

HEPATİT A VİRÜS ENFEKSİYONU VE HEPATİT A AŞILAMASI *

Doç. Dr Selma Tosun

İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Eğitim Sorumlusu
selma.tosun@yahoo.com

* Viral Hepatitle Savaşım Derneği tarafından hazırlanan “VİRAL HEPATİT 2013” kitabında yayınlanmıştır.

Tosun S. Hepatit A virüs enfeksiyonu. Tabak F, Tosun S, editörler. Viral Hepatit 2013. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2013. p.215-246.

Hepatitis A virüsü (HAV) dünyada en sık görülen akut viral hepatit etkenidir. Hepatit A enfeksiyonunun majör coğrafi farklılıklarının en önemli etkenleri hijyen kurallarına ve temizlik koşullarına uyum, temiz su kaynaklarına ulaşmanın artışı ve sosyoekonomik koşullarla ilgili diğer indikatörlerdir. Bunların yanı sıra bazı ülkeler için HAV aşılması da epidemiyolojiyi etkilemektedir. HAV seroprevalansı son yıllarda az gelişmiş ve bazı gelişmekte olan ülkeler dışında dünyanın birçok ülkesinde azalmaktadır. Az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde hastalık yaşamın ilk yılında oldukça sıktır ve 1. yaşta seroprevalans oranı %100'e kadar ulaşmaktadır. Orta endemik bölgelerde virüsle karşılaşma daha geç olmaktadır ve bu nedenle akut HAV olguları adolesanlarla erişkinlerde büyük oranda yığılmaktadır. Bu yaş grubunda hastalık daha ağır geçmekte ve hepatit A salgınları görülebilmektedir (1-5).

Dünya genelinde 2005 yılı itibarı ile yaklaşık 119 milyon kişinin HAV ile enfekte olduğu, 31 milyon semptomatik hastalık ve 34.000 ölüm olduğu tahmin edilmektedir. Her yıl global olarak yaklaşık 1 400 000 yeni HAV enfeksiyonu görülmektedir. HAV seroprevalansı ve insidansı coğrafik olarak büyük farklılıklar göstermektedir. HAV seroprevalansı dünya genelinde 1996 yılında 100 000 kişide 15.1 iken 2006 yılında bu sayı 100 000 de 3.9'a inmiştir. Genel anlamda sayının azalmasına karşılık HAV enfeksiyonu hala önemli halk sağlığı sorunları arasında yer almaktadır. Virüsün salgın yapma potansiyeli söz konusudur ve yakın geçmişte (2008 yılında) Çek Cumhuriyeti, Letonya ve Slovakya'da epidemiler bildirilmiştir (6,7). Letonya'da 2007-2008 yılları arasında gözlenen epidemi kan transfüzyonu ile ilişkili bulunmuş ve 13 aylık süre içinde 2800 konfirme vaka saptanmıştır (6). Çek Cumhuriyetinde de 2008 yılı itibarı ile akut HAV olgularında artış saptanmış ve toplam 602 HAV olgusu bildirilmiştir (7).

Halen dünya nüfusunun yaklaşık %37'si sanitasyonunu düzeltmemiş durumdadır ve %11'i temiz içme suyu kaynağı bulamamaktadır (8). Bu nedenle fekal oral yolla geçen enfeksiyon hastalıklarının hala sorun olma devam etmesi beklenen bir durumdur.

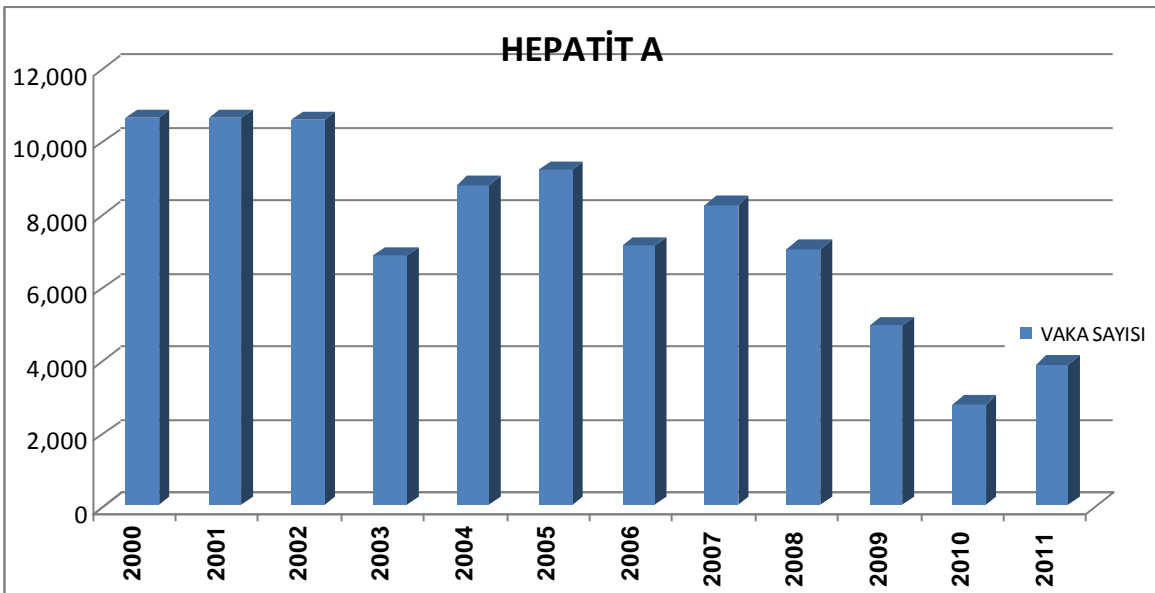
ÜLKEMİZDEKİ DURUM

Ülkemiz HAV enfeksiyonu epidemiyolojisi açısından orta endemik grup arasında değerlendirilmektedir. Bununla birlikte yapılan değişik çalışmalarda bölgelere ve bazen aynı il içindeki farklı yerleşim alanlarına göre bile değişebilen bir seropozitiflik olduğu dikkati çekmektedir (9,10, 11). Bildirimlerin serolojik kanıta dayalı olarak yapılmaya başlandığı 2005 yılından günümüze kadar Sağlık Bakanlığına yapılan akut HAV bildirimleri incelendiğinde; HAV ile karşılaşmanın küçük yaşlardan itibaren söz konusu olduğu, anneden geçen maternal antikolar nedeniyle sıfır yaş grubunda olgu bildirimlerinin çok az olduğu bununla birlikte 1-4 yaş grubundan itibaren bildirimlerin artış gösterdiği dikkati çekmektedir. En yüksek olgu sayısı 5-9 yaş arasındadır ve ikinci sıklıkta 10-14 yaş gelmekte, bunu sırasıyla 1-4 yaş ve 15-19 yaş grubu izlemektedir (Tablo 1, Grafik 1). (Kaynak: TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri İstatistik verileri, alınma tarihi Nisan 2012).

Tablo 1. Akut HAV enfeksiyonu Vaka ve Ölüm Sayıları, Morbidite ve Mortalite Hızları, Türkiye, 2000 – 2011 (Kaynak :Sağlık Bakanlığı)

| Yıllar | Yıl Ortası Nufusu | Vaka Sayısı | Morbidite Hızı (100.000) | Ölüm Sayısı | Mortalite Hızı (1.000.000) |
|--------|-------------------|-------------|--------------------------|-------------|----------------------------|
| 2000 | 67,844,903 | 10,654 | 15.70 | 4 | 0.06 |
| 2001 | 69,081,716 | 10,661 | 15.43 | 3 | 0.04 |
| 2002 | 70,415,064 | 10,600 | 15.05 | 5 | 0.07 |
| 2003 | 71,772,711 | 6,882 | 9.59 | 10 | 0.14 |
| 2004 | 71,152,000 | 8,822 | 12.40 | 4 | 0.06 |
| 2005 | 72,065,000 | 9,229 | 12.81 | 2 | 0.03 |
| 2006 | 72,974,000 | 7,137 | 9.78 | 5 | 0.07 |
| 2007 | 70,586,256 | 8,277 | 11.73 | 3 | 0.04 |
| 2008 | 71,517,100 | 7,063 | 9.88 | 3 | 0.04 |
| 2009 | 72,561,312 | 4,943 | 6.81 | 0 | 0.00 |
| 2010 | 73,722,988 | 2,787 | 3.78 | 2 | 0.03 |
| 2011 | 74,724,269 | 3,894 | 5.21 | 0 | 0.00 |

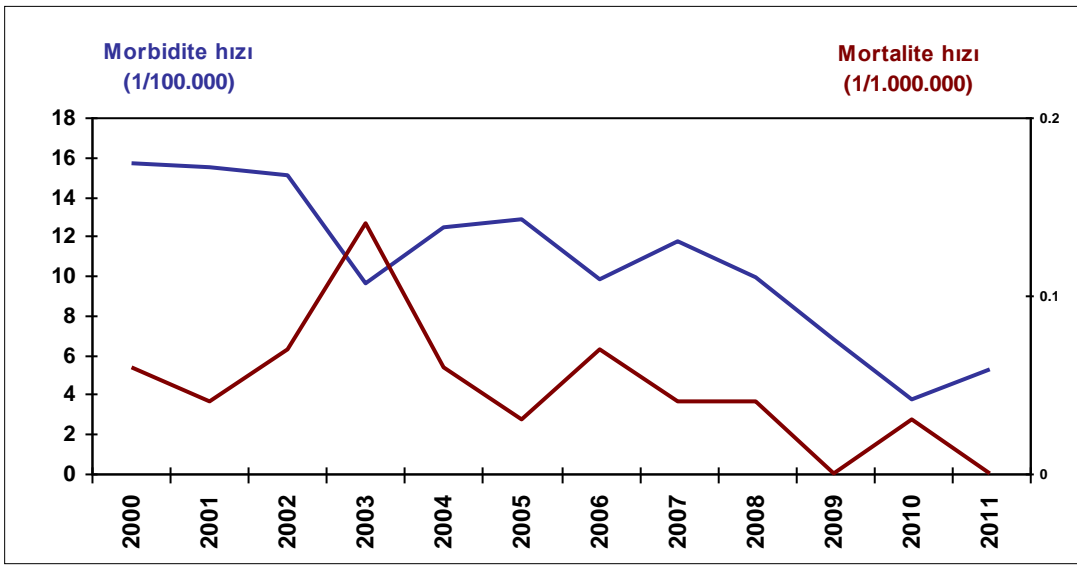
Grafik 1. Akut HAV olgularının yıllara göre değişimi (2000-2011) (Kaynak: Sağlık Bakanlığı)



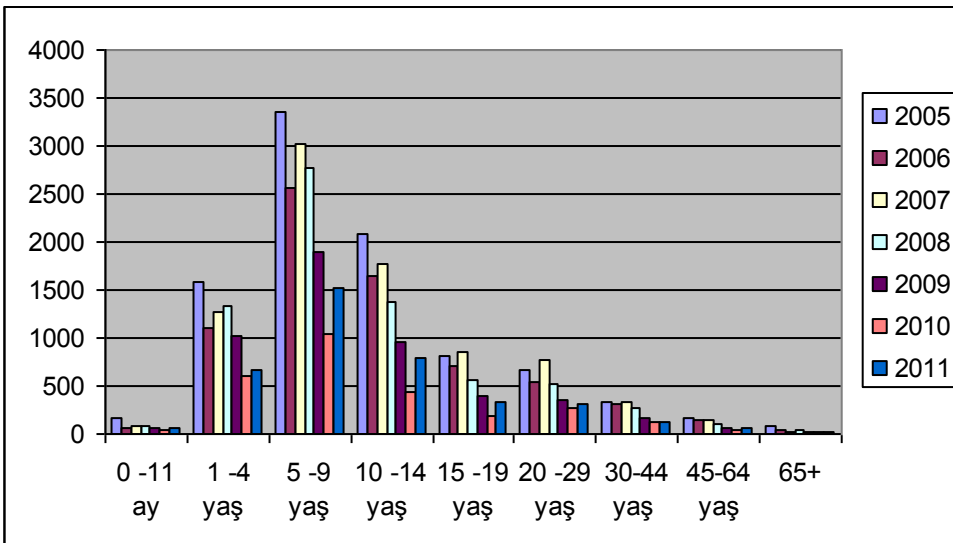
Not: 2011 yılındaki vaka artışı Hatay ilindeki Suriye’li göçmenler arasında yaşanan epidemiyile ilişkili bulunmuştur.

Ülke genelinde 2000-2011 yılları arası HAV enfeksiyonuna ilişkin morbidite ve mortalite hızları Grafik 2’de, olguların yaş gruplarına göre dağılımı Grafik 3’de gösterilmiştir.

Grafik 2. Ülke genelinde HAV enfeksiyonuna ilişkin morbidite ve mortalite hızları (2000-2011) (Kaynak :Sağlık Bakanlığı)



Grafik 3. Ülke genelinde 2005-2011 yılları arasında bildirilen akut HAV vakalarının yaş gruplarına göre dağılımı (Kaynak :Sağlık Bakanlığı)



Ülkemizde geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda saptanan yüksek HAV seropozitiflikleri son yıllarda özellikle batı bölgelerinde belirgin olmak üzere farklılık göstermektedir (9-11). Ankara'da 2008 yılında 1-15 yaş arası 335 çocukta HAV IgG pozitifliğinin %47.2 olduğu ve en yüksek pozitifliğin 11-15 yaş arasında gözlemlendiği bildirilmiştir (12).

Ülkemizin beş farklı coğrafi bölgesinden seçilen 0-91 yaş arası 1173 kişide HAV IgG pozitifliği %64.4 olarak saptanmıştır. Bölgelere göre dağılım değerlendirildiğinde Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde 5-9 yaş arasında %80'in üzerinde, 14 yaş üzerinde %90'ın üzerinde pozitiflik saptandığı; Orta ve Batı Anadolu bölgelerinde ise 5-9 yaşta %50 den düşük olduğu ve bu bölgelerde seropozitifliğin %80'in altında olduğu bildirilmiştir (13). Erzurum'da 1998 yılında yapılan bir çalışmada 30 yaş altı 450 kişide HAV IgG pozitifliği % 87.1 olarak saptanmıştır (14).

Ülkemizde 1998 yılında yapılan ve dokuz farklı bölgeden serum örnekleri toplanarak gerçekleştirilen bir saha çalışmasında 30 yaş altı 4462 kişide toplam seropozitiflik %71.3 iken bir yaşta %42.7 olduğu, 25-29 yaş arasında ise %91.1'e ulaştığı belirlenmiştir. Seropozitifliğin yaşla arttığı ve bu çalışmaya göre ülkemizde çocukların %50'sinin 10 yaşına kadar HAV ile karşılaştığı belirlenmiştir (15).

Ankara'da 2000-2001 yılları arasında yapılan bir çalışmada da 15-75 yaş arası toplam 1046 erişkinde anti HAV pozitifliği %87.4 olarak bulunmuştur (16). Manisa'da 2004 yılında yapılan ve 6 ay-17 yaş arası 1395 çocuk ve adolesanların dahil edildiği bir başka çalışmada total seropozitiflik %44.6 olarak saptanmış; yaş gruplarına göre dağılım ise 6-23 ayda %47.8, 2-6 yaşta %23.7, 7-10 yaşta %43.4, 11-14 yaşta %52.4, 15-17 yaşta ise %52.4 olarak belirlenmiştir (17). Yine Manisa'da yapılan benzer çalışmalarda çocuklarda ve erişkinlerde HAV ile karşılaşma yaşının adolesan ve genç erişkin döneme doğru kaymakta olduğu bildirilmiştir (18,19). İzmir'de 2008 yılında 1-60 yaş arası 595 kişide antiHAV antikorları araştırılmış ve sonuçlar aynı ilde 1998 yılında yapılan çalışmanın sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır (20). Sonuçlar değerlendirildiğinde 1-4 yaş arasında 1998 yılında %36 olan seropozitifliğin 2008 yılında %4.6 'e indiği, 10-14 yaş arasında da benzer durumun gözlemlendiği ve 1998'de %65 olan seropozitifliğin 2008'de %23'e indiği belirlenmiştir. Daha büyük yaşlarda fazla bir değişiklik saptanmamıştır. Yine İzmir'de sosyoekonomik düzeyi düşük bir kesimdeki 1-18 yaş arası çocuk ve adolesanlarda 2009 yılında yapılan bir çalışmada antiHAV pozitifliğini etkileyen faktörlerin düşük gelir düzeyi, anne babanın eğitim düzeyi düşüklüğü ve kalabalık aile yaşamı olduğu belirlenmiştir (21). Bu çalışmada da 2.1-5 yaş arasında HAV seropozitifliği %15.1, 5.1-8 yaşta %20, 8.1-11 yaşta da %32.6 olarak saptanmıştır. Ülkemizdeki HAV epidemiyolojisi ile ilgili güncel çalışmalar bu kitabın "Hepatit A Epidemiyolojisi" bölümünde ayrıntılı olarak yer almaktadır.

Bu veriler genel olarak ülkemizde hepatit A virüsünün hala endemik olarak yaygın şekilde ortamda dolaştığını ancak virüsle karşılaşma yaşının özellikle batı bölgelerinde ve sosyoekonomik düzeyi daha yüksek olan bölgelerde adolesan ve genç erişkin döneme doğru kaymakta olduğunu düşündürmektedir.

Sarılık hastalığı Hipokrat zamanından beri bilinmekte olup Avrupa'da 17. ve 18. yüzyıllarda Hepatit A virüs enfeksiyonu görüldüğü bilinmektedir. Yirminci yüzyılın başlarında Cockayne sarılık hastalığının sporadik ve endemik formlarının muhtemelen aynı hastalığa ait olduğunu düşünmüştür, daha sonra Mc Donald da bu etkenin bir virüs olabileceğini öngörmüştür. Sarılık hastalığı yüzyıllardır askeri açıdan da önemli bir sorun olmuştur ve hem 1. hem de 2. dünya savaşları sırasında askerler arasında büyük salgınlar görülmüştür. HAV ile ilgili ilk bilimsel kanıt 2. Dünya savaşı sırasında elde edilmiş ve gönüllülerde yapılan deneyler sonucunda enterik geçişli viral bir enfeksiyon olduğu belirlenmiştir. Daha sonra Mac Callum enfeksiyöz hepatitin hepatit A, serum hepatitinin de hepatit B olarak adlandırılmasını önermiştir. Bu önerinin World Health Organization (WHO):Dünya Sağlık Örgütü:DSÖ'nün 1952' de ilk kez düzenlenen viral hepatitlerle ilgili uzmanlık komitesinde (First Expert Committee on viral Hepatitis) uygulanmasına karar verilmiş, ancak 1970 yıllarına kadar hekimler ve virologlar tarafından geniş bir kabul görmemiştir. Daha sonra 1950'li yıllarda Krugman ve arkadaşları tarafından ileri çalışmalar yapılmıştır (1,3,5,22-24).

HAV enfeksiyonu sporadik veya epidemik formda görülebilir. Bir epidemide ABD’de 23 okulda 213 olgu saptanmış ve olguların dondurulmuş çilekle ilişkili olduğu belirlenmiştir (25). Oldukça büyük bir epidemi olan Şanghay epidemisi 1988’de gerçekleşmiş ve 300.000’den fazla kişi etkilenmiştir (26). İtalya’da 2008-2009 yılları arasında görülen akut HAV olgularının %85’inin kabuklu deniz ürünü tüketimine, %26’sının da ülke dışına seyahatle ilişkili olduğu belirlenmiştir (27).

Vertikal geçiş ile ilgili olarak iki vaka yayınlanmıştır. Bu vakaların ikisinde de ilk trimesterde intrauterin HAV geçişi olmuş, her ikisinde de fetal mekonyum peritoniti ile sonuçlanmıştır. Doğumdan sonra her iki bebekte de ileum perforasyonu saptanmıştır (28). Bir çalışmada da akut HAV enfeksiyonu geçiren üç kadının serumunda ve sütünde HAV IgM ve HAV IgG antikorları saptanmıştır. Ancak üç bebekte de HAV enfeksiyonu saptanmamıştır (29).

PATOGENEZ

HAV, sferik, zarfsız bir RNA virüsüdür. Oda ısında pH 3’te üç saat boyunca stabil kalır. Kaynatma ile beş dakikada tamamen, 60° C’de 10-12 saat beklemeyle ise kısmen inaktive olur. Kurumuş halde oda ısısında haftalarca, -20° C’de ise yıllarca canlılığını korur.

Dışkı ile kanalizasyona atılan virüs ırmak ve gölleri enfekte edebilir; sebze bahçelerine ve şehir şebeke sistemine geçebilir. Hindistan’da 2011 yılında yapılan bir çalışmada 403 toprak örneğinde %19.1 oranında HAV ile kontaminasyon saptanmıştır (30).

Duyarlı kişiler tarafından su ve gıdalarla alınan virüs, mide asidine dirençli olması nedeniyle kolayca barsaklara geçer, replike olmaya başlar ve karaciğere gider, hepatositlere özgü reseptörlere bağlanır, replikasyon devam eder. Hepatositlerde hasar olur; bu hasar direkt sitopatik etkiden daha çok immunolojik mekanizmalarla olmaktadır. Naturel killer hücrelerle virüse spesifik sitotoksik CD 8⁺ T lenfositleri karaciğer hasarında rol oynamaktadır. Dolaşan immunkompleksler nedeni ile ciltte döküntü, ürtiker, kriyoglobulinemi ve böbrek hasarı gibi ekstra hepatik bulgular ortaya çıkar. Hepatoselüler nekroz, periorbital mononükleer hücre infiltrasyonu ve sentrilobüler kolestaza neden olur. Karaciğerde de çoğalan virüs hepatik sinüzoidler ve safra kanalikülleri aracılığı ile yayılmaya devam eder ve safra yolu ile barsaklara oradan da dışkı yolu ile dışarı atılır. Bir hafta kadar sonra dışkıda elektron mikroskopunda virüs gösterilebilir. Deneysel çalışmalarda bu durum gösterilmiştir. Virüse spesifik IgM, IgA ve IgG erken dönemde pozitifleşir. IgA’nın nötralizan aktivitesi gösterilememesine karşın, IgM ve IgG’nin nötralizan aktivitesi vardır. Oluşan antikorlardan IgM akut enfeksiyonun göstergesidir, Anti HAV IgG ise hastalığın geçirildiğinin delilidir ve ömür boyu kalıcıdır. Akut dönemde IL 1, IL 6 ve TNF α düzeyinde artış görülür. Bu dönemde virüs kan dolaşımına geçer ve viremi kısa süreli de olsa görülür. Virüsle karşılaşmadan sonraki 2-6 hafta içinde klinik bulgular ortaya çıkabilir. Karaciğerdeki replikasyon ve hepatosit hasarı sonucu transaminaz ve bilirubinlerde artış ortaya çıkar (11,31,32).

Hepatit A virüsü karaciğerde kendini sınırlayan ve ömür boyu bağışıklık bırakan bir inflamasyona neden olur. Enfeksiyon küçük çocuklarda asemptomatik seyrederek ya da özgül olmayan orta dereceli semptomlarla ortaya çıkar. Yaşla birlikte klinik olarak belirgin hepatit sıklığı artar ve akut HAV erişkinde ağır seyrederek (33,36).

Erişkin dönemde geçirilen akut HAV enfeksiyonu büyük oranda ikterik seyrederek ve kişilerde birkaç günden altı haftaya kadar uzayabilen ikterik tablo gelişir. Yaşlılarda hastalığın seyri uzayabilir.

HAV enfeksiyonu çocuklarda genellikle sessiz ve subklinik seyrederken erişkinlerde hafif grip benzeri tablodan fulminan hepatite kadar uzanabilen çok farklı klinik formlarda seyredebilmektedir.

İnkübasyon dönemi: Erken semptomlar belirsiz ve nonspesifik olduğu için hastalığın inkübasyon süresini saptamak zordur. Sarılığın başlangıcı kesin bir belirleyici olarak alınırsa hastalığın son dönemlerine kadar fark edilmeyebilir. Hastalığın başlangıcı için en önemli gösterge idrar renginde meydana gelen değişiklik olup idrar rengindeki ani koyulaşma hastaların ilk dikkatini çeken bulgudur. Temas zamanı bilinen hayvanlarda ve prospektif olarak izlenen hastalarda karaciğerdeki biyokimyasal değişiklikler değerlendirilerek inkübasyon periyodu ölçülebilir. Primatlarda inkübasyon periyodunun enfeksiyöz doza bağlı olduğu görülmüştür. En kısa inkübasyon periyodu 10⁸ enfeksiyöz doz verilmesiyle 1 haftadan az bir süre, en uzun periyod ise bir doz verilmesiyle yedi hafta olarak tespit edilmiştir. Her ne kadar hepatit A, hem oral hem de az oranda parenteral yolla bulaşabilirse de, inkübasyon dönemi inokülasyon yolundan bağımsızdır. Hepatit A’nın inkübasyon periyodu 10-50 gün arasında değişmekle birlikte ortalama süre yaklaşık 28 gündür.

Prodromal semptomlar halsizlik, yorgunluk-kırgınlık, bulantı, kusma, iştahsızlık, ateş, sağ üst kadran ağrısı şeklinde olabilir. Birkaç gün ile bir hafta süre içinde koyu renkte idrar çıkarma, gaitanın renksizleşmesi, sarılık ve kaşıntı ortaya çıkar. Sarılık ortaya çıktığında bu belirtiler genellikle azalır ve sarılık iki hafta içinde belirgin olarak artar. HAV enfeksiyonu nadiren rekürren veya kolestatik hepatit şeklinde gözlenir, genetik yatkınlığı olan az sayıda kişide de otoimmün hepatiti tetikleyebilir. HAV enfeksiyonu sırasında vaskülit, artrit, optik nörit, transvers myelit, trombositopeni, aplastik anemi gibi karaciğer dışı bulgular da saptanabilir (1-5,34,36). Genellikle kaşıntının eşlik ettiği uzamış sarılık, HAV enfeksiyonunun kolestatik formunu düşündürür. Bu komplikasyonun yanısıra immünolojik, nörolojik, hematolojik ve renal ekstrahepatik komplikasyonlar görülebilirse de bunlar daha nadirdir. Oldukça büyük bir HAV salgını olarak kayıtlara geçmiş olan 1988 yılı Şanghay salgınında çoğunlukla adolesanlar ve genç erişkinler etkilenmiş, 310 746 olgu ve 47 ölüm saptanmıştır (26).

HAV'ın I-IV arası olmak üzere dört genotipi vardır ve genotip I ve genotip III kendi aralarında IA,IB ve III A, IIIB olarak ayrılır. Genotip I ve III insanda en sık rastlanan genotiplerdir. Genotip IV,V ve VI sadece maymunlarda tanımlanmıştır. Bununla birlikte günümüze kadar enfeksiyonu oluşturan genotiple klinik bulgular arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Bu sınıflama daha çok epidemiyolojik çalışmalar açısından anlam taşımaktadır.

Dünya genelinde HAV'nün dört genotipi, tek bir serotipi vardır.

Hepatit A enfeksiyonu geçirilirken olguların %80'inde hepatomegali, %15'inde splenomegali saptanabilir. Kolestatik seyir gösterdiğinde uzamış sarılık, ateş, kaşıntı, ishal ve kilo kaybı olur. Bazen enzimler düşerken sarılık artar ve uzun süre devam edebilir. Bilirubin 30 mg'a kadar çıkabilir ve sarılık 12-18 haftaya kadar devam edebilir.

Hepatit A virüsüne insanlar dışında şempanzeler, makak, owl, rhesus, bazı tamarin maymunları ve goril gibi hayvanlar duyarlıdır.

Çocuklar akut enfeksiyon sonrası en az bir hafta okula veya kreşe gönderilmemelidir. Hepatit A virüsünün dışkıyla atılması klinik ortaya çıktıktan sonra bazen aylarca sürebildiği için temizlik önlemlerine dikkat etmeye de bir süre daha devam edilmelidir.

HAV enfeksiyonu genellikle akut, kendini sınırlayan bir enfeksiyon şeklindedir ve nadiren fulminan karaciğer yetmezliğine yol açabilir. Fulminan karaciğer yetmezliği özellikle altta yatan karaciğer hastalığı olanlarda ve ağırlıklı olarak da HCV pozitif hastalarda görülmektedir. Bu durum İtalya'da 1990-1997 yılları arasında yapılan, 163 kronik HBV'li, 432 kronik HCV'li toplam 595 erişkin olgunun dahil edildiği bir çalışmada net olarak gösterilmiştir (37). HAV aşısının henüz mevcut olmadığı bu dönemde olguların tümü HAV açısından seronegatif olup dört ayda bir HAV IgM, IgG açısından izlenmişlerdir. İzlem sırasında 27 olguda (10 kronik HBV, 17 kronik HCV) HAV süperenfeksiyonu saptanmıştır. Akut HAV enfeksiyonu gelişen 10 kronik HBV'li olgunun dokuzunda komplikasyonsuz bir seyir olurken bir olguda siroz gelişmiştir. Oysa akut HAV enfeksiyonu gelişen 17 HCV'li olgudan yedisinde fulminan karaciğer yetmezliği gelişmiş ve olguların altısı ölmüştür. Diğer on olguda komplikasyonsuz seyir olmuştur.

Bir başka çalışmada da ABD'de 1998-2005 arası akut karaciğer yetmezliği olan 29 erişkin olgudan %3.1'inde akut HAV enfeksiyonu saptanmıştır. Üç haftalık takip sonucunda olgulardan 16'sı spontan iyileşmiş, dokuzu transplantasyona gitmiş, dördü de ölmüştür (38).

İspanya'da yapılan bir başka çalışmada yaşları 17-69 arası sirotik 588 olguda anti HAV antikor negatifliği %8.2 olarak saptanmış; seronegatif olguların %27.6'sının 45 yaş altı, %7.2'sinin 46-55 yaş arası, %2.6'sının ise 55 yaş üzeri olduğu bildirilmiştir (39).

Ülkemizden bir çalışmada İzmir ve Manisa'daki beş farklı hastanede izlenmekte olan toplam 2135 HBsAg pozitif olguda anti HAV IgG araştırılmış ve genel olarak seronegatiflik %4.9 olarak saptanmıştır. HAV seronegatifliğinin özellikle genç yaşlarda yüksek olduğu gözlenmiş ve 1-4 yaşta %29, 15-23 yaşta %10.5,24-34 yaşta %4.7, 35-44 yaşta ise %2.5 olarak saptanmıştır (40). VHSD tarafından desteklenen ve kronik hepatitli olguların izlendiği bir proje olan "Hep Net projesi" kapsamında ülke genelinde toplam 10 710 HBsAg ve anti HCV pozitif olgunun dahil edildiği bir çok merkezli çalışma gerçekleştirilmiş ve kronik hepatitli olgulara anti HAV bakılma oranının sadece %20.7 olduğu belirlenmiştir. Yaş gruplarına göre HAV seronegatifliği değerlendirildiğinde 20 yaş altında %23.2, 20-29 yaş grubunda %39.4, 30-39 yaş grubunda %19.3, 40-49 yaş grubunda ise %9.3 olduğu belirlenmiştir (41). Ülke genelinde 14 merkezin

katıldığı ve 19 yaş üzeri HBsAg pozitif olguların dahil edildiği yeni bir çalışmada da toplam 4793 olguda antiHAV IgG tetkikinin yapıp yapılmadığı değerlendirilmiş ve olguların yarısında bakılmamış olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada HAV seronegatifliği 19 yaş altında %26.2, 20-25 yaş grubunda %15.5, 26-29 yaş grubunda %12.5, 30-35 yaş grubunda ise %4.2 olarak saptanmıştır (42). Tüm bu sonuçlar özellikle genç yaş grubunda HAV seronegatifliğinin yüksek olduğunu ve kronik hepatitli olgularda tetkik ve aşısının ihmal edilmemesi gerektiğini düşündürmektedir.

HAV ENFEKSİYONUNDA KLİNİK VE KORUNMA

KLİNİK

Viral hepatit A enfeksiyonunun klinik seyri, tipik ve atipik olmak üzere iki grup altında incelenmektedir. Tipik hepatit A üç şekilde seyreder.

- 1-Belirtisiz hepatit A (İnaparan form): Asemptomatiktir, karaciğer enzimlerinde artış yoktur. Tarama sırasında anti-HAV IgG pozitifliği ile tanı konulur.
- 2-Subklinik hepatit A (Subklinik form): Asemptomatiktir, karaciğer enzimlerinde artış vardır, tarama sırasında anti-HAV IgG pozitifliği yanında, transaminaz değerleri yüksekliği de saptanır.
- 3-Klinik hepatit A (Semptomatik form): Laboratuvar değerlerinin yüksek olması yanısıra, klinik belirtiler de mevcuttur. Belirgin ikteri olanlar ikterik, ikteri olmayanlar ise anikterik hepatit A olarak değerlendirilir. Anikterik vakaların, ikterik vakalara oranı farklı epidemiyolojik çalışmalarda yaşa bağlı olmak üzere 12:1 ila 1:3.5 olarak bildirilmiştir (ben).

Ortalama %7 civarlarında gözlenen atipik seyir 3 şekilde tanımlanmıştır: Kolestatik, relapsing ve fulminan hepatit A (1,11,31,43).

Değişik klinik şekiller gösterse de hastalık genelde benignidir. Hastalığın ciddiyet derecesini etkileyen önemli faktör yaştır. Beş yaş altındaki vakaların %90'ı sessiz seyreder, fakat yaşla birlikte semptomlar artar. 1970-1974 Greenland epidemisinde bir yaş altındakilerde klinik olarak tanınabilen hepatit A sıklığı %1'den azken, 15 yaşındakilerde oran %24'dür (44). Ölüm oranı belirgin şekilde yaşa bağlıdır. Greenland adalarında meydana gelen bu salgında 4961 hastadan 17 (%0.3)'si kaybedilmiş, 45 yaş üzerinde ölüm oranı %2.1 olarak tespit edilmiştir. Ölen 17 vakanın 11'inin nedeni hepatik koma, dördünün serebral ve GIS kanaması, ikisinin ise menenjit ve apandisit gibi bazı komplikasyonlardan olduğu belirtilmiştir. Ülkemizde 2011 yılında bir ilçede toplam yedi olguda görülen HAV epidemisi sırasında yaş ortalamaları 25 olan olguların hepsinin aynı mahallede, iki kişinin de aynı evde oturduğu belirlenmiştir (45).

Klinik olarak hepatit virüslerinin neden oldukları hastalık tablolarının birbirinden ayırt edilmesi hemen hemen olanak dışıdır. Ayrıca enfeksiyöz mononükleoz, sarı humma, CMV- HSV- rubella ve bazı enterovirüs enfeksiyonlarında da benzer hepatit tabloları bulunmaktadır. Bazen de hepatit; leptospiroz, sifiliz, tüberküloz, toksoplazmoz ve amebiyaz gibi hastalıkların bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Ayırt edici tanıda göz önünde bulundurulması gereken diğer önemli hastalıklar arasında ise bilier tıkanma, primer bilier siroz, Wilson hastalığı, ilaç toksisitesi ve ilaç hipersensitivite reaksiyonları başta gelmektedir.

Semptomlar

Semptomatik hepatit A'lı hastalar koyu renkli idrarın ortaya çıkmasından 1-7 gün önce genellikle hafif prodromal hastalıktan yakınır. Bu semptomlar hastanın doktora başvurmasını gerektirecek veya işinden alıkoyacak derecede ciddi değildir. Hastalığın erken dönemlerinde ateş (nadiren 40⁰ C'ye dek çıkabilir), kırgınlık, hafif baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk ve iştahsızlıktan şikayet ederler. Hastalarda tat ve koku duyusu etkilenir ve özellikle yağlı yiyecekler bulantı verir. Kusma olabilir ancak bu fazla uzun ve ciddi değildir. Hastalık esnasında kilo kaybı yaygındır. Hastaların sigaraya karşı tiksinti duymaları prodromal döneme ait spesifik bir bulgu olarak değerlendirilebilir. İshal, öksürük, nezle, artralji gibi atipik semptomlarla da seyredebilir. Bu tür semptomlar çocuklar arasında daha yaygındır. Hastalığın ilk spesifik

bulgusu olan idrar rengindeki koyulaşmayı sıklıkla, soluk veya kül rengi dışkı, skleraların sarı renk alması, cilt ve mukoz membranların sararması takip eder. Hastaların büyük bölümünde (%50-80) hepatomegali saptanır. Karaciğer sert, kenarları düzenli, bazen hassas olabilir. Hastaların %4-9'unda splenomegali ve lenfadenopati saptanır. Spider nevüs görülebilir ve genellikle konvelesan dönemde kaybolur. Ateş varsa, genellikle sarılığın ilk bir kaç gününde normale döner. Hastalığın başlangıcından 2-3 hafta sonra dışkı rengi normalleşir ve bu hastalığın rezolüsyonu için iyi bir işarettir. Kaşıntı, kolestatik sık bir belirtisidir. Klinik iyileşme tipik bir akut viral hepatit olgusunda yaşa göre değişmek üzere, belirtilerin ortaya çıkışından 1 hafta ila 8 hafta kadar sonra gelişir. Biyokimyasal düzelme 3-16 hafta, histolojik iyileşme ise 6-18 hafta sonra olur.

Akut HAV enfeksiyonu geçirenlerle ilgili olarak yapılan prospektif bir çalışmada çoğunluğu okul öncesi çocuklardan oluşan 451 olgu 1982-1985 yılları arasında tedavi edilip izlenmiştir. Olguların 378'inde (% 83.8) hastalığın seyri ılımlı olmuş, karaciğer enzim testleri üç ay içinde normalleşmiş, 73 olguda ise (%16.2) 12 aya kadar hastalığın seyri uzamıştır. Sekiz hastada klinik ve biyokimyasal düzelme olduktan 6-12 ay sonra relaps gözlenmiş ve bu olgulara biyopsi yapılmıştır (46).

İkibin-2002 tarihleri arasında akut HAV enfeksiyonu tanısı konan ve yaşları 14 ay ile 18 yaş arasında değişen 149'u kız, 291'i erkek toplam 440 olgunun prospektif olarak izlendiği bir çalışmada ise olgu sayısının Ekim-Şubat ayları boyunca belirgin olarak arttığı saptanmış ve yaş grubu olarak en fazla sayıda olgunun 6-12 yaş arasında görüldüğü belirlenmiştir. Olguların izlemi sırasında iki olgu (%0.45) fulminant hepatit tanısıyla bir üst merkeze gönderilirken, dört olguda (%0.90) relapsing hepatit gelişmiş, bir olguda (%0.22) otoimmün hepatit tablosu tetiklenmiş, altı olguda (%1.36) ise karaciğer enzimleri üç ay süreyle dalgalanarak seyretmiş; olguların büyük bir kısmında iştahın ve genel durumun normale dönmesi 3-4 hafta sürmüştür. Fulminant hepatit ön tanısıyla sevkedilen iki olgudan biri kaybedilmiştir (47).

Komplikasyonlar

Hepatit A'nın komplikasyonları :Kolestaz, üst GIS kanaması, trombositopenik purpura, Guillain-Barre sendromu, kırmızı hücre hiperplazisi, otoimmün hemolitik anemi, transvers miyelit, optik nörit, akut böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, otoimmün hepatit, akut pankreatit, plevral effüzyon, döküntüler şeklinde olabilmektedir (48-50).

ATİPİK HEPATİT A

1-Kolestatik Hepatit: Bazı hastalar akut bir hepatit atağını takiben serum ALT ve AST seviyeleri normale doğru inerken, serum bilirubin seviyesinin 15mg/dl üzerinde 8 haftadan uzun süren bir sarılık periyodu gösterirler. Bu uzayan sarılığı ateş, kayda değer kaşıntı, ishal ve kilo kaybı takip eder. Serum bilirubin değerlerinin normale dönmesi ile hastanın şikayetleri de kaybolur. Bilirubin seviyeleri 30 mg/dl'ye kadar ulaşabilirken, ALT seviyeleri 500 IU/lit'nin altındadır. Karaciğer biyopsisi sentrilobüler kolestatik ve portal enflamasyonu gösterir. Kolestatik formun prognozu iyidir ve hastalar çoğunlukla iyileşirler. Erişkinlerde daha fazla görülen kolestatik tipte hepatit çocuklarda nadirdir (31,36,51,52).

Semptomların 2-3 ay sonra relapsı ile görülen "relaps yapan hepatit" çocuk yaş grubunda % 3-20 oranında bildirilmiştir. Bu hastalarda serum transaminazları bifazik olarak yükselir, anti HAV IgM serolojik olarak pozitifdir, HAV antijeni gaitada ve serumda pozitifdir; bu da HAV'nün replikasyonunun devam ettiğini gösterir. Klinik olarak hastalık 40 hafta kadar devam edebilir.

2-Alevlenen veya uzamış akut hepatit A (Relapsing hepatit): Bazı hepatit A'lı hastalarda; klinik ve biyokimyasal belirtilerinin kısmen ya da tamamen düzelmesinden 15 ile 90 (genellikle 21 gün) gün sonra tekrar benzer şikayetlerin ortaya çıktığı, transferaz seviyelerinin ve bilirubinlerin yükseldiği, anti-HAV IgM pozitifliğinin devam ettiği gözlenmiştir. Bu tipte ilk başlangıçtaki hastalıkla karşılaştırıldığında; kliniği orta derecede, biyokimyasal testler değişici ve belirgin kolestatik vardır.

3-Fulminan hepatit: Hepatit A'nın nadir bir komplikasyonudur ve karaciğer işlevlerinin birden ve ağır bir biçimde bozulması ya da karaciğer hücrelerinin yoğun nekrozunun bir belirtisidir. Klinik tablonun ağırlaşması hastalığın başlangıcından itibaren 2 hafta içinde oluşursa fulminan hepatit, 2-8 hafta içerisinde gelişirse subfulminan hepatit olarak tanımlanır. Şanghay epidemisinde 8647 hepatit A

vakasında 25 fulminan hepatit görülmüştür (26). Fulminan viral hepatitlerin %10-20'sinden hepatit A sorumludur.

Fulminan hepatit, klinikte sarılığın artışı, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, kanama diyatezi, hepatik ensefalopati ve koma gelişimiyle karakterizedir. Başlangıçta ani ateş yükselmesi görülebilir, karaciğer boyutlarında hızlı bir küçülme, protrombin zamanında uzama, bilirubin düzeyi yükselirken transaminaz düzeylerinde düşme gözlenir. Karaciğer fonksiyonlarının bozulması ile histolojik olarak, sadece retikulum çatısı ve portal yollar kalacak şekilde, karaciğer parankiminin tamamen ve ani destruksiyonu olur. Nadiren portal yolların yakınındaki küçük bir grup hepatosit sağlam kalır, bunlar da rejenerasyona işaret eder; çok az enflamatuvar cevap mevcuttur.

Fulminan seyir 14 yaşın altında %0.1 olmasına karşın 40 yaşın üzerinde %1.1-4.4 olarak belirtilmiştir. Yapılan bir çalışmada çocuklarda A hepatitine bağlı mortalite %60, fulminan hepatit oranı %0.4 olarak tespit edilmiş, fulminan hepatitli 28 çocuktan %71.4'ünde anti HAV IgM pozitif olarak bulunmuştur (53). Kronik karaciğer hastalığı olan kişilerde A hepatitinin fulminan seyretme riskinin arttığı unutulmamalıdır (35,37,38,54-56).

TANI

Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile konular. Anamnez ve fizik muayene bulguları, diğer akut viral hepatitlerden farklı değildir. Ancak salgın şeklinde ise tanı kolaylaşır.

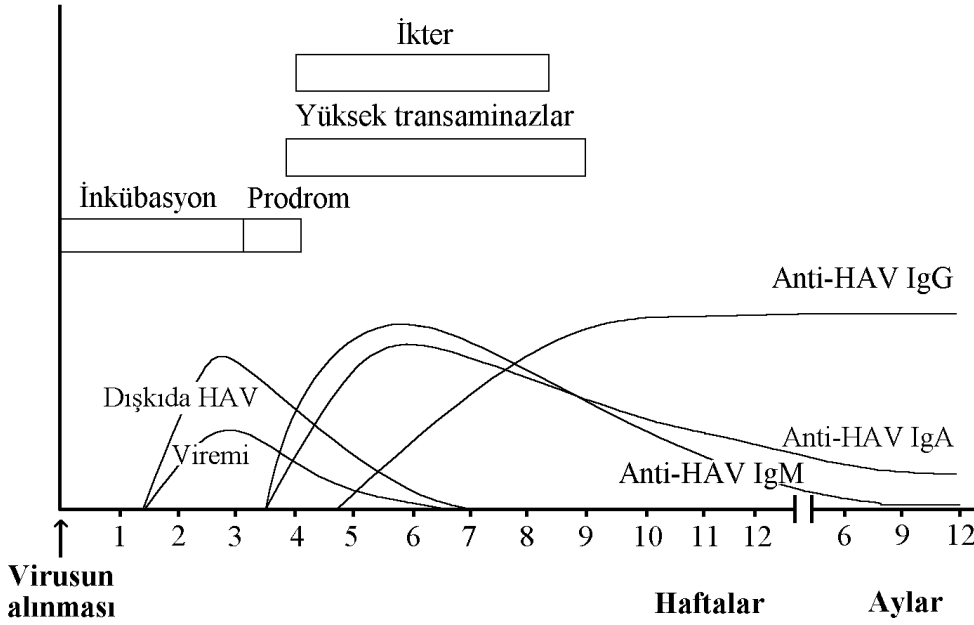
Laboratuvar Bulguları

Akut viral hepatitlerin laboratuvar değerlendirilmesi; genel laboratuvar bulguları, karaciğer hasarının sebep olduğu bulgular ve etken virüse ilişkin göstergelerle yapılır.

1-Genel laboratuvar bulguları

Genel olarak tipik akut viral hepatitli hastada normal ya da hafifçe düşmüş parçalı lökosit sayısı ve nispeten lenfosit vardır. Beyaz küre miktarı $12.000/mm^3$ 'ün üstünde ise hastalığın daha ciddi bir formu olabilir. EMN'da görülen büyük atipik mono nükleer hücreler nadiren görülebilir ama, bu total lenfosit sayısının %10'undan fazla değildir. Eritrositlerde orta derecede azalma olabilir de hemoglobin ve hematokrit değerleri normaldir. Ara sıra glikoz 6 fosfat dehidrogenaz enzimi eksikliği ile ilişkili hemolitik anemi oluşur. Nadiren agranülositoz, trombositopeni, pansitopeni, ya da aplastik anemi görülebilir. Herhangi bir kanama komplikasyonu olmaksızın minor pıhtılaşma bozuklukları ve fibrinojen düzeyinde azalmalar ortaya çıkabilir. Pıhtılaşma faktörlerinde ileri derecede azalmalar, fulminan hepatitin göstergesi olabilir. HAV enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar bulgularının seyri Grafik 4'de gösterilmiştir.

Grafik 4. HAV enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar bulgularının seyri



2-Karaciğer hasarının sebep olduğu bulgular

Akut viral hepatitli hastalarda serum bilirubinleri, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP) ve g-glutamil transferaz (GGT) değerlerinde yükselmeler olur (Tablo 5). Bu parametreler arasında akut viral hepatitle en uyumlu olanları AST ve ALT'deki yükselmelerdir. Bu iki enzimin yüksek değerleri hepatosellüler hasarın kantitatif ve duyarlı birer göstergesidir.

Hepatositte AST mitokondri (%80) ve sitozol (%20) içinde bulunur. ALT ise yalnız sitozoldedir. Akut viral hepatitlerde yapılan biopsilerde enflamatuar yanıt sonucu, lobul boyunca balonlaşma dejenerasyonları gösterilmiştir. Ultrastrüktürel çalışmalarda ise, endoplazmik retikulum sisternalarının belirgin dilatasyonu, glikojen kaybı ve mitokondri iç kompartmanlarının daralması gösterilmiştir. Bu nispeten orta ve reverzibl değişiklikler, sitozolden kolay enzim sızıntısına neden olur. Dolayısıyla AST yükselirken ALT daha fazla yükselir. İlk kez 1955'de de'Ritis tarafından AST/ALT oranının hastalık etyolojisinin belirlenmesinde yararlı olacağı belirtilmiştir. Bu, de'Ritis oranı <1 veya 0.7 civarındadır. Ancak 400 IU/lit üzerindeki ALT değerleri akut viral hepatit için AST/ALT oranından daha ayırt edici bir değerdir. Çünkü böyle yüksek değerler toksik hepatit dışında, obstrüktif sarılık, kolanjit ve sirozda sık değildir.

Transaminazlardaki artış genellikle prodromal dönemle başlar ve klinik belirtilerin başlamasından 3-10 gün sonra doruk düzeylere erişir. Serum ALT seviyeleri genellikle 400-2000 IU/lit düzeylerindedir. Ancak ikterik enfeksiyonlar esnasında 20.000 IU/lit' yi aşabilir. Alkalen fosfataz (ALP) seviyeleri genellikle orta derecede yüksektir. Yüksek seviyeleri genellikle hepatitle ilişkili kolestazı gösterir. Genel olarak ALP ve GGT düzeyleri normalin iki katını aşmaz, ancak özellikle kolestazın varlığı ve derecesini saptamakta yardımcı olurlar. Posthepatik kolestaz, EMN, hepatik malignensi, granümatöz hepatitte çok daha fazla değerlerde tespit edilir. Karaciğerde ALP, safra kanaliküllerinin mikrovilluslerinde, sinüzoidal membranlarda ve sitozol içinde bulunur. Aynı membran bölümlerinde bulunan 5 nükleotidaz ve GGT' nin birlikte ölçülmesi ALP'deki yükselişin karaciğer kökenli olduğunu doğrular. Ayrıca ALP'deki artış karaciğerden başka vücudun diğer kısımlarından (kemik, bağırsak, plasenta ve böbrek)

salınan izoenzim fraksiyonlarına da bağlı olabilir. Bu izoenzimler ısı dayanıklılığı, elektroforetik mobilite, immünohistokimyasal spesifite nedeniyle her biri diğerinden ayırt edilebilir.

Albuminin plazmadaki konsantrasyonu prognoz ve tedavide faydalı bir yol göstericidir. Ancak, plazma yarı ömrü 2-3 haftadır. Bu yüzden seviye düşüşü geç anlaşılır. Plazma yarı ömürleri 5 saatten 5 güne kadar olabilen pıhtılaşma faktörlerinin pek çoğu karaciğerde sentezlenir. Karaciğerdeki ciddi boyutlardaki hasarda pıhtılaşma faktörleri sentezlenemeyeceğinden dolayı, ekstresek yol için protrombin zamanı, intrinsek yol için parsiyel tromboplastin zamanı ölçümü yapılır ve uzadıkları gözlenir. Protrombin zamanı yaşam için önemli kriterlerden biri olarak gözlenmektedir. Aşırı yüksekliği yaşam ile ters orantılıdır. Plazma yarı ömrü 5 saat olan prealbumin, akut karaciğer hasarında, sağlam karaciğer protein sentezi hakkında daha tanı koydurucu olabilir. Prealbumin düzeyi düşüklüğünün çocukluk çağı viral hepatitlerinde AST, ALT, ALP ve bilirubin yüksekliği ile beraber tanısallama amaçlı kullanılabilceği belirtilmiştir (36).

3- Etken virüse ilişkin göstergeler

HAV enfeksiyonunda spesifik tanı ya virüs ya da antijenlerinin veya özgül antikor yanıtı varlığının gösterilmesi ile konulur. Genel olarak HAV enfeksiyonunun tanısı HAV'a karşı gelişen antikorlar aracılığıyla konulmaktadır.

Akut hepatit A'nın spesifik tanısı ise sıklıkla hepatit A'ya karşı gelişen IgM'lerin saptanmasıyla konulur. Anti-HAV IgM ya devam eden veya yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyonu gösterir. Tek bir akut faz serumunda saptanan IgM antikorları teşhisi destekler, çünkü IgM antikorları ALT' nin ilk yükselmesi esnasında saptanabilir ve klinik bulguların mevcudiyetinde IgM de mevcuttur. HAV spesifik IgM antikorları hastalığın erken döneminde ortaya çıkar ve çoğu hastada 6-12 ayda kaybolur. Bununla birlikte nadiren de olsa 1 yıldan uzun sürebildiği bildirilmiştir.

Relaps olan veya kolestaz gelişen hastalar dışında serum bilirubin ve karaciğer enzim düzeyleri genellikle hastalığın ortaya çıkmasından sonra 2-3 aya kadar normale döner. Bununla birlikte bir çok RIA ve EIA metotları total antikorları (IgM+IgG) ölçer, bunun diagnostik değeri düşüktür. Çünkü IgG yıllarca devam eder ve geçirilmiş enfeksiyonu gösterir. Yine de birbirini takip eden iki serumda total antikor titresinin dört kat artışı akut enfeksiyon varlığının işaretidir. Hastaların çoğu ancak klinik olarak hastalıklarının ilerlemesinden sonra doktora başvurdıklarından, antikor titrelerindeki artış gösterilemeyebilir. Son yıllarda tükrükte anti-HAV IgG' yi ölçebilen yeni EIA bir test geliştirilmiştir. Testin sensitivitesi ve spesifitesinin %99 olduğu belirtilmektedir. Ayrıca bu test ile aşılardan önce kişinin antikoru olup olmadığı, yapılan aşının immünite geliştirip geliştirmediğinin tespit edilebileceği ve invaziv olmadığı için çocukların bile kolaylıkla kabul edebileceği belirtilmiştir (57).

Bir çok IgM ölçüm yöntemleri geliştirilmiş olup en yaygın olarak kullanılan RIA ve EIA ölçüm yöntemleridir. Bu ölçüm yöntemleri yüksek derecede sensitiftir. Anti-HAV IgM hastalığın başlangıcından 12 ay sonraya dek pozitif kalabilir. Yanlış pozitif sonuçlar nadirdir, romatoid faktör ve anti nükleer antikor pozitifliği ile oluşabilir. Bir yıldan fazla devam eden anti-HAV IgM pozitifliğinde şüphelenilmelidir. Yakın zamanda yapılmış transfüzyon, immünglobulin uygulanması veya anneden geçen antikorlar enfeksiyona maruziyetten önce pozitif serolojik sonuç verebilir, ancak spesifik IgM testi daima negatif kalır. IgG sınıfı antikorlar hastalığın başlangıcında saptanabilir. Titre hastalığın başlangıcından sonraki ilk hafta içinde artar ve 6-12 ay sonra maksimum seviyeye ulaşır. HAV IgA antikorları ise IgM ile birlikte oluşur ve ikinci ayda pik yapar ancak, bu pik daha düşük düzeydedir. Yaklaşık iki yıl içinde kaybolur. Salgı ve feçeste ya çok düşük düzeyde ya da tespit edilemeyecek derecede az antikor bulunması nedeniyle, mukozal immünitenin koruyuculuğu sınırlıdır. İmmünoassay yöntemleriyle dışkı ekstraktlarında virüs spesifik IgA saptanabilirken, virüs nötralizan aktivitesi tükrük veya dışkı ekstraktlarında saptanamamıştır. Sekretuar IgA cevabının kayda değer yokluğu, intestinal dokuda virüs replikasyonunun yokluğunu yansıtabilir.

Ticari olarak çıkartılan ELISA testleri daha çok yapısal (viryon) proteinlere karşı oluşan antikorları ölçmektedir. Geliştirilen ELISA testleri ile yapısal olmayan proteinlere karşı oluşan antikorlar da taranabilmektedir. Hatta son yıllarda daha spesifik olarak 3C proteinaz'a karşı oluşan antikorları ölçen ELISA'lar geliştirilmiştir. Böylece replikasyonun bir işareti olan, transaminazların yükselmesi ile birlikte ortaya çıkan, 3C proteinaz varlığı gösterilebilmektedir. İnaktif aşı ya da immünglobulin ile kazanılan

immünitede bu protein tespit edilemeyeceğinden dolayı, doğal enfeksiyonu ayırt ettirebilmektedir. Ayrıca bu antikör yıllarca tesbit edilebilmektedir (58).

Hastalık semptomlarının gelişmesinden 1-2 hafta önce virüs veya viral antijenler hastanın dışkıında saptanabilir; fakat bu rutin klinik teşhiste az rol oynar. Çünkü hasta doktora başvurmadan önce, virüsün dışkıyla atılımı pik yapar. Aynı zamanda yaygın antijen tarama testleri, tanı laboratuvarlarında kullanılırsa da ticari olarak mevcut değildir ve çoğunlukla pek hassas değildir. Deneysel enfeksiyonlarda dışkı ile virüs atılımı; hepatit A'ya karşı antikör gelişmesinden, karaciğer enzimlerinin yükselmesinden ve ilk semptomların ortaya çıkışından 2 hafta önce ve 2 hafta sonra gözlenmiştir. Preterm infantlarda hücrel immünite tam gelişmediğinden dışkıda virüs atılımı daha uzun sürer. HAV'nün bir çok klinik izolattan hücre kültürü zordur ve teşhiste faydalı olamayacak kadar uzun süre alır. HAV RNA' sını saptamak için in situ hibridizasyon ve PCR yöntemleri kullanılmaktadır. Geliştirilen reverse-transcription-semi-nested PCR ile dışkıda HAV RNA'sının araştırılması sonucu, relapsing HAV enfeksiyonunun tanısının konulabileceği ve virüsün çevrede dağılımının izlenebileceği belirtilmektedir (59).

Yine enfekte kişilerin dışkılarında antigen capture PCR ile P1/P2 genom bölgeleri belirlenerek salgın tipi ve salgın harici HAV'lar tespit edilebilmektedir. (60).

Yeni yapılan bir çalışmada 2011 yılında bir kreşte iki çocukta akut HAV enfeksiyonu saptanması üzerine çocuklarda noninvaziv bir yöntem olarak dışkıda HAV PCR testi yapılmış ve 135 çocuk taranmıştır. Sonuçta sekiz asemptomatik enfeksiyon saptanmıştır ve tarama sonuçlarına göre çocuklar aşılanmıştır, böylece salgının yayılması da önlenmiştir (61).

Bir çalışmada oral sıvılarda HAV antikörleri araştırılmış ve serumda saptanan antiHAV antikörleri ile benzer sonuca ulaşılmıştır. Ayrıca oral sıvılarda antikörlerin 210 gün boyunca kaldığı da belirlenmiştir. Bu yöntemle aşılanması gereken grubu noninvaziv bir yöntemle belirlemenin mümkün olabileceği belirtilmiştir (62).

Akut viral hepatitlerde karaciğer biyopsisi teşhiste nadiren endikedir. Çünkü bu prosedür düşük ancak ciddi riske sahiptir ve morfoloji spesifik viral etyolojik ajanı saptamakta genellikle yeterli değildir. Histopatolojik değişiklikler diğer akut viral hepatitlere benzer. Hepatositler genellikle şiş, plazma membranları belirgin, nükleus geniş ve balonlaşma dejenerasyonu gösterirler. Hücreler büzüşmüş ve eozinofilik hale gelmiştir ve lobüllere doğru mononükleer hücrelerin diffüz yığılımı vardır. Portal yollar ödem ve enflamuar hücrelerle genişlemiştir. Genellikle rejenerasyon hızla oluşur ve karaciğer 8-12 hafta içerisinde normale döner. Hepatit A antijeni ve hepatit A virüs partikülleri; immünfloresanla, immünperoksidaz boyamayla ve ince kesitli elektron mikroskopuyla enfekte hücrelerin sitoplazmasında saptanabilir. Enfekte edilen primatların karaciğer biopsi kesitlerinde viral antijenin %94 oranında sitozol subsellüler kısımda, %4 oranında da nükleer kısımda lokalize olduğu gözlenmiştir. Enfeksiyonun geç döneminde antijen, abdominal lenf düğümlerinde, dalakta ve böbrekte de immünfloresan yöntemiyle saptanabilir. Akut viral hepatit A hastalarında otoimmün reaksiyonlar geliştiği sırada; beta-2 microglobulin, dolaşan immün kompleksler, düz kas antikoru pozitifliği ve C5 düşüklüğü tespit edilebilmektedir (36).

TEDAVİ

Akut viral hepatitlerde spesifik bir tedavi yoktur. Hastalık belirtileri başladıktan sonra enfeksiyonun seyrini değiştirecek ilaç mevcut değildir. Hastaların büyük bölümü evinde istirahat ettirilip, belirli aralıklarla çağırılarak izlenir, hastaneye yatırımları gerekmez. Serum tansaminaz düzeylerinin yüksek olması karaciğerde nekrozu gösterir, ancak bunlardaki yükseklik hospitalizasyonu gerektirmez, K vitaminin enjeksiyonuna rağmen protombin zamanı uzun olan olgular karaciğer yetersizliği açısından değerlendirilmelidir. Viral hepatitlerin akut döneminde yatak istirahati önerilir. Ancak bu mutlak yatak istirahati şeklinde değildir. Hasta aşırı fiziksel aktiviteden kaçarak günlük ihtiyaçlarını karşılayabilir. Yapılan bazı çalışmalarda, yatak istirahatinin yapılp yapılmamasının hastalığın gidişi üzerine bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir .

Fulminan hepatit, koagülopati, ensefalopati gibi komplikasyonları bulunan, karın ağrısı ya da kusma ile birlikte inatçı bulantıları bulunan, bilirubin ya da transaminazları yüksek düzeyde bulunan hastalar hastaneye yatırılırlar.

A hepatiti olan çocuklarda ve erişkinlerde herhangi bir özel diyet gereksinim yoktur. Hastalar aç kalmayacak şekilde beslenmelidirler. Diyetle yeteri kadar protein (1g/kg) ve kalori (30 cal/kg)

bulunmalıdır. Yağ, süt, yumurta kısıtlanmasına gerek yoktur. İleri derecede kusması olan hastalar dehidratasyon açısından takip edilmeli ve gereğinde antiemetikler kullanılmalıdır.

Hastaneye yatırılmış, iştahı kesilmiş bulantı ve/veya kusmaları olan hastalara elektrolit ve glikoz içeren sıvılar intravenöz olarak verilebilir. Aşırı kusan hastalara anti-emetik olarak promethazine ya da metaclopramide verilebilir. Protrombin zamanı (PTZ) AVH'li hastalarda kolestatik ve fulminan seyir esnasında olmak üzere iki nedenden dolayı yükselir. Üç gün üst üste 10 mg K vitamini intramuskuler yolla verilir. Kolestaza bağlı ise PTZ kısalır. Adrenokortikosteroidlerin, immün serum globulininin, antibiyotiklerin, AVH tedavisinde yeri yoktur. B, C gibi diğer vitamin preparatları vermenin bir yararı yoktur. Özellikle karaciğerde metabolize olan ilaçlar başta olmak üzere zorunlu haller dışında ilaç ve alkol alınmamalıdır. Oral kontraseptiflerin kesilmesine gerek yoktur. Genel olarak gebelikte akut HAV enfeksiyonu geçirilmesinin ek risk getirmediği ve gebeliğin sonlandırılmasını gerektirmediği bildirilmektedir. Bununla birlikte yeni yapılan bir çalışmada 25 yıllık bir periyot boyunca toplam 79.458 gebenin verileri retrospektif olarak değerlendirilmiş ve 2. ve 3. trimesterde 13 akut HAV vakası olduğu belirlenmiştir. Bu vakaların dokuzunda (%69) erken kontraksiyonların başlaması, plasenta ayrılması, erken membran rüptürü ve vaginal kanama gibi maternal komplikasyonlara rastlanmış ve vakaların sekizi ortalama 34. haftada erken doğum yapmıştır. Bu nedenle gebelikte geçirilen akut HAV enfeksiyonunun maternal komplikasyonlar ve erken doğum riskine yol açabileceği bildirilmektedir (63). Yüksek bilirubin düzeyli hastalarda (özellikle kolestatik tipte) ursodeoxycholic asit kullanımının hastalığın seyrini etkilememesine rağmen, kolestatik belirtileri önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir (64,65).

Ribavirin, guanosin analogları, interferon gibi antiviral ilaçlar denenmişse de herhangi bir antiviral tedavi yapılmasına gerek yoktur (66,67).

Fulminan hepatit gelişen kişiler hastanede yakın takibe alınmalı ve hastanın durumuna göre tedavi yaklaşımları planlanmalıdır.

KORUNMA

GENEL ÖNLEMLER

Hepatit A virüsünün esas bulaş yolu fekal-oral yol olduğu için virüsün yiyecek, su ve çevreyi kontamine etmesinin önlenmesi en önemli kontrol yöntemidir. Hijyenik yaşam, el yıkama ve gıda elleycilerinin kontrolü hepatit A'nın insandan insana aile içi, hastane içi ve toplum yayılımını önlemede önemlidir (68).

HAV enfeksiyonunun yaygın görüldüğü çocuklarda, asemptomatik seyir fazlalığı ve hijyenik koşulları sağlamanın gücüğü HAV ile mücadelede başarısızlığın başlıca nedenleridir. Uzun dönemde alt yapının düzeltilmesi yanında eğitim ile kişisel temizlik anlayışının verilmesi ve çevre temizliğinin sağlanması ile hepatit A enfeksiyonu önemli ölçüde kontrol altına alınabilir. Nozokomial enfeksiyonlar, hastalar aynı oda ve tuvaleti paylaşırsalar bile nadir gibi gözükmemektedir. Sağlık personeli HAV açısından ciddi risk altında değildir. Ancak, özellikle çocuk servislerinde enfeksiyonu geçirmemiş çocuklara bulaştırma açısından sağlık personeli dikkatli olmalıdır. Hastaların sadece kan ve dışkı izolasyonunun yapılması yeterlidir. Özel odalar, özel elbise ve maske giyilmesi gereksizdir. Dışkı ile kontamine materyallerin temasını önlemek için eldiven kullanılması önemlidir. Bol su ile sık el yıkama, eldiven giyilsin ya da giyilmesin yapılmalıdır.

Gelişmiş ülkelerden, gelişmekte olan ülkelere seyahat sırasında sadece uygun şekilde pişmiş yiyeceklerin yenmesi ve pişmemiş sebzelerle kabuklu deniz ürünlerinin dikkatli tüketilmesi önerilir.

İMMÜNİZASYON

Pasif ve aktif olmak üzere iki şekilde yapılmaktadır. Pasif-aktif immünizasyonun mekanizması bilinmemekle birlikte, virüsün replike olduğu bölgeden, enfekte olmamış hepatositlere yayılımını önleyen bir mekanizmanın olabileceği öne sürülmektedir.

A) Pasif İmmünizasyon

İmmün serum globulin (ISG), daha önceden hepatit A'ya karşı immünite geliştirmiş insanlardan elde edilir. Cohn ethanol fraksinyasyon yöntemi ile hazırlanan ISG'ler, diğer kanla bulaşabilir virüsler açısından da güvenilir biyolojik preparasyonlardır. ISG'nin plazma yarı ömrü 14-24 gündür. Virüsle temastan 2 hafta önce ve 2 hafta sonra erken inkübasyon periyodu sırasında uygulandığında hepatit A enfeksiyonunun klinik tablosunun ortaya çıkışını önlemede etkilidir ve hafif bir klinikle seyretmesine ya da hiç görülmemesine neden olur (69).

ISG bulaştıktan 10 gün sonraya kadar uygulanabilir, bu dönemden sonra etkisiz bulunmuştur. 0.02 ml/kg IM olarak uygulanan ISG'inin koruyuculuk süresi 3 aydır, 0.06 ml/kg daha kısa zamanda ve 6 ay süre ile korumaktadır (70,71).

ISG'nin uygulanmasından sonra spesifik anti-HAV nötralizan antikorlar; nötralizasyon assay, radioimmunofokus inhibition veya radioimmunassay gibi yöntemlerle saptanabilir.

HAV enfeksiyonunun önlenmesinde IG in yararı değişik çalışmalarda gösterilmiştir.

(72-75). HAV aşısı ile ilgili daha az çalışma vardır ancak yapılan değişik çalışmalarda tek başına aşılama ile ilk 12 gün içinde antikor yapımı sağlandığı için HAV'ne bağlı geniş çaplı salgınların kontrol edilebildiği gösterilmiş olup aşının ISG'e göre daha efektif ve hızlı yarar sağladığı ve temas sonrası kullanılabilceği bildirilmektedir (36).

ISG'nin olağan dozu 0.02-0.06 ml/kg intramuskuler tek dozdur, doza bağlı olmak üzere %90-100 oranlarında 2-6 ay koruyucudur. ISG preparatı %16'lık solüsyon 1ml'sinde 160 mg. antikor içerir. Minimal etkili doz bilinmiyorsa da, çok düşük nötralizan antikor seviyesi korunma için yeterlidir. Antikorlarla nötralizasyon mekanizması bilinmemektedir. Ancak antikorlar, virüs hücre etkileşimini engelleyebilir veya viral RNA'nın kılıfından ayrılmasını engelleyebilirler.

B) Aktif İmmünizasyon

Enfeksiyöz virüsün veya onun komponentlerinin insana verilerek aktif immün cevabın uyarılması ile antikor üretimi oluşturulmaya çalışılır.

Hepatit A aşılması ile ilgili öneriler ilk olarak 1996 yılında ACIP (The Advisory Committee on Immunization Practices) tarafından hastalığın yüksek oranda görüldüğü toplumlarda yaşayan çocukların ve yüksek riskli oldukları gösterilmiş olan kişilerin aşılması için yapılmış, daha sonra 1999 yılında aşılama stratejisi daha genişletilmiştir (76,77).

CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ve ACIP tarafından 15-18 ay ve üzerindeki çocukların %70-100'ünde maternal antikorlar kaybolduğu için bu çocukların da HAV enfeksiyonuna duyarlı hale geldikleri, öte yandan annede maternal antikor olsa bile aşı etkin ve güvenilir olduğu için bu kohortun kaçırılmaması gerektiği vurgulanmaktadır.

Çocukluk dönemi diğer yaş grupları için esas enfeksiyon kaynağı olduğu için bu yaş grubunda HAV enfeksiyonu genellikle daha hafif ya da asemptomatik olarak geçiriliyor olsa bile bu grupta virüsün yayılımı önlenirse bunun toplumsal immüniteye katkıda bulunacağı ve aşısız olan/enfeksiyona duyarlı olan örneğin ileri yaşlardaki kişilerin korunmasına da katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

ABD'de universal HAV aşılmasına 2005 yılında geçilmiş olup ACIP ve CDC 1-18 yaş arası tüm çocuklara rutin HAV aşılması önermektedir. Buna göre; tüm çocuklara bir yaşında (12-23 ay arası) HAV aşısı yapılması, ikinci dozun ilk aşıdan 6 ay sonra yapılması, aşılamada lisanslı şemaya uyulması, iki yaşına kadar aşılanmamış olan çocukların izleyen vizitlerde ve okul öncesi dönemde aşılanması önerilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün HAV aşılması ile ilgili önerileri ise şu şekildedir:

“Yüksek endemik ülkelerde hemen herkes HAV enfeksiyonunu çocukluk döneminde asemptomatik olarak geçirdiği için adolesanlar ve erişkinler klinik HAV enfeksiyonundan korunur. Bu ülkelerde geniş kapsamlı aşılama programları önerilmez”.

“Orta derecede endemik ülkelerde erişkin kesimin büyük bir kısmı HAV enfeksiyonuna duyarlıdır. Bu ülkelerde halkın sağlık eğitimi ve sanitasyonun düzeltilmesinin yanısıra geniş kapsamlı çocukluk çağı aşılamaları yapılabilir”.

“Düşük endemik ülkelerde HAV aşısı yüksek risk taşıyan kişilere -seyahat edenler gibi- yapılmalıdır.”

İnaktive HAV aşıları ilk uygulanmaya başladığı yıllarda 0-1-6. aylarda olmak üzere toplam üç doz uygulanırken günümüzde 0-6. ay veya 0-12. ay şeklinde iki dozluk şema kullanılmaktadır. Hızlı immünizasyon gerektiğinde beraberinde ISG uygulanmakta, böylece aşuya bağlı antikor oluşuncaya kadar pasif olarak korunma sağlanmaktadır.

HAV enfeksiyonu ile ilgili olarak aşılama kararı vermeden önce hem enfeksiyon riski hem de klinik açıdan belirgin hastalık riski değerlendirilmelidir. Esas hedef endemik bölgelere seyahat eden hastalığa duyarlı yüksek riskli erişkinler olup hastalığı asemptomatik geçirmesi mümkün olan küçük çocukların aşılması çocukları enfeksiyondan korumanın yanı sıra erişkinler için enfeksiyon kaynağı olmayı da engelleyeceği için önerilmektedir. Bu nedenle de aşının birçok ülkede rutin çocukluk çağı aşılmasına entegre edilmesine çalışılmakta ve bu şekilde virüsün eradikasyonun söz konusu olabileceği düşünülmektedir.

ACIP tarafından hepatit A aşısının aşağıdaki risk gruplarına yapılması önerilmektedir (36)

1-Gelişmekte olan bölgelere seyahat edenler:

- 3 aydan daha uzun ve, sık sık seyahat edenler,
- Askeri ve diplomatik personel,

2- Kronik karaciğer hastalığı olanlar,

3- Sık sık faktör sekiz alan hemofili hastaları (Aşı subkutan yapılmalıdır),

4- Uyuşturucu kullananlar,

5- Laboratuvarında direkt virüsle çalışan personel, HAV araştırma laboratuvarı çalışanları

6-Salgınlar sırasında mental olarak zayıf kişiler,

7-Çocuk bakım merkezlerinde çalışan personel,

8-Homoseksüeller,

9-Hijyen uyumunun zayıf olduğu temizlik işçileri ve gıda elleyicileri.

10-Orta veya yüksek endemik bölgeden gelen kişilerle yakın temasta olan kişiler (ilk 60 gün içinde)

11- HIV ile enfekte kişiler

12- İndex vakayla yakın temaslı aile bireyleri

13- Salgın sırasında maruz kalan kişiler, veya mesleği gereği maruz kalanlar

14-Bağışık olmak isteyen herkes

İNAKTİF AŞILAR

İlk hepatit A aşısı çalışmaları, 1979 yılında Provost ve Hilleman'ın marmosetleri HAV' la enfekte etmeleri, bu marmosetlerin karaciğerinden ekstrakte ettikleri virüsü formalinle inaktive ederek, duyarlı marmosetlere verdiklerinde antikor cevabının uyarıldığını görmeleri ile başlamıştır. Bu çalışmaları, aşı üretimini arttırmak ve daha ucuza mal etmek için HAV'ın çeşitli hücre kültürlerinde üretilmesi izlemiştir.

İnaktif hepatit A aşılarının antikor üretiminin dışında, HAV spesifik T hücre proliferasyonunu ve gamma interferon üretimini de sağladığı tespit edilmiştir. Günümüzde inaktif, attenuue ve kombine olmak üzere üç farklı tip aşı mevcuttur. Formalinle inaktive aşılar, viral kapsid antijenleri ve viral partiküller içerir. İmmünojenik potansiyel kapsid antijenlerine bağlıdır.

Anti HAV konsantrasyonları Dünya Sağlık Örgütü referans immunglobulin reagent ile karşılaştırılarak ölçülmekte ve milli-International Units olarak (mIU/mL) gösterilmektedir.

HAV enfeksiyonundan koruyucu olan gerekli anti HAV mutlak alt sınırı henüz tanımlanmamıştır. Hücre kültürü çalışmaları düşük antikor düzeylerinin (örneğin<20 mIU/mL) nötralizan olabileceğini göstermektedir (78).

Şempanzelerde yapılan deneysel çalışmalar aşıllı kişilerden pasif olarak transfer edilen düşük düzeyli antikorların (<10 mIU/mL) enfeksiyondan korumadığını fakat klinik hepatiti ve virüsün dışkıyla atılımını önlediğini göstermiştir (79).

İlk lisans alan aşı Smith Kline Beecham Biologicals firması tarafından çıkartılmıştır. Aşıda kullanılan HAV HM-175 suşudur ve MRC-5 insan diploid hücre kültürlerinde hazırlanmıştır. Aşı formalinle inaktive edilmiş ve alüminyum hidrokoksitle adsorbe edilerek immünojenitesi artırılmıştır. Aşının: Havrix 720 ELISA unit/doz, 1440 ELISA unit/doz şeklinde 1 ml 'lik preparatları mevcuttur. Aşı

dozu olarak 1-18 yaş arası çocuklarda 720 ELISA ünitesi (EU), erişkinlerde ise 1440 EU dozlar önerilmektedir. Çocuklara 6 veya 12 ayarla 0.5 ml, erişkinlere aynı şemayla 1 ml uygulanır.

Çin’de yapılan bir çalışmada yaşları 3 ay ile 80 ay arasında olan 103 çocuğa 360 ELISA unit/doz aşı 0.,1.,6. aylarda yapılmış ve aşidan sonra 1. ayda % 95.1, 6 ve 7. aylarda %100 antikor cevabı alınmıştır. Aşının % 9 oranında lokal yan etkileri, % 12 civarında da sistemik etkileri görülmüş ve bu etkilerin kısa sürede kaybolduğu belirtilmiştir (80).

Havrix 1440 EU 0-6. aylarda uygulandıktan sonra serum anti HAV düzeyleri ve periferik kandaki mononükleer hücrelerin belli aralıklarla ölçüldüğü bir çalışmada ilk aşidan sonraki 14 gün içinde B ve T hücre yanıtının oluştuğu gösterilmiştir. İkinci dozun uygulanmasıyla da hücresel yanıt yanı sıra humoral yanıt da hızla artmıştır (81).

Aşı şemalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada Havrix 720 ELISA/unit doz içeren aşı 0-1-2; 0-1-6; 0-1-12 ve 0-2-4. aylarda uygulanmış; sonuçta en uzun süreli ve en yüksek antikor yanıtı 0-1-12. ay şeması ile sağlanmıştır. Havrix 720 EI U 0-1-6. aylarda uygulandıktan 12 yıl sonra tetkik yapıldığında kişilerde halen saptanabilir düzeyde antikor bulunduğu ve yapılan rapel doza çok iyi yanıt verdikleri belirlenmiştir (82).

Erişkin yaş grubundan 162 kişinin 0 ve 6. aylarda 1440 EU aşı (Havrix) ile aşılandığı bir çalışmada 14. günde aşılanaınların %96’sında, 30. günde ise tümünde antiHAV antikorlarının pozitifleştiği, 6. ayda yapılan rapelden sonra antikor yanıtlarının 25 kat arttığı bildirilmiştir (83).

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada 720 ELISA unit/doz ile yapılan tek doz aşidan sonra saptanan sistemik reaksiyonlar; titreme %4, ateş %0, yorgunluk %29, kas ağrısı %21, artralji %7, bulantı %11, kusma %4; reaksiyonlar ise; ağrı %43, kızarıklık %0, şislik %0 olarak saptanmıştır (84).

Aşılanan kişilerin 15 yıl süreyle izlendiği bir başka çalışmada Havrix ile aşılanan 17-40 yaş arası kişiler dahil edilmiş ve 119 kişiden oluşan birinci gruba 0,6. ayda, 192 kişiden oluşan ikinci gruba da 0,12.ayda aşı uygulanmıştır. Çalışmanın 11. yılında antikorları negatifleşen altı kişiye rapel yapılmıştır. Çalışma bitiminde (15. yılda) iki aşı şeması arasında fark olmadığı belirlenmiştir (85).

Bir diğer inaktif aşı Sanofi Pasteur firması tarafından çıkartılmıştır. Aşıda kullanılan HAV GBM (Buffalo Green Monkey) suşudur. Aşı yine formalinle inaktive edilmiş ve alüminyum hidroksitle adsorbe edilerek immünojenitesi artırılmıştır. Aşının adı Avaxim olup 160 ELISA unit/doz (15 yaş üzeri) ve 80 ELISA unit/doz (1-15 yaş) şeklinde preparatları mevcuttur ve iki doz şeklinde önerilmektedir (0., 6. ay veya 0.-12. aylarda).

Yaşları 4-15 arasında değişen 118 çocuğun katıldığı bir çalışmada 6 ay arayla iki doz Avaxim (160 antijen ünitesi) aşı uygulanmasından iki hafta sonra tüm çocuklarda serokonversiyon sağlanmış (>20 mIU/ml) ve GMT düzeyleri 73.7 olarak saptanmıştır. İkinci doz yapıldıktan 4 hafta sonra ise GMT değerleri 29.6 kat artarak 6999 mIU/ml’ye ulaşmıştır. İkinci dozdan 1 yıl sonra ulaşılan 92 çocukta GMT 1673 mIU/ml olarak saptanmış ve çalışma süresince aşıya bağlı sistemik yan etki görülmemiş; lokal reaksiyonlar birinci dozdan sonra % 9.3, ikinci dozdan sonra ise % 5.5 oranında bildirilmiştir (86).

İki inaktif HAV aşısı (Havrix 1440 ve Avaxim) ile yapılan bir çalışmada sağlıklı 423 erişkinine 6 ay arayla 2 doz aşı yapılmış ve kişiler yaşlarına (40 yaştan küçük ve daha büyük), cinsiyetlerine ve 77 kg dan hafif veya daha ağır olmalarına göre gruplandırılmıştır. İlk dozdan 15 gün sonra serokonversiyon oranları Avaxim grubunda %96, Havrix 1440 grubunda %87 olarak saptanırken ilk aşidan 6 ay sonra (ikinci aşının uygulanmasından önce) serokonversiyon oranları Avaxim grubunda %100, Havrix grubunda %97.6 ve GMT değerleri sırasıyla 172 ve 100 mIU/ml olarak saptanmıştır. İkinci doz yapıldıktan 4 hafta sonra her iki gruptaki GMT değerlerinin 25 kat arttığı görülmüş ve aşı sonrası lokal reaksiyon oranları da 1. aşidan sonra Avaxim grubunda % 15.1, Havrix grubunda %30.1; ikinci dozdan sonra ise sırasıyla % 15.2 ve % 32.4 olarak bildirilmiştir (87).

Arjantin’de yapılan 12 ay-15 yaş arası 537 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada 0-6. aylarda Avaxim 80 unit uygulanmış ve ilk aşidan 2 hafta sonra çocukların %99’unda serokonversiyon saptanmış; ikinci dozdan sonra da oldukça güçlü bir antikor yanıtı (35 kat) gelişmiştir (88).

Flehming ve arkadaşlarının (89) GBM (Avaxim) ve HM175 (Havrix) suşları ile hazırlanan iki inaktif aşı karşılaştırılmasında; GBM suşu ile 2. haftada daha yüksek antikor titrelere elde edildiği ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu, ancak daha sonraki haftalarda bu farkın kaybolduğu belirtilmiştir.

Diğer inaktif hepatit A aşısı Merck, Sharp & Dohme firması tarafından üretilmiştir. Aşıda kullanılan HAV CR-326 F suşudur ve MRC-5 insan diploid hücre kültürlerinde hazırlanmıştır. Aşı yine formalinle inaktive edilmiş ve alüminyum hidroksitle adsorbe edilerek immünojenitesi artırılmıştır. Vaqta adı altında lisans almıştır. Aşının 25 U antijen içeren pediatrik formu ve 50 U içeren erişkin formu bulunmaktadır. 25 U HAV 0. ve 6. /18. aylarda (2-17 yaş arası), 50 U HAV 0. ve 6. aylarda (18 yaş üzeri) önerilmektedir. Bir çalışmada diğer inaktif aşılarından daha az yan etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (90). Çocuklara 0.5 ml, erişkinlere 1 ml olarak 6-18 yaşla iki doz uygulanır.

Vaqta ile 2-16 yaş arasındaki seronegatif 1037 çocukta yapılan bir çalışmada aşılu grupta 16. günden sonra hiç semptomatik A hepatiti olgusu görülmemiş, buna karşın aşısız olan grupta 34 olgu tespit edilmiştir (91).

İsviçre'de Swiss Serum and Vaccine Institute tarafından geliştirilen, MRC-5 insan diploid hücre kültürlerinden elde edilen RG-SB HAV kökeni formalinle inaktive edilmiş, alüminyum hidroksit içermeyen, bunun yerine immün olarak güçlendirilmiş, yeniden oluşturulmuş influenza virosomları kullanılan bir aşı (İmmüno-potentiating reconstituted influenza virosomes, IRIVs) çıkarılmıştır. İsviçre'de Epaxal adı altında lisans almıştır.

IRIV esas olarak fosfatidil kolin ve fosfatidiletanolaminden oluşan ortalama 150 nm lik bir liposomdur. Bu memeli fosfolipidleri nonimmünojenik olup uzun zamandır insan farmasötik preparatlarında kullanılmaktadır (92).

Aşı şeması tek doz ve 1 yıl sonra rapel yapımı şeklindedir. Aşılanan kişilerde, hem aşı hem de rapelden sonra diğer inaktif aşılarıdaki alüminyum hidrokside bağlı lokal inflamasyon belirtilerine daha az rastlanmıştır. Epaxal, 0.5 ml lik her bir dozda minimum 500 radyoimmünoassay unit HAV antijeni, influenza A virüs hemagglütinin (A/Singapore 6/86), thiomersol, formaldehid ve sodyum klorid içerir; çocuk ve erişkin için tek formu bulunmaktadır. Adjuvant olarak alüminyum hidroksit içermeyen ilk HAV aşısıdır.

Tayland'da bir hepatit A salgını sırasında; hasta ile muhtemel temaslı 26 öğrenciye Epaxal ile profilaksi uygulanmış, tek doz aşından 14 gün sonra %97-100 oranında antikor cevapları alınmıştır. Aşılanan kişiler 6 aylık izleme süresinde enzim yüksekliği gibi aktif hepatit belirtileri göstermemiştir (93).

Epaxal ile yapılan 30 kişilik küçük bir çalışmada aşılamadan sonraki 11. güne kadar seroprotektif düzey olan 10 mIU/mL düzeye olguların % 96'sında ulaşıldığı, 12. ayda yapılan ikinci dozdan sonra güçlü antikor yanıtı geliştiği (1155 mIU/mL) bildirilmiştir (94).

Diğer bir çalışmada 6-7 aylık ve 5-7 yaş arası çocuklara Epaxal uygulanmasından sonra tüm olgularda 1. ayda ve 12. ayda seroprotektif düzeylerin oluştuğu, maternal antikorun olmayan bebeklerdeki antikor yanıtının maternal antikor olan bebeklere göre dört kat yüksek olduğu bildirilmiştir (95).

Epaxal'ın birinci dozu uygulandıktan sonra ikinci dozun uygulanması için bebeklerin üç gruba ayrıldığı bir başka çalışmada ve birinci gruba 18-29 aylarda, ikinci gruba 30-41. aylarda, son gruba da 42-54. aylarda ikinci aşı uygulanmış ve ikinci dozun geç uygulanmasının immünojenite kaybına yol açmadığı bildirilmiştir (96). Yapılan başka çalışmalarda da Epaxal'ın etkinliği gösterilmiştir (97,98).

Günümüzde değişik ülkelerde rutin HAV aşılması uygulanmaktadır. ABD'de kullanımda olan aşılardan Havrix (çocuk-erişkin), Vaqta (çocuk-erişkin) ve Twinrix (erişkin) olup Avaxim henüz lisanslı değildir, 2012 de lisanslı olması planlanmaktadır. İspanya'da universal HAV aşılmasına 1998-1999 öğretim yılında 12 yaşındaki çocuklarda başlanmıştır. İsrail universal HAV aşılmasına geçen ilk ülkedir ve 1999 dan beri 18-24 ayda uygulamaktadır. Belarus 2003 yılında 6-7 yaşındaki çocuklara universal HAV aşılmasına başlanmıştır. Arjantin 2005 yılında universal aşılamaya geçmiştir. Avustralya 1999 da yüksek riskli kuzey bölgesinde HAV aşılmasına başlamış olup bu program 2005' de genişletilmiştir (99,100). Ülkemizde de 2012 yılında hepatit A aşısı 18. ve 24. aylarda olmak üzere rutin bebeklik aşı takvimine eklenmiştir.

Genel olarak HAV aşıları ile yapılan çalışmaların çoğunda yaklaşık %100 antikor yanıtı elde edildiği bildirilmektedir (101-106).

Yeni yapılan çift kör bir çalışmada iki grup erişkinine (17-40 yaş ve 21-40 yaş) 0-6 ve 0-12. aylarda HAV aşısı yapılmış ve 17 yıl boyunca izlenmişlerdir. Onyedinci yılda aşı şeması 0-6 ay olanlarda antiHAV antikor pozitifliği %100, 0-12 ay olanlarda %96.7 olarak saptanmıştır (107). Cochrane Data Base verisi olarak yapılan metaanalizde de hem inaktive hem de canlı aşının etkili olduğu belirlenmiştir (108).

DSÖ tarafından gerçekleştirilen bir metaanalizde ise 1997-2011 yılları arasında HAV aşısı ile ilgili olarak yayınlanmış literatürler değerlendirilmiş, ulaşılan 299 çalışma arasında kriterleri karşılayanlar değerlendirilmiştir. Sonuçta gerek inaktive gerekse canlı HAV aşılarının 15 yıldan fazla koruyuculuk sağladığı belirlenmiş ve daha uzun süreli izlemlere devam edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (109).

HAV aşısının kronik hepatitli olgulara fazla gecikmeden yapılması önemlidir. Bir çalışmada 35 dekompanse, 49 kompanse sızolu olguya HAV aşısı rapeli uygulanmış ve aşından bir ay sonra kompanse sızozlu grupta yanıt %98 iken, dekompanse sızozlu grupta %66 olarak saptanmıştır. Bu nedenle olguları henüz dekompanse olmadığı dönemde erken aşılamanın önemi vurgulanmıştır (110).

ATTENUE AŞILAR

Farklı düzeylerde attenuue edilmiş bir çok HAV suşu geliştirilmiştir ve marmosetler, şempanzeler ve gönüllü insanlarda denenmiştir. Attenuasyon, hücre kültürlerinde 32-35°C'lerde ardışık pasajlarla gerçekleştirilmektedir.

Aşı çalışmaları sırasında lokal ağrı ve hassasiyet %70, baş ağrısı %30, yorgunluk %30, GIS semptomları %40, ateş %0 olarak yan etkiler gözlenmiştir. Ateş hariç diğer yan etkiler diğer dozlarda daha düşük olarak bulunmuştur. HAV kişilerin serum ve dışkıında tespit edilememiştir. Attenuue aşının; tek doz kullanımı, immünite süresinin uzunluğu ve düşük ürün maliyeti nedeniyle üstünlüklerinin bulunduğu belirtilmiştir.

Canlı attenüe aşı çalışmalarında aşının veriliş yolu enjeksiyondur. Gerçekte canlı aşı için oral yolla aşı verimi tercih edilen yoldur. Ancak bu yol ile yapılan çalışmalardan antikor yanıtı alınamamıştır. Güvenli ve etkili attenüe HAV aşısının geliştirilmesi konak ve virüs arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasına bağlıdır (111,112).

Yine Çin'de yapılan bir başka çalışmada 1-3 yaş arası 220 çocuk canlı aşı ile SC olarak aşılanmış ve antikor titreleri 2 ay, 12 ay, 6 yaş ve 10 yaşta değerlendirilmiştir. Serokonversiyon oranları 2.ayda %98.6, 10 yaşta %80.2 olarak saptanmıştır (113).

İmmünglobulinlerle birlikte canlı virüs aşılarının yapılması, canlı virüs aşısına immün cevabı engelleyebilir. Bu nedenle canlı virüs aşısı ile immün globulin arasında en az 3 ay süre olmalıdır. Ancak inaktif virüs aşıları ile birlikte verildiğinde immünite çok etkilenmemektedir. İnaktif aşı ile birlikte immünglobulin verildiğinde ya yüksek doz aşı veya booster dozu önerilmektedir (114,115).

Canlı aşı çalışmaları ile ilgili benzer çalışmalar genellikle Çin'de yapılmaktadır (116,117). İnaktive aşılarla oldukça başarılı sonuçlar alındığı için Batılı ülkelerde canlı aşı geliştirme çabaları azalmıştır.

KOMBİNE AŞILAR

Son yıllarda SmithKline Beecham Biologicals firması tarafından hepatit A ve B aşılarını içeren Twinrix adı altında kombine aşı çıkartılmıştır.

Twinrix junior (1-18 yaş) 360 EU HAV + 10 mcg HBsAg, Twinrix (18 yaş üzeri) 720 EU HAV + 20 mcg HBsAg içerir. Kombine A+B aşısı (Twinrix) 1997 yılından beri piyasada olup halen 72'den fazla ülkede kullanılmaktadır ve FDA tarafından 2001 yılında onaylanmıştır (118).

Aşı önerisi 0-1-6. aylarda birer doz şeklindedir. Ayrıca erişkin formunun çocukluk yaş grubunda 0 ve 6. aylarda olmak üzere iki doz şeklinde uygulanması da önerilmektedir.

Yaşları 17-60 arasında olan sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmada 0, 1, 6 aylarda yapılan aşının 36. aydaki serokonversiyonları HAV için %100 iken, HBV için %97 olarak saptanmıştır. Ayrıca 1-15 yaşlarda çocuklardaki denemelerde de güvenli ve immünojenik olduğu belirtilmiştir. Kombine aşının, monovalan aşıya nazaran daha kabul edilebilir, kolay uygulanabilir ve ucuz olduğu vurgulanmıştır (119).

Çeşitli ülkelerde yapılan kombine veya tek tek A ve B aşılansından sonra kombine aşının daha iyi tolere edilebildiği ve daha yüksek antikor oluşturduğu tespit edilmiştir (120-123).

Twinrix ile yapılan yaş ortalaması 25 olan erişkinlerle ilgili bir çalışmada 1. gruba 0-7 ve 21. günlerde ve 12. ayda Twinrix yapılmış; 2. gruba ise 0-7-21. günlerde ve 12. ayda Engerix B, ayrıca 0. gün ve 12. ayda Havrix yapılmış olup çalışmaya 239 kişi katılmıştır. Anti HAV yanıtı 1. ayda bakıldığında 1. gruptaki herkeste pozitif olarak saptanmış, 12. aya doğru antikor titreleri azalmış ama yapılan rapelden sonra hızla yükselmiştir. İkinci grupta HAV antikor titreleri daha düşük bulunmakla birlikte bunlarda da rapelden

sonra hızla artmıştır. AntiHBs yanıtı 1. ayda bakıldığında 1.gruptakilerin % 80'den fazlası pozitifken 3. ayda hemen hepsi pozitifleşmiştir. Alınan sonuçların açıklaması olarak HAV antijenin HBsAg üzerine adjuvan etkisi yaptığı ve iki antijenin birlikte verilmesiyle tek antijene göre daha güçlü lokal immünolojik reaksiyon oluştuğu, buna bağlı olarak lenfosit ve makrofaj aktivasyonunun ve sitokin yapımının arttığı düşünülmektedir (124).

Kombine aşının ayrı ayrı yapılan aşılarla benzer antikor yanıtı oluşturduğu gösterilmiştir. (125).

Okul çocuklarını kapsayan bir çalışmada (8-10 yaş grubunda) hepatit A+B kombine aşısı (Twinrix) ile tek başına HBV aşısı (Recombivax) kullanılmış ve kombine aşı kullanılan grupta antikor yanıtları daha yüksek saptanmıştır (126).

Twinrix ile ilgili olarak 6-15 yaş grubuna yönelik bir çalışmada bir gruba 0-1-6. aylarda pediatrik doz, diğer gruba 0-6. aylarda yüksek doz uygulanmış ve her iki grupta da yüksek antikor yanıtları elde edildiği için iki dozluk uygulamanın daha az doktor viziti gerektirmesi, daha az sayıda aşı yapılması ve maliyet açısından özellikle okul aşı programları için uygun olduğu bildirilmiştir (127).

Başka kombine aşı preparatları da üretilmiş olup özellikle A ve B hepatitinin yüksek olduğu bölgelere seyahatlerde kombine aşı uygulanması önerilmektedir (128).

Erişkin dozda HAV+HBV kombine aşısının 1-11 yaş arası çocuklara 0-6. aylarda iki doz olarak uygulandığı bir çalışmada aşılamadan 10 yıl sonra tüm katılımcılarda anti HAV antikorları pozitif saptanmış, antiHBs pozitifliği ise %81.7 olarak bulunmuştur. Hepsi HBV rapeline anamnestic yanıt vermiştir (129).

Bir çalışmada 40 yaş üzeri 596 kişi dahil edilmiş, bir gruba 0-1-6. aylarda üç doz kombine A+B aşısı uygulanmış, diğer gruba da A ve B aşıları 0-6 ay ve 0-1-6 aylarda uygulanmıştır. Aşıdan dört yıl sonra kombine aşı uygulananlarda antiHBs titresinin 10 IU üzerinde olma oranı %40.1, diğer grupta %26.2 imiş. Ancak rapel doz yapınca ilk grupta %95.2'ye, ikinci grupta %90.5'e yükselmiştir. Bu çalışmanın sonucunda 40 yaş üstü kişilerde A+B aşısının en az dört yıl boyunca koruyuculuk sağladığı ve rapel doza iyi yanıt oluştuğu belirlenmiştir (130).

Kombine A+B aşısı 1996 yılından beri mevcuttur. Bu aşıyla ilgili iki ayrı çalışmada 17-43 yaş arası 306 sağlıklı kişiye 0-1-6. aylarda üç doz aşı uygulanmış, aşılananlar yıllık olarak 15 yıl boyunca izlenmiştir. İzlem sırasında 11. ve 15. yılda antikor konsantrasyonları düşenlere rapel yapılmıştır. İzlem sonunda ilk grupta antiHAV antikor pozitifliği %89.3, diğer grupta ise %92.9 olarak bulunmuştur.

Hızlandırılmış aşı şeması özellikle kişilerin hızlı immünizasyonu gerektiğinde kullanılmakta olup 0-7-21. gün ve 12. ayda rapel uygulama şeklinde Engerix B için lisanslıdır ve bu şemayla 28. günde seroproteksiyon %65, 13. ayda ise %99'a ulaşmaktadır. Benzer şekilde kombine aşı (Twinrix) da bu şemaya uygun olarak kullanılabilir (131).

Çocuklarda da erişkinde olduğu gibi 0-6 ay veya 0-12. aylarda uygulanan iki doz aşı 0-1-6 aylarda uygulanan üç dozla benzer antikor yanıtı oluşturmaktadır. Hızlandırılmış aşı şeması (0-7-21. gün) çocukluk döneminde de gerektiğinde kullanılabilir (132).

Almanya'da yapılan bir çalışmada bir gruba 0-7-21. günlerde kombine aşı (Twinrix), diğer gruba 0. günde ve 12. ayda tek başına HAV aşısı, 0-7-21. günlerde de tek başına HBV aşısı uygulanmıştır. Birinci ayda kombine aşı uygulanan grupta HAV seropozitifliği %100, diğer grupta %99 olarak saptanırken antiHBs titre pozitifliği de sırasıyla %82 ve %83.9 olarak saptanmıştır. Sonuç olarak hızlandırılmış aşı şemasının seyahate çıkacak kişilerin son anda yapılacak aşılamasında hızlandırılmış aşı şemasının kullanılabilirliği bildirilmektedir (133).

Rusya'da geliştirilen bir başka kombine A+B aşısı " HEP-A+B-in-VAC ile yüksek titrede antikor yanıtları geliştiği ve aşı yan etkilerinin daha az olduğu bildirilmiştir (134).

Hepatit B aşısı ile kombine hepatit A aşıları :

Twinrix (GlaxoSmithKline)

HEP-A+B-in-VAC

S. typhi purifiye Vi polisakkarid antijeni ile kombine hepatit A aşıları :

Hepatix (GlaxoSmithKline)

Viatim/Vivaxim (Sanofi Pasteur)

Ülkemizde yukarıda söz edilen inaktif aşuların tümü ve bir kombine aşı bulunmakta olup piyasadaki formları ve dozları aşağıda gösterilmiştir.

ÜLKEMİZDE BULUNAN HEPATİT A AŞILARI (Alfabetik sırayla)

Avaxim (Sanofi Pasteur-Fransa)

Pediatrik 80 ELISA unit HAV antijeni

Erişkin 160 ELISA unit HAV antijeni

Uygulama: İlk dozdan 6 ay veya 12 ay sonra ikinci doz olmak üzere toplam iki doz
(0-6 ay / 0-12 ay)

Epaxal (Berna-İsviçre, Türkiye’de Yeni Şark)

500 RIA (radyoimmunassay) unit HAV antijeni

Çocuk ve erişkin için tek formu var

Uygulama: 0 ve 12. aylarda birer doz olmak üzere toplam iki doz

Havrix (GlaxoSmithKline Biologicals-Belçika)

Pediatrik (1-15 yaş) 720 ELISA unit HAV antijeni

Erişkin (16 yaş üzeri) 1440 ELISA unit HAV antijeni

(Bazı ülkelerde pediatrik doz 1-18 yaş arasına, erişkin doz 18 yaş üzerine uygulanmaktadır)

Uygulama: İlk dozdan 6 ay veya 12 ay sonra ikinci doz olmak üzere toplam iki doz
(0-6 ay / 0-12 ay)

Twinrix (GlaxoSmithKline Biologicals-Belçika)

Pediatrik (1-15 yaş) 360 ELISA unit HAV antijeni + 10 mcg HBsAg

Erişkin (16 yaş üzeri) 720 ELISA unit HAV antijeni + 20 mcg HBsAg

(Bazı ülkelerde pediatrik doz 1-18 yaş arasına, erişkin doz 18 yaş üzerine uygulanmaktadır)

ABD’de yalnızca 18 yaş üzerine uygulanan erişkin formu bulunmaktadır.

Uygulama: 0-1-6. aylarda birer doz

Veya erişkin formun çocuklara 0 ve 6. aylarda birer doz olmak üzere toplam iki doz uygulanması önerilmektedir.

Vaqta (Merck Sharp&Dohme-ABD)

Pediatrik (1-18 yaş) 25 EU

Erişkin (19 yaş üzeri) 50 EU

Uygulama: İlk dozdan 6 ay veya 12 ay sonra ikinci doz olmak üzere toplam iki doz
(0-6 ay / 0-12 ay)

İnaktif aşuların korunma ve saklanması

İnaktif hepatit A aşuları 2-8⁰C’de tutulmalı, dondurulmamalı, ışıktan korunmalı, dilue edilmemeli, diğer aşularla aynı şırıngada karıştırılarak verilmemelidir. Aşı etkisi azalacağından dolayı gluteal bölgeye verilmemeli, deltoid kasa intramusküler olarak verilmelidir. Hemofili hastaları dışında subkutan önerilmemektedir (135).

Bir çalışmada, hemofilili hastalarda subkutan olarak yapılan inaktif hepatit A aşısının intramusküler yapılanlarla immünojenite ve lokal yan etkiler açısından benzer olduğu gözlenmiştir (136).

Kontrendikasyonları

Şiddetli ateşli hastalığı olanlara ve belirgin enfeksiyon riski olmadıkça, diğer inaktif aşılarda olduğu gibi hamilelere aşı ertelenmelidir (137).

Antikor süresinin kalıcılığı

İnaktif hepatit A aşısı ile aşılanan 96 çocuk 5 yıl süre ile izlenmiş olup 5 yıl sonunda halen koruyucu düzeyde antikor bulunduğu tespit edilmiştir (138).

Matematik model kullanılarak yapılan hesaplama ile inaktif hepatit A aşıları (Avaxim ve Havrix) uygulandıktan 10 yıl sonra aşılananların %53'ünde, 15 yıl sonrada %34'ünde, antikor düzeyinin koruyucu düzey olan 20 mIU/ml şeklinde kalacağı tahmin edilmektedir (139).

Bir başka çalışmada 0-6 ve 0-12 aylarda aşı yapılan erişkinler 6 yıl boyunca izlenmiş ve 2. dozu takiben ilk yıl içinde önce hızlı bir düşüş daha sonra daha yavaş bir düşüş olduğu ve bu azalma hızı ile antikor düzeyinin 20-25 yıl daha 20 IU/ml düzeyinde kalacağını tahmin edildiği belirtilmiştir (140).

İnaktif hepatit A aşısının farklı dozları (180, 360 ve 720 ELISA unit) 0-1-2-12. aylarda yapılmış ve belirli aralıklarla yapılan takipte aşılardan oluşturduğu antikor cevabının yarılanma ömrünün 13 yıl veya daha fazla olduğu gözlenmiştir. Araştırmacılar buradan hesaplayarak aşılardan 24-47 yıl süre ile koruyucu olabileceğini vurgulamıştır (141).

CDC ve DSÖ seyahate çıkacak olanların dört hafta önce aşılanmalarını, dört haftadan önce immünizasyonu gereken kişilere de aşı ile birlikte ISG uygulanmasını önermektedir (142,143).

Bununla birlikte yapılan çalışmalarda aşının etkinliğinin ilk 10-12 gün içinde ortaya çıkması nedeniyle tek başına aşının da bu amaçla kullanılabileceği bildirilmektedir (144).

Yan etkiler, Aşının güvenilirliği:

Genellikle aşı yan etkileri nadir ve önemsenmeyecek düzeydedir. Enjeksiyon yeri ile ilgili lokal şikayetler (ağrı, sertlik, kızarıklık) ılımlı ve geçici yan etkilerdir ve çocuklarda %21, erişkinlerde %56 oranında görülür. Halsizlik, ateş, ishal, kusma gibi sistemik belirtiler aşılananların %5'inden azında görülür. Baş ağrısı çocuklarda %2-9, erişkinlerde %16 oranında görülür. Bunun dışında daha az oranda kemik ağrısı, gastrointestinal sistem belirtileri, miyalji ya da asteni gibi belirtiler görülebilir. Lokal olarak ise; ağrı, deride hassasiyet ve kızarıklık, kabarıklık gözlenir. Guillain-Barre' sendromu, karaciğer enzim yüksekliği, idyopatik trombositopenik purpura gibi bazı ciddi yan etkilerden söz edilmişse de bu durumların aşı ile ilişkisi netleştirilememiştir (36,76,77,145,146,160).

ABD'de 1995-2005 arasında 50 milyon doz, dünyada da 188 milyon dozdan fazla HAV aşısı satılmıştır. Bu süre zarfında Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS)e yaklaşık 6000 yan etki bildirim yapılmıştır. En sık görülen yan etkiler küçük ve kısa süreli ateş, enjeksiyon yerinde ağrı, döküntü ve baş ağrısı gibi yan etkiler şeklindedir. Daha ciddi yan etkiler olarak 871 olguda Guillain Barre, transaminitis, idyopatik trombositopenik purpura ve çocuklarda konvülsiyon şeklindedir. Çok daha nadir yan etkiler arasında da senkop, sarılık, eritema multiforme, anafaksi, brachial pleksus nöropatisi, transvers myelit, ensefalopati gibi belirtiler yer almaktadır. İmmünsüprese hastalarda da HAV aşısı sorunsuz uygulanabilir. Ancak canlı atenue aşı için fazla veri yoktur (32).

HAV aşısı 1995 yılından beri 188 milyon dozdan fazla uygulanmıştır (32). Tayland'da yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada 109.000'den fazla çocuğa 0-1-12. aylarda üç doz HAV aşısı uygulanmış ve ciddi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Kontrol grubu ile birlikte izlenen çocuklarda toplam 40 akut HAV vakası saptanmış ve bunlardan 38'i kontrol grubunda yer almıştır. Çalışma grubundaki iki vaka 1. aşından sonraki 257 ve 267. günlerde ortaya çıkmış ve her iki vakadada sadece hafif bir enzim yüksekliği ile seyretmiştir (147). Bir başka çalışma 1992 yılına ait olup literatür değerlendirilmesi şeklindedir ve Havrix ile toplam 55.259 doz aşı yapılmış olan 67 çalışma değerlendirilmiş ve aşının iyi tolere edilen, ılımlı, geçici lokal yan etkilere yol açan; yüksek düzeyde antikor yanıtı oluşturan bir aşı olduğu belirtilmiştir (148).

Bir başka literatür değerlendirme çalışmasında 27 ülkeden 104 çalışma değerlendirilmiş ve 120.000 den fazla aşı (Havrix) uygulanmış olduğu ve aşının güvenilir, iyi tolere edilebilen ve tüm yaş gruplarında oldukça yüksek immünojenite sağlayan bir aşı olduğu vurgulanmıştır. İlk aşından 6-12 ay sonra yapılan rapel doz ile yüksek düzeyde antikor yanıtı olduğu ve buna göre aşısı tamamlanmış kişilerde HAV enfeksiyonundan korunmanın 20 yıldan uzun süreyle mümkün olabileceği bildirilmiştir (149).

Belçika'da yapılan bir çalışmada iki farklı inaktive aşı (Avaxim ve Havrix) uygulanmış ve ilk aşından sonra aşuya bağlı lokal reaksiyon oranı Avaxim grubunda %24.6, Havrix grubunda %19.6 olarak saptanırken

aşıya bağlı sistemik reaksiyonlar sırasıyla %27.2 ve %25 olarak gözlenmiştir. Rapel dozlar uygulandıktan sonra gözlenen lokal ve sistemik reaksiyonlar her iki aşı için de benzer bulunmuş ve istatistiksel farklılık saptanmamıştır (150).

Yapılan literatür taramasında birer vaka şeklinde bazı yan etkiler rapor edilmiştir: Hepatit A aşısından sonra kombine akut dissemine ensefalomyelit ve akut motor aksonal nöropati gelişmiştir (151).

Yine bir çalışmada; hepatit A virüs RNA' sının PCR ile menfi olması, üç ay sonrasında dahi anti-HAV IgM' in pozitifleşmemesi ile birlikte, klinik ve laboratuvar bulguları ile aşıya bağlı akut pankreatit tablosu gözlenmiştir. Bunun, ya hepatit A aşısının antijenlerinden birine karşı gelişen bir hücresel immünolojik reaksiyonun sonucu ya da humoral immünite gelişmeksizin, salınan histamin veya lökotrienlere bağlı olarak gelişebileceği belirtilmiştir (152,153).

Bir doz HAV aşılması sonrası erişkinlerin %8-20'sinde 2-3 hafta süreyle HAV IgM saptanabildiği gösterilmiştir (154).

Aşının etkinliğinin ileri yaşla ilişkisi

Yaşla HAV aşısının immunojenitesinin azalmasına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda 40 yaş üzerindeki kişilerde saptanan koruyucu antikor düzeyleri 40 yaştan küçük kişilerdekine benzer bulunmuş ancak çalışma sonundaki antikor düzeyleri daha yaşlı olan grupta düşük bulunmuştur (155-157).

Epaxal ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada genç grup (18-45 yaş) ve yaşlı grup (50 yaş ve üstü) çalışmaya alınmış, 0 ve 12. aylarda 0.5 ml aşı IM uygulanmış ve sonuçta gençlerde yaşlı gruba göre 1.7 kat daha fazla GMT saptanmıştır (158).

Benzer bir çalışmada 40 yaş üstü (ort.46.4) kişilere aşı yapıldıktan 1 ay sonra düşük seroproteksiyon (%70) saptanmıştır (159).

Diğer aşılarla immünojeniteyi azaltan faktörlerden sigara içme, obesite gibi faktörler HAV aşısı için değerlendirilmemiştir (160).

İnaktive aşıların birbirinin yerine kullanılabilirliği

Bir çalışmada başlangıçta Avaxim uygulanmış olan erişkinler iki gruba ayrılmış ve ikinci doz zamanı geldiğinde (6. ayda) bir gruba Avaxim diğer gruba da Vaqta yapılmıştır. Vaqta grubunda GMT başlangıçta 496 mIU/mL iken 7262 mIU/mL ye; Avaxim grubunda ise 325 mIU/mL iken 5131 mIU/mL çıkmış ve aşıların birbirinin yerine kullanılabilirliği belirtilmiştir (161).

Bir başka çalışmada da başlangıçta Havrix yapılan 195 erişkin iki gruba ayrılmış ve bir gruba Havrix 1440 EL. U diğer gruba da Avaxim 160 AU uygulanmıştır. Rapel dozdan sonra Avaxim grubunda GMT değerleri 642 mIU/mL den 6669 mIU/mL'ye, Havrix grubunda da 739 mIU/mL 4460 mIU/mL ye çıkmıştır (162).

Toplam 201 kişinin dört gruba ayrılıp ve 0-6 aylarda dört farklı aşı uygulamasının yapıldığı bir çalışmada (Havrix-Havrix; Havrix-Vaqta; Vaqta-Havrix veya Vaqta-Vaqta) saptanan antikor yanıtları birbirine benzer bulunmakla birlikte Vaqta ile daha yüksek antikor yanıtları oluştuğu bildirilmiştir (163).

Epaxal ile Havrix 1440 aşılarının birbirlerinin yerine kullanılabilirliğinin araştırıldığı bir çalışmada her iki aşı yapıldıktan sonra olgularda > % 95 antikor pozitifliği saptanmış ve ikinci doz olarak hangi aşı kullanılırsa kullanılsın yüksek dozda antikor oluştuğu gösterilmiştir. Altı yıllık izlem boyunca da aşı grupları arasında farklılık saptanmamıştır. Epaxal uygulananlarda ağrı gibi lokal yan etkilerin daha az olduğu gözlenmiştir (164).

İlk dozu tifo ile kombine HAV aşısı (Viatim) ile yapılan kişilerde ikinci doz 6 ay sonra Avaxim veya Vaqta ile yapılmış, kontrol grubu olarak da her iki dozu da Avaxim olarak uygulanan kişiler kullanılmıştır. Sonuçta başlangıç aşısı olarak tifo ile kombine aşının kullanılabilirliği, ikinci doz için de herhangi bir aşının kullanılabilirliği bildirilmiştir (165).

Serum immün globulin çalışmalarında anti-HAV titresinin 20 mIU/ml üstünde olduğunda koruyucu olduğu bir çok çalışma tarafından gösterilmiştir. Nielsen' in yaptığı bir çalışmada SmithKline Beecham Biologicals firması tarafından çıkartılan, 720 ELISA unit/doz içeren inaktif HAV aşısı ile 1. ve 6. aylarda yapılan aşılamada; HIV(+) homoseksüel erkeklerde antikor cevabının, HIV (-) homoseksüel erkeklere rağmen daha düşük oran olduğu belirtilmiştir. Bu yüzden HIV(+) hastalara daha yüksek doz aşı yapılması ve belirli aralıklarla antikor takibi yapılarak gerekirse rapel doz ile yeniden aşılanması önerilmektedir (167).

Karaciğer yetersizliği, hepatit A aşısına cevabı belirgin ölçüde azaltır. Kronik karaciğer hastalarında antikör cevapları normalden daha az olduğu için, daha yüksek doz aşı yapılması önerilmektedir (169-172).

Organ transplantasyonu yapılanlarda ilk doz aşidan sonra yeterli immün yanıt alınmadığı bu nedenle, hepatit A ile temas etme oranı yüksek kişilerde, aşının mutlaka iki doz şeklinde tamamlanması gerektiğini vurgulanmaktadır (173).

Maternal antikörlerin varlığının aşılama etkisi

Yapılan çalışmalarda anneden geçen antikörlerin 7.- 11. aylar arasında kaybolduğu, bu nedenle genel aşılama zamanının ideal olarak 12.-24. aylar arasında yapılmasının daha doğru olacağı belirtilmiştir (ben vb, 174-177).

Bir çalışmada 2-4-6 aylarda HAV aşısı yapılan bebeklerde maternal antikör varlığında aşının immünojenitesinin yeterli olmadığı bildirilmiştir (178).

Bir çalışmada 2-4 ve 6. aylarda HAV aşısı uygulanan çalışmada çocuklar iki gruba ayrılıp aşı uygulanmış ve çocuklardaki HAV antikörlerinin düzeyleri 6. yaşta tekrar bakılmıştır. 1. gruptaki 31 bebeğin anneleri HAV negatif, 2. gruptaki 17 bebeğin anneleri HAV pozitif olup çocuklar 6 yaşına geldiğinde 1. grupta GMT yüksek bulunmuş (21/31) 2. grupta ise bu oran daha az bulunmuştur (4/17). Antikör yanıtı negatif bulunan çocuklarda yapılan rapel dozla antikör titreleri yüksek düzeylere ulaşmıştır ve sonuç olarak maternal antikörlerin varlığı HAV aşısına yanıtı belirgin olarak azalttığı ama buna rağmen immün belleğin devam ettiği bildirilmektedir (179).

Benzer şekilde bir başka çalışmada 2-4-6 aylarda ve 2-4-15. aylarda HAV aşısı yapılan seronegatif (maternal antikörü olmayan) bebeklerde antikör yanıtları sırasıyla % 100 ve % 93 olarak saptanmıştır (180).

Ülkemizde yapılan ve 1-24 ay arası toplam 272 bebekte total anti HAV antikörlerinin varlığının araştırılması amacıyla yapılan bir çalışmada total seropozitiflik % 52 olarak saptanırken; 1-12 ay arası bebeklerde % 60 , 13-18 ay arası bebeklerde % 52 , 19-24 ay arası bebeklerde ise % 34.6 olduğu belirlenmiştir. İlk 12 ayda total anti HAV antikörleri negatif saptanan 19 bebekten 12'sinin annelerinde de total anti HAV antikörleri negatif saptanmış olup bu sonuç genç anneler arasında seronegatif olanların sayısının da giderek arttığını düşündürmektedir (181).

Yeni yapılan bir çalışmada iki yaş altı çocuklara yapılan HAV aşısına bağlı oluşan antikörlerin maternal antikörlardan bağımsız olarak en azından 10 yıl devam ettiği gösterilmiştir (182).

İki ile üç doz aşı şemalarının karşılaştırıldığı çalışmalarda; her iki şemada da %100 oranlarında antikör düzeyleri elde edilmiştir. İki dozun daha ekonomik ve hastalar açısından daha kabul edilebilir olduğu belirtilmiştir (183-185).

İtalya'da yapılan çalışmalarda kızamık-kabakulak- kızamıkçık aşısı ile birlikte ve difteri-tetanoz-oral polio aşıları ile kombine hepatit A aşıları uygulanmış ve yeterli antikör yanıtları alınmıştır. HAV endemisitesi düşük olan yörelerde aşı programına dahil edilebileceği belirtilmiştir (186).

Ancak Morbidity Mortality Weekly Report (MMWR) karma aşılar ile hepatit A ve B aşısının kombine olarak kullanılması için, programlı bilimsel çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmektedir (187).

Aşılama öncesi test yapılmalı mı ?

Gelişmiş ülkelerde yapılan analizlerde tarama ile aşılamanın genel aşılamaadan daha efektif olduğu saptanmıştır (188).

1997 yılında ABD' de 63.363 semptomatik hepatit A, 8403 hastaneye yatış, 255 ölüm tespit edilmiştir. Yaklaşık olarak 2.5 milyon gün semptomatik hastalıklı gün, 829000 iş günü kaybı, 7466 yıl yaşam kaybı gözlenmiştir. Ortalama yıllık hepatit A'dan kayıp 488.8 milyon dolar olmaktadır (332.4-579.9 milyon dolar) (189).

Almanya'da bir üniversite hastanesi medikal-ekonomi bölümünün yaptığı analiz sonucuna göre; hepatit A için 1-15, 11-15 yaş arası çocukların aşılama ile gelecek 30 yıl içerisinde sırasıyla (çalışmanın yapıldığı dönemdeki geçerli para birimiyle) 5.1 milyar mark ve 2.9 milyar mark fayda sağlanacağı hesaplanmıştır (190).

Birden fazla araştırmacı tarafından genel aşılama için; HAV antikoru pozitifliği %50' nin üzerinde ise, taranarak aşılanmasının daha ekonomik olduğu kabul edilmektedir (191-194).

MMWR, iki 10 yıl arasında iki kat fark varsa ya da 100.000 de 20 vaka görölüyorsa aşı önermektedir (160).

HAV ile karşılaşma oranı yaşla birlikte artış gösterdiğinden ileri yaşlarda aşılama öncesi tetkik yapılması maliyet-etkin olmaktadır. ABD'de yapılan çalışmalar da sonuçlar bu şekilde belirtilmektedir (195).

Ülkemizde yapılan bir maliyet analizinde de 6 yaşından küçük çocuklara aşılama öncesi test yapılmadan aşı yapılmasının, 6 yaş ve üzerindeki çocuklara ise öncelikle test yapılmasının maliyet-etkin olduğu bildirilmiştir (196).

Bir çalışmada HAV aşısı uzun süredir piyasada bulunduğu halde gelişmekte olan ülkelerde halen yaygın olarak kullanılmadığından ve HAV enfeksiyonu halen bir sorun olduğu için HAV immünesinin ölçülmesinin bu tür ülkelerde profilaksi politikalarını belirleme açısından yararlı olduğu bildirilmektedir (197).

Aşılama sonrası test yapılmalı mı ?

Aşılanların büyük çoğunluğu aşıya yanıt verdiği için aşılama sonrası test yapılması önerilmemektedir. Bunun yanı sıra HAV antikoru saptamada kullanılan ticari testler aşıya bağlı olarak oluşan düşük düzeyde ancak koruyucu antikor titrelerini saptamak açısından yeterince duyarlı değildir.

Aşı uygulamasında karşılaşılan sorunlar

Ülkeler endüstrileştikçe ve geliştikçe sanitasyonun düzelmesi ile anti-HAV prevalansı azalmakta, ve böylece daha büyük bir toplum hassas hale gelmektedir. Bu durumda enfeksiyon yaşı da ileriye kaymaktadır. İleri yaşlarda HAV enfeksiyonunun morbidite, mortalite ve tedavi maliyeti artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü HAV aşısını programı içine almıştır ancak her ülkenin risk gruplarını aşılama ya da genel aşılama için kendisinin karar vermesi gerekmektedir. Gerek gelişmekte olan gerekse gelişmiş ülkelerde maliyet-etkinlik için model çalışmalar yapılmalıdır. ABD'de rutin aşılamanın 12 aya indirilmesiyle bu yaş grubunda fazla sayıda aşı yapılıyor olmasının ailelerin uyumu açısından sorun olabileceği ve bu nedenle kombine aşı çalışmalarının hızlandırılmasının uygun olacağı bildirilmektedir (198).

Sonuç olarak inaktif hepatit A aşıları güvenli ve immünojendir, riskli gruplara önerilmelidir, aşıda çekince A hepatitini daha ileri yaşlara taşımak ve daha ağır seyrine neden olmaksada, aşılanmış kişilerde enfeksiyonun B hepatitinde olduğu gibi, anamnestik reaksiyon yolu ile oluşmayacağı ve bugünkü bilgilerimize göre 20 yıl olan koruyuculuğun B hepatitinde olduğu gibi yaşam boyu olabileceği düşünölmektedir.

Ülkemiz HAV seropozitifliği açısından orta derecede endemik ülkeler arasında yer aldığı, ancak iller hatta aynı il içinde bölgesel farklılıklar bile çok belirgin olabileği için ulusal anlamda öncelikle sanitasyonun ve hijyenik koşulların tüm ülkede en ileri düzeye çıkarılması; yaygın ve etkin eğitim çalışmalarının yapılması; risk grubundaki kişilerin mutlaka aşılanması gereklidir.

Sağlık Bakanlığı tarafından 2012 yılı içinde HAV aşısı rutin bebeklik çağı aşı programına dahil edilmiş olup 18 ve 24. aylarda uygulanmaya başlanmıştır. Ayrıca sağlık çalışanları açısından da yeni bir düzenleme yapılmış olup 2011 yılından beri Bağışıklama Danışma Kurulu tarafından fekal materyale maruz kalan sağlık çalışanları, çocuk ve enfeksiyon hastalıkları servislerinde çalışan sağlık çalışanları için HAV aşısı önerilmiştir. Bu kapsamda bu birimlerde çalışan sağlık çalışanlarının öncelikle seroljik tetkikleri yapılmakta, seronegatif olanlar Sağlık Bakanlığı tarafından sağlanan aşılarla ücretsiz olarak aşılanmaktadır. Bununla birlikte yukarıda da söz edildiği gibi özellikle batı bölgelerimizde seronegatif genç erişkin sayısı giderek arttığı için ve sağlık çalışanları farklı kurumlarda farklı servislerde çalışabileği, hatta bazen aynı kurum içinde bile yer değişiklikleri olabileği için sadece fekal materyalle temas etme koşulunun kaldırılarak seronegatif tüm sağlık çalışanlarının HAV için aşılanması anlamlı ve yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1)Franco E, Meleleo C, Serino L, Sorbara D, Zaratti L. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol.* 2012 Mar 27;4(3):68-73.

<http://www.wjgnet.com/1948-5182/ejournals/WJHv4i3.pdf> (son erişim 1 Aralık 2012)

2)Mohd Hanafiah K, Jacobsen KH, Wiersma ST. Challenges to mapping the health risk of hepatitis A virus infection. *Int J Health Geogr.* 2011 Oct 18;10:57.

3)Lavanchy D. Viral hepatitis: Global goals for vaccination. *J Clin Virol.* 2012 Dec;55(4):296-302. doi: 10.1016/j.jcv.2012.08.022.

4)Campagna M, Siddu A, Meloni A, Basciu C, Ferrai L, Pettinau A, Cardia C, Masia G, Coppola RC. Changing pattern of hepatitis a virus epidemiology in an area of high endemicity. *Hepat Mon.* 2012 Jun;12(6):382-5. doi: 10.5812/hepatmon.5940.

5) Framework for Global Action World Health Organization 2012.

WHO/HSE/PED/HIP/GHP 2012.1 Prevention & Control of Viral Hepatitis Infection:

http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/GHP_framework.pdf

6)Perevoscikovs J, Lenglet A, Lucenko I, Steinerte A, Payne Hallström L, Coulombier D. Assessing the risk of a community outbreak of hepatitis A on blood safety in Latvia, 2008. *Euro Surveill.* 2010 Aug 19;15(33):19640.

7)Fabianova K, Částková J, Benes C, Kyncl J, Kriz B. Increase in hepatitis A cases in the Czech Republic in 2008--preliminary report. *Euro Surveill.* 2008 Oct 2;13(40). doi:pii: 18997

8)WHO, Global analysis and assesment of sanitation and drinking –water (GLAAS):The challenge of extending and sustaining services. 2012 ISBN:9789241503365. http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/978241503365_eng.pdf (son erişim 3 Mayıs 2012)

9)Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de Viral Hepatitlerin Epidemiyolojisi: Bir Meta Analiz. (Kılıçturgay K. ed.) *Viral Hepatit 98.* Viral Hepatitle Savaşım Derneği yayını Birinci baskı, Bursa, Deniz Ofset, 1998;9-40.

10)Mıstık R. Türkiye’de viral hepatit epidemiyolojisi - Yayınların irdelenmesi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. (editörler). *Viral Hepatit 2007:9-50.*

11)Dökmetaş İ. HAV Enfeksiyonunun epidemiyoloji ve patogenezi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. (editörler). *Viral Hepatit 2007:51-61.*

12)Sac RU, Bostanci I, Dallar Y, Cihan G, Atli O. Hepatitis A seroprevalence and demographics in Turkish children in Ankara. *Pediatr Int.* 2009 Feb;51(1):5-8.

13)Ceyhan M, Yildirim I, Kurt N, Uysal G, Dikici B, Ecevit C, Aydogan A, Koc A, Yasa O, Köseoğlu M, Onal K, Hacimustafaoglu M, Celebi S. Differences in hepatitis A seroprevalence among geographical regions in Turkey: a need for regional vaccination recommendations. *J Viral Hepat.* 2008 Oct;15 Suppl 2:69-72.

14)Vancelik S, Guraksin A, Alp H. Hepatitis A seroepidemiology in Eastern Turkey. *East Afr Med J.* 2006 Feb;83(2):86-90.

15)Kanra G, Tezcan S, Badur S; Turkish National Study Team. Hepatitis A seroprevalence in a random sample of the Turkish population by simultaneous EPI cluster and comparison with surveys in Turkey. *Turk J Pediatr.* 2002 Jul-Sep;44(3):204-210.

- 16) Cesur S, Akin K, Doğaroğlu I, Birengel S, Balik I. Hepatitis A and hepatitis E seroprevalence in adults in the Ankara area. *Mikrobiyol Bul.* 2002 Jan;36(1):79-83.
- 17) Tosun S, Ertan P, Kasirga E, Atman U. Changes in seroprevalence of hepatitis A in children and adolescents in Manisa, Turkey. *Pediatr Int.* 2004 Dec;46(6):669-672.
- 18) Tosun SY, Atman Ü, Demirel MM. Erişkinlerde hepatit A virus seroprevalansı. *Rapel.* Nisan 2003;2:7-10.
- 19) Tosun SY, Özbakkaloğlu, Aksu S. Çocuklarda hepatit A aşısı yapılmalı mı ? *Ege Pediatri Bülteni* 2002;9(2):61-64.
- 20) Kurugol Z, Aslan A, Turkoglu E, Koturoglu G. Changing epidemiology of hepatitis A infection in Izmir, Turkey. *Vaccine.* 2011 Aug 26;29(37):6259-61.
- 21) Halicioğlu O, Akman SA, Tatar B, Atesli R, Kose S. Hepatitis A seroprevalence in children and adolescents aged 1-18 years among a low socioeconomic population in Izmir, Turkey. *Travel Med Infect Dis.* 2012 Jan;10(1):43-7.
- 22) Cheney CP, Hirsch MS, Baron AL. Overview of hepatitis A virus infection in adults. Up to date (son erişim 12 Aralık 2012).
- 23) MacCallum FO. Homologous serum jaundice. *Lancet* 1947; 2:691.
- 24) Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science* 1973; 182:1026.
- 25) Hutin YJ, Pool V, Cramer EH. et al. A multistate, foodborne outbreak of hepatitis A. National Hepatitis A Investigation Team. *N Engl J Med.* 1999 Feb 25;340(8):595-602.
- 26) Xu ZY, Li ZH, Wang JX et al. Ecology and prevention of a shellfish associated hepatitis A epidemic in Shanghai, China. *Vaccine* 1992;10 S1: 67-8.
- 27) Chironna M, Prato R, Sallustio A, Martinelli D, Tafuri S, Quarto M, Germinario C. Hepatitis A in Puglia (South Italy) after 10 years of universal vaccination: need for strict monitoring and catch-up vaccination. *BMC Infect Dis.* 2012 Oct 25;12(1):271.
- 28) Leikin E, Lysikiewicz A, Garry D, Tejani N. Intrauterine transmission of hepatitis A virus *Obstetrics & Gynecology* 1996;88:690-69.
- 29) Daudi N, Shouval D, Stein-Zamir C, Ackerman Z. Breastmilk hepatitis A virus RNA in nursing mothers with acute hepatitis A virus infection. *Breastfeed Med.* 2012 Aug;7:313-5.
- 30) Parashar D, Khalkar P, Arankalle VA. Survival of hepatitis A and E viruses in soil samples. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Nov;17(11):E1-4. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03652.x.
- 31) Aygen B. Hepatit virüsleri. *İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi* Willke A, Söyletir G, Doğanay M (editörler), Nobel Tıp Kitabevi. 2002:1340-1349.
- 32) Fiore AE, Annemarie Wasley A, Bell BP. Prevention of Hepatitis A Through Active or Passive Immunization. Recommendations of the Advisory Committee. on Immunization Practices (ACIP) Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports May 19, 2006 / Vol. 55 / No. RR-7 <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5507.pdf>
- 33) Koff RS. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection. *Vaccine* 1992;10 (Suppl 1):15-17.
- 34) Schiff Er. Atypical clinical manifestations of hepatitis A. *Vaccine* 1992; 10 Suppl 1:S18.

- 35)Vento S, Garafano T, DiPerri G et al. Identification of hepatitis A virus as a trigger of autoimmune chronic hepatitis type I. *Lancet* 1991;33:1183-7.
- 36) Tosun S. HAV enfeksiyonunda klinik ve korunma. Tabak F, Balık İ, Tekeli E(editörler) *Viral Hepatit* 2007, 1. Baskı, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği yayını, 2007: 62-93.
- 37)Vento S, Garofano T, Renzini C, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 338:286.
- 38)Taylor RM, Davern T, Munoz S, et al. Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: Incidence, prognosis, and outcomes. *Hepatology* 2006; 44:1589.
- 39)Gutiérrez Domingo I, Pascasio Acevedo JM, Alcalde Vargas A. et al. Prevalence of hepatitis B and A virus markers and vaccination indication in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation in Spain. *Transplant Proc.* 2012 Jul-Aug;44(6):1502-1504.
- 40)Tarakçı H, Yüksel E, Tosun S, Özkaya HD, Ayaz H, Mungan G, Aksu S. HBsAg pozitif kişilerin HAV ile karşılaşma durumunun araştırılması. X. Ulusal Viral Hepatit Kongresi Antalya, s.128, P02-44 (01-04 Nisan 2010).
- 41)Tosun S, Yıldız O, Koruk ST, Celen MK, Yılmaz G, Karabay O, Asan A, Onlen Y, Sunbul M, Yalci A. Hepatitis A seroprevalance in HBsAg and antiHCV positive patients. 22nd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). *Hepatol Int* (2012)6;67-309. P 99, PP08-025.
- 42)Çelen Mk, Türker K, Öztoprak N, Şener A, Tuna N, İnce N, Erdem İ, Saltoğlu N, Özdemir D, Karahocagil M, Tosun S, Tabak F. HBsAg pozitifliği olan kişilerin hepatit A virusü ile karşılaşma durumlarının değerlendirilmesi. XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi. 12-15 Nisan 2012, Antalya, s 50, PS01-14.
- 43)Ciocca M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine* 2000;18 (1):71-4.
- 44)Skinhoj P, Mikkelsen F, Hollinger FB. Hepatitis A in Greenland: Importance of specific antibody testing in epidemiologic surveillance. *Am J Epidemiol* 1977;105 (2): 140-146.
- 45)Torun M. Giresun Bulancak İlçesinde Görülen Akut Viral Hepatit A Salgını. *Turkish Journal of Clinical Laboratory* 2012;3(1):22-24.
- 46)Lesnicar G. A prospective study of viral hepatitis A and the question of chronicity. *Hepatology* 1988 Apr;35(2):69-72.
- 47)Tosun SY, Ertan P, Revanlı M, Kasırga E. ve Benzergil S. Çocuklarda akut hepatit A olgularının prognozu. VI. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu, p 6, Ankara, 2002.
- 48)Feinstone SM, Gust ID. Hepatitis A virus. Eds: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fifth ed, New York: Churchill Livingstone, 2000: 1920-1940.
- 49)Hilzenrat N, Zilberman D, Klein T, Zur B, Sikuler E. Autoimmune hepatitis in a genetically susceptible patient: is it triggered by acute viral hepatitis A? *Dig Dis Sci*, 1999; 44(10): 1950-1952.
- 50)Agarwal KS, Puliye JM, Mathew A, Lahoti D, Gupta R. Acute pancreatitis with cholestatic hepatitis: an unusual manifestation of hepatitis A. *Ann Trop Pediatr* 1999;19(4):391-4.
- 51)Verucchi G, Galza L, Chiodo F. Viral hepatitis A with atypical course. Clinical, biochemical, and virologic study of 7 cases. *Ann Ital Med Int* 1999; 14(4): 239-245.
- 52)Schiff ER. Atypical clinical manifestations of hepatitis A. *Vaccine* 1992;10:18-20.
- 53) Ciocca M. Clinical course and and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine* 2000;18: S 71-74.

- 54)O'Grady JG. Fulminant hepatitis in patients with chronic liver disease. *J Viral Hepat* 2000; 7 Suppl 1:9-10.
- 55)Vento S. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2000; 7 Suppl 1:9-10.
- 56)Keeffe EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? *Am J Gastroenterol* 1995;90:201-205.
- 57)Ochnio JJ, Scheifele DW, Ho M, Mitchell LA. New, ultrasensitive enzyme immunoassay for detecting vaccine and disease-induced hepatitis A virus specific immunoglobulin G in saliva. *Journal of Clinical Microbiology* 1997; 35(1): 98-101.
- 58)Stewart DR, Morris TS, Purcell RH, Emerson SU. Detection of antibodies to the nonstructural 3C proteinase of hepatitis A. *The Journal of Infectious Diseases* 1997; 176: 593-601.
- 59)Apaire MV, Ferre AV, Colonna F, Dubois F, Ponge A, Billaudel S. Development of Rt-semi-nested PCR for detection of hepatitis A virus in stool in epidemic condition. *Mol Cell Probes* 1994; 8(2):117-24.
- 60)Normann A, Pfistere HM, Schade S, et al. Molecular epidemiology of an outbreak of hepatitis A Italy. *J Med Virol* 1995; 47(4): 467-71.
- 61)Rump BO, Visser O, Te Wierik MJ, Vennema H, Fanoy EB. Use of PCR for detection of faecal HAV as a screening tool in an outbreak of hepatitis A in daycare centres. *Epidemiol Infect.* 2012 May 14:1-7.
- 62)Tourinho RS, de Almeida AJ, Amado LA, Villar LM, Castro AR, de Paula VS. Could oral fluid be used to evaluate anti-hepatitis A virus status in individuals living in difficult-to-access areas? *Vaccine.* 2012 Oct 5;30(45):6421-6.
- 63)Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y, Daudi N, Adler R, Shouval D, Ackerman Z. Acute Hepatitis A Infection in Pregnancy Is Associated With High Rates of Gestational Complications and Preterm Labor. *Gastroenterology.* 2006 Apr;130(4):1129-1134.
- 64)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.
- 65)Rachima CM, Cohen E, Garty M. Acute hepatitis A: combination of the relapsing and the cholestatic forms, two rare variants. *Am J Med Sci* 2000;319(6):417-419.
- 66)O'Grady J. Management of acute and fulminant hepatitis A. *Vaccine* 1992;10:S21-23.
- 67)Passagot J, Biziagos E, Crance JM, Deloince R. Effect of antiviral substances on hepatitis A virus replication. In Zuckerman A (ed)*Viral Hepatitis and Liver Disease* New York Academic Press Inc 1984;193-201.
- 68)Bidawid S, Farber JM, Sattar SA. Contamination of Foods by Food Handlers: Experiments on Hepatitis A Virus Transfer to Food and Its Interruption. *Appl Environ Microbiol* 2000;66 (7): 2759-2763.
- 69)Green MS, Cohen D, Lerman Y, et al. Depression of the immune response to an inactivated hepatitis A vaccine administered concomitantly with immune globulin. *The Journal Infectious Diseases* 1993; 168: 740-743.
- 70)Stapleton JT. Passive immunisation against hepatitis A. *Vaccine* 1992;10 S45-7.
- 71)Smallwood LA, Tabor E, Finlayson JS, Gerety RJ. Antibodies to hepatitis A virus in immune serum globulin. *J Med Virol.* 1981;7(1):21-27.
- 72)Aszkenasy OM. A community outbreak of hepatitis A in a religious community in Indiana: failure of immune serum globulin to prevent the spread of infection. *Epidemiol Infect* 2000; 124(2): 309-13.
- 73)McMahon BJ, Beller M, Williams J, Schloss M, Tanttila H, Bulkow L. A program to control an outbreak of hepatitis A in Alaska by using an inactivated hepatitis A vaccine. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996 Jul;150(7):733-739.
- 74)Prikazsky V, Olear V, Cernoch A, Safary A, Andre FE. Interruption of an outbreak of hepatitis A in two villages by vaccination. *J Med Virol.* 1994 Dec;44(4):457-459.
- 75)Craig AS, Sockwell DC, Schaffner W, Moore WL Jr, Skinner JT, Williams IT, Shaw FE, Shapiro CN, Bell BP. Use of hepatitis A vaccine in a community-wide outbreak of hepatitis A. *Clin Infect Dis.* 1998 Sep;27(3):531-535.

- 76) CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996;45(No. RR-15):1-30.
- 77) MMWR. Prevention of Hepatitis A Through Active or Passive Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommendations and Reports May 19, 2006 / 55(RR07);1-23
- 78) Lemon SM, Binn LN. Serum neutralizing antibody response to hepatitis A virus. *J Infect Dis* 1983;148:1033-1039.
- 79) Purcell RH, D'Hondt E, Bradbury R, Emerson SU, Govindarajan S, Binn L. Inactivated hepatitis A vaccine: active and passive immunoprophylaxis in chimpanzees. *Vaccine* 1992;10(Suppl 1):S148-151.
- 80) Horng YC, Chang MH, Lee CY, Safary A, Andre FE, Chen DS. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 1993; 12(5): 359-62.
- 81) Schimidtke P, Habermehl P, Knuf M. et al. Cell mediated and antibody immune response to inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine*. 2005 Oct 25;23(44):5127-32.
- 82) Van Herck K, Van Damme P, Lievens M, Stoffel M. Hepatitis A vaccine: indirect evidence of immune memory 12 years after the primary course. *J Med Virol*. 2004 Feb;72(2):194-6.
- 83) Victor J, Knudsen JD, Nielsen LP, Fomsgaard A, Thybo S, Bygbjerg I, Westh H. Hepatitis A vaccine. A new convenient single-dose schedule with booster when long-term immunization is warranted. *Vaccine*. 1994 Nov;12(14):1327-9.
- 84) Westblom TU, Gudipati, S, De Rousse C, Midkiff BR, Belshe RB. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine: Effect of dose and vaccination schedule. *The Journal of Infectious Diseases* 1994; 169: 996-1001.
- 85) Van Herck K, Jacquet JM, Van Damme P. Antibody persistence and immune memory in healthy adults following vaccination with a two-dose inactivated hepatitis A vaccine: long-term follow-up at 15 years. *J Med Virol*. 2011 Nov;83(11):1885-91.
- 86) De Febres OC, De Petrola MC, De Escalona LC, et al. Safety, immunogenicity and antibody persistence of an inactivated hepatitis A vaccine in 4 to 15 year old children. *Vaccine* 2000;18:656-664.
- 87) Zuckerman J, Peyron F, Wallon M, Gay F, Delolme H, Briantais P, Vidor E. *Advances in Therapy* 1997;14:116-124.
- 88) Lopez EL, Del Carmen Xifro M, Torrado LE, et al. Safety and immunogenicity of a pediatric formulation of inactivated hepatitis A vaccine in Argentinean children. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Jan;20(1):48-52.
- 89) Fleming B, Staedele H, Xueref C, Vidor E, Zuckerman J, Zuckerman A. Early appearance of neutralizing antibodies after vaccination with an inactivated hepatitis A vaccine. *Journal of Infection* 1997; 35: 37-40.
- 90) Braconier JH, Wennerholm S, Norrby SR. Comparative immunogenicity and tolerance of Vaqta and Havrix. *Vaccine* 1999;17(17):2181-2184.
- 91) Werzberger A A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med* 1992;327:453-457.
- 92) Gluck R, Walti E. Biophysical validation of Epaxal, a hepatitis A vaccine adjuvanted with immunopotentiating reconstituted influenza virosomes (IRIV). *Dev Biol (Basel)*. 2000;103:189-197.
- 93) Zurbriggen R, Novak-Hofer I, Seelig A, Gluck R. IRIV-adjuvanted hepatitis A vaccine: in vivo absorption and biophysical characterization. *Prog Lipid Res* 2000;39(1):3-18.
- 94) Ambrosch F, Finkel B, Herzog C, Koren A, Kollaritsch H. Rapid antibody response after vaccination with a virosomal hepatitis A vaccine. *Infection*. 2004 Jun;32(3):149-152.
- 95) Usonis V, Bakasenas V, Valentelis R. Et al. Antibody titres after primary and booster vaccination of infants and young children with a virosomal hepatitis A vaccine (Epaxal). *Vaccine*. 2003 Nov 7;21(31):4588-4592.
- 96) Beck BR, Hatz C, Bronnimann R, Herzog C. Successful booster antibody response up to 54 months after single primary vaccination with virosome-formulated, aluminum-free hepatitis A vaccine. *Clin Infect Dis*. 2003 Nov 1;37(9):e126-8.

- 97)Abarca K, Ibáñez I, de la Fuente P, Cerda L, Bergeret J, Frösner G, Ibarra H. Immunogenicity and tolerability of a paediatric presentation of a virosomal hepatitis A vaccine in Chilean children aged 1-16 years. *Vaccine*. 2011 Nov 8;29(48):8855-62.
- 98)Bovier PA, Bock J, Ebengo TF, Frösner G, Glaus J, Herzog C, Loutan L. Predicted 30-year protection after vaccination with an aluminum-free virosomal hepatitis A vaccine. *J Med Virol*. 2010 Oct;82(10):1629-1634.
- 99)Dominguez A, Bruguera M, Plans P, Costa J, Salleras L. Prevalence of hepatitis A antibodies in schoolchildren in Catalonia (Spain) after the introduction of universal hepatitis A immunization. *J Med Virol*. 2004 Jun;73(2):172-176.
- 100)Dagan D, Leventhal A, Anis E, Slater P, Ashur Y, Shouval D. Incidence of Hepatitis A in Israel Following Universal Immunization of Toddlers *JAMA*. 2005;294:202-210.
- 101)Provost PJ, Hilleman MR. An inactivated hepatitis A virus vaccine prepared from infected marmoset liver. *Proc Soc Exp Biol Med* 1978; 159:201.
- 102)André FE, D'Hondt E, Delem A, Safary A. Clinical assessment of the safety and efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine: rationale and summary of findings. *Vaccine* 1992; 10 Suppl 1:S160.
- 103)Just M, Berger R. Reactogenicity and immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccines. *Vaccine* 1992; 10 Suppl 1:S110.
- 104)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.
- 105)Balcarek KB, Bagley MR, Pass RF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in preschool children. *J Infect Dis* 1995; 171 Suppl 1:S70.
- 106)Bell BP, Negus S, Fiore AE, et al. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in infants and young children. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:116.
- 107) Van Herck K, Crasta PD, Messier M, Hardt K, Van Damme P. Seventeen-year antibody persistence in adults primed with two doses of an inactivated hepatitis A vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Mar;8(3):323-7.
- 108)Irving GJ, Holden J, Yang R, Pope D. Hepatitis A immunisation in persons not previously exposed to hepatitis A. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul 11;7:CD009051. doi: 10.1002/14651858.CD009051.pub2.
- 109)Ott JJ, Irving G, Wiersma ST. Long-term protective effects of hepatitis A vaccines. A systematic review. *Vaccine*. 2012 May 17;31(1):3-11.
- 110)Arguedas MR, Johnson A, Eloubeidi MA, Fallon MB. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients. *Hepatology* 2001; 34:28.
- 111)Ran LA, Wang DZ, Duan QY, et al. Safety and immunogenicity of live attenuated hepatitis A virus vaccine (H2 strain) in humans. *Chin Med J Engl*. 1993; 106(8): 604-607.
- 112)Liu Y, Xu Z, Ouyang P. Studies on re-immunization with live attenuated hepatitis A Vaccine. *Chung Hua Yu Fang I Hsueh Tsa Chih* 1998;32(3):162-164.
- 113)Zhuang FC, Qian W, Mao ZA, et al. Persistent efficacy of live attenuated hepatitis A vaccine (H2-strain) after a mass vaccination program. *Chin Med J (Engl)*. 2005 Nov 20;118(22):1851-1856.

114)Green MS, Cohen D, Lerman Y, Sjogren M, Binn LN, Zur S, Slepon R, Robin G, Hoke C, Bancroft W, et al. Depression of the immune response to an inactivated hepatitis A vaccine administered concomitantly with immune globulin. *J Infect Dis.* 1993 Sep;168(3):740-743.

115)Cheng NL. Immunological effects of live attenuated hepatitis A vaccine]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1992 Oct;72(10):581-3, 638.

116)Bhave S, Bavdekar A, Sapru A, Bawangade S, Pandit A. Immunogenicity of single dose live attenuated hepatitis a vaccine. *Indian Pediatr.* 2011 Feb;48(2):135-7. Epub 2010 Nov 30.

117)Wu JY, Liu Y, Chen JT, Xia M, Zhang XM. Review of 10 years of marketing experience with Chinese domestic inactivated hepatitis A vaccine Healive. *Hum Vaccin Immunother.* 2012 Oct 2;8(12).

118)Van Damme P, Van Herck K. A review of the efficacy, immunogenicity and tolerability of a combined hepatitis A and B vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2004 Jun;3(3):249-267.

119)Thoelen S, Van Damme P, Leentvaar- Kuypers A, et al. The first combined vaccine against hepatitis A and B: an overview. *Vaccine* 1999; 17(13-14) 1657-1662.

120)Lee SD, Chan CY, Yu MI. A two dose combined hepatitis A and B Vaccine in Chinese youngsters. *J Med Viral* 1999;59(1):1-4.

121)Van Herck K, Van Damme P, Collard F, Thoelen S. Two-dose combined vaccination against hepatitis A and B in healthy subjects aged 11-18 years. *Scand J Gastroenterol* 1999;34(12): 1236-1240.

122)Knoll A, Hottentrager B, Kainz J, Bretschneider B, Jilg W. Immunogenicity of a combined hepatitis A and B vaccine in healthy young adults. *Vaccine* 2000;18(19):2029-2032.

123)Czeschinski PA, Binding N, Witting U. Hepatitis A and hepatitis B vaccinations: immunogenicity of combined vaccine and of simultaneously or separately applied single vaccines. *Vaccine* 2000; 18(11-12): 1074-1080.

124)Joines RW, Blatter M, Abraham B, Xie F, De Clercq N, Baine Y, Reisinger KS, Kuhnen A, Parenti DL. A prospective, randomized, comparative US trial of a combination hepatitis A and B vaccine (Twinrix) with corresponding monovalent vaccines (Havrix and Engerix-B) in adults. *Vaccine.* 2001 Sep 14;19(32):4710-4719.

125)Galaj A, Grzesk G, Borys D, Durmowicz A, Grzesk E, Szadujkis-Szadurski L. [Comparison of immunogenicity and safety of Engerix B and Twinrix vaccine]. *Wiad Lek.* 2004;57(5-6):217-220.

126)Duval B, Gilca V, Boulianne N, Deceuninck G, Rochette L, De Serres G. Immunogenicity of two paediatric doses of monovalent hepatitis B or combined hepatitis A and B vaccine in 8-10-year-old children. *Vaccine.* 2005 Jul 1;23(31):4082-7. Epub 2004 : 9.

127)Kurugol Z, Mutlubas F, Ozacar T. A two-dose schedule for combined hepatitis A and B vaccination in children aged 6-15 years. *Vaccine.* 2005 Apr 22;23(22):2876-2880.

128)Loscher T, Keystone JS, Steffen R. Vaccination of travelers against hepatitis A and B. *J Travel Med* 1999;6(2):107-114.

129)Van Damme P, Kafaja F, Van Der Wielen M, Leyssen M, Jacquet JM. Long-term immunogenicity and immune memory after two doses of the adult formulation of a combined hepatitis A and B vaccine in children 1 to 11 years of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Aug;30(8):703-705.

130)Van Damme P, Leroux-Roels G, Crasta P, Messier M, Jacquet JM, Van Herck K. Antibody persistence and immune memory in adults, 15 years after a three-dose schedule of a combined hepatitis A and B vaccine. *J Med Virol.* 2012 Jan;84(1):11-7.

131)Zuckerman J. The place of accelerated schedules for hepatitis A and B vaccinations. *Drugs.* 2003;63(17):1779-1784.

132)Murdoch DL, Goa K, Figgitt DP. Combined hepatitis A and B vaccines: a review of their immunogenicity and tolerability. *Drugs.* 2003;63(23):2625-2649.

133)Nothdurft HD, Dietrich M, Zuckerman JN, Knobloch J, Kern P, Vollmar J, Sanger R. A new accelerated vaccination schedule for rapid protection against hepatitis A and B. *Vaccine.* 2002 Jan 15;20(7-8):1157-1162.

- 134) Chuikova KI, Gordetskaia EL, Gorbunov MA, et al. [The immunological effectiveness and reactogenicity of the vaccine "HEP-A+B-in-VAC" against hepatitis A and B]. *Vopr Virusol.* 2006 Jan-Feb;51(1):31-33.
- 135) Canada Communicable Disease Report. Vol. 26 (ACS-4) 1 July 2000. An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI). Supplementary Statement on Hepatitis A Vaccine (ACS-4).
- 136) Ragni MV, Lusher JM, Koerper MA, Manco-Johnson M, Krause DS. Safety and immunogenicity of subcutaneous hepatitis A vaccine in children with haemophilia. *Haemophilia* 2000; 6(2): 98-103.
- 137) Figueoa Damian R, Villagrana Zesati R, Sanchez Fernandez L, Benavides Covarrubias E. Course of pregnancies complicated by viral hepatitis. *Ginecol Obstet Mex* 1994;62:243-248.
- 138) Chan CY, Lee SD, Yu MI, Chang FY, Lo KJ. Long-term follow-up of hepatitis A vaccination in children. *Vaccine* 1999;17(4): 369-372.
- 139) Van Herck K, Beutels P, Van Damme P. Mathematical models for assessment of long-term persistence of antibodies after vaccination with two inactivated hepatitis A vaccines. *J Med Virol* 2000, 60(1):1-7.
- 140) Van Herck K, Van Damme P. Inactivated hepatitis A vaccine-induced antibodies: follow-up and estimates of long-term persistence. *J Med Virol.* 2001 Jan;63(1):1-7.
- 141) Wiedermann G, Kundi M, Ambrosch F, Safary A, D'Hont E, Delem A. Inactivated hepatitis A vaccine: long-term antibody persistence. *Vaccine.* 1997; 15(6-7): 612-615.
- 142) Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel, 2003-2004, Atlanta, GA: US Dept of Health and Human Services; 2003.
- 143) World Health Organization, International travel and health: situation as on 1 January 2005. Geneva, Switzerland; 2005. Available at: <http://www.who.int/ith>. Accessed April 14, 2005
- 144) Connor BA. Hepatitis A vaccine in the last-minute traveler. *Am J Med.* 2005 Oct;118 Suppl 10A:58S-62S.
- 145) CDC. Travelers' Health: Yellow Book. Health Information for International Travel, 2005-2006. Hepatitis, Viral, Type A. <http://www2.ncid.cdc.gov/travel/yb/utills/ybGet.asp?section=dis&obj=hav.htm>
- 146) 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.
- 147) Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 1994; 271:1328-1334.
- 148) André FE, D'Hondt E, Delem A et al. Clinical assessment of the safety and efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine: Rationale and summary of findings. *Vaccine* 1992;10:S160-168.
- 149) Clemens R, Safary A, Hepburn A et al. Clinical experience with an inactivated hepatitis A vaccine. *J Infect Dis* 1995;171:S4.
- 150) Goilav C, Zuckerman J, Lafrenz M, Vidor E, Lauwers S, Ratheau C, Benichou G, Zuckerman A. Immunogenicity and safety of a new inactivated hepatitis A vaccine in a comparative study. *J Med Virol.* 1995 Jul;46(3):287-292.
- 151) Huber S, Kappos L, Fuhr P, Wetzel S, Steck AJ. Combined acute disseminated encephalomyelitis and acute motor axonal neuropathy after vaccination for hepatitis A and infection with *Campylobacter jejuni*. *J Neurol* 1999; 246(12): 1204-1206.
- 152) Haviv YS, Sharkia M, Galun E, Safadi R. Pancreatitis following hepatitis A vaccination. *Eur J Med Res* 2000; 5(5):229-230.
- 153) Tsang SW, Sung JJ. Inactivated hepatitis A vaccine in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(11):1445-1449.

- 154)Shouval D, Ashur Y, Adler R, et al. Single and booster dose responses to an inactivated hepatitis A virus vaccine: comparison with immune serum globulin prophylaxis. *Vaccine* 1993;11(Suppl 1):S9-14.
- 155)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;171:676-679.
- 156)Tong MJ, Co RL, Bellak C. Hepatitis A vaccination. *West J Med* 1993;158:602-5.
- 157)Reuman PD, Kubilis P, Hurni W, Brown L, Nalin D. The effect of age and weight on the response to formalin inactivated, alum-adsorbed hepatitis A vaccine in healthy adults. *Vaccine* 1997;15:1157-61.
- 158)D'Acremont V, Herzog C, Genton B. Immunogenicity and safety of a virosomal hepatitis A vaccine (Epaxal) in the elderly. *J Travel Med.* 2006 Mar-Apr;13(2):78-83.
- 159)Reuman PD, Kubilis P, Hurni W, Brown L, Nalin D. The effect of age and weight on the response to formalin inactivated, alum-adsorbed hepatitis A vaccine in healthy adults. *Vaccine.* 1997 Jul;15(10):1157-1161.
- 160)CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999;48 (No. RR-12):1--37.
- 161)Clarke P, Kitchin N, Souverbie F. A randomised comparison of two inactivated hepatitis A vaccines, Avaxim and Vaqta, given as a booster to subjects primed with Avaxim. *Vaccine.* 2001 Aug 14;19(31):4429-4433.
- 162)Zuckerman JN, Kirkpatrick CT, Huang M. Immunogenicity and reactogenicity of Avaxim (160 AU) as compared with Havrix (1440 EL.U) as a booster following primary immunization with Havrix (1440 EL.U) against hepatitis A. *J Travel Med.* 1998 Mar;5(1):18-22.
- 163)Bryan JP, Henry CH, Hoffman AG, et al. Randomized, cross-over, controlled comparison of two inactivated hepatitis A vaccines. *Vaccine* 2001 Nov 12;20(3-4):292-293.
- 164)Bovier PA, Farinelli T, Loutan L. Interchangeability and tolerability of a virosomal and an aluminum-adsorbed hepatitis A vaccine. *Vaccine.* 2005 Mar 31;23(19):2424-2429.
- 165)Orr N, Klement E, Gillis D, et.al. Long-term immunity in young adults after a single dose of inactivated Hepatitis A vaccines. *Vaccine.* 2006 May 15;24(20):4328-32.
- 166)Zhang ZL, Zhu XJ, Wang X. et al. Interchangeability and tolerability of two inactivated hepatitis A vaccines in Chinese children. *Vaccine.* 2012 Jun 8;30(27):4028-4033.
- 167)Nielsen GA, Bodsworth NJ, Watts N. Response to hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-infected and-uninfected homosexual men. *The Journal of Infectious Diseases* 1997; 176: 1064-1067.
- 169)Dumot JA, Barnes DS, Younossi Z. Immunogenicity of hepatitis A vaccine in decompensated liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94(6):1601-1604.
- 170)Lee S. Hepatitis A vaccination in patients with chronic liver disease in taiwan. *J Viral Hepat* 2000;7 (1):19-21.
- 171)Keeffe E. Hepatitis A in patients with chronic liver disease-severity of illness and prevention with vaccination. *J Viral Hepat* 2000;7 (1):15-7.
- 172)Daly P. Hepatitis C and the british columbia experience with hepatitis A vaccination. *J Viral Hepat* 2000;7(1):23-25.
- 173)Stark K, Gunther M, Neuhaus R et al. Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in liver and renal transplant recipients. *J Infect Dis* 1999; 180 (6) 2014-2017.
- 174)Chadha MS, Chitambar SD, Shaikh NJ, Arankalle VA. Exposure of Indian children to hepatitis A virus & vaccination age. *Indian J Med Res* 1999 Jan; 109:11-15.
- 175)Germinario C, Lopalco PL, Chicanna M, Da Villa G. From hepatitis B to hepatitis A and B Prevention: the Puglia (Italy) experience. *Vaccine* 2000;18 (1):83-85.
- 176)Linder N, Karenyi Y, Gidony Y. Decline of hepatitis A antibodies during the first 7 months of life in full-term and preterm infants. *Infection* 1999;27(2):128-1231.
- 177)Zhang Y, Ma J, Zhao S. Studies on immunization strategy against hepatitis A in a highly prevalent area. *Chung Hua Yu Fang I Hsueh Tsa Chih* 1998;32(5):295-296.
- 178)Kanra G, Yalcin SS, Ceyhan M, Yurdakok K. Clinical trial to evaluate immunogenicity and safety of inactivated hepatitis A vaccination starting at 2-month-old children. *Turk J Pediatr* 2000 Apr-Jun;42(2):105-108.

- 179)Fiore AE, Shapiro CN, Sabin K, Labonte K, Darling K, Culver D, Bell BP, Margolis HS. Hepatitis A vaccination of infants: effect of maternal antibody status on antibody persistence and response to a booster dose. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Apr;22(4):354-359.
- 180)Troisi CL, Hollinger FB, Krause DS, Pickering L. Immunization of seronegative infants with hepatitis A vaccine (HAVRIX; SKB): a comparative study of two dosing schedules. *Vaccine* 1997 Oct;15(15):1613-1617.
- 181)Tosun S, Ertan P, Atman Ü, Kasırğa E. 1-24 ay arası bebeklerde total HAV antikorlarının seroprevalansı. X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi., p 23/07, Adana, 2001.
- 182)Sharapov UM, Bulkow LR, Negus SE. et al. Persistence of hepatitis A vaccine induced seropositivity in infants and young children by maternal antibody status: 10-year follow-up. *Hepatology.* 2012 Aug;56(2):516-22.
- 183)Dagan R, Greenberg D, Goldenberg-Gehtman P. Safety and immunogenicity of a new formulation of an inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1999;17(15-16):1919-1925.
- 184)Lu MY, Chang MH, Tsai KS, Chen DS. Hepatitis A vaccine in healthy adults: a comparison of immunogenicity and reactogenicity between two-and three-dose regimens. *Vaccine* 1999;17(1):26-30.
- 185)Poovorawan Y, Kosuwon P, Sutra S, Theanboonlers A, Vimolket T, Safary A. Comparison of the reactogenicity of two different dose levels of hepatitis A vaccine in healthy children and adolescents. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1998; 16 (2-3):111-117.
- 186)Piazza M, Safary A, Vegnente A et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in infants: a candidate for inclusion in the childhood vaccination programme. *Vaccine* 1999;17(6):585-588.
- 187)Combination vaccines for childhood immunization. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 14;48 (RR-5):1-14
- 188)Das A. An economic analysis of different strategies of immunization against hepatitis A virus in developed countries. *Hepatology* 1999;29(2):548-552.
- 189)Berge JJ, Drennan DP, Jacobs RJ. The cost of hepatitis A infection in American adolescents and adults in 1997. *Hepatology* 2000;31(2):469-473.
- 190)Szucs T. Cost-effectiveness of hepatitis A and B vaccination programme in Germany. *Vaccine* 2000;18(1):86-89.
- 191)Chen E, Yao J, Yang J. Cost-benefit analysis for hepatitis A vaccine. *Chung Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih* 1999;20(4):224-227.
- 192)Reintjes R, Bosman A, de Zwart O. Screening policy for travellers from Rotterdam for hepatitis A antibodies prior to eventual immunization : favourable cost-benefit ratio. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143(35): 1777-1780.
- 193)Rajan E, Shattock AG, Fielding JF. Cost-effective analysis of hepatitis A prevention in Ireland. *Am J Gastroenterol* 2000;95 (1): 223-226.
- 194)Li X, Xu Z, Hofman A. Epidemiology and cost-effectiveness analysis of hepatitis A vaccination in Liuzhou City. *Chung Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih* 1998;19(2):93-96.
- 195)Bryan JP, Nelson M. Testing for antibody to hepatitis A to decrease the cost of hepatitis A prophylaxis with immune globulin or hepatitis A vaccines. *Arch Intern Med.* 1994 Mar 28;154(6):663-668.
- 196)Alhan E, Yapıcıoğlu H, Yıldızdaş D, Yaman A, Alabaz D, Everen H, ve ark. Hepatit A aşılmasında maliyet analizi:preimmünizasyon testi gerekli mi ? *Türk Pediatri Arşivi* 2001;36:88-93.
- 197)Ghorbani GA. Is evaluation of hepatitis a immunity required or not? *Hepat Mon.* 2011 Dec;11(12):955-7.
- 198)Temte JL. Should all children be immunised against hepatitis A ? *BMJ* 2006;332:715-8.