

Hepatit A Aşısının Özellikleri Nelerdir?

Features of Hepatitis A Vaccine What?

Öz

Hepatit A etkeni bir Picornavirus olan fekal -oral bulaşabilen bir virüstür. Çocuklarda asemptomatik enfeksiyona neden olurken erişkinde hepatite yol açmaktadır. Monovalan Hepatit A aşuları inaktif aşılardır ve çocuk ve erişkin için farklı formülasyonları vardır. Kombine aşular içerisinde Hepatit A ve B'yi içeren aşular vardır. Halen ülkemizde ve bazı ülkelerde rutin aşı takvimine girmiştir.

Abstract

Hepatitis A virüs is a Picornavirus with fecal-oral transmission. Children are generally asymptomatic while adults contract hepatitis. Inactivated whole virus vaccines have pediatric and adult formulations. Many countries, including Turkey, have introduced this vaccine as universal mass vaccination in their vaccination programmes.

Hepatit A (HAV) virusu Picornaviridae ailesinden 28 nm çapında bir RNA virüsüdür. Zor koşullara dirençli bir virustur; 40C'de haftalarca, 10-15 ppm klorda 30 dakika yaşayabilir. Kontamine gıda ve su ile alınır (Fekal /oral yol). Bulaşma hijyen standartlarının düşük olduğu ortamda enfekte bir kişi ile yakın temas yoluyla artabilmektedir (1). HAV tüm dünyada yaygındır. 2005 yılında tüm dünyada 212 milyon olgu ve 35,000 ölüm gözlenmiştir. Düşük gelirli ülkelerde HAV ile temas 5 yaş altındadır, yüksek gelirli ülkelerde ise enfeksiyon görülme sıklığı çok düşüktür. Orta gelirli ülkelerde ergenler ve erişkinler duyarlıdır (2).

Klinik

Hepatit A'nın enkübasyon devri 15-50 gündür (ortalama 30 gün). Viral atılımın en fazla olduğu zaman bu dönemdir ve hastalar bu dönemde en bulaştırıcıdırlar. Hepatit A 3 evrede seyredir.

Prof. Dr. Nuran SALMAN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı 34093 Çapa-Fatih İstanbul

Tel/phone: +90 212 414 2000

mail: nurans68@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Aşı-Hepatit A-Hepatit A aşısı

Keywords:

Vaccine-Hepatitis A-Hepatitis A vaccine

Geliş Tarihi - Received

10/01/2020

Kabul Tarihi - Accepted

19/02/2020

1. Prodromal faz: Bu dönemde ateş, iştahsızlık, halsizlik, bulantı, kusma, ishal veya kabızlık, karın ağrısı gözlenir. Prodromal fazın sonuna doğru idrar rengi koyulaşır, dışkının rengi açılır.

2. İkterik faz: İkterik faz birkaç gün ile birkaç hafta arasında arasındadır. Sarılık ya subikter şeklinde skleralardadır veya tüm deri sarı renk alır. Hepatomegali saptanır. Vakaların 1/5'inde splenomegali eşlik eder.

3. İyileşme fazı: Sarılık düzelmeye başlayınca parametreler normale döner ve patolojinin düzelmesi genelde 3 ay içinde olur. Bazen 6-12 ay sürebilir.

5 yaş altında sıklıkla asemptomatik geçirilir (3).

Komplikasyonlar

Fulminan hepatit A: Sarılık artar, bilirubin 20mg/dL üstüne çıkar, ensefalopati, kanama, ödem ve asit, flapping tremor gözlenir. Karaciğer yetersizliğine bağlı amonyak artışı olur, karaciğer boyutunda hızlı bir küçülme olur. Yüzde 1 oranında gözlenen bu komplikasyonda mortalite yüksektir (%33). Bu komplikasyon semptomatik enfeksiyonundan sonra gözlenir.

Yineleyen hepatit A: Genellikle hepatit A geçirmiş hastalarda yaşam boyu bağışıklık oluşur. Bununla birlikte, vakaların %3 ile %20'sinde yineleme bulgusu vardır ve bu akut HAV enfeksiyonundan 4-15 hafta sonra oluşmaktadır.

Kolestatik sarılık: Kolestaz safra akımının azalmasından kaynaklanır. Kolestaz bulguları hakimdir: bilirubin 10 mg/dL üstündedir, alkalin fosfataz yüksektir, gaita akoliklidir (4).

Tanı

Hepatit A klinik bulguları diğer viral hepatit bulgularından ayırt edilemez. Toksik ve otoimmün hepatit de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. ALT ve AST düzeyleri yüksektir; ALT düzeyi AST düzeyinden daha yüksektir. Kesin tanı anti HAV IgM ile konur. Bu testin özgüllüğü ve duyarlılığı %95'dir. Hastalığın başlangıcından 5-10 gün sonra pozitifleşir ve 4-6 ay kadar yüksek kalır (5).

Önleme

Hastanın izolasyonu gereklidir. Gaita, idrar ve kan ile kontamine olmuş objeler (fomit) sarılığın ortaya çıkışından 1 ay sonraya kadar dikkatli ele alınmalıdır. Pasif immünizasyon standart immünglobülin ile sağlanır. Temas sonrası sonraki, ilk 2 hafta içinde uygulanırsa %80-90 oranında korur. Yapılan çalışmalarda HAV aşısının da aynı derecede etkin olduğu gösterilmiştir.

Tedavi

HAV için özel bir tedavi yoktur; enfeksiyon kendini sınırlayıcıdır. Yatak istirahatinin değeri klinik olarak kanıtlanmamıştır. Başlangıçta yağ oranı kısıtlı şeker oranı yüksek diyet kusma ve bulantı olduğu için önerilir (6).

Hepatit A Aşılı

İlk kez Provost ve Hillman 1979 yılında Hepatit A'yı kültürde üretmeyi başarmışlardır. Bu özellik sonucu hepatit A aşılı geliştirilmiştir. Halen canlı atenüe hepatit A ve inaktif hepatit A aşılı olmak üzere 2 tip aşı bulunmaktadır.

a. Canlı attenüe aşılı:

Canlı atenüe aşılı Çin'de üretilmektedir. Tek doz olarak 1 yaş ve üstünde bazı ülkelerde kullanılmaktadır. 1-15 yaş çocukları içeren geniş, kontrollü çalışmalarda bulaş öncesi koruyuculuk %100, bulaş sonrası koruyuculuk ise %95 bulunmuştur. Aşılanların %72-88'inde anti-HAV antikorları aşılıdan 15 yıl sonra saptanmıştır (7).

b. İnaktif aşılı:

İnaktif hepatit aşılı 1992 yılında kullanıma başlamıştır. Monovalan ve multivalan (kombine) şekildedir.

Monovalan hepatit A aşılı

- Havrix® (GSK) HM-175 suşu ile hazırlanmıştır. Adjuvan olarak alüminyum hidroksit içerir. 750 EU (pediatrik) ve 1440 EU (erişkin) doz içerir. İntramüsküler olarak uygulanır.
- Vaqta® (MSD) CR326F suşu ile hazırlanmıştır. 25 U (0.5 mL) pediatrik ve 50 U (1 mL) erişkin dozları intramüsküler yolla uygulanır.
- Avaxim(Sanofi Pasteur)GBM suşu ile hazırlanmış adjuvant olarak alüminyum hidroksit içeren bir aşıdır. İntramüsküler yolla yapılan bu aşı 160 antijen ünitesi içerir.
- Epaxal® (Berna, Swiss Serum Institute) İnsan diploid hücre kültürlerinde üretilen RG-Sb suşunun virozomal fosfolipid partiküllerini içerir. 500 RIA ünite olup alüminyum içermez.

Multivalan hepatit A aşılı

İki tip multivalan hepatit A aşısı vardır. Hepatit B aşısı ile kombine Twinrix® (GSK) ve pürifiye S.typhi VI polisakkarit antijeni ile kombine Hepatyrrix® (GSK) ve Vivaxim® (Sanofi Pasteur) (8).

İnaktif Hepatit Aşlarının Özellikleri

Hepatit A aşları 2-8 derecede 2 yıl stabilitesini korumaktadır. 2 doz şeklinde (0-6 ay) uygulanmaktadır. Tek doz uygulamada sağlıklı erişkinlerin büyük bir kısmında bağışık yanıt elde edilmekle birlikte seropozitifliğin daha kısa süreli olacağından standart uygulamada 2 doz tercih edilmelidir. Tüm lisanslı aşlar gerek çocuk gerekse erişkinde immünojeniktir. Koruyuculuk ilk dozdan sonra %94-100, ikinci dozdan sonra %100'e ulaşır. Maternal antikolar aşıya yanıtta interferans gösterir. Maternal antikoları olan bebeklerde aşıya yanıt gözlenmiş olmakla birlikte bu bebeklerde aşıya verilen yanıtın, ortalama geometrik konsantrasyona (GMC) bakarak, maternal antikoları olmayan bebeklere göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Anti-HAV pozitif anneden bebeğe geçen pasif antikoların 12-15 ay civarında kaybolduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Maternal antikoların persistansı nedeni ile 2 yaştan sonra kullanılan hepatit A aşları 2005 yılından sonra FDA tarafından 12. aydan sonra kullanım için lisans almıştır (9).

Hepatit A aşlarının korumasının uzun süre hatta ömür boyu sürdüğü düşünülmektedir. Bu aşlar immün kompetan kişilerde 2 dozdan bir ay sonra %100 immünite sağlar. Çalışmalar erişkinde 25 yıl, çocukta 14 yıl sonra uygun düzeyde koruyucu antikolar saptandığını göstermektedir. HIV enfeksiyonunda, kronik karaciğer hastalarında, 40 yaş üstünde kişilerde ve ilaç kullananlarda aşıya daha az yanıt verdikleri gösterilmiştir. Aşılama öncesi serolojik testlerin uygulanması sadece yüksek endemik bölgelerde maliyet etkin olabilir; ülkemiz orta endemik olduğundan aşı öncesi HAV antikolarına bakmak gereksizdir. Aşı sonrası serolojik testlere bakılması, aşının ileri derecede immünojen olması nedeni ile gerekli değildir.

Tüm hepatit A aşları başka aşlarla beraber uygulanabilir. Bu uygulama immün yanıtın azalması veya etkilerin artmasına neden olmaz. Aşıya bağlı istenmeyen etkiler; enjeksiyon bölgesinde ağrı, baş ağrısı ve halsizlik olarak nadirdir. Daha önce bu aşıya karşı ciddi reaksiyon geçirenlere aşı uygulanmaz (10,11).

Aşının etkin olduğu çalışmalar ile gösterildiğinden sonra birçok ülkede yaygın uygulanmaya başlamıştır. 1999 yılında ABD ve Avustralya'nın bazı eyaletlerinde, İspanya ve İtalya'nın bazı bölgelerinde 18. ay ve 24. ay şemasıyla kullanılmaya başlamıştır. 2001 yılında İsrail rutin aşı takvimine girmiştir. 2005 yılında Arjantin'de tek doz olarak kullanıma girmiş; 2007 yılından itibaren ABD ve Çin 12-23 ay arasındaki tüm çocukları aşılamıştır (12). Türkiye'de HAV seroprevalansında coğrafik bölge ve sos-

yoekonomik duruma bağlı önemli farklılıklar vardır; çalışmalarda saptanan %8-88 arası seroprevalans verileri ile orta endemik bir ülkedir (6). Ülkemizde hepatit A aşısı 2008 yılında kronik karaciğer hastalığı (HBV, HCV) olan kişilerde HAV enfeksiyonunun daha ağır geçtiği bilindiği için uygulamaya konmuş; Eylül 2012 tarihinde ise rutin aşı takvimine girmiştir.

Amerikan Pediatri Akademisi ve ACIP 'in hepatit A aşları için önerileri

1. Aşı her çocuğa 1 yaş ve üstü (12-23 ay) 2 dozda uygulanmalıdır. Primer veya sekonder immün yetersizliği olan çocuklara emniyetle uygulanabilir.
 2. HAV enfeksiyonu riski altında olan bireylere uygulanması gereklidir.
- a. Daha önce aşılanmamış kişiler orta veya yüksek endemik bölgelere gidecekse aşılanması gereklidir. Koruma ilk dozdan 2-4 hafta sonra başlar. 2 haftadan önce yolculuğa gidecekler immünglobülin uygulanır. 40 yaş üstüdekilere aşı ile beraber immünglobülin verilebilir.
 - b. Ergen veya erişkin
 - c. Madde bağımlılığı olan bireyler
 - d. Mesleki risk grupları (HAV ile çalışan laboratuvar görevlileri gibi)
 - e. Kronik karaciğer hastaları (9,13).

Karşılaşma Sonrası Profilaksi

HAV enfeksiyonunun bulaş riski konak ve çevresel faktörlere bağlı olarak çeşitli ortamlarda değişmektedir. Ev içi ikincil atak hızı %15-30'dur; en çok bulaş erişkin ve ergenden çok enfekte çocuktan olmaktadır. Gıda servislerinde çalışan ve gıda ile direkt teması olan bireyler patronlarına veya müşterilerine daha az bulaştırırlar.

Enfeksiyonla karşılaşıldıktan sonraki iki hafta içinde 0.02 mL/kg kas içi immünglobülin yapılmasının bulaş sonrası profilaksi için oldukça etkilidir. Birçok çalışmada hepatit A aşısının da bulaş sonrası koruyuculukta etkin olabileceği gösterilmiştir. 2007 yılına kadar bulaş sonrası korunmada immünglobülin önerilmekteydi. 2007 yayınlanan bir çalışmada hepatit A geçiren olgularla temas etmiş, yaşları 2-40 arasında değişen 1090 sağlıklı kişi iki gruba ayrılmış. Birinci gruba temastan sonra 14 gün içinde hepatit A aşısı diğer gruba ise immünglobülin uygulanmıştır. Daha sonra her iki grupta laboratuvar yöntemlerle hepatit A geçirme oranlarına bakılmış ve aşı grubunda diğer gruba göre sadece %1.5 oranında fark bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda ACIP karşılaşma sonrası önerilerini değiştirmiştir (13,14).

Tablo 1. HAV ile karşılaşma sonrası immunoprofilaksi önerileri(15)

Temastan sonraki haftalar	Hastanın yaşı	Önerilen profilaksi
2 hafta veya az	12 aydan küçük	IGIM 0.02 ml/kg
	12 ay-40 yaş	Hepatit A aşısı
	41 yaş ve üstü	IGIM 0.02 ml/kg yoksa aşı
2 haftadan fazla	İmmünyetersizlik,kronik karaciğer hastalığı	IGIM 0.02 ml/kg
	12 ay altı	Profilaksi yok
	12 ay ve üstü	Profilaksi yok ama temas devam ediyorsa aşı

ACIP Karşılaşma Sonrası Profilaksi Önerileri

- 12-40 yaş arasındaki sağlıklı bireylere hepatit A aşısı uygulanır.
- 40 yaş üzerindeki bireylere immünglobulin uygulanır.
- 12 ay altındaki bebekler,immünyetersizlikte,kronik karaciğer hastalarına ve aşının kontrendike olan kişilere immünglobulin verilmelidir.

HAV ile karşılaşma sonrası profilaksi şöyle yapılmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün Hepatit A aşılması ile ilgili önerileri şunlardır

- HAV aşısı epidemiyolojik ve maliyet etkinlik analizlerine göre ülkelerin ulusal aşılama programına, 1 yaş üstü, entegre edilmelidir.
- Erken yaşta doğal immünite kazanılan yüksek endemik ülkelerin HAV aşısını aşı programlarına almasına gerek yoktur.
- Yüksek endemikten orta endemik duruma geçen ülkelerde HAV morbidite ve mortalitesi artacaktır, bu durumda aşılama maliyet etkin olacaktır.
- Düşük endemik bölgelerde risk grubundaki kişiler aşılanabilir (2).

Kaynaklar

1. Badur S.Hepatit A aşısı.Aşı Yaşam 2010,2:6,30-35.
2. WHO Position Paper 2012.Weekly Epidemiol Rec 2012; 87: 261-276.
3. Hatipoğlu N, Yalçın I.Hepatitler.İçinde Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, N.Salman, A.Somer,I. Yalçın (eds) Akademi Yayınevi,İs-

tanbul.2. Baskı,2015,s.228-235.

4. Ciocca M.Clinical course and consequences of hepatitis A infection.Vaccine.2000;18(suppl):S 71-74.
5. Metheny SC,Kingery JE.Hepatit A .Am Fam Physician 2012;86(11):1027-1034.
6. Yoldaş Ö,Bulut A,Altındış A.Hepatit A enfeksiyonlarına güncel yaklaşım.Viral Hepat J.2012;18:81-86.
7. Rao S,,Mao JS,Motlekar S,Fancheng Z Kathe G.A review of immunogenicity and tolerability of live attenuated Hepatitis A vaccine in children.Hum Vaccin Immunother 2016,Aug 17:0(E pub).
8. Alhan E,Tümgör G,Çelik Ü.Hepatit A:Epidemiyoloji,patogenez,klinik,tedavi,aşılar.İçinde:Hepatitler El Kitabı,Medya Tower,İstanbul,2009,s.15-36.
9. American Academy of Pediatrics on Infectious Diseases.Hepatit A vaccine recommendations.Pediatrics 2007;120(1):189-199.
10. Van Damme P,Banatvala J,Fay O et al.Hepatit booster vaccination:is there a need ?Lancet 2003;362:1065.
11. Tong MJ,Co RL,Bellak C.Hepatit A vaccination.West J Med 1993;158(6):602-605.
- 12.FitzSimons D,Hendrickx G,Vorsters A, Van Damme P.Hepatit A and E:Update on prevention and epidemiology.Vaccine 2010;28:583.
13. Fiore AE,Wasley A,Bell BP.Prevention of hepatitis A through active or passive immunization:recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP).MMWR Recomm Rep 2006;55(RR -7):1-23.
14. Wu D,Guo CY .Epidemiology and prevention of hepatitis A in travelers.J Travel Medicine,2013,20(6),394-399.
15. American Academy of Pediatrics.Hepatit A.In:Kimberlin DW,Brady MT,Jackson MA,Long SS.Red Book :2015 Report of the Committee on Infectious Diseases.30th Elk Grove Village ,IL:American Academy of Pediatrics;2015:391-399.
16. Stuurman AL,Marano C,Bunge EM,Moerlooz LD,Shouval D.İmpact of universal mass vaccination with monovalent inactivated hepatitis A vaccines-A systematic review.Hum Vaccines and Immunother;2017,3:724-736.