
Hepatit A Aşıları; Ülkemiz İçin Gerekli mi ?

Altınay BİLGİÇ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Viral hepatit A tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu infeksiyondan korunmak için 1978'den beri aşı çalışmaları yapılmaktadır. Birçok ülkede lisans almış inaktive hepatit A aşıları vardır. Erişkinlerde ve çocuklarda etkin ve güvenilir aşılardır. Bugün için hepatit A'ya karşı aktif immünizasyonun pratik uygulamasını lokal, ulusal ve bölgesel epidemiyolojik koşullar düzenleyecektir.

Anahtar Kelimeler : Hepatit A, HAV, Anti-HAV, Hepatit A Aşısı.

SUMMARY

Hepatitis A Vaccines; Is It Needed in Turkey ?

Viral hepatitis A is an important public health problem all over the world. Research on vaccine has been going on since 1978, to prevent this infection. Inactivated hepatitis A vaccines which are licensed in many countries are efficient and safe vaccines for adults and children. At the present administration of active immunisation against hepatitis A depends on local, national and regional epidemiological conditions.

Key Words : Hepatitis A, HAV, Anti-HAV, Hepatitis A Vaccine.

Hepatit A virüsünün (HAV) etken olduğu viral hepatit A tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Gelişmekte olan ülkelerde diğer barsak infeksiyon hastalıkları gibi tipik çocukluk çağı infeksiyonudur. Sıkışık olarak birarada yaşanan ve hijyenik koşulları bozuk toplumlarda yaygındır. Temiz kullanma ve içme sularının sağlanması, insan atıklarının yok edilmesinde sağlanan iyi koşullar nedeni ile gelişmiş ülkelerde hepatit A insidansında düşüş gözlenmektedir. Hepatit A epidemiyolojisi dünyanın birçok bölgesinde hızla değişmekte ve geçmişte edinilen epidemiyolojik veriler günümüzde değerini yitirmektedir. Hepatit A'nın en düşük serolojik prevalansı İskandinav ülkelerindedir. Örneğin İsveç'te

%13, Norveç'te %17'dir. Avrupa'nın kimi ülkeleri, Japonya ve Avustralya'da erişkin toplumun %40-70'i kanlarında bu virüse karşı antikor (anti-HAV) taşımaktadır. Akdeniz bölgesinde, Afrika'da ve dünyanın gelişmekte olan diğer birçok ülkesinde erişkinlerin hemen hepsi anti-HAV pozitifdir (1,2).

Ülkemizde Viral Hepatit Savaşım Derneği'nin raporuna göre 1991-1993 yıllarında yapılmış çalışmalarda değişik araştırmacıların verilerine göre anti-HAV seroprevalansı yaş ile ilişkili olarak %42-99 arasındadır (3). Poyraz ve arkadaşları Sivas yöresinde anti-HAV pozitifliğini %91 olarak saptamışlardır (4). Akdeniz bölgesinde olduğu gibi ülkemizde de HAV infeksiyonu yaygındır. İnfeksiyonun büyük bir

bölümü yaşamın erken döneminde ve subklinik olarak geçmektedir. Erişkin yaşlarda anti-HAV pozitifliği %99'lara ulaşmaktadır (3).

Hepatit A virüs epidemiyolojisi dünyanın birçok ülkesinde halen virüse duyarlı geniş bir erişkin popülasyonun bulunduğunu göstermektedir (1,2). Uzun sürede hijyen ve sanitasyon standartlarında iyileştirme ile hepatit A kontrol edilebilecektir. Kuşkusuz temiz su sağlanması önemlidir. Bunun yanı sıra toplumlarda özellikle yemek öncesi ve tuvalet sonrası el yıkama alışkanlığının kazanılması bu hastalıkla savaşmada öncelikli yer almalıdır. Bu sayede kişiden kişiye bulaşma zinciri kırılabilir. Toplumlar da saniter sistemlerin gelişmesi teknoloji ile ilişkili ise de, dünyanın birçok bölgesi bu olanaklardan yoksundur. Ayrıca gelişmiş toplumlarda bile yaşam koşullarında, savaş ve ekonomik dengesizlik gibi nedenlerden ötürü hızlı, olumsuz değişiklikler saniter sistemlerin hızla bozulmasına neden olabilmektedir. Gelişmiş ülkelerde hepatit A risk gruplarının hastalığı olarak görülmektedir. Bu hastalıktan korunmak için hepatit A aşısı geliştirme yönünde 1978'den beri yoğun çalışmalar yapılmaktadır (1,2,5).

Yakın zamana kadar hepatit A'nın immünprofilaksisinde temel yol pasif immünizasyondur. Hepatit A araştırmalarında ilerlemeler, özellikle virüsün in vitro üretilmesi, çeşitli inaktif ve atenüe aşılardan geliştirilmesine öncülük etmiştir. Pasif immünizasyon çalışmalarından edinilen bilgilere göre çok küçük miktarlardaki antikor koruyucu olmaktadır (1,2).

Klinik araştırmalar inaktif hepatit A aşısının güvenilir, oldukça immünojenik ve enfeksiyona karşı koruyucu olduğunu ortaya koymuştur (1,2,5-12). İlk lisans alan inaktif hepatit A aşısı Havrix'tir (Havrix; Smith Kline-Beecham Biologicals-SKB). Bu aşı birçok yönden Salk'ın inaktif polio aşısına benzerdir. HM175 HAV suşu kullanılarak hazırlanmıştır ve inaktif tam virüs aşısıdır. Alüminyum hidroksit adjuvan olarak kullanılmıştır. HAV konsantrasyonu 720 veya 1440 ELISA U/ml'dir. Koruyucu olarak fenoksietanol eklenmiştir. Geniş klinik deneyimleri yapılmış olup, halen 30'dan fazla ülkede lisans almıştır. Bu ülkeler birçok batı Avrupa ülkesi, Avustralya, Yeni Zelanda ve Kanada'dır. Yakın gelecekte Amerika Birleşik Devletleri'nde de lisans alacağı sanılmaktadır. Erişkinlerde 720 ELISA U/ml dozda 0., 1. ve 6. aylarda uygulanan dozlar sıklıkla önerilen şemadır. Çocuklarda da güvenilir, immünojen ve etkin olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (1,2,6,13-16).

Başka araştırmacılar tarafından geliştirilmiş olan di-

ğer bir inaktif HAV aşısı adjuvan olarak influenza virozomlarının kullanıldığı aşıdır. Şimdilik Havrix'e üstünlüğü yok gibi gözükmektedir (5,12).

Bir diğer inaktif aşı Pasteur Merieux (PM) aşısı (Avaxim) olup, 160 U/ml, formalin inaktif tam virüs içeren, adjuvan olarak alüminyum hidroksit, koruyucu olarak fenoksietanol kullanılmış olan bir aşıdır. Aşı şeması deltoid kas içine uygulanan tek doz olup, ilk dozdan altı ay sonra rapel aşı önerilmektedir (12).

Goilav ve arkadaşları tarafından 839 sağlıklı gönüllü üzerinde Avaxim 0.5 ml (160 U/ml antijen) ilk doz ve 6. ayda rapel, Havrix 1 ml (720 ELISA U/ml) bir ay ara ile iki doz ve 6 ay sonra rapel olmak üzere uygulanmıştır (13). Her iki aşı güvenilir olup, lokal ve sistemik reaksiyonlar tekrarlanan dozlarda azalmaktadır. Aşılanan kişinin serolojik profili aşının güvenilirliğini etkilememektedir. Avaxim ile elde edilen serokonversiyon ilk iki hafta içinde daha yüksek olmakla birlikte, bu fark sekizinci haftadan itibaren kaybolmaktadır. Her iki aşı ile rapel dozlarından sonra elde edilen antikor titresleri benzerdir. Bu da her iki aşının koruyuculuk sürecinin aynı olacağını göstermektedir. Gençlerde ve kadınlarda daha iyi sonuç verdiği bildirilmiştir. Sigara içmenin serokonversiyonda olumsuz etkisi saptanmamıştır.

Hepatit A'ya karşı korunmada yukarıda da değinildiği gibi, canlı atenüe aşı çalışmaları da vardır. Çin Halk Cumhuriyeti'nde kullanıma sunulmuştur. Aşı geliştirmede diğer yaklaşımlar olarak, konvensiyonel veya rekombinant DNA tekniklerle subünit aşılardan, boş kapsid, canlı virüs veya bakteri vektörleri, genetik immünizasyon, sentetik peptidler ve anti-idiotip aşılardan da yararlanılmaktadır (5).

Hepatit A Aşısının Kullanılmasına İlişkin Stratejiler

Hepatit A aşısı çocukluk dönemi aşı programına alınması gereken bir aşı olmalıdır. Ancak, gelişmekte olan, ekonomileri henüz düzelmemiş ülkelerin sağlık politikalarında bu pahalı aşının kitlesel immünizasyon programına alınması olanaksızdır. Hatta gelişmiş ülkelerde bile yakın gelecekte hepatit A aşısının çocukluk dönemi aşı programına alınma olasılığı yoktur. Bu ülkelerde bugün için yalnız yüksek risk gruplarının aşılanması düşünülmektedir. Bu risk grupları Tablo 1'de görülmektedir (2).

Bu konuda henüz çözüme ulaşmamış sorunlar vardır. Örneğin çok pahalı olan bu aşının kimin tarafından karşılanacağı ?, kreşlerdeki çocukların, bakıcılarının ve gıda sektöründe çalışanların aşılanması

Tablo 1. Hepatit A Aşısı ile Aşılınması Hedeflenen Yüksek Risk Grupları.

- 1- Hepatit A'nın endemik olduğu bölgelere seyahat edenler
- 2- Endemik bölgelere sık seyahat eden askeri personel
- 3- Kızılderi, Alaskalılar
- 4- Okul öncesi çocuk bakımevlerine giden çocuklar, ebeveynler, çalışanlar
- 5- Enstitülerin sakinleri ve çalışanları
- 6- Felaketler ve felaketleri takiben geçici kamplarda toplananlar
- 7- Eşcinsel aktif erkekler
- 8- Gıda sektöründe çalışanlar
- 9- Salgın olan toplumlarda yaşayan diğer kişiler

hükümet yetkilileri tarafından zorunlu hale getirilecek mi ? gibi. Gelişmiş ülkelerde dahi salt yüksek risk gruplarının aşılınması toplum bazında hepatit A enfeksiyonunun önlenmesinde yeterli değildir. Asıl olan uzun süreli korunmanın sağlanması ve çocukluk aşısı ile birlikte kullanılabilecek ucuz HAV aşısının uygulanmasıdır (2,17). Bu durumda sanitasyon ve hijyenik koşulların henüz iyileştirilemediği ülkemizde kitlesel aşılama kararını vermek için zamanın erken olduğu düşüncesindeyim. Ancak gerekli olduğunda serum immünglobulinin yerini alabilir ve birlikte kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Battergay M, Gust Ian D, Feinstone SM. Hepatitis A virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Fourth edition, New York: Churchill Livingstone, 1995:1636-56.
2. Hollinger FB and Ticehurst JR. Hepatitis A virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM et al (eds). Fields Virology, third edition, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1995:735-82.
3. Badur S. Ülkemizde viral hepatitlerin durumu (Viral Hepatit Savaşım Derneği'nin raporu). In: Kılıçturgay K (ed). Viral Hepatit'94. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti, 1994:15-37.
4. Poyraz O, Sümer H, Öztöpe Y, Saygı G, Sümer Z. Sivas yöresinde genel toplumda hepatit A, B ve C virüs belirleyicilerinin araştırılması. İnfeksiyon Dergisi 1995;9(1-2):175-8.
5. André FE. Approaches to a vaccine against hepatitis A: Development and manufacture of an inactivated vaccine. J Infect Dis 1995; 171(Suppl 1):33-9.
6. Balcarek KB, Bagley MR, Pass RF, Schiff ER and Krause DS. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in preschool children. J Infect Dis 1995;171(Suppl 1):20-2.
7. Clemens R, Safary A, Hepburn A, Roche C, Stanbury WJ and André FE. Clinical experience with an inactivated hepatitis A vaccine. J Infect Dis 1995;171(Suppl 1):44-9.
8. De Fraite RF, Feighner BH, Binn LN and 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):61-9.
9. Westblom TU, Gudipati S, DeRousse C, Midkiff BR, and Belshe RB. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine: Effect of dose and vaccination schedule. J Infect Dis 1994;169:996-1001.
10. Sandman L, Davidson M, and Krugman S. Inactivated hepatitis A vaccine: A safety and immunogenicity study in health professionals. J Infect Dis 1995;171(Suppl 1): 50-2.
11. Hoke CH Jr, Egan JE, Sjogren MH, et al. Administration of hepatitis A vaccine to military population by needle and jet injector and with hepatitis B vaccine. J Infect Dis 1995;171(Suppl 1):53-60.
12. Poovorawan Y, Tiemboonlers A, Chumdermpadetsuk S, Glück R, and Cryz SJ Jr. Control of hepatitis A outbreak by active immunization of high-risk susceptible subjects. J Infect Dis 1994;169:228-9.
13. Goilav C, uckerman J, Lafvenz M, Vidor E, Lauwers S, Rathean C, et al. Immunogenicity and safety of a new inactivated hepatitis A vaccine in a comparative study. J Med Vir 1995;46:287-92.
14. Horng YC, Chang MH, Lee CY, Sofary A, Andre FE, and Chen DS. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in healthy children. J Pediatr Infect Dis 1993; 12:359-62.
15. Lee SD, Lo KY, Chan CY, Yu MY, Wang JJ, and Safary A. Immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in children. Gastroenterology 1993;104:1129-32.
16. Werzberger A, Mensch B, Kutter B, and et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. N Eng J Med 1992;327:453-7.
17. Hollinger FB, Eickhoff T, Gershon A, Jong EC, and Koff RS. Discussion: Who should receive hepatitis A vaccine? A strategy for controlling hepatitis A in the United States. J Infect Dis 1995;171(Suppl 1):73-7.

YAZIŞMA ADRESİ:

Prof. Dr. Altınay BİLGİÇ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Bornova, 35100 İZMİR

Makalenin geliş tarihi: 17.03.1996, kabul tarihi: 25.04.1996