

Türkiye’de Yeni Bir Aşı Uygulaması: Hepatit A

Implementation of a New Vaccine in Turkey: Hepatitis A

AUTHORS / YAZARLAR

Hasan Hüseyin Avcı
İl Sağlık Müdürlüğü,
Malatya

Engin Burak Selçuk
Aile Hekimliği Anabilim
Dalı, İnönü Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Malatya

Erkan Pehlivan
Halk Sağlığı Anabilim
Dalı, İnönü Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Malatya

Hülya Elbe
Histoloji ve Embriyoloji
Anabilim Dalı, İnönü
Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Malatya

ÖZET

Hepatit A insanlık tarihinin bilinen en eski hastalıklarından biridir. Kendi kendini sınırlayan bir hastalık olan Hepatit A hastaların küçük bir kısmında fulminant hepatit ve ölümle sonuçlansa da, akut hepatit A'nın iyileşme süresinin yetişkinlerin %15'inde 6 aya kadar uzayabilmesi önemli ekonomik ve işgücü kayıplarına neden olabilmektedir. Hepatit A enfeksiyonu bulunan olgularda ölüm oranı %0,01-%0,03 oranında görülse de yaş ilerledikçe bu oran artmaktadır.

Hepatit A, dünya çapında aşı ile önlenilebilir bir hastalıktır. Günümüzde 4 inaktive aşı Hepatit A virüsü enfeksiyonuna karşı uluslar arası düzeyde kullanılmaktadır ve 4 aşının tümü uzun dönemde etkin ve güvenli koruma sağlamaktadır. Dünya sağlık örgütü orta endemik bölgeler için ulusal aşılama önerirken, yüksek endemik bölgeler için yoğun aşılama önermemektedir. Tek doz aşı kısa dönem koruma sağlarken, günümüzde uzun dönem koruma için 2 doz aşı önerilmektedir. Bugüne kadar milyonlarca kişi Hepatit A virüsü' ne karşı aşılanmış buna rağmen şimdiye kadar aşı iyi tolere edilmiş ve hiçbir ciddi yan etki olayı istatistiksel olarak aşı kullanımı ile ilişkilendirilmemiştir.

Anahtar kelimeler: hepatit A, hepatit A aşıları, Türkiye

ABSTRACT

Hepatitis A, which is one of the best-known diseases in the human history is a self-limited disease and result in fulminant hepatitis and death in a small proportion of patients. But time to complete recovery from acute hepatitis A may be as long as 6 months in up to 15% of adults, resulting in significant economic and productivity losses. Hepatitis A viral infection have shown a case fatality rate of only 0.01% to 0.03%, but this rate increases with advancing age.

Hepatitis A is a worldwide vaccine-preventable infection. Currently, four inactivated vaccines against Hepatitis A virus are internationally available and all four vaccines are safe and effective, with long-lasting protection. The World Health Organization recommends universal hepatitis A vaccination in intermediate areas; however, there is no need of mass vaccination in high endemicity regions. Although one dose of vaccine provides at least short-term protection, currently recommend two doses to ensure long-term protection. Millions of persons have now been vaccinated against Hepatitis A virus nevertheless the current vaccines are well tolerated and no serious adverse events have been statistically linked to their use.

Keywords: hepatitis A, hepatitis A vaccines, Turkey

Giriş

Hepatit A, insanoğlunun bilinen en eski hastalıklardan biri olduğu gibi dünya çapında görülen akut viral hepatitlerinde en sık görülen şeklidir (1). Kendi kendini sınırlayan bu hastalığın fulminan hepatit ve ölümle sonuçlanma olasılığı genellikle düşüktür. Ancak hepatit A olgularının %20-25' inde kolestatik hepatit, uzamış sarılık ve fulminan karaciğer yetmezliği gibi atipik klinik seyirler ayrı ayrı ya da bir arada gözlemlenmektedir. Yetişkinlerde görülen akut hepatit A'nın tedavi süreci hastaların %15' inde 6 ayı bulabilmekte bu nedenle dünyanın birçok yerinde morbidite ve sosyo-ekonomik kayıpların da önemli bir nedeni olarak görülebilmektedir. Ölüm oranı olgularda %0,01-%0,03 oranında bildirilse de yaş ilerledikçe bu oran

artmaktadır (2-5).

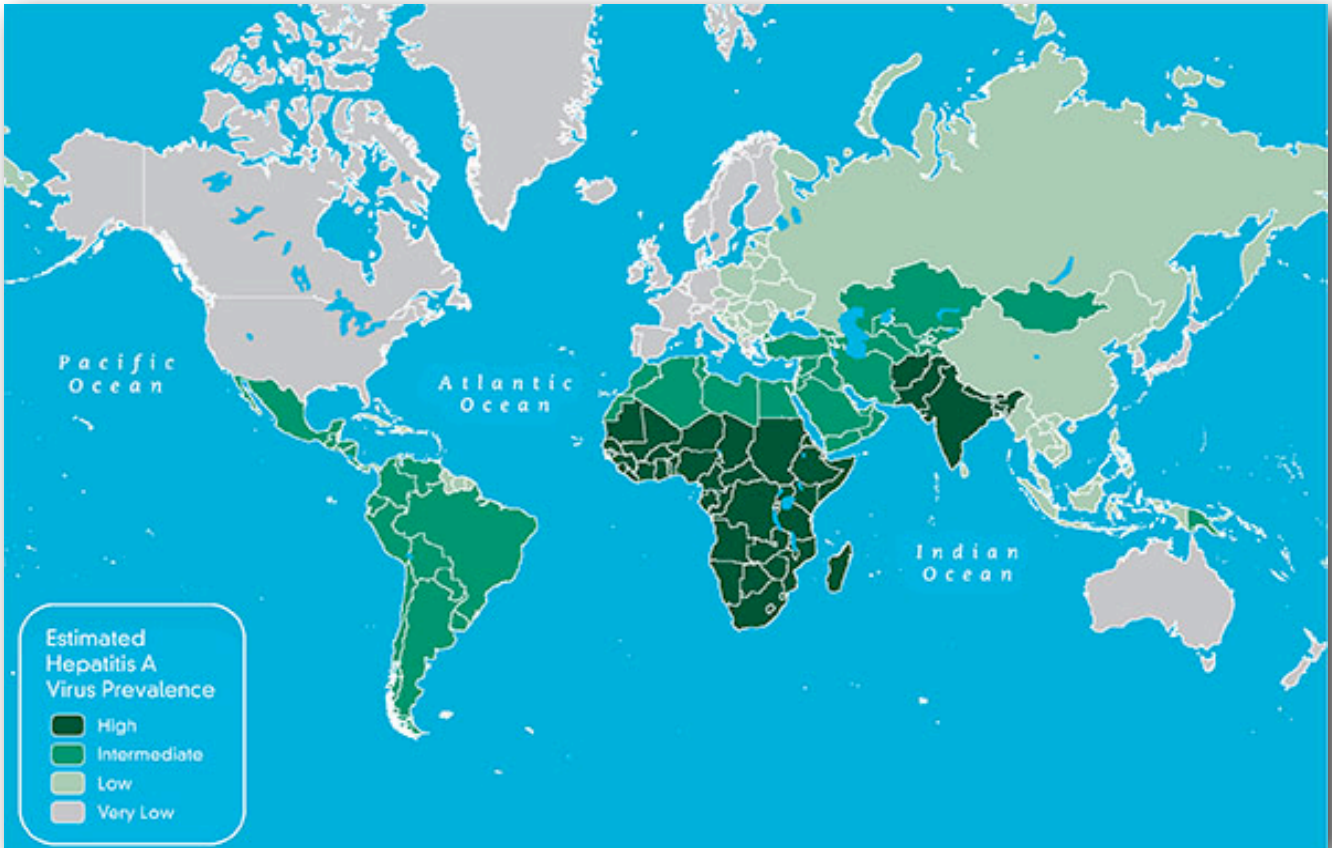
Hepatit A virusu (HAV), küresel, zarfsız, 27-28 nm çapında, picornavirus ailesine ait bir RNA virüsüdür. İnsan tek doğal konaktır. Virüs düşük pH’ya dayanıklıdır; ancak yüksek ısı, formalin ve klorda inaktive olur (6,7). Genellikle dışkıyla kontamine su ve yiyeceklerle veya kişisel yakın temas ile bulaşır. Hepatit A özellikle kreşler gibi çocuk bakım merkezlerinde ve okullarda görüldüğünde; henüz indeks olgu saptanamadan yeni bulaşlar ve yeni vakalar ortaya çıkmaya başladığından, ayrıca bu yaş grubunda çoğu kez asemptomatik ya da nonspesifik semptomlarla seyrettiğinden çoğu kez tanı konamaz. Özellikle çocuklarda anikterik olgu oranının yüksek olması nedeniyle bu yaş grubu, endemik ülkelerde hastalığın yaygınlaşmasında önemli rol oynamaktadır (8,9).

Türkiye’de Hepatit A

Hastalık, alt yapı koşullarının yetersiz, kişisel hijyen imkanlarının iyi olmadığı geri kalmış ya da gelişmekte olan ülkelerde oldukça sık olarak görülür.

Dünyada yıllık olarak ortalama 1.4 milyon hepatit A olgusu bildirilmektedir. Endemisite paterni açısından değerlendirildiğinde, Türkiye yaş, sosyoekonomik durum ve coğrafi bölgeye göre değişmekle birlikte erişkin yaş grubunda ortalama %80’ler civarında, 10 yaş altında ise %20 civarında anti-HAV seropozitifliği ve hepatit A virus prevalansı açısından orta endemik (Şekil 1) bölgededir (10,11).

Ülkemiz endemisitesi açısından önemli bir durum da bölgesel farklılıkların olmasıdır. Batı ve Orta Anadolu bölgelerimiz HAV için orta endemisite bölgesi iken, Doğu Anadolu bölgemiz hala yüksek endemisite bölgesi özelliği göstermektedir. Bu enfeksiyonun endemisitesi sağlık ve hijyen koşullarına bağlı olarak ülkeler arasında ve aynı ülkenin çeşitli bölgelerinde sosyo-ekonomik farklılıklar nedeniyle değişiklik gösterebilir. Hepatit A dünya çapında aşı ile önlenilebilir bir enfeksiyondur. Aşılamaya yönelik tavsiyeler genellikle hastalığın endemisitesine bağlıdır. Bu nedenle, ülkelerin çoğu ülkenin tamamını temsil eden endemik özelliğine göre bir aşı politikası kullanmaktadır (12).



Şekil 1. Hepatit A virüsünün tahmini prevalansı (11).

Bağışıklama

Hastalıkların önlenmesi tedaviye göre her zaman daha etkili ve daha ucuzdur. Bu kapsamda aşılar hastalıkların önlenmesinde en temel araçlarımızdan biridir. Bazı aşılar yalnız aşılananları değil aşılanmayan diğer kişileri de koruyabilir. Gelişmiş ülkelerde yapılan hepatit A aşısı ile birlikte olgu sayıları ve enfeksiyon sıklığı sadece aşı yapılan grupta değil aşı yapılmayanlarda da azalma göstermiştir. Bu da aşının aynı zamanda “herd immünite” sağladığının bir göstergesi olarak kabul edilebilir (13).

CDC (Center for Disease Control and Prevention) 12-23 ay arasındaki tüm çocuklara, orta ya da yüksek hepatit A prevalansı gösteren ülkelere seyahat eden 2-18 yaş arası çocuk ve yetişkinlere, homoseksüellere, ilaç bağımlılarına, pıhtılaşma faktör konsantreleri kullananlara, kronik karaciğer hastalığı olanlara ve evlat edinme ya da çocuk bakım evlerinde çalışanlara aşılanmayı önermektedir (14).

Dünya Sağlık Örgütü ise; orta endemik ülkelerde sosyoekonomik koşulların iyileştirilmesine bağlı olarak zamanla hastalık ölüm riskinin artacağı büyük yaş gruplarına kayacağından, bu bölgelerde bir yaşın üzerindeki tüm çocuklar için ulusal bağışıklama programına aşının entegre edilebileceğini belirtmektedir. Aşılama maliyetli göz önünde bulundurulduğunda, hepatit A virüsünün yaygın olarak görüldüğü yüksek endemik ülkelerde, hemen hemen tüm kişiler enfeksiyonu çok hafif ya da asemptomatik olarak erken çocukluk döneminde geçireceğinden, Dünya Sağlık Örgütü bu ülkelerde büyük ölçekli aşılama programlarını tavsiye etmemektedir (15).

Hepatit A'da kronikleşme olmasa dahi, hastalığın morbiditesi, sonuçlarında ortaya çıkan ekonomik kayıplar gözönüne alınarak aşı çalışmaları yapılmış ve HAV'a karşı ilk aşı 1992'de lisans almıştır (Havrix - SmithKline Beecham). Çalışmalar aşının koruyucu düzeyde antikor oluşturduğunu ve çocuklarda 1. aşından 1 ay sonra immünitenin %99, rapelden sonra da % 100 olduğu göstermiştir. Sonrasında da hepatit A' ya karşı çeşitli inaktif veya canlı zayıflatılmış aşılar geliştirilmiştir, ama sadece dört inaktif hepatit A aşısı şu anda uluslararası düzeyde kullanım için yer bulmuştur. Bu aşıların tümü güvenli ve uzun süreli korumada etkilidir. Ancak aşıların hiçbiri <1 yaş

çocuklar için lisanslı değildir (16-18). Dört aşı da etkinlik ve yan etki profili açısından benzerdir. Aşılar 6-18 aylık aralıklarla, iki doz olarak, parenteral olarak verilir. 18 yaş ve üstü için kullanılan Twinrix ise 0,1 ve 6 ay periyodu ile 3 doz uygulanır. Birinci ve ikinci doz arasında en az 4 hafta, ikinci ve üçüncü dozları arasında en az 5 ay olmalıdır. Alternatif diğer uygulama da 0, 7 ve 21 ile 30 gün arasında 3 doz ve ilk dozdan 12 ay sonra booster (rapel) doz olarak uygulanması şeklindedir. Aşının dozu, aşı takvimi, aşının lisanslı olduğu yaş, pediatrik ya da yetişkin formülasyonu olup olmadığına göre imalatçıdan imalatçıya değişebilmektedir. Günümüzde aktif immünizasyonda kullanılan hepatit A aşılarından üçü hücre kültürüne adapte, insan fibroblastlarında çoğaltılmış ve alüminyum hidroksit adsorbe edilerek hazırlanmış aşılar iken (Havrix ve Twinrix için 2-fenoksietanol koruyucu olarak kullanılmaktadır. Vaqta ise koruyucu madde olmadan formüle edilir), dördüncüsü HAV ile enfekte insan diploid hücre kültürlerinden saflaştırılmış ve formalin ile inaktif edilmiş aşıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) HAV tekli antijen içeren Havrix (Glaxo-SmithKline, Rixensart, Belçika tarafından üretilen) ve Vaqta (Merk & Co, Inc, Whitehouse Station, New Jersey tarafından üretilen) ve kombine Twinrix (HAV, HBV antijenlerinin her ikisini de içeren, GlaxoSmithKline tarafından imal edilen) lisanslı olarak kullanılmaktadır (16,19,20). ABD aşı takvimi içerisinde 2013 yılı için öngörülen aşılama uygulaması aşağıdaki gibidir (21):

Rutin aşılama:

En erken 12. ayda olmak üzere 12-23 ay arası çocuklar için 2 doz hepatit A aşısı uygulanmalı, ikinci doz 6 - 18 aylık aralığa dağıtılmalıdır.

24 aydan önce 1 doz hepatit A aşısı almış çocuk için, ilk dozdan 6 ila 18 ay sonra ikinci doz uygulanmalıdır.

2 yaş ve üstü için hepatit A'ya karşı bağışıklık isteniyorsa öncesinde hepatit A aşısı uygulanmamış herhangi bir kişi için, 6-18 ay ara ile ayrılmış hepatit A aşısı 2 doz uygulanarak tamamlanmalıdır.

Telaflı aşı:

İki doz arasındaki minimum aralık 6 ay olmalıdır.

Özel popülasyonlar:

En az 6 ay arayla 2 doz hepatit A aşısı çocuk,

yetişkin ya da enfeksiyon riski bulunan hedef bölgelerde yaşayan 23 aydan büyük aşılanmamış bireylere uygulanabilir.

Maternal antikolar 15-18 ay ve üzerinde %70 ila %100 oranında kaybolduğu için çocuklar HAV enfeksiyonuna duyarlı hale gelir, aşılama bu gruptaki çocukları kapsamalır. Dünya Sağlık Örgütü orta derecede endemik bölgelerde bulunan ülkelerde yaşayan erişkinlerin önemli bir bölümü HAV’a karşı duyarlı olduklarından sanitasyon şartlarının düzeltilmesi ve sağlık eğitiminin verilmesinin yanında bu ülkelerde geniş skalalı aşı programları önermektedir (Küresel Çocuk Aşılması). The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2005 yılı itibariyle 12-23 aylık tüm çocukların rutin şemada, iki yaşına kadar aşılanmayanların iki-onsekiz yaş aralığında yakalandıkları anda aşılanmasını önermektedir. Bu doğrultuda ülkemiz de de Hepatit A aşısının rutin aşılamada yerini alması amacı ile Eylül 2012’de hepatit A’ya yönelik aşılama faaliyeti başlatılmıştır. Aşı Mart 2011 ve sonrasında doğanlara 18 ve 24. aylarda 2 doz olarak 0.5 ml uygulanmaktadır. Ülkemizde kullanılan inaktif Hepatit A aşıları Avaxim (Sanofi Pasteur, Fransa), Epaxal (Berna, İsviçre, Türkiye’de Yeni Şark), Havrix (GlaxoSmithKline Biologicals, Belçika), Vaqta (Merck Sharp&Dohme, ABD)’dir. İlave olarak hepatit A ve B kombine aşısı Twinrix’te (GlaxoSmithKline Biologicals, Belçika) aşılamada kullanılmaktadır (22-24).

Hepatit A aşıları hepsi son derece immunojeniktir. Tek doz aşından 1 ay sonra yetişkinde %100’e yakın koruyucu düzeyde antikor geliştirebilmektedirler. Benzer sonuçlar gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocuk ve ergenler için de elde edilmiştir. Koruyucu etkinliğini belirlemek üzere yapılan en büyük denemelerden biri; yaşları 1 ile 16 arasında değişen yaklaşık 40.000 Thai’li çocuk üzerinde yapılan ve 1 ay ara ile verilen 2 doz aşı sonrası tespit edilen koruyucu etkinliğin %94 olarak belirlendiği uygulamadır (%95 güven aralıkları: %82-%99). Yaşları 2 ile 16 arasında değişen ve ABD’ nin yüksek endemisite gösteren bölgelerinde yaşayan yaklaşık 1000 çocukta ise etkinliğin bir doz aşı sonrasında %100 olduğu görülmüştür (%95 güven aralıkları: %87-%100). Bir doz aşı kısa süreli koruma sağlasa da

uzun dönem ve etkin koruma için 2 doz aşı önerilmektedir. Çalışmalar iki ya da daha fazla dozda aşılama 5-8 yıl sonra bile koruyucu antikor varlığı %99-%100 oranında devam eden bireyler saptadığından muhtemel koruyuculuğun en az 20 yıl ya da daha uzun olabileceğini düşündürmektedir. Şimdiye kadar milyonlarca kişi aşılanmış olmasına karşın iyi tolere edilebilir özelliğinin yanı sıra aşıya bağlı ciddi bir komplikasyon istatistiksel olarak gösterilmemiştir (16).

2000 yılından beri sadece belli bölgelerde ve yüksek risk gruplarına hepatit A aşısı uygulayan ABD 2010 yılından itibaren 1 yaşındaki tüm çocuklara rutin hepatit A aşısı başlatmıştır. Rutin aşılamaya ile hepatit A insidansında dramatik azalma sağlanmıştır. Bu ülkeler dışında, 2011 itibariyle son yıllarda Arjantin, Panama, Uruguay, Suudi Arabistan, Irak, Yunanistan, Kazakistan ve Çin gibi birçok orta endemisite ülkesi hepatit A aşısını rutin aşı takvimine eklemiştir. Avustralya’da aborjinler gibi bazı grupların yaşadığı bölgelerde aşılamaya yapılmaktadır (25).

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

Kaynaklar

1. Krugman S. The Gordon Wilson Lecture. The ABC's of Viral Hepatitis. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1992;103:145-56.
2. Hollinger FB, Ticehurst JR. Hepatitis A Virus. In: *Fields Virology*. Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds.). 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996:735-82.
3. Glikson M, Galun E, Oren R, Tur-Kaspa R, Shouval D. Relapsing Hepatitis A: review of 14 cases and literature survey. *Medicine* 1992;71(1):14-23.
4. Stapleton JT, Lemon SM. In: *Infectious Diseases*. Hoeprich PD, Jordan MC, Ronald AR (eds.). 5th ed. Philadelphia: Lippincott Co; 1994:790-7.
5. Forbes A, Williams R. Changing epidemiology and clinical aspects of hepatitis A. *Br Med Bull* 1990;46(2):303-18.
6. Tratschin JD, Siegl G, Frösner GG. Characterization and classification of virus particles associated with hepatitis A. III. Structural proteins. *J Virol* 1981;38(1):151-6.
7. Hollinger FB, Dienstag JL. Hepatitis viruses. In: *Lanette EH, Balonis A, Hausler WJ, JR Shadomy HJ (eds.). Manual of Clinical Microbiology*. 4th ed. Washington DC: American Society for Microbiology; 1985:813-35.
8. Kani JIA, Nandwani RAK, Gilson RJC, Johnson AM, Maguire HC, Tedder RS. Hepatitis A virus infection among homosexual men. *BMJ* 1991;302(6789):1399.
9. Turhan V. Ulusal Aşılama Programında Olmayan Aşılarla EHKM Uzmanı Gözüyle Bakış, Hepatit A Aşısı. Türkiye 4.EKMUD Kongre Kitabı, İstanbul, Türkiye. 2012:85.
10. Yamazhan T. Hepatit A: Epidemiyoloji, Bulaşma Şekli ve Korunma. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics 2010;3(1):7-10.
11. Sharapov UM. Infectious Diseases Related To Travel Hepatitis A. [place unknown]: CDC Yellow Book; 2014. 688 p.
12. Ceyhan M, Yildirim I, Kurt N, Uysal G, Dikici B, Ecevit C, et al. Differences in Hepatitis A Seroprevalence Among Geographical Regions in Turkey: a need for regional vaccination recommendations. *Journal of Viral Hepatitis* 2008;15(suppl 2):69-72.
13. Akşit S. Çocukluk Çağında Aşı Takvimi – Derleme. *Türk Ped Arch* 2007;42(özel sayı): 26-35.
14. Vaccine Information Statement Hepatitis A Vaccine [Internet]. [place unknown]: Centers for Disease Control and Prevention; c2011. [cited 2013 Jan 19]. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/hep-a.html>
15. World Health Organization. Immunization Vaccines and Biologicals. Hepatitis A Vaccination Should Be Part of A Comprehensive Plan for Prevention and Control of Viral Hepatitis [Internet]. 2012 Jul [cited 2013 Jan 13]. Available from: http://www.who.int/immunization/newsroom/newsstory_hepa_vaccine_control_viral_hepatitis/en/
16. WHO (World Health Organization). Hepatitis A Vaccine Weekly Epidemiological Record 2000;75:38-42.
17. Peetermans J. Production Quality Control and Characterisation of An Inactivated Hepatitis A Vaccine. *Vaccine* 1992;10(suppl 1):99-101.
18. Clemens R, Safary A, Hepburn A, Roche C, Stanbury WJ, Andre FE. Clinical Experience with An Inactivated Hepatitis A Vaccine. *J Infect Dis* 1995;171(suppl 1):44-9.
19. 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.
20. Centers for Disease Control and Prevention (US). *Epidemiology and Prevention*

- of Vaccine-Preventable Diseases. [place unknown]: The Pink Book; 2012:101-12.
21. Akinsanya-Beysolow L, Jenkins R, Meissner H.C. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 years and Adults Aged 19 Years and Older--United States 2013. MMWR Surveill Summ 2013;62(suppl 01):1
22. Badur S. Viral Hepatit Aşılarda Neredeyiz?. 34. Türk Mikrobiyoloji Kongre Kitabı, Girne, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti. 2010:35-8.
23. Yoldaş Ö, Bulut A, Altındış M. Hepatit A Enfeksiyonlarına Güncel Yaklaşım. Viral Hepatitis Journal 2012;18(3):81-6.
24. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Aşı İle Önlenbilir Hastalıklar Daire Başkanlığı. Hepatit A Aşısı Uygulaması. 06.09.2012 tarih ve B.10.1.HSK.0.13.00.00/131.9 9/944 sayılı yazı.
25. Kurugöl Z, Aslan A. Hepatit A Aşısı Ülkemiz Rutin Aşı Takvimine Alınmalı mı?. Klinik Gelişim Dergisi 2012;25(1):30-1.

Corresponding Author / İletişim için

Dr. Hasan Hüseyin AVCI

İl Sağlık Müdürlüğü

Malatya

E- Mail: drhasanavci@gmail.com