

İmmün Yetmezlikte Aktif Aşılama

Ateş KARA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde immün yetmezlikli kişilerin sayısı hızla artmaktadır. Gelişmiş ülkelerde artışında göreceli bir duraklama olmakla birlikte, Afrika'da, HIV pandemisi bu artışın önemli bir kısmından sorumludur. Ülkemizde, gelişen sağlık hizmetleri ve artan yaşam kalitesi, doğumsal immün yetmezlikli çocuklarla, malignansi, kemoterapi alan ve transplantasyon yapılan çocukların yaşam süresinin uzaması, ayrıca bu durumdaki çocukların sayısındaki artış, immünkompremize popülasyonda görülen artıştan sorumlu faktörlerdir. İmmünkompremize kişilerin sayısı veya toplum içindeki oranlarıyla ilgili kesin veriler, hiç bir ülke için net olarak belirtilemezken, sayının büyüklüğü şu örneklerle tahmin edilebilir. İsviçre'de hemodiyaliz programında olan veya transplantasyon geçirenlerin insidansı yılda 50/100000, lenfoma, lösemi, Hodgkin hastalığı veya diğer lenfoproliferatif hastalığı olanların insidansı ise yılda 30/100000'dir. Avrupa'da 1995 yılı rakamlarıyla, çeşitli nedenlerle kemik ilgi transplantasyonu geçirmiş farklı yaşlarda 12101 kişi bulunmakta iken bugün bu rakamın çok daha yüksek olduğu bilinmektedir ve sadece Fransa'da 300000 splenektomi geçirmiş kişi yaşamaktadır. Ayrıca tüm dünya genelinde immün cevap yetersizliğinin, en önemli nedeninin HIV enfeksiyonu olduğu ve HIV pandemisinin de dünyanın belirli kısımlarında hala, hızla yayıldığı düşünülürse, bu popülasyonun büyüklüğü ve konunun önemi daha rahat anlaşılır.

İmmün yetmezliği olan kişilerin aşılınması iki açıdan çok önemlidir. Bu vakaların aşılınmasıyla, hem bu kişilerin aşıyla korunulabilir hastalıklardan yeterli korunması sağlanacak hemde duyarlı olan kişilerin sayısının azaltılmasıyla toplum sağlığı açısından da önemli bir adım atılmış olacaktır. Özellikle immünkompremize olanların, polio, kızamık gibi hastalıkların rezervuarı konumunda oldukları düşünülürse, ulusal aşılama programlarının başarısı içinde immünkompremize kişilerin düzenli ve planlı aşılama programlarına dahil edilmesinin önemi daha net olarak ortaya çıkar.

İmmünkompremize Kişilerin Aşılınmasındaki Prensipler

Altta yatan hastalık ve her hasta için immünsüpresyon derecesi ve yapısı farklı olduğu için yaklaşım hastaya, çocuğa özgün olmalıdır. Kanser hastalarında, immün yet-

mezlik, hematolojik malignansisi olanlarda olduğu gibi direkt olarak altta yatan hastalığa ve tedaviye bağlı olarak gelişir. Solid organ transplantasyonu yapılan vakalarda, enfeksiyon açısından en yüksek risk, transplantasyondan sonraki erken dönemdedir, allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılmış vakalarda, immün baskılanma açısından enfeksiyon riski en yüksek olan hasta grubunu oluşturur. Allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılmış olan vakalarda bu ağır immün baskılanmaya bir çok farklı faktör neden olur. İlk olarak, çok yoğun şekilde kemoterapi ile T hücrelerin ortadan kaldırılmasına çalışılır, transplantasyon sonrasında ise, graft versus host hastalığının ve graft rejeksiyonunun önlenmesi için yoğun immünsüpresyon yapılır. Tüm bu hastaların değerlendirilmesinde, kemoterapi öncesi ve sonrasındaki süre, altta yatan hastalık, konjenital immün yetmezlik sendromlarının tipi ve ağırlığı, CD4+ hücre sayısı klinik değerlendirmede dikkat edilmesi gereken faktörlerden bazılarıdır. Ancak hala immün cevabın değerlendirilmesi için kesin bir belirteç bulunabilmiş değildir.

Aşılar ile istenilen korunma özellikle (ağırlıklı olarak) B hücre cevabının uyarılması ile elde edilir, nadiren elde edilen immün cevapta CD4+ T hücreler de rol oynar. Koruyucu immün cevapta sıklıkla, oluşan antikörlerin özgün patojenik epitoplara veya toksinlere bağlanarak onları etkisiz hale getirilmesi şeklindedir. Bazı canlı athenü aşılarında B hücre cevabının oluşumu sırasında paralel olarak CD8+ T hücre uyarısı da gelişir ve enfekte hücrelerin direkt olarak T hücre aracılıklı öldürülmesi şeklinde cevapta elde edilir. Genel olarak, aşı ile koruyucu IgG tipi antikör cevabı elde edilerek istenilen cevap elde edilir. Bu fonksiyonlardaki işlevsel bozukluk veya kısmen veya tamamının yokluğu aşılama ile istenilen cevapların elde edilememesine neden olur. İmmün yetmezlikli çocuklarda aşılama hem bu şekilde aşıya cevabın olup olmayacağı veya ne düzeyde olacağı değerlendirilmeli hem de aşı uygulamasının artmış komplikasyonlara neden olup olmayacağı incelenerek aşının uygulanıp uygulanmamasına karar verilmelidir.

Konjenital İmmün Yetmezlikler Aşılama

İmmün sistemin bir çok farklı basamağını veya mekanizmasını etkileyen, bir çok farklı konjenital immün

yetmezlik tablosu bulunmakta ve her geçen günde yeni klinik tablolar ve immün yetmezlik sendromları tanımlanmaktadır. Bu primer immün yetmezliklerin hemen hemen tamamı kalıtsal tablolardır ve vücudumuzun savunmasını sağlayan humoral veya hücresele immün sistem elemanlarının eksiklikleri veya tamamen yokluğu ile karakterizedirler. Hem T hücre hem de B hücre eksikliklerinde ve yokluklarında aşuların etkinlikleri ve canlı veya atenüe aşular sonrasında istenmeyen etkilerin artışı söz konusudur. Özellikle canlı aşular olan; kızamık, kabakulak, kızamıkçık, suçiçeği, çiçek, atenüe influenza (2012 yılının ilk ayları itibari ile ülkemizde veya Avrupa'da bulunmamaktadır, sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde klinik kullanımdadır), ve BCG, T hücre immün yetmeliği olan kişilerde kullanılmamalıdır.¹ Oral canlı poliovirus aşısı tüm konjenital immünyetmezliği olan, özellikle humoral immün yetmezliği olanlarda, yan etkisi, aşı ilişkili polio riski yüksek olduğu için uygulanmamalıdır. Ayrıca uzun süreli aşı virüsü atılımı da humoral immün yetmezliği olan vakalarda söz konusudur ve bu hem kişi hem de toplum açısından risk taşımaktadır.

dir.² Oral poliovirus aşısının (OPV) çok etkili bir alternatifi olan inaktif aşının bulunması OPV gerekliliği ortadan kaldırmaktadır. Burada hemen belirtilmesi gereken en önemli noktalardan biriside konjenital immün yetmezliği olan vakaların yakınlarında, aynı evi paylaşanlarda da oral polio aşısının gaita ile atılımı 30-45 gün devam ettiği ve bu durumunda immün yetmezliği olan kişiler için risk yaratması nedeni ile inaktif aşı kullanımı gereklidir.¹ Bu arada, daha hafif konjenital immün yetmezliği olanlarda, örneğin, çok hafif CD4 eksikliği olanlarda, BCG dışındaki canlı aşular uygulanabilir.

Akılda tutulması gereken bir diğer durumda, immünglobülin uygulamalarının, nötralizan antikorlarda içerdiğinden, kızamık ve suçiçeği aşularına verilen cevabı olumsuz yönde etkileyecek olmasıdır.³ Eğer kızamık veya suçiçeği aşısı uygulanmasını takip eden 14 gün içerisinde intravenöz immünglobülin verilecek olursa bu aşular yapılmamış olarak değerlendirilir ve uygun zamanda tekrarlanmaları önerilir. İmmünglobülin uygulamasından sonra aşuların yapılabilecekleri süre Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: İmmünglobülin ve kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı arasında önerilen süreler

Ürün/ endikasyon	Doz (mg olarak IgG/kg)	Aşı öncesinde önerilen süreler (ay)
Respiratuar sinsityal virus immün globulin (IG) monoklonal antikor (Synagis®)	15 mg/kg intramüskuler (IM) olarak	Yok
Tetanoz IG	250 U (10 mg IgG/kg) IM	3
Hepatit A IG	0.02 mL/kg (3.3 mg IgG/kg) IM	3
Temas profilaksisi	0.06 mL/kg (10 mg IgG/kg) IM	3
Uluslararası seyahat		
Hepatit B IG	0.06 mL/kg (10 mg IgG/kg) IM	3
Kuduz IG	20 IU/kg (22 mg IgG/kg) IM	4
Varisella IG	125 U/ 10 kg (20-40 mg IgG/kg) IM, maks. 625 U	5
Kızamık profilaksisi IG		
Standard (immün yetmezliği olmayan vaka ile) temas	0.25 mL/kg (40 mg IgG/kg) IM	5
İmmün yetmezlikli kişinin kızamık ile teması	0.50 mL/kg (80 mg IgG/kg) IM	6
Kan transfüzyonu		
Eritrosit, yıkanmış	10 mL/kg ihmal edilebilir IgG miktarı	Yok
Eritrosit, adenin-salin eklenmiş	10 mL/kg (10 mg IgG/kg) IV	3
Torbada eritrosit (hematokrit %65)	10 mL/kg (60 mg IgG/kg) IV	6
Tam kan (hematokrit %35-50)	10 mL/kg (80-100 mg IgG/kg) IV	6
Plazma/platelet ürünleri	10 mL/kg (160 mg IgG/kg) IV	7
Sitomegalovirus intravenöz immünglobülin (IGIV)	150 mg/kg maksimum	6
Respiratuar sinsityal virus profilaksisi için IGIV	750 mg/kg	9
IGIV		
İmmün yetmezliklilerde replasman tedavisi	300-400 mg/kg IV	8
İmmün trombositopenik purpura	400 mg/kg IV	8
İmmün trombositopenik purpura	1 gr/kg IV	10
Kawasaki hastalığı	2 gr/kg IV	11

Kompleman sistemi sorunu olan veya kompleman sistemi elemanlarında eksikliği olan vakalarda canlı aşilar ek risk taşımadan uygulanabilir.⁴ Ayrıca bu hasta grubunda mutlaka meningokok aşilarının yapılması da gereklidir. Erken kompleman eksikliklerinde kapsüllü mikroorganizmalara verilen cevap istenilen düzeylerde olmayabileceğinden meningokok aşısı mutlak gerekli iken, pnömokok ve *H. influenzae* tip b aşilarının da uygulanmış olması tercih edilmelidir. Anatomik veya fonksiyonel aspleni olan adölesan ve çocuklarda kapsüllü bakterilerle invazif hastalık riski artmıştır. Bu nedenle pnömokok, meningokok aşiları yapılmalı ve Hib aşısı yönünden değerlendirilmelidirler. konjuge pnömokok aşısı (Pevnar 13 veya Synflorix) eğer uygulanmamış ise 9 yaşın altında uygun şema ile yapılmalı ve iki yaşından büyük olan çocuklara da en az 4 hafta sonra olmak kaydıyla 23 bileşenli polisakkarit pnömokok aşısı yapılmalıdır.

Fagositik hücre sorunu olan (kronik granümatöz hastalık, vb) veya miyeloperoksidaz eksikliği olan çocuklarda, tüm inaktif aşilar rahatlıkla uygulanabilir, yıllık influenza aşısı mutlaka yapılmalıdır ve BCG dışındaki canlı, atenue aşilarda uygulanabilir. BCG aşısı bu hasta grubunda kontrendike olarak kabul edilmelidir. Canlı oral bakteri aşilarının yapılması da tercih edilmez.

Aşilar yönünden değerlendirecek olursak; ölü aşilar, genel anlamda konjenital immün yetmezliği olan vakalarda güvenilir aşilardır, ancak B hücre eksikliği veya yokluğu olan vakalarda etkisiz olabilirler. Oral polio aşısı ve BCG aşısının genel olarak kontrendike olduğunu belirtebiliriz, diğer canlı aşilarında vakalar bazında değerlendirilmesi gerekir ve bazı çocuklarda özellikle uygulanmaları gerekir.

Konjenital immün yetmezliği olan vakalarda bir diğer önemli hususta bu vakalarda, aşı cevabının daha kısa sürede kaybolabileceği ve yeniden veya hatırlatma aşılamaının gerekli olabileceğidir.

Diğer Nedenlere Bağlı İmmünsüprese Çocuklarda Aşilar

Bu grupta yer alan çocuklarda, influenza mevsimi öncesinde yıllık influenza aşısı (inaktif influenza aşısı) 6 aydan büyük çocuklara rutin olarak önerilmelidir.

Genel olarak değerlendirildiğinde ağır immün yetmezliği olan çocuklara ister viral, ister bakteriyel olsun canlı aşilar, aşı suşlarının potansiyel hastalık yaratabilme riskleri nedeni ile uygulanmamalıdır. Oral polio aşısı, Bacillus Calmette-Guerin (BCG) ve Salmonella typhi Ty21 gibi canlı bakteriyel aşilar, tüm immün yetmezliği olan çocuklar için ve onlarla aynı evi paylaşanlar için kontrendikedir. Bunların dışında tüm ev halkı ve immünkompremise çocuğun yakın temaslıları oral rotavirüs aşısı dahil diğer canlı aşiları olabilirler ve hatta olmalıdırlar.

Kemik iliği transplantasyonu olan çocukların büyük bir kısmı vericinin immün özelliklerini kazanırlar, bazıları ise immunitelerinin serolojik kanıtlarını kaybederler. Bir çok çalışma özellikle tetanoz ve difteri toksoitlerinin transplantasyonu öncesinde vericiye yapılması ile

transplantasyonu sonrası daha iyi cevaplar olduğunu göstermiştir. Benzer sonuçlar diğer inaktif aşilar için de geçerlidir. O nedenle vericinin aşılamaı önem kazanmaktadır. Kemik iliği transplantasyonu yapıldıktan sonra, sağlıklı olan çocuklara transplantasyondan sonra birinci yıldan itibaren aşiları yapılmaya başlanmalıdır, kızamık – kızamıkçık – kabakulak aşısı ve suçiçeği aşısı için ise iki yıl beklenmesi önerilmektedir. İnaktif grip aşısı ise kemik iliği transplantasyonunu takip eden 6 aydan itibaren yapılabilir. Ancak bazı uzmanların kemik iliği transplantasyonundan bir yıl sonra serolojik testlerin yapılarak aşıya ihtiyaç varsa aşılama önerdiklerini de belirtmekte fayda olduğu kanısındayım.

Organ transplantasyonu planlanan çocukların transplantasyonu öncesinde yaşlarına uygun olan aşiları olmaları tercih edilen yaklaşım şekli olmalıdır. Bu dönemde yapılan aşilara immün cevap genellikle çok daha iyi olmaktadır, doku transplantasyonu sonrasında uygulanan immünsüpresif tedavi yaklaşımları T ve B lenfosit fonksiyonlarını baskıladığı için aşı cevapları da istenilen düzeylerde olmamaktadır. Canlı viral aşiların transplantasyondan en az dört hafta önce uygulanması tercih edilmelidir, burada transplantasyonu sonrası aşı suşlarının hastalık kliniğine neden olma riskleri nedeni ile bu sürenin bırakılması istenmektedir. Eğer transplantasyonu yapılması gereken çocuk bir yaşından küçük ise kızamık aşılamaı gerekli olduğu için transplantasyondan önce eğer çocuk 6 ay ve üzerinde (ancak bir yaşında küçük) ise öncelikle monovalan kızamık aşısı, temin edilemezse kızamık – kızamıkçık – kabakulak aşısı şeklinde aşının uygulanması tercih edilmelidir. Ayrıca hepatit A, karaciğer transplantasyonu yapılmış kişilerde yüksek mortalite riski taşıdığı için, hepatit A aşılamaı mutlak diğer organ transplantasyonlarında da tercihen yapılmalıdır. Hepatit B aşılamaı daha önce olunmadı ise en kısa süre içerisinde aşılama gerçekleştirilmez. Ancak transplantasyonu yapıldı ise aşiların uygulanması için transplantasyondan sonra en az 6 ay beklenmesi önerilir.

Kemoterapi alan çocuklarda, ideal olan yaklaşım kemoterapi başlanmadan önce tüm aşilarının uygulanmasıdır. Aktif kemoterapi döneminde ve kemoterapi tamamlandıktan sonra bir kaç aylık süreçte aşilara immün yanıt istenilen düzeylerin belirgin şekilde altındadır. Bununla beraber, immün yanıt ve antikor yanıtı hızla kazanılır bu nedenle kemoterapi süreci tamamlandıktan sonra 3. aydan itibaren aşilar güvenle uygulanabilir.

Steroid kullanımı da immün baskılanmaya neden olmaktadır, ancak burada süre ve günlük doz önemlidir. Steroid dozu olarak, 2 mg/kg/gün veya 10 kg'dan daha ağır olan çocuklarda günlük toplam 20 mg/gün prednizon veya eşdeğeri tedaviyi 14 gün veya daha uzun süreli alan çocuklarda canlı aşiların yapılmasının istenmeyen yan etkilere neden olabileceği düşünülmelidir. Bu nedenle aşılama steroid tedavisi kesildikten en az 3 ay sonraya ertelenmelidir.

Rekombinant immün modülatörler ve anti-B lenfosit monoklonal antikorları ile birlikte canlı aşiların uygulanması ile ilgili güvenlik ve serolojik cevap verileri bugün

için mevcut olmadığından aşılama ile ilgili karar verilmesi risk değerlendirmesi ile zorunluluk çok yüksek ise yapılması düşünülmeli, tercihen yapılmamalıdır.

İmmünkompremize çocukların korunmasında aşılanmaları çok önemli bir yaklaşımken bu çocukların korunması için bir diğer önemli araçta çevresindekilerin aşılanmalarıdır. Özellikle yakın temaslı oldukları diğer çocuklar ve adölesanların aşılanması önem taşımaktadır. Bu sayede immünkompremize çocukların enfeksiyon etkenleri ile karşılaşma riskleri azaltılabilir. Bu nedenle pediatri uzmanlarının ve immünkompremize çocukların izlemelerini yapan sağlık personelinin hem izledikleri çocukları hem de onların çevresinde yer alanları değerlendirmeleri ve aşılanmalarını bir bütün olarak ele almaları önem taşır.

Kaynaklar

1. Pickering LK Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS. (ed) Immunization in special clinical circumstances. 2009 Redbook Report of Committee on Infectious Diseases, 28th Edition. Elk Grove Village, IL; American Academy of Pediatrics. 2009.
2. Pavlov DN, Van Zyl WB, Van Heerden J, et al. Prevalence of vaccine-derived polioviruses in stools of immunodeficient children in South Africa. *J Appl Microbiol.* 2006; 101: 1367-1379.
3. Durandy A, Wahn V, Petteway S, Gelfand EW. Immunoglobulin replacement therapy in primary antibody deficiency diseases-maximizing success. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005; 136: 217-229.
4. Tedesco F. Inherited complement deficiencies and bacterial infections. *Vaccine.* 2008; 26 Suppl 8: I3-8.
5. Ambrosino DM, Molrine DC. Critical appraisal of immunization strategies for prevention of infection in the compromised host. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 1027-1050.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence. *MMWR* 1993; 42 (No. RR-5); 1-12.
7. Erdem G. Varisella aşısı. *Katkı Pediatri Dergisi* 1998; 19: 226-233.
8. Kanra G, Kara A. Hepatit B aşıları. *Katkı Pediatri Dergisi* 1998; 19: 205-218.
9. Kanra G, Kara A. İnfluenza immünizasyonu. *Katkı Pediatri Dergisi* 1998; 19: 234-242.
10. Kanra G, Kara A. Meningokok aşıları. *Katkı Pediatri Dergisi* 1998; 19: 253-259.
11. Kanra G, Kara A. Pnömonokok aşıları. *Katkı Pediatri Dergisi* 1998; 19: 260-269.
12. Kanra G, Kara A. Hepatit A virüsü ve hepatit A. *Katkı Pediatri Dergisi* 1998; 19: 577-593.
13. Kanra G, Cengiz AB. Hepatit B virüs enfeksiyonu. *Katkı Pediatri Dergisi* 1998; 19: 594-609.
14. Loutan L. Vaccination of the immunocompromised patient. *Biologicals* 1997; 25: 231-136.
15. Pirofski LA, Casadevall A. Use of licensed vaccines for active immunization of the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 1-26.