

Aşılama Programı Sonrası Hepatit A Seroprevalansı – Düzce Üniversitesi Hastanesi 3 Yıllık Sonuçlar

Hepatitis A Seroprevalance After Vaccination Program - Düzce University Hospital 3 Year Results

Önder KILIÇASLAN¹, Seda ERİŞEN KARACA¹, Nadide SAV¹, Mehmet Ali SUNGUR², Emel ÇALIŞKAN³, Kenan KOCABAY¹

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi İstatistik Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

³Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye



Öz

GİRİŞ ve AMAÇ: Çocukluk çağı viral hepatitlerin en sık nedeni Hepatit A virüsüdür (HAV). Tanısı anti HAV Ig M testi ile konmaktadır. Hastalığı geçiren veya Hepatit A aşısı yapılan kişilerde ise anti HAV Ig G düzeyi yükselmektedir. Bu çalışma ile hastaların HAV serolojisini araştırmayı ve Hepatit A aşısı tamamlanan çocukların HAV seroprevalansını ortaya koymayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya Ocak 2016-Aralık 2018 tarihleri arasında HAV seroloji testleri değerlendirilen, 0-18 yaş çocuklar dahil edildi. Anti HAV Ig G ve anti HAV Ig M düzeylerinin yaşlara ve aşı uygulamalarına göre değişimleri retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: Çalışmaya 409 (%53,7) erkek ve 353 (%46,3) kız çocuğu 762 çocuk alındı. Genel yaş ortalaması 7,56±5,27 idi. Çocukların 422'sinde (%55,4) Anti HAV Ig G pozitif saptanırken, 340'ında (%44,6) negatif saptandı. Sadece 4 hastada Anti HAV Ig M pozitif saptandı. Aşılanan çocukların (%38,3) %88,4'ünde Anti HAV Ig G pozitifliği görüldü.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Verilerimize göre aşısı olmayan çocukların günümüzde dahi Hepatit A hastalığına yakalanma ihtimalleri bulunmaktadır. Bu riski azaltmak için stratejiler geliştirmeli, aşı hakkında ailelerin farkındalıkları sağlanmalı, aşısı olmayan veya Hepatit A enfeksiyonu geçirmeyen kişilerde sağlanacak yüksek aşılanma oranları ile toplum içinde yeterli düzeyde Anti HAV Ig G pozitifliği yüzdesine ulaşılması gerekmektedir.

Abstract

INTRODUCTION: The most common cause of childhood viral hepatitis is the Hepatitis A virus (HAV). The diagnosis is made by anti HAV Ig M test. Anti HAV Ig G levels are increased in children who have the disease or who have been vaccinated by Hepatitis A. With this study, we aimed to investigate the HAV serology of patients and to reveal the HAV seroprevalance of children who had completed the Hepatitis A vaccine.

METHODS: Children aged 0-18 years, who evaluated HAV serology tests between January 2016 and December 2018, were included in the study. Changes in serum anti HAV Ig G and anti HAV Ig M levels according to ages and vaccine applications were analyzed retrospectively.

RESULTS: 409 (53.7%) boys and 353 (46.3%) girls, 762 children were included in the study. The general average age was 7.56±5.27. Anti HAV Ig G was positive in 422 (55.4%) of children and negative in 340 (44.6%) of children. Only 4 patients were found to have Anti HAV Ig M positive. Anti HAV Ig G positivity was observed in 88.4% of the vaccinated children (38.3%).

DISCUSSION and CONCLUSION: According to our data, children who are not vaccinated have the possibility of getting Hepatitis A disease even today. To reduce this risk, strategies should be developed, parents should be aware of vaccination, and high vaccination rates to be achieved in people who do not have the vaccine or who have not been infected by Hepatitis A should acquire a sufficient percentage of Anti HAV Ig G positivity in the community.

Anahtar Kelimeler: Aşı, Çocuk, Hepatit A, Seroprevalans

Keywords: Vaccine, Child, Hepatitis A, Seroprevalance

GİRİŞ

Enfeksiyon kaynaklı hepatitlerin en sık nedeni viral hepatitlerdir. En sık viral hepatit nedeni ise Hepatit A virüsüdür (HAV). Bu virüs Picornaviridae ailesine aittir ve RNA içeren zarfsız bir virüstür. İnkübasyon periyodu 2-6 hafta olup

ortalama 4 haftadır. HAV'da en yüksek bulaştırıcılık semptomlar ortaya çıkmadan hemen öncedir (1). Tüm Dünya genelinde her yıl tahmini 1,4 milyon insan HAV ile enfekte olmaktadır (2). Başlıca risk faktörleri düşük sosyoekonomik düzey, endemik bölgelere seyahat, besinlerin ve sıvıların kontaminasyonu, düşük hijyenik koşullar

ve intravenöz ilaç kullanımınıdır. Ancak en önemli bulaş yolu fekal oral yoldur (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2011 yılında kayıtlı semptomatik vaka sayısının 1398 olduğu bildirilmiştir (3). Semptom olarak bulantı, kusma, halsizlik, kilo kaybı, hafif ateş, myalji, artralji, baş ağrısı gibi spesifik olmayan belirtiler ile birlikte, yaklaşık 1 hafta süren prodromal dönemden sonra idrarda koyulaşma ve açık renkli dışkı ve keskin olmamakla beraber sarılık görülebilmektedir. Sarılık yaş arttıkça daha sık saptanmaktadır. HAV ile kronikleşme olmamaktadır ve hastalığı geçiren bireylerde ömür boyu bağışıklık bırakmaktadır (1,4). HAV ile ölüm beklenmese de mortal sonuçlanabilen akut karaciğer yetmezliğine yol açabilir (2).

Tanısı semptomlardan yaklaşık 1 hafta önce ortaya çıkmaya başlayan serum anti HAV Ig M antikör düzeyinin yükselmesi ile konur. Anti HAV Ig G ise yaklaşık 6-12 ay pozitif kalacak olan Anti HAV Ig M ile yükselmeye başlarken, Anti HAV Ig G geçirilmiş enfeksiyon veya aşılama sayesinde oluşan immünitenin göstergesi olarak ömür boyu serumda saptanabilmektedir (1).

HAV'dan korunabilmenin en etkin yöntemi aşılama değildir. WHO, HAV'a karşı aşılamanın, 1 yaş ve üstü çocuklar için ulusal aşılama programına entegre edilmesini önermektedir (2). Ülkemizde Hepatit A aşısı 2012 yılı sonunda çocukluk dönemi aşı takvimine girmiştir. Mart 2011 ve sonrasında doğan çocuklara 18. ve 24. ayda olacak şekilde 2 doz uygulanmaktadır (5).

Bu çalışma ile polikliniklere başvuran hastaların HAV serolojisini araştırmayı ve Sağlık Bakanlığı aşı takvimine göre rutin 2 doz Hepatit A aşısı uygulaması tamamlanan çocukların HAV seroprevalansını retrospektif olarak ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya Ocak 2016-Aralık 2018 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk

Polikliniklerine başvuran ve HAV seroloji testleri yapılan, 0-18 yaş çocuklar dahil edildi. Kemilüminesans Mikropartikül İmmunoassay (CMIA) yöntemiyle, Architect i2000sr cihazında (Abbott, Almanya) Architect kitleri kullanılarak bakılan anti HAV Ig G ve anti HAV Ig M düzeylerinin yaşlara göre değişimleri retrospektif olarak incelendi. Rutin aşı takvimine göre Hepatit A aşılama durumu göz önüne alındığında yaşları uygun olan olgular "Çocukluk çağı aşıları tam mı?" sorusu ile değerlendirildi. Yaşı itibarıyla rutin olarak aşısı uygulanamayacak olgular için ise "Çocuğunuza ücretini ödeyerek yaptırdığınız aşı oldu mu?" ve sonrasında "Hepatit A aşısı yapıldı mı?" soruları soruldu. Aşı kartları yanlarında olanların kartları incelendi. Sorularımıza çelişkili cevap aldığımız vakalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma için Düzce Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (Başvuru Numarası: 2020/64. Tarih: 11.05.2020).

İstatistiksel Analiz:

Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi ve normallik varsayımı karşılanmadığı için grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler beklenen değere bağlı olarak Pearson ki-kare veya Fisher Kesin testi ile analiz edildi. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler medyan, çeyrekler arası genişlik (ÇAG) ve minimum-maksimum, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. İstatistiksel analizler SPSS v.22 paketi ile yapıldı ve p için anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 409 (%53,7) erkek ve 353 (%46,3) kız çocuğu toplam 762 çocuk alındı. Genel yaş ortalaması 7,56±5,27 ve ortancası 7 (minimum 0 yaş-maksimum 18 yaş) yaştı. Erkeklerde yaş ortancası 6, kız çocuklarında ise 7 yaştı. İki grubunda yaş aralığı 0-18 yaş olup ÇAG 9

saptandı. Cinsiyetler arasında yaş ortancası bakımından anlamlı fark yoktu ($p=0,703$).

Çocukların 422'sinde (%55,4) serum Anti HAV Ig G pozitif saptanırken, 340'ında (%44,6) negatif saptandı. Sadece 4 (%0,5) hastanın Anti HAV Ig M pozitif saptandı. Cinsiyetlere göre Anti HAV seroloji sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Olguların Anti HAV Seroloji Sonuçlarının Cinsiyetlere Göre Dağılımı

	Erkek Çocuk (n=409)	Kız Çocuk (n=353)	p
Anti HAV IgG (+)	227 (%55,5)	195 (%55,2)	0,943 ^{&}
Anti HAV IgM (+)	2 (%0,5)	2 (%0,6)	1,000 [#]

ÇAG: Çeyrekler arası genişlik, &: Pearson chi-square, #: Fisher's exact

Olguların Anti HAV Ig G-Ig M sonuçları yaş ortalamaları ile karşılaştırıldıklarında Anti HAV Ig G sonuçları arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$) (Tablo 2). Anti HAV Ig G ve Ig M pozitifliğinin yaşlara göre oran dağılımı Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Olguların Anti HAV Seroloji Sonuçlarının Yaş, Ortanca ve Minimum-Maximum Değerleri Dağılımı

	Anti HAV Ig M			Anti HAV Ig G		
	Pozitif (n=4)	Negatif (n=758)	p	Pozitif (n=422)	Negatif (n=340)	p
Yaş	8	6	0,453 [*]	5	10	<0,001 [*]
Ortanca (ÇAG)	(4)	(9)		(5)	(9)	
[min-max]	[7-13]	[0-18]		[0-18]	[0-18]	

ÇAG: Çeyrekler arası genişlik, *: Mann-Whitney U test

762 çocuğun 292'si (%38,3) Hepatit A aşısını yaptırmışken, 470'i (%61,7) aşı yaptırmamıştı. Hepatit A aşısı yaptıran ve yaptırmayan çocukların cinsiyet, yaş, Anti HAV sonuçlarına göre karşılaştırılması Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hepatit A Aşısı Uygulanma Durumlarına Göre Hastaların Cinsiyet, Yaş ve Anti HAV Sonuçları Dağılımı

	Hepatit A Aşısı Uygulama		p
	Evet (n=292; %38,3)	Hayır (n=470; %61,7)	
Cinsiyet			
Erkek Çocuk (n, %)	149 (%51,0)	260 (%55,3)	0,248 ^{&}
Kız Çocuk (n, %)	143 (%49,0)	210 (%44,7)	
Yaş (yıl)	4	10	<0,001 [*]
Ortanca (ÇAG)	(3)	(8)	
[min-max]	[2-8]	[0-18]	
Anti HAV IgG düzeyi	8,82	0,38	<0,001 [*]
Ortanca (ÇAG)	(7,34)	(7,15)	
[min-max]	[0,05-100]	[0,02-100]	
Anti HAV IgM düzeyi	0,12	0,14	0,598 [*]
Ortanca (ÇAG)	(0,08)	(0,12)	
[min-max]	[0,02-0,91]	[0,01-12,27]	
Anti HAV IgG (+)	258 (%88,4)	164 (%34,9)	<0,001 ^{&}
Anti HAV IgM (+)	0 (%0,0)	4 (%0,9)	0,165 [#]

ÇAG: Çeyrekler arası genişlik, *: Mann-Whitney U test, &: Pearson chi-square, #: Fisher's exact

TARTIŞMA

Hipokrat tarafından ilk kez tanımlanan HAV, 1940'lı yıllarda farklı bir enfeksiyon olduğu anlaşılmış, 1970'li yıllarda geliştirilen serolojik testlerle de tanısı konulmaya başlanmıştır. İlk HAV aşısı 1995 yılında ruhsat alarak yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. En sık bulaşma yolu fekal oral yolla olup aşısız bireylerde erken çocukluk çağından itibaren görülebilmektedir (6).

Yüksek Anti HAV Ig M düzeyleri aktif Hepatit A enfeksiyonu ile ilişkilidir ve bazı çalışmalar bu pozitiflikte cinsiyet farkı olmadığını gösterirken, bazı çalışmalarda ise fark olduğu vurgulanır (7,8). Ig M pozitifliği nadiren uzun sürmekle birlikte genelde birkaç ay içinde kaybolmaktadır (9). Çalışmamıza alınan çocuklardan sadece 4'ünde (%0,52) Anti HAV Ig M pozitif saptandı. Bu 4 çocuğun 2'si erkek, 2'si kızdı ve cinsiyetler arası anlamlı fark bulunmadı. 2 çocuk göçmen (yaşları 7 ve 8) olup aşılama durumları bilinmiyordu. Göçmenlerin ülkemize sığındıkları neden göz önüne alındığında aşısız olma ihtimallerinin daha yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Diğer 2 çocuk ise ülkemiz vatandaşı olup 2008 ve 2003 doğumlu çocuklardı ve HAV dahil o dönemlere ait hiçbir özel aşıları bulunmamaktaydı. 2011 yılı başı sonrası doğanlara HAV aşısı yapıldığı

düşünüldüğünde bu tarih öncesi doğan kişilerin hepatit A ile enfekte olmamaları durumunda her an bu virüs ile karşılaşp komplikasyonları ile birlikte hastalığı geçirme riskleri bulunduğu göz ardı edilmemelidir.

Anti HAV Ig G düzeyleri gelişen immünitenin göstergesidir. Bu durum ya aşılarda ya da geçirilen HAV enfeksiyonunun göstergesidir (3, 10). Anti HAV Ig G bakılan 762 çocuğun %55,4'ü pozitif saptandı. Duran ve arkadaşlarının 0-18 yaş arasında yaptığı çalışmada bu oran %58, Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında ise aynı yaş grubunda %66,3 saptanmıştır (7,11). Çalışmamızda pozitiflik oranının yarıdan biraz fazla çıkması (%55,4), 2013 yılından itibaren aşının rutin aşı takviminde yapıldığı düşünülürse, beklenen seropozitifliğin yakalanamadığı düşünülebilir. En yüksek pozitiflik oranı (%100) 3 ve 4 yaşlarında saptandı. Hepatit A aşısının rutin çocukluk çağı takvimindeki yeri nedeniyle (18-24. ay) bu sonucun şaşırtıcı olmadığı aşıkardır. 0-12 ay grubunda %63, 12-24 ay arasında ise %37 oranında pozitiflik vardı. Duran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 0-24 ay çocuklarda Anti HAV Ig G pozitifliği %52,2 bulunmuştur. Özellikle 0-24 ay arasında anneden bebeğe geçen antikolar nedeniyle bu koruyuculuk görülmektedir (7). Bizimde çalışmamızda 12-24 ay arasında saptanan oranın ilk 12 aydan daha düşük olması, anneden geçen koruyuculuğun azaldığını göstermektedir. Ayrıca anne sütünün enfeksiyonlardan koruyuculuk özeliğinin ne kadar önemli olduğu konusunu tekrar bizlere hatırlatmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü adolesan dönemi 10-20 yaş olarak kabul etmiştir (12). Tüm yaş gruplarının araştırıldığı bir çalışmada 15-19 yaş arasında Anti HAV Ig G pozitifliği %28,9 saptanmıştır (13). Bir başka çalışmada 7-18 yaş arasında seropozitiflik %11,5 bulunmuştur (14). Çalışmamızda 10-19 yaş arası en yüksek seropozitiflik oranı %46 ile 12 yaş, en düşük oran ise %19 ile 17 yaşa aitti. Adolesan dönemde ki vakalarımıza yaşları itibarıyla rutin çocukluk çağı aşıları çerçevesinde Hepatit A

aşısının uygulanmadığı bilinmektedir. Özellikle aşısı yapılmadığı bilinen genç erişkin ve adolesan yaş grubunun hepatit A'ya karşı aşılmasının toplum sağlığı açısından faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Hepatit A enfeksiyonu her ne kadar mortalitesi yüksek olmayan bir hastalık gibi görünse de uzamış sarılık, meningoensefalit, artrit, döküntü, kriyoglobulinemi, pankreatit, otoimmün hepatit ve fulminan hepatite neden olabilmektedir (3). Hastalıktan korunmanın en kesin yolu da aşılardır. Hepatit A aşısı, Kasım 2012'de 18. ayın sonunda ilk doz ve ikinci doz 24. ayın sonunda olacak şekilde Türkiye'nin zorunlu ulusal bağışıklama programına dahil edildi (15). Kore'de 2019 yılında yapılan bir çalışmada HAV için kullanılan 3 aşı güvenlik ve koruyuculuk yönünden karşılaştırılmıştır. Aşıların hepsi katılımcılarda HAV enfeksiyonuna karşı korunmak için yeterli bağışıklığa neden olmuştur ve güvenlik kaygısına neden olabilecek bir sonuç ile karşılaşmamıştır. Neticede aşıların Koreli çocuklarda güvenli ve immünojenik olduğunu ve ulusal bir aşı programına dahil edilmeye uygun olacağı önerilmiştir (16). Çalışmamızda %38,3 oranında aşılama vardı. Oranın düşük olması rutin aşılama yaşında olmayan çocukların da çalışmaya dahil edilmesinden kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Aşılanan çocukların %88,4'ünde Anti HAV Ig G pozitifliği görüldü. Yaş arttıkça saptanan seropozitiflik azalmasının özellikle aşılamanın başladığı 2011 öncesi doğan çocuklarda daha sık olduğu görüldü. Seronegatif olan hastaların 6 ay ara ile Hepatit A aşılarının tamamlanması sağlanmalıdır.

Sonuç olarak; Hepatit A enfeksiyonu ve aşısı hakkında ebeveynlerde farkındalık yaratacak bilgi ve tecrübelerin televizyon, gazete, dergi, sosyal medya ve kamu spotları aracılığıyla özellikle zorunlu aşı kapsamına girmeyen yaşlardaki vatandaşlara ulaşacak şekilde organizasyonlar yapılması, aşısı olmayan veya Hepatit A enfeksiyonunu geçirmeyen insanlar da dahil olmak üzere toplum genelinde yeterli aşılama ve

dolayısıyla yeterli Anti HAV Ig G yüzdelere ulaşılmasını sağlayacak; ülkemizde tek bir çocuğun dahi HAV ile enfekte olmayacağını garanti olmaktadır.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Gülşen HH, Yüce A. Viral Hepatitler. In: Özen H, Yüce A, Gürakan F, Temizel INS, Demir H (Eds). Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme. 1. Baskı. Akademi Yayınevi, İstanbul, 2012:237-41.
2. World Health Organization. Hepatitis A <https://www.who.int/immunization/diseases/hepatitisA/en/>. (accessed April 2020).
3. Fawaz R, Jonas MM. Acute And Chronic Hepatitis. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M (Eds). Pediatric Gastrointestinal And Liver Disease. 50th edition, Elsevier, Philadelphia, 2016:906-8.
4. Soysal A, Bakır M. Hepatit A Aşısı. In: Badur S, Bakır M (Eds). Aşı Kitabı. 1. Baskı. Akademi Yayınevi, İstanbul, 2012:377-83.
5. Sağlık Bakanlığı, Aşı Portalı. Hepatit A Hastalığı. <https://asi.saglik.gov.tr/liste/3-hepatit-a-hastal%C4%B1%C4%9F%C4%B1-nedir.html>. (accessed April 2020).
6. Yoldaş Ö, Bulut A, Altındış M. Hepatit A Enfeksiyonlarına Güncel Yaklaşım. Viral Hepatitis Journal 2012;18(3):81-6.
7. Duran İ, Nazik S. Bingöl İlinde Çocuk Yaş Gruplarında Hepatit A Seroprevalansı. JAREM 2018; 8:15-8.
8. Yiş R, Değirmenci S. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde Bir Çocuk Hastanesinde Hepatit-A Seroprevalansının Değerlendirilmesi. Bozok Med J 2020;10(1):30-5.
9. Aggarwal R, Goel A. Hepatitis A: epidemiology in resource-poor countries. Curr Opin Infect Dis. 2015 Oct; 28(5):488-96.
10. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis. Semin Liver Dis. 1991 May;11(2):73-83.
11. Yılmaz Y, Üstebay S, Tazegün ZT, Üstebay DÜ. Kars ili ve çevresinde 0-18 yaş arası çocuklarda Hepatit A seropozitifliği. Dicle Medical Journal 2015;42(3):315-8.
12. Sawyer SM, Azzopardi PS, Wickremarathne D, Patton GC. The age of adolescence. Lancet Child Adolesc Health 2018 Mar;2(3):223-8.
13. Çalık Ş, Tosun S, Arı A, Coşkuner SA, Bayık H, Aygün O, Demir S, Hassoy H. İzmir İlinde Düşük ve Orta Sosyoekonomik Düzeydeki Bir Bölgede Hepatit A Seroprevalansı: Bir Saha Çalışması Sonuçları. Klimik Derg 2019;32(3):310-4.
14. Doğan E, Sevinç E, Kuru C. Karabük ilinde çocuk hastalarda hepatit A, B ve C seroprevalansı. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2017;16(3):97-100.
15. Yüksek SK, Tezer H, Parlakay AÖ, Gülhan B, Kara A, Çiftçi E. Impact of the mandatory Hepatitis A immunization program: before and after the vaccine in Ankara, Central of Turkey. Turk J Pediat 2019; 61:677-85.
16. Hong SS, Choi UY, Ma SH, Lee SY, Han SB, Kim KH, Kang JH, Kim JH. Comparison of the immunogenicity and safety of 3 inactivated hepatitis A vaccines in Korean children aged 12 to 18 months: An open-label, randomized, prospective, multicenter study. Medicine (Baltimore). 2019 Feb;98(6): e14364.