçıkta %3,3 oranında bağışıklığın olmadığı tespit edilmiş, saptanan bu yüksek sonuçlar neticesinde sağlık personelinin bu konudaki farkındalığını sağlamak ve üniversiteye girişlerde eksik aşularının tamamlanıp aşıyla önlenebilir bulaşıcı hastalıklarının önüne geçilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.
3. Çalışmamızda yaşadığı yer bilgisini yurt içi (Marmara, Ege, Akdeniz, Karadeniz, İç Anadolu, Doğu Anadolu ve Güneydoğu Bölgesi) olarak gösteren öğrencileri yedi bölge, yurt dışı (%81 oranında Ortadoğu) olarak gösteren öğrencileri bir bölge olmak üzere toplamda sekiz bölgeye ayırarak inceledik. Bölgeler arasında en yüksek hepatit A seronegatifliği %75 oranıyla Doğu Anadolu Bölgesi'nde; en yüksek hepatit B seronegatifliği %63,2 oranıyla yurt dışında tespit edilmiş, Türkiye'de ise Güneydoğu Anadolu Bölgesi %19,3 oranıyla en yüksek seronegatiflik tespit edilen bölge olmuştur. Kızamıkçıkta en yüksek seronegatiflik %16,7 oranıyla yurt dışı kategorisinde görülmüş, yurt içinde ise %5,8 oranı ile Akdeniz Bölgesi'nde tespit edilmiştir. Kabakulakta en yüksek seronegatiflik %18,2 oranıyla Karadeniz Bölgesi'nde görülmüştür.
4. Araştırmamızda Hepatit A seronegatifliğinin gelişmişlik düzeyi ile doğru orantılı olarak batıdan doğuya doğru gidildikçe azaldığı görülmüş ve bu sonucun yapılan literatür çalışmalarına benzer olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda seronegatiflik Marmara Bölgesi'nde %75 oranında, Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %14,8 oranında bulunmuştur. Bunda hijyen koşullarının yetersiz olmasına bağlı virüsle karşılaşma ihtimalinin yüksek olması etkilidir.

5. Araştırmamızda Hepatit B seronegatifliğinin gelişmişlik düzeyi ile ters orantılı olarak batıdan doğuya doğru gidildikçe azaldığı görülmüş, bu sonucun yapılan literatür çalışmalarıyla benzer olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda seronegatiflik düzeyi Ege Bölgesi'nde %0, Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %19 oranında bulunmuştur. Bu sonuç gelişmiş bölgelerde yapılan aşılama çalışmalarının seronegatifliği azaltmış olduğu sonucuna ulaştırmıştır.
6. Yurt dışından (çoğunlukla Ortadoğu) katılan tıp öğrencileri değerlendirildiğinde Hepatit A'da %43, hepatit B'de %63, kabakulakta %16 ve kızamıkçıkta %16 oranında seronegatiflik saptanmıştır. Bu olguların çoğunluğu (%81) Ortadoğu coğrafyasında çocukluğunu geçirmiş kişilerdir. Bu bölgede gelişmişlik düzeyinin düşük olması, aşılamanın yetersizliği ve savaş gibi olumsuz faktörlerin etkisiyle bağışıklığın düşük olduğu düşünülmektedir. Bu veriler yurt dışından ülkemize eğitim amacıyla gelen öğrencilerin yüksek seronegatiflik oranları nedeniyle bağışıklık düzeylerinin incelenmesi ve eksik bağışıklıklarının tamamlanması gerektiği sonucuna ulaştırmıştır.
7. Katılımcıların ankette verdikleri öyküde, aşılama ait bilgi durumları değerlendirildiğinde, aşılarından en çok %62,9 oranıyla hepatit B aşısı yaptırdıkları, daha sonra sırasıyla %7 oranıyla hepatit A, %5,2 oranıyla kızamıkçık, %3,5 oranıyla da kabakulak aşılarını yaptırdıkları öğrenilmiştir. Mevcut duruma göre katılımcıların hepatit B dışında diğer aşılanma oranlarının çok düşük olduğu tespit edilmiştir.
8. Katılımcıların hepatit A'da %27,1, hepatit B'de %22,8, kızamıkçıkta %34,8, kabakulakta %34,3 oranında aşılanma durumlarını bilmedikleri tespit edilmiştir. Mevcut anket verileri değerlendirildiğinde, katılımcıların tıp fakültesi öğrencileri olmalarına rağmen aşılanma durumlarını yüksek oranda hatırlamadıkları görülmüştür. Bu sonuçlar ülkemizde kayıt sisteminin yetersizliğini göstermiş, mutlaka düzenli bir kayıt sisteminin oluşturulması gerektiği sonucuna ulaştırmıştır.
9. Yaptığımız anket sonuçları değerlendirildiğinde, katılımcıların hastalık geçirme öyküsüne göre klinik olarak en fazla kabakulak (%36,7), daha sonra sırasıyla kızamıkçık (%24,4), hepatit A (%9,8) ve hepatit B (%1,1) geçirdiklerinin öyküsünü verdikleri tespit edilmiştir. Olguların kabakulak ve kızamıkçık gibi klinik semptomları belirgin olan hastalıkları daha fazla hatırladıkları görülmüştür.

10. Çalışmada, anket verilerine göre aşı olmuş veya hastalık geçirmiş katılımcıların bakılan antikor düzeylerine göre bağışıklanma durumları karşılaştırıldığında; hepatit A'da %85,5, hepatit B'de %91,5, kızamıkçıkta %99,2 ve kabakulakta %97 oranında seropozitiflik saptanmıştır. Hepatit B, kızamıkçık ve kabakulakta hikâye ile aşı olmuş veya hastalığı geçirmiş olduğu tespit edilen olgularda, serumda antikor ile bağışıklanmanın kontrol edilmesinin gerekmediğini elde edilen düşük oranlar neticesinde düşünmekteyiz. Ancak hepatit A'da yaklaşık %15 oranında yüksek bir değer saptanmış olması serumda antikor bakılarak bağışıklanmanın kontrol edilmesinin gerekli olduğu düşüncesine ulaştırmıştır.

Çalışmamız tıp fakültesi öğrencileri üzerinde yapılan en büyük katılımlı çalışmalardan biridir. Hepatit B aşısı ülkemizde 1998'de, kabakulak ve kızamıkçık aşuları 2006 yılında ve hepatit A aşısı 2012 yılında Sağlık Bakanlığının rutin aşılama programına eklenmiştir. Aşı kampanyalarından dolayı 1998'den önce doğan kişilerde hepatit B, 2006 yılından önce doğan kişilerde kızamıkçık, kabakulak ve 2012'den önce doğan kişilerdeyse hepatit A seronegatifliğinin daha yüksek olması beklenmektedir. Bu hastalıkların seropozitifliğinin enfeksiyon geçirmeden aktif bağışıklama ile sağlanması mümkündür. Son yıllarda aşı ile önlenebilir bulaşıcı hastalıkların mortalite ve morbiditesinde belirgin azalmaların gözlenmesine karşın, bugün için özellikle gelişmekte olan ülkelerde istenen bağışıklama hedeflerine ulaşamamıştır. Tüm sağlık çalışanları hepatit A, hepatit B, kızamıkçık, kabakulak ve aşı ile korunulabilecek diğer bulaşıcı hastalıklara karşı bağışık olmalıdır. Hastalık geçirme ve aşılanma öyküsünün güvenilir olmadığı durumlarda düzenli aşı ve hastalık kayıt sistemiyle gereksiz serolojik testlerin önüne geçilebilir.

7.KAYNAKLAR

1. Doyuk KE. Sağlık Personelinde Profilaksi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar Sempozyum Dizisi No: 61, Şubat 2008; s.215-222.
2. Töreci K. Hastane infeksiyon kontrolünün tarihçesi: Dünyadaki ve Türkiye'deki yeri, içinde: Hastane İnfeksiyonları, Doğanay M, Ünal S (eds), Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2003:17-32.
3. Doğan Merih Y, Yaşar Kocabay M, Çırpı F ve ark. Bir Devlet Hastanesinde 3 Yıl İçinde Görülen Kesici Delici Alet Yaralanmalarının Epidemiyolojisi Ve Korunmaya Yönelik Önlemler. Zeynep Kamil Tıp Bülteni. 2009; 40: 11-15.
4. Turgut H. Asan A. Sağlık Çalışanlarında Mesleki Risk Olarak Enfeksiyonlar. Clinic Medicine Bilimsel ve Güncel Tıp dergisi. Eylül 2007 s.81-85.
5. Clarke SP. Hospital work environments, nurse characteristics and sharps injuries. Am J Infect Control 2007; 35: 302-309.
6. Pickering LK, Baker CJ, Freed GL, et al. Immunization Programs For Infants, Children, Adolescents, And Adults. Clinical Practice Guidelines By The Infectious Diseases Society Of America. September. IDSA Immunization Guidelines CID 2009; 49: 830-832.7.
7. Mamıkoğlu L. Sağlık Personeline Bulaşabilecek Enfeksiyonlar Ve Korunma Önerileri. Ankem Dergisi 1997; 11: 197-201.
8. Serter D. Virüslerin Bulaşma Yolları ve Viral Enfeksiyonların Patogenezi. Virüs, Riketsiya Ve Klamidya Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, İzmir, 1997: 27-32.
9. Ergönül Ö. Sağlık Personelinde İnfeksiyon Riski ve Korunma: Solunum Yoluyla Bulaşan İnfeksiyonlar. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2004; 8: 140-143.
10. URL: Taşbakan, M. Erişkinlerde bağışıklama. (<http://egeweb.ege.edu.tr/med>)
11. Lavoie M, Yassi A, Bryce E, Fujii R, Logronio M, et all. (2010) International collaboration to protect health workers from infectious diseases in Ecuador. Rev Panam Salud Publica;27(5):396-402.
12. URL: Hasta ve Çalışan Güvenliğinin Sağlanmasına Dair Yönetmelik (<http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/04/20110406-3.html>).

13. Turhan F. (2006). Başkent Üniversitesi Hastanesi çalışanlarının mesleki risk faktörleri ve davranışlarının değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Başkent Üniversitesi.
14. Kartal ED. Sağlık Personelinde Profilaksi. Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlara Pratik Yaklaşımlar Sempozyum Dizisi; 2008; 61:215-222.
15. Dokuzoğuz B. Sağlık çalışanlarında güncel aşı önerileri. Ankem Dergisi, 2014; 28 (2): 199-206.
16. Dokuzoğuz B. Sağlık Çalışanlarında Aşılama, Hastane Enfeksiyonları Dergisi. 2007; 11: 187-192
17. Ersoy Y. Sağlık Personeli ve Aşılama. EKMUD Bilimsel Platformu, Ekim 2006; 55-56.
18. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Genişletilmiş Bağışıklama. Konu: Sağlık Personeline Uygulanacak Aşı Takvimi. 13 Temmuz 2010, Sayı: B100TSH01105,
19. http://asidanisma.com/ozel-durumlarda-bagisiklama_saglik-personeli.
20. Schultheiss T, Kusov YY, Gauss Müler V: Proteinase 3C of hepatitis A Virus (HAV cleaves the HAV polyprotein P2-P3 at al sites including VP1/2A and 2A/2B. Virology 1994; 198(1): 275-281.
21. Aygen B. Hepatit A Virus. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt II. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.1871- 1882.
22. Akbulut A. HAV Enfeksiyonu. Tekeli E, Balık İ (editörler). Viral Hepatit 2003. İstanbul: Roche; 2003. 57- 84.
23. Hepatitis A Virus, <http://www.abcam.com/?pageconfig=resource&rid=13135>
24. 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. 2367-2387.
25. Murphy T, Feinstone S, Bell B. Hepatitis A vaccines. İçinde: Plotkin S, Orenstein W, Offit P. (ed). Vaccines. Elsevier. 6th ed. 2013. s: 183-204.
26. WHO position paper on hepatitis A vaccines. Wkly Epidemiol Rec 2012; 87: 261-276. ([wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook /2014/ chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-a](http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-a).)

27. Tosun S. Viral Hepatitlerin Ülkemizdeki Değişen Epidemiyolojisi. ANKEM Derg 2013; 27: 128-134
28. Wasley A, Feinstone S, Bell B. Hepatitis A Virus. içinde: Mandell G, Bennett J, Dolin R. (ed). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. Churchill Livingstone Elsevier. Philadelphia 7. ed. 2010. s: 2367-2387.
29. Ryder DS. Viral Hepatitis. Ed: Cohen J, Powderly W: Infectious Diseases. Second Edition. Mosby, Boston 2004; 529-546
30. Yenen OŞ. Akut Viral Hepatitler. Ed: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt I. Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul, 2002; 820-834.
31. Wheeler C, Vogt TM, Armstrong GL, Vaughan G, Weltman A, Nainan OV, Dato V, Xia G, Waller K, Amon J, Lee TM, Highbaugh-Battle A, Hembree C, Evenson S, Ruta MA, Williams IT, Fiore AE, Bell BP. An outbreak of hepatitis A associated with green onions. N Engl J Med. 2005 Sep 1;353(9): 890-897.
32. 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.
33. Watson JC, Fleming DW, Borella AJ, Olcott ES, Conrad RE, Baron RC. Vertical transmission of hepatitis A resulting in an outbreak in a neonatal intensive care unit. J Infect Dis 1993; 167:567
34. 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.
35. Fabris P, Tositti G, Mazzella G, et al. Effect of ursodeoxycholic acid administration in patients with acute viral hepatitis: a pilot study. Aliment Pharmacol Ther. 1999; 13(9): 1187-1193.
36. Sidal M, Ünüvar E, Oguz F, Cihan C, Önel D, Badur S. Age-specific seroepidemiology of hepatitis A, B, and E infections among children in Istanbul, Turkey. Eur J Epidemiol, 2001; 17(2): 141-144
37. Soysal A, Bakır M. Hepatit A aşısı. Badur S, Bakır M (editörler). Aşı. İstanbul: Akademi Yayınevi; 2012. 375-384.

38. Salisbury DM, Begg NT. Immunisation against infectious disease. Bicentenary edition (2th edition). UK: HMSO prited; 1996. 85-94.
39. Faridi MMA, Shah N, Ghsoh TK, et al. Immunogenicity and Safety of Live Attenuated Hepatitis A Vaccine: A Multicentric Study. *Indian Pediatrics* 2009;46:29-34.
40. Lemon SM. Hepatitis A virus In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases*. W.B. Philadelphia Saunders Company, 1998; 2180-2191.
41. 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.
42. Bilgi Notu. Konu: Hepatit A Aşısı Uygulaması. 15. 08. 2012 Genişletilmiş Bağışıklama Programı kararı. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu.
43. Mahoney FJ. Update on diagnosis, manegement, and prevention of Hepatitis B infection. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 351–366.
44. World Health Organization. HepatitisB. 2002. 2; [www. int / csr / disease / hepatitis / whocdscsrlyo 2002](http://www.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2002).
45. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000; 64:51–68.
46. Ganem D. Hepadnaviridae and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996: 2703.
47. Enomoto M, Tamori A, Nishiguchi S. Hepatitis B virus genotypes and response to antiviral therapy. *Clin Lab*. 2006; 52(1-2): 43-47. [http: // www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16506363](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16506363).
48. Ozdemir FT, Duman D, Ertem D, et al. Determination of hepatitis B genotypes in patients with chronic hepatitis B virus infection in Turkey. *Turk J Gastroenterol*.
49. Hollinger FB. and Dienstag JL. Hepatitis B and D virusus, *Manuel of Clinical Microbiology*, 6th ed. (Ed: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH)'da, Washington DC, ASM Press, 1999: 1035–1044.

50. Vyas GN, Yen TSB. Hepatitis B virus-Biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description and diagnosis. In: Specter S. *Viral Hepatitis-Diagnosis, therapy and prevention*. New Jersey: Humana Pres; 1999: 35.
51. Akbulut A, Kılıç SS, Kalkan A, Papila Ç. Elazığ ili ve yöresinde Hepatit B prevalansının araştırılması. *Viral Hepatit Derg.* 1995; 1: 29–33.
52. Margolis HS, Coleman PJ, Brown RE, Mast EE, Sheingold SH, Arevalo JA. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization: an economic analysis of current recommendations. *J. Am. Med. Assoc.* 1995; 274(15): 1201–1208.
53. Erden S, Büyüköztürk S, Çalangu S, Kardes BA, Kaysı A, Yılmaz G, Badur S, Palanduz S. Poliklinik hastalarında HBsAg, anti-HBs ve anti-HCV prevalansı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2000; 30: 131–134.
54. Prevention of Specific Infectious Diseases Hepatitis, Viral, Type B, Health Information for International Travel, 2005–2006.
55. Meuleman P, Libbrecht L, Wieland S, et al. Immune suppression uncovers endogenous cytopathic effects of the hepatitis B virus. *J. Virol.* 2006;80(6): 2797-2807. doi: 10.1128/JVI.80.6.2797-2807.2006.
56. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J. Infect Dis.* 1985; 151(4): 599-603. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3973412>.
57. Locarnini S. Molecular virology of hepatitis B virus. *Semin Liver Dis.* 2004; 24 Suppl 1:3-10. doi: 10.1055/s-2004-828672.
58. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection--natural history and clinical consequences. *N. Engl J. Med.* 2004; 350(11): 1118-1129. doi: 10.1056/NEJMra031087.
59. Nowak MA, Bonhoeffer S, Hill AM, Boehme R, Thomas HC, McDade H. Viral dynamics in hepatitis B virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93(9): 4398-4402.
60. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong Hepatitis B immunity *Lancet* 2000; 355: 561–565.

61. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. Viral Hepatit Tanı ve Tedavi Konsensus Toplantısı Raporu Antalya 2005; 11–17.
62. Chen WN, Oon CJ, Koh S. Horizontal transmission of a Hepatitis B virus surface antigen mutant. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 938–939.
63. Badur S. Hepatit B Virüsü. İnfeksiyon hastalıklarının laboratuvar tanısında moleküler yöntemler. Ağaçfidan A, Badur S, Türkoğlu S. ed. Türk mikrobiyoloji cemiyeti yayını. İstanbul. 2002: 155–160.
64. Aspinall S, Steele AD, Peenze I. Detection and quantitation of hepatitis B virus DNA: Comparison of two commercial hybridization assays with polymerase chain reaction. *J. Viral Hepatitis* 1995; 2: 107.
65. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B Virüsü. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds.). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: 1350–1370.
66. Kurt H. Hepatit B Virus enfeksiyonu. In: Tekeli E, Balık İ (Eds.). Viral Hepatit 2003, 1. Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003: 129–134.
67. Balcıoğlu İ, Özdemir S. Kronik hepatitli hastalarda nöropsikiyatrik bulgular. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds). Viral Hepatit 2005, Ankara, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2005; 76-82.
68. Akarca US. Hepatit B virüsü enfeksiyonu doğal seyri. In: Çakaloğlu Y, Ökten A (eds). Hepatit B ulusal uzlaşma toplantı metinleri 2003; 65–77.
69. Leblebicioğlu H. Adefovir ve kronik hepatit B’de kullanımı. *Flora Dergisi* 2004; 9(1): 3–11.
70. Howard CT. Hepatitis B and D. *Medicine* 35(1): 39-42.
71. 21 Hedefte Türkiye: Sağlıkta Gelecek. Yardım N, Mollahaliloğlu S, Hülür Ü, Aydın S, Ünüvar N (eds). T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı Yayınları, Ankara, 2007.
72. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine-do we need boosters. *Journal of Viral Hepatitis* 2003; 10(1): 1-6.
73. WHO. Measles and rubella: Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/79028/E87772.pdf

74. Aydın K. Kronik hepatit B’de güncel tedavi. ANKEM Derg 2006; 20: 203–207.
75. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. Hepatit B enfeksiyonunda tanı ve tedavi rehberi 2008 [http:// www. vhsd. org/ docs/ VHSDK consensus HBV 2012.doc](http://www.vhsd.org/docs/VHSDK_consensus_HBV_2012.doc).
76. EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2009; 50:In Pres.
77. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, İsolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359–362.
78. Tosun S. Hepatit B Aşılması ve Ülkemizde Hepatit Aşılama Sonuçları. Edt; Tabak F, Tosun S, *Viral Hepatit 2013, İstanbul Medikal Yayıncılık Bilimsel Eserler dizisi 2013b; 415-439.*
79. WHO. Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection. 2nd ed., World Health Organization. Expanded Programme on Immunization (EPI) team of the Department of Immunization, Vaccines and Biologicals,WHO/IVB/07.01,2007.(http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70211/1/WHO_IVB_07.01_eng.pdf.)
80. Bellini WJ, Icenogle JP. Measles and Rubella Viruses. In: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 10th ed, ASM Press, Washington D.C. 2011, p. 1372-1387.
81. William JB, Icenogle JP, Sever JL. Measles, Mumps and Rubella. In: Specter S, Hodinka RL, Young SA, Wiedbrauk DL (eds). *Clinical Virology Manual*. 4th ed, ASM Press, Washington D.C. 2009, p.362-577.
82. Plotkin SL, Plotkin SA. Rubella vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders. 2004: 707-743.
83. Perry K, Brown D, Parry J. Detection of measles, mumps, and rubella antibodies in saliva using antibody capture radioimmunoassay. *J Med Virol*. 1993; 40; 235-40.
84. Duncan R, Lee N, Atreya C. Variation in rubella virus induced apoptosis corresponds to constitutive differences in levels of regulatory factors

- [abstract]. 16th Annual Meeting of the American Society for Virology; Bozeman, MT. July 19-23, 1997: P 113.
85. Hermann KL. Available rubella serologic tests. *Rev Infect Dis.* 1985: 7; 8108-12.
 86. Tekin N. Kızamıkçık aşısı. Badur S, Bakır M. (editörler). *Aşı.* İstanbul: Akademi Yayınevi; 2012. 479-88.
 87. Pistenick D, Hoppe J, Dannecker G. Fulminant verlauf-fende Rotelnenzephalitis mit letalem Ausgang. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1997: 145; 105-8.
 88. Moriuchi H, Yamasaki S, Mori K, et al. A rubella epidemic in Sasebo, Japan in 1987, with various complications. *Acta Paediatr Jpn.* 1990;32:67-75.
 89. Enders G, Nickerl-Pacher U, Miller E, Cradock Watson JE. Outcome of confirmed periconceptional maternal rubella. *Lancet.* 1988: 1; 1445-1447.
 90. Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet.* 1982: 2; 781-784.
 91. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. *Endocr Rev.* 1993: 14; 107 -120.
 92. CDC. Vaccines and Immunizations. Chapter 14: Rubella. *VPD Surveillance Manual,* 5th ed, 2012. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt14-rubella.html>.
 93. Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi, Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi, Sağlık Bakanlığı Ankara. 2004. <http://www.shsm.gov.tr/public/documents/legislation/bhkp/asi/bhibs/BulHastBilSistStanSurveLabReh.pdf>.
 94. Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. *Resmi Gazete;* 02.04.2011 – 27893. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/04/20110402-3.htm>.
 95. Perkins FT. Licensed vaccines. *Rev Infect Dis.* 1985: 7; 73-6.
 96. Morgan-Chapner P, Hodgson J. Detection of rubella-specific IgM in subclinical rubella reinfection in pregnancy, *Lancet* i: 244(1985).
 97. Bilgi Notu. Konu: Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi. 13.03.2009. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü.

98. CDC, Chapter 9: Mumps. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases (5th Edition, 2012). <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt09-mumps.html>.
99. Shanley JD. The resurgence of mumps in young adults and adolescents. *Cleve Clin J Med* 2007;74(1): 42-4, 47-8.
100. Dayan GH, Rubin S. Mumps outbreaks in vaccinated populations: are available mumps vaccines effective enough to prevent outbreaks *Clin Infect Dis* 2008; 47(11): 1458-67.
101. Greenland K, Whelan J, Fanoy E, Borgert M, Hulshof K, Yap KB, Swaan C, Donker T, van Binnendijk R, de Melker H, Hahné S. Mumps outbreak among vaccinated university students associated with a large party, the Netherlands, 2010. *Vaccine* 2012; 30(31): 4676-80.
102. Gershon A. Mumps. In: Kasper DL, et al. editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th. ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1154-55.
103. Richardson M, Elliman D, Maguire H, Simpson J, Nicoll A. Evidence base of incubation periods, periods of infectiousness and exclusion policies for the control of communicable diseases in schools and preschools. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 380-91.
104. Ennis FA, Jackson D. Isolation of virus during the incubation period of mumps infection. *J Pediatr* 1968; 72: 536-37.
105. Leinikki P. Mumps. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, Griffiths PD, Schoub BD, eds. *Principles and practice of clinical virology*. 4th ed. Chichester: Wiley; 2004. p. 459-66.
106. Hviid A, Rubin S, Mühlemann K. Mumps. *Lancet* 2008; 371: 932-44.
107. Litman N, Baum SG AL. Mumps Virus In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2005.
108. Rotbart HA. Viral meningitis. *Semin Neurol* 2000; 20: 277-92.
109. Vaccine Assessment and Monitoring team of the Department of Vaccines and Biologicals. WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Geneva: World Health Organisation; 2003.
110. Bjorvatn B, Wolontis S. Mumps meningoencephalitis in Stockholm, November 1964-July 1971. I. Analysis of a hospitalized study group.

- Questions of selection and representativity. *Scand J Infect Dis* 1973; 5: 253–60.
111. Baum SG, Litman N: Mumps virus, in *Principles and Practice of Infectious Diseases* 4th edit. (Eds. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R), New York, Churchill Livingstone Inc.1995; 1496-1501.
 112. Tolpin MD: Mumps virus, in *Textbook of Human Virology*. Louis: Mosby Year Book Inc. 1991; 912-917.
 113. Joklik K, Willett HP, Amos DB. Mumps, in *Zinsser Microbiology* 12th edit, USA: Prentice Hall International Inc. 1992; 1005-1010.
 114. Bakır M. Kabakulak. İliçin İ, Biberoglu K, Ünal S, Akalın S, Süleymanlar G. *Temel İç Hastalıkları, Cilt 2*, Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti.,1996: 2366-2569.
 115. Boyd RF. Mumps, in *Basic Medical Microbiology* 5th edit, USA: Little Brown and Company 1995: 423-424.
 116. Krugman S, Katz SL, Gershon AA. Mumps, in *Krugman's Infectious Diseases of Children* 10th edit, Philadelphia: Mosby Year Book Inc. 1998; 281-289.
 117. Cohen HA, Ashkezazi A, Nussinovitch M. Mumps associated acute cerebellar ataxia. *AJDC* 1992; 146: 930-931.
 118. Erpanbach KHJ. Systemic treatment with interferon- α -2b: An effective method to prevent sterility after bilateral mumps orchitis. *J Urol* 1991; 146: 54-56.
 119. Brook I. Diagnosis and management of parotitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992; 118: 469-471.
 120. Hu A, Schwartz S, Utter G. The mumps virus V protein is unstable in virus infected cells. *Arch Virol* 1993; 133:201-209.
 121. Özmert EN. Dünya'da ve Türkiye'de aşılama takvimindeki gelişmeler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 168-175.
 122. CDC. Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and Mumps, 2013: Summary Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and Reports* 2013;62(RR04);1-34.
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6204a1.htm>.

123. Kancherla VS, Hanson IC. Mumps resurgence in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(4): 938-41.
124. Jacobsen K, Wiersma S. Hepatitis A virus seroprevalance by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine*. 2010; 28: 6653-7. Epub 2010 Aug 17.
125. Kara Hİ. Akut Viral Hepatit A. *Türk Aile Hek Derg*. 2007; 11(4):177-84.
126. Kim S. Hepatitis A antibody seroprevalence among medical school students. *Am J Infect Control* 2011; 39: 889-890.
127. Jung SI, Lee CS, Park KH, Kim ES, Kim YJ, Kim GS, Lim DS, Moon JE, Min JJ, Bom HS, Jung MH, Chang YJ, Chae SL, Lee JH. Sero-epidemiology of hepatitis A virus infection among healthcare workers in Korean hospitals. *J Hosp Infect* 2009; 72: 251-257.
128. Suarez A, Viejo G, Navascues CA, Garcia R, Diaz G, Otero L, Saro C, Roman FJ. 1998. Serological markers of hepatitis A, B and C in first year student nurses. *Rev Esp Enferm Dig*, 90, 480-486.
129. Chodick G, Ashkenazi S, Aloni H, Peled T, Lerman Y. 2003. Hepatitis A virus seropositivity among hospital and community healthcare workers in Israel-the role of occupation, demography and socioeconomic background. *J Hosp Infect*, 54, 135-140.
130. Hofmann F, Wehrle G, Berthold H, Koster D. 1992. Hepatitis A as an occupational hazard. *Vaccine*, 10 Suppl 1, S82-84.
131. Grzeszczuk A, Sokolewicz-Bobrowska E, Chlabicz S. 2003. Occupational risk of hepatitis A infection among health care providers in northeastern Poland. *Med Sci Monit*, 9, PH11-14.
132. Ersöz G ve ark. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Sağlık Personelinde HAV, HBV, HCV Seroprevalansı ve Hepatit B Aşılması. *Viral Hepatit Derg* 2006; 11: 84-88.
133. Öncü S ve ark. Sağlık Çalışanları ve Öğrencilerinde Anti-HAV IgG Prevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2004; 9: 162-165.
134. Korkmaz P. et al. Sağlık Çalışanlarında Hepatit A, B, C ve HIV Seroprevalansı
135. Çetinkol Y, Yıldırım AA. Sağlık Meslek Lisesi Öğrencilerinde HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV ve Anti-HAV IgG Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi*. 2012; 18(1): 23-5.

136. Tosun S, Yıldız O, Tekinkoruk S, Çelen MK, Yılmaz G, Karabay O, Asan A, Evirgen Ö, Sünbül M, Yalçı A, Balık İ, Tabak F. Kronik HBV ve HCV Olgularının HAV ile Karşılaşma Durumlarını Yeterince Değerlendiriyor muyuz?. XI. Ulusal Viral Hepatit Kongre Kitabı. Antalya, 12-15 Nisan 2012; 80-81.
137. Ersöz G, Şahin E, Kandemir Ö, Kurt Ö, Delialioğlu N, Kaya A, Emekdaş G. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi sağlık personelinde HAV, HBV, HCV seroprevalansı ve hepatit B aşılması. *Viral Hepatit Derg*, 2006; 11(2): 84-8.
138. Tözün N, Özdoğan OC, Çakaloğlu Y, İdilman R, Karasu Z, Akarca US, Kaymakoğlu S, Ergönül Ö. A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. The 61st Annual meeting of the American Association for the study of liver diseases. (AASLD) Oct29-Nov2 2010, Boston. (Poster presentation, No. 789)
139. Torunoğlu MA. Türkiye’de Hepatit B Hastalığının Kontrolü. Hepatit Aşılarında Son Durum (Panel). IX. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, kongre kitabı. Antalya, 3-6 Nisan 2008.
140. Shin BM, Yoo HM, Lee AS, Park SK. Seroprevalence of hepatitis B virus among health care workers in Korea. *J. Korean Med Sci*, 2006; 21(1): 58-62.
141. Slusarczyk J, Małkowski P, Bobilewicz D, et al. Cross-Sectional, Anonymous Screening For Asymptomatic HCV İnfection, İmmunity To HBV, And Occult HBV İnfection Among Health Care Workers İn Warsaw, Poland. *Przepl Epidemiol*. 2012; 66(3): 445-51.
142. Vardas E, Ross MH, Sharp G, et al. Viral hepatitis in South African healthcare workers at increased risk of occupational exposure to blood-borne viruses. *J Hosp Infect*. Jan 2002; 50: 6-12.
143. Karşılıgil T, Uygur O. Sağlık personeli ve toplumda hepatit B virusüne karşı oluşan doğal bağışıklık ve immünizasyonla gelişen antikor düzeylerinin araştırılması. *Gaziantep Üniversitesi Tıp Dergisi*, 2007; 1: 31-4.
144. Yaylı G, Benzonana NA, Çamursoy N, Dereli Y, Ünel N, Özer S. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi çalışanlarında HBV, HCV, HIV serolojik göstergeleri. *Klimik Derg*, 1994; 7(2): 82-4.

145. Kuru Ü, Turan Ö, Ulucaklı Ö, Alver A, Candan İ, Tıgılı ZA, Kuru N. 1993. Hastane Çalışanlarında Hepatit B Virüsü Sıklığı-Üç Yıllık Sonuçların Değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi*, 7, 253-257.
146. Kader ve ark. Bozok Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu Öğrencilerinde Hepatit-B ve C Seroprevalanslarının Araştırılması, *Viral Hepatit Dergisi* 2013; 19(2): 49-53.
147. İnci M, Aksebzeci AT, Yağmur G, Kartal B, Emiroğlu M, Erdem Y. Hastane çalışanlarında HBV, HCV ve HIV seropozitifliğinin araştırılması. *Türk Hijyen Biyol Derg*, 2009; 66 (2): 59-66.
148. Öksüz Ş, Yıldırım M, Özaydın Ç, Şahin İ, Arabacı H, Gemici G. Bir devlet hastanesi sağlık çalışanlarında HBV ve HCV seroprevalansının araştırılması. *ANKEM Derg*, 2009; 23(1): 30-3.
149. Demir İ, Kaya S, Demirci M, Cicioğlu-Ardoğan B. Isparta ili sağlık personelinde hepatit B virus seropozitifliğinin araştırılması. *İnfeksiyon Derg*, 2006; 20(3): 183-7.
150. Aşkar E. Sağlık çalışanlarında hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, İstanbul: 2006.
151. Campagna M, Bacis M, Belotti L, Biggi N, Carrer P, Cologni L, Gattinis V, Lodi V, Magnavita N, Micheloni G, Negro C, Oppini M, Placidi D, Polato R, Puro V, Tonelli E, Porru S. Exanthemic diseases (measles, chickenpox, rubella and parotitis). Focus on screening and health surveillance of health workers: results and perspectives of a multicenter working group, *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia*, 2010 Jul-Sep; 32(3): 298-303.
152. Hatakeyama S, Moriya K, Itoyama S, Nukui Y, Uchida M, Shintani Y, et al. Prevalence of measles, rubella, mumps and varicella antibodies among healthcare workers in Japan. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25(7): 591-4.
153. Wicker S, Rabenau HF, Gottschalk R, Doerr HW, Allwinn R. Seroprevalence of vaccine preventable and bloodtransmissible viral infections (measles, mumps, rubella, polio, HBV, HCV and HIV) in medical students. *Med Microbiol Immunol* 2007; 196(3): 145-50.

154. Schmid K, Wallaschofski H, Drexler H. Student health policy of a German medical school results of a cross sectional study concerning students' immunity to vaccine-preventable diseases. *Int J Hyg Environ Health*. 2004; 207(6): 595-600.
155. Borrás E, Campins M, Esteve M et al. Are healthcare workers immune to rubella? *Hum Vaccin Immunother* 2014; 10: 686-691.
156. Singh MP, Chatterjee SS, Singh R et al. Rubella seronegativity among health care workers in a tertiary care north Indian hospital: implications for immunization policy. *Indian J. Pathol Microbiol* 2013; 56: 148-150.
157. Torda AJ. Vaccination and screening of medical students: results of a student health initiative. *Med J Aust*. 2008; 189(9): 484-486.
158. Celikbas A, Ergonul O, Aksaray S, Tuygun N, Esener H, Tanir G, et al. Measles, rubella, mumps and varicella seroprevalence among health care workers in Turkey: Is prevaccination screening cost-effective? *Am J Infect Control* 2006; 34(9): 583-7.
159. Hatipoglu CA, F. Ergin, G. Tuncer Ertem, C. Bulut, R. Berkem, ve AP. Demiroz, "Reliability of Self-Reported History in Predicting Immunity Against Measles, Rubella, Mumps and Varicella Among Health Care Workers", *Turk. J. Med. Sci.*, 40, 937-941 (2010).
160. Alp E, Cevahir F, Gökahmetoğlu S, et al. Prevaccination Screening Of Health-Care Workers For Immunity To Measles, Rubella, Mumps, And Varicella In A Developing Country: What Do We Save? *Journal Of Infection And Public Health*. 2012; 5: 127-132.
161. Özgüler M. et al. Hepatit, Kızamık ve Kızamıkçık Seroprevalansı *Klinik Dergisi* 2016; 29(1): 10-4.
162. Alp ME, Cevahir F, Gökahmetoglu S, Demiraslan H, Doganay M. "Prevaccination Screening of Health-Care Workers For Immunity To Measles, Rubella, Mumps, And Varicella In A Developing Country: What Do We Save?", *Journal of Infection and Public Health*, 2012 vol.5, pp.127-32.
163. Rüzgar M, Mutlu B, Willke A. Sağlık Çalışanlarında Kabakulak ve Kızamık Seroprevalansı. *Turkish Journal of Infection* 2003: 16(1): 9-11.

164. Kutlu R, Çivi S, Aslan R. Measles, Rubella, Mumps and Hepatitis B Seroprevalence among the Female Medical Students. TAF Prev Med Bull. 2011; 10(5): 549-556.



8.EKLER

Ek-1. Bilgilendirilmiş Onam Formu

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir çalışma olup araştırmanın adı " Tıp fakóltesi öğrencilerinde aşıyla korunabilir hastalıklara karşı bağışıklık durumu" dur.

Bu araştırmanın amacı İnönü Üniversitesi Tıp fakóltesi öğrencilerinde aşıyla korunabilir hastalıklara karşı bağışıklık durumunu tespit etmektir.

Araştırmada yer alacak gönüllüler İnönü Üniversitesi Tıp Fakóltesindeki öğrencileri, toplam 1321 kişi.

Bu araştırmayla ilgili olarak uygulanan ankete uyma, araştırıcının önerilerine uyma araştırma sonrası eksik bağışıklıkların tamamlanması sizin sorumluluklarınızdır.

Bu araştırmada sizin için herhangi bir risk söz konusu değildir.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışmayla ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklar için 0532 393 48 19 numaralı telefonda Dr.Ergin Aldudak'a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler, tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan herhangi bir hizmet istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırıcı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan araştırma kurallarına uymamanız, çalışma programını aksatmanız vb. nedenlerle sizi araştırmadan

çıkabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel araştırma amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizinle ilgili tıbbi verilerde bilimsel amaçla kullanılabilir.

Sizinle ilgili tüm tıbbi kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılım Onayı

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlamadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiç bir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün

Adı Soyadı:

Adresi:

Tel-faks:

Tarih ve İmza :

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin:

Adı Soyadı:

Adresi:

Tel-faks:

Tarih ve İmza :

Açıklamaları yapan araştırmacının:

Adı Soyadı:

Adresi:

Tel-faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının:

Adı Soyadı:

Adresi:

Tel-faks:

Tarih ve İmza:

