

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA A HEPATİTİNDEN KORUNMA

Ayşe Palandüz*, Nuran Salman**

ÖZET

Makalede çocukluk çağının önemli bir enfeksiyonu olan A hepatitine karşı aktif ve passif bağışıklama ile ilgili güncel bilgiler kısaca gözden geçirilmektedir.

Anahtar kelimeler: Hepatit A, Bağışıklama

SUMMARY

PREVENTION OF HEPATITIS A IN CHILDHOOD

In this article, we review briefly available data on the immunization procedures against hepatitis A, an important infection during childhood.

GİRİŞ

Hepatit A virus (HAV) enfeksiyonu ateş, sarılık, iştahsızlık, bulantı ve halsizlikle seyreder. Çocuklar hastalığı genellikle asemptomatik veya hafif nonspesifik semptomlarla geçirirlerken erişkinlerde akut hepatit tablosu oluşur. Fulminant hepatit nadir görülür, kronik enfeksiyona yol açmadığı kabul edilir (1).

A hepatiti insidansı dünyanın değişik bölgelerinde ve farklı zamanlarda değişkenlik gösterir. Gelişmekte olan ülkelerde ve hijyen koşullarına uyulmayan topluluklarda hafif seyreden bir çocukluk çağı hastalığı olduğu halde, gelişmiş ülkelerde erişkin yaşta daha sıktır (2). HAV enfeksiyonunun çocukluk çağında asemptomatik geçirilmesi, her viral hepatit olgusunun serolojik olarak değerlendirilmemesi, viral hepatit bildirilerinin yeterli olmaması nedeniyle ülkemizde hepatit A insidansının kesin olarak belirlenmesi güçtür. HAV seroprevalansı Uzunalimoğlu ve arkadaşları tarafından 0-10 yaşta % 42, Babacan ve arkadaşları tarafından 0-5 yaş grubunda % 39.7, 6-15 yaş grubunda % 58 olarak bildirilmiştir (3).

Bulaşma en sık insandan insana fekal oral yolla olur. Kontamine su ve besin maddelerinin alınmasıyla da bulaşır. Klinik semptomlar ortaya çıkma-

dan önce virus dışkıyla atılır. Sarılığın başlangıcından itibaren dışkının 8 gün bulaştırıcı olduğu ortaya konmuştur (4). Hepatit A virusu cansız ortamda 30 gün kadar, insan elinde en az 4 saat yaşar (5).

KORUNMA YOLLARI

1. Kişisel hijyen: El yıkama, temiz su sağlanması A hepatitinden korunmada temel ilkelerdir.

2. Pasif immünizasyon: 1944'den beri hepatitten korunmada immün globulin (IG) kullanılmaktadır. Bu şekilde hepatit insidansının yaklaşık % 90 oranında azaldığı bildirilmiştir. HAV ile temastan ne kadar sonra IG verildiği önemlidir. Bu süre uzadıkça hastalığın önlenmesi mümkün olmaz ancak akut hepatit bulguları hafifletilir. IG uygulamasından sonra korunmanın ne kadar devam edeceği doza bağlıdır. 0.02 ml/kg dozunda yaklaşık 3 aylık bir korunma sağlarken 0.06 ml/kg dozunda bu süre 4-6 ayı bulur (6).

IG'nin aşağıdaki durumlarda kullanılması önerilir (1)

A. Temas sonrası kullanım

1. A hepatiti geçirenlerde aynı evde kalanlarda, temastan sonra mümkün olduğu kadar çabuk yapıl-

* İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

** İ.Ü. Çocuk Sağlığı Enstitüsü

malıdır. IG öncesi serolojik test yapılması maliyeti artıracığı ve IG uygulamasını geciktireceği için önerilmez. Son tematan beri 2 haftadan uzun süre geçtiyse IG yapılması gerekmez (Doz 0.02 ml/kg, İM).

2. Enfekte annenin bebeği: Annede semptomların başlama zamanı doğumdan önceki 2 ve sonraki 1 hafta arasındaysa yenidoğan bebeğe önerilebilir ancak etkinliği kesinleşmemiştir. Bebek bakım odasında izole edilir, anne sütüne izin verilir.

3. Kreş, yuva ve bakımevleri:

• Bütün çocuklar 2 yaşın üzerindeyseler veya tuvalet eğitimi almışlarsa, bir görevli veya çocukta A hepatiti saptandığında temas eden diğer görevlilere ve indeks olgu ile aynı odada kalan çocuklara;

• Tuvalet eğitimi almamış çocukların bulunduğu yerlerde bir çalışan veya çocukta veya çocukların ikisinin ev temaslarında A hepatiti saptanırsa bütün çalışan ve çocuklara, son olgudan sonraki 6 hafta içinde koruma kabul edilen çalışan ve çocuklara IG yapılır.

• İndeks olgudan 3 hafta veya daha sonra bir salgın farkedilirse, 3 veya daha fazla ailede hastalık saptanırsa bütün personele, çocuklara ve tuvalet eğitimi almamış çocukların ev temaslarına IG önerilir.

4. Okullar: Sınıf arkadaşları için IG profilaksisi endike değildir. Hasta birey ile çok yakın temas, alanlara yapılabilir. Akut A hepatiti geçirenler hastalığın başlangıcından itibaren 1 hafta uzaklaştırılmalıdır.

5. Hastaneler: Salgın halinde yakın temas eden personel ve hastalara önerilebilir.

B. Temas öncesi kullanım:

A hepatiti insidansı yüksek olan bir ülkeye gidene 3 aydan kısa kalacaklarsa 0.02 ml/kg, 3 aydan uzun kalacaklarsa 0.06 ml/kg IG verilmelidir. Bu doz yaklaşık 5 aylık korunma sağlar.

3. **Aktif İmmünizasyon:** IG kullanımı ile sağlanan korunma kısa süreli olduğu için 1979'da HAV'ın hücre kültürüne üretilmesiyle aktif ve uzun süreli korunma çalışmaları hepatit A aşısını gündeme getirmiştir (7). HAV'ın tek bir viral serotipi bulunduğu ve farklı suşları arasında antijenik farklılık saptanmadığı için geliştirilen bir aşı bütün suşlara karşı korunma sağlar (8). Üzerinde en fazla çalışılan HAV suşları HM 175 ve CR 326F'dir (9).

HAV'ın hücre kültüründe seri pasajlarla attenüe edilmesiyle hazırlanan canlı aşıların tek doz uygu-

lanmasıyla % 100 serokonversiyon saptanmıştır (10, 11). Bu attenüe HAV suşlarının insanlarda replikasyonu zayıf olduğundan yüksek doz kullanılması gerekir ki bu aşı maliyeti artırır. Ayrıca canlı attenüe aşı uygulamasından sonra doğal enfeksiyondan sonra görülenle karşılaştırılınca çok düşük düzeyde olmakla beraber dışkı ile virüs atılımı olur. Bu nedenle aşılanan kişide replikasyon sonrası aşı suşunun virulans kazanarak bulaşmaya neden olabileceği ihmal edilebilecek fakat inkar edilemeyecek bir olasılıktır (7).

Hayvan deneyleri ve gönüllülerle yapılan çalışmalarda formalinle inaktive edilmiş ölü aşılar güvenli ve immünolojik bulunmuştur (12, 13). Gerek 326 F (Merck Research Laboratories) (14, 15), gerekse HM 175 (SmithKline Beecham) (16-22) suşunun kullanıldığı inaktif aşıların çocuklarda da yüksek serokonversiyon ve etkinlik oranlarına sahip oldukları saptanmıştır.

350 ELISA ünitesi / 0.5 ml. aşı 4 hafta arayla iki kez kas içine enjekte edildiğinde ilk dozdan 1 ay sonra % 95, ikinci dozdan 1 ay sonra % 100 serokonversiyon elde edilmiştir. McMahon ve arkadaşları 1-1-2, 0-1-6 ve 0-1-12. aylarda aşı yapılan 3 grubu karşılaştırmış ve 3. dozdan 1 ay sonraki ortalama antikor titresini, 3. dozu 6 veya 12. aylarda alanlarda, 0-1-2 şemasına göre aşılanan gruptan anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. İkinci dozdan sonra çocukların hepsi serokonversiyon gösterdiğinden 3. dozun 6 veya 12. ayda yapılması uygun görülmüştür (20).

Clemens ve arkadaşları 27 ülkeden yapılan 104 çalışmanın sonuçlarını değerlendirerek bir matematiksel modele göre ilk dozdan 6-12 ay sonra yapılan rapel ile koruyucu anti HAV titrelerinin 20 yıldan uzun süre devam edeceğini öne sürmüşlerdir (21).

Hoke ve arkadaşları askeri personele, 0,1 ve 6. aylarda hepatit A aşısını yalnız veya hepatit B aşısı ile birlikte (farklı kollara) uyguladıklarında % 100 immünolojik bulduklarını ve iki aşının etkileşim göstermediğini bildirmişlerdir (23). Flehming ve arkadaşları ise hepatit A ve B aşılarını (20 µg Engerix B ve 0.3 µg HAV antijeni / 2 ml) aynı enjektörde karıştırarak 0,1 ve 2. ayda erişkinlere kas içine uyguladıktan sonra serokonversiyon oranını HAV için % 100 ve HBV için % 93.3 olarak bulmuşlardır (24). Özellikle gelişmekte olan ülkelere yapılacak yolculuk öncesi önerilen difteri, tetanoz, oral polio ve tifo, kolera, kuduz, Japon ensefaliti ve sarı humma aşılarıyla birlikte uygulandığında bağışıklık yanıtının etkilenmediği ve yan etki sıklığının

artmadığı bildirilmiştir (21, 25).

Hepatit A'dan hızlı korunma istendiğinde aşının ilk dozu immünglobulin ile birlikte verilebilir. Green ve arkadaşları aşı ile aynı günde, farklı lokalizasyonda (gluteal bölgeye) yapılan IG'in serokonversiyon hızını etkilemediğini ancak antikor yanıtının yavaş geliştiğini ve antikor titresi geometrik ortalamasının daha düşük olduğunu göstermişlerdir (26).

Bağışık kişilerin aşılınması kontrendike değildir ve yan etki riskini arttırmaz (21, 25). Bu nedenle aşılardan önce immünitenin test edilmesi ancak HAV enfeksiyonu geçirme riski yüksek olan kişilere ve testin maliyeti gereksiz yere yapılacak aşı maliyetinden aşağıda ise önerilebilir. 40 yaşın üzerindeki, HAV'in endemik olduğu bölgelerde yaşayanlar, sarılık geçirme öyküsü olanlar bu gruba girer (27, 28). Aşılardan sonra serolojik yanıtın kontrolü gerekli değildir (25).

Aşı kullanımında en sık görülen yan etki enjeksiyon yerinde geçici ağrı, eritem ve endurasyondur (% 9-30). Aşılardan sonraki 3 gün içinde hafif ateş, baş ağrısı, halsizlik, bulantı, kusma, iştahsızlık görülebilir (% 0.5-15). Bu yan etkiler doza bağımlı değildir ve tekrarlanan dozlarda sıklığı azalmaktadır. AST ve ALT düzeylerinde artma olmaz. Önemli sistemik yan etki bildirilmemiştir (16-22, 29).

Ülkemizde SmithKline Beecham firmasına ait Havrix® adlı aşının 2 yaş üzerinde kullanımı için ruhsat alınmıştır. İnsan diploid hücre kültüründe üretilip pasajlar yapıldıktan sonra formaldehit ile inaktive edilmiş ve adjuvan olarak alüminyum hidrokside adsorbe edilmiş HM 175 süşunu içerir. 2-18 yaş için pediatrik formülasyonu (360 ELISA U/0.5 ml) ve 18 yaş üzerindeki için erişkin formülasyonu (720 ELISA U/1ml) vardır. Deltoid kas içine 1 ay ara ile yapılan 2 dozdan sonra 6 veya 12 ayda bir kez rapel yapılması önerilir. Erişkinler için 720 ELISA U ile aynı şema izlenebileceği gibi 1440 ELISA U 6-12 ay ara ile 2 doz halinde uygulanabilir (30, 31). Yolculuk öncesinde olduğu gibi hızlı bağışıklanma istenen durumlarda yüksek doz (1440 ELISA U) uygulanması veya 720 ELISA U aşının 15 gün ara ile 2 kez yapılması yüksek serokonversiyon hızına daha çabuk ulaşılmasını sağlar (32, 33).

İnaktif hepatit A aşısının ticari olarak piyasaya verilmesiyle kimlerin aşılacağı sorusu gündeme gelmiştir. Yüksek risk grubunda olduğu kabul edilen homoseksüel erkekler, İV ilaç bağımlıları, HAV'in endemik olduğu yörelere yolculuk yapan-

lar, gündüz bakımevi çalışanları, askeri personel, sağlık personeli, mental geriliği olan kişilerin bulunduğu kurum çalışanları, hapisane görevlileri, kanalizasyon işçileri ve yiyecek hazırlanması ile uğraşanlara aşı yapılabilir (34). Ancak hepatit B aşısıyla olan deneyimlerden bilinmelidir ki yüksek riskli grupların aşılınması kolayca gerçekleştirilemez. Ayrıca hedef kitle aşılama stratejisi, sağlık personeli dışında hepatit B sıklığında beklenen azalmayı sağlayamamıştır (35). A hepatiti olgularının önemli bir kısmı (% 35-50) böyle bir risk grubuna dahil değildir. Geri kalanlarda en sık rastlanan risk faktörü hasta kişi ile temastır (35, 36). Çocuklarda hastalık genellikle asemptomatik veya hafif geçer. Bu özellik bakıcı veya aile bireylerine geçişi kolaylaştıran bir faktördür. Bu nedenle üniversal bir immünizasyon programı benimsenmeden eradikasyon bir yana bulaşmanın azaltılması bile mümkün görülmemektedir (34, 37).

Hepatit A aşısı ile ilgili önemli bir konu da bağışıklığın ne kadar süreceğidir. Boğmaca aşısı örneğinde görüldüğü gibi inaktif bir aşının sağlayacağı bağışıklık zamanla kaybolabilir. Bu durumda çocukluk çağına asemptomatik hastalığını fulminant hepatitin daha sık görüldüğü ileri yaşlara taşıma riski göz ardı edilemez (38). Adolesan dönemde kızamık, kızamıkçık, kabakulak, hepatit B ve erişkin form tetanoz-difteri aşılarıyla birlikte uygulanacak rapel immün yanıtı pekiştirebilir (34). Ancak aşının yüksek maliyeti gelişmekte olan ülkelerde böyle bir programın devlet tarafından desteklenmesine engel olacaktır.

Sonuç olarak HAV aşısı, immünolojik olması, yan etkilerinin azlığı ile hepatit A'nın kontrolünde önemli bir silahtır ancak bunun ulusal aşılama politikası içindeki yeri anak epidemiyolojik ve ekonomik koşullar gözönünde bulundurularak belirlenebilir.

KAYNAKLAR

1. American Academy of Pediatrics. Hepatitis A. "Peter G (ed). 1994 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 23. Baskı" Kitabında S 221-4, 1994 American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village IL.
2. Melnick JL. History and epidemiology of hepatitis A Virus. J Infect Dis, 1995, 171 (Supp 1): S 2-8
3. Badur S. Ülkemizde Viral Hepatitlerin Durumu (Viral Hepatit Savaşım Derneği Raporu). "K. Kılıçturgay (ed), Viral Hepatit 94, 1. Baskı" kitabında S 15-37 1994, Viral Hepatit Savaşım Derneği, İstanbul
4. Battegay M, Gust ID, Feinstone SM. Hepatitis A Virus "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (ed). Principles and Practice of Infectious Diseases, 4. Baskı" Kitabında S 1636-56, 1995, Churchill Livingstone Inc, New York.

5. Martin MA, Wenzel RP. Sterilization, Disinfection, and Disposal of Infectious Waste. "Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (ed), Principles and Practice of Infectious Diseases, 4. Baskı" Kitabında S 2584, 1995, Churchill Livingstone Inc, New York.
6. Stapleton JT. Host immune response to hepatitis A Virus. *J Infect Dis*, 1995 171 (Suppl 1): S 9-14.
7. Andre FE. Approaches to a vaccine against hepatitis A: Development and manufacture of an inactivated vaccine. *J Infect Dis* 1995, 171 (Suppl 1): S 33-9.
8. Eng RS, Pomerantz RJ, Friedman LS. Hepatitis A Vaccines: Past, present and future. *Gastroenterology*, 1993, 105: 3 943-6.
9. Sjogren MH. The success of hepatitis A vaccine. *Gastroenterology* 1993, 104 4: 1214-6.
10. Mao JS, Dong DX, Zhang HY, et al. Primary study of attenuated live hepatitis A vaccine (H2 Strain) in humans. *J Infect Dis* 1989 159 4: 621-4.
11. Midthun K, Ellerbeck E, Gershman K, et al. Safety and immunogenicity of a live attenuated hepatitis A virus vaccine in seronegative volunteers. *J Infect Dis* 1991, 163: 735-9.
12. D'Hondt E, Purcell RH, Emerson SU, et al. Efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine in pre-and postexposure conditions in marmosets. *J Infect Dis*, 1995, 171 (suppl 1): S 40-3.
13. Sjogren MH, Hoke CH, Binn LN, et al. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine. *Ann Intern Med*, 1991, 114 (6): 470-1.
14. Werzberger A, Mensch B, Kuter B, et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med*, 1992, 327 (7): 453-7.
15. Newcomer W, Rivin B, Reid R, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of varying doses and regimens of inactivated hepatitis A virus vaccine in Navajo children. *Pediatr Infect Dis J*, 1994, 13 (7): 640-2.
16. Reidemann S, Reinhardt G, Frösner G, et al. Placebo controlled efficacy study of hepatitis A vaccine in Valdivia, Chile. *Vaccine*, 1992, 10 (suppl 1): S 152-5.
17. Lee S, Lo K, Chan C, et al. Immunogenicity of inactivated hepatitis vaccine in children. *Gastroenterology*, 1993; 104: 1129-32.
18. Horng Y, Chang M, Lee C, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J*, 1993, 12 : 359-62.
19. Innis BL, Sintbhan R, Kunasol P, et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA*, 1994, 271 17: 1328-34.
20. McMahon BJ, Williams J, Bulkow L, et al. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in Alaska native children and native and non-native adults. *J Infect Dis*, 1995, 171: 676-9.
21. Clemens R, Safary A, Hepburn A, et al. Clinical experience with an inactivated hepatitis A vaccine. *J Infect Dis*, 1995, 171 (Suppl 1): S 44-9.
22. Balcarek KB, Bagley MR, Pass RF. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in preschool children. *J infect Dis*, 1995, 171 (Suppl 1): S 70-2.
23. Hoke CH, Egan JE, Sjogren MH, et al. Administration of hepatitis A vaccine to a military population by needle and jet injector and with hepatitis B vaccine. *J Infect Dis*, 1995, 171 (Suppl 1): S 53-60.
24. Flehming B, Heinricy U, Pfisterer M. Simultaneous vaccination for hepatitis A and B. *J Infect Dis*, 1990, 161: 865-8.
25. Advisory Committee on Immunization Practices, CDC. Licensure of inactivated hepatitis A vaccine and recommendations for international travelers' use. *JAMA*, 1995, 274 8: 603.
26. Green MS, Cohen D, Lerman Y, et al. Depression of the immune response to an inactivated hepatitis A vaccine administered concomitantly with immune globulin. *J Infect Dis*, 1993, 168: 740-3.
27. Turner PC, Eglin RE, Woodward CG, Dave J. Screening before hepatitis A vaccination. *Lancet*, 1992, 340: 1160.
28. Bienzle U, Bock HL, Meister W, et al. Anti HAV seroprevalence in German travellers and hepatitis A vaccination in immune subjects. *Lancet*, 1993, 341: 1028.
29. Sandman L, Davidson M, Krugman S. Inactivated hepatitis A vaccine: A safety and immunogenicity study in health professionals. *J Infect Dis*, 1995, 17 (Suppl 1): S 50-2.
30. Marwick C. Hepatitis A vaccine set for 2-year-olds to adults. *JAMA*, 1995, 273 12: 906-7.
31. Steffen R. Hepatitis A vaccine: Which dose is best? *JAMA*, 1995, 273 13: 999-1000.
32. Westblom TU, Gudipati S, DeRousse C, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine: effect of dose and vaccination schedule. *J Infect Dis*, 1994, 169: 996-1001.
33. DeFraités RF, Feighner BH, Binn LN, et al. Immunization of US soldiers with a two-dose primary series of inactivated hepatitis A vaccine: Early immune response, persistence of antibody and response to a third dose at 1 year. *J Infect Dis*, 1995, 171 (Suppl 1): S 61-9.
34. Brewer MA, et al. Who should receive hepatitis A vaccine? *Pediatr Infect Dis J* 1995, 14 4: 258-60.
35. Hollinger FG, et al. Discussion: Who should receive hepatitis A vaccine? A strategy for controlling hepatitis A in the United States. *J Infect Dis*, 1995, 171 (Suppl 1): S 73-7.
36. Margolis HS, Alter MJ. Will hepatitis A become a vaccine preventable disease? *Ann Intern Med*, 1995, 122 6: 464-5.
37. Lemon SM. Inactivated hepatitis A vaccines. *JAMA*, 1994, 271 17: 1363-4.
38. Kane MA, Perspectives on the control of hepatitis A by vaccination. *Vaccine*, 1992, 10 (Suppl 1): S 93-6.