

KLİNİK GELİŞİM

İSTANBUL TABİP ODASI'NIN SÜRELİ BİLİMSEL YAYINIDIR CİLT 25 • SAYI 1 • 2012



AŞI



Klinik Gelişim

Aşı

İlk Söz

YAŞAMA DAİR

Yaşamak şakaya gelmez,
büyük bir ciddiyetle yaşayacaksın
bir sincap gibi mesela,
yani, yaşamının dışında ve ötesinde hiçbir şey beklemeden,
yani bütün işin gücün yaşamak olacak.
Yaşamayı ciddiye alacaksın,
yani o derecede, öylesine ki,
mesela, kolların bağlı arkadan, sırtın duvarda,
yahut kocaman gözlüklerin,
beyaz gömleğinle bir laboratuvarında
insanlar için ölebileceksin,
hem de yüzünü bile görmediğin insanlar için,
hem de hiç kimse seni buna zorlamamışken,
hem de en güzel en gerçek şeyin
yaşamak olduğunu bildiğin halde.
Yani, öylesine ciddiye alacaksın ki yaşamayı,
yetmişinde bile, mesela, zeytin dikeceksin,
hem de öyle çocuklara falan kalır diye değil,
ölmekten korktuğun halde ölüme inanmadığın için,
yaşamak yanı ağır bastığından...

Nazım Hikmet

İçindekiler

- 1 Çocuklarda Aşılamanın Önemi
Ahmet ARVAS
- 4 Aşılarla İlgili Genel Kurallar
Sadık AKŞİT
- 12 Adölesanlarda Bağışıklama ve Önemi
Emel GÜR
- 16 Aşı-Hastalık İlişkisi: Söylenti mi, Gerçek mi?
Metehan ÖZEN, Nurcan DOĞAN
- 21 Konjuge Meningokok ve Pnömonok Aşıları
Ener Çağrı DINLEYİCİ
- 30 Hepatit A Aşısı Ülkemiz Rutin Aşı Takvimine Alınmalı mı?
Zafer KURUGÖL, Aslı ASLAN
- 32 Su Çiçeği Aşısı Ülkemiz Rutin Aşı Takvimine Alınmalı mı?
Zafer KURUGÖL
- 36 Human Papillomavirus (HPV) Aşıları
Mehmet CEYHAN
- 40 İmmün Yetmezlikte Aktif Aşılama
Ateş KARA
- 44 Gelecekteki Aşılar
Necdet KUYUCU
- 49 Erişkinde Bağışıklama
Recep ÖZTÜRK

Klinik Gelişim

İstanbul Tabip Odası'nın Süreli Bilimsel Yayınıdır
Üç ayda bir yayımlanır • Cilt: 25 • Sayı: 1 • 2012

SAHİBİ

İstanbul Tabip Odası Yönetim Kurulu Adına

Prof. Dr. Taner GÖREN

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ

Dr. Halit TOGAY

EDİTÖR

Prof. Dr. Tunçalp DEMİR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Ali Serdar FAK

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Kardiyoloji

Prof. Dr. Nahit ÇAKAR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Prof. Dr. Raşit TÜKEL

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Prof. Dr. Süleyman ÖZYALÇIN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Dr. Ali ÖZYURT

Dr. Siyami Ersek Göğüs-Kalp-Damar Cerrahisi Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon

DANIŞMA KURULU

Prof. Dr. A. Özdemir AKTAN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi

Prof. Dr. Ahmet ERÖZENCİ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji

Doç. Dr. Arda SAYGILI

Acıbadem Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Prof. Dr. Arzu DENİZBAŞI

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Hekimlik

Doç. Dr. Arzu UZUNER

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği

Doç. Dr. Baki ARPACI

Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Ruh Sağlığı Hastalıkları E. A. H. Nöroloji

Prof. Dr. Berrak YEĞEN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji

Prof. Dr. Beyhan ÖMER

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya

Doç. Dr. H. Cihangir YURDOĞLU

Bayındır İçerenköy Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji

Doç. Dr. Coşkun YORULMAZ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Adli Tıp

Doç. Dr. Çetin VURAL

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları

Doç. Dr. Fügen AKER

Haydarpaşa Numune E. A. H. Patoloji

Doç. Dr. Gökhan AYGÜN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji

Doç. Dr. Gökhan METİN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji

Prof. Dr. Gürsu KIYAN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi

Prof. Dr. Hüseyin Cem ALHAN

Acıbadem Fulya Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi

Prof. Dr. İsmail ÇEPNİ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum

Prof. Dr. Levent KABASAKAL

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp

Prof. Dr. Levent SALTİK

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Kardiyolojisi

Doç. Dr. Muzaffer BAŞAK

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyodiagnostik

Prof. Dr. N. İlknur TUĞAL TUTKUN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları

Doç. Dr. Nadi BAKIRCI

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı

Prof. Dr. Nergis ERDOĞAN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji

Prof. Dr. Nurhayat YILDIRIM

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz

Prof. Dr. M. Orhan ÇİZMECİ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi

Prof. Dr. M. Önder ERGÖNÜL

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Doç. Dr. Önder KILIÇOĞLU

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji

Prof. Dr. R. Peykan GÖKALP

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri

Prof. Dr. Pınar SAİP

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji

Prof. Dr. Sabahattin SAİP

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji

Prof. Dr. Sedat Sadık KOCA

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi

Prof. Dr. Selma KARABEY

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı

Prof. Z. Serhan TUĞLULAR

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Nefroloji

Prof. Dr. Şahika YÜKSEL

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları

Prof. Dr. Talat KIRIŞ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi

Prof. Dr. Tülay ERKAN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Prof. Dr. Nazire Yeşim AFŞAR FAK

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji

Prof. Dr. Pınar KADIOĞLU

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları

YAYIN KOORDİNATÖRÜ

Pervin ALTUNTAŞ

GRAFİK TASARIM

Emin PETEK

WEB TASARIM

Mithat HAMARAT

YAZIŞMA ADRESİ

Klinik Gelişim Dergisi

İstanbul Tabip Odası

Türkocağı Cad. No: 17 34440
Cağaloğlu/İST.

Tel: 0212 514 02 92 - 94

Faks: 0212 526 65 65

www.klinikgelisim.org.tr

www.istabip.org.tr/klinikgelisim

YAYIN HAZIRLIĞI

Asimetrik ve Paralel Tanıtım Reklam ve Org. San. Tic. Ltd. Şti.

Göksu Mah. Akkavak Cad. Oya Çiçeği Sok. B158b Anadoluhisarı Beykoz/İstanbul

Tel: 0216 465 64 44 (Pbx)

Faks: 0216 465 64 45

info@asimetrikparalel.com

www.asimetrikparalel.com

BASKI

Golden Print

100. Yıl Mahallesi Matbaacılar Sitesi 1. Cadde No: 88
Bağcılar/İstanbul

Tel: (0212) 629 00 24/25

Bu dergi, ülkede tıp biliminin yayılmasını amaçladığından, KDV'den muaftır.

ISSN: 1300-0675

© Copyright

Türk Tabipleri Birliği - İstanbul Tabip Odası

Baskı Tarihi: Nisan 2012

Editörden

İnsan sağlığındaki yeri tartışılmaz olan aşıların çocuklar kadar erişkinler için de önemli bir koruyucu sağlık hizmeti olduğu unutulmamalıdır. Aşısı bulunan enfeksiyon hastalığının toplumdaki morbidite ve mortalite oranlarını azaltarak nihayetinde elemine edilmesi hedef yaş gruplarının yüksek oranlarda aşılanmasıyla olasıdır. Ne yazık ki özellikle gelişmekte olan ülkelerin çoğunda henüz genişletilmiş bağışıklama programında bulunan aşıların uygulanmasında bile %90 lar aşılama hedefine ulaşılamamıştır. Dünya genelinde ergen ve erişkin aşılama oranları ise gelişmiş ülkelerde bile düşük oranlarda kalmaktadır. Ülkemizde ise çocuklarda aşılamada sağlanan yüksek oranların ergen ve erişkinlerde sağlandığı söylenemez.

Aşılama programları dinamik bir süreç gösterir. Ülkelerin aşılama takvimi farklılıklar gösterir. Yeni bir aşının ülke aşı programına girme gerekliliğini, enfeksiyon hastalığının toplum yükünü belirleyen epidemiyolojik veriler, maliyet-etkinlik çalışmaları, aşı temin ve devamlılığının sağlanması, sürveyans çalışmaları ve politik kararlılık belirlemektedir. Bu gün için ülkemiz aşı programında bazı gelişmiş (ve gelişmekte olan) lkelerin ulusal aşı programında bulunan meningokok, rotavirus, influenza ve HPV aşıları bulunmadığı gibi suçiçeği ve hepatit A aşıları da bulunmamaktadır. İnfuenza ve pnömokok aşılarının ise erişkinlerde rutin aşılama uygulaması başlatılmış değildir. Mevcut durum dikkate alındığında ergen ve erişkinlerde aşılamada yetersizlikler görülmektedir.

ocuk ve erişkinlerde aşılama ile ilgili bu özel sayımızda günümüzde mevcut aşıların enfeksiyon hastalıklarından korumadaki yararları güncel epidemiyolojik verilerle sunulmuştur. Emeği geçen ve yazılarıyla katkı veren tüm arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Yararlı olması dileğiyle.

Dr. Ahmet Arvas

Çocuklarda Aşılamanın Önemi

Ahmet ARVAS

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı, İstanbul

“Ölümlerin azalması üzerinde temiz içme suyu sağlanması dışında antibiyotikler dahil başka hiçbir buluş bu kadar yararlı olmamıştır” söylemi aşılamanın sağlığını korumadaki değerini çok güzel ifade etmektedir.^{1,2} Aşılama 20. yüzyılın en büyük 10 toplum sağlığı kazanımı arasında ilk sıralarda gösterilmektedir. Aşılamanın amacı; yakalanıldığında yan etki, sakatlık ve ölüm olasılığı yüksek olan enfeksiyon hastalığına karşı korumak, sağlanan yüksek aşılama hızları ile aşılamanın kişilerde o hastalığa karşı bağışıklık sağlamak (toplumsal bağışıklık, herd immunity) salgınları önlemek, hastalığın o bölgeden (eliminasyon) ve yeryüzünden ortadan kalkmasını (eradikasyon) sağlamaktır.³⁻⁵ Aşılar oluşturdukları dolaylı etkilerle de yararlı olur. Örneğin, ergenlere yapılan boğmaca aşısı süt çocuğu ve yenidoğanlarda, süt çocuklarına yapılan pnömokok ve grip aşıları erişkinlerde bu hastalıkların sıklığını azaltmaktadır. Tarihçesi çok eskilere dayanmamakla birlikte aşılarla sağlanan bağışıklama, enfeksiyon hastalıklarının morbidite ve mortalitesini azaltmada topluma sunulan, bireysel, toplumsal ve ülke düzeyinde yararları olan maliyet-yararlılık oranı en düşük çok önemli bir koruyucu sağlık hizmetidir. Aşı sayesinde 1979’da çiçek hastalığı yok edilmiş ve çocuk felci (polio) hastalığı yok edilme aşamasına gelmiştir. Amerika, Batı Pasifik ve Avrupa sırasıyla 1994, 2000 ve 2002’de “Polio Eradikasyon Sertifikası” almıştır, bu gün için sadece dört ülkede polio endemik olarak mevcuttur. Dünya Sağlık Örgütü’nün altı bölgesinin dördünde nüfusun %95’inden fazlasının iki doz aşılmasıyla kızamıkta eliminasyon aşamasına gelinmiştir.^{2,3}

Bağışıklama ile yaşam kalitesi artar, üretkenlik çoğalır, sağlıkla ilgili harcamalar azalır. ABD’de yapılan maliyet-yarar analizleri bir aşı dozu için bir dolarlık yatırımın sağlık harcamalarında 2-27 dolarlık azalmaya yol açacağını göstermektedir. Sağladığı yararları göre maliyetleri değerlendirildiğinde aşıların sunulan en ucuz sağlık hizmeti olduğu görülmektedir. Bununla birlikte aşı fiyatları gelişmekte olan ülkelerde de giderek artmaktadır. 2000 yılında bu ülkelerde bir çocuk için aşılama 6 dolar harcanırken, 2010 yılında 18 dolar harcanmaktadır. Pnömokok ve rotavirus aşılarının eklenmesiyle aşı fiyatı 30 dolara yükselecektir.⁶⁻¹⁰

“Birleşmiş Milletler Binyıl Gelişim Hedefleri (United Nations Millennium Development Goals)” nin sağlıkla ilgili beklentilerinden biri olan 2015 yılında 5 yaş altı çocuk ölümlerini 2/3 oranında azaltma hedefi, mevcut aşıların dünya genelinde yaygın olarak kullanılmasından yararlanılarak gerçekleştirilebilir. Ulusal bağışıklama programlarının güçlendirilmesi çerçevesinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve UNICEF tarafından geliştirilen “2006-2015 Küresel Bağışıklama Bakış ve Strateji (Global Immunization Vision and Strategy (GIVS))”nın amacı; bağışıklamayı aşı yapılması uygun tüm kişilere yayarak yüksek aşılama oranlarını yakalamak ve yeni aşıları hizmete sunmak suretiyle toplumları çok sayıda çeşitli hastalıklardan korumak ve bağışıklama ile birlikte birçok sağlık hizmetlerini birlikte yürütmektir.¹¹

Günümüzde 7.7 milyon olan beş yaş altı çocuk ölümlerinin %68’i enfeksiyon hastalıklarından dolayı olmakta, pnömoniden 1.5 milyon (700 bini pnömokoka bağlı), ishalden 1.3 milyon (527 bini rotavirusa bağlı) ve sıttadan 730 bin çocuk kaybedilmektedir. Çocuk ölümlerinin %25’i etkin aşılama ile önlenilebilir duruma gelecektir.¹² 1974’te dünya genelinde başlatılan “Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP)” içeriğindeki aşılarla (difteri, boğmaca tetanoz (DBT), poliomyelit (OPV), kızamık, tüberküloz ve daha sonra birçok ülkede programa eklenen Hib ve Hepatit B aşıları) 2.5 milyon çocuğun ölmesi engellenmektedir. Konjuge pnömokok aşısı, rotavirus aşısı ve Hemofilus influenza tip B (Hib) aşılarının henüz aşı programına dahil edilmediği birçok ülkede günümüzde pnömokoktan 735 bin, rotavirustan 527 bin, Hib’den 363 bin çocuk kaybedilmektedir. Ayrıca aşı programında olmasına karşın boğmacadan 195 bin, kızamıktan 164 bin ve tetanozdan 61 bin çocuk yaşamını yitirmektedir.¹³ Hastalığın eradikasyon aşamasına ulaşması çocuk ve erişkinleri aşılama programlarındaki aşılarla yüksek oranda aşılama ve aşılama aksatmadan sürdürmekle olasıdır. Bugün için dünyada her yıl doğan çocukların %20 sine (24 milyon) GBP kapsamındaki aşılar tam olarak yapılamamaktadır. Aşılama oranları: BCG:%89, kızamık:%83, DBT3/OPV3:%82, HepB3:%69, Hib:%38.^{9,14} Günümüzde çiçek hastalığı dışında aşı ile önlenilebilir hiçbir hastalık henüz eradike edilememiştir. Çocuk felci 4 ülkede endemik olarak görülmektedir. Birçok ülkede

ithal polio virusa ve aşı virusuna bağlı değişen sayıda olgular bildirilmektedir. Kızamık Avrupa ülkelerinin tümünde eliminasyon aşamasına ulaşamamıştır.

Gözetim (sürveyans) ve izlem (monitoring), başarılı bir aşılama programının vazgeçilmez iki ana unsurudur. Aşı programlarının oluşturulmasında, aşılama önceliğinin belirlenmesinde, hastalık yükünün izlenmesinde, salgınların önlenmesinde ve önceden bilinmesinde ve kontrol programlarının etkinliğinin değerlendirilmesinde sürveyans büyük önem taşımaktadır. Bir aşının enfeksiyon hastalığını ve oluşturduğu sekelleri önlemede veya azaltmadaki etkisini aşılama sonrası yapılan bilimsel doğrulukta surveyans çalışmaları gösterir. Bir başka deyişle aşı ile önlenabilir hastalıkları azaltmada aşılama programlarının etkisini saptamak için sürveyans zorunludur. Sürveyansın toplumda hastalık yükünün belirlenmesi, epidemiyolojik araştırmaların yapılması, yeni aşıların ulusal programa dahil edilmesi ve ülkenin sağlık sisteminin yeniden organize edilmesinde önemli katkıları da bulunmaktadır.¹⁵

Bir aşından en yüksek düzeyde yarar sağlamak için o aşının belirlenen standartlara uygun olarak yapılması ve uygun tekniklerin kullanılması gerekmektedir.¹⁶ Hastalığın görülme yaşı, çocuğun bağışıklık sisteminin aşıya yanıtı, anneden geçen antikörlerin mevcudiyeti, yaşa özel aşının yan etkileri, aşı programlarının uygulanabilirliği de aşı etkinliğinde önemli rol oynamaktadır.¹⁰ Aşı hastalıkla karşılaşmadan önce (preexposure) yapılırsa etkin koruma sağlar. Ancak hepatit A ve B, kuduz, kızamık ve su çiçeğinde olduğu gibi temas sonrası (post exposure) ilk günlerde de yapıldığında etkin koruma sağlayabilir. Daha önce aşı yapılan çocuk az da olsa o hastalığa yakalanabilir. Ancak aşı yapılan çocuklarda hastalık daha kısa süreli ve daha hafif klinik seyirli olup, yan etkileri çok daha az görülmektedir. Kızamık, suçiçeği ve boğmaca aşısı bu duruma örnek olarak gösterilebilir. Günümüzde asellüler boğmaca aşısı, ve civa (thiomersal) içermeyen aşılarla olduğu gibi yan etkileri daha az ve daha güvenli aşı üretimi yapılmaktadır. Ayrıca birden fazla enfeksiyon etkenine ait antijenik yapıları içeren kombine aşıların (DaBT/IPV/Hib gibi) üretilmesiyle daha ucuz ve daha az enjeksiyon sayısı sağlanmış ve bu sayede çocuklarda aşılama oranları yükselmiştir. Pnömonok, meningokok ve Hib e karşı konjuge aşıların üretilmesi bu aşıların erken süt çocuklarında uygulanmasını olanaklı kılmıştır.

2000 li yıllardan sonra gelişmiş ülkelerin büyük bir kısmında ve bazı gelişmekte olan ülkelerde ulusal aşı programlarına dahil edilen konjuge Hib, pnömokok ve meningokok aşıları sonrasında bu hastalıkların oluşturduğu pnömoni ve menenjit gibi yaygın (invaziv) hastalıklar nedeniyle hastane yatışlarında ve sağlık harcamalarında büyük azalmalar sağlanmıştır. 7 değerli konjuge pnömokok aşısı yapılan ülkelerde 5 yaş altındaki çocuklarda invaziv pnömokok hastalıkları %79-98, herhangi bir nedenle oluşan pnömoni %35, akut otitis media (AOM) %39-57 azalmıştır. Ayrıca nazofarengiyal taşıyıcılık oranları azalmış ve penisiline karşı antibiyotik

direnci %29 dan %19 lara düşmüştür.^{17,18} Ülkelerin hastalık nedeni olarak çeşitli pnömokok serotiplerinin görülmesi ve aşı sonrası yeni serotiplerin yer değiştirmesi dikkate alınarak invaziv hastalıkları önlemek için daha geniş serotip içeriğine sahip ve AOM üzerinde daha etkin olabilecek 10 ve 13 değerli yeni konjuge pnömokok aşıları geliştirilerek aşı programlarına eklenmeye başlanmıştır. Halen ülkemiz aşı programında 13 değerli konjuge pnömokok aşısı bulunmaktadır. Son yıllarda başta ABD, Latin Amerika ve bazı Avrupa ülkelerinde dünyada ishalden çocuk ölümlerinin en önemli etkeni olan rotavirusa karşı aşı uygulaması (RVA) başlatılmıştır. RVA uygulanan gelişmiş ülkelerde ağır rotavirus gastroenteriti %85-98, hastanelere yatış %95, herhangi bir nedene bağlı ishalden hastaneye yatış %58-75 azalmıştır. RV aşılarının aşı sonrası 3 yaşına kadar benzeri etkileri gösterdiği saptanmıştır.¹⁹ Bununla birlikte RV aşıları dünyanın her bölgesinde aynı etkiyi göstermemektedir. Aşının ağır RV gastroenteritini önleme etkisi Latin Amerika'da %81, Sahra-altı Afrika'da %50, yüksek mortalitenin görüldüğü Asya ülkelerinde %42.7 dir.²⁰ Konjuge meningokok C aşısı uygulanan ülkelerde invaziv meningokok hastalıkları (sepsis, menenjit) %73-97 azalmıştır. Ergen dönemde uygulanmaya başlanan Human Papilloma Aşısı (HPV) ile yılda 250 bin serviks kanserinden ölüm ve 500 bin yeni invaziv kanser oluşumu önenebilecektir. HPV aşısı diğer anogenital kanserlerin aynı sıra genital siğillerin oluşumunu engellemede de etkindir. Yapılan farmakoeconomik değerlendirmeler HPV, konjuge pnömokok ve rotavirus aşılarının maliyet-etkin olduğunu göstermektedir.²¹⁻²³ Hastalığa bağlı anne-babanın iş günü kayıplarının önlenmesi ve yaşam kalitesinin artması aşının diğer bir ekonomik kazanımı olmaktadır. Aşılama hastalığın azalmasıyla toplum içinde sosyoekonomik eşitsizliği azaltıcı etki yapmaktadır.

Günümüzde çocuk ölümlerinin en sık nedenleri arasında yer alan 14 enfeksiyon hastalığına karşı etkin aşı bulunmaktadır. Sayıları 75 i bulan aşılarla ilgili faz çalışmaları ise devam etmektedir. Bununla birlikte özellikle gelişmekte olan ülkelerde başta sonradan üretilen yeni aşılar olmak üzere GBP kapsamındaki aşılar dahi istenilen düzeyde uygulanmamaktadır. Bir toplumda aşısı mevcut enfeksiyon hastalığının görülme sıklığının yüksek olması ve çocukların aşılanma oranlarının istenilen düzeyde olmamasının nedenleri arasında; aşı maliyetinin yüksek olması nedeniyle ulusal aşı programına alınmaması, mevcut hastalığın toplum için önemli sağlık sorunu olarak görülmemesi nedeniyle aşının programa alınmaması, aşının sağlanmasındaki güçlükler, birinci basamak sağlık hizmetlerinin yeterli alt yapısının olmaması, aileler veya sağlık çalışanları tarafından zamanında aşılanmanın yapılmaması, toplumun bilgilendirme yetersizliği ve/veya aşı hakkında olumsuz inanışlarının olması gibi sosyal, ekonomik ve kültürel bir çok nedenleri bulunmaktadır.¹⁹ Bu nedenlerin ortadan kaldırılması için gösterilen her çaba çocuk ölümlerini ve hastalık morbiditesini azaltmada etkin rol oynayacaktır.

Kaynaklar

1. Andre FE, Booy R, Bock HL, et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bull World Health Organ* 2008;86:140-146.
2. Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. In: Plotkin SA, Orenstein WA (eds). *Vaccines*, fifth edition. Philadelphia: WB Saunders; 2008, p.1-16.
3. Henderson RH. Vaccination: success and challenges. In Cutts FT, Smith PG (eds). *Vaccination and World Health*. Chichester, England, John Wiley, 1995, p. 3-16.
4. Chabot I, Goethebeur MM, Gregoire JP. The societal value of universal childhood vaccination. *Vaccine* 2004;22:1992-2005.
5. John TJ, Samuel R. Herd immunity and herd effect: new insights and definitions. *Eur J Epidemiol* 2000;16:601-606.
6. Walker D, Mosqueira NR, Penny ME, et al. Variation in the cost of delivering routine immunization services in Peru. *Bull World Health Organ* 2004;82:676-682.
7. Brenzel L, Wolfson LJ, Fox-Rushby J, et al. Vaccine preventable disease. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AT, et al (eds). *Disease Control Priorities in Developing Countries*, 2 nd edition. New York: Oxford University Press, 2006, p. 389-411.
8. Ehrecht J. The value of vaccination: a global perspective. *Vaccine* 2003;21:4105-4117.
9. States of the world's vaccines and immunization. World Health Organization, Unicef, the World Bank, third edition, 2009.
10. Global Programme for Vaccines and Immunisation, Expanded Programme on Immunisation. *Immunisation Policy (WHO/EPI/GEN/95.03 Rev. 1)*. Geneva, World Health Organization, 1996.
11. World Health Organization and UNICEF. *GIVS Global Immunization Vision and Strategy 2006-2015*. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 80 (2005).
12. Black RE, Cousens S, Johnson HL, et al. Global, regional and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010;375:1069-1087.
13. World Health Statistics 2010. World Health Organization, 2010.
14. Duclos P, Okwo-Bele JM, Gacic-Dobo M, Cherian T. Global immunization: status, progress, challenges and futures. *BMC Int Health Human Rights* 2009(Suppl 1):S2.
15. DeSerres G, Gay NJ, Farrington CP. Epidemiology of transmissible diseases after elimination. *Am J Epidemiol* 2000;151:1039-1049.
16. National Vaccine Advisory Committee. Standards for child and adolescent immunization practices. *Pediatrics* 2003;112:958-963.
17. Harboe Z, Valentiner-Branth P, Benfield TL, et al. Early effectiveness of heptavalent conjugate pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal disease after the introduction in the Danish Childhood Immunization Programme. *Vaccine* 2010; 28:2642-2647.
18. Guevara M, Barricarte A, Gil-Setas A, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage with the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:1013-1019.
19. Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, Ciarlet M. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine Rota Teq in Finnish infants up to 3 years of age: the Finnish Extension Study. *Eur J Ped* 2010;169:1379-1386.
20. Walker CLF, Black RE. Rotavirus vaccine and diarrhea mortality: quantifying regional variation in effect size. *BMC Public Health* 2001;13(Suppl 3):S16-23.
21. Chuck AW, Jacobs P, Tyrell G, Kellner JD. Pharmacoeconomic evaluation of 10- and 13- valent pneumococcal vaccines. *Vaccine* 2010;28:5485-5490.
22. Annemans L, Remy V, Oyee J, Langeron N. Cost-effectiveness evaluation of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Belgium. *Pharmacoeconomics* 2009;27:231-245,
23. Rheingans RD, Heylen J, Giaquinto C. Economics of rotavirus gastroenteritis and vaccination in Europe: what make sense? *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(1 Suppl):S48-55.

Aşılarla İlgili Genel Kurallar

Sadık AKŞİT

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı, İzmir

Aşılama, insan sağlığının iyileştirilmesi açısından insanlık tarihinin en önemli koruyucu tıbbi uygulamalarından biri olmuştur. 1974 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün uygulamaya koyduğu Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP) ile birlikte çocuklardaki mortalite önemli ölçüde azalmıştır.¹ Bununla birlikte, mevcut aşıların daha iyi kullanımı ile çocuk ölümlerinin daha da azaltılması mümkündür.² Çiçek hastalığının 1977 yılında dünyadan eradike edilmesinden sonra diğer hastalıkların eradikasyonu için de bir umut doğmuştur.³ Dünya Sağlık Örgütü 2005 yılında dünyada polio sertifikasyonunun gerçekleşmesi için bir eylem planı hazırlamıştır.^{4,5} Polio eradikasyonu arkasından, dünyada kızamık eradikasyonuna ağırlık verilecektir.

Tarihte çiçek aşısı ile başlayan serüven bugün pek çok hastalığa karşı aşılanma ile devam etmekte, diğer taraftan sadece enfeksiyon hastalıklarına karşı değil, aynı zamanda hiperkolesterolemi, diabetes mellitus, alerjiler ve hatta nikotin ve kokain bağımlılığına karşı da aşı üretme çalışmaları son hızla devam etmektedir. Ayrıca, uygulanması son derece kolay ve ağrısız aşı geliştirme çalışmaları da sürmektedir. Örneğin, antijenleri kodlayan genler bitkilere uygulanarak bitkilerin bu antijenleri üretmesi sağlanmıştır.

İmmunite (bağışıklık) denilince, enfeksiyon hastalıklarından korunma anlaşılır.⁶ Bağışıklık, aktif ve pasif olmak üzere iki yolla kazanılabilir. Aktif bağışıklık ya hastalık geçirilmesi ya da aşılarla sağlanır. Bu tür kazanılan bağışıklık genellikle uzun sürelidir. Pasif bağışıklık ise diğer insanlar ya da hayvanlardan antikorların (immun globulinler) transferi ile sağlanır. Bu yolla sağlanan bağışıklık kısa süreli olup verilen immun globulin miktarına bağlı olarak birkaç hafta ile birkaç ay arasında değişir. Anneden bebeğe plasenta yolu ile antikorların geçmesi, kan ve kan ürünlerinin verilmesi (tam kan, plazma, eritrosit ve trombosit süspansiyonları, immun globulin preparatları gibi) pasif bağışıklık sağlayan durumlardır.

Aşı Tipleri

Aşılar başlıca canlı-atenüe ve inaktive aşılar olmak üzere 2 şekilde sınıflandırılabilir. Canlı atenüe aşılar, bir virüs ya da bakterinin hastalık yapma özelliğinin ortadan kal-

dırılması, ancak vücutta çoğalma ve bağışıklık oluşturma yeteneğinin korunmasına dayanır (kızamık, kızamıkçık, kabakulak, OPV, suçiçeği, BCG aşıları...). İnaktive aşılar ise virus ya da bakterinin tamamı (boğmaca, influenza, hepatit A, inaktif polio virus (IPV) gibi) veya bir kısmı (hepatit B, influenza, aselüler boğmaca, difteri, tetanoz gibi) kullanılarak hazırlanırlar.^{7,8} Fraksiyone aşılar ya protein ya da polisakkarid temele dayanırlar. Örneğin, toksoid aşılar (difteri, tetanoz gibi) protein temeline dayalı fraksiyone aşılardır. Çoğu polisakkarid aşılarında saf olarak ayrılmış hücre duvarı (pnömokok, meningokok) bulunur. Aşıların içinde antijenler dışında süspansiyon sıvıları, stabilize edici ve koruyucu maddeler ve immunojeniteyi artıran adjuvanlar da bulunur (Tablo 1).

Protein yapısındaki aşılarda her tekrarlanan aşı dozundan (rapel) sonra antikor düzeyleri daha da yükselir.⁷ Buna karşın, polisakkarid aşılarında aşı dozları tekrarlanırsa bile antikor titreleri artış göstermez. Bu aşılar karşı immün yanıt yeterli olmadığından 2 yaşından önce uygulanmaz. Konjuge polisakkarid aşılarında (Hib, PCV) ise polisakkaride protein bağlanmış, böylece polisakkaridlere karşı daha güçlü immün yanıt elde edilmiştir. Bu nedenle, konjuge polisakkarid aşılar 2 aylıktan itibaren çocuklara uygulanabilir.

Aşıların Uygulanma Yolu, Uygulanma Zamanı ve Doz Aralıkları

Uygulanacak aşı antijenine karşı kanda antikorların olması o aşıya karşı immün yanıt gelişmesini etkileyebilir. Bu etkilenmenin derecesi uygulanacak aşının tipi ve kanda dolaşan antikorların miktarına bağlıdır. İnaktive antijenlere karşı oluşan immün yanıt kanda dolaşan antikorlardan etkilenmediği için, bu aşılar immün globulin

Tablo 1: Aşıların içinde bulunan maddeler

Antijenler (polisakkarid, toksoid, virus, bakteri..)
Süspansiyon sıvıları (steril su, serum fizyolojik...)
Koruyucu maddeler, stabilizatörler, antibiyotikler (Tiomersal, neomisin, albumin, glisin...)
Adjuvanlar (alüminyum tuzları..)

uygulanmasından önce, aynı anda, ya da daha sonra yapılabilir.⁹ Bu nedenle, örneğin tetanoz, hepatit B ve kuduz profilaksisi için aynı anda aşı ve immün globulin uygulanabilir. Tablo 2'de değişik aşuların uygulanma yolları gösterilmiştir.

Canlı aşulara karşı immün yanıt oluşabilmesi için aşıyla verilen mikroorganizmaların vücutta çoğalmaları gereklidir. Bu nedenle kızamık ve suçiçeği gibi canlı aşular yapıldıktan sonra, virusların vücutta çoğalabilmeleri için (inkübasyon dönemi) en az 2 hafta süreyle immün globulin preparatları uygulanmamalıdır.¹⁰ Eğer aşıdan sonra 2 hafta geçmeden bu preparatlar uygulanmışsa, o aşı dozu yapılmamış gibi kabul edilmeli ve daha sonra aşı tekrar edilmelidir. Eski bilgilerimize göre, immün globulin uygulandıktan en az 6 hafta (tercihen 3 ay) sonra canlı aşuların uygulanması önerilmekte idi. Ancak, son zamanlarda yapılan çalışmalar bu sürenin aşı ve antikorlar arasındaki interferansı önlemede yeterince uzun olmadığını göstermiştir. Tablo 3'de kan ve kan ürünleri uygulanmasından sonra aşılama için önerilen süreler verilmiştir. Oral poliovirus aşısına karşı oluşan immün yanıt immün globulin ya da kan ürünleri uygulamasından etkilenmediği için (polio virusu gastrointestinal sistemde çoğalır ve kanda dolaşan antikorlardan kısmen korunur) kan ürünlerinin verilmesiyle aynı anda ya da herhangi bir zamanda uygulanabilir.^{8,9}

Değişik Aşuların Birlikte ya da Farklı Zamanlarda Uygulanması

Ülkemizde bulunan canlı ya da inaktive aşuların birlikte uygulanması antikor yanıtında azalmaya neden olmadığı gibi yan etkilerde de herhangi bir artış söz konusu değildir. Bu nedenle, daha önce aşuları eksik yapılmış ya da hiç yapılmamış bir çocuğa aynı anda bir kaç aşı birlikte farklı bölgelere uygulanabilir.^{10,11} Böylece, bir an önce çocuğun aşularını tamamlanmış olur.

Kızamık (veya kızamık-kabakulak-kızamıkçık, MMR) ve suçiçeği gibi parenteral yolla uygulanan canlı aşular aynı anda birlikte uygulanabilir. Eğer bu aşular aynı anda uygulanmayacak ise, aşının biri uygulandıktan en az 4 hafta sonra diğer aşı uygulanmalıdır. Birinci aşıdan sonra 4 hafta geçmeden ikinci aşı uygulanmışsa, bu iki aşı arasında oluşabilecek interferans nedeniyle ikinci aşıya karşı immün yanıt yetersiz olabilir. Bu nedenle, ikinci aşının en az 4 hafta sonra tekrarlanması önerilmektedir.⁹ Kızamık ve suçiçeği gibi parenteral yolla uygulanan aşularla OPV aşısının herhangi bir etkileşimi yoktur.

İki inaktive aşı arasında ya da biri inaktive diğeri canlı iki aşı arasında 1 aylık süre olmasına gerek yoktur. Pratikte sık yapılan hatalardan biri, o anda normal sağlık kontrolüne getirilmiş olan bir çocuğun aşularının gözden

Tablo 2: Ülkemizde bulunan aşuların uygulanma yolları

İM	SC	İM veya SC	İD	Oral
TT	Kızamık	DBT, DBaT	BCG	OPV
HBV	MMR	DT		
Hib	Suçiçeği	Td		
Pnömomokok (PCV)	Meningokok (MPSV)	Pnömomokok (PPV)		
İnfluenza				

Tablo 3: Antikor içeren ürünler ile kızamık ve suçiçeği içeren aşular arasında olması gereken süre

Ürün	Doz	Aşıdan önce önerilen süre (ay)
Tetanoz IG	250 Ü (10 mg/kg IgG) IM	3
Hepatit A (profilaksi)	0,02 ml/kg IM	3
Hepatit B IG	0,06 ml/kg IM	3
Kuduz IG	20 IU/kg IM	4
Suçiçeği IG	125 U/10kg IM	5
Kızamık profilaksi	0,25 ml/kg IgG IM	5
Tam kan	10 ml/kg	6
Plazma / trombosit	10 ml/kg	7
Eritrosit suspansiyonu	10 ml/kg	6
IVIG		
ITP	400 mg/kg	8
Kawasaki	2gm/kg	11

Tablo 4: Aşılar için önerilen minimum yaş ve doz aralıkları

Aşı	En erken başlangıç	1. ve 2. doz arasındaki en kısa süre	2. ve 3. doz arasındaki en kısa süre	3. ve 4. doz arasındaki en kısa süre
DBaT	6. hafta	4 hafta	4 hafta	6 ay
Tdap	7 yaş			
Td	7 yaş	5 yıl		
OPV, IPV	6. hafta	4 hafta	4 hafta	
Hib, PCV	6. hafta	4 hafta	4 hafta	
Rotavirus	6. hafta	4 hafta	4 hafta	
MMR	12. ay	4 hafta		
Suçiçeği	12. ay	12 hafta		
HPV	9 yaş	4 hafta	12 hafta	
PPSV, MPSV4	2 yaş	5 yıl		

geçirilerek tamamlanmaması ya da aşısı eksik saptandığı halde, örneğin, çocuğun 15 gün sonra aşı için sağlık kuruluşuna tekrar getirilmesinin aileye söylenmesidir. Örnek olarak, 1 hafta önce DBT aşısı yapılmış olan çocuğun hepatit B aşısı eksik ise o anda hepatit B aşısı rahatlıkla yapılabilir. Ya da, örneğin, 10 gün önce BCG aşısı yapılmış olan bir çocuğa, o anda zamanı gelmişse DBT aşısının beklemeksizin yapılması gerekir.

Aynı Aşının Farklı Dozları Arasındaki Süre

Aşı uygulamasından en fazla yararı elde etmek için aşılar mümkün olduğunca önceden belirlenmiş şemaya göre uygulanmalıdır. Her ülkenin kendi koşullarına uygun bir aşı şeması vardır. Bu şema, ülkenin epidemiyolojik verilerine göre düzenlenir. Bazı durumlarda, o vizitte zamanı geldiği halde çocuğun aşılınması mümkün olmayabilir. Bu durumda, çocuğun bir sonraki gelişinde aşısı tamamlanmalıdır. Eğer, bir çocuğun herhangi bir aşısı yarım kalmışsa, aşı şemasının tekrar baştan uygulanmasına gerek yoktur; kaldığı yerden devam edilebilir.

Eğer bir çocuğun belirli bir aşısı (ya da aşıları) hiç yapılmamışsa ya da yarım kalmışsa aşıları mümkün olduğunca çabuk tamamlamak için hızlandırılmış şema uygulanabilir. Ancak, aşıları tamamlarken dikkat edilmesi gereken nokta, iki aşı dozu arasındaki minimum süreye uyulmasıdır (Tablo 4). Çünkü aynı aşının 2 dozu arasındaki süre önerilerden daha kısa olursa aşının etkinliği azalabilir.

Doz Sayısı

Parenteral yolla uygulanan canlı aşılar genellikle tek dozdan sonra koruyuculuk sağlarlar.^{12,13} Daha sonraki dozlar serokonversiyondan emin olmak için uygulanır. Canlı aşılarından sonra kazanılan bağışıklık ömür boyu sürer; bu nedenle rapel dozlar gerekmez. İnaktif aşılar ise genellikle ilk dozdan sonra koruyuculuk sağlamazlar.

Koruyucu immun yanıt ancak 2. ya da 3. dozdan sonra gelişir. Tetanoz ve difteri gibi inaktif aşılar uygulandıktan birkaç yıl sonra antikor titreleri koruyucu düzeylerin altına düşer. Bu nedenle, antikor titrelerini yükseltmek için bu aşıların rapellerinin belirli aralıklarla uygulanması gerekir.

Bütün inaktif aşılar için yaşam boyu belirli aralıklarla rapel uygulanması gerekmez. Örneğin, H. influenzae tip b (Hib) enfeksiyonu 5 yaşından büyüklerde nadir görüldüğü için rapel doz gerekmez. Antikor düzeyleri düşse bile immunolojik bellek uzun süre devam ettiğinden hepatit B aşısından sonra da rapellerin yapılmasına gerek yoktur. Tablo 5'de zamanında Hib aşısı başlanmayan çocuklarda uygulanabilecek Hib aşı şeması verilmiştir.⁶

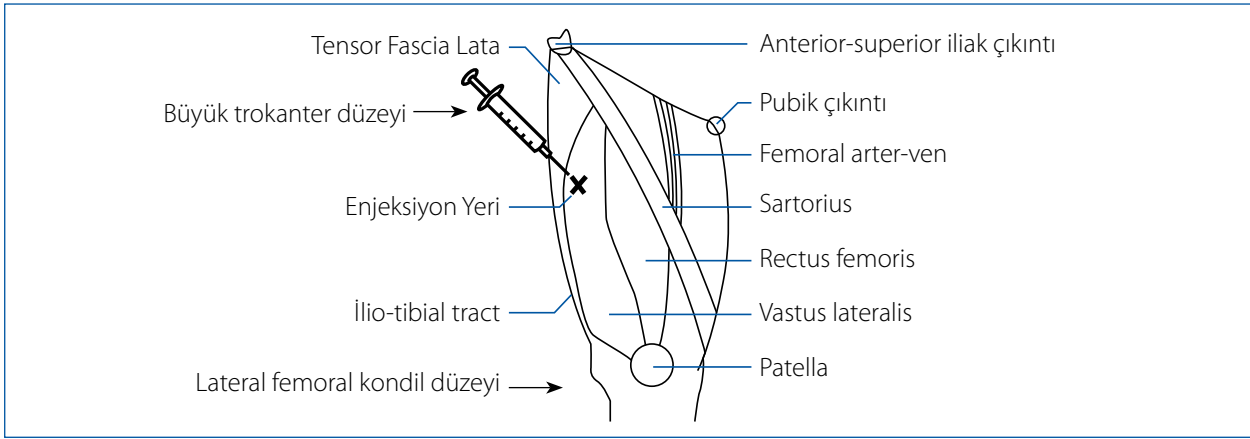
Konjuge pnömokok aşısı (PCV) geç başlanmıyorsa Hib şemasında olduğu gibi uygulanır. Ondaki farklı olarak, 12-23 ay arasındaki bebeklerde 2 ay arayla 2 doz olarak uygulanır. İki ile 5 yaş arasında tek doz uygulanır. Bununla birlikte, 2-5 yaş arasında olup da risk grubundaki çocuklarda (immun yetmezlik, HIV, aspleni, orak hücreli anemi, kronik hastalık) PCV uygulandıktan sonra ayrıca PPV uygulanması önerilmektedir.

Aşı Uygulama Tekniği

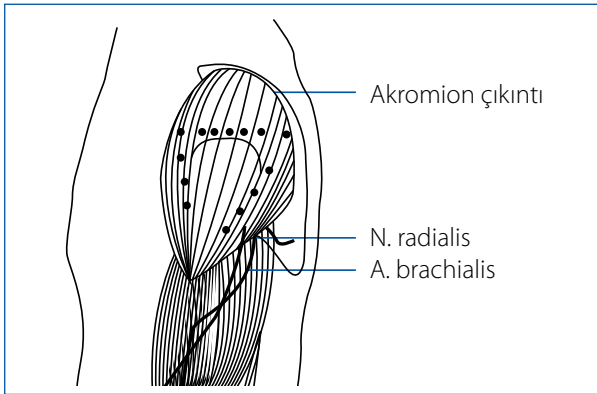
Aşıların beklenen etkinliği gösterebilmesi için, uygun koşullarda saklanması kadar uygun bir teknikte yapılması da son derece önemlidir. Aşıların hazırlanması ve uygulanması ile ilgili bazı temel kurallar şöyle özetlenebilir:

Tablo 5: Aşılamaya geç başlanan çocuklarda Hib aşı şeması

Yaş	Doz sayısı
7-11 ay	3 (2+1)
12-14 ay	2 (1+1)
15-59 ay	1



Şekil 1: Bebelerde uylukta aşı yapılabilecek bölge.



Şekil 2: Deltoid kasın yandan görünümü. Noktalar arasındaki bölge aşı yapılacak yeri göstermektedir.

- Aşılama öncesinde kontrendikasyon olup olmadığı araştırılmalı
- Aileye yan etkiler hakkında bilgi verilmeli
- Aşının son kullanım tarihine bakılmalı
- İçinde partiküller olan veya rengi değişmiş aşılar kullanılmamalı
- İki ayrı aşı aynı enjektörde karıştırılmamalı
- 1 ml.den az uygulanacak aşilar için 1 ml.lik enjektör kullanılmalı (enjektör içinde kalan aşı miktarını azaltmak için)
- Sulandırma sıvısı aşının içine yavaşça verilmeli (hızlı verilirse kabarcıklar olur)
- Aşının çözünmesi için flakon iki el arasında döndürülmeli (sallanmamalı)

Aşı uygulanacak bölgenin temiz olması (eğer aşı uygulanacak yer temizse derinin silinmesine gerek yoktur).

Kas içine yapılacak aşilar için, genellikle bir yaşından küçük çocuklarda uyluk anterolateral kısmı, bir yaşından büyük çocuklarda ise deltoid kas bölgesi seçilir (Şekil 1 ve 2). Büyüklük olarak 23-25G genişliğinde ve 25 mm uzunluğunda olan mavi veya turuncu iğne uçları tercih edilmelidir. Malnutrisyonu olan çocuklarda, bir yaşından büyük olsa bile kas kitlesi daha fazla olduğu için uyluk içine aşı yapılması tercih edilmelidir. Enjeksiyon yaparken deriye 90° açıyla girmeli, iğnenin damarda olup olmadığı kontrol edilmeli ve enjeksiyondan sonra iğne yavaşça çekilmelidir. Enjekte edilecek aşının avuç

içinde bir süre bekletilerek vücut ısısına getirilmesi çocuğun ağrı duymasını azaltacaktır.

Özel aşılardan kutularından kendi iğneleri de çıkmaktadır. Bununla birlikte, aşıyla uğraşan hekimlere kolaylık sağlamak açısından ülkemizde bulunan iğne uçlarının rengine göre numaraları aşağıda verilmiştir:

Sarı:	20G x 38mm
Yeşil:	21G x 38mm
Siyah:	22G x 32mm
Mavi:	23G x 25mm
Turuncu:	25G x 25mm, 16mm
Kahverengi:	26G x 10-13mm
Beyaz:	27G x 20mm

Çocuklarda deri altına uygulanacak aşilar, bir yaş altında uyluğa, bir yaş üzerinde ise triceps kası üst-dış kısmına uygulanır. Bu işlem için genellikle 23-25G, 16 veya 25 mm.lik turuncu veya mavi uçlu iğneler tercih edilir. Enjeksiyondan önce deri ve derialtı baş parmak ve işaret parmağı ile kaldırılmalı, iğne ucu deriye 45° açı ile girmeli ve yavaş enjeksiyon yapılmalıdır. Aşı sonrasında deri ovulmamalıdır. Adjuvan içeren aşılarda kas içine yapılması tercih edilir, eğer deri altına yapılırsa reaksiyon daha fazla olur.

Ülkemizde deri içine yapılan tek aşı BCG aşısıdır. Deri içine aşı uygulaması teknik bir deneyim gerektirdiğinden bu konuda sertifikası olan sağlık personeli tarafından uygulanmalıdır. BCG aşısı sol deltoid bölgeye, PPD ise ön kol iç yüzüne yapılır. Deri parmaklar arasında gerilir, iğne ucu deriye paralel olarak açıklığı yukarı bakacak şekilde 2 mm ilerletilir ve enjeksiyon ile deride mercimek kadar bir kabarcık oluşturulur.

Aşı Sonrası Yan Etkiler

Aşı sonrası görülen yan etkiler lokal (yerel), sistemik ya da alerjik olabilir. Lokal reaksiyonlar genellikle sık görülen buna karşın ağır olmayan reaksiyonlardır. Ciddi alerjik reaksiyonlar ise en az görülen ancak en ağır olan reaksiyonlardır. Lokal reaksiyonlar daha çok ağrı, şişlik ve kızarıklık şeklindedir. Aşının tipine bağlı olarak %50 vakada görülebilir. Lokal reaksiyonlar daha çok inaktive aşılardan sonra, en sık olarak da adjuvan içeren DBT aşısından

sonra ortaya çıkar. Genellikle aşı uygulamasından birkaç saat sonra görülür ve kendiliğinden geçer. Bazı durumlarda lokal yan etkiler çok şiddetli olabilir. Hipersensitivite reaksiyonu ya da Arthus reaksiyonu olarak da bilinen bu durum (allerjik değil) daha çok tetanoz ve difteri aşılardan sonra ortaya çıkar. Bu durum genellikle fazla dozlarla toksoid uygulanmasından sonra oluşan yüksek antikor titrelerine (antijen-antikor kompleksi) bağlı oluşur.

Aşı sonrası görülen sistemik yan etkiler arasında ateş, kırgınlık, kas ağrısı, baş ağrısı ve iştahsızlık gibi semptomlar sayılabilir. Sistemik yan etkiler, canlı atenüe virus aşılardan sonra inaktive aşılar göre daha sık görülür. Canlı atenüe aşıların immun yanıt oluşturabilmesi için uygulandıktan sonra vücutta çoğalmaları gerekir. Virüsler vücutta çoğaldıktan sonra (kuluçka süresi) ateş ve döküntü yapabilirler; ancak bunlar genellikle hafif olarak geçer. Bu yan etkilerin görülmesi hastalığın kuluçka zamanına bağlı olarak genellikle 1 ile 2 hafta arasında değişir. Örneğin, kızamık aşısından sonra 5. ve 12. günler arasında ateş ve döküntü ortaya çıkabilir.

Aşılarından sonra ortaya çıkabilen diğer bir yan etki de ağır allerjik reaksiyon (anafilaksi) dur. Bu reaksiyon, aşı antijen(ler)ine karşı gelişebileceği gibi hücre kültür materyeli, stabilizatör, koruyucular ya da bakteriyel bulaşı önlemek için aşı içine konulan antibiyotiklere karşı da gelişebilir. Anafilaktik reaksiyonlar yaşam açısından çok tehlikeli olmalarına karşın çok nadir (yaklaşık milyonda 2) görülürler.

Aşı Kontrendikasyonları ve Dikkatli Olunması Gereken Durumlar

Kontrendikasyon denilince, aşı yapılacak kişide ciddi yan etki yapma olasılığı olan bir durum anlaşılır. Böyle bir durum söz konusu olduğunda aşı yapılmamalıdır. Örneğin yumurtaya karşı anafilaktik reaksiyon gösteren bir kişiye influenza aşısı yapılırsa anafilaksi ve ölümler sonuçlanabilir.

Tablo 6: DBT / DBaT aşıları için kontrendikasyonlar ve dikkatli olunması gereken durumlar

Kontrendikasyonlar

- Daha önceki aşı dozundan sonra anafilaksi
- Daha önceki aşı dozundan sonra 1 hafta içinde ortaya çıkan ansefalopati

Dikkatli olunması gereken durumlar

- İlerleyici nörolojik hastalık
- Daha önceki aşı sonrasında:
 - 40.5 °C üzerinde ateş (48 saat içinde)
 - Kollaps veya şok benzeri durum (48 saat içinde)
 - Ateşli veya ateşsiz konvulziyon (72 saat içinde)
 - Üç saatten fazla süren durdurulamayan ağlama (48 saat içinde)
 - GBS (6 hafta içinde ortaya çıkan)

Genel olarak, DBT/DBaT aşıları için 2 kesin kontrendikasyon vardır:

- Daha önceki aşı sonrasında görülen ağır allerjik reaksiyon
- 7 gün içinde ortaya çıkan ansefalopati

Bunlardan başka, ilerleyici nörolojik hastalığı olanlara da boğmaca aşısı yapılmamalıdır. DBT aşısı için kontrendikasyon oluşturan durumlar aynı zamanda DBaT (difteri - aselüler boğmaca - tetanoz) aşısı için de kontrendikasyon oluşturur (Tablo 6).

Genel olarak canlı aşılar için de 2 geçici kontrendikasyon vardır: Gebelik ve immunosupresyon. Canlı aşılar için de kontrendikasyonlar şunlardır:

- Önceki aşıya ağır allerjik reaksiyon
- Ağır immun yetmezlik (hematolojik ve solid tümörler, uzun süreli immunosupresif tedavi, semptomatik HIV enfeksiyonu)
- Hücrel immunité baskılanması (suçiçeği, BCG)
- Gebelik (MMR, suçiçeği)
- Ailede immun yetmezlikli birey (OPV)

Ayrıca, orta ve ağır derecedeki hastalıklar sırasında tüm aşılar, son zamanlarda kan ürünleri alan bireylerde ise canlı aşılar yapılmaz.

Aşılama için kontrendikasyon oluşturmayan, ancak kişi kısmen de olsa zarar görebileceği için, aşı yapılırken "dikkatli olunması gereken durumlar" da vardır. Böyle durumlarda, aşılama sonrasında bireyin elde edeceği yarar aşının oluşturabileceği zarardan daha fazla ise aşı yapılmalıdır. Örneğin, daha önceki boğmaca aşısından sonra çocukta uzun süren ve durdurulamayan ağlama ya da 40.5 °C üzerinde ateş olmuşsa, aynı aşı tekrar yapıldığında benzer bir durum ortaya çıkabilir. Ancak, eğer bu toplumda boğmaca insidansı yüksek ise, bu çocuğa boğmaca aşısının yapılması çocuk açısından daha yararlı olacaktır. Böyle durumlarda, eğer mümkünse, bu çocuğa tam hücreli aşı yerine aselüler boğmaca aşısı yapılmalıdır. Bir de hiç bir aşı için kontrendikasyon olarak kabul edilmeyen durumlar vardır. Bu durumlar Tablo 7'de özetlenmiştir. Hiç bir aşının içinde penisilin yoktur. Bu nedenle, penisilin allerjisi olan çocuklarda da tüm aşılar rahatlıkla yapılabilir.

Tablo 7: Tüm aşılar için kontrendikasyon oluşturmamayan durumlar

- Sağlıklı bir çocukta ateşli veya ateşsiz hafif hastalıklar (ÜSYE, ishal...)
- Devam eden antibiyotik tedavisi
- Hastalığın iyileşme dönemi
- Prematürelite
- Anne sütü ile beslenme
- Penisilin allerjisi
- Nonspesifik allerji öyküsü
- Kısa süre önce enfeksiyon ajanı ile temas

Ağır Allerjik Reaksiyonlar

Ağır allerjik reaksiyonlar IgE'nin rol oynadığı reaksiyonlar olup aşı sonrası dakikalar ya da saatler içinde gelişebilir. Şiddetli ürtiker, ağız ve boğazda ödem, dispne, hipotansiyon ve şok tablosu ortaya çıkabilir. Aşı antijenleri dışında aşının içerdiği antibiyotikler, koruyucular, stabilizatörler ve hayvan proteinlerine karşı da allerjik reaksiyonlar gelişebilir. Örneğin influenza aşısında yumurta proteini (viruslar tavuk yumurta embryosunda üretildiği için) bulunabilir. Bu nedenle, influenza aşısı yapılacak olan bireylere yumurta yiyip yemediği sorulmalıdır.¹⁴ Eğer yumurta yiyebiliyorsa bu kişilere rahatlıkla influenza aşısı yapılabilir. Kızamık ve MMR aşılara karşı gelişen ağır allerjik reaksiyonların daha önce sanıldığı gibi yumurta proteinine karşı olmadığı bildirildiğinden hafif yumurta allerjisi olan çocuklara çekinmeden bu aşılar yapılabilir.^{12,15,16}

Çocuklar aşılandıktan sonra anaflaksi açısından bir süre gözlenmelidir. Aşı yerinin kontrolü, çocuğun giyinmesi, kartların doldurulması sırasında geçen süre bu gözlem için genellikle yeterli olmaktadır. Anaflaksi ve bayılma genellikle aşı sonrasında ilk 10 dakika içinde (çoğunlukla da ilk 2 dakika içinde) görülmektedir. Aslında aşı sonrasında anaflaksi oldukça seyrekdir. İngiltere'de 55 milyon aşı dozunda 87 anaflaksi vakası bildirilmiştir. Ancak bunlardan hiçbiri ölümlü sonuçlanmamıştır. Yine de, her olasılığa karşı aşı yapılan sağlık kuruluşlarında ve muayenehanelerde oksijen tüpü ile adrenalin ve antihistaminik gibi ilaçların bulundurulmasında yarar vardır. Yüzde kızarma ve ödem, ürtiker, kaşıntı, dudaklarda şişlik, solunum güçlüğü, stridor, wheezing ve hipotansiyon anaflaksinin semptom ve bulguları olarak kabul edilmeli ve derhal aşağıdaki tedavi planı uygulanmalıdır:

- Oksijen
- Adrenalin 1:1000 solüsyondan (1 mg/ml)
 - 0,01 mg/kg. İM (max. 0,5 ml)
 - Gerekirse 10-20 dakika aralarla aynı doz adrenalin 3 kez tekrar edilebilir.
- Antihistaminikler (örneğin Diphenhydramine 1–2 mg/kg IM, IV) uygulanır
- Şok tablosu düzelmemişse IV sıvı (20/ml/kg) 30-60 dakika içinde
- Daha sonra kortikosteroidler (prednizon 1,5-2 mg/kg (max doz 60 mg) PO

Gebelik

Gebelikte canlı aşılar uygulanırsa, teorik olarak, fetusun enfekte olabileceği şeklinde endişeler söz konusudur. Bununla birlikte, kızamıkçık aşısı da dahil, canlı aşılardan fetusta anomali yapıldığına ilişkin veriler yoktur.¹² Yine de, teorik olarak bu olasılık halen mevcut olduğundan gebelere canlı aşılar yapılmamalıdır. İnaktive aşılar uygulandıktan sonra, mikroorganizmaların vücutta çoğalmaya gibi bir durum söz konusu olmadığından endikasyonu varsa bu aşılar gebelere yapılmalıdır.

İmmun Baskılanma

İmmun sistemi baskılanmış bireylerde canlı mikroorganizmalar (OPV ve MMR gibi aşılar sonrasında) hızla çoğalıp ölümcül enfeksiyonlara neden olabilecekleri için canlı aşılar yapılmamalıdır.^{8,9,17,18} Örneğin, konjenital immün yetmezlik, lösemi, lenfoma gibi durumlarda canlı aşılar yapılmamalıdır. Evde bağışıklık sistemi baskılanmış bir birey varsa, evdeki diğer bireylere de OPV yapılmaz; ancak kızamık, MMR ve suçiçeği aşıları yapılabilir. Kemoterapi alan hastaların kemoterapisi kesildikten 3 ay sonra canlı aşılar yapılabilir. İki haftadan fazla süreyle yüksek doz kortikosteroid (20 mg/gün veya $\geq 2\text{mg/kg/gün}$) alan bireylere de canlı aşılar yapılmaz.⁹ Bununla birlikte, inhale ya da düşük doz oral steroid alan ya da kısa süreli (14 günden kısa) kortikosteroid alan bireylere bu aşılar yapılabilir. İnaktive aşılar bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde yapılabilir, bununla birlikte, aşıya karşı immün yanıt yeterli olmayabilir.

Splenektomi yapılacak hastalarda en az 2 hafta önce Hib, pnömokok ve meningokok aşıları yapılmalıdır. Eğer yapılmamış ise ameliyat sonrasında çocuğun durumu düzeler düzelmez aşılanmalıdır. **Kemik iliği nakillerinden** 6 ay sonra İnaktive aşılar, 2 yıl sonra da canlı aşılar yapılmaya başlanabilir.

Orta ve Ağır Derecedeki Akut Hastalıklar

Akut hastalıklar sırasında yapılan aşının etkinliğinin azaldığına ilişkin kanıtlar yoktur. Bununla birlikte, aşıdan sonra ortaya çıkabilecek yan etkiler (ateş gibi) o andaki hastalığın değerlendirilmesi ve izlemine güçlenebileceği için, orta ve ağır derecedeki hastalıklar geçene kadar aşılar yapılmamalıdır. Hafif seyreden üst solunum yolu enfeksiyonları, otitis media ve ishal gibi hastalıklar sırasında aşılarda sakınca yoktur.¹⁸ Ancak ishal sırasında OPV uygulandıysa, daha sonra bir doz daha OPV yapılmalıdır.

Evde Gebe ya da Anne Sütü Alan Bir Çocuk Varlığı

Evde gebe bir kadın varsa, evdeki çocuklara canlı aşılar (kızamık, MMR, su çiçeği ve BCG gibi) da dahil olmak üzere tüm aşılarda yapılmasında herhangi bir sakınca yoktur.⁸ Kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve su çiçeği gibi aşı virüsleri insandan insana bulaşmaz. OPV, ev halkındaki diğer kişilere geçebilirse de bu virusun fetusta anomaliye neden olduğu gösterilememiştir.

Anne sütü ile beslenme, OPV aşısı da dahil, çocukluk çağında uygulanan aşılara karşı immün yanıtta herhangi bir azalmaya neden olmaz.^{8,17}

Prematürel

Zamanında doğan çocuklarda olduğu gibi prematüre çocuklara da tüm aşılar aynı şemaya göre yapılmalıdır. Prematüre bebekler aşılara karşı yeterli immün yanıt gösterirler. Bununla birlikte, hepatit B aşısı, bebek 2 kg

ağırlığa ulaştıktan sonra yapılmalıdır. Ancak, eğer anne hepatit B taşıyıcısı ise, bebeğe 2 kg ağırlığa ulaşması beklenmeden hem aşı hem de HBIG uygulanmalıdır. İster termde isterse preterm doğmuş olsun, hepatit B taşıyıcısı annelerin çocuklarında (0,1,6 ay şemasıyla aşılandıktan sonra) 9-15. aylar arasında HBsAg ve anti-HBs bakılmaktadır. Eğer, HBsAg (-) ve anti-HBs >10 mIU/ml üzerinde saptanırsa, bu çocuklara daha sonra (anti-HBs ölçülemeyecek düzeylere düşse bile) rapel yapmaya gerek yoktur.¹⁹ Hepatit B taşıyıcısı olan annelerin bebeklerine HBIG ve aşı yapıldı ise, bu bebeklerin emzirilmesinde herhangi bir sakınca yoktur.

Nonspesifik Allerjiler

Ördek, tüy ve penisilin gibi maddelere karşı allerjisi olan ya da başka nonspesifik allerjisi olan çocuklarda tüm aşılardan yapılabilir. Aşıdaki bir komponente (neomisin, yumurta proteini gibi) karşı anaflaksi gelişmesi o aşı için kontrendikasyon kabul edilirken, aşının içindeki diğer herhangi bir komponente karşı non-anaflaktik allerjik reaksiyon olması kontrendikasyon kabul edilmemektedir.^{8,18}

Tüberkülin Deri Testi

Tüm aşılardan PPD deri testi ile aynı gün ya da ondan sonraki günlerde yapılabilir. Kızamık aşısı yapılanlarda, tüberküloz enfeksiyonu olsa bile PPD testi (yanlış) negatif çıkabilir.^{7,12} Bu nedenle, kızamık aşısı yapıldıktan en az 4 hafta sonra PPD testi yapılmalıdır. Su çiçeği aşısının PPD testi üzerine etkisi konusunda çalışmalar yoktur. Bu konuda yeterli bilgiler oluşana dek, suçiçeği aşısı yapıldıktan sonra PPD testi yapılması için 4 hafta beklenmesinde yarar vardır.⁸

Aşı Kontrendikasyonlarının Araştırılması

Aşırı uygulayacak olan sağlık personeli birkaç basit soruyla o bireye aşı yapılmasına engel bir durum olup olmadığını saptayabilir. Bu sorular basitçe şu şekilde olabilir.^{8,20}

- Bugün çocuğunuz nasıl? Bu soruyla, o sırada çocuğun aşılanmasına engel akut bir hastalığın olup olmadığı öğrenilebilir. Eğer hekim çocuğu muayene etmişse bu soruya zaten gerek kalmayacaktır.

- Çocuğunuzun yiyecek ya da ilaçlara allerjisi var mı? Eğer çocuğun tıbbi girişimi gerektiren şiddetli bir allerjisi varsa anne-baba bunu hatırlayacaktır.
- Daha önceki aşılarından sonra herhangi bir sorun oldu mu?
- Çocukta ya da ailedeki diğer bireylerde bağışıklık sistemini ilgilendiren bir hastalığı olan var mı? Bu soru özellikle OPV aşısının yapılacağı durumlarda önemlidir. Eğer, anne-babanın eğitim düzeyi düşükse, daha basit sorularla aile öyküsü (sık enfeksiyon, kardeşlerin durumu, kemoterapi ya da steroid kullanımı, vs) alınabilir.
- Çocuğa geçen yıl kan transfüzyonu ya da kan ürünleri uygulandı mı?

Hepatit B Aşısı: Aşılama Öncesinde ve Sonrasında Seroloji Bakılmalı mı, Rapel Gerekli mi?

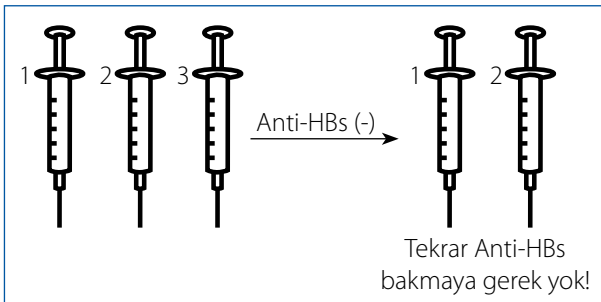
Pratikte karşılaşılan sorunlardan biri de, ebeveynlerin "5 yıl önce bu çocuk aşılandı, eski doktoru 5 yıl sonra anti-HBs baktıralım ve gerekirse tekrar aşılayalım demişti" diye hekimden istekte bulunmalarıdır. Bazen, bu kişileri ikna etmek ve yerleşmiş bir düşünceyi kafalarından sökün atmak oldukça zor olmaktadır.

Tüm topluma hepatit B uygulamasında, sağlıklı bireylerde ne aşıdan önce ne de aşıdan sonra rutin hepatit markurlarına bakmaya gerek yoktur. Zaten böyle bir uygulama aşı maliyetini geçeceğinden mantıklı da değildir. Ancak, risk altındaki bireylerde aşıdan sonra oluşacak bağışıklıktan emin olmak için anti-HBs bakılmasında yarar vardır (Tablo 8). Üç doz aşı sonrasında (son aşıdan 1-2 ay sonra) anti-HBs>10 mIU/ml saptananlarda, immün yetmezlikli ve sürekli diyalize giren bireyler hariç, ileriki izlemlerde tekrar anti-HBs bakmaya gerek yoktur. Ancak, immün yetmezliği olan veya diyaliz tedavisi gören kronik böbrek yetmezlikli bireylerde, yılda bir anti-HBs ölçümü yapılarak, antikor titresi 10 mIU/ml civarına yaklaşanlar aşılanmalıdır.

Üç doz aşıdan sonra sağlıklı bireylerin yaklaşık %95'inde koruyucu (10 mIU/ml) anti-HBs yanıtı oluşmaktadır. Belirli bir zaman sonra anti-HBs düzeyleri saptanamayacak kadar düşse bile immün belleğin devam ettiği ve kişiyi koruyacağı düşünülmektedir. Bu nedenle, sağlıklı bireylerde rapel dozlara gerek yoktur.^{19,21}

Tablo 8: Hepatit B aşılamasından sonra anti-HBs bakılması gereken kişiler

Kan veya vücut sıvıları ile temas olasılığı fazla olan sağlık çalışanları
HBsAg (+) anneden doğan bebekler
İmmün yetmezlikli bireyler (AIDS.), diyaliz hastaları
Cinsel eşi hepatit B taşıyıcısı olanlar



Şekil 3: Anti-HBs yanıtı olmayan sağlık personelinde hepatit B aşılaması.

Üç doz hepatit B aşısından sonra anti-HBs yanıtı olmayan ya da 10 mIU/ml altında olan sağlık personeline bir ya da iki doz daha aşı yapılmalıdır. Bu dozlardan sonra, “acaba anti-HBs yanıtı oluşmuş mu” diye tekrar anti-HBs bakmaya gerek yoktur (Şekil 3).¹⁹

Sonuç ve Öneriler

Çocuk sağlığının iyileştirilmesinde koruyucu sağlık hizmetleri son derece önemli bir yer tutar. Koruyucu sağlık hizmetlerinin en önemli ayaklarından biri de bağışıklamadır. Bir ülke ya da toplumdaki aşılama politikalarının başarısını belirleyen en önemli gösterge aşılama oranlarıdır. Aşılama oranlarının artırılması için yeterli altyapı donanımların sağlanması yanında, birinci basamakta çalışan her sağlık personeline aşılar konusunda temel bazı kuralların (yanlış kontrendikasyonlar ve değişik aşılar arasındaki etkileşim gibi) eksiksiz bir şekilde öğretilmesi gerekir.

Kaynaklar

1. Egemen A, Akşit S (eds.). Bağışıklamanın İmmunolojik Temelleri (çev.). T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü ve Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, Bizim Büro Basımevi, Ankara, 1998.
2. Shann F, Steinhoff MC. Vaccines for children in rich and poor countries. *Lancet* 1999; 354 (suppl II): 7-11
3. Fenner F. Smallpox and its eradication. World Health Organization, Geneva, 1988.
4. Department of Vaccines and Biologicals. The polio eradication initiative: strategic plan of action, 2001--2005. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2000
5. Centers for Disease Control and Prevention. Progress Toward Global Poliomyelitis Eradication 2000. *MMWR Weekly* 2001;50:320-322.
6. Peter G. (ed.) 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 1997:116-120.
7. CDC. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2011;60:1-59.
8. Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Foundation. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (Course Textbook)*, 6th Ed., Maryland: 2001.
9. CDC. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence. *MMWR* 1993;42(RR-4):1-18.
10. King GE, Hadler SC. Simultaneous administration of childhood vaccines: an important public health policy that is safe and efficacious. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:394-407.
11. Peter G. Childhood immunizations. *New Engl J Med* 1992; 327(25):1794-1800.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Measles, mumps, and rubella – Vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 1998;47:5.
13. Cutts FT. Immunological Basis for Immunization. Measles. WHO/EPI/GEN/93.17, World Health Organization, Geneva, 1993.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2001;50 (No. RR-4):14-5.
15. James JM, Burks AW, Roberson RK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995;332:1262-1269.
16. Patja A, Kiljunen KM, Davidkin I, et al. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2001;107:e27.
17. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) (1996). Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precautions. *MMWR* 1996;45 (No. RR-12):1-32
18. Siegrist CA. Vaccination strategies for children with specific medical conditions: a pediatrician's viewpoint. *Eur J Pediatr* 1997;156:899-904.
19. Banatvala J, Van Damme P, Van Hattum J. Boosters for hepatitis B. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. *Lancet* 2000;356:337-338.
20. Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Service. Guide to contraindications to childhood vaccinations, 2000.
21. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000 12;355:561-565.
22. Akşit S. Çocukluk çağında bağışıklama. *SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi* 2003;13:73-85.

Adolesanlarda Bağışıklama ve Önemi

Emel GÜR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı, İstanbul

Adolesan dönemi; hızlı büyüme-gelişimin ve psiko-sosyal değişimin olduğu karmaşık bir süreçtir. Bu dönemde bağımsızlıklarını kazanmaya yönelik çabalarını sürdüren adolesanlar, sağlıklı ilgili pek çok riskli davranışlar sergilerler. Adolesanların büyük bir bölümünün, koruyucu ve tedavi edici sağlık hizmetlerini alabilecekleri “çocuk hekimine” gitmeyi reddederek bağışıklama oranlarının bu yaş grubunda düşmesine neden olduğu bilinen bir gerçektir. Adolesanlarda bağışıklama oranlarındaki düşüklük aşı ile önlenbilir hastalıklar ile ilgili epidemilerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Bu durum, yaşam süresi ve kalitesi üzerine negatif etki yapmakta, sağlıklı ilgili harcamaların önemli oranda artmasına neden olmaktadır. Ayrıca, eksik aşıli adolesanlar; o toplumdaki yüksek riskli çocuklar, yetişkinler ve yaşlılar için enfeksiyon kaynağı oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde aşı ile korunulan hastalıklar ile ilgili ölümlerin küçük çocuklarda azalması ile birlikte, adolesan ve yetişkinlerde bu hastalıkların morbidite ve mortalitesinde artış görülmesi; adolesan dönemde bağışıklamanın önemini ve gerekliliğini ortaya koymuştur. Süt çocukluğu ve erken çocukluk döneminde bağışıklamaya yönelik çabalar adolesan dönemi için de söz konusu olmadıkça, aşı ile önlenbilir hastalıkların eliminasyonu ve eradikasyonu mümkün görünmemektedir. Başlıca az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde görülen adolesan immünizasyonundaki başarısızlığın çeşitli nedenleri vardır. Özellikle süt çocukluğu ve erken çocukluk dönemi aşılmasına yatkınlığın yerleşmesi, aşı önerilerinin gereksiz biçimde ayrıntılı ve karmaşık olması, aşıların etkinliği ve güvenilirliği konusunda kuşku, giderlerin karşılanmasındaki belirsizlik, okul çocuklarının aşılamaındaki düzensizlik ve yetersizlik gibi nedenler başlıcalarıdır.^{1,2}

DSÖ'nün 1974 yılında başlatmış olduğu, 1985 yılından itibaren ülkemizde de uygulamaya konulan “Genişletilmiş Bağışıklama Programı” ile aşılama oranları hızla artarken, aşı ile korunabilir hastalıklarda önemli oranlarda düşüş saptanmıştır. Ancak, tüm bu çabalara rağmen zaman zaman epidemiler ortaya çıkmakta ve özellikle adolesanlarda ve yetişkinlerde aşı ile korunabilir hastalıklar ile ilgili morbidite ve mortalitede artışlar gözlenmektedir.^{3,4}

Adolesan dönemi bağışıklaması ile ilgili olarak; “Sağlıklı Toplum 2010” hedefleri arasında; 13-15 yaş arası ado-

lesanlarda bağışıklama oranlarını %90'na ulaştırmak yer almaktadır.⁵ Adolesan bağışıklama oranlarında gerekli artışın sağlanabilmesi için; tüm adolesanlar 11-12 yaş civarında aşılama öyküleri açısından değerlendirilmeli, önerilen tüm aşıların yapılmadığı ya da aşı uygulamasına yanıtız kişiler, eksik aşıli veya aşılama zamanından erken dönemde aşılammış olanlar ve risk faktörü taşıyan adolesanlar en kısa zamanda aşılammalıdır.

Adolesan dönemde uygulanması gereken ya da eksik aşılama durumunda tamamlanması gereken aşılar ile bilgiler aşağıda belirtilmiştir.

Difteri-Boğmaca-Tetanoz Aşısı

Ateş, boğaz ağrısı, farens, larenks, tonsillerin üzerini örten beyaz-gri membranlarla karakterize, kardiyovasküler sistem ve sinir sistemini tutan ciddi komplikasyonlara yol açabilen ve mortalite oranı %10 civarında olan difteri ile ilgili epidemiler (Azarbecan, Tacikistan, Ukrayna (1992), Doğu Avrupa (1994), Afganistan (2003) v.s) günümüzde de görülebilmekte, vakaların %74'ünün 5-14 yaş grubunda olduğu dikkat çekmektedir. Salgınların görüldüğü kişiler aşılammamış ya da eksik aşıli olanlardır ve bu durum on yılda bir yinelenen rapel aşı dozlarının önemini ortaya koymaktadır.^{3,4}

İstemli kasların ağrılı, tonik spazmları ile karakterize olan ve pnömoni, asfiksi, solunum yetersizliği v.s ciddi komplikasyonlara yol açabilen tetanoz, özellikle yenidoğan döneminde yüksek oranda mortaliteye yol açmaktadır. Genişletilmiş bağışıklama programının hedeflerinden biri olan neonatal tetanozun eliminasyonunun günümüzde halen gerçekleşmemiş olmasındaki en önemli faktör; gebelikte uygulanan tetanoz aşısı uygulama oranlarının düşüklüğüdür. Günümüzde adolesan gebeliği önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir.^{3,4}

Şiddetli öksürük nöbetleri ile seyreden, ağır pnömoni ve ansefalopati v.s ciddi komplikasyonların görüldüğü boğmaca enfeksiyonu çocukluk döneminin önemli oranda morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Genişletilmiş Bağışıklama Programı ile hızla artan aşılama oranları ile birlikte düşüş gösteren boğmaca, 2000'li yıllardan itibaren ABD, Avusturalya, İsveç başta olmak üzere gelişmiş ülkelerde de

yeniden ivme kazanmış ve ABD’ de boğmaca prevalansı son elli yılın en yüksek seviyesine ulaşmıştır. DSÖ verilerine göre, tüm dünyada her yıl 50 milyon boğmaca vakası görülmekte, bunlarda 300 bini ölümle sonlanmakta, boğmaca nedeni ile her yıl 100 bebekten 4’ü kaybedilmektedir.

Her yaşta görülebilen boğmaca enfeksiyonu, özellikle yaşamın ilk 6 ayında ve adolesanlarda (11-18 yaş; vakaların %38’i) sorun oluşturmaktadır. Boğmaca ile ilgili ölümlerin %90’ını yaşamın ilk 3 ayı içinde olmaktadır. Kliniğin atipik seyrettiği bu iki yaş grubunda tanı koyma da güçlük nedeni ile prevalans belirlemede ülkeler arasında farklılıklar olabilmektedir. CDC ve DSÖ vaka tanımlamaları bu konuda standardizasyon getirmektedir. Yapılan çalışmalar adolesan ve erişkinlerde iki haftadan uzun süren öksürük vakalarında boğmaca enfeksiyonunun %13-20 oranlarında saptandığını göstermiştir.

ABD’de 2004 yılında boğmaca enfeksiyonu adolesanlarda 18.5 kat, erişkinlerde 15.5 kat artış göstermiştir. Eş zamanlı olarak süt çocuklarında ve özellikle ilk 3 aylık dönemde boğmacaya bağlı ölüm oranlarına ciddi bir artış görülmüştür. Ülkemizde 15 yaş üzeri çocuklarda boğmaca görülme sıklığı 2005 yılı öncesine göre 2.5 artış artmıştır. Ülkemiz çocuklarında yapılan bir çalışmada, anti-PT pozitifliğinde yaşla birlikte azalma tespit edilmiştir. Aşılama sonrası bağışıklık süresi 5-12 yıl sonra azalmaktadır. Bulaş %72-83 oranında ev içi temas ile olup, sıklıkla anneler (%32-37) kaynak oluşturmaktadır. Küresel Boğmaca Girişim Grubu (GPI) tarafından “boğmacadan tam koruma” anlamında “GPI Koza Stratejisi” önerileri geliştirilmiştir. Bu strateji kapsamında; 4-6 yaş, adolesan, evinde infant olan erişkinler ve 2. ya da 3. trimesterdeki gebeler, postpartum annelere bir hatırlatma dozu önerilmektedir. Günümüzde tam hücreli boğmaca aşısının yerini alan asellüler boğmaca aşısı, yan etkileri açısından tam hücreli boğmaca aşısına kıyasla daha güvenilir olmakla birlikte, tam hücreli boğmaca aşısında olduğu gibi altı yaşından büyük çocuklara uygulanamamaktadır.

ABD’de 2005 yılında adolesanlarda uygulanmak üzere azaltılmış dozda, asellüler boğmaca aşısı (Tdap) içeren difteri-asellüler boğmaca-tetanoz aşısı (Adacel ve Boostrix) lisans almış ve uygulamaya girmiştir.^{3,4,6,7,8}

Ülkemizde difteri-asellüler boğmaca-tetanoz –inaktif polio aşısı içeren Adacel Polio (Tdap-IPV); 3 yaş üzeri çocuklar, adolesan ve erişkinlere uygulanmak üzere lisans almış ve uygulamaya sunulmuştur. “2011 yılı Çocukluk Dönemi Ulusal Aşı Takvimi”nde; 2., 3. 4. ve 16-24 aylarda; difteri- pediatrik tip asellüler boğmaca- tetanoz-inaktif polio-H. influenzae beşli kombine aşı uygulaması (DaPT-IPV-Hib; Pentaxim) önerilmektedir. Altıncı ve 16-24 aylarda oral polio aşısı birlikte uygulanmaktadır. İlköğretim 1. sınıfta difteri-pediatrik tip asellüler boğmaca-tetanoz-inaktif polio aşısı (DaPT-IPV;Tetraxim), 8. sınıfta bir doz erişkin tip difteri-tetanoz aşısı (Td) uygulaması ve yaşam boyu on yılda bir tekrarı rutin uygulamada yerini almıştır.

Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak Aşısı

Ateş, konjunktivit, koplük lekeleri ve makülopapüler döküntüler ile karakterize kızamık enfeksiyonu; otit, pnömoni, postenfeksiyöz ansefalit v.s erken komplikasyonlara yol açmakta, nadiren, yıllar içinde bir dejeneratif beyin hastalığı olan subakut sklerozan panansefalit (5-10/1 000 000) geliştirebilmektedir. Kızamık, özellikle gelişmiş ülkelerde adolesans dönemde de epidemilerle seyredilen ve ağır komplikasyonlara yol açabilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Pek çok ülkede olduğu gibi ülkemizde de “Kızamık Eliminasyon Programı (2002-2010) “ başlatılmış ve tüm çocuklar adolesanlar ve genç yetişkinlere kızamık aşısı uygulanmıştır. Günümüzde, Sağlık Bakanlığı’nın önerdiği aşı takvimine göre (2006 yılından itibaren); 12.ayda ve ilköğretim 1. sınıfta Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (KKK) aşısı uygulanmaktadır.^{3,4,9}

Amerikan Pediatri Akademisi’nin önerisi ise; 12. ay, 4-6 yaş ya da 11-12 yaş olmak üzere iki doz KKK aşısı uygulamasıdır. Yaşamın ilk yılından sonra bir doz aşılamanın çocuklara adolesan dönemde tek doz, hiç aşılammamış çocuklara ise en az 4 hafta ara ile iki doz KKK aşısı uygulaması önerilmektedir.

Kızamıkçık çocukluk döneminde selim seyirli, makülopapüler döküntülü bir hastalıktır. Kızamıkçığa duyarlı, aşılammamış çocukların doğurganlık çağına ulaştıklarında ve gebelik esnasında kızamıkçık enfeksiyonuna yakalandıklarında, enfeksiyonun fetüse geçişi ile fetal kayıplar olabilmekte ya da anomalili çocuklar dünyaya gelebilmektedir. Kızamıkçık aşılamasındaki asıl amaç; mikrocefali, mental retardasyon, sağırlık, göz ve kardiyovasküler sistem anomalileri ile karakterize “doğumsal kızamıkçık sendromu”nun önlenmesidir.

DSÖ, 2010 yılına kadar tüm Avrupa ülkelerinde doğumsal kızamıkçık sendromunu elimine veya eradike etmeyi hedeflemiş ve ulusal aşı programlarına kızamıkçık aşısını eklemiştir. Yüksek aşılama oranlarına erişemeyen ve bunu sürdüremeyen ülkelerde kızamıkçık enfeksiyonu ileri yaşlara kaymakta, bu durum doğumsal kızamıkçık sendromunun prevalansında artışa yol açmaktadır. Bu nedenle, ülkemizde 12.ayda ve ilköğretim 1. sınıfta KKK aşısı uygulaması konmuştur.^{3,4,10}

Parotis bezinin tek ya da iki taraflı akut, ağrılı şişliğinin söz konusu olduğu kabakulak enfeksiyonu; sağırlık, orşit, ooforit, menenjit, postenfeksiyöz ansefalit gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Kabakulak komplikasyonlarının adolesanlarda daha sık (%50) görülmesi ve daha ağır seyretmesi nedeni ile adolesan dönemde kabakulak aşılama öyküsü mutlaka sorgulanmalı, eksik aşıli adolesanlara tek doz, aşısız adolesanlara ise en az 4 hafta ara ile iki doz KKK aşısı uygulanmalıdır.^{3,4}

Suçiçeği Aşısı

Ateş ve yaygın veziküler döküntülerle seyreden suççiçeği; özellikle adolesan dönemde pnömoni, ansefalit, Guillean Barre, Reye Sendromu gibi ağır komplikasyonlara yol

açmaktadır. Ayrıca, geçirilmiş suçiçeği enfeksiyonundan sonra duyu ganglionlarında latent halde bulunan virusun yeniden aktivasyonu sonucu gelişebilen zona enfeksiyonu ileri yaşlarda ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca, virus vertikal yolla anneden fetusa geçerek intrauterin enfeksiyona neden olabilmektedir.

ABD'de, 1997 yılından beri suçiçeği aşısını uygulanmakta ve günümüzde suçiçeği morbidite ve mortalitesinde belirgin bir azalma kaydedilmektedir. Bununla birlikte, İngiltere'de 14 yaş üstü adolesanlarda suçiçeği morbidite ve mortalitesinde yıllar içinde önemli artışlar kaydedilmiştir. Günümüzde, aşı uygulaması ile hastalığın en sık görüldüğü yaş grubu; 3-6 yaştan 9-11 yaşlara kaymıştır. Suçiçeği, adolesanlarda ve yetişkinlerde daha ağır seyretmekte ve daha ciddi komplikasyonlara ve ölüme yol açmaktadır. Adolesanlarda suçiçeği sonrası pnömone sıklığı %10-15 olup, mortalite %10 civarındadır. Amerikan Pediatri Akademisi, son yıllarda adolesan ve erişkinlerde artış gösteren suçiçeği enfeksiyonuna karşı aşılanma için (2007 yılından itibaren) iki doz aşı (12. ay ve 4-6 yaş) önermektedir. Tüm adolesanlara suçiçeği enfeksiyonu ve aşı öyküsü sorulmalı, eksik aşıları olanlara adolesan dönemde tek doz, aşısız adolesanlara ise en az 4 hafta ara ile iki doz (<13 yaş aşısız çocuklara 3 ay ara ile iki doz) suçiçeği aşısı uygulanmalıdır.^{3,4,9,10}

DSÖ suçiçeği aşısını tüm ülkelerin rutin aşı programı için henüz önermemektedir. Ülkemizde de suçiçeği aşısı rutin aşı takvimimizde yer almamaktadır.

Hepatit B Aşısı

Bir DNA virüsü olan Hepatit B virüsünün neden olduğu Hepatit B enfeksiyonu akut ya da kronik olarak gelişebilmektedir. Adolesanların büyük bir bölümünde bulaşma cinsel yolla olmaktadır. Küçük çocuklarda HBV enfeksiyonu genellikle asemptomatik seyrederken, adolesanlarda ve erişkinlerde sıklıkla semptomatiktir.

ABD'de hepatit B vakalarının %70'ini adolesan ve yetişkinler oluşturmaktadır. Bu grupta kronikleşme oranı %5'dir. Hepatit B aşısının daha önce aşılanmamış adolesanlara; bir ay ara ile iki doz, 2. dozdan 5 ay sonra 3. doz şeklinde uygulanması önerilir.^{3,4,11}

Hepatit A Aşısı

Hepatit A virüsünün feko oral yolla bulaşması ile gelişen Hepatit A enfeksiyonu, 6 yaş sonrasında genellikle semptomatik olup, beraberinde hepatik koma gelişme riski yüksektir. Aşılanma, hepatit A enfeksiyonundan korunmada en etkili yöntemdir. Hepatit A enfeksiyonu için orta ve yüksek endemik bölgelerde bulunanlar ya da bu bölgelere seyahat edecek olanlar, kronik karaciğer hastalığı olanlar, karaciğer transplantasyonu olanlar, uyuşturucu madde bağımlıları, mesleki risk altında olanlar için aşı endikedir.

İnaktif bir aşı olan Hepatit A aşısı (Havrix (GSM), Vaqta (MSD), Avaxim (Sanofi Pasteur)) uygulaması; 0 ve 6-12 aylarda 0.5 ml, kas içi yapılmaktadır.^{3,4,12}

Meningokok Aşısı

N.meningitis; H.influenzae tip b ve pnömokok gibi çocukluk döneminde sıklıkla menenjitte neden olan başlıca etkenler arasında yer almaktadır. A,B,C,Y,W-135 serotipleri insanda hastalık yapabilir. Üst solunum yolunda kolonize halde bulunan mikroorganizma, insandan insana damlacık yolu ile bulaşır. İnsidans 1/100 000 civarındadır. Enfeksiyonun sıklıkla gelişmekte olan ülkelerde iki yaş altında görülürken, endüstriyel ülkelerde adolesan yaş grubuna kaymıştır. Hastalık yüksek morbidite (%15-20) ve mortalite (%10-14) ile seyredir.

Aşı çalışmaları öncelikle polisakkarit aşı geliştirilmesi yönünde olmuş ve A-C polisakkarid aşı (serogrup A ve C) ve Tetravalan polisakkarid aşı (serogrup A,C,Y,W-135) geliştirilmiş ve uygulamaya konmuştur. Ancak bu aşıların iki yaş altında immunolojik hafıza oluşturmaması ve koruyuculuğunun kısa sürmesi (3 yıl) ve invazif meningokok enfeksiyonlarının sıklıkla iki yaş altında görülmesi nedeni ile konjüge menenjit aşısı geliştirme çalışmaları başlatılmıştır.

Serogrup C konjüge aşısı ve daha sonra geliştirmiş olan Tetravalan konjüge aşı (difteri toksoidi ile konjüge edilmiş A,C,Y,W-135 serogruplarını içerir) uygulamada olan konjüge meningokok aşılarındandır. Tetravalan konjüge aşı adolesanlarda ve erişkinlerde (11-55) uygulanmak üzere ruhsat almış olup etkinliği %90'ın üzerindedir. Yurtta kalan ve liseye başlayan adolesanlara 11-12. yaşlar arasında ilk doz,16-18. Yaşlarda tekrar doz rutin olarak önerilmektedir. Ülkemizde henüz rutin aşılanma programına girmemiş olup, riskli çocuklara uygulanmaktadır. Meningokok enfeksiyonu için başlıca risk faktörleri; anatomik ya da fonksiyonel dalak yokluğu, kompleman sisteminin geç komponentlerinde eksiklik, yatılı lise ve üniversite öğrencileridir.

Aşı uygulaması; 0.5ml, tek doz, subkutan yolla olmalıdır. Aşının hafif lokal ve sistemik yan etkileri, nadiren de Guillian Barre gibi ağır komplikasyonları olabilmektedir.^{3,4,15,16}

İnfluenza Aşısı

Ortomiksovirus grubundan influenza virüsü bir RNA virüsü olup A,B ve C tipleri vardır. Damlacık yolu ile yayılır. Aralık ve mart ayları arasında sık görülmektedir. Ateş, boğaz ve baş ağrısı, halsizlik, rinit, başlıca klinik bulgularıdır. Pnömoni, ensefalit, miyokardit başlıca komplikasyonlarından olup, ölüm %0.1 sıklıkta görülmektedir. İnfluenza aşısı her yıl, DSÖ tarafından yıllık global influenza surveyanslarına dayanarak, takip eden influenza mevsimi için hazırlanır ve Kasım ile Nisan ayları arasında uygulamaya konur.

Mevsimsel grip aşısı; 6 ay -18 yaş arası sağlıklı çocuklar, 0-59 ay arası çocuğu ya da riskli bireyi olan hane halkı ve risk faktörü taşıyan bireylere önerilmektedir. Risk faktörü taşıyanlar; kronik pulmoner veya kardiyovasküler hastalığı, metabolik hastalığı, renal disfonksiyonu, hemoglobüno-patisi, İmmün yetersizliği olanlar, uzun süreli aspirin tedavisi alanlar, kognitif disfonksiyonu, nöro-

muskuler hastalığı bulunanlar, bakım evlerinde yaşayanlar, bakımevi çalışanları, sağlık çalışanları ve 50 yaş üzeri bireylerdir. Mevsimsel Grip Aşısı içeriği (2010-2011): A/California/7/2009(H1N1); A/Perth/16/2009(H3N2); B/Brisbane/60/2008 olarak belirlenmiştir. ACIP; 6 aydan büyük herkese mevsimsel grip aşısı önermektedir. Gerekçe olarak; H1N1 virüsünün dolaşıma devam edeceği ve yeni bir virüs olması nedeniyle, sadece risk grubu kişilerin değil, herkesin risk altında olduğu öne sürülmektedir. Başlıca inaktif ve canlı aşıları vardır. İnaktif influenza aşısı, embriyonlu civciv yumurtalarında üretilmiş ve inaktive edilmiştir. Tam hücreli aşılar yanında, zarfsız split aşılar ve subunit aşılar (Vaxigrip, Fluarix) üretilmiştir. Yan etkilerinin azlığı yönünden özellikle çocuklarda subunit aşılar uygulanmaktadır. İmmünojenite açısından aralarında fark yoktur. Aşı 0.5 ml kas içine uygulanmalıdır. Canlı attenüe influenza aşısı (LAIV- Flumist) mukozal immünite sağlaması, sIgA sentezini uyarması yanında hücrel immünite sağlar. 5-49 yaş sağlıklı kişilere önerilir. Doz 0.5 ml, intranasal sprey şeklinde (her burun deliğine 0.25 ml) uygulanır.^{3,4,17,18}

HPV Aşısı

Bir DNA virüs olan papillomavirüslerden insan papillomavirüs (HPV) etkeninin neden olduğu genital HPV enfeksiyonları, cinsel yolla bulaşan en yaygın hastalık olarak bilinmekte ve servikal kanserin en önemli nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. HPV6 ve HPV11 genital siğillere yol açarken; HPV16, HPV18 servikal kanserin %70'inden sorumludur. Ayrıca; vulva, vajina, penis ve anüs kanserlerine yol açabilmektedirler.

Günümüzde, dünyada servikal kanser nedeni ile kadın ölümü 273 000 civarındadır.

Servikal kanserlerin önlenmesi ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda iki ayrı aşı geliştirilmiş ve uygulamaya konmuştur. Rekombinan ve kuadrivalan bir aşı olan Gardasil (Merck); HPV6,11,16,18 tiplerine ait kapsid proteinlerini içermektedir. Cervarix (GSK) HPV16,18 tiplerini içeren iki valanlı bir aşıdır. Aşıların 11-12 yaş kız çocuklarında uygulanması önerilmektedir. 9-26 yaş arası kızlar aşılanabilir. Aşının etkinliği açısından, aşılanmanın HPV ile temasdan önce yani cinsel yaşam başlamadan önce yapılması önemlidir. Uygulama Gardasil için 0,2 ve 6. aylarda; Cervarix ise 0,1 ve 6. aylarda 0.5 ml, kas içine yapılmalıdır. Servikal kanserden korunmak için aşılanmanın yanında pap-smear uygulamalarının düzenli bir şekilde sürdürülmesi esastır.^{3,4,19,20,21}

Sonuç olarak; çocukluk döneminde bağışıklama oranlarındaki düşüklük, aşı ile korunulabilir hastalıkların adolesan döneminde görülme sıklığında artışlara neden olabilmektedir. Adolesanlar, küçük çocuklar için bulaş kaynağı olabilmekte, aynı zamanda bazı hastalıkların kliniği bu dönemde daha ciddi seyredilmekte, morbidite ve mortalitede ciddi artışlar görülebilmektedir. Bu nedenle, her adolesan eksik aşılar yönünden titizlikle sorulanmalı, eksik aşılar ve en kısa sürede tamamlanmalı ve bu döneme özgü aşılar zamanında uygulanmalıdır.

Adolesan aşılamaındaki engellerin ortadan kaldırılabilmesi ve adolesan aşılamaına gereken önemin verilmesi, bu konuda toplumun duyarlı hale getirilmesi aşı ile korunabilir hastalıkların eliminasyonu ve eradikasyonu için önemlidir.

Kaynaklar

1. Edwards S, Diaz A. Adolescents and immunization: Tips for primary care provider. The Mount Sinai Journal of Medicine 2004;3:162-165.
2. Stevens W, Walker D. Adolescent vaccination in the developing world: time for serious consideration? Vaccine 2004;22:781-785.
3. American Academy of Pediatrics. Active and passive Immunization. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, eds. Red Book:2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009, p.1-98
4. American Academy of Pediatrics. Summaries of Infectious Diseases. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, eds. Red Book 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009, p.203-733.
5. U.S. Department of Health and Human Services. Healthy People 2010. With Understanding and improving Health and Objectives for improving Health 2nd ed. 2 vols. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, November 2000.
6. Committee on Infectious Diseases. Prevention of pertussis among adolescents: recommendations for use of tetanus toxoid; reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine. Pediatrics 2006;117:965-78.
7. Dilli D, Bostanci İ, Dallar Y. Ve ark. A. Recent findings on pertussis epidemiology in Turkey Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008; 27:335-341.
8. Kevin D. Forsyth KD, Wirsing von König C H et al. Prevention of pertussis: Recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. Vaccine. 2007;25:2634-2642.
9. TC. Sağlık Bakanlığı, Kızamık Eliminasyon Programı- Kızamık Saha Rehberi, 2004.
10. Reef SE, Frey TK, Theall K, et al. The changing epidemiology of rubella in the 1990s: On the verge of elimination and new challenges for control and prevention. JAMA 2002;287 (4):464-472.
11. Zuckerman JW. Protective efficacy, immunotherapeutic potential, and safety of hepatitis B vaccines. J Med Virol 2006;78:169-177.
12. Craig AS, Schaffner W. Prevention of hepatitis A vaccine. New Engl J Med 2004;350:476-481.
13. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of varicella: recommendation for a routine 2 dose vaccines in children including a recommendation for a routine 2 dose varicella immunization Schedule. Pediatrics 2007;120:221-229.
14. Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. N Engl J Med 2007;356:1338-43.
15. Kimmel SR. Prevention of meningococcal disease. Am Fam Phy 2005;72:2049-2056.
16. Offit PA, Peter G. The Meningococcal vaccine public policy and individual choices. N Engl J Med 2003;349:2353-2356.
17. Jordan R, Connock M, Albon E. Universal vaccination of children against influenza: are there indirect benefits to the community? A systemic review of the evidence. Vaccine 2006;24:1047-1062.
18. http://www.cdc.gov/media/pres_rel/2010/r100224.htm. Erişim Tarihi: 15.07.1011.
19. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. JAMA 2007;294:813-819.
20. Stanley MA. Human papillomavirus vaccines. Rev Med Virol 2006;16:139-149.
21. Schaurer ME, Turtolero-Luna G, Adler Storthz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. Int J Gynecol Cancer 2005;15:727-746.

Aşı-Hastalık İlişkisi: Söylenti mi, Gerçek mi?

Metehan ÖZEN, Nurcan DOĞAN

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Isparta

“Sola dosis facit venenum”

“Bir maddeyi zehir yapan yalnızca onun dozudur”

Paracelsus

Geçtiğimiz yüzyılda pek çok konuda (ilaç, tetkikler, cerrahi teknikler, yoğun-bakım olanakları vb..) inanılmaz bir gelişme gösteren tıp biliminde en çok övgüyü yaygın aşılama programları hak etmektedir. Aşılar sayesinde dünya genelinde bazı hastalıklar ortadan kaldırılmış, bazıları ise insidansında önemli azalmalar kaydedilmiştir.¹

Günümüzde aşı övgülerinin yanı sıra, internet ortamında doktor ve akademisyenlerin de yer aldığı aşı karşıtı çok sayıda yazılar da dikkati çekmektedir. Yapılan bir araştırmada, abartılı ve yanlış haberlerle dolu olan bu kaynaklara ABD’de erişkinlerin %55’inin rağbet ettiği belirtilmektedir.² Günümüzde aşıların enflamatuvar bağırsak hastalıkları, otizm, bazı bağışıklık sistemi rahatsızlıkları ve nörolojik hastalıklara neden olduğuna dair kaygıların artması, aşı karşıtı hareketlerin de dünyada yaygınlaşmasına ve organize kuruluşlara dönüşmesine yol açmıştır.

Toplumda oluşan aşı karşıtı tavırlar ve sosyal baskı nedeniyle ABD 2001 yılından beri civa içeren aşıları uygulamadan kaldırmıştır. Bu uygulamayı yaparken yetkililer otizmle civa içeren aşılar arasında bir ilişki bulunmadığını, aşıların içinde bulunan civa dozunun ise toksik olmadığını belirtmiştir. Ancak bu söylentilerin ülkede aşılama oranını düşüreceği endişesiyle bu uygulamaya gidildiği belirtilmiştir.³ Ancak dünyada halen yılda yaklaşık 2,5 milyon çocuk aşı ile korunabilen hastalıklardan kaybedilmektedir.⁴ Bu nedenle DSÖ tarafından 2004 yılında yayımlanan konsensusta, civa içeren aşılarla genişletilmiş bağışıklama programına devam edilmesi önerilmektedir. Amerikan Pediatri Akademisi de aşıların içinde koruyucu amaçla kullanılan civanın sağlığa zarar vermeyeceği ve bu aşıların kullanımına devam edilmesi gerektiğini belirtmektedir.⁵

“Aşılamının zararlarıyla ilgili yüzlerce makale vardır ve bunlar toplumdan saklanmaktadır” diye başlayan bir meslektaşımızın yazısı. Bu meslektaşımızın yazısında belirtmediği ise aşılamının faydaları hatta mucizeleri üzerine ise yüz binlerce makalenin mevcut olduğudur. ABD’de yılda 30,000 kadar aşılama sonrası yan etki bil-

dirimi yapılmakta, söz konusu olumsuzlukların aşılama ile ilişkileri bilimsel verilerle irdelenerek gerçek durumun ortaya çıkartılmasına çalışılmaktadır⁽⁶⁾. Bir hekim meslek hayatı boyunca sürekli olarak kendisine fakülte de anlatılmayan veya klasik kitaplarda bulunmayan vakalarla karşılaşır ve her zaman karar verirken, uygulayacağı testlerin ve tedavinin yarar-zarar ilişkisini hesaplar ve hastası için hangisi daha iyiye bu seçeneği tercih eder. Aşılamının yarar-zarar ilişkisine de bakınca, pek çok kaynakta göreceğimiz üzere insanoğlunun yaşamına bu kadar doğrudan faydalı etkisi olan, ölümleri azaltan ve devletlerin gözünden bakınca bu kadar maliyet-etkin başka bir yöntem bulunmamaktadır.⁷

Aşıları suçlayan kampanyalarının, özellikle ebeveynlerin aşılarla kuşkuyla yaklaşmalarına yol açtığı ve aşılama oranlarını etkilediğini bilmekteyiz. Ailelerin %25’i aşıların çocuğun bağışıklık sistemini zayıflatığı düşüncesine sahiptir.⁸ Bu olumsuzluğun giderilmesi ve büyük oranda söylentilere dayanan haberlerin etkisini ortadan kaldırmak için aşılar konusundaki suçlamalara objektif biçimde yaklaşmak doğru olacaktır. Benzeri yayınlar yüzünden bazı Avrupa ülkelerinde aşılama oranları azalmış ve sonucunda hepimizin bildiği üzere bu sene Avrupa’da çok büyük bir kızamık salgını yaşanmıştır. 2011 yılı Mayıs ayı sonu itibarıyla 38 ülkeden 10 binden fazla kızamık vakası bildirilmiş ve büyük bir morbidite sebebi olmuştur.⁹

Aşılanmanın bağışıklık sistemini olumsuz biçimde etkilediği, yan etki görülme sıklığının kasıtlı olarak gizlendiği ve aşı politikalarının ticari kaygılar sonucu hazırlandığı gibi başlıklar altında toplayacağımız abartılı suçlamalar ön plana çıkmaktadır.¹⁰ Bazı sık duyulan görüşleri kısaca inceleyecek olursak;

Kuşku: Çocukları şu anda ülkemizde görülmeyen patojenlere karşı aşılama doğru değildir.

Gerçek: Bazı hastalıklar dünyanın özellikle gelişmiş ülkelerinde görülmemesine rağmen (çocuk felci ve difteri gibi) halen dünyanın çeşitli bölgelerinden vakalar bildirilmektedir. Günümüzde seyahat etmenin yaygınlaştığı ve kolaylaştığı bir dünyada, bu tip bulaşıcı hastalıklar aşısız toplumlarda çok çabuk yayılarak ciddi üzücü sonuçlara her an yol açabilir. Bir aşıyı takvimden kal-

dırmak için (çiçek örneğinde olduğu gibi) hastalığın tüm dünyadan eradike edilmesi gerekmektedir. Benzer bir tabloyu, kızamık aşısı yaptırmak istemeyen Avrupa ülkeleri yüzünden 2011 yılında Avrupa'da ortaya çıkan kızamık salgını ile tecrübe ettik.

Kuşku: Aşı olan hastaların hastalığa yakalanma riski daha yüksektir (özellikle grip aşısı için).

Gerçek: İnsan bağışıklık sisteminin aşırı kompleks bir sistem olması nedeniyle herhangi bir aşının %100 koruma sağlanması beklememektedir. Ayrıca pek çok serotipi olan patojenlerin aşılarında sadece belirli suşlar (en sık görülenler) olduğu için koruyuculuk oranları daha düşüktür.

Kuşku: Aşıların belki de henüz bilmediğimiz ama uzun zaman sonra ortaya çıkacak çok ağır yan etkileri mevcuttur.

Gerçek: Aşıların yan etkileri olabilir ancak hastalığın kendisiyle karşılaştırıldığında çok daha seyrek ve hafif formdadır. Ayrıca İskandinav ülkelerinde yapılan araştırmalarda aşılardan bireylerin aşılamaayanlara göre koortlandığı çalışmalarda otizm, oto-immün hastalıklar vb. rahatsızlıkların 40 sene sonra bile insidansında artış tespit edilmemiştir.

Kuşku: Karma aşı (DBT) ve polio aşısı ani çocuk ölümüne (SIDS) sebep olmaktadır.

Gerçek: Şimdiye kadar yapılan post-mortem çalışmalarda ve diğer araştırmalarda, bu iddiayı kanıtlayacak bir sebep-sonuç ilişkisi gösterilememiştir. Gerçek olan, bu aşıların SIDS vakalarının sık görüldüğü yaş grubunda uygulandığıdır. Adları geçen 4 hastalık insanlık tarihinde milyonlarca bebeğin ölümüne sebep olmuştur ve maalesef halen dünyamızın bazı ülkelerinde görülmektedir.

Kuşku: Bir çocuğa her seferinde birden fazla antijen vermek, bağışıklık sistemine zarar vermekte ve immüno-lojik hastalık riskini artırmaktadır.

Gerçek: Çocuk hekimlerinin en sık duyduğu yakınmalardan biri olan bu soru aslında gerçekleri yansıtmamaktadır, çünkü insanlar her gün solunum veya enteral yolla çevreden pek çok antijenle (hatta yeni antijenle) karşılaşmaktadır. Aşıların içindeki antijen sayısı bir çocuğun günlük kreş hayatında karşılaştığından daha fazla değildir.

Kuşku: Çocuğun bağışıklık sisteminin aşılar yoluyla değil, doğal enfeksiyonlar yoluyla gelişmesinin daha doğru olacağı savı.

Gerçek: Evet, biz hekimler de aynısını kendimiz ve çocuklarımız için istemekteyiz. Bu yüzden, yüzlerce patojenin arasında sadece ölümcül veya ağır sekelle seyreden bazı patojenlere karşı aşı uygulamaktayız. Artık difteri, çocuk felci vb. aşısı uygulanan patojenlerden dolayı çocuklarımızı kaybetmemekteyiz.

Tıbbi araştırmalar göstermektedir ki, aşılamaaya bağlanan yan etkilerin, özellikle de ciddi yan etkilerin, çok az bir kısmının aşı veya aşılama ile doğrudan ilgili olduğu

ortaya çıkmaktadır. Tıp tarihi dikkatle incelendiğinde, bu gibi kuşkulara yol açan bazı olumsuzluklar tabii ki mevcuttur. Ama unutulmamalıdır ki, tıbbi bilgiler her geçen gün büyük bir hızla ilerlemekte ve geçmişteki deneyimlerden gerekli bilgileri çıkartarak insan sağlığına büyük hizmet vermektedir. Geçtiğimiz yüzyıl içerisinde ortalama insan ömrü yaklaşık 35 yıl artarak 45'ten 80 yaş ortalamasına kavuşmuştur. Bu artış devam ederse, 2010 yılında doğan bir bebeğin ortalama 90 yıl yaşayacağı öngörülmektedir.

Aşıların Yan Etkileri

BCG Aşısı

BCG aşısı 70 yıldan uzun süredir milyonlarca kişiye uygulanmıştır. Uygulama tekniklerinin doğru yapılmasıyla komplikasyonları nadir olarak görülmektedir. Bu nedenle BCG aşısı tecrübeli personel tarafından yapılmalıdır. BCG aşısı yapılmış olup skar gelişmeyen kişiler tüberkülin deri testi negatifse tekrar aşılanmalıdır. Malinitelerde, kortikosteroid kullananlarda, gebelerde, immünsüpresif hastalarda ve sepsiste uygulanması kontrendikedir. BCG aşısına bağlı komplikasyonlar enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan olarak iki grupta incelenebilir. Lokal reaksiyonlar 0,1-0,5/1000 oranında görülürken sistemik yan etkiler 1/1.000.000'den daha az görülmektedir. Uluslararası yayınlarda, 1977'den bu yana yaklaşık 10.371yan etki bildirilmiştir. Bu yan etkilerin %70,8'i anormal primer kompleks, aşı yapılan yerde lokal yara ve süppüratif lenfadenittir. Enfeksiyöz komplikasyonlar ise ülser, cilt altı abse, lenfadenit, osteitis, nekrotik lezyondur. Diğer komplikasyonlar ise lokalize veya yaygın ölümcül olmayan persistan BCG enfeksiyonu (%10,5), ölümcül yaygın BCG enfeksiyonu (%0,3) ve 'post BCG sendromu' olup keloid skar ön plandadır (%18,2).¹¹ Aşıya bağlı yaygın enfeksiyon, altta yatan bir immün yetmezliği olmayan kişilerde son derece nadirdir. Lenfadenopati genellikle aşı yapılan bölgedeki lenf drenajının olduğu aksiler bölgede görülür. Süppüratif olmayan lenf nodları genellikle kendiliğinden iyileşir. Enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar ise genellikle hipersensivite reaksiyonlarına bağlı görülmekte olup başlıca eritema nodosum ve fliktenli konjoktivittir. Lokal hipersensivite reaksiyonları aşılamaadan sonra birkaç gün sürebilir. Genellikle tüberkülin deri testi pozitif olup tekrar aşılanan kişilerde görülür. Aşıya bağlı pnömoni, granulomatöz hepatit, artralji %0,7 oranında bildirilmiştir.¹² Keloid skar oluşumu yaygın görülen geç enfeksiyöz olmayan komplikasyon olup genellikle aşının deltooid kasa yapılması nedeniyle görülmektedir. Genellikle kendiliğinden geriler fakat bazen enfekte olabilir. Tedavisinde topikal kortikosteroidler kullanılabilir.

Hepatit-B Aşısı

Hepatit B aşısı 1982 yılından bu yana milyarlarca kişiye uygulanmış güvenli bir aşıdır. Hepatit B aşısının uygulanmasından 2-3 ay sonra multiple sklerozu tetiklediği veya demiyelinizan hastalıklara yol açtığına dair çeşitli

yayınların olması aşının güvenliği ile ilgili endişelere yol açmıştır. Aşıya bağlı bu tür yan etkiler oldukça az görülmektedir. Yapılan bir çalışmada 850.000 aşılanan kişiden 10 kişide Bell's paralizi, 9 kişide Gullian- Barre Sendromu, 5 kişide lomber radikülopati, 3 kişide brakial pleksus zedelenmesi, 5 kişide optik nörit, 4 kişide transvers myelit geliştiği görülmüştür.¹³ Çeşitli vaka sunumları olarak, çok nadir görülen klinik tablolar bildirilmiştir; eritema nodozum, aşından 8 ay sonra vertigo ve diplopi, aşından 10 gün sonra multiple skleroz.¹⁴⁻¹⁶ Ayrıca aşıya bağlı görme kaybı, vaskülit, ezinofili, romatoid artrit, reaktif artrit ve Reiter Sendromu da bildirilmiştir.^{17,18} Nörolojik yan etkilere aşı içerisinde bulunan antibakteriyel özelliği nedeniyle kullanılan tiomersalin yol açtığı düşünülmüş fakat bilimsel olarak ispatlanamamıştır. Tiomersal içermeyen aşı çalışmaları ile bu tür komplikasyonların azalması beklenmektedir. Yaklaşık 350 milyondan fazla kişi kronik Hepatit B taşıyıcısı olup yılda 1 milyondan fazla kişi Hepatit B virüsünün neden olduğu siroz ve karaciğer kanseri nedeniyle ölmektedir. Aşının sağladığı yararlar düşünüldüğünde bu tür nadir görülen yan etkiler göz ardı edilip toplum aşılması sağlanmalıdır.

Suçiçeği Aşısı

Suçiçeği aşısı güvenli ve oldukça etkili bir aşıdır. Aşıya bağlı yan etkilerin bir kısmı tedavi edilebilir. Bazı yan etkiler ise nadir olarak görülür ve hayatı tehdit edici olabilir.¹⁹ Aşıya bağlı maküler, veziküler, püstüler, ürtikeryal cilt lezyonları, bakteriyel enfeksiyon, inokülasyona bağlı suçiçeği keratiti, konjenital suçiçeği, diseminasyon, aşı sonrası ensefalit, akut serebellar ataksi, Reye sendromu, hepatit, myoperikardit, pnömoni, hemolitik anemi, artrit, osteomyelit, trombositopeni göreceli olarak sık görülen komplikasyonlardır.²⁰ En sık görülen yan etki aşı yerinde kızarıklık, hassasiyet ve oluşan suçiçeği benzeri cilt lezyonlarıdır. Bir yaşın altındaki çocuklarda 400/1.000.000 oranında görülür. Özellikle ilk aşılama sonrası oldukça sık görülür. Aşı içeriğindeki maddelere karşı hipersensitivite ile ilişkilidir. Cilt lezyonları çoğunlukla aşılama sonrası 1-2 hafta sonra görülür ve genellikle kendiliğinden geriler. Aşılama sonrası bölgede *S. aureus* ve A grubu beta hemolitik streptokoklara bağlı bakteriyel enfeksiyonlar görülebilir. İmmünsüpresif kişilerde bakteriyel enfeksiyonlara bağlı doku nekrozu oluşabilir. Bu lezyonlara bakteriyel lenfanjit ve bölgesel lenfadenit de eşlik edebilir. Aşı komplikasyonları, hastalığı doğal olarak geçirenlere nazaran oldukça azdır ve daha selim seyirlidir. Aşı içeriğinde neomisin ve jelatin bulunmaktadır. Neomisine bağlı anafilaktik reaksiyon çok nadiren görülebilir.

Hepatit A Aşısı

Hepatit A aşısının yan etkileri hafiftir. Aşıya bağlı enjeksiyon bölgesinde ağrı, ısı artışı, endurasyon ve baş ağrısı gibi hafif yan etkiler görülebilir. Aşı ile ilişkili ciddi yan etki bildirilmemiştir. Aşı içeriğinde bulunan maddelere karşı duyarlılığı olan kişilere önerilmemektedir.²¹

Difteri-Boğmaca-Tetanoz (DBT) Aşısı

Difteri-Boğmaca-Tetanoz aşısı 1940'lı yıllarda uygulanmaya başlanmıştır. Günümüzde ise aselüler boğmaca aşısını içeren Difteri, aselüler Boğmaca ve Tetanoz (DTaP) aşısı uygulanmaktadır. DTaP aşısı en az DTP kadar etkili ve DTP'ye göre daha az yan etkiye sahiptir. Aşıya bağlı nadiren alerjik reaksiyon görülebilir. Aşının yapıldığı bölgede ağrı, kızarıklık, birkaç hafta süren şişlik oluşabilir. Bölgeye uygulanan soğuk uygulama faydalı olabilir. Bazen aşının 4. veya 5. dozunda kol ve bacakta yaygın şişlik gelişebilir. Bu yan etkiyi azaltmak için tekrarlayan dozları da aynı marka aşı ile yapılmalıdır. Aşıya bağlı hafif ateş, huzursuzluk, uyuşukluk, iştahsızlık görülebilir. Ateş aşından 24 saat sonra beklenir. Ateşe bağlı konvülsiyon gelişebilir, önlemek için asetaminofen verilip ılık uygulama yapılmalı ve aspirin verilmemelidir. İki yaş altındaki çocuklarda aşından 48 saat sonra aşının boğmaca komponentine bağlı hipotonik-hiporesponsif atak görülebilir. Genellikle ateş ve irritabilite ile başlar, ardından solukluk, gevşeklik ve tepkisizlik gelişir. Hastanın solunumu yüzeyleşip periferik dolaşımı bozulur ve yaklaşık 6 saat sürebilir. Atak korkutucu olmasına rağmen hastalar genellikle normale dönerler.

Aselüler boğmaca aşısına geçildiğinden beri DBT aşısına bağlı endişe verici yan etkiler çok daha az görülmektedir. Aşının boğmaca komponentine bağlı otizm, öğrenme güçlüğü, ensefalopati gibi nörolojik yan etkiler görüldüğü öne sürülmektedir fakat yapılan çalışmalar sonucu boğmaca aşısı ile nörolojik problemler arasında ilişki bulunamamıştır.²²

Rotavirüs Aşısı

Rotavirus, tüm dünyada bebek ve küçük çocuklarda görülen gastroenteritlerin en önde gelen nedenidir. Rotavirüs gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda yılda yaklaşık 500.000-800.000 ölüme neden olmaktadır. Amerika'da yılda yaklaşık 55.000 kişinin hastanede yatarak tedavi görmesine neden olmaktadır.^{23,24} Rotavirüs aşısı Amerika'da ilk kez 1998 yılında oral yoldan uygulanmaya başlanmış fakat invajinasyon riskinde artış olduğu görülmesi üzerine piyasadan geri çekilmiştir. Yapılan yeni aşı çalışmaları sonucu monovalan (Rotarix) ve pentavalan (RotaTeq) rotavirüs aşısı geliştirilmiştir. Yeni aşılar piyasaya sürüldükten sonra yapılan araştırmalar rotavirüs aşısının invajinasyon ile herhangi bir ilişkisi olmadığını göstermiştir. Aşılama sonrası ilk hafta içinde iştahsızlık, ateş, irritabilite, kusma, öksürük, burun akıntısı görülebilir.²⁵

Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (KKK) Aşısı

KKK aşısı diğer aşılarla kombine halde uygulandığında yan etkilerinde artış saptanmamış ayrıca yüksek oranda serokonversiyon sağlanmıştır. KKK aşısı yumurta, jelatin ve neomisin alerjisi olanlarda anafilaktik reaksiyonlara yol açabilir. Alerji öyküsü olan hastalara KKK aşısı doktor gözetiminde yapılmalıdır. Enjeksiyon yerinde kızarıklık, ürtikeryal döküntü 1/20 oranında ve ateş 1/5 oranında görülebilir. Nadiren tükürük bezlerinde şişlik görülebi-

lır. Aşıya bağlı trombositopeni vakaları da bildirilmiştir. Kızamık aşısının yaygın olarak kullanılmasından sonra SSPE görülme sıklığı belirgin olarak azalmıştır. Aşı sonrası ensefalit veya ensefalopati görülmesi çok nadir olup bir milyon dozda bir olarak bildirilmiştir.

Kızamıkçık aşısı sonrası yaklaşık %10 vakada lenfadenopati, geçici artrit ve artralji görülebilir. Nadiren karpal tünel sendromu, Horner sendromu, optik nörit, transvers myelit, GBS olguları bildirilmiştir. Kızamıkçık aşısının hücrel immüniteyi geçici olarak baskıladığı ve PPD testinin negatifleşmesine yol açtığı gösterilmiştir.

Kabakulak aşısından sonra ateş, parotit, döküntü, kaşıntı ve purpura şeklinde geçici ve hafif reaksiyonlar tanımlanmıştır. Aşı sonrası ensefalit 1/400.000 oranında olup aşılammış populasyonda görülmesi beklenen ensefalit sıklığından daha yüksek oranda değildir. Aşıdan sonra görülen aseptik menenjit vakaları aşının içerdiği suş ile ilişkilendirilmiştir ancak yapılan takipler neticesinde 1992 yılından beri aşıya bağlı hiçbir aseptik menenjit vakası tespit edilememiştir. Nadiren aşı sonrası kalıcı epileptik bozukluğa yol açmayan febril konvulziyonlar olabileceği rapor edilmiştir. Aşı sonrası pankreas harabiyeti ve sonrasında gelişen diabetes mellitus arasında da bir ilişki bulunamamıştır.^{26,27,28}

Polio Aşısı

Poliomyelit akut bulaşıcı bir hastalık olup hastalığa neden olan 3 serotipi (tip 1-2-3) mevcuttur. Ayrıca canlı oral polio aşısının (OPV) neden olduğu aşı ilişkili parolitik polio da poliomyelit tablosuna neden olabilir. Poliovirüs sularla, yiyeceklerle veya enfekte kişinin sekresyonlarıyla doğrudan temas yoluyla genellikle fekal-oral yolla bulaşır. Poliovirüs enfekte olan kişilerin feçeslerinde haftalarca yaşayabilir.^{29,30}

İnaktif polio aşısı (IPV) streptomisin ve neomisin içerdiğinden dolayı nadiren alerjik reaksiyon gelişebilir. Bu antibiyotiklere karşı alerjisi olan kişiler aşılardan sonra bir süre izlenmelidir. OPV'ye bağlı nadiren paralizis bildirilmiş olup bu oran ilk dozda 750.000 dozda bir ve rapel uygulamalarda ise 2.400.000 dozda 1'dir. Ancak, IPV'ye bağlı böyle bir yan etki şimdiye kadar bildirilmemiştir. Poliovirüs aşı kampanyası sonrası Finlandiya'da Gullian Barre Sendromu'nda artış bildirilmiştir.^{31,32} Fakat yapılan çalışmalara aşı ile GBS arasında neden- sonuç ilişkisi bulunamamıştır.

1955-1963 yılları arasında aşının simian virüs 40 (SV40) ile kontamine olması sonrası mezotelyoma, osteosarkom, beyin tümörleri ve non-Hodking's lenfoma sıklığında artış bildirilmiştir. OPV aşısı bilinen tüm virüsler yönünden taranmaya başlanmış ve şimdiye kadar yaklaşık 200 milyondan fazla kişi poliovirüse karşı aşılammış olmasına rağmen bu kanserlerin sıklığında aynı oranda artış saptanmamıştır.

Meningokok Aşısı

Neisseria meningitidis polisakkarit kapsül yapısına göre 13 serotipe ayrılmaktadır.²⁹ Serogrupların dağılımı ve

önem sırası coğrafi bölge ve yaş gruplarıyla değişkenlik göstermekle birlikte, dünya genelinde invazif meningokok hastalığından başlıca beş önemli serogrup sorumludur: Serogrup A, B, C, Y ve W135. Polisakkarit meningokok aşısı ile gelişen yan etkiler genellikle hafiftir. Aşı uygulanan yerde ağrı ve kızarıklık gibi yan etkiler en sık görülen yakınmalardır ve aşılannanların %5-10'unda görülür.³³ Hafif ateş, baş ağrısı, halsizlik gibi sistemik tepkimeler aşı uygulanan çocukların %2-5'inde görülür. Aşı komponentlerine karşı ciddi alerjisi (anaflaktik reaksiyon) olanlara veya önceki dozdan sonra anaflaktik tepkime gelişenlere sonraki dozlarının uygulanması sakıncalıdır.

Tetralan konjüge meningokok aşısında, meningokok kapsüler antijeni difteri toksoidi ile konjüge edilmiştir. Polisakkarit aşıya göre daha yüksek ve uzun süreli immünite sağlar. Konjüge aşı uygulamasından sonra ilk birkaç gün içinde ateş, baş ağrısı, halsizlik, bulantı, kusma, ishal veya döküntü gibi aşı tepkimelerinden biri veya birkaçı görülebilir.³⁴ Aşı yan etkileri genellikle hafiftir. Bölgesel yan etkiler (ağrı, kızarıklık, sertlik) en sık görülen yakınmalardır ve aşılannanların %12-20'sinde görülür. Guillain-Barré sendromu gelişen olgular bildirilmiş ise de epidemiyolojik çalışmalar riskin artmadığını göstermiştir. CDC, rutin MCV4 aşılmasına aynen devam edilmesini önermiştir.³⁵ Aşı veya aşı bileşenlerine karşı ciddi alerjisi (anaflaktik reaksiyon) olanlara veya difteri/tetanoz toksoidine karşı ve latekse karşı anaflaktik tipte duyarlılığı olanlara aşı uygulanması sakıncalıdır.

Pnömonok Aşısı

Pnömonok (*Streptococcus pneumoniae*) gram-pozitif bir diplokoktur. Pnömonoklar bir çok enfeksiyon hastalığının en sık rastlanan etkenidir. Pnömonokların neden olduğu başlıca enfeksiyonlar pnömoni, bakteriyemi, menenjit, otitis media, sinüzit, osteomyelit, septik artrit, endokardit, peritonit, perikardit ve beyin abseleridir.

Pnömonok aşısı (PCV7) 2000 yılından itibaren üretilmekte olup hastaneye pnömoni ve menenjit nedeniyle yatışları ve orta kulak enfeksiyonu sıklığını ciddi oranda azaltmıştır. Aşılannan bölgede ağrı, şişlik, kızarıklık, ısı artışı gibi lokal reaksiyonlara neden olabilir. Nadiren aşıya bağlı alerjik reaksiyon görülebilir. Diğer aşılarla birlikte uygulandığında 48 saat içinde ateş görülebilir. Aşıya bağlı halsizlik, kusma, iştahsızlık görülebilir.³⁶

Haemophilus influenzae

Tip B (Hib) Aşısı

Hib aşısı yapılan vakalarda ilk 24 saat içinde kendiliğinden düzelebilen hassasiyet, endurasyon ve eritem gibi hafif yan etkiler görülebilir. Huzursuzluk ve ateş ise daha nadirdir. Konjüge olmayan Hib aşıları yapılan çocuklarda aşıdan sonraki ilk bir hafta içinde Hib hastalığı görüldüğü (1,62 vaka/100.000) bildirilmiştir. Konjüge aşı yapılanlarda ise aşıdan sonraki 1-2 hafta içinde Hib hastalığı riskinde bir artış ise saptanmamıştır. Konjüge Hib aşısının astım ve tip-1 diyabet gelişimine yol açtığı

na dair yayınlar olmasına rağmen yapılan çalışmalarla bu ilişki doğrulanmamıştır.³⁷

Sonuç olarak, Nietzsche'nin meşhur deyişindeki 'Seni öldürmeyen şey seni güçlendirir' ilkesini hatırlatarak, bir gerçeğin altını çizmek istiyorum. Tıp mesleğinde hiçbir tedavinin veya uygulamanın risksiz olmadığı, ancak aşıların yan etkileri ile doğal hastalıkların etkileri karşılaştırıldığında, yarar-zarar dengesinin "çok büyük oranda" aşı ve aşılama lehine olduğu unutulmamalıdır. Makalenin girişinde yer alan modern tıbbın ve toksikolojinin duayeni Paracelceus'un belirttiği gibi; yeryüzündeki bütün moleküller dozu aşıldığı takdirde zehire dönüşebilir. Aşılama öncesi hastalık oranları ile aşıya bağlı yan etkiler kıyaslandığında aşıların gerekliliği açık bir şekilde görülmektedir. Özellikle bebekölümlerini azaltan, bulaşıcı hastalıkların salgın yapmasını engelleyen, mortalitenin yanı sıra morbiditeyi de azaltan ve insanoğluna etkin ve ucuz koruma sağlayan aşılardan vazgeçmek mümkün değildir.

Kaynaklar

- Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination, "Vaccines", Plotkin S, Orenstein W, Offit P (eds), p.1-16, Saunders Elsevier, China, 2008.
- Davies P, Chapman S, Leask J. Antivaccination activists on the world wide web, Arch Dis Child 2002;87(1):22-25.
- Pickering LK, Baker J, Long SS, Mc Millan JA (eds). Active and Passive Immunization. Red Book:2006 Report of Committee on Infectious Diseases, 27th ed, Elk Grove Village,2006:4-98.
- http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_2010_eng.pdf. Erişim Tarihi: 21.09.2011.
- <http://www.aap.org/advocacy/releases/vaccinesafety.htm>. Erişim Tarihi: 01.09.2011.
- [http://wiki.medpedia.com/Vaccine_Adverse_Event_Reporting_System_\(VAERS\)](http://wiki.medpedia.com/Vaccine_Adverse_Event_Reporting_System_(VAERS)). Erişim Tarihi: 9.10.2011.
- Badur S. Aşı Karşıtı Gruplar ve Aşılarla Karşı Yapılan Haksız Suçlamalar. ANKEM Derg 2011; 25(Ek2): 82-86.
- Kimmel SR. Vaccine adverse events: separating myth from reality. Am Physician 2002;66:2113-20.
- http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/142176/WHO_EPI_Brief_May_2011e.pdf. Erişim Tarihi: 30.09.2011.
- Kata A. A postmodern Pandora's box: anti-vaccination misinformation on the internet, Vaccine 2010;28(7):1709-1716.
- Lotte A, Wasz- Höckert O, Poission N, et al. BCG complications. Advances in Tuberculosis Research 1984; 21: 107-193
- Leebeek FW, Ouwendijk RJ, Kolk AH, et al. Granulomatous hepatitis caused by bacillus Calmette- Guerin (BCG) infection after BCG bladder instillation Gut 1996;38:616-618
- Shaw FE Jr, Graham DJ, Guess HA, et al. Post marketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination. Experience of the first three years. AM J Epidemiol 1988;127:337-352
- Goolsby PL. Eritema nodosum after Recombivax HB hepatitis B vaccine. N Engl J Med 1989;321:1198-1199
- Anonymous. Hepatitis B vaccines: Reported reactions. World Health Organization Adverse Drug Reaction Bulletin. Aug 1990.
- Nadler JP. Multiple sclerosis and Hepatitis B vaccination (letter). Clin Infect Dis 1993;17:928-929
- Brezin A, Lautier- Frau M, Hamedani M, et al. Visual loss and eosinophilia after recombinant hepatitis B vaccine. Lancet 1993;342:563-564
- Vautier G, Carty JE. Acute seropositive rheumatoid arthritis occurring after hepatitis vaccinations. Br L Rheumatol 1994;33:991
- Kempe CH. Studies on smallpox and complications of smallpox vaccination. E. Mead Johnson Award address. Pediatrics 1960;26:176-189
- Vincent A, Fulginiti, Arthur Papier, J. Michael Lane, John M. Neff. Smallpox vaccination: A Review, Part II. Adverse Events. Clinical Infectious Diseases 2003;37:251-271
- Hepatitis A vaccines: WHO position paper. Weekly Epidemiological Record, 2000, 75:38-42
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommended immunization schedule for ages 0-6 years, United States, 2009.
- Kapikian AZ, Chanock RM. Rotaviruses. In: Fields BN, Knipe DM, Chanock RM, et al. Virology. 2nd ed. Vol 2. New York: Raven Press, 1990:1353-404
- Clarck HF, Offit PA. Rotavirus vaccines. In: Plotkin SA, Mortimer EA Jr, eds. Vaccines. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994:809-822
- Takala et al. Economic Evaluation of Rotavirus Vaccinations in Finland: Randomized, double-blind, Placebo- controlled Trials of Tetravalent Rhesus Rotavirus vaccine. Clinical Infectious Diseases 1998;27:272-282
- Demicheli V, Jefferson T, Rivetti A. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. Cochrane Database SYST Rev 2005;(4): CD004407.
- Patja A, Davidkin I, Kurki T. Series adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen year prospective follow up. Pediatric Infectious Disease 2000;19:1127-1134
- Patja A, Paunio M, Kinnunen E. Risk of Guillain Barre syndrome after measles-mumps-rubella vaccination. J. Pediatr 2001;138:250-254
- Polio disease - Questions and answers. Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/print.do?url=http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/polio/dis-faqs.htm>. Accessed Jan. 16, 2009.
- Modlin JF. Poliovirus vaccination. <http://www.uptodate.com/home/index.html>. Accessed Jan. 9, 2009.
- Hahn AF. Guillain-Barre syndrome. Lancet. 1998;352:635-641.
- Kinnunen E, Junttila O, Haukka J, et al. Nationwide oral poliovirus vaccination campaign and the incidence of Guillain-Barre syndrome. Am J Epidemiol. 1998;147:69-73.
- American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In: Pickering IK, editor. 2003 Red Book:Report of the Committee on Infectious Diseases, 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2003: 430-436.
- Bilukha OO, Rosenstein N. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2005; 54(RR-7): 1-21.
- CDC. Update: Guillain-Barre syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine-United States, June 2005-September 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006; 55: 1120-114.
- Poehling KA, Szilagyi PG, Crijalva CG, Martin SW, LaFleur B, Mitchel E, et al. Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics. April 4, 2007;119:707-715.
- Cengiz AB. Hemophilus influenzae tip B aşısı. Katkı Pediatri Dergisi 2006;28: 624-631

Konjuge Meningokok ve Pnömonokok Aşıları

Ener Çağrı DİNLEYİCİ

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Eskişehir

Kapsüllü bakteriler (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*) çocuklar ve erişkinlerde invaziv ve non-invaziv enfeksiyonların en sık nedenleri arasında yer almaktadır. Başlangıçta bu etkenlere yönelik polisakarit aşılar geliştirilmiş olup uzun süreden beri kullanılmaktadır. Ancak polisakarit aşuların antikor yanıtı 2 yaşından küçük çocuklarda düşük ve kısa sürelidir. Bunun yanında polisakarit aşuların taşıyıcılık üzerine etkisinin kısıtlı olması nedeni ile aşılınmayan bireylerde etkinlik (herd immünite) bulunmamaktadır. Polisakarit aşuların uygulanmasını takip eden yıllar içerisinde antikor yanıtı azalmakta ve tekrar doz uygulamalarında antikor yanıtı daha düşük (*hyporesponsiveness*) düzeyde olmaktadır.¹⁻³ Polisakarit aşuların bu dezavantajlarından dolayı konjuge aşuların geliştirilmesi yönünde çalışmalara başlanmıştır. İlk olarak *Haemophilus influenzae type B*'ye yönelik konjuge aşı geliştirilmiş ve aşının uygulamasını takip eden dönemde etken ile ilişkili hastalıkların sıklığında belirgin azalma sağlanmıştır.⁴ Konjuge pnömokok aşularının ilk jenerasyonu olan 7 değerlikli konjuge pnömokok aşısı (PCV7, Prevnar®, Pfizer®) 2000 yılından itibaren ABD'de kullanılmaya başlanmış ve özellikle ülkemiz de dahil olmak üzere gelişmiş ülkelerde yaygın kullanılmaya başlanmıştır. PCV7'den 10 yıl sonra, aşının kapsama oranı genişletilmiş, 10 değerlikli (PCV10, Synflorix®, GSK®) ve 13 değerlikli (PCV13, Prevnar 13®, Pfizer®) konjuge pnömokok aşuları kullanıma girmiştir. Monovalan konjuge meningokok C aşısı başta İngiltere olmak üzere birçok ülkede rutin aşı takviminde uygulanmaktadır. Dört serogrup içeren konjuge meningokok aşularının ilki difteri toksoidi ile meningokok A, C, Y ve W135 polisakaritlerinin konjuge edildiği aşı MenACWY-D'dir (Menactra®, Sanofi Pasteur®). 2010 yılında aynı kapsül antijenlerin CRM197 ile konjuge edilmesi ile elde edilen diğer aşı olan MenACWY-CRM ruhsat almıştır (Menveo®, Novartis®). 4 polisakaritin tetanus toksoidi ile konjuge edildiği meningokok aşısı (MenACWY-TT, GSK®) ve meningokok B polisakaritine yönelik aşı çalışmaları devam etmektedir. Prevnar®, Prevnar13®, Synflorix® ülkemizde ruhsatlı olup, Menactra® ve Menveo® ise ruhsat aşamasındadır.

Konjuge Meningokok Aşıları

Neisseria meningitidis, tüm dünyada çocuk ve erişkinlerde menenjit ve sepsisin en sık nedenleri arasında yer almaktadır. Meningokok enfeksiyonu; hızlı başlangıçlı seyreden, erken tanı ve tedavilerinin bulunduğu kişilerde bile ciddi sekillere ve erken dönemde ölümlere yol açabilen bir klinik tablodur. Erken dönem bulguları non-spesifik olup, birçok viral enfeksiyon ile benzerlikler göstermektedir. Meningokokal hastalıkların ölüm oranı ortalama olarak %10'dur, hastalık sonrası yaşayan kişilerde ise %11-19 oranında ciddi sekillere (sağırılık, konvülsiyonlar, ampütasyon, mental retardasyon) yol açmaktadır.⁵ Toplu yaşam alanları veya endemik bölgelere seyahat ciddi risk gruplarını oluşturmaktadır.⁵⁻⁶ Meningokok enfeksiyonları aşı ile engellenebilir hastalıklar arasında üst sıralarda yer almakta olup, tüm dünyada etkin ve güvenilir meningokok aşuları ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.⁷ Meningokokal hastalıklara neden olan 13 serogrup tanımlanmış olup en sık hastalık oluşturan serogruplar, A, B, C, Y, W135 ve X'tir. Serogruplar coğrafi bölgelere ve yaş gruplarına göre farklı dağılımlar göstermektedir.⁶⁻⁸ Ülkemizde Ceyhan ve ark.'nın⁹ yaptıkları çalışmada meningokok tüm yaş gruplarında menenjit olgularında en sık nedenler arasında saptanmıştır. Ülkemizde serogrup C ile oluşan hastalık tablosu görülmezken, serogrup B ve W135 en sık serogruplar arasında yer almaktadır. Serogrup A ve Y de aynı çalışmada etken olarak izole edilmiştir.⁹ Meningokokal hastalık riski en sık 5 yaşından küçük çocuklarda görülmekte olup, 2. pik adölesan döneminde görülmektedir.⁶ Epidemiyolojik ve yaşa bağlı meningokok serogruplarındaki değişimlerden dolayı ülkelerin meningokok aşısı tercihinde, ülkedeki meningokok seroepidemiolojisi temel ölçüt olmalıdır. Halen tüm meningokok serogruplarını kapsayan ve tüm coğrafi bölgelere uygun bir meningokok aşısı henüz yoktur.⁷

Konjuge meningokok aşularının immünojenitesinin değerlendirilmesi, primer aşılamaı takip eden 1. ayın sonunda serolojik tetkikler ile yapılmaktadır. Fonksiyonel anti meningokokal serogrup A, C, Y, W135 aktivitesi

(SBA), meningokokal polisakarit spesifik IgG, cut-off değerinin üzerinde antikor titresine ulaşan olgu yüzdesi kullanılmaktadır. Serokonversiyon, her antijen için SBA titrelerinin aşılama sonrasında >1:8 olması ve aşılama-yı takip eden 1. ayda SBA titrelerinin 4 kat yükselmesi olarak belirlenmiştir.¹⁰ Yeni geliştirilen konjuge aşılarda 2 yaşından büyük kişilerde polisakarit aşılarda 2 yaşından küçük çocuklarda ise konjuge meningokok C aşısı ile yapılmaktadır.

Meningokok enfeksiyonlarının en sık görüldüğü yaş gruplarından birinin 2 yaşından küçük çocuklar olup polisakarit aşılarda bu yaş grubunda etkisiz olması konjuge aşılarda geliştirilmesi çalışmalarını hızlandırmıştır. İlk olarak monovalan konjuge meningokok C aşısı geliştirilmiş, ABD ve birçok Avrupa ülkesinde rutin aşı takvimine girmiştir. İngiltere’de konjuge meningokok C aşısının rutin uygulamaya girmesini takip eden dönemde, meningokok enfeksiyonlarının sıklığında belirgin azalma sağlanmıştır. Meningokok C konjuge aşısı infant, çocuk, adölesan ve genç erişkinlerde immunojeniktir. Aşının rutin uygulamaya girdiği 1999 yılından günümüze serogrup replasmanına bağlı taşıyıcılık ya da hastalık bildirilmemiştir. İngiltere’de 1999 yılında tüm bebeklerde 2., 3. ve 4. aylarda aşılama ve catch-up kampanyası yapılmış, daha sonrasında büyük çocuk, adölesan ve 23 yaşına kadar olan genç erişkinlerde aşılama yapılmıştır. Aşının yaygın uygulamaya girmesi ile birlikte, taşıyıcılık oranlarında azalmaya paralel aşılama yapılmayan kişilerde hastalık sıklığında azalma (herd immünite) sağlanmıştır. Konjuge meningokok C aşısı uygulayan ülkelerde iki farklı yaklaşım tercih edilmektedir. İngiltere’de primer aşılama ile birlikte, tüm adölesanlara aşılama yapılırken, Hollanda ve Avustralya’da 12. ayda ilk doz, adölesan dönemde ise rapel doz uygulanmaktadır.⁸ Ülkemizde meningokok serogrup C ile ilişkili hastalık tablosu görülmediğinden monovalan konjuge meningokok C aşılarının ülkemizde kullanılması düşünülmemiştir. Bazı ülkelere en sık serogrup olan serogrup C ile *H. influenzae tip B* konjugasyonu olan aşı (Menitorix®, GSK®) rapel aşılama enjeksiyon dozunun azaltılması amacı ile tercih edilmektedir. Bu kombinasyona serogrup Y eklenmesi ile elde edilen aşının (Hib-MenCY-TT) immunojenik ve güvenilir olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.¹¹

Afrika’da menenjit kuşağı diye tanımlanan bölgede epidemik menenjitlere neden olan serogrup A, menenjit olgularının %10’da ölümle sonuçlanmaktadır. 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü ile PATH arasındaki işbirliği sonucunda, bu bölgede kullanılmak üzere konjuge meningokok A aşısı (MenAfriVac®) geliştirilmiştir. Aşı ilk olarak 2010 yılı Aralık ayında Burkina Faso’da, 2011 yılında ise Mali ve Nijer’de uygulamaya başlanmıştır. İlk hedef olarak 1-29 yaş arası 20 milyon kişinin aşılama ve aşının 22 ülkede daha uygulamaya sokulması şekildedir.¹² Bu yaklaşım ile hastalığın yaş grubunda etkinlik yanında, 10 yılda bir tekrarlayan epidemilerden de koruyuculuk sağlanması hedeflenmiştir. Aşılama sonrası, aşının hastalık ve taşıyıcılık etkinliği, Burkina Faso’ya ait geçmiş verileri ile karşılaştırma olanağı sağlayacaktır.¹³

MenACWY-D (Menactra®; Sanofi-Pasteur®)

MenACWY-D; 2005 yılında FDA tarafından onay almış ve aynı yıl meningokok enfeksiyonu için 11-12 yaş grubundaki tüm adölesanlara ve risk grubunda olan 2-55 yaş arasındaki kişilere uygulanması önerilmiştir.¹⁴ 0.5 ml tek doz aşı her bir serogruba 4 g içermekte (A, C, Y, W135) ve kapsül polisakaritleri 4.8g difteri toksoidine konjuge edilmiştir. Adjuvan ya da prezervatif içermektedir, intramuskuler uygulanmaktadır.¹⁵ Ülkemizde ruhsat aşamasındadır. Yapılan çalışmalarda MenACWY-D’nin 2-10 yaş arası çocuklarda, adölesanlarda ve erişkinlerde etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir.¹⁵ 2007 yılı Ekim ayında 2-10 yaş arasındaki çocuklara invaziv hastalık riskinin arttığı durumlarda MenACWY-D yapılması önerilmiştir.¹⁶ FDA 2011 yılında MenACWY-D için 9 aylıktan itibaren uygulamaya onay vermiştir. Bu onay ile birlikte, meningokok enfeksiyonlarının en sık görüldüğü küçük çocuklar için aşılama olanağı olmuş, aynı zamanda konjuge aşılarda tercih edilme nedeni olan 2 yaşından önce kullanma ve taşıyıcılıktan korunma konusunda avantaj sağlanmıştır. Aşı, 9. ayda uygulandığında üç ay sonrasında 2. doz uygulaması önerilmektedir. 9. aydan itibaren aşının uygulanması ile ilgili 3700 çocuk içeren 4 klinik çalışma yapılmış, aşının iyi tolere edildiği gösterilmiştir.¹⁷

Adölesanlarda yapılan çalışmalarda MenACWY-D sonrasında antikor titrelerinin aşılama yapılmayan adölesanlara göre yüksek olduğu saptanmıştır ve rapel doz MenACWY-D yapılan olgularda antikor yanıtının iyi olduğu, serogrup A dışındaki serogruba ilk kez aşı uygulanan kişilere göre daha yüksek yanıt olduğu görülmüştür.^{14,18} MenACWY-D ile ilgili çocuklarda yapılan çalışmalarda antikor titrelerinin zaman içerisinde azaldığı, özellikle 2 yaşında tek doz aşılama olguların, yarısından fazlasının antikor düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir.¹⁹

MenACWY-D ile diğer Td aşılarının birlikte uygulanmasında etkinlik ve güvenilirlik açısından sorun bulunmamaktadır. MenACWY-D ile diğer adölesan dönemde uygulanan aşılarda ilgili (Hepatit A ve B, HPV gibi) henüz veri bulunmamaktadır. MenACWY-D yan etki profili yönünden güvenilir olduğu gösterilmiştir.¹⁵ Ateş ve lokal reaksiyonlar kabul edilebilir sınırdan olup, genelde polisakarit aşılara göre daha sık gözlenmiştir.¹⁴⁻²⁰ Aşının onaylanması ve ABD’de rutin kullanıma girmesini takip eden dönemdeki yan etki bildirimleri ruhsat öncesi dönemdeki sıklıkla benzerlikler göstermiştir. Ekim 2005 tarihinde aşı yan etki bildirim merkezi, MenACWY-D uygulanan kişilerde nadiren Guillain Barre sendromu olguları saptamışlardır (2005-2008 arasında 33 olgu saptanmıştır, genellikle aşılama sonrası 9-15. günde).¹⁵ Ancak yapılan değerlendirmelerde meningokokal hastalık riskinin aşı ile ilişkili olabilecek Guillain Barre sendromuna göre çok daha fazla olması nedeni ile CDC adölesanlarda rutin uygulamaya devam edilmesi gerektiği yönünde fikir bildirmiştir.²¹

ABD’de konjuge meningokok C aşısı ve Menactra® kullanımını takip eden dönemde invaziv meningokok enfeksiyonlarının sıklığında azalma gözlemlenmiştir.²²

siyonları sıklığında belirgin azalma olmuştur. Ancak, aşı uygulamalarına rağmen 18 yaş civarında görülen hastalık pikinin ise devam ettiği not edilmiştir. 2009 yılında 13-17 yaş arası adölesanların %53'ünün en az bir doz aşı olduğu dönemde serogrup C ve serogrup Y ilişkili hastalık 11-14 yaş grubunda %74 azalırken, 15-18 yaş grubunda bu azalma %27 düzeyinde olmuştur. 2010 yılında CDC 12 aşılı kişide (beşinde meningokok enfeksiyonu için risk tanımlanmış) meningokok C ve Y enfeksiyonları bildirmiş, olguların ortalama yaşı 18 (16-22 yıl) ve aşılamanın üzerinden geçen zaman ise ortalama 3.2 yıl olarak saptanmıştır. Aşı etkinliğine yapılan değerlendirmede, 2010 yılında Menactra® için 5 yıllık sürede %78 olarak saptanmıştır, aşından sonraki ilk yıl için etkililik %91, 2. yıl ise %58 olarak saptanmıştır, adölesanlarda ve bazı risk gruplarında 5 yıl sonrasında tekrarlanması planlanmıştır. ABD'de henüz herd immüniteye dair veri henüz gözlenmemiştir.²²

MenACWY-CRM (Menveo, Novartis)

MenACWY-CRM (Menveo, Novartis), 10 g meningokok A intermediate oligosakarid zinciri ve 5g meningokok C, W135 ve Y oligosakaritlerinin non-toksik difteri proteini CRM₁₉₇'nin N terminaline ve lizin amino grubuna kovalan bağlanmasıyla elde edilmektedir.²³ Aliminyum adjuvanlı formda immunojenisite yönünden fark olmaması nedeni ile adjuvansız form MenACWY-CRM, 2010 yılı Şubat ayında FDA tarafından 11-55 yaş arasında tek doz uygulama için onaylanmıştır.²⁴ 2011 yılı Ocak ayında FDA Menveo'nun kullanım yaşı 2-55 yaş olarak düzenlenmiştir.²⁵

MenACWY-CRM ile 2.3.4. ay ve 2.4.6. aylarda yapılan çalışmalarda etkin serokonversiyon yanıtı alındığı gösterilmiştir (%93-97 ve %81-99).²⁶ 2. ve 4. ayda yapılan aşı şemasında C, Y ve W135 için yeterli antikor titresine ulaşan olgu yüzdesi %84-91 oranında iken, serogrup A için %60-66 düzeyindedir.²⁶ Adjuvan içermeyen formun 2. ve 4. ayda uygulanmasında ise serokonversiyon MenC için %86-93%, MenW-135 için %82-95, MenY için %74-91% olurken Men A için %50-57 oranında sağlanabilmiştir.²⁷ İlk doz uygulamasının 6. ayda yapılması ve 2. dozun 1 yaşında yapılması durumunda serokonversiyon MenA için %86, Men C, W135 ve Y için %100 olarak saptanmıştır.²⁸ 12-24 ay arası çocuklarda 2 doz aşısının uygulanması gereklidir ve iki doz aşı uygulaması sonrasında koruyucu antikor titresini %91-96 oranında sağlanabilmektedir.²⁹ 2-10 yaş arası çocuklarda tek doz MenACWY-CRM uygulaması sonrası olguların %82-95'inde aşılama 1 ay sonrasında yeterli koruyuculuk düzeyine ulaşılmıştır.³⁰ 11-18 yaş arası adölesanlarda tek doz adjuvansız MenACWY-CRM uygulamasının 4 serogrup için %75-96 oranında koruyuculuk sağladığı gösterilmiştir.³¹⁻³² Adölesanlarda aşılama sonrasında C, Y ve W135 için hSBA 1:8 olan olgu yüzdesi %77, %82, %93 düzeyinde olurken, Men A için bu oran %29 düzeyindedir.³¹ 12. ayda tek doz MenACWY-CRM uygulanan olgularda MenC için immunojenisite, tek doz MenC konjuge aşı uygulananlar ile benzer olduğu gösterilmiştir.²⁸ Adölesanlarda yapılan tüm çalışmalarda, Menveo'nun

tüm serogrurlara karşı kuvvetli antikor yanıtı sağladığı immunolojik göstergeler ile (hSBA GMT, hSBA titresini >4-8 olan olgu yüzdesi, antikor titresinde aşılama sonrası 1. ayda 4 kat artış gösteren olgu yüzdesi) saptanmıştır.

Mevcut 2 konjuge aşının (MenACWY-D ile MenACWY-CRM) karşılaştırılmasının yapıldığı adölesan çalışmasında MenACWY-CRM'in hSBA titresini 1:8 üzerinde olan olgu yüzdesinin Men A, Y ve W135 için daha yüksek olduğu saptanmıştır ancak bu bulgunun klinik koruyuculuk üzerinde etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir. Tek doz MenACWY-CRM uygulaması sonrası, 2-5 yaş grubunda ve 5-10 yaş grubunda, serogrup A, C, Y ve W135 için serolojik yanıtın MenACWY-D ile benzer olduğu gösterilmiştir. Yan etki sıklığı MenACWY-CRM ve MenACWY-D arasında benzer bulunmuştur. Erişkinlerde Menveo ve Menactra'nın karşılaştırıldığı çalışmalarda da her iki aşının immunojenisite ve reaktogenisitesinin benzer olduğu gösterilmiştir.³² MenACWY-CRM, çocukluk çağı aşı takviminde yer alan difteri, tetanoz, asellüler boğmaca, IPV, HiB, HepB ve bunların kombine formları, Tdap ile uygulanabilmektedir.^{26-27,32-34} CRM197'in taşıyıcı protein olarak kullanan diğer aşı olan PCV-7 ile birlikte uygulamada herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir.²⁶⁻²⁷ MenACWY-CRM uygulaması sonrası Tdap uygulaması ile yanıtta değişiklik olmazken, Tdap sonrası 1. ayda MenACWY-CRM uygulananlarda W135 yanıtında düşme olduğu gözlenmiştir.³³

MenACWY-CRM tüm yaş gruplarında yan etki profili yönünden iyi tolere edildiği gözlenmiştir. Enjeksiyon yerinde eritem ve ağrı en sık bildirilen yan etkilerdir. MenACWY-CRM ile Guillain Barre sendromu gelişimi bildirilmemiştir. Rapel doz uygulaması gerektiğinde, bir önceki dozda uygulanan aşının aynısının uygulanma zorunluluğu yoktur.³⁵ Bunun yanında MenACWY-CRM ile 55 yaşın üzerindeki kişilerde de güvenilir olduğu gösterilmiştir. Latin Amerika'da 65 yaşından büyük 2831 erişkinde yapılan çalışmada, aşının tüm serogrurlar için immün yanıt oluşturduğu gösterilmiştir.³⁶ Menveo®'nun uygulamaya girdiği ülkelerdeki etkinlik verileri henüz değerlendirmeye başlanmıştır.

MenACWY-TT (GlaxoSmithKline®)

MenACWY-TT, 4 meningokok serogrup içermekte (A, C, Y, W135), taşıyıcı protein olarak ise tetanus toksoidi kullanmaktadır. Aşı ile ilgili yapılan çalışmalarda adölesanlarda immünojenik ve güvenilir bulunmuştur. Ostergaard ve ark. (37) iki ayrı çalışmada MenACWY-TT'nin etkinlik ve güvenilirliğini erişkinlerde ve adölesanlarda çalışmışlardır. İlk çalışma 18-25 yaş arasında sağlıklı erişkinlerde Belçika'da, 2. çalışma ise 15-19 yaş arasındaki sağlıklı adölesanlarda Danimarka'da yapılmış ve aşının iyi tolere edildiği ve immünojenik olduğu gösterilmiştir. Ciddi yan etki bildirilmemiş olup, yan etki profili değerlendirildiğinde enjeksiyon yerinde ağrı en sık bulgu olarak saptanmıştır.³⁷ Knuf ve ark.³⁸ tek doz MenACWY-TT'nin 12-14. ayda tek doz ve 3-5 yaş arası çocuklarda tek doz uygulanmasının etkinliği değerlendirdikleri randomize kontrollü çalışmayı 2005-2006 yılları arasında Avus-

turya ve Almanya'da gerçekleştirmişlerdir. Çalışma grubunda aşının immünojenik olduğu, tüm serogruplarda %90'dan fazla serokonversiyon sağladığı gösterilmiştir.

MenACWY-TT ile adölesanlarda yapılan çalışmalarda, 12-14 yaş grubundaki olguların %97.6-100'ünde serokonversiyon sağlanmıştır.³⁸ Çalışmalarda MenACWY-TT iyi tolere edilmiş ve ciddi yan etki gözlenmemiştir. Enjeksiyon yerinde kızarıklık 12-14 ay grubunda en sık görülen yan etki olarak görülmüştür. İrritabilite bazı olgularda görülürken, ateş yalnızca bir olguda gözlenmiştir.³⁸ Aşının yapısında bulunan spacer teknolojisinin serogrup A ve C için avantaj sağladığı gösterilmiştir. Sonuç olarak TT konjuge aşı hem infant döneminde, hem erken çocukluk döneminde iyi tolere edilmiştir. TT konjuge aşı ile kontrol grubundaki aşılarla göre daha uzun süreli yanıt sağlandığı gösterilmiştir.³⁷⁻⁴⁰ MenACWY-TT ile ilgili onay süreci ve çalışmalar devam etmektedir.

Konjuge Meningokok Aşılıarı Uygulama Önerileri

ACIP, 11-18 yaş arasındaki tüm adölesanlara, 2-55 yaş arasında invaziv meningokok enfeksiyonları için risk grubundaki kişilere, bu yıl üniversiteye başlayan, 5 yıl veya daha önce polisakarit/konjuge meningokok aşısı olmuş kişilere 4 değerlikli (A, C, W, Y) konjuge meningokok aşısı yapılmasını önermektedir. Konjuge meningokok aşısının kullanımının 5. yılı ile birlikte antikor titrelerinde azalma olması nedeni ile adölesanlarda 16 yaşından itibaren 2. doz aşılama yapılması önerilmiştir. Bu nedenle ACIP, 11-12.yaşta ilk doz dört değerlikli konjuge meningokok aşısı yapılmasını (Menactra® ya da Menveo®), 16. yaşta ise rapel doz uygulamasını önermektedir. İlk doz uygulamasını 13-15 yaş arasında olan adölesanlarda 16-18 yaşta ikinci doz uygulaması önerilmektedir. 16 yaşından sonra ilk dozu olan kişilerde ise rapel doz önerilmemektedir. 21 yaşından büyük olan ve meningokok enfeksiyonu için tanımlanmış risk grubunda olmayanlara rutin meningokok aşısı önerilmemektedir. Terminal kompleman eksikliklerinde (C5-C9, properdin, Faktör H, Faktör D eksikliği) ve aspleni durumlarında 2 ay ara ile 2 doz meningokok aşısı yapılması, her 5 yılda bir ise rapel doz yapılması önerilmektedir. Tekrar doz 2-6 yaş arasındaki aşılamalar sonrasında 3 yıl içinde, 7 yaşından büyük çocuklarda 5 yılda bir uygulanmaktadır. 11-18 yaş arası HIV pozitif adölesanlarda da 2 ay ara ile 2 doz primer aşılama önerilmektedir. Meningokok laboratuvarlarında çalışanlarda, hacilerde ve Sahra Afrikası'na seyahat edenlerde tek doz aşı yapılması önerilmektedir.²² Ülkemizde konjuge meningokok aşısı bulunmamaktadır. Hacı ve ümre nedeni ile Suudi Arabistan'a gideceklere ve askerlere rutin 4 değerlikli polisakarit meningokok aşısı uygulanmaktadır (Mencevax®, GSK®).

Meningokok Serogrup B Aşılıarı

Serogrup B ilişkili meningokok hastalık tüm dünyada ciddi morbidite ve mortalite nedenidir ve halen dünyada küresel kullanıma uygun ruhsatlı bir meningokok B aşısı bulunmamaktadır. Meningokok B polisakarit aşısı ile il-

gili çalışmalar serogrup B'nin kapsülündeki α 2-8-linked polisialik asit ile fetal beyin hücrelerinin adezyon moleküllerinin benzer olması nedeni ile mümkün değildir ve aynı zamanda kapsül zayıf immünojeniktir. 2008 yılında Novartis tarafından infant ve adölesanlarda, rekombinant konjuge meningokok B aşılıarı (rMenB) ile ilgili çalışmalara başlanmıştır. 150 infanta 2, 4 ve 6 aylarda rMenB uygulanan Faz II çalışmasında, aşının immünojenik olduğu 3 ayrı referans suşa yönelik SBA titesi >4 olan olgu yüzdesinin %89, %96 ve %85 olduğu ve 12. ayda uygulanan rapel doz ile antikor yanıtının %98-100 düzeyine ulaştığı gösterilmiştir. Rekombinant meningokok antijenine, dış membran veziküllerinin eklenmesi ile birlikte porA antijeni dış membran veziküllerini de içereceğinden aşı adayının kapsama oranında belirgin bir yükselme sağlanacaktır. rMenB ile ilgili çalışmalar Faz III aşamasın geçmiş ve onay aşamasına gelmiştir. Wyeth tarafından geliştirilen faktör H bağlayıcı protein ile iki protein varyantı içeren aşı (rLP2086) ile erişkinlerde yapılan çalışmalarda aşının güvenilir olduğu ve olguların %87'sinde 5 antijene antikor yanıtı sağladığı gösterilmiştir. Aşılı kişilerden alınan serum örneklerinin invaziv meningokok enfeksiyonu izolatlarının büyük bölümünü öldürdüğü gösterilmiştir. Reverse vaccinology çalışmaları ile küresel kullanıma uygun ve serogrup B dışında diğer tüm meningokok serogruplarına da etkili olabilecek bir aşı için antijen adaylarının belirlenmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir.⁴¹

Konjuge Pnömokok Aşılıarı

Pnömokok enfeksiyonları tüm dünyada 5 yaş altı çocuklarda en önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Pnömokok enfeksiyonlarına bağlı morbidite ve mortalitenin önlenmesinde en önemli yöntem çocuklarda pnömokok aşısının uygulanmasıdır.⁴² Konjuge pnömokok aşılıarının ilk temsilcisi olan PCV-7 gelişmiş ülkelerde en sık invaziv hastalık etkeni olan yedi *S. pneumoniae* serotipini içermektedir ve bağlayıcı protein olarak non-toksik difteri proteini olan CRM197 bulunmaktadır. 3 doz PCV7 uygulamasının tüm aşı serotiplerine karşı %82-100 oranında antikor yanıtı sağladığı, 12. ayda uygulanan rapel doz ile antikor yanıtının pekiştirildiği, diğer tüm çocukluk çağı aşılıarı ile birlikte güvenle uygulanabildiği gösterilmiştir. 2000'li yılların başından itibaren PCV7'nin aşı takvimine girmesi ile birlikte, aşı serotiplerine bağlı invaziv pnömokok enfeksiyonlarında hızlı bir azalma, bunu takip eden dönemde de aşı yapılmayan ancak pnömokok enfeksiyonları için duyarlı yaş gruplarında invaziv pnömokok enfeksiyonlarında azalma gözlenmiştir. Aşının yaygın kullanıma girmesini takiben, tüm dünyadan aşıya bağlı menenjit, pnömoni, otit ve ilişkili komplikasyonlarında, nazofaringeal taşıyıcılıkta ve çoğul antibiyotik dirençli pnömokok suşlarında azalma olduğunu gösteren çalışmalar yayımlanmıştır. PCV-7; 2000 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde ulusal aşı takvimine dahil edilmiş olup, sonrasında da ülkemizde dahil olmak üzere birçok ülke aşı takvimine alınmıştır.⁴³

PCV-7 yaygın kullanımı ve ülkelerin epidemiyolojik verilerinin yakın takibi ile birlikte coğrafi bölgeler arasındaki serotip dağılımındaki belirgin farklılıkların gözlenmesi (bazı bölgelerde serotip 1 ve 5 sıklığının yüksek olması); PCV-7 öncesi ve sonrası dönemde bazı serotiplere bağlı enfeksiyonlarda ve antibiyotik direncinde artış olması (serotip 19A) araştırmacıları yeni aşı çalışmalarına yönlendirmiştir.⁴³ Bu amaçla üzerinde çalışılan 10 değerlikli konjuge pnömokok aşısı (PHiD-CV) 2009 yılı Ocak ayında European Medicine Agency (EMA) tarafından onaylanmış ve ülkemizde dahil olmak üzere birçok ülkede ruhsat almıştır.⁴⁴ 13 değerlikli konjuge pnömokok aşısı (PCV-13) ise Food and Drug Administration (FDA) tarafından 2009 yılında onay almıştır ve 2011 yılından itibaren ülkemizde de rutin aşı şemasına girmiştir.⁴⁵

10-Değerlikli Konjuge Pnökokok Aşısı (Phid-Cv, Synflorix, Gsk®)

Protein D konjuge pnömokok aşısı ile ilgili ilk çalışmalar 11-değerlikli konjuge pnömokok aşısı ile başlamıştır (11-Pn-PD).⁴⁶ 11-Pn-PD etkinliği Prymula ve ark.⁴⁶ tarafından Çek Cumhuriyeti ve Slovakya’da yürütülen randomize kontrollü çalışmada klinik bulgu veren otitis media ataklarında %33.6, kültür ile doğrulanmış bakteriyel otitis media ataklarında %42.1, kültür ile doğrulanmış pnömokokal otit ataklarında %51.5, aşı ile ilişkili veya aşının çapraz koruyucu olduğu suşlara bağlı otit ataklarında %65.5 azalma olduğu saptanmıştır. Protein D ile ilişkili olarak aşının *H. influenzae*’ya bağlı otit ataklarında %35.3 olarak koruyucu olduğu saptanmıştır. POET çalışmasında elde edilen yüksek koruyuculuk rakamlarının aşıda taşıyıcı protein olarak kullanılan protein D’ye ile tiplendirilemeyen *H. influenzae* (non-typeable *Haemophilus influenzae*- NTHi) bağlı otitis media olgularında etkili olduğu düşünülmüştür.⁴⁶ POET çalışmasında uygulanan 11-Pn-PD aşısı içerdiği serotip 3 için immünojenik olmakla birlikte, serotip 3’e bağlı otit olgularında koruyucu olduğunun gösterilememesi nedeniyle aşı bileşeninden çıkarılmış ve araştırmalar 10- değerlikli konjuge pnömokok aşısı (PHiD-CV) olarak devam etmiştir. PHiD-CV (Synflorix), PCV-7 içerisindeki serotiplere (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) ek olarak serotip 1, 5, ve 7F içermektedir. Aşı içerisindeki 8 serotipin her biri taşıyıcı protein olarak nontypeable *Haemophilus influenzae* D Proteinine bağlıdır. Geriye kalan 2 serotipten serotip 18 C tetanoz toksoidine, serotip 19F’te difteri toksoidine taşıyıcı protein olarak bağlanmıştır.⁴⁴ Protein D 42kDa ağırlığında tüm *H. influenzae* tiplerinde bulunan bir yüzey protein olup, NTHi için glycerophosphodiester phosphodiesteraz aktivitesini uyaran bir virülans faktördür.⁴⁷

Vesikari ve ark.⁴⁸ randomize kontrollü çalışmalarında 1650 çocuğa 2., 3., ve 4. ayda PHiD-CV veya PCV-7 uygulamışlar ve kafa-kafaya değerlendirmede PHiD-CV, PCV-7 ile ortak 5 serotipte “non-inferiority” kriterini sağladığı gösterilmiştir. Primer aşılama sonrası antikorların geometrik ortalamaları (GMC) karşılaştırıldığında ortak 7 serotip için PHiD-CV’nin PCV-7’ye göre tüm ortak serotiplerde düşük olduğu saptanmıştır ancak OPA titreleri yönünden yapılan karşılaştırmada her iki aşı

için benzer sonuçlar elde edilmiştir. 10 değerlikli aşıda bulunan serotip 1, 5, ve 7F’e yönelik serokonversiyon %97-99 düzeyindedir. Rapel doz öncesi bu oranlarda düşme olmakla birlikte rapel doz sonrası ek serotiplere ait antikor yanıtında belirgin artış olduğu gözlenmiştir (%85-95.5). Daha önceden PCV-7 ile aşılanmış çocuklarda, PHiD-CV rapeli sonrası serotip 1 ve 5’e OPA yanıtı düşük olurken, serotip 7F için belirgin OPA yanıtı sağlanmıştır.⁴⁸

Bermal et al.⁴⁹ Filipinlerde 6., 10., 14 haftada 3 kez aşılanan sağlıklı infantlarda PHiD-CV ve PCV-7 etkinliğini araştırmak üzere planladıkları çalışmada, PHiD-CV’nin ortak serotipler için immünojenik olduğu ve “non-inferiority” kriterini sağladığı, ek serotipler için ise immünojenik olduğunu göstermişlerdir. Filipinler’de, aşı sonrası yeterli antikor titresine ulaşan çocuk sayısı Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalara göre belirgin yüksek olarak saptanmıştır. Bermal ve ark.⁴⁹ PHiD-CV etkinliğini aşı içerisinde yer almayan serotip 6A ve 19A içinde araştırmışlar ve çalışma sonucunda serotip 19A için eşik değerin üzerinde antikor yanıtı oluşturan hasta yüzdesinin PHiD-CV grubunda PCV-7’e göre yüksek olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada Bermal ve ark.,⁴⁹ Polonya’da 285 çocukta 2., 4. ve 6. ayda uygulanana primer aşılama sonrası PHiD-CV ve PCV-7 etkinliğine bakmışlar ve çalışma sonucunda Vesikari ve ark.⁴⁸ çalışmasına benzer sonuçlar saptanmıştır. Polonya çalışmasında, Filipinler çalışmasında olduğu gibi serotip 19A için antikor yanıtı oluşturan çocukların yüzdesinin PCV-7’e göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Wysocki ve ark.⁵⁰ PHiD-CV immünojenitesini diğer çocukluk çağı aşıları ile değerlendirdikleri çalışmalarında, primer aşılama sonrası OPA yanıtının ortak serotipler için benzer olduğu göstermişlerdir.⁵⁰

EMA, başlangıçta PHiD-CV ruhsatlandırması sırasında aşığı 6 hafta ile 2 yaş arasındaki çocuklarda 3 + 1 doz şeması ile uygulamasını önermiştir.⁵¹ EMA 2011 yılında PHiD-CV’nin 5 kullanımında üst yaş sınırı 5 yaş olarak belirlemiştir.⁵² Bununla birlikte İngiltere, İskandinav ülkeleri, ve İtalya gibi PCV-7’yi 2+1 doz şeması ile takvime alan ülkelerde olumlu sonuçlar bildirilmesi, PHiD-CV ile de 2+1 şemasında uygulama ile ilgili çalışmalar için yol gösterici olmuştur.⁴³ 2+1 şeması ile uygulanan PHiD-CV ile PCV-7 immünojenitesinin benzer düzeylerde olduğu gösterilmiştir.⁵³

PHiD-CV’nin diğer çocukluk çağı aşıları ile birlikte uygulanmasının etkin ve güvenilir olduğunu gösterilmiştir. Farklı kombinasyonlarda ve şemalarda uygulanan hepatit B, asellüler boğmaca, polio, tetanoz, difteri, meningokok C, HiB antijenlerinin PHiD-CV le birlikte uygulanmasının immünojenite üzerine olumsuz etkisi bulunmadığı gösterilmiştir. Taşıyıcı protein olarak kullanılan Protein D ile diğer çocukluk çağı aşılarındaki antijenler ile de olumsuz bir etkileşim saptanmamıştır.⁵⁴ Chevallier ve ark.⁵⁵ 4004 çocukta PHiD-CV ile PCV-7 için primer aşılama ve rapel aşılama sonrası yan etki yönünden fark saptamamışlardır. PHiD-CV ile yapılan maliyet-etkinlik analizi çalışmalarında aşının özellikle

otit etkinliği göz önüne alındığında maliyet-etkin olduğu gösterilmiştir.⁵⁶⁻⁵⁷

Sonuç olarak PHiD-CV ile ilgili yapılan çalışmalar aşının etkin ve güvenilir olduğu yönündedir. Güney Amerika'da yapılan ve aşının pnömonideki etkinliği ile ilgili COMPAS çalışmasının sonuçları, aşının tüm nedenlere bağlı pnömonilerde %20'den fazla azalma sağladığını göstermektedir.⁵⁸ Bu etkinin yanında aşının NTHi ilişkili hastalıklardan koruyuculuğu ile ilgili çalışmalar henüz sonuçlanmamıştır.⁵⁹ Sonuç olarak PHiD-CV özellikle PCV-7'ye ek serotipler –özellikle serotip 1 ve 5'in ciddi problem olduğu ülkelerde- ile pnömokok enfeksiyonların kontrolünde ciddi katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Aşı 2011 yılı içerisinde GAVI desteği ile Kenya'da ulusal aşı takvimine alınmıştır. Aşının rutin uygulamaya girdiği bölgelerdeki hastalık sürveyansı aşı etkinliği konusunda net fikir verecektir.

13-Değerlikli Konjuge Pnömonok Aşısı (Pcv-13)

13- değerlikli konjuge pnömokok aşısı (PCV-13, Pfizer®) PCV-7 ile aynı taşıyıcı proteini kullanmakta ve PCV-7 de bulunan serotiplere ilave olarak 6 ek serotip (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A) içermektedir.⁴⁵ PCV-13 ile ilgili ilk Faz-1 çalışmasında erişkinlerde polisakarit aşından daha immünojenik olduğu gösterilmiştir. PCV-13'ü sağlıklı infantlarda, 2.,4.,6. ve 12-15. aylarda uygulamış ve tüm serotipler için %92-100 serokonversiyon olduğunu göstermişlerdir. 12-15. aylarda uygulanan rapel doz sonrası immün yanıtın, rapel doz öncesine göre belirgin arttığını göstermişlerdir.⁴⁵

Grimprel ve ark.⁵⁹ Fransa'da PCV-13'ü 2., 3., 4. aylarda diğer rutin çocukluk çağı aşıları ile birlikte uyguladıkları çalışmalarında, PCV-13'ün tüm serotipler için yeterli antikor yanıtı oluşturduğunu saptamışlardır. Kieninger ve ark.,⁶⁰ Almanya'da 604 çocukta 2., 3., 4. ve 12-15. ayda uygulanan 4 doz PCV-13 ve PCV-7 etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında, ortak serotipler için antikor titreleri ve OPA yanıtı açısından PCV-13'ün PCV-7'e benzer olduğunu göstermişler, rapel doz sonrası antikor yanıtının yeterli düzeylere ulaştığını bildirmişlerdir. PCV-13'ün içerdiği ek 6 serotip için, fonksiyonel OPA yanıtının PCV-7'ye göre 10-100 kat yüksek olduğu saptanmıştır. Klinger ve arkadaşları⁶¹ İngiltere'de 2. ve 4. aylarında iki doz PCV-13 ve PCV-7 uygulanan 278 sağlıklı çocukta yürüttükleri çalışmalarında, PCV-13 İngiltere rutin aşı takviminde birlikte uygulandığı diğer çocukluk çağı aşıları ile immünojenik olarak saptanmıştır.⁶²

PCV-13 ile ilgili yapılan güvenlik çalışmaları sonucunda, PCV-13'ün çocuk ve erişkinlerde iyi tolere edildiği gözlenmiştir. Faz çalışmaları sırasında PCV-13 ile ilgili ciddi bir yan etki bildirimi olmamıştır. Yan etki profili yönünden PCV-7 ile yapılan karşılaştırmalı Faz III çalışmalarında ateş, lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu sıklığı açısından PCV-13 ile PCV-7'nin benzer olduğu gösterilmiştir. PCV-13 ile ilgili Faz 3 çalışmalarına göre PCV-13 ile diğer çocukluk çağı aşılarının güvenle yapılabileceğini, aşıların birlikte uygulanmasının hem PCV-13 hem

de beraber uygulanan aşıların immünojenisitesi üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir.⁶³

PCV-13 ile yapılan mevcut çalışma sonuçlarına göre PCV-13 çocuklarda immünojenik ve güvenilir olduğu görülmektedir. Son epidemiyolojik çalışmalara göre PCV-13 tüm dünyada invaziv enfeksiyonlara neden olan pnömokok serotiplerinin %90'dan fazlasını içermektedir. Alaska'da PCV13 uygulaması dünyada en erken başlayan bölge olup, bu bölgede 13 serotipe bağlı invaziv hastalık görülmemiştir.⁶⁴ Bunun yanında PCV13 ile erişkinlerde yapılan çalışmalarda aşının immünojenik ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. PCV-13'ün erişkinlerde ve yüksek risk grubundaki hastalarda etkili olacağı beklenmekte ve başta serotip 19A olmak üzere pnömokok ile ilişkili enfeksiyonlardan korunmada erişkin popülasyonda uygulanması hedeflenmektedir. Şu anda erişkinlerde toplum kaynaklı pnömoniden korunmada PCV-13'ün etkisinin değerlendirildiği bir çalışma devam etmektedir.⁶⁵

ABD'de ve ülkemizde dahil olmak üzere birçok PCV7 kullanan ülkede PCV13'e geçilmiştir. GAVI ve AMC desteği ile PCV13 Nikaragua'da da uygulanmaya başlanmıştır. 2011 yılı itibari ile ACIP, 2-59 ay arasındaki tüm çocuklara ve 60-71 ay arasında pnömokok enfeksiyonları için risk grubunda olan tüm çocuklara PCV13 uygulamasını önermiştir. Daha önceden PCV7 dozu almamış 2-59 ay arası çocuklarda, aşı 2.,4., 6., 12 ve 15. aylarda uygulama önerilmektedir. Rapel doz uygulaması 12-15. aylarda olup, genellikle, son primer dozdan en az 8 hafta sonra uygulanmalıdır.⁶⁶

Daha önceden PCV7 ya da PCV13 uygulanmamış sağlıklı 7-11 ay arası bebeklerde 3 doz aşı (ilk 2 doz 2 ay ara ile, 3. doz 12-15. aylarda), 12-23 ay arasında 2 doz PCV13 uygulaması, 24-59 ay arasında sağlıklı çocuklara tek doz PCV13, 24-71 ay arasında, altta yatan hastalığı olan çocuklarda 2 doz PCV13 yapılması önerilmektedir. 24. aydan küçük bebeklerde daha önceden en az 1 doz PCV7 yapılmış olan çocuklarda aşılamaya PCV13 ile devam edilmesi önerilmektedir. 14-59 ay arasında daha önceden 4 doz PCV7 yapılmış sağlıklı çocuklarda ve risk gruplarında tek doz PCV13 yapılması yeterli olacaktır. 6-18 yaş arasında invaziv pnömokok enfeksiyonları için risk grubunda olan çocuklara (aspleni, orak hücreli anemi, HIV, koklear implant, BOS kaçağı) daha önceden PCV7 ya da polisakarit aşı yapıp yapılmadığına bakılmaksızın tek doz PCV13 yapılması önerilmektedir. 2 yaşından büyük çocuklarda PCV13 şemasını tamamladıktan 8 hafta sonrasında 23 valan polisakarit pnömokok aşısı yapılması önerilmektedir.⁶⁶

Çocuklarda ve erişkinlerde yeni konjuge aşılar üzerine çalışmalar devam etmektedir. Bunların arasında çocukluk çağı Salmonella typhi ve Shigella dysenteriae type 1 enfeksiyonlarından koruyucu konjuge aşılar ile ilgili aşılar bulunmaktadır. Salmonella typhi'nin, rekombinant mutant Pseudomonas aeruginosa ekzoprotein A ile konjugasyonundan elde edilen Vi-rEPA aşısının çocuklarda etkili olduğu gösterilmiştir. Grup B streptokok konjuge aşısı ile, annelerin aşılanması ile yenidoğan dönemindeki enfeksiyon sıklığının azaltılabileceği düşünülmektedir.⁶⁷

Oral ve ya parenteral yoldan uygulanabilecek aşular için yeni konjugasyon proteinleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir. 15 serotip içeren pnömokok aşularını ile ilgili çalışmalar Faz II sonuçlarına gelinmiştir.⁴² Meningokok B aşısı ise ruhsat başvurusu aşamasına gelmiştir. Tüm dünyada mevcut durum, yeni aşuların geliştirilmesi yanında, mevcut aşuların hastalığın sık kullanıldığı bölgelere ulaştırılması, yaygın kullanılması ve başta çocuklar olmak üzere enfeksiyon hastalıkları ile ilişkili morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır.

Kaynaklar

- O'Brien KL, Santosham M. Potential impact of conjugate pneumococcal vaccines on pediatric pneumococcal diseases. *Am J Epidemiol*. 2004; 159: 634-644.
- O'Brien KL, Dagan R. The potential indirect effect of conjugate pneumococcal vaccines. *Vaccine*. 2003; 21: 1815-1825.
- Poolman J, Borrow R. Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2011; 10: 307-322.
- Morris SK, Moss WJ, Halsey N. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine use and effectiveness. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8: 435-443.
- Gardner P. Prevention of meningococcal disease. *New Engl J Med* 2006; 355: 1466-1473.
- Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. *Lancet* 2007; 369: 2196-2210.
- Khatami A, Pollard AJ. The epidemiology of meningococcal disease and the impact of vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2010; 9: 285-298.
- Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2009; 27 Suppl 2: B51-63.
- Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14:1089-1096.
- Balmer P, Borrow R. Serologic correlates of protection for evaluating the response to meningococcal vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2004; 3: 77-87.
- Nolan T, Lambert S, Robertson D, et al. A novel combined Haemophilus influenzae type b-Neisseria meningitidis serogroups C and Y-tetanus-toxoid conjugate vaccine is immunogenic and induces immune memory when co-administered with DTPa-HBV-IPV and conjugate pneumococcal vaccines in infants. *Vaccine*. 2007; 25: 8487-8499.
- Sow SO, Okoko BJ, Diallo A, et al. Immunogenicity and safety of a meningococcal A conjugate vaccine in Africans. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2293-2304.
- Kristiansen PA, Diomandé F, Wei SC, et al. Baseline meningococcal carriage in Burkina Faso before the introduction of a meningococcal serogroup A conjugate vaccine. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18:435-443.
- Bilukha OO, Rosenstein N; National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2005; 54: 1-21.
- Pace D, Pollard AJ, Messonier NE. Quadrivalent meningococcal conjugate vaccines. *Vaccine*. 2009; 27 Suppl 2: B30-41.
- Centers for Disease Control and Prevention. Report from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): decision not to recommend routine vaccination of all children aged 2-10 years with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MCV4). *MMWR* 2008; 57: 462-465.
- <http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm131170.pdf>
- Keyserling H, Papa T, Koranyi K, et al. Safety, immunogenicity, and immune memory of a novel meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine (MCV-4) in healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 907-913.
- Granoff DM, Morgan A, Welsch J. Immunogenicity of an investigational quadrivalent Neisseria meningitidis diphtheria toxoid conjugate vaccine in 2-year old children. *Vaccine* 2005; 23: 4307-4314.
- Pichichero M, Casey J, Blatter M, et al. Comparative trial of the safety and immunogenicity of quadrivalent (A, C, Y, W-135) meningococcal polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine versus quadrivalent polysaccharide vaccine in two- to ten-year-old children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 57-62.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine—United States, June 2005-September 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006; 55: 1120-1124.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines --- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 60: 72-76.
- Bardotti A, Averani G, Berti F, et al. Physicochemical characterisation of glycoconjugate vaccines for prevention of meningococcal diseases. *Vaccine* 2008; 26: 2284-96.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a meningococcal conjugate vaccine (Menveo) and guidance for use - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010; 59: 273.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a Meningococcal Conjugate Vaccine for Children Aged 2 Through 10 Years and Updated Booster Dose Guidance for Adolescents and Other Persons at Increased Risk for Meningococcal Disease Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 60: 1018-9.
- Snape MD, Perrett KP, Ford KJ, et al. Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 173-184.
- Perrett KP, Snape MD, Ford KJ, et al. Immunogenicity and immune memory of a nonadjuvanted quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 186-193.
- Halperin SA, Diaz-Mitoma F, Dull P, Anemona A, Ceddia F. Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine after one or two doses given to infants and toddlers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010; 29: 259-267.
- Vesikari T, Ceddia F, Karvonen A et al. Immune response and immunological memory induced by a novel meningococcal AC WY-CRM conjugate vaccine (MenACWY) in toddlers. 23rd Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious Diseases (ESPID). 2005.
- Black S, Klein NP, Shah J, Bedell L, Karsten A, Dull PM. Immunogenicity and tolerability of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in children 2-10 years of age. *Vaccine*. 2010; 28: 657-63.
- Jackson LA, Jacobson RM, Reisinger KS, Anemona A, Danzig LE, Dull PM. A randomized trial to determine the tolerability and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in healthy adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 86-91.
- Jackson LA, Baxter R, Reisinger K, Karsten A, Shah J, Bedell L, Dull PM; V59P13 Study Group. Phase III comparison of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine with the licensed meningococcal ACWY conjugate vaccine in adolescents. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: e1-10.
- Arguedas A, Soley C, Loaiza C, et al. Safety and immunogenicity of one dose of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, when administered to

- adolescents concomitantly or sequentially with Tdap and HPV vaccines. *Vaccine*. 2010; 28: 3171-3179.
34. Gasparini R, Conversano M, Bona G, Gabutti G, Anemona A, Dull PM, Ceddia F. Randomized trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, administered concomitantly with a combined tetanus, reduced diphtheria, and acellular pertussis vaccine in adolescents and young adults. *Clin Vaccine Immunol*. 2010; 17: 537-544
 35. Cooper B, DeTora L, Stoddard J. Menveo®: a novel quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine against serogroups A,C,W-135 and Y. *Expert Rev Vaccines*. 2011; 10: 21-33.
 36. Stambouliau D, Lopardo G, Lopez P et al. Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine, MenACWY-CRM, compared with licensed vaccines in adults in Latin America. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e868–e875.
 37. Ostergaard L, Lebacqz E, Poolman J, Maechler G, Boutriau D. Immunogenicity, reactogenicity and persistence of meningococcal A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid candidate conjugate (MenACWY-TT) vaccine formulations in adolescents aged 15-25 years. *Vaccine*. 2009; 27: 161-168.
 38. Knuf M, Kieninger-Baum D, Habermehl P, et al. A dose-range study assessing immunogenicity and safety of one dose of a new candidate meningococcal serogroups A, C, W-135, Y tetanus toxoid conjugate (MenACWY-TT) vaccine administered in the second year of life and in young children. *Vaccine*. 2010; 28: 744-753.
 39. Borja-Tabora C, Montalban C, Memish Z et al. Immunogenicity of one dose of an investigational meningococcal tetravalent tetanus-toxoid conjugate (MenACWY-TT) vaccine in 11–17 years old. Presented at: 6th Annual Meeting of the World Society for Pediatric Infectious Diseases – WSPID. Buenos Aires, Argentina, 18–22 November 2009 (Abstract 568).
 40. Vesikari T, Karvonen A, Lindbland N et al. Immunogenicity of one dose of an investigational meningococcal tetravalent tetanus-toxoid conjugate (MenACWY-TT) vaccine in toddlers and children after one year. Presented at: 6th Annual Meeting of the World Society for Pediatric Infectious Diseases – WSPID. Buenos Aires, Argentina, 18–22 November 2009 (Abstract 582).
 41. Granoff DM. Review of meningococcal group B vaccines. *Clin Infect Dis*. 2010; 50 Suppl 2: S54-65.
 42. Dinleyici EC. Current status of pneumococcal vaccines: lessons to be learned and new insights. *Expert Rev Vaccines*. 2010; 9: 1017-22.
 43. Dinleyici EC, Yargic ZA. Pneumococcal conjugated vaccines: impact of PCV-7 and new achievements in the postvaccine era. *Expert Rev Vaccines*. 2008; 7: 1367-1394.
 44. Dinleyici EC, Yargic ZA. New conjugated pneumococcal vaccine: 10-valent vaccine using protein D from nontypeable H. influenzae as the protein carrier (PHiD-CV). *Expert Rev Anti Infective Ther* 2009; 7: 1063-1074.
 45. Dinleyici EC, Yargic ZA. Current knowledge about an investigational 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-13). *Expert Rev Vaccines* 2009; 8: 977-986.
 46. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and nontypeable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006; 367(9512): 740-748.
 47. Forsgren A, Riesbeck K, Janson H. Protein D of *Haemophilus influenzae*: a protective nontypeable H. influenzae antigen and a carrier for pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: 726-731.
 48. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(4 Suppl): S66-76.
 49. Bernal N, Szenborn L, Chrobot A, et al. The 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines: assessment of immunogenicity. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(4 Suppl):S89-96.
 50. Wysocki J, Tejedor JC, Grunert D, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(4 Suppl): S77-88.
 51. http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Synflorix_1312009en.pdf.
 52. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/22743/SPC/>
 53. Silfverdal SA, Høgh B, Bergsaker MR, et al. Immunogenicity of a 2-dose priming and booster vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28:e276-82.
 54. Knuf M, Szenborn L, Moro M, et al. Immunogenicity of routinely used childhood vaccines when coadministered with the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(4 Suppl): S97-S108.
 55. Chevallier B, Vesikari T, Brzostek J, et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(4 Suppl):S109-18.
 56. Dinleyici EC, Yargic ZA. 27th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Disease. *Expert Rev Vaccines*. 2009; 8(9):1143-9.
 57. Talbird SE, Taylor TN, Knoll S, Frostad CR, Garc'a Mart' S. Outcomes and costs associated with PHiD-CV, a new protein D conjugate pneumococcal vaccine, in four countries. *Vaccine*. 2010; 28 Suppl 6: G23-9.
 58. Tregnaghi W, Sáez-Llorens X, López P et al. Evaluating the efficacy of 10-valent non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) against community acquired pneumonia in Latin America. 29th Annual Meeting of European Society for Pediatric Infectious Disease, 6-11 June, The Hague, Netherlands. Abstract No: 1411.
 59. Palmu AA, Nieminen H, Jokinen J et al. FinIP: A cluster randomized trial of the Pneumococcal *Haemophilus influenzae* Protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Finland-update on study contact. 29th Annual Meeting of European Society for Pediatric Infectious Disease, 6-11 June, The Hague, Netherlands. Abstract No: 857.
 60. Grimprel E, Wysocki J, Boissard F, Thomas S, Mwawasi G, Reynolds D. Immunogenicity and safety of fully liquid DTaP(5)-IPV-Hib compared with DTaP(3)-IPV/Hib when both coadministered with a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) at 2, 3, 4, and 12 to 18 months of age: A phase III, single-blind, randomised, controlled, multicentre study. *Vaccine*. 2011.
 61. Kieninger DM, Kueper K, Steul K, et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine*. 2010;28: 4192-4203.
 62. Snape MD, Klinger CL, Daniels ED, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a 13-valent-pneumococcal conjugate vaccine administered at 2, 4, and 12 months of age: a double-blind randomized active-controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29: e80-90.
 63. Gimenez-Sanchez F, Kieninger DM, Kueper K, et al. Immunogenicity of a combination vaccine containing diphtheria toxoid, tetanus toxoid, three-component acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, and *Haemophilus influenzae* type b when given concomitantly with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine*. 2011; 29: 6042-48.
 64. Singleton R, Wenger J, Klejka JA et al. Impact of the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in Alaska Native children. Results of a clinical trial. 29th Annual Meeting of European Society for Pediatric Infectious Disease, 6-11 June, The Hague, Netherlands. Abstract No: 691.

65. Hak E, Sanders EA, Verheij TJ, et al. Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth J Med* 2008; 66: 378-83.
66. Nuorti JP, Whitney CG; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2010; 59(RR-11): 1-18.
67. Seale A, Finn A. What is the best way to use conjugate vaccines? *Curr Opin Infect Dis*. 2011; 24: 219-24.

Hepatit A Aşısı Ülkemiz Rutin Aşı Takvimine Alınmalı mı?

Zafer KURUGÖL, Aslı ASLAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

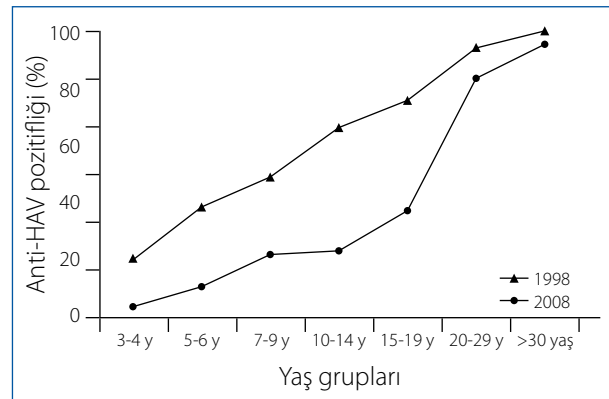
Hepatit A virüsü (HAV), picornavirüs ailesinden bir ribonükleik asid (RNA) virüsüdür. Neden olduğu hepatit A enfeksiyonu, kronikleşmeyen, genellikle kendiliğinden tam iyileşme ile sonuçlanan, selim bir enfeksiyon hastalığıdır. HAV enfeksiyonu çocukluk yaş grubunda sıklıkla asemptomatik ve hafif semptomatik enfeksiyona yol açmakta iken, daha büyük yaş gruplarında ağır enfeksiyon nedeni olabilmektedir.¹ Semptomatik akut enfeksiyon genellikle ateş, bulantı, keyifsizlik, yorgunluk, karın ağrısı, iştahsızlık, sarılık ve koyu renkli idrarla başlar. Semptomlar genelde 2 ayda geriler. Hastalığın ciddiyeti yaşla birlikte artar. Fulminant HAV enfeksiyonu olgularının %1-2'sinde görülür ve karaciğer transplantasyonuna rağmen %50 mortaliteyle seyreder.²

Hepatit A'nın epidemiyolojisi, sosyoekonomik durum ve yaşam şartları ile doğrudan ilişkilidir. Sosyoekonomik koşulların düzelmesi ve sanitasyon koşullarının iyileşmesi ile HAV enfeksiyonu insidansında belirgin azalma izlenmiştir. Ancak, iyileşen yaşam koşulları ile bir yandan HAV insidansında azalma olurken, öte yandan HAV ile temas yaşında giderek daha ileriye kayma olmuştur. Dünyanın çeşitli bölgelerinden, Güney Amerika, Orta Doğu, Doğu Avrupa ve Güney Asya'dan yapılan çalışmalar HAV ile temas yaşının çocukluktan ergenliğe doğru bir kaydığını göstermektedir.³⁻⁷ Böyle bir kayma sonucunda çocukluk çağı sonrası geçirilen HAV enfeksiyonu, çocukluktaki kadar masum olmayan, ağır, hatta ölümlü sonuçlanan fulminan hepatit tabloları ile karşımıza çıkmaktadır. Bu durum "HAV paradoksu" olarak isimlendirilir. Ergenlerde ve erişkinlerde semptomatik hastalık, morbidite, mortalite ve ekonomik kayıplara neden olur. Amerika Birleşik Devletlerinde, erişkinlerde HAV enfeksiyonu nedeniyle iş gücü kaybı ortalama 30 gün olarak hesaplanmıştır. Bunun ülke ekonomisine getirdiği yıllık 3 milyar dolar olarak bildirilmektedir.

Her yıl dünyada 1.4 milyon kişinin HAV ile enfekte olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, fulminan hepatit tablosu nadir de görülse, hastalığın fatalite hızı binde 1-2 arasında olsa bile bu kadar çok kişiyi etkileyen HAV

enfeksiyonu birçok kişinin hayatını kaybetmesine yol açmaktadır. Örneğin, ülkemizde karaciğer transplant nedenleri arasında hepatit A'ya sekonder fulminan hepatit ilk sırada yer almaktadır. Özetle, yaygın olarak görülmesi, ergen ve erişkinlerde semptomatik hastalık, iş gücü kaybı hatta mortaliteye yol açabilmesi nedeniyle önemli bir hastalık yüküne sahip olan HAV enfeksiyonu kontrol altına alınması gereken önemli bir halk sağlığı sorunudur.

Türkiye, bölgesel farklılıklar söz konusu olsa da, HAV enfeksiyonu için bir orta endemisite ülkesidir.⁸ Son yıllarda, tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de, yaşam standartlarının yükselmesi ve sanitasyon koşullarının düzelmesi ile bir yandan HAV insidansında azalma olurken, öte yandan HAV ile temas yaşında ileriye doğru kayma görülmektedir. İzmir'de Kurugöl ve ark.⁹ yaptığı seroepidemiolojik çalışmada, 1998 ve 2008 yılları arasında anti-HAV seroprevelansı değerlendirildiğinde, HAV ile temas yaşının anlamlı şekilde çocukluktan ergenliğe, hatta genç erişkinliğe kaydığı saptanmıştır (Şekil 1). 1998'de okula başlama ile (6-7 yaşında) hepatit A insidansı artışı başlarken, 2008'e gelindiğinde temas yaşı ergen, hatta genç erişkinliğe (15-19 yaşına) kaymıştır. Ülkemizin diğer bölgelerinden yapılan çalışmalar da



Şekil 1: Hepatit A seroprevelansında epidemiyolojik kayma (İzmir 1998-2008 yıllarının karşılaştırılması)

böyle bir kaymayı destekler niteliktedir (Alhan E ve ark. kişisel görüşme). Dolayısı ile genç erişkin nüfus, giderek daha fazla oranda hepatit A'ya duyarlı hale gelmektedir.

Ülkemiz için diğer önemli bir durum da bölgesel farklılıkların olmasıdır. Batı ve Orta Anadolu bölgelerimiz HAV için orta endemisite bölgesi iken, Doğu Anadolu bölgemiz hala yüksek endemisite bölgesi özelliği göstermektedir.⁸ Doğudan batıya göçün sık olduğu ülkemizde, batıdaki duyarlı genç erişkin nüfusun enfekte olması sonucu her zaman hepatit A salgını riski mevcuttur. Yine, batı illerimizde veya yurt dışında yaşayan doğulu ergen veya genç erişkinlerin tatil için gittiği köylerinde enfekte olma riskleri çok büyüktür. Böyle bir riskin önüne ancak aşılamaya geçilebilir.

Hepatit A'ya karşı güvenilir ve etkili aşı 1992'den bu yana kullanımda olup, 12 ay üzeri çocuklara önerilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, orta endemisite ülkelerinde, ergen ve genç erişkinlerin önemli bir bölümü HAV'a duyarlı olduğundan, sanitasyon koşullarının düzeltilmesi ve sağlık eğitiminin verilmesi yanında, bu ülkelerde geniş skalalı çocuk aşı programları önerilmektedir (universal çocuk aşılaması).¹⁰ Orta endemisite bölgelerinin bazılarında (Amerika Birleşik Devletleri, İtalya'nın Puglia bölgesi, İspanya'nın Katalonya bölgesi, İsrail) yaygın aşılamaya uygulanmaya başlamıştır. 1999 yılından beri 1-4 yaş grubu çocuklara rutin hepatit A aşılması uygulayan İsrail'de, aşı uygulanan grupta hepatit A insidansı yüz binde 80-88'den yüz binde 1.3'e düşmüştür (%98 azalma). Benzer şekilde, rutin aşı uygulanmayan yaş gruplarında da belirgin bir azalma olmuştur: 1 yaşın altında %84.3, 5-9 yaş grubunda %96.5, 10-14 yaşta %95.2, 15-44 yaşta %91.3, 45-64 yaşta %90.6 ve 65 yaş üstündeki yaşlılarda %77.3.¹¹ Aşı uygulanmayan yaş gruplarında da insidanda belirgin azalma olması hepatit A aşısının "herd immünite" sağladığını göstermektedir. Hepatit A aşısının "herd immünite" sağladığı daha sonraki çalışmalarla desteklenmiş ve 2000 yılından beri sadece belli bölgelerde ve yüksek risk gruplarına hepatit A aşısı uygulayan ABD 2010 yılından itibaren 1 yaşındaki tüm çocuklara rutin hepatit A aşısı başlatmıştır. Rutin aşılamaya ile hepatit A insidansında dramatik azalma sağlanmıştır. Bu ülkeler dışında, 2011 itibarıyla son yıllarda Arjantin, Panama, Uruguay, Suudi Arabistan, Irak, Yunanistan, Ka-

zakistan ve Çin gibi birçok orta endemisite ülkesi hepatit A aşısını rutin aşı takvimine eklemiştir. Avustralya'da aborjinler gibi bazı grupların yaşadığı bölgelerde aşılamaya devam etmektedir.

Ülkemizin bölgesel endemisite farkları olmasına rağmen genelde orta endemisite göstermesi, hepatit A temas yaşının ergenlik, genç erişkinliğe kaymış olması nedeniyle son yıllarda birçok orta endemisite ülkesinin uyduğu DSÖ'nün orta endemisite ülkeleri için önerdiği hepatit A aşısının rutin aşı takvimine eklenmesi konusu öncelikle tartışılmalıdır. Ülkemizde hepatit A salgını riskinin halen yüksek olması göz önüne alındığında, mevcut duyarlı genç erişkin havuzunu olası bir hepatit A salgınından korumak üzere, hepatit A aşılmasının rutin aşı takvimimize girmesi ve kitlesel aşılamaya programlarının oluşturulması halk sağlığımız açısından önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Shapiro CN. Hepatitis A virus. In: Long SL, Pickering LK, Prober CG, editors. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 2nd ed. London: Churchill Livingstone Inc.; 2003.
2. Rudolph CD, Rudolph AM, Lister G, Lewis RF, Gershon AA. Rudolph's Pediatrics (22nd ed), Mc Grow-Hill, United States 2011.
3. Barzaga BN. Hepatitis A shifting epidemiology in South-east Asia and China. Vaccine 2005; 23: 61-64.
4. Cianciara J. Hepatitis A shifting epidemiology in Poland and Eastern Europe. Vaccine 2000; 18: 68-70.
5. Tanaka J. Hepatitis A shifting epidemiology in Latin America. Vaccine 2000; 18: 57-60.
6. Tufenkeji H. Hepatitis A shifting epidemiology in the Middle East and Africa. Vaccine 2000; 18: 65-71.
7. Green M.S, Aharonowitz G, Shohat T, Levine R, Anis E, Slater P.E. The changing epidemiology of viral hepatitis A in Israel. Isr Med Assoc J 2001; 3: 347-351.
8. Ceyhan M, Yildirim I, Kurt N, Uysal G, Dikici B, Ecevit C, et al. Differences in hepatitis A seroprevalence among geographical regions in Turkey: a need for regional vaccination recommendations. J Viral Hepat 2008; 15: 69-72.
9. Kurugol Z, Aslan A, Turkoglu E, Koturoglu G. Changing epidemiology of hepatitis A infection in Izmir, Turkey. Vaccine. 2011; 29: 6259- 6261.
10. WHO. Weekly Epidemiological Record 2000; 75: 38-42
11. Dagan R, 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.

Su Çiçeği Aşısı Ülkemiz Rutin Aşı Takvimine Alınmalı mı?

Zafer KURUGÖL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

Çocukluk çağıının döküntülü hastalıklarından olan suçiçeği, varicella zoster virusun (VZV) neden olduğu primer enfeksiyon şeklidir.¹⁻³ Ilıman iklim kuşağında suçiçeği bir çocukluk çağı hastalığıdır, insanların %90'ı suçiçeğini 10 yaşından önce geçirirler.⁴⁻⁶

Suçiçeği, genellikle kendiliğinden iyileşen selim bir hastalık olarak bilinmesine rağmen ciddi komplikasyonlara neden olabilir, hatta fatal seyredebilir.⁷ Ev içi temaslarda sekonder vakalar, primer vakalardan daha ağır hastalık geçirme eğilimindedir.⁸ En sık görülen komplikasyonlar, grup A β -hemolitik streptokoklar ve Staphylococcus aureusun neden olduğu sekonder bakteriyel enfeksiyonlardır. Pnömoni, artrit, osteomyelit, nekrotizan fasciitis ve sepsis gibi invaziv enfeksiyonlar hayatı tehdit edici olabilir Santral sinir sistemi ile ilgili komplikasyonlar serebellar ataksi (1/4000 sıklıkta), menenjit, meningoensefalit ve vaskulopatidir.^{9,10} Ayrıca, iskemik infarkt, anevrizma, serebral ve subaraknoid kanamalara neden olabilir.^{11,12} Çocuklarda, tüm arterial iskemik atakların %31'inde neden suçiçeği olarak saptanmış, hatta geçici serebral arteriopatiilerin %44'ünde inme nedeni VZV vaskulopatisi olarak tanımlanmıştır.¹³

Suçiçeği, erişkinlerde daha ciddi seyreder ve interstisyel pnömoniye neden olabilir. Hamile kadınlar hastalığı daha şiddetli geçirirler.¹⁸ Gelişmiş ülkelerde suçiçeği mortalitesi milyonda 0.3-0.5 arasında değişir. Suçiçeği vakalarında fatalite oranı ise 2-4/100.000 olarak rapor edilmiştir.^{14,15} Suçiçeğine bağlı ölüm oranı yaşla artar ve erişkinlerde çocukluk çağına göre 23-29 kat daha fazladır.¹⁶

Erişkinde görülen varicella enfeksiyonunda komplikasyonlar çocukluk çağına göre 25 kez sık rastlanır.^{1,2} En sık ve ciddi komplikasyonlardan biri pnömonidir. Erişkin hastalarda, çocuklara göre varicelladan ölüm riski 23-29 kez, infantlarda 4 kez daha yüksektir.^{15,16} Konjenital varicella sendromu, gebeliğin ilk yarısında primer suçiçeği enfeksiyonu geçiren gebelerin bebeklerinde %0.4-2 oranında görülür.¹⁷ Ciltte yaygın skarlar, hipoplastik extremiteler, korioretinit, katarakt ve diğer

göz anomalileri ile beyin anomalilerinin görüldüğü bir sendromdur. Etkilenen bebeklerin gelişimleri geri kalır ve mental retardasyon vardır.¹⁸

Ancak, aşılama oranlarının yüksek olduğu bu ülkelerde bile, aşılu okul çocuklarında suçiçeği salgınlarının görülmesi ikinci doz aşının gerekliliğini gündeme getirmiştir.^{19,20} Bunun üzerine ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices), 2006 yılında, 12-18 ayda ilk doz ve 4-6 yaşta rapel olmak üzere iki doz aşı uygulanmasını önermiştir.²¹ Daha önce aşı yapılmayan 4 yaşından büyük çocuklara 1-3 ay arayla 2 doz yapılır.

Suçiçeği Aşısı ve Dünyadaki Uygulamalar

Suçiçeğine karşı aşı 1970'li yılların başlarında Japonya'da M.Takahashi tarafından geliştirilmiştir. Oka soyadını taşıyan bir çocuğun veziküllerinden tekrarlayan pasajlarla üretilen aşı suşu VZV-Oka olarak tanımlanmıştır.^{22,23} Amerika Birleşik Devletleri'nde 1995 yılında ruhsat alan suçiçeği aşısı 1996'da ulusal aşı şemasına eklenmiştir.²¹ Aşının ulusal aşı programına alınması ile suçiçeğine bağlı morbidite ve mortalitede belirgin düşme gözlenmiştir.²²⁻²⁹ Suçiçeği aşısının uygulanmaya başladığı 1995 yılından önce, ABD'de yılda 4 milyon suçiçeği vakası görülürken, aşının yaygın olarak uygulanması ile hastalık insidansında %76-87 oranında azalma olmuştur.³⁰ 2002 yılına gelindiğinde, aşı öncesi döneme göre suçiçeğine bağlı hastane yatışları %88, poliklinik başvuruları ise %59 azalmıştır.²⁹ Suçiçeği aşısının orta ve ağır enfeksiyona karşı %97 gibi yüksek oranda koruyucu olduğu gösterilmiştir.^{2,24,31}

Suçiçeği aşısının ulusal aşı programına alan ABD'de suçiçeğine bağlı morbidite ve mortalitede belirgin düşme gözlenmiş olmasına ve 2004 yılında, Avrupa Aşı Çalışma Grubu (The European Working Group on Varicella, EuroVar) tüm Avrupa ülkelerinde 12-18 aydaki tüm sağlıklı çocuklara rutin suçiçeği aşılması³² önermesine rağmen, Avrupa'da suçiçeği aşısı uygulaması henüz

rutine girmemiştir. Her Avrupa ülkesinde kendi sağlık politikalarına göre farklı aşı uygulaması vardır. Aşı çoğu Avrupa ülkesinde lisans almıştır, ancak sadece Almanya, Yunanistan, Litvanya'da ve İtalya ve İspanya'nın bazı bölgelerinde ulusal aşı programına alınmıştır. Diğer Avrupa ülkelerinin ise bir bölümü sağlıklı çocuklara, bir bölümü de sadece risk gruplarına aşılamaya önermektedir.³³ Avrupa ülkelerinde Kasım 2010 itibarıyla suçiçeği aşı önerileri ve rutin aşılamaya geçen ülkelerde rutin aşıya geçiş tarihleri Tablo 1'de verilmiştir.

Dünya geneline bakıldığında suçiçeği aşısı ABD'nin yanında, Kanada, Kosta Rika, Ekvator, Uruguay, Kore'de ulusal aşı programına girmiştir. Gene, Brezilya ve Avusturalya'nın bazı bölgelerinde rutin aşı uygulamaktadır.

Türkiye'de Suçiçeği Aşısı

Ülkemizde yaklaşık 10 yıldır iki suçiçeği aşısı [Varilrix (GlaxoSmithKline) ve Okavax (Sanofi-Pasteur)] bulunmaktadır. Ancak suçiçeği aşılması, henüz ulusal aşı programına girmemiştir. Tablo 1'de görüldüğü gibi, Türkiye, henüz suçiçeği aşı politikası olmayan 16 ülke arasında yer almaktadır. Suçiçeği aşısı çocuk hekimleri tarafından genellikle muayenehane ve sağlıklı çocuk polikliniklerinde tek doz olarak uygulanmaktadır. Bununla beraber aşılama oranları düşüktür, çocukların ancak %10-15'ine suçiçeği aşısı yapıldığı tahmin edilmektedir. Bu düşük oranlar nedeniyle ülkemizde sık sık suçiçeği salgınları olmaktadır.³⁴

Ülkemizde suçiçeği epidemiyolojisi ile ilgili veriler yetersizdir, suçiçeği ihbarı mecbur hastalık olmadığından resmi kayıtlar bulunmamaktadır, şimdiye kadar yapılmış bir surveyans çalışması yoktur. Ancak, son yıllarda suçiçeği seroprevalansı çalışmaları ve hastalık komplikasyonlarına hastane yatışlarının değerlendirildiği çok merkezli çalışmalar yapılmıştır. Ülkemizde suçiçeği epidemiyolojisi ile ilgili ilk en geniş çalışma Kanra ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Dokuz ilde randomize seçilen 4800 kişide yapılan seroepidemiolojik çalışmada, ılıman kuşaktaki diğer Avrupa ülkelerinde olduğu gibi, ülkemizde de suçiçeğinin çocukluk çağı hastalığı olduğu, 10 yaşına kadar çocuklarımızın %80'ninin, 16

yaşından büyüklerin %90'ından fazlasının suçiçeği geçirdiği saptanmıştır.³³ Ülkemizde yapılan diğer seroepidemioloji çalışmaları da benzer sonuçlar vermiştir.³⁴⁻³⁷

Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalar, suçiçeği bağlı hastane başvuruları 2-6/100.000 arasında olduğunu bildirmektedir.^{6,14} Bu başvuruların yaklaşık %70'ini 4 yaş altı çocuklar oluşturmaktadır. Suçiçeği vakalarında fatalite oranı 2-4/100.000 olarak, suçiçeği mortalitesi milyonda 0.3-0.5 arasında rapor edilmektedir.⁹ İmmün yetmezliği olan kişiler sıklıkla ciddi, dissemine hastalık geçirirler. Bununla beraber, ciddi morbidite ve mortalite gözlenen vakaların çoğu sağlıklı, immünkompetan kişilerdir.¹⁵ Fransa ve ABD'den iki çalışmada, suçiçeğine bağlı ölümlerin %70 - %89'unun sağlıklı çocuk ve yetişkinlerde gözlemlendiği, hastane başvurularının %90'ının da sağlıklı ve immünkompetan bireyler olduğu tanımlanmıştır.¹⁴ Ülkemizde suçiçeği nedeniyle hastaneye yatışlarının kayıtları yetersizdir, bu konuda yapılmış çok az çalışma mevcuttur. İzmir'de 1997-2001 yılları arasında yaptığımız bir çalışmada, İzmir'deki hastanelere 178 çocuğun suçiçeği komplikasyonu nedeni ile yattığını, suçiçeği komplikasyonu ile hastaneye yatış riskinin 6.3/100 000 olduğunu saptamıştık.³⁸ Bu kez, 2005-2009 yılları arasında yine aynı merkezlerde yaptığımız çalışmada, yatış sayısının 262 olduğunu ve 2 hastanın suçiçeği komplikasyonu nedeniyle kaybedildiğini saptadık. Özetle, beş yıl önce yapılan çalışma ile kıyaslandığında, suçiçeği komplikasyonu nedeniyle hastane yatışlarında ve mortalitede artış olduğu görüldü. Son olarak Dinleyici ve arkadaşları tarafından ülkemizi temsil edecek şekilde 14 ilde 27 merkezde 2008 - 2010 yıllarında yapılan çalışmada, 824 çocuğun suçiçeği komplikasyonu ile hastaneye yatırıldığı, bunların 604 (%73.3) sinin altta yatan herhangi bir hastalığı olmayan daha önceden sağlıklı çocuklar olduğu bildirilmiştir. Türkiye'de suçiçeği hastalığı nedeni ile hastaneye yatış insidansı 100.000'de 5.29-6.89 olarak hesaplanmıştır. Suçiçeği nedeni ile hastaneye yatırılan olguların 10'unda (%1.2) sekel geliştiği ve 3 hastanın (%0.4) kaybedildiği saptanmıştır. Suçiçeği nedeni ile hastaneye yatış direkt maliyetinin 1.276.520 TL ile 1.809.011 TL arasında değiştiği öngörülmüştür. Hastanede yatış maliyetleri, tüm suçiçeği hastalığı maliyetinin küçük bir bölümünü oluşturmakta olup, so-

Tablo 1: Avrupa ülkelerinde suçiçeği aşı önerileri (Kasım 2010, EUVAC.NET)

Rutin suçiçeği aşısı uygulayan ülkeler (5 ülke)	Sadece duyarlı kişilere ve/veya risk gruplarına uygulayanlar (12 ülke)	Suçiçeği aşı politikası olmayan (16 ülke)
Almanya (2004) Yunanistan (2006) İtalya (4 bölgede, Sicilya, Veneto, Puglia, Toscana) (2003-2010) Litvanya (2008) İspanya (4 bölgede, Madrid, Navarra, Ceuta, Malilla) (2006-2009)	Avusturya Belçika Estonya Finlandiya İrlanda İspanya (ulusal) İsviçre İngiltere	Fransa Macaristan Bulgaristan Çek Danimarka Norveç Portekiz Romanya Slovakya İsveç Türkiye

nuçlar poliklinik ve acillere başvuran, tedavisi ve takibi düzenlenen hastalara ait maliyeti ve hastalığın indirekt maliyetini (okula gidememe, anne ve babaların işgünü kaybı ve diğer indirekt maliyetleri) içermemektedir.

Sonuç olarak, yetersizde olsa ülkemizde suçiçeği epidemiyolojisi ile ilgili verilere ve hastane yatış, maliyet-etkinlik çalışmalarına dayanılarak, ulusal bağışıklama programımıza suçiçeği aşısının dahil edilmesi, suçiçeği komplikasyonlarının ve bununla ilişkili hastaneye yatışların önlenmesinde büyük yarar sağlayacaktır. Bize göre, suçiçeği aşısı ulusal bağışıklama şemamıza ilk eklenmesi gereken aşıdır. Hastalığın yaygınlığı ve ölümcül olabilen ciddi komplikasyonları düşünüldüğünde, bu konuda daha bilgilendirici çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu açıktır. Özellikle maliyet etkinlik çalışmaları, aşı uygulamasının yaygınlaşması ve ulusal aşı programına alınması konusunda yol gösterici olacaktır. Suçiçeği aşısı ulusal aşı programına alındıktan sonra da aktif izlem çalışması yapılmalıdır.

Bir Doz Suçiçeği Aşısı Korunma İçin Yeterli midir?

Tek doz uygulandığında suçiçeği aşısı, orta ve ağır enfeksiyona karşı %97 gibi yüksek oranda koruyuculuk sağlar. Suçiçeği aşısının ulusal aşı programına alındığı ve tek doz uygulandığı ABD gibi ülkelerde suçiçeğine bağlı morbidite ve mortalite oranlarında belirgin düşme gözlenmiştir.²⁴⁻²⁷ Ancak, aşılanma oranlarının yüksek olduğu bu ülkelerde bile, son yıllarda aşılu okul çocuklarında suçiçeği salgınları görülmüş ve yine aşılu çocuklarda çok sayıda suçiçeği vakası (breakthrough varicella) bildirilmiştir.³⁹⁻⁴¹ Bunun nedeni, tek doz aşının herhangi bir şiddetteki suçiçeği enfeksiyonuna karşı etkinliğinin %97 değil daha düşük (%80-85) olmasıdır.^{2,24,31} Serolojik çalışmalar tek doz aşılu çocukların %15-25'inde koruyucu antikor düzeylerinin oluşmadığını göstermektedir.⁴²⁻⁴⁴ Hatta bazı çalışmalarda, salgınlar esnasında aşı etkinliğinin %20-56 gibi çok düşük düzeylerde olduğu rapor edilmiştir.¹³ Bu nedenle, ikinci doz aşının gerekliliğini gündeme gelmiştir.^{19,20,25} Yapılan epidemiyolojik incelemeler sonucu ABD'de ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices), 2006 yılında aşıya bağlı immunitiyi arttırmak ve breakthrough hastalık yükünü en aza indirmek için, iki doz (12-18 ayda ilk doz ve 4-6 yaşta rapel olmak üzere) aşı uygulanmasını önermiştir.²¹ Klinik çalışmalar da ikinci doz aşının suçiçeğine karşı daha iyi koruma sağladığı ve breakthrough hastalık oranının 3 kat azaldığı gösterilmiştir.⁴⁵ Almanya ve Yunanistan gibi ülkelerde iki doz aşıya geçmiştir.

Ülkemizde suçiçeği aşısı 2000 yılından beri uygulanmaktadır. Çocuk hekimlerinin çoğu tek doz aşının suçiçeği hastalığına karşı yeterli koruma sağladığını düşünmektedir. Bu yaklaşım, suçiçeği görülme oranının yüksek, aşılanma oranının düşük olduğu ülkemizde vahşi virusun ortada dolaşması ve aşılu çocukların doğal enfeksiyon ile sık karşılaşmasının rapel etkisi yapacağı düşüncesinden kaynaklanmaktadır. Ancak İzmir'de, 1683 tek doz aşılu çocukta yaptığımız çalışmanın sonuç-

ları, bu savı desteklememektedir.⁴⁶ Bu çalışmada breakthrough varicella oranı %27.7 gibi yüksek bulunmuştur, breakthrough varicella oranları her yıl anlamlı şekilde artmaktadır. Aşılanmadan sonra geçen süre 5 yıl ve üzerinde olduğunda breakthrough hastalık görülme riski 3.7 kat artmış bulunmuştur. Yine, ülkemizde de aşılu çocuklarda suçiçeği salgınları görüldüğü bildirilmiştir.⁴⁷ Bu veriler, ülkemizde de iki doz suçiçeği aşısı yapılması fikrini desteklemektedir. Çocuk Enfeksiyon Derneği de 2009 yılında iki doz aşının uygulanmasını önermiştir.⁴⁸ Ancak, tüm bu verilere ve yaptığımız geniş çalışma sonuçlarına rağmen, ülkemiz rutin aşı şemasında öncelikle suçiçeği aşısının tek doz olarak 12-18 ayda uygulanmaya başlanması, daha sonra (suçiçeği aşısı ulusal aşı programına alındıktan sonra) TC Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülecek aktif sörveyansla ikinci dozun ülkemiz için gerekli olup olmadığı izlenmesi en doğru ve bilimsel yaklaşım olacaktır.

Kaynaklar

1. Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurol Clin.* 2008;26(3):675-697.
2. Hambleton S, Gershon AA. Preventing Varicella-Zoster Disease. *Clin Microbiol Rev.* 2005 Jan;18(1):70-80.
3. Finger R, Hughes JP, Meade BJ, et al. Age-specific incidence of chickenpox. *Public Health Rep* 1994;109:750-755.
4. Wharton M. The epidemiology of varicella-zoster virus infections. *Infect Dis Clin North Am.* 1996;10(3):571-581.
5. Heininger U, Braun-Fahrlander C, Desgrandchamps D, Glaus J, Grize L, Wutzler P, Schaad UB; SCARPOL Team. Seroprevalence of varicella-zoster virus immunoglobulin G antibodies in Swiss adolescents and risk factor analysis for seronegativity. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(8):775-778.
6. Brisson M, Edmunds WJ, Law B, Gay NJ, Walld R, Brownell M, Roos L, De Serres G. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect.* 2001;127(2):305-314.
7. Rothbart H, Rishpon S. Incorporation of varicella-zoster virus vaccination in childhood immunization schedules. *Harefuah* 2008;147: 693-697.
8. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet.* 2006;368(9544):1365-1376.
9. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ. Population-based studies of varicella complications. *Pediatrics* 1986;78(Suppl 4):723-727.
10. Askalan R, Laughlin S, Mayank S, Chan A, MacGregor D, Andrew M, Curtis R, Meaney B, deVeber G. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. *Stroke* 2001;32:1257-1262.
11. Seward JF, Zhang JX, Maupin TJ, Mascola L, Jumaan AO. Contagiousness of Varicella in Vaccinated Cases A: Household Contact Study. *JAMA* 2004;292:704-708.
12. Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2009;8:731-740.
13. Braun KPJ, Bulder MMM, Chabrier S, et al. The course and outcome of unilateral intracranial arteriopathy in 79 children with ischaemic stroke. *Brain* 2009;132:544-557.
14. Boëlle PY, Hanslik T. Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates. *Epidemiol Infect.* 2002;129(3):599-606.
15. Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, Wharton M. Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970-1994. *J Infect Dis.* 2000 Aug;182(2):383-390.

16. Plotkin SA. Clinical and pathogenetic aspects of varicella-zoster. *Postgrad Med J* 1985;61:7-14.
17. Harger JH, Ernest JM, Thurnau GR, et al. Frequency of congenital varicella syndrome in a prospective cohort of 347 pregnant women. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 260-265.
18. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994; 343: 1548-1551.
19. Galil K, Lee B, Strine T, Carraher C, Baughman AL, Eaton M, Montero J, Seward J. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. *N Engl J Med* 2002; 347:1909-1915.
20. Haddad MB, Hill MB, Pavia AT, Green CE, Jumaan AO, De AK, Rolfs RT. Vaccine effectiveness during a varicella outbreak among schoolchildren: Utah, 2002-2003. *Pediatrics* 2005; 115: 1488-1493.
21. Marin M, Güris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56(RR-4):1-40.
22. Grose C. Varicella vaccination of children in the United States: assessment after the first decade 1995-2005. *J Clin Virol* 2005; 33:89-95.
23. Takahashi M. Effectiveness of live varicella vaccine. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4: 199-216.
24. Vázquez M, LaRussa PS, Gershon AA, Steinberg SP, Freudigman K, Shapiro ED. The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med* 2001; 344: 955-960.
25. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of varicella: Recommendations for use of varicella vaccines in children, including a recommendation for a routine 2-dose varicella immunization Schedule. *Pediatrics* 2007; 120: 221-231.
26. Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med* 2005; 352:450-458.
27. Edmunds WJ, Brisson M. The effect of vaccination on the epidemiology of varicella zoster virus. *J Infect* 2002; 44: 211-219.
28. Marin M, Meissner HC, Seward JF. Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges. *Pediatrics* 2008; 122: 744-751.
29. Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, Winston CA, Shefer A. Impact of varicella vaccination on health care utilization. *JAMA* 2005; 294:797-802.
30. Vázquez M. Varicella zoster virus infections in children after the introduction of live attenuated varicella vaccine. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:80-84.
31. Rentier B, Gershon AA; European Working Group on Varicella. Consensus: varicella vaccination of healthy children--a challenge for Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 379-389.
32. Chaves SS, Zhang J, Civen R, Watson BM, Carbajal T, Perella D, et al. Varicella Disease among Vaccinated Persons: Clinical and Epidemiological Characteristics, 1997-2005. *JID* 2008;197(Suppl 2):127-131.
33. Kanra G, Tezcan S, Badur S, Turkish National Study Team. Varicella seroprevalence in a random sample of the Turkish population. *Vaccine* 2002; 20: 1425-1428.
34. Alp H, Altunkaynak S, Ertekin V, Kılıcaralan B, Giraksin A. Seroepidemiology of varicella-zoster virus infection in a cosmopolitan city (Erzurum) in the eastern Turkey. *Health Policy* 2005; 72: 119-124.
35. Gürgöze MK, Yılmaz E, Gödekmerdan A, Akça Z, Doğan Y, Akarsu S, et al. Seroprevalence of mumps, varicella and rubella antibodies in children 1-16 years of age in eastern Turkey. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2006; 48:185-188.
36. Çelikbas A, Ergönül O, Aksaray S, Tuygun N, Esener H, Tanır G, et al. Measles, rubella, mumps, and varicella seroprevalence among health care workers in Turkey: is prevaccination screening cost-effective? *American Journal of Infection Control* 2006; 34:583-587.
37. Koturoglu G, Kurugol Z, Turkoglu E. Seroepidemiology of varicella-zoster virus and reliability of varicella history in Turkish children, adolescents and adults. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2011; 25: 388-393.
38. Koturoglu G, Kurugol Z, Cetin N, et al. Complications of varicella in healthy children in Izmir, Turkey. *Pediatr Int* 2005; 47: 296-299.
39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of varicella among vaccinated children--Michigan, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 389-392.
40. Buchholz U, Moolenaar R, Peterson C, Mascola L. Varicella outbreaks after vaccine licensure: should they make you chicken? *Pediatrics* 1999;104: 561-563.
41. Tugwell BD, Lee LE, Gillette H, Lorber EM, Hedberg K, Cieslak PR. Chickenpox outbreak in a highly vaccinated school population. *Pediatrics* 2004;113:455-459. Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, Civen R, Guris D, Mascola L, Seward JF. Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med* 2007; 356: 1121-1129.
42. Li S, Chan IS, Matthews H, Heyse JF, Chan CY, Kuter BJ, Kaplan KM, Vessey SJ, Sadoff JC. Inverse relationship between six week postvaccination varicella antibody response to vaccine and likelihood of long term breakthrough infection. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21: 337-342.
43. Watson B. Humoral and cell-mediated immune responses in children and adults after 1 and 2 doses of varicella vaccine. *J Infect Dis*. 2008 Mar 1;197 Suppl 2:S143-146.
44. Ngai AL, Staehle BO, Kuter BJ, et al. Safety and immunogenicity of one vs. two injections of Oka/Merck varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:49-54.
45. Watson B, Rothstein E, Bernstein H, et al. Safety and cellular and humoral immune responses of a booster dose of varicella vaccine 6 years after primary immunization. *J Infect Dis* 1995; 172:217-219.
46. Kurugöl Z, Halıcıoğlu O, Koç F, Koturoğlu G, Akşit S. Suçiçeği Aşısı: Tek Doz Yeterli mi? *Türk Pediatri Kongresi* 2009, Kapa-dokya. S-9.
47. Kiliç A, Ünüvar E, Yılmaz C, Yıldız I, Oğuz F, Sidal M. The effectiveness of varicella vaccination during an outbreak in a children's day-care center. *Vaccine* 2008; 26: 3371-3372.
48. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2009 Genişletilmiş aşı şeması. http://www.asidanisma.com/2009_asi_semalari_08p.asp

Human Papillomavirus (HPV) Aşıları

Mehmet CEYHAN

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

Servikal kanserlerin hemen hemen tamamı insan papilloma virusuna (HPV) bağlı olarak ortaya çıkar. Ülkemizde kullanıma oranı yüksek olmayan kondom ve bariyer önlemleri riski azaltır, ancak tam olarak koruyucu değildir. Daha çok genç yetişkinlerde görülen bu hastalığın cinsel yaşam tarzında ortaya çıkan değişikliklere bağlı olarak son yıllarda arttığı görülmektedir.

Servikal kansere neden olan HPV tipleri bölgesel değişiklikler göstermekle birlikte vakaların %70-80' inden HPV-16 ve HPV-18 sorumludur. HPV-16 ve HPV-18' in oranları sırasıyla, Kuzey Amerika ve Avrupa' da %69,7, %14,6; Orta ve Güney Amerika' da %57,0, %12,6; Kuzey Afrika' da %67,6, %17,0 ve Güney Asya' da %52,5, %25,7 olarak bildirilmektedir. Diğer serotipler HPV 33, 45, 31, 58, 52 servikal kanserlerin %20'sinde rol oynamaktadır. Ülkemizde hastalık ile ilgili istatistikler ve HPV serotiplerinin dağılımı ile ilgili veriler yetersizdir. 1999 yılı Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre ülkemizde genel kanser insidansı 100.000'de 30.38, meme kanseri insidansı 7.32 iken, serviks kanseri 0.95'dir ve sıklık sıralamasında 7. sıradadır. Bir yıl sonraki verilere göre ise %4.5 göreceli sıklık ile 6. sırada yer almıştır. İzmir'de 1995 – 1996 yıllarında yapılan bir değerlendirmede ise serviks kanseri meme kanseri ve kolorektal kanserlerden sonra 3. en sık kanser olarak belirlenmiştir.

Ülkemizde servikal kanserin diğer ülkelere göre daha az görülmesi gerçek bir durum mudur, yoksa takip ve bildirim sisteminin yetersizliğinden mi kaynaklanmaktadır, bu konuda yorum yapmak güçtür. Bu veriler gerçekse, ülkemizde çok eşliliğin yaygın olmaması HPV enfeksiyonunun az görülmesine ve dolayısıyla servikal kanserin daha az ortaya çıkmasına neden olabilir. Ancak bunu saptamak için daha geniş kapsamlı ve özellikle düşük dereceli lezyonları da içeren tarama programlarına ihtiyaç vardır. Servikal kanserli vakalarda Tuncer ve ark. HPV 16 oranını %83.3, Polat ve ark. %18.2, Erkmen ve ark. %54.5 olarak bulmuşlardır. Rakamlar arasındaki büyük farklılıklar ve çalışmalarındaki vaka sayılarının çok düşük olması, bu verilerin de güvenilirliğini azaltmaktadır. Verilerin yetersizliği en çok aşığı kullanacak olan hekimlerin aşığı gerekliliğine olan inancını azaltmaktadır.

HPV deriden-deriye bulaşan bir enfeksiyondur. Bu nedenle çok sayıda epitelial organı enfekte eder. Servikal

kanser yanında diğer anogenital kanserlerde de tek neden olmasa bile etkindir. Cinsel olarak aktif herkes onkojenik HPV ile temas riski taşımaktadır. Genellikle cinsel aktivite sırasında deriden deriye temas yoluyla bulaşır. Kondom ve bariyer önlemleri riski azaltır, ancak tam olarak koruyucu değildir. Cinsel aktif kadınların %70 – 80'i genellikle seksüel aktivite başladıktan kısa süre sonra onkojenik HPV ile enfekte olacaktır. Doğal enfeksiyon daha sonraki dönemde koruyuculuk sağlamaz. Bu nedenle bir kişi yaşamı boyunca defalarca enfeksiyona yakalanabilir.

HPV zarfsız, çift zincirli bir DNA virusudur. Yüzden fazla tipi tanımlanmıştır. Bunların 30-40' inin anogenital bölgede yerleşmektedir. HPV-16 ve HPV-18'in servikal kanser vakalarının çoğunluğunda etken olduğu bilinmekte, bu iki tipin dışında 15-20 HPV tipinin ise onkojenik özellik gösterdiği rapor edilmektedir. Anogenital siğilleri HPV-6 ve HPV-11 başta olmak üzere non-onkojenik HPV tipleri ortaya çıkarır. Servikal kanserlerin %99'u HPV' ye bağlıdır, bölgesel değişiklikler göstermekle birlikte bunların da %70' i HPV-16 ve HPV-18 etkindir.

Doğal enfeksiyon esnasında zayıf bir antikor cevabı ortaya çıkar, ancak bu cevap geçicidir ve antikorlar 3 yıl içerisinde kaybolur (Şekil 1). Bu nedenle, doğal enfeksiyondan sonra ömür boyu korunma söz konusu değildir. 1974-2003 yılları arasında değişik evrelerde CIN tanısı almış ve %100 etkin olarak tedavi edilmiş kadınlarda 10 yıllık süre içerisinde anogenital kanser gelişmesi riski %3,1- 12,0 arasında bulunmuştur. Servikal kanser vakalarında tedavi sonrasında başarı sağlansa bile tedavini ağırlığı ve komplikasyon riskleri korunmanın önemini arttırmaktadır.

Değişik serotipler için hazırlanan bu partikül ile halen kullanılmakta olan iki farklı aşığı geliştirilmiştir. Bunlardan bivalan aşığı HPV-16 ve HPV-18 antijenlerini, kuadrivalan aşığı ise HPV-6, 11, 16 ve 18 antijenlerini içerir (Tablo 1). Aşılama HPV enfeksiyonunu önler ve bazı anormal Pap testi sonuçlarını önleyebilir. Servikal kanserlerin ise önemli bir bölümünü engellenebilir. Taramaya yardımcıdır. İki aşığı da adjuvan olarak alüminyum içermektedir.

HPV'nin korunma sağlayabilen en etkin antijenik yapıları kapsidinde bulunan L1 ve L2 proteinleridir. Bu proteinler sentezlenip beşi bir araya getirilerek bir L1 pentameri,

72 pentamerin birleşmesiyle de nükleik asit içermeyen non-enfeksiyöz HPV partikülü elde edilmiştir.

Papilloma virus enfeksiyonlarını ve buna bağlı olarak kadınlarda görülen servikal

Servikal kanserleri önlemek için 2 farklı HPV aşısı geliştirilmiştir: Gardasil® ve Servarix®.

Gardasil®: Aşının amacı esas olarak servikal kanserleri önlemektir. Servikal kanserlere en sık (%70) neden olan tip16 ve tip18 HPV ve genital siğillerin %90'ına neden olan tip 6 ve tip 11 HPV antijenlerini içerir. Rekombinan yolla elde edilmiş bir aşıdır. Virusun dış membran proteinini içerir. İçerisinde timerosal yoktur.

Aşı esas olarak, 11-12 yaşındaki kızlara önerilmektedir. Daha önce aşılanmamış 13-26 yaşındaki kızlara da önerilir. Bu yıl içerisinde aşı endikasyonu 45 yaşına kadar genişletilmiştir. Aşılanan kişi daha önce aşının içerdiği HPV tipleri ile enfekte olmuşsa aşı etkili olmayacaktır. Bu nedenle ilk cinsel ilişkiden önce aşılanma son derece önemlidir.

Gardasilin 0, 2, 6. ay şeklinde uygulanması önerilmektedir. Aşının enjeksiyon yerinde ağrı dışında önemli bir yan etkisi yoktur.

Cervarix® HPV'ye bağlı servikal kanserlerin %70'ine neden olan tip16 ve tip18 HPV antijenlerini içeren rekombinan bir aşıdır. Temel amaç servikal kanserleri önlemektir. Aşının uygulama şeması, ilk dozdan itibaren

0, 1 ve 6. aylar olarak önerilmektedir. Primer hedef grup adolesanlardır. Cervarix EMA'dan onay almıştır. FDA onayı için de incelemeler devam etmektedir.

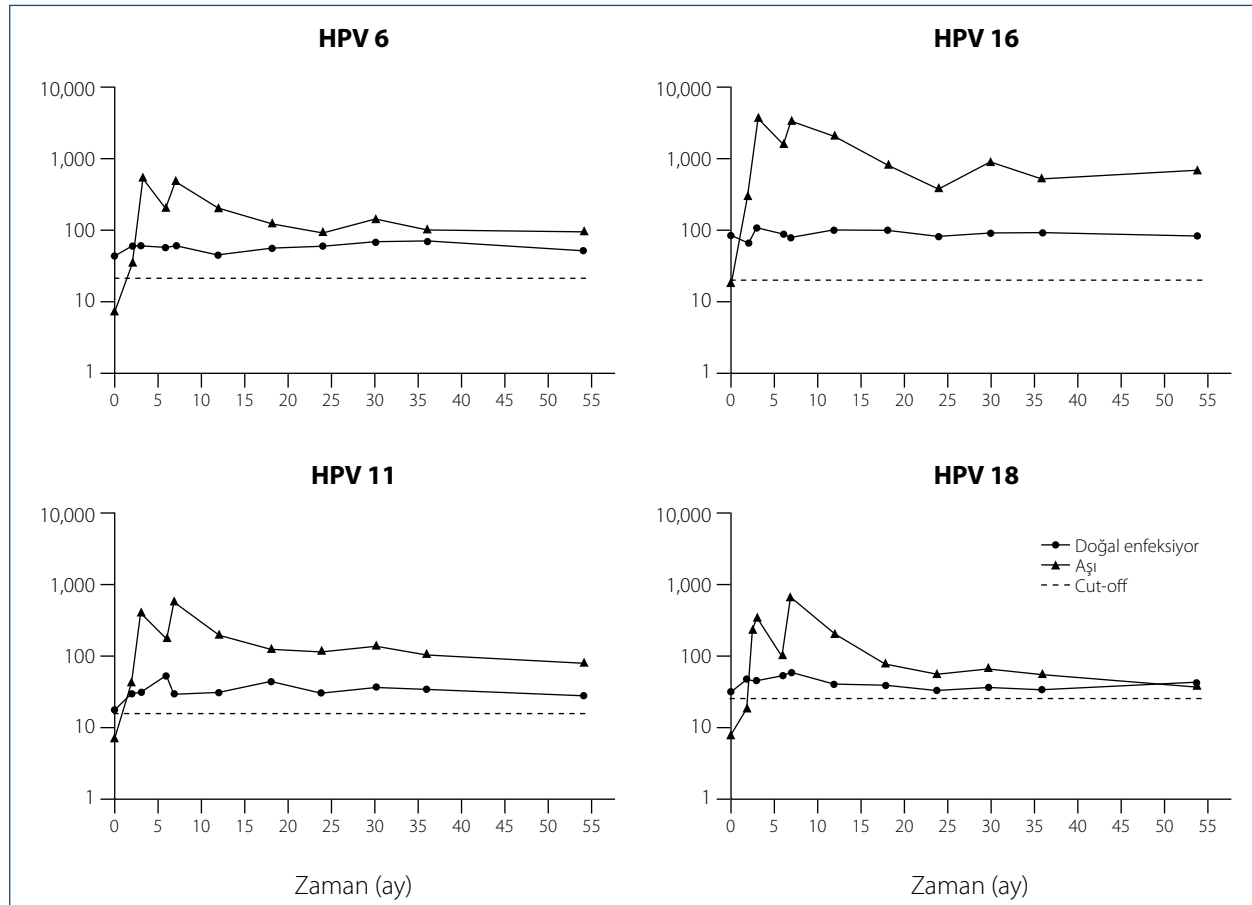
Aşılanan kadınlarda da düzenli servikal kanser taraması gerekir, çünkü aşı bütün HPV tiplerini içermez.

Aşının koruyuculuğunun şimdilik en az 5 yıl devam ettiği bilinmektedir. Tam koruyuculuk süresinin belirlenmesi için aşılanan kişilerin daha uzun süre izlenmesi gerekir.

Aşıdan önce Pap veya HPV DNA testi yapıp aşıya gereksinim olup olmadığını testetmek gereksizdir.

Aşının erkeklere uygulanmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir. HPV'ye bağlı penil ve anal kanserlerde etkili olabilir, ancak henüz bu konuda öneriler geliştirilmemiştir. Gebelerde teratojenite ile ilgili bir bulgu olmasa da, kullanılması önerilmemektedir.

Bu aşılar ülkemizde de ruhsatlandırılmıştır. Her iki aşı ile yapılan ve onbinlerce kadının katıldığı çalışmalarda enjeksiyon yerinde ağrı (%83.9), eritem (%24.6), ödem (%25.4) ve ateş (%10.3) dışında ciddi bir yan etki saptanmamıştır. Aşıda temel hedef kansere en sık neden olan HPV-16 ve HPV-18 enfeksiyonunu önlemektir. HPV-31, 45, 52 ve 58' e karşı ise çapraz koruma söz konusudur. Çapraz koruma HPV-45' te (HPV-18 benzeri) %94.0, HPV-31' de (HPV-16 benzeri) ise %55,0 olarak rapor edilmiştir. Genital siğillere karşı koruyucu etkinlik aşıların yapısı gereği sadece kuadrivalan aşıda mevcut-



Şekil 1: Aşı ve doğal enfeksiyondan sonra kuadrivalan antikör titreleri (16 – 25 yaş)

tur. İki aşı ile de HPV-16 ve HPV-18 ilişkili akut enfeksiyondan %94.7, persistan enfeksiyondan %89.0-100.0, CIN' in tüm evreleri için ise %100 korunma sağlandığı bildirilmektedir. İlginç olarak, protkole tam uyum sağlanan aşıllılar yanında aşı şemasını tamamlamamış kişilerde de bu tiplerin yol açtığı servikal kanserlerin de önlendiği rapor edilmiştir. Bu nedenle 3 doz yerine 2 doz aşısının yapılmasının yeterli olup olmadığı ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Sitolojik anormalliğe göre değerlendirildiğinde iki aşının etkinliği Tablo 2'de özetlenmiştir.

Nötralizan antikorlar HPV enfeksiyonlarından korunma durumunu belirleyen en önemli kriterdir. Epitel hücre-sindeki yüzey reseptörüne bağlanmamış virusler bu antikorların başlattığı immunolojik reaksiyonlar sonucunda ortadan kaldırılır. Reseptöre bağlanan ve hücre içerisinde giren virusun ise ortadan kaldırılması mümkün değildir. Her iki aşı ile de korunma için yeterli düzeyde nötralizan antikor geliştiği gösterilmiştir. Aşı sonrası antikor düzeyi

doğal enfeksiyondakine göre daha yüksektir. Her iki aşı ile de %100 serokonversiyon oluşmakta, ancak immunitenin süresi bilinmemektedir. Şu ana kadar izlenen aşıllılarda antikor düzeyinin en az 5 yıl yeterli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kuadrivalan aşı ile yapılan bir çalışmada, 60. ayda uygulanan rapel aşılama ile antikor düzeyinde belirgin bir artış ortaya çıktığı gözlenmiştir. Aşılama ile mevcut virus ortadan kalkmamakta ve varolan lezyon gerilememektedir. Bu nedenle, daha önce HPV ile enfekte olmuş ve özellikle anormal Pap testi bulunan kadınlarda aşının etkinliği tartışılmaktadır. Dolayısıyla, aşının mümkün olduğunca ilk cinsel ilişki öncesi yapılması önem kazanmaktadır. Ancak aşılanma şansını kaçırmış kadınların da aşılanması faydalıdır.

Cinsel olarak aktif her kadın risk altında olduğundan bir yüksek risk grubu tanımlanması mümkün değildir. Ayrıca HBV aşısı ile risk grubu aşılmasının hastalık insidansını istenen ölçüde azaltmaması deneyimi de HPV

Tablo 1: HPV aşıları

	Bivalan	Kuadrivalan
Aşı tipi	Bivalan HPV-16 ve HPV-18 VLP L1 kapsid komponenti	Kuadrivalan HPV-6/11/16/18 VLP L1 kapsid komponenti
Ekspresyon sistemi	Baculovirus	Mantar
Konsantrasyon	20 µg HPV 16 20 µg HPV 18	20 µg HPV 6 40 µg HPV 11 40 µg HPV 16 20 µg HPV 18
Adjuvan	500 µg Alüminyum hidroksit 50 µg 3-deasilmonofosforil Lipid A	225 µg Alüminyum hidroksifosfat sülfat
Yaş	15-25 yıl	16-26 (45) yıl

Tablo 2: Bivalan ve kuadrivalan aşı etkinliği

	Bivalan aşı Faz II (4.5 yıl takip)	Kuadrivalan aşı Faz III (17 ay takip)
Sitolojik anormalliklerle birlikte tip spesifik etkinlik Bütün katılanlar	%96 (%95 GA: 84-100) P/A: 44/2 vaka (N=776)	Bilgi yok
CIN 1 ile birlikte aşı – ilişkili tiplerin önlenmesinde etkinlik Protokole uyumlu	%100 (%95 GA: <0 – 100) P/A: 8/0 vaka (N=776)	%100 (%95 GA: 84-100) P/A: 25/0 vaka (N=5442)
CIN 2/3 ile birlikte aşı – ilişkili tiplerin önlenmesinde etkinlik Protokole uyumlu	%100 (%95 GA: <0 – 100) P/A: 5/0 vaka (N=776)	%100 (%95 GA: 76-100) P/A: 21/0 vaka (N=12,157)
Kondiloma, VIN, VaIN ile birlikte aşı – ilişkili tiplerin önlenmesinde etkinlik Bütün katılanlar	Bilgi yok	%100 (%95 GA: 88-100) P/A: 40/0 vaka (N=4540)

aşısının belirli risk grupları yerine bütün kadınlara uygulanması gerekliliğini düşündürmektedir.

Virus her kadında enfeksiyon ve buna sekonder kansere neden olabileğinden, HPV aşısı için bir risk grubu söz konusu değildir. Hedef 9-26 (-45) yaş grubundaki her kadının mümkünse ilk cinsel ilişkiden önce, değilse mümkün olan en kısa sürede aşılmasıdır. Hepatit B aşısında risk grubu aşılması ile hastalık insidansının azaltılamaması deneyimi de HBV aşısının yaygın kullanılması gereksinimini ortaya çıkarmaktadır.

Bivalent aşının 0, 1 ve 6 ay; kuadrivalan aşının ise 0,2 ve 6 ay şemasına göre intramusküler olarak, 0,5 ml uygulanması önerilmektedir. Bağışıklık için gerekli antikor titreleri kesin bilinmemektedir. Ulusal Bağışıklama Danışma Komitesi (ACIP) A.B.D.'de uygulamada olan aşı (Gardasil®) için hedef grubunu 11-12 yaş grubunu belirlemiştir, ancak gerekli görüldüğünde 9 yaşında da başlanabileceğini kabul etmektedir. Kuadrivalan aşığı üreten firma aşığı 9-26 yaşındaki kadınlara önermektedir ve bu yaş grubu için ruhsat almış, daha sonra ruhsat 45 yaşa kadar artırılmıştır.

Aşılı kadınlar aşıyla korunulmayan HPV tipleri ile enfekte olabileceğinden ve cinsel olarak aktif olan kadınlar aşısı öncesi de enfekte olmuş olabileceğinden servikal kanser tarama programları aşılama bağimsız olarak devam etmelidir. Aşıya karar verilirken Pap testi, seroloji sonuçları değerlendirilmeden, mümkünse tüm kadınların aşılması sağlanmalıdır. Bu testlerden herhangi biri ile HPV varlığının gösterilmesi, serotip farklı olabileceğinden aşı gereksinimini ortadan kaldırmamaktadır. İmmün yetmezlikli kişilerde aşı canlı bir aşı olmadığından kontraendikasyon yoktur, ancak immün yanıtın beklenenden düşük olabileceği dikkate alınmalıdır. Gebelikte aşının yapılmaması önerilir. Yanlışlıkla aşı yapılmasının teratojen etkisi bilinmediğinden gebeliğin sonlandırılması önerilmez. Emzirme de aşı için kontraendikasyon değildir. Orta ve ağır akut hastalıklarda aşının yapılması ertelenmelidir. Aşı komponentlerinden herhangi birisi ile ağır allerjik reaksiyon ise kesin bir kontraendikasyondur.

Kaynaklar

1. Agorastos T, Dinas K, Lloveras B, et al. Cervical human papillomavirus infection in women attending gynaecological outpatient clinics in northern Greece. *Eur J Cancer Prev* 2004;13:145-147.
2. Canadas MP, Bosch FX, Junquera ML, et al. Concordance of prevalence of human papillomavirus DNA in anogenital and oral infections in a high-risk population. *J Clin Microbiol* 2004;42:1330-1332.
3. Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89:101-105.
4. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63-73.
5. Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1406-1412.
6. Goldie SJ, Kohli M, Grima D, et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:604-615.
7. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006;367:1247-1255.
8. Jeronimo J, Castle PE, Herrero R, et al. HPV testing and visual inspection for cervical cancer screening in resource-poor regions. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;83:311-313.
9. Massimi P, Gammoh N, Thomas M, Banks L. HPV E6 specifically targets different cellular pools of its PDZ domain-containing tumour suppressor substrates for proteasome-mediated degradation. *Oncogene* 2004;23:8033-8039.
10. Monsonogo J, Bosch FX, Coursaget P, et al. Cervical cancer control, priorities and new directions. *Int J Cancer* 2004;108:329-333.
11. Munoz N, Bosch FX, Castellsague X, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111:278-285.
12. Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:946-949.
13. Sherman ME, Wang SS, Wheeler CM, et al. Determinants of human papillomavirus load among women with histological cervical intraepithelial neoplasia 3: dominant impact of surrounding low-grade lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:1038-1044.
14. Wang SS, Schiffman M, Shields TS, et al. Seroprevalence of human papillomavirus-16, -18, -31, and -45 in a population-based cohort of 10000 women in Costa Rica. *Br J Cancer* 2003;89:1248-1254.

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 ate-nüe 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 antikörlerde 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 izlemlerini 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.

Gelecekteki Aşılar

Necdet KUYUCU

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Mersin

Hem gelişmekte hem de gelişmiş ülkelerde çocukların aşılanması çok önemli ve maliyet-etkin halk sağlığı girişimlerinden birisi olmuştur.^{1,2} Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) "Genişletilmiş Bağışıklama Programı'nı (GBP)" 1974'de başlattığından bu yana ulusal bağışıklama programları ile milyonlarca **çocuk ölümü** önlenmiştir.³ Çiçek hastalığı 1979'da eradike edilmiş,⁴ poliomiyelit eradike edilmeye yakındır⁵ ve gelişmekte olan ülkelerin 2/3'ü yenidoğan tetanozunu (NT) elimine etmiştir. Difteri-tetanoz-boğmaca (DTB) aşısının üç dozunun (DTB3) yapılma oranı ile ölçülen Global aşılama oranı tüm dünyada 1980'de %20 iken, 2005'de %78 e **yükselmiştir**.⁶ 2004'ün sonlarında 192 DSÖ üye ülkelerinin 153'ünde hepatit B (Hep B) aşısı, 92 ülkede Hemofilus influenzae tip b (Hib) **aşısı rutin aşı şemasına girmiştir**. 2003'de **çocukluk çağı aşılaması ile önlenebilir tahmini ölüm sayısı (kızamık, boğmaca ve NT'dan) 2 milyondan fazladır**.⁷ Bununla birlikte 2002 verilerine göre hala dünya çocuklarının %20'den fazlası mevcut aşılarla ulaşamamakta ve bu yüzden 5 yaş altında, özellikle gelişmekte olan **ülkelerde 2.5 milyon çocuk ölümü** gerçekleştiği tahmin edilmektedir.⁸ "Milenyum Kalkınma Hedefleri"nden biri olan 2015'de < 5 yaş mortalitesinde 2/3 azalma beklentisine bağışıklama programları **önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır**.⁹

Enfeksiyon hastalıklarının patogenezinin ve immüno-lojisinin daha iyi anlaşılması ve biyoteknolojideki **hızlı gelişmelerle** eldeki aday aşı antijenlerinin sayısını artırmıştır. Bunların birçoğu için güvenilirlik, immünojenite ve neticede etkinlik açısından test edilmek üzere klinik faz çalışmaları başlamıştır.

Yeni aşılar çok uzun (lisans alınca kadar 12-15 yıl) ve çok pahalı (her bir aşı için 500 milyon \$ veya daha fazla) araştırmalardan ve geliştirme fazından sonra onaylanır. Başlangıçta yüksek fiyatlar yeni aşıların kullanımı için bir engeldir. Seri üretim ve patent koruma hakkı ile geliştirme maliyeti telafi edilir ve kara geçilir. Aşı üreticisinin özel hakları ilk 20 yıllık sürede patentle korunmalıdır. Ondan sonra diğer üreticiler telif ücreti ödemediği sürece aşıyı üretmeye başlayabilir, bu şekilde aşının fiyatı ucuzlar.

Sarı humma, Hib, influenza, pnömokok, kızamıkçık gibi kolayca ulaşılabilen, ancak dünya genelinde yeterince kullanılmayan birçok aşılar eskiden beri varken, rotavirus, konjuge pnömokok, meningokok ve human papilloma virüs (HPV) gibi yeni aşılar son zamanlarda lisans alan ve gelişmiş ülkelerin bazılarında kullanılmaya başlayan yeni aşılardır. Sıtma, HIV/AIDS, TB ve pandemik influenza, leishmania ve kancalı kurt enfestasyonları

gibi bazı enfeksiyon hastalıklarına karşı aşılar ise henüz araştırma safhasındadır (Tablo.1).¹⁰

Geliştirilmekte Olan Diğer Yeni Aşılar

Gelişimin farklı prelinik ve klinik fazında olan, eğer başarılı olursa sonuçta ulusal programlara girecek ve küresel halk sağlığı üzerine önemli etkileri olabilecek birden fazla yeni aşı vardır. Bu yeni aşılar sıtma, HIV, tüberküloz (TB), deng ateşi, şistosoma, farklı enterik patojenler, Streptokok A ve diğerlerini içerir. Günümüzde çok acil olarak üç aşıya ihtiyaç vardır: HIV/AIDS, sıtma ve TB. Bu üç enfeksiyon hastalığı her yıl tüm dünyada 5 milyondan fazla ölüme sebep olmaktadır. HIV/AIDS ve sıtmaya karşı etkili bir aşı yok iken, TB karşı mevcut olan aşı (BCG) kişileri yeterince korumamaktadır.¹⁰

Yeni Tüberküloz Aşıları

M. tuberculosis'in genleri ve antijenlerinin tanımlanmasındaki gelişmeler, farklı mikobakteriyel türlerinin genom sekanslarının yardımı ile birlikte tüberküloz basisinin anlaşılmasına ışık tutmuştur. Ek olarak, mikobakteriyel genetikteki gelişmeler, seçilmiş genlerin inaktivasyonunu mümkün kılarak M. tuberculosis'in rasyonel attenüasyonuna izin vermiştir. Böylece tüberküloza karşı BCG'den daha etkili ve güvenilir aşıların geliştirilmesi mümkün olmuştur. 200'den fazla tüberküloz aşı aday prelinik testlerde aşamalı olarak fare, kobay ve insan dışı primat modellerinde değerlendirildikten sonra klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır.^{11,12}

Yeni tüberküloz aşısı geliştirme çabaları iki farklı stratejiye dayanır. İlk strateji BCG'nin yerine primer aşı olarak kullanılacak tam mikobakteri aşısı, ikinci strateji ise BCG korumasını kuvvetlendirme yeteneği olan rapel aşılarıdır. Primer aşılar canlı aşılar iken, rapel aşılar canlı olmayan aşılarıdır.

Sub-Ünit Tüberküloz Aşıları

Rekombinant Proteinler

Güvenlik nedenleriyle insan çalışmalarında ilk olarak canlı olmayan sub-ünit aşılarının kullanımı düşünülmüştür. Potansiyel tüberküloz sub-ünit aşılarında immüno-lojik olarak baskın tüberküloz antijenleri kullanılmıştır. M. tuberculosis proteinleri ESAT-6, Ag85B, HSP60 (heat shock protein), ESAT-6 ve Ag85B'nin bir birleşmesi olan hibrid bir protein (Hibrid 1) en göze çarpan aşı antijen

adaylarından bazılarıdır. Hayvan modellerinde doza bağlı kuvvetli bir immün yanıt elde edilmiş ve yarattığı koruyuculukla karşılaştırılabilir bir koruyuculuk sağlanmış M. tuberculosis'in Mtb32 ve Mtb39 antijenlerini içeren bir birleşme proteini veya bir 72 kDa lipoproteinden ibaret olan bir aşı adayı (Mtb72F) fare ve kobay modellerinde koruyucu kapasite göstermiştir. Bu aşı insanlarda denenen ilk rekombinant tüberküloz aşısı olarak 2004 yılında klinik çalışmalara girmiştir.¹²

Viral-Vektör Aşıları

Çoğalmayan rekombinant vaccinia virüs veya rekombinant Salmonella gibi canlı vektörler M. tuberculosis'in immünolojik olarak baskın genlerini taşımak üzere hazırlanarak aşı adayları haline getirilmiştir. Bu aşı adaylarının bazıları hayvan modellerinde iyi koruma sağlamıştır. Ag85A eksprese eden rekombinant vaccinia virüs (MVA85A) farklı aşılama stratejileri ile (homolog veya heterolog prime-boost) çalışılmış ve bir faz I klinik çalışmaya girmiştir.¹²

Dna Aşıları

Mycolyl-transferase ailesi (Ag85 kompleks) ve sıcak şok proteinleri 60, 65, 70 (HSP 60, 65, 70) gibi mikobakteriyel antijenleri kodlayan plazmidleri kapsayan DNA aşılarının tüberküloza karşı etkinliği laboratuvar hayvan

modellerinde geniş olarak çalışılmıştır. Bu aşıların etkinliğini artırmak için ayrıca sitokinlerle birlikte verilmesine ya da katyonik lipidler veya diğer tip adjuvanlar eklenerek kullanılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. DNA aşıları hem TH 1 T hücreleri, hem de CD8+ T hücre-araçlı sitotoksisiteyi uyarırlar. Ancak DNA aşılarının sağlam bir koruma sağlaması için proteinin kuvvetlendirilmesine gereksinimleri vardır.¹²

Canlı Tüberküloz Aşıları

Rekombinant BCG Aşıları

BCG'nin etkinliğini iyileştirmek için, mevcut genlerinin kopyalarını eklemek veya uzun in-vitro attenuasyon sürecinde kaybolmuş olan genlerinin bazılarını yeniden dahil etmek gibi yolları kullanarak pek çok çalışma yapılmıştır. Stratejilerden biri, fazla miktarda otolog koruyucu antijen üreten rekombinant BCG yaratılmasına dayanır. Bu tamamlayıcı antijenler, BCG genlerinin ekspresyonunu artırarak, diğer BCG antijenlerine karşı immüniteyi artırmak için tasarlanmıştır. M. tuberculosis'in majör sekretuar proteini olan 30 kDa'yı ([alfa]-antijen ve Ag85B olarak da bilinir) "overexpresse" eden bir rekombinant BCG (rBCG30 veya rBCG-85B) hayvan modellerinde iyi koruma göstermiştir. rBCG30 ile bir faz I klinik çalışma 2004 yılında başlatılmıştır. Alternatif olarak BCG'de kay-

Tablo 1: Mevcut ve gelecekteki aşılar

Mevcut Aşılar	2015 kadar çıkması beklenen yeni veya yeniden yapılandırılmış aşılar
<ul style="list-style-type: none"> BCG^a Kolera (inaktive ve canlı)^b DTB ve DTB bazlı kombinasyonlar^a Haemophilus influenzae tip b^a Hepatit A^a Hepatit B^a Human papiloma virus^a İnfluenza^a Japon ensefaliti (inaktive ve canlı)^b Kızamık^a Meningokok (polisakkarit ve konjuge)^a Kabakulak^a Pnömonokok (polisakkarit ve konjuge)^a Polio (OPV ve IPV)^a Pseudomonas^b Kuduz^b Rift vadisi ateşi^b Kızamıkçık^a Tetanoz toksoid^a Kene ile bulaşan ensefalit^b Tifo^b Rotavirus^a Suçiçeği^a Sarı humma^a 	<ul style="list-style-type: none"> Deng^d DTaB (iki P antijenli)^d Enterotoksijenik E coli^d Grup A streptokok^d Pandemik influenza^a Japon ensefaliti^c Sıtma^d Kızamık (aerosol)^c Meningokok A(multi-serotip konjuge)^c Var olan aşıların yeni kombinasyonları^d Pnömonokok (geliştirilmiş konjuge veya protein bazlı)^c Polio (Sabin suşunu baz alan inaktive aşı)^c RSV^d SARS^d Şigella^d Tifo (konjuge)^d Batı Nil Ateşi^d

^aRutin başışıklamada kullanım için mevcut

^bÖzel bölgeler ve şartlar için mevcut

^cGeliştirilmesinin son dönemlerinde

^d2010-2015'de lisans alması bekleniyor

bolmuş olan ESAT- 6 ile birleştirilmiş BCG aşısı ile farede daha iyi koruma elde edilmiştir. İkinci strateji BCG'nin rölatif olarak düşük intrensek CD8+ T hücre indüklemeye yeteneğinin artırılmasıdır. Bu tip rekombinan BCG'nin özellikle, konak hücrelerinde fagozomların membranlarının geçirgenliğini artırıp artırmadığı değerlendirilmiştir. Bu amaçla biyolojik olarak aktif listeriolsin salgılayan rBCG oluşturulmuştur (rBCG: DureC-hly+). Bu aşı bir üreaz-eksik mutant olduğu için, üreaz eksikliğine bağlı olarak fagozom matürasyonunu durduramaz ve daha az virülandır. Bu nedenle AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) hastalarında ve BCG asısına bağlı dissemine BCG enfeksiyonu vakalarının olduğu bölgelerde kullanılabilirliği düşünülmüştür. Hayvan modellerinde listeriolsin molekülünün veya sitokin salgılayan rekombinan BCG'lerin etkinliği gösterilmiştir.¹²

Canlı Mikobakteriyel Aşılar

Canlı *M. vaccae* ve *M. microti* aşı adayları olarak düşünülmüş, fakat hayvan deneylerinde koruyucu etkinliklerinin istenilen düzeyde olmadığı gösterilmiştir. *M. tuberculosis*'in attenüe mutantları potansiyel aşı adayları olarak düşünülmüştür. Tek gen kesilerek oluşturulmuş olan bir *M. tuberculosis* *phoP* mutant suş, muhtemelen *M. tuberculosis*'in virülansı ile ilişkili olan kompleks mikro-bakteriyel lipidlerin düzenlenmesinden sorumludur. Çift gen kesilerek yaratılan mutantlar da (double auxotrophic mutant) tanımlanmıştır. Son zamanlarda mikobakteriyel lipidlerinde defekt olan (*Mtb* *drnC*) bir mutant *M. tuberculosis* suşunun farelerde BCG'den daha koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu ve diğer *M. tuberculosis*-attenüe mutantların SCID'lı (severe combined immunodeficient) farelerde bile güvenilir olduğunun gösterilmesine karşın, bunların virülans kazanmayacağından emin olunması için daha çok araştırmaya gereksinim vardır.¹²

Sıtma Aşıları

Mevcut çok kanıt insanlar için sıtma aşısının mümkün olduğunu düşündürmektedir. Sporozoitlerin radyasyonla zayıflatılması ile insanların aşılama daha sonra sıtma maruz kalan naive volenterlerde %90 steril koruma sağlar. Ancak bu model her bir volenterin birkaç aylık süre boyunca yüzlerce sivrisinek tarafından ısırılmasını gerektirir. Bu aşılama stratejisi için pratik bir yöntem değildir, ancak immün cevabın araştırılmasında yararlı bir yöntemdir.¹³

Sıtma parazitlerinin yaşam siklusları karmaşık olduğundan, bu siklusla ilgili birden fazla immünolojik farklılıklar vardır. Siklus dönemlerine spesifik yaklaşımla oluşturulacak immün cevap parazitlerin hastalık yapmalarını engelleyebilir. Bu yüzden plasmodial yaşam siklusunun farklı dönemlerine ait birden fazla antijenin tek bir aşı içerisinde bulunması gereklidir. Günümüzde parazit yaşam döngüsünün farklı dönemlerinde immünolojik olarak aktif antijenlerin birçoğu belirlenmiştir.¹⁴

Pre-Eritrositik Aşılar

Sporozoitleri hedef alan aşı stratejileri, sporozoitleri nötralize eden humoral immün cevabın oluşumunu amaç edin-

miştir. Bu şekilde hepatositlerin invazyonu engellenebilir. Sporozitlere spesifik antikorların pasif transferinin mürin ortholog model sistemlerde koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bu modeller aşılama için güvenilirdir ve konuyla ilgili plasmodial türlere (*P. yoelii* and *P. Berghei*) karşı fareleri korur. Sporozoit kısmen immünolojik olarak korunan hepatositin içine bir kez girdiğinde geliştirilen aşı stratejisi ile hücrel immünite harekete geçirilir. CD4, CD8, natürel killer T ve $\gamma\delta$ T hücreleri intrahepatik parazitlerin inhibisyonunda rol alır. Bu tip bir aşı turist aşısı olarak idealdir, çünkü klinik hastalığı önleyebilir.¹⁴

Kan-Dönemi Aşılar

Hepatositlerin patlamasından sonra merozoitler kan akımına karışır. Saniyeler içinde eritrositleri invaze eder ve MHC molekülleri ekspresyona olmadan hücreler içinde olgunlaşır. Bu nedenle aşı stratejisi klasik olarak antikor bağımlı olarak düşünülmüştür, çünkü merozoitler ya ekstraselüler mesafede yayıldıktan kısa süre içinde inaktive edilmeli ya da antikor bağımlı selüler inhibisyonla (veya kompleman lizisi ile) eritrosit yüzeyindeki malarjal antijenleri hedef almalıdır. CD4, nitrik oksit ve $\gamma\delta$ T hücreleri kan dönemindeki parazitleri kontrol etmede rol alır. Bu döneme yönelik geliştirilecek aşı hastalık yükünü azaltan bir aşı olarak hizmet eder.¹⁴

Sivrisinek-Dönemi Aşılar

Sivrisinek dönemi aşılar, sivrisineğin kan emmesi sırasında içtikleri hem antikor hem de kompleman aracılığı ile etkilidir. Sivrisinek içinde antijenler parazit olgunlaşması sırasında antikorlara maruz kalır ve böylece seksüel dönemde nötralizasyon gerçekleşir. Bu tip bir aşı, aşılama bireylerde hastalığı veya enfeksiyonu önlemez, ancak aşılama bireylerden kan emen sivrisinekler aracılığıyla hastalığın daha da fazla yayılmasını önler. Bu tip aşılar özellikle düşük endemite bölgelerinde yararlı olur.¹⁴

Klinik Deneyimler

Hali hazırda lisans almış bir sıtma aşısı yoktur. Ancak birden fazla sıtma aşısı adayı klinik çalışmalarda test edilmektedir ve bu aşıların değişen güvenlik ve immünojeniteye sahip olduğu gösterilmiştir. Çeşitli plasmodium türlerinin pürifiye proteinlerden elde edilen antijenleri içerdiklerinden ve bu aşılarla gerek hayvanlarda gerek insanlarda immün cevap araştırıldığından bu aşıların güvenilir aşılar olması beklenmektedir.

Pre-eritrositik aşılar büyük oranda sporozoitin önemli yüzey proteini olan circumsporozoit protein (CSP) üzerinde yoğunlaşmıştır. Thrombospondin-ilişkili adhesive protein (TRAP) sporozoit üzerinde ve karaciğer içinde ekpoze olan diğer bir antijendir. Karaciğer-dönemi antijeni (LSA1) ve Exported protein (EXP1), kan döneminde de ortaya çıkmasına rağmen her ikisi de karaciğer içinde ekspresyona edilir.¹⁴

Kan-dönemi aşılarında, Merozoit Surface Protein 1 (MSP1) ve Merozoit Surface Protein 2 (MSP2) adlı merozoit yüzeyinde identifiye edilen iki protein üzerinde

yoğunlaşmıştır. Kan dönemi antijenler merozoit yüzeyi ile ilişkili değildir. Bunların dışında AMA1, RESA ve SERA gibi parazitin değişik gelişim basamaklarına ait antijenlerde bu dönem için araştırılmaktadır.¹⁴

Sivrisineğin dönemlerine ait antijenlerle yapılan klinik deneyimler faz 1 testleri ile kısıtlıdır. Bu antijenleri kullanan çeşitli aşı adayları yapay (artifisiyel) sıtma karşılaştırma çalışmalarında (faz 2a) ve endemik saha çalışmalarında (faz 2b) umut verici gözükmemektedir. Sentetik multiepitop olan SPf66 aşı adayı faz 3 çalışmalarında binlerce insanda test edilmiştir, ancak devam eden gelişmelere karşın kullanımı için yeterli değildir.

RTS, S aşı adayı *P. Falciparum*'un pre-eritrositik dönemini hedef alan hepatit B yüzey antijeni bazında şimerik virüs-like partiküldür. Geliştirilmesinde çok önemli ilerlemeler kayıt edilmiştir. Erişkinlerde artifisiyel sporozoitte karşılaşmalara karşı %30-80 koruyucu etkinliği gösterilmiştir. Ancak etkinliğinin hızla zayıfladığı gösterilmiştir.^{14,15}

Kombinasyon B, üç kan dönemi antijenin (MSP1, MSP2 ve RESA) rekombinan protein karışımıdır. Küçük bir faz 2b çalışmasında antimalaryal ilaçlarla daha önce tedavi edilmemiş çocukların %62'inde aşının parazit yoğunluğunu azalttığı saptanmıştır.¹⁶

HIV/AIDS Aşları

HIV aşısının amacı ya enfeksiyonu önlemek, ya da enfeksiyonla oluşan viral yükü azaltmak ve klinik hastalık ilerleyişini yavaşlatmaktır. Etkin bir aşının henüz geliştirilememiş olmasındaki önemli faktörler, günümüzde HIV-1'e karşı korunmanın immun mekanizmalarının henüz tam olarak anlaşılmamış olması ve dünya çapında var olan virüslerde görülen çok büyük genetik farklılıklardır.¹ HIV-1 M grup 9 farklı dal ve çok sayıda dolaşan rekombinant formlar içermektedir.¹⁷

Doğal yoldan enfeksiyonu tamamen yenmek söz konusu olmadığından, daha önce diğer etkenlerde başarılı olmuş doğayı taklid eden aşı yaklaşımları HIV için başarılı olmamaktadır. Aşı geliştirilmesini zorlaştıran diğer faktörler virusun humoral ve hücrel adaptif immun cevaptan kolaylıkla kaçabilmesi ve latent viral rezervuarların erkenden gelişmesidir.^{17,18} Günümüze dek kullanılan immunojenler laboratuvarada adapte edilmiş suşlara karşı nötralizan antikorlar oluşmasını sağlasa da, primer izolatlarla karşı geniş bir reaktif antikor bulunmasını sağlamamıştır. Zarf glikoproteini, N-bağlı glikolizasyon içeren bir trimer olup, bu yapı suşlar arasında değişiklik göstermeyen, korunmuş epitopların antikorlar tarafından tanınmasını engelleyen bir kalkan olarak işlev görmektedir. Bu korunmuş epitoplar (kemokin reseptör bağlanma bölgesi gibi) bazen yalnızca zarf yapısı CD4'e bağlandığı zaman ortaya çıkmaktadır. Çalışmalar, çok farklı şekillerde daha etkin zarf immunojenlerinin bulunmasına yönelik olarak sürmektedir. Hücrel immun cevap oluşturmayı hedefleyen T-hücrelerine dayalı aşılarda insan-dışı primat modellerinde kısmi başarı sağlanmasına karşın belirgin klinik fayda sağlayabilecek bir aşı henüz geliştirilememiştir. Virus çok hızlı bir şekilde

latent rezervuarlar oluşturduğundan aşıya bağlı T-hücre cevaplarının enfeksiyonun alınmasına yönelik bir koruma sağlaması beklenmemektedir. Elliden fazla aşı adayı 1987'den beri sağlıklı gönüllülerde denenmiş, ama kulnana yakın bir aşı henüz geliştirilememiştir.^{17,18}

I. Geleneksel Aşı Stratejileri¹⁷

A. *Canlı zayıflatılmış aşılarda*: Önemli güvenlik sorunları nedeni ile insanlarda kullanımı pek mümkün görülmemektedir.

B. *Ölü tam aşılarda*: Farklı suşlara etkili olabilecek geniş spektrumlu reaktif nötralizan antikor ve CD8+ lenfosit cevabı oluşturma kapasiteleri çok sınırlıdır.

C. *Protein subünit aşılarda*: Laboratuvara adapte edilmiş HIV-1 suşlarından oluşturulan rekombine proteinler birçok değişik sistemde üretilmiş, ancak bunların doğal olarak oluşan analoglarıyla önemli farklılıklar gösterdiği ortaya çıkmıştır. Zarf glikoproteinleri gp160 ve gp120 çok farklı şekillerde denenmiştir. İki aday aşı Faz III çalışmalarda kullanılmıştır: iki farklı B dalı izolatından alınan rgp120 içeren AIDSVAX B/B, ve B ve E dalı izolatından türetilen AIDSVAX B/E aşılardır.¹⁷ Üç yılın sonunda bu iki monomerik zarf glikoproteini içeren aşılarda yaygın reaksiyon verebilecek nötralizan antikorların oluşmasını sağlayamamış ve HIV-1 enfeksiyonundan korunma yönünde bir delil üretilmemiştir.

II. Yeni Aşı Stratejileri¹

Plasmid DNA ve canlı rekombinant vektörler gibi yeni gen aktarım teknolojileri HIV aşısı geliştirmelerinde kullanılan yeni yöntemler arasındadır.¹⁷ DNA aşılarda kodlanan antijene karşı hem humoral, hem de hücrel cevaplar oluşturmaktadır. Plasmid DNA aşılarda ümit vaat etse de, yüksek dozlarda çok sayıda enjeksiyon gerektirmektedir. Birçok araştırma DNA aşılarda için adjuvanlar geliştirmeye ve in-vivo elektroporasyon gibi gelişmiş aktarım teknolojilerine odaklanmıştır. En sık çalışılan rekombinant vektörler, zayıflatılmış veya çoğalma özelliği olmayan adenovirüsler ve poxvirüsler olmuştur. Birçok yeni vektör de bu amaçla değerlendirilmektedir.

Yeni yöntemlerin denendiği iki aşı adayı ile Faz IIb ve Faz III çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

A. *Rekombinant Adenovirus5 (rAd5) aşılarda*:¹⁷ Bu yöntemi kullanan klinik öncesi çalışmalar önce SIV Gag yapan rAd5 vektörünün rhesus maymunlarına verilmesi ve korunmanın kimerik simian-insan immun yetmezlik virüsü (SHIV 89.6P) ile test edilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Bu yaklaşım SHIV viral yüklerinde önemli azalmaya yol açsa da, SIVmac239 veriminden sonra bu virusun viral yük seviyesinde bir düşüş gözlenmemiştir. Çalışmalar SIV denemesinin SHIV denemesinden daha zorlu olduğunu göstermiştir. Yine hayvan modellerinde DNA aşısı ile başlayıp, rAd5 SIV Gag ile rapel yapılan çalışmalar MHC Klas I molekülü Mamu-A*1 pozitif rhesus maymunlarında kısmi başarı sağlasa da, Mamu-A*1 negatif olanlarda viral yük seviyesinde bir düşüş sağlamamıştır.

Klinik çalışmalar: Merck'in (MSD) HIV-1 B dalının gag, pol ve nef genlerini eksprese eden rAd5 aşı adayı iki Faz

Iİb 'kavramın test edilmesi' çalışmasında kullanılmıştır. Klinik öncesi çalışmaların da gösterdiği gibi toplumda daha önce adenovirusa karşı var olan nötralizan antikorlar aşı etkinliğini azaltmaktadır. Toplumda Ad5 spesifik antikorlar ABD ve Batı Avrupa'da %30-40, Sahra-altı Afrika'da ise %80-90 oranında tespit edilmiştir.¹⁷

STEP (HVTN 502) Amerika, Karayipler ve Avustralya'da, Phambili (HVTN 503) ise Güney Afrika'da gerçekleştirilmiştir.¹⁷ Bu çalışmalarda aşı 0, 1 ve 6. aylarda uygulanmıştır. STEP çalışması, ilk planlanan ara analizde sonuca ulaşamayacağını anlaşılmış üzerine Eylül 2007'de erken sonlandırılmıştır.¹⁷ Bunun ötesinde daha önceden Ad5 nötralizan antikor taşıyan kişilerde, özellikle de sünnetsiz olanlarda, aşı ile daha fazla HIV-1 enfeksiyonu görülmesi tam bir sürpriz olmuştur.¹⁷ Bu gözlemin biyolojik temelleri henüz anlaşılmamış olmakla birlikte HIV-1 hedeflerinin artmış olabileceği, opsonize olan vektörlerin farklı bir tropizm veya inflamatuvar cevaba yol açmış olabileceği veya bu antikorların başka faktörleri gizleyen bir işaret olduğu gibi çeşitli olasılıklar üzerinde durulmaktadır.¹⁷ Bu sonuçların alınması üzerine aynı vektörü kullanan Phambili çalışması da sonlandırılmıştır.^{17,19} Toplumda daha seyrek görülen ve hazır antikorların seyrek olduğu yeni adenovirus vektörleri ile başlatılan yeni çalışmalar sürdürülmektedir.

B. DNA ile başlayıp, poxviruslar (vaccinia, canarypox ve zayıflatılmış vaccinia) ile devam eden aşılama rejimleri: MVA (modifiye vaccinia Ankara) ve NYVAC (canarypox) vektörleri ile denenmektedir.^{17,18} Bu vektörlere HIV-1 env, gag, pol ve düzenleyici genlerin değişik kombinasyonları sokulabilmektedir. Her ikisi de devam etmeyen, tek bir siklus içeren enfeksiyona neden olmaktadır. Ancak vaccinia vektörleri immunsuprese kişilerde ve ekzamatöz cilt hastalığı olanlarda ciddi hastalığa yol açabilmektedir.

Yakın süre önce canarypox ALVAC vektörü vCP1521 (HIV-1 virusu E dalından gp120, B dalından gag ve proteaz) içeren ve 0, 1, 3 ve 6. aylarda uygulanan ve AIDS/VAX B/E ile 3. ve 6. ayda rapel yapılan bir aşılama rejimi Tayland'da tamamlanmıştır.^{17,20} Çalışmaya 18-30 yaş arası 16402 erkek ve kadın kaydedilmiştir. Üç yıllık takip sonunda aşı etkinliği %26.2 olarak saptanmış, başlangıçta HIV-1 enfeksiyonu olduğu daha sonra anlaşılan 7 kişi çıkarıldığında ise aşı koruyuculuğu %31.2 olarak belirlenmiştir.^{17,20} Buna karşılık aşı, enfekte olan kişilerde viremi düzeyini ve CD4 sayılarını etkilememiştir. Bu çalışmaya kaydedilenlerin çoğunluğunu düşük ve orta riskli kişiler oluşturmaktadır. Aşının erkek erkeğe ilişkide bulunanlar ve damar içi ilaç bağımlıları gibi yüksek riskli gruplarda etkinliğini sürdürüp sürdüremeyeceği bilinmemektedir. Aşı en fazla korumayı ilk yıl içinde yapmıştır. Bu çalışma orta düzeyde bir koruyuculuk ortaya çıkarmasına rağmen sonuçlar halk sağlığı yönünden belirgin bir fark yaratacak düzeyde bulunmamıştır.

Günümüze dek alınan sonuçlar, virusa karşı etkin bir aşı geliştirilebilmesi için temel araştırmalara daha fazla yönelmesi ve sıra dışı yaklaşımlar geliştirilmesini işaret etmektedir.¹⁷ Bu arada nadir adenoviruslar, daha geniş reaktif nötralizan antikorlar oluşturabilecek gelişmiş zarf

immunojenleri, mukozal bağışıklığa yönelik çalışmalar ve doğal immun sistem araştırmaları yoğun şekilde devam etmektedir.¹⁷ Daha geliştirilmiş T-hücre temelli ve antikor temelli aşı stratejilerinin paralel sürdürülmesi de gerekli gözükmektedir.

Bilgi

Bu makaledeki TB aşuları 12 nolu, HIV/AIDS aşısı 17 nolu kaynaktan alınmıştır.

Kaynaklar

1. Miller MA, Hinman AR (2004) Economic analysis of vaccine policies. In: SA Plotkin, WA Orenstein (eds): Vaccines, 4th edn. Elsevier Inc., Philadelphia, PA, 1463-1490.
2. Bloom DE, Canning D, Weston M (2005) The value of vaccination. World Economics 6: 15-39.
3. Keja K, Chan C, Hayden G, Henderson RH (1988) Expanded programme on immunization. World Health Stat Q 41:59-63.
4. Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek A, Ladnyi ID (1988) Smallpox and its eradication. World Health Organization, Geneva.
5. Expanded Programme on Immunisation (2006) Progress towards the global eradication of poliomyelitis, 2005. Wkly Epidemiol Rec 81:164-172.
6. World Health Organization (2005) WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2005 summary. WHO IVB/2005, Geneva.
7. World Health Organization and United Nations Children's Fund (2003) State of the World's Vaccines and Immunization. World Health Organization, Geneva.
8. Murray CJL, Lopez AD, Mathers CD, Stein C (2001) The Global Burden of Disease 2000 Project: Aims, Methods, and Data Sources (Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper No 36). World Health Organization, Geneva.
9. UNICEF. A world fit for children: Millennium Development Goals (2003) Special session on children documents: the convention on the rights of the child. July 2002. Accessed on June 30, 2006 at www.unicef.org/publications/index_4445.html.
10. Tangermann RH, Nohynek H, Eggers R. Global control of infectious diseases by vaccination programs In: Schroten H, Wirth S (eds) Pediatric Infectious Diseases Revisited. Birkhäuser Verlag, Basel 2007, 1-41.
11. Wiker HG, Mustafa T, Malen H, Riise AM. Vaccine approaches to prevent tuberculosis. Scand J Immunol 2006;64:243-250.
12. Tanir G. Tüberküloz aşuları. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2007;3:15-22.
13. Clyde D: Immunity to falciparum and vivax malaria induced by irradiated sporozoites: a review of the University of Maryland studies, 1971-1975. Bull World Health Organ 1990;68(Suppl):9-12.
14. Dubovsky F, Malkin E. Malaria vaccines In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds). Vaccines. Elsevier Inc. China 2008;1267-1274.
15. Kester KE, McKinney DA, Tornieporth N, et al: Efficacy of recombinant circumsporozoite protein vaccine regimens against experimental Plasmodium falciparum malaria. J Infect Dis 2001; 183:640-647.
16. Genton B, Betuela I, Felger I, et al: A recombinant blood-stage malaria vaccine reduces Plasmodium falciparum density and exerts selective pressure on parasite populations in a phase 1-2b trial in Papua New Guinea. J Infect Dis 2002; 185:820-827.
17. Korten V. HIV/VZV aşuları. Ankem Derg 2010;24(Ek 2):46-50.
18. Barouch DH: Challenges in the development of an HIV-1 vaccine, Nature 2008;455:613-619.
19. Girard MP, Bansal GP: HIV/AIDS vaccines: A need for new concepts? Int Rev Immunol 2008;27:447-471.
20. Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S et al: Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand, N Engl J Med 2009;361:2209-2220.

Erişkinde Bağışıklama

Recep ÖZTÜRK

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Antibiyotikler ve bağışıklama imkanlarından önce dünyadaki ölümlerin %50 kadarı enfeksiyon hastalıkları ile ilişkiliydi. Enfeksiyon hastalıkları ilişkili ölümler ve sakatlıklardan en etkili korunma sanitasyon tedbirleri, bağışıklama, antimikrobik maddeler ve diğer gelişmelerle sağlanmış olup, günümüzde enfeksiyon hastalıkları ile ilişkili ölümler %25'e kadar düşürülmüştür.

Aşılar genelde çocukluk yaşlarında uygulanmaktadır. Ülkemizde 1985'de başlatılan ulusal aşı kampanyası ile çocukluk aşılamaında belli bir mesafe kat edilmesine rağmen sonraki yıllarda durum aynı hızla devam etmemiştir. Son 7-8 yıldır bu konuda ülke genelinde büyük bir gayretin içinde bulunduğu, yapılan aşıların spektrumunun önemli ölçüde genişletildiği ve çocukluk aşılama oranlarının genelde %90'ları aştığı ve bazı illerimizde %100'lere yaklaştığı görülmektedir. Ülke genelinde çocukluk döneminde bazı kişilerin aşılan(a)mamış olması, uygulanan bazı aşıların ömür boyu bağışıklık sağlayamaması nedeniyle erişkin dönemde aşılama çok önemlidir. Pnömonokoksik pnömoni ve gribin yaşlı ve risk grubu erişkinlerde; ayrıca kızamık, suçiçeği, hepatit A vb bazı hastalıkların erişkinde daha ağır seyretmesi, kızamıkçığın gebelerde yüksek düzeydeki teratojenik etkisi erişkin aşılmasını daha önemli hale getirmektedir. Çocukluk çağında rutin aşılama Sağlık Bakanlığı'nun çalışmaları ve toplumun olayı sahiplenmesiyle belli bir düzeyde başarıyla sürdürülmektedir. Ülkemizde çocukluk döneminde 2003'e kadar uygulanan aşı sayısı 5 iken, bugün için 11'e yükselmiştir ve rutine yeni aşıların eklenmesi gündemdedir. Bununla birlikte erişkinde aşılama konusunda, ülke için belirlenen ulusal bir programın henüz olmayışı, halkın konuyla ilgili bilgilendirilmesinin yetersizliği nedeniyle sorunlar vardır. Örneğin mortalitesi yüksek (»%50) olan tetanoz erişkin dönemde aşılamaındaki sorunlar nedeniyle ülkemizde halen görülebilmektedir. Ayrıca ülkemizde eradikasyonu hedeflenen kızamığın 2010 -11 yılları içinde İstanbul'da erişkin ve çocuk olgularda görülmesi erişkin aşılmasının da rutin uygulama içine mutlaka sokulması gerektiğini göstermektedir. Son yıllarda Sağlık Bakanlığı ilgili birimleri, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji alanı uzmanlık dernekleriyle iş birliği içinde sorunun çözümü için gayret göstermektedir.

Sadece sağlıklı erişkinlerin rutin aşılanması değil, seyahat, bazı meslekler (sağlık çalışanları, veterinerler), yaşlılık, bağışıklık yetmezliği gibi değişik durumların doğurduğu riskler belli aşıların erişkin döneminde uygulanmasını zorunlu kılmaktadır.

Pasif Bağışıklama

Pasif bağışıklama, bağışıklık yetmezliğinde, difteride, yılan ve akrep sokmasında olduğu gibi tedavi amacıyla, hepatit A örneğinde olduğu gibi geçici bağışıklık sağlamak amacıyla veya özgül (Rho-D immun globulin) yada özgül olmayan (antilenfositer serum) immun supresyon yapan bir araç olarak kullanılır.

Pasif bağışıklamada üç tip preparat kullanılır:

1-Genel kullanım amacıyla standart insan serum immun globulini (gamma globulin), kas içi veya ven içi yolla uygulanır: hepatit A ve kızamıkta bulaşma sonrası koruyucu etkinlik sağlayabilir. Antikor yetmezliği olanlarda (eksikliği gidermek için), kronik lenfositer lösemi hipogamaglobulinemilerinde, immun trombostopenik purpura ve Kawasaki hastalığında tedavi amacıyla kullanılmaktadır.

IG'ler kızamık, kızamıkçık aşılarına cevabı azaltır.

2- Hiper immun globulinler: Normal immun globulinlerin sağladığı bağışıklık bazı hastalıklardan korunma için yetmemektedir. Bu amaçla özgül ve yüksek miktarda antikor içeren preparatlara ihtiyaç vardır: Hepatit B immunglobulin (HBIG), kuduz/rabies immunglobulin (RIG), varicella zoster immunglobulin(VZIG), tetanoz immunglobulin(TIG) gibi.

3-Hayvan serumları veya antitoksinleri: Difteride ve botulizmde kullanılan antiserumlar atlardan elde edilmektedir.

Pasif bağışıklama, yararlı olduğu hastalıklarda aktif bağışıklama ile birlikte ele alınacaktır.

Aşılamada Genel Esaslar

Aşıların aynı anda ve/veya kombine verilmesinde sakınca yoktur; bu durum aşıya verilecek cevabı etkilemez. Polisakkarit aşılar bellek T-lenfositleri oluşturmaz; sadece humoral immünite oluşturur; polisakkarit konjuge aşılar ise bellek T-lenfositleri de oluşturur.

Aşılama esnasındaki hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve immunglobulinler, aşı formu (canlı vd) gibi değişik durumlar aşılama cevabını etkileyeceğinden konuyla ilgili genel esaslar bu başlık altında özetlenmiştir.

Aşılar 2-8°C derecede saklanmalıdır (sadece suçiçeği ve zona aşısı ise -15 °C altında saklanır). Aşılar buzdolabının kapağına konulmamalı, saklama işlemi için raflar kullanılmalıdır.

Aşı yapmadan önce sabunlu su veya alkol bazlı antiseptikle eller temizlenmelidir. Her uygulamada el hijyeni sağlanmalıdır. Aşı yaparken eldiven giymek gereksizdir; uygulayıcının elindeki açık yara varlığı veya potansiyel bulaşıcı vücut sıvıları ile teması önlemek için eldiven giyilirse, iki hasta arasında eldivenlerin değiştirilmesi gerekir.

Aşı uygulaması yapılan enjektörün iğnesi, iğne batma riski nedeniyle tekrar kılıfına takılmamalıdır. Hemorajik diyatezi (hemofilikler/ oral antikoagulan kullananlar) olanlarda aşılama 23 numara veya daha ince iğne ile yapılmalıdır. Bunlara kas içine (İM) aşı uygulanabilir; aşı yapılan yere en az iki dakika kompresyon yapılmalıdır; endişe ediliyorsa deri altına (SC) uygulama yapılabilir.

Canlı aşıların kullanımı belirli kuralara uyulmasını gerektirir. İntravenöz immunglobulin (İVİG), kan ve kan ürünleri verilenlere canlı virüs aşıları (Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak(KKK) ve suçiçeği) 3 ay sonra yapılır. Diğer canlı aşılar (Tifo (Ty21a), sarı humma, burun içi influenza aşısı "LAIV", zona, rotavirus) İVİG ile aynı anda verilebilir. Kemoterapi bitiminden üç ay sonra, yani remisyonunda olana canlı virüs aşıları yapılabilir. Solit organ transplantasyonu yapılanlarda aşılama 3. aydan sonra (3-6 ay) başlanması önerilmektedir. Kızamıkçık aşısı sonrası bir ay süreyle (daha önce üç ay önerilirdi) gebe kalınmaması bildirilmektedir. Canlı virus aşılarından en az bir ay sonra IVIG yapılabilir. Suçiçeği aşısı KKK (MMR) ile aynı anda veya 30 gün sonra yapılmalıdır.

Sürekli kortikosteroid (KS) alanlara, KS kesildikten bir ay sonra aşı yapılabilir. Fizyolojik dozlarda sürekli KS alanlarda canlı virus aşısı uygulanabilir. KS kullanımı 14 günden daha kısa olanlarda KS kesilince aşı hemen yapılabilir; aşı yapıldıktan sonra en az iki hafta KS verilmemelidir.

İnaktive aşılar genellikle canlı aşılar kadar etkin değildirler; 3-5 doz gerektirirler. İnaktive aşılar da bağışıklık yanıtı çoğunlukla humoral olup; antikor düzeyi zamanla azalır. Canlı aşılar genellikle tek dozda bile etkilidir; nitekim KKK, suçiçeği ve sarı humma aşısı tek dozda 14 gün içinde %80 üzerinde koruyucu düzeyde antikor oluşturur; 2. doz aşı ile bu oran %99 olmaktadır.

Antimikrobik maddelerle aşılar aynı anda verilebilir; ancak canlı oral Ty21a aşısı antimikrobiklerle birlikte verilmez; son antibiyotik dozundan 24 saat sonra verilir.

Süt veren annelere tüm aşılar yapılabilir.

Erişkin Yaş Gruplarında Aşılama

Sağlıklı erişkinde değişik yaş ve seçilmiş risk durumuna göre önerilen ve yapılması kontrendike aşılar vardır (tablo 1 ve 2)

Aşıya yanıt oranı; aşının cinsine, yaşa ve kişinin bağışıklık durumuna bağlıdır.

Erişkinlerin yaş gruplarına göre değişmek üzere belirli aşılarla bağışıklıklarının sağlanması zorunludur. Her erişkin difteri ve tetanoza karşı bağışıklık olmalıdır; difteri ve tetanoza karşı bağışıklık olmayan erişkinlere 3 doz

Td(0,1/2, 6/12 aylar) uygulanır ve her 10 yılda bir rapeli tekrarlanır.

Grip aşısı ile ilgili öneriler değişmiştir. ABD'de 50, diğer ülkelerde 65 ve üzeri yaşlarda; daha küçük yaşlarda ise riskli gruplara önerilen aşı burun içi formların üretilmesiyle birlikte artık altı aydan büyük herkese yılda bir kez önerilmektedir. Aşıları ithal eden bir ülke olarak diğer aşılarla birlikte grip aşısı uygulaması konusunda bir karara varılmalıdır.

65 yaş üzerinde olanlar pnömokok aşısı ile aşılanır; ayrıca risk durumuna sahip olan daha küçük yaşlardaki kişilere de aşı uygulanır.

Her erişkin kızamık, kabakulak ve kızamıkçığa karşı bağışıklık olmak zorundadır. Pratik olarak 30 yaşını aşmış olanlar (kızamıkçık için doğurganlık yaşındaki kadınlar hariç) bu hastalıklara bağışıklık olarak kabul edilir; bunun dışında seronegatif olanlar bağışıklanır. Kızamıkçıkta hastalığın geçirilme öyküsüne güvenilmez, bağışıklık durumu belirlenip doğurganlık yaşındaki kadınlar aşılanır.

Her duyarlı erişkin su çiçeğine karşı aşılanmalıdır.

Poliomyelite karşı özel bir risk yoksa rutin aşılama gerekli değildir.

Sağlıklı her erişkin zorunlu aşılar dışında özel durumlarda (gebelik, bağışıklık baskılanması veya yetmezliği, kronik hastalıklar (diabetes mellitus(DM), kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı; kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, son dönem böbrek hastalığı ve

Tablo 1: Erişkinde rutinde kullanılan aşılar

	YAŞ ^a			
	18-26	27-49	50-64	≥65
TdaP ^b	X	X	X	X
Pnömokok	S	S	S	X
Meningokok	S	S	S	S
Grip	X ^c	X ^c	X ^c	X
Hepatit B	S	S	S	S
Hepatit A	S	S	S	S
KKK(MMR)	X	X	S	S
Suçiçeği	X	X	X	X
Zona			X(>60)	
HPV	X	X ^d		

X-tavsiye edilir, K- kontrendike, S- seçilmiş risk durumu KKK(MMR): Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak; TdaP: Tetanoz, difteri, hücresiz boğmaca aşısı

^aKontrendikasyon olmadıkça

^b65 yaşına kadar uygulanacak rapellerden en az biri hücresiz boğmaca(aP) aşısını da içermeli,

^cABD'de 6 aydan büyüklere seçilmiş risk durumuna bakmaksızın yıllık grip aşısı önerilmektedir; 65 yaş altına aşının burun içi formu önerilir

^dHPV, ABD'de 9-26, AB ülkelerinde 9-45 yaş arası için onaylıdır

hemodiyaliz uygulanan hasta), seyahat, askerlik,, sağlık çalışanı) değişik aşilar önerilir (tablo 2)

Erişkinde yaş gruplarına göre önerilen aşilar şunlardır: 18-24 yaş grubuna bağışık olmadıkları takdirde uygulanacak aşilar: TdaP, KKK(MMR), su çiçeği; 25-64 yaş: Td, kızamıkçık (sadece kadınlar), influenza, su çiçeği; 60 yaş ve üzeri:zona; 65 yaş ve üzeri:Td, influenza, pnömokok, suçiçeği.

Erişkinde mutlak önerilen ve sık kullanılan aşilar aşağıda ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

Virus Aşiları

İnfluenza (Grip) Aşısı

Toplumun her yıl %10 kadarının (~500 milyon) mevsimsel gribe yakalandığı, 100 hastadan birinin (~5 milyon) hastaneye yatırılmak zorunda kaldığı ve 1000 hastadan birinin (~500 bin) de öldüğü hesap edilmektedir. Bu kadar geniş bir kesimi etkileyen hastalığa karşı aşılamanın önemi, gerek komplikasyonların ve bunlara bağlı ölümlerin, gerekse iş gücü kayıplarının önlenmesi noktasından önem taşımaktadır.

Son yıllarda büyük korku yaratan kuş gribi ve ardından influenza A H1N1 pandemisi konuyla ilgili bazı tartışmaları dünya gündemine taşımıştır. Ülkemizde ve diğer dünya ülkelerinde pandemide mortalitenin düşük olması, seyrin mevsimsel gribe benzemesi, konuda uzman olmayanların spekülatif konuşmaları sonucu aşilarla ilgili oluşan yersiz kuşular halkın aşıya olan ilgisini azaltmıştır. Sona eren influenza A H1N1 pandemisinden edinilen deneyimler çerçevesinde uzmanların ve bilim adamlarının “duygusal” epidemiyolojiyi de dikkate almalarının gerekli olduğunu göstermiştir.

İnfluenza aşısı, inaktif, üçlü bir aşı olup, Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) tarafından önerilen ve en son salgını yapan A ve B influenza virus tiplerini içerir. Bütün hücre aşısı, parçalanmış viryon (split) aşısı ve alt birim (subunit) aşısı diye üç şekilde bulunur. Genetik yolla soğuğa adapte edilmiş, burun spreyi şeklinde kullanılan canlı attenue influenza aşısı da geliştirilip uygulamaya sokulmuştur; ki sağlıklı, seçilmiş risk grubunda olmayan 50 yaşından küçük, 2 yaşından büyüklere uygulanır; gebelikte kullanılmaz.

İnaktif bütün hücre aşısı-inaktif komple virus içerir, diğerlerine göre yan etkiler daha fazladır. Split viryon, etkisiz hale getirilip parçalanmış virus içerir; alt birim (subunit) aşı, etkisiz hale getirilip parçalanmış viryonun sadece yüzey antijenlerini içerir. Yan etki sıklığı sırayla, tam viryon>split viryon> yüzey antijen aşiları şeklindedir.

13 yaştan daha küçüklere alt birim, split veya attenue aşı önerilir, çünkü tam viryon aşiların yan etkileri bunlarda daha fazladır.

Son yıllarda halk sağlığını tehdit eden kuş gribi veya domuz gripinin pandemi oluşturma riski mevsimsel gribe karşı aşılama ile azalır.

İnfluenza aşısının koruyuculuğu %50-80 oranındadır; pnömoni %50-60, ölüm %80 oranında önlenir.

Endikasyonlar: ABD’de artık seçilmiş risk grubuna bakılmaksızın 6 aydan büyük herkese grip aşısı önerilmektedir. Ülkemizde ne yazık ki aşı üretimi yapılmamakta, ihtiyaç ithalat yoluyla karşılanmaktadır. Bu nedenle biz ve benzeri ülkelerde seçilmiş risk grubuna göre uygulamanın devam etmesi kanaatimizce uygundur.

Risk grupları: 65 yaş ve üzerindeki; astım dahil kronik kardiyovasküler ve akciğer hastalıkları; bakım evlerinde

Tablo 2: Endikasyonlara göre erişkinlerde aşılama

	Gebelik	Bağışıklık yetmezliği (HIV hariç)	HIV		DM, Kalp hastalığı, Kronik akciğer hastalığı	Asepleni, elektif splenektomi, komplemant yetmezliği	Kronik karaciğer hastalığı	Kronik böbrek yemezliği, son dönem böbrek hastalığı, hemodiyaliz	Sağlık çalışanı
			CD4< 200	CD4> 200					
TdaPc	X(Td)	X	X	X	X	X	X	X	X
Pnömokok	S	X	X	X	X	X	X	X	S
Meningokok	S	S	S	S	S	X	S	S	S
Grip*	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hepatit B	S	S	X	X	S	S	X	X	X
Hepatit A	S	S	S	S	S	S	X	S	S
KKK	K	K	K	X	X	X	X	X	X
Suçiçeği	K	K	K	X	X	X	X	X	X
Zona	K	K	K		X	X	X	X	X
HPV		X	X	X	X	X	X	X	

X-tavsiye edilir, K- kontrendike, S- seçilmiş risk durumu

*ABD’de 6 aydan büyüklere seçilmiş risk durumuna bakmaksızın grip aşısı rutin önerilmektedir

kalan kronik hastalıklı yatalak kişiler; kronik hastaların ve grip için yüksek riskli kişilerin bakımlarıyla uğraşan personel (hekim, hemşire, hasta bakıcı) ve ev halkı; diabetes mellitus (DM) ve diğer metabolik hastalıklar; kronik karaciğer yetmezliği; böbrek yetmezliği; anemi; immun supresif ve bağışıklık yetmezliği durumları (HIV pozitifliği, kortikosteroid tedavisi, immunsupresif ve antineoplastik tedavi görenler); uzun süre aspirin tedavisi görmek zorunda olan genç erişkinler (Reye sendromu riskinden dolayı); grip mevsiminde bulunan gebe kadınlar(birinci trimester dahil).

Uygulama: 0, 5 ml, deltoid kasa(IM); her yıl güz döneminde Ekim başından Kasım ayı ortasına kadar uygulanır. Aşılınmamış olanlar tüm grip mevsimi döneminde aşılanabilir.

Burun sprey aşısı sağlıklı, gebe olmayan, ağır bağışıklık yetmezlikli kişilerle teması olmayan 2-49 yaş grubu için uygundur. İnfluenza virusüne etkili antiviraller attenüe aşı uygulanmadan 48 saat önce kesilmelidir; aşı sonrası 14 gün ilgili antiviraller kullanılmamalıdır.

Yan etkiler: Safılaştırılmış aşılardan yan etkileri fazla değildir. Uygulama yerinde ağrı, kızarıklık, aşıdan 8-24 saat sonra %5 olguda hafif ateşlenme ve sistemik belirtiler görülebilir. Domuz influenza aşı kökeniyle yapılan uygulamalar sonrası Guillain-Barré sendromu (milyonda bir) görülmüştür. İnfluenza aşısı yapılmış olanlarda HIV, HTLV-1 ve hepatit C serolojisinde yalancı pozitiflikler (%0.6 - 1.7) olabilir.

Kontrendikasyon: Yumurta veya aşının diğer içeriğine karşı karşı allerji olması. Canlı, attenüe aşı gebelerde kullanılmaz.

Hepatit A Aşısı

MRC-5 insan diploid hücre kültürlerinde üretilip formalinle inaktif hale getirilen virus aşısıdır. Yeni, canlı attenüe A hepatiti aşı çalışmaları da mevcuttur. Aşı emniyetli, immunojenik ve hepatit A'yı önlemede etkilidir. Erişkinlerin %80-90'ında 15 gün içinde koruyucu antikor düzeyi gelişir; 30 gün sonra aşılananların %96'dan fazlasında koruyucu antikorlar gelişmektedir. Rapel dozdan sonra aşılanan hemen herkeste koruyucu antikor gelişmiş olur. Koruyuculuk süresi tam bilinmemekle birlikte hayat boyu süreceği tahmin edilmektedir.

Endikasyonlar: Yüksek endemik alana gidiş (\pm IG); homoseksüeller; uyuşturucu bağımlıları; kronik hepatit B ve C hastaları; pıhtılaşma faktör bozukluğu olanlar; gıda sektöründe çalışanlar(çıplak elle gıda ile temas eden çalışanlar); çocuk klinikleri çalışanları; askeri personel; temizlik işçileri; bakım evi çalışanları; hepatit A virusuyla(HAV) bulaşma riski yüksek olan laboratuvar çalışanları (dışkıyla temas edenler); sürekli A hepatiti salgınlarının görüldüğü bölgelerde yaşayan ve A hepatiti geçirmemiş olanlar.

Uygulama: HAV aşısı bir yaş üstü çocuklar ve erişkinlere uygulanır. Erişkinlere 1 ml IM (deltoid kasa) (1440 ELU) 0/6-12/18 ay (2 doz) şeklinde uygulanır.

Son yıllarda üretilen kombine hepatit A/B aşısı,0,1 ve 6 ayda 3 doz veya 0,7, 21-30. günlerde ve 12. ayda 4 doz şeklinde uygulanabilir.

Kontrendikasyon: Alüminyum, ve koruyucu madde 2-phenoxy-ethanole karşı aşırı duyarlılık.

Hepatit A İçin Pasif Bağışıklama

Normal IG, bulaşma öncesi ve sonrasında uygulanırsa koruyucudur. Bazı kişilerde hastalığı tam önlemez, ama hastalığın çok hafif veya subklinik olarak geçirilmesini sağlar. A hepatitli bir hastayla yakın temas durumunda (hastanın seronegatif eş ve diğer aile üyeleri, A hepatiti gelişen birinin olduğu çocuk yuvasındaki çocuklar, A hepatiti olan birinin aynı iş yerindeki çıplak elle gıda teması olan diğer çalışanlar), elden geldiğince erken (en geç 2 hafta içinde) IG 0.02 ml/kg olarak uygulanır. Yakın temas olmamışsa, hasta yaşlıysa (bağışıklık olasılığı yüksek olduğundan) veya kişide anti-HAV IgG pozitifse profilaksiye gerek yoktur.

A hepatitinin endemik olduğu bölgeye seyahat halinde 3 aydan az kalınacaksa 0.02 ml/kg, daha uzun kalınacaksa, her 4-6 ayda bir 0.06 ml/kg IG uygulanır. Etkili aşı mevcut olduğundan, bu durumda aşılama IG profilaksisine tercih edilmektedir. Aşı, hepatit A virusuyla bulaşma ihtimali 4 hafta veya daha uzun bir zaman sonra olacaksa etkilidir. Eğer seyahat hemen yapılacaksa ilk aşı dozu uygulanıp birlikte farklı bir yerden IG uygulanır.

Hepatit B Aşısı

Hepatit B, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturan infeksiyonların başında gelmektedir. Toplumumuzun aşağı yukarı üçte birini infekte eden ve genelde toplumda %5-6 oranında taşıyıcılığa neden olan bu infeksiyonun kan ve değişik vücut sıvılarının çok az miktarlarıyla horizontal olarak bulaşabilmesi sıklığını artırmaktadır. Kaza sonucu HBsAg pozitif hastanın kanıyla bulaşmış iğnenin batması sonucu %30 (maruziyet HBeAg pozitif bir olguyla olmuştur) bulaşma olması (aynı durum hepatit C için %3, HIV için %0.3) tehlikenin boyutunu göstermektedir. Hepatit B'nin siroz ve karaciğer kanseri ile iyi bilinen ilişkisi ve kroniklik durumunda kesin etkili bir tedavisinin olmayışı aşılanmanın önemini artırmaktadır.

Hepatit B aşısı günümüzde rekombinant DNA yöntemiyle elde edilmektedir.

Bağışıklığı bozuk olmayan normal sağlıklı kişilerde aşı takvimi uygulanmasından sonra 2 yıl içinde %80-95 koruyuculuk sağlanmaktadır(40 yaş altında %90, 40 yaş üzerinde %75-90). Koruyuculuk eşiği 10 mIU/ml'dir; zamanla antikor düzeyleri azalır, ama saptanamayan antikor düzeylerinde bile bağışıklık hafızası devam eder; bu nedenle bağışıklık yetmezliği olmayan sağlıklı kişilerde bağışıklık durumunu takip edip rapel doz yapılması gerekli değildir.

Otuz yaş üstünde olmak, böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, DM, obezite, sigara içme, HIV infeksiyonu aşıya cevabı azaltan faktörlerdir.

HBV aşısına cevapsızlık, özellikle yaşlılık, sigara içme, şişmanlık, immunsupresyon ve bağışıklık yetmezliği, bazı HLA-DR allele sahip olanlarda görülen yetersiz cevap durumlarında gözlenmektedir.

Aşı, taşıyıcılarda etkili değildir, ama taşıyıcı veya bağışık olanlarda uygulama kontrendike değildir.

Endikasyonlar: Seksüel olarak aktif çok eşli kişiler, homoseksüeller ve çok eşli heteroseksüeller; mesleği gereği kan ve kan ürünleriyle temas edenler: laboratuvar teknisyeni, hemşire, ebe, cerrah, diş hekimi, acil birim çalışanları, hasta bakıcılar; bakım evlerinde kalanlar ve çalışanlar; hemodiyaliz hastaları; kronik hepatit C hastaları, pıhtılaşma faktör konsantreleri alanlar; HBsAg taşıyıcılarının eşi, çocukları ve diğer ev halkı; HBsAg pozitif annenin doğurduğu bebek; damar içi uyuşturucu kullananlar; B hepatitinin endemik olduğu bölgelere ziyaret edenler; B hepatiti sıklığının yüksek olduğu yerlerde doğanlar; hemofili hastaları; 11-12 yaş bütün adolesanlar.

Orta ve yüksek endemik bölgede yaşayan seronegatif erişkinler için hepatit B aşılması akılcı bir tercihtir.

Ülkemizde bütün yenidoğanlara rutin HBV aşılmasının yapılması zamanla HBV taşıyıcılığını ve horizontal bulaş yollarını azaltacaktır.

Uygulama: 0, 1, 6 (0,2,4 veya 0,1,4) aylarda olmak üzere 3 doz, IM (deltoid kasa) uygulanır.

Son yıllarda üretilen kombine hepatit A/B aşısı 0,1 ve 6. ayda 3 doz veya 0,7, 21-30. günlerde ve 12. ayda 4 doz şeklinde uygulanabilir.

İmmunitesi bozuk olanlarda etkinlik düşük olabilir. Hemodiyaliz hastaları ve bağışıklığı baskılanmış halde olanlarda (HIV pozitifliği vd) aşının gerekli etkiyi sağlayabilmesi için daha yüksek dozlar (40 mg) uygulanır (0,1,2 ve 6. aylarda olmak üzere dört doz).

Bağışıklık yetmezliği gösterenler ve hemodiyaliz hastalarında yıllık anti-HBs titreleri bakılır ve anti-HBs titresi 10 mIU/ml altına düşünce hatırlatma dozu uygulanır.

Rutin aşılama şemasında 0,1 ve 6 ayda yeterli cevap alınmazsa (son dozdan 1-2 ay sonra), 0,1,2 aylarda tekrar 3 doz aşı uygulanır ve yine 10 mIU/ml'yi aşan bir cevap yoksa başka bir rekombinant DNA aşısı ile, iki kat yüksek dozda 0, 1,2 aylarda aşı uygulanır ve çoğu olguda cevap elde edilir.

Şüpheli temas sonrası hallerde(perkütan, seksüel veya mukozal bulaşma) ve perinatal bulaşma tehlikesi durumunda aşı + HBIG uygulanır; perinatal bulaş kuşkusunda doğum sonrası ilk 12 saatte 0,5 ml IM; perkütan, seksüel, bilinen pozitif temasta bulaşma durumunda 72 saat, en geç 7 gün içinde 0,06 ml/kg IM uygulanır (Tablo 3).

Yan etkiler: İnjesiyon yerinde ağrı, ateş, anafilaksi (çok nadir), Guillain-Barré sendromu (plazma kaynaklı aşılardan sonrasında görülmüştür).

Kontrendikasyon: Daha önce ekme mayasına karşı anafilaktik reaksiyon göstermiş olanlarda kontrendikedir.

Kızamık, Kabakulak ve Kızamıkçık

Ülkemizde giderek azalan ve eradikasyon ihtimali gündeme gelen kızamığın az sayıda da olsa İstanbul'da çocuk ve erişkinlerde tekrar görülmesi erişkin aşılamanın önemini göstermektedir.

Günümüzde kızamık, kabakulak, kızamıkçık aşısı (KKK/MMR) üçlü kombinasyon halinde kullanıma sunulmuş durumdadır. Tek doz uygulama sonrasında %90-95 oranında koruyucu antikor oluşmaktadır. Oluşan bağışıklık hayat boyu kalıcıdır.

Endikasyonlar: KKK aşısı, daha önce bu hastalıkları geçirmemiş olan genç erişkin ve erişkinlere uygulanır. Bu hastalıklardan birisini geçirenlere mevcutsa aşılardan tek tek uygulanır; aksi durumda üçlü olarak uygulanabilir.

Bağışık olmayan adolesan ve genç erişkinler, bir ay ara ile yapılan iki doz KKK aşısı ile bağışık duruma getirilmelidir. Doğurganlık dönemindeki kadınlar seropozitif değilse, kızamıkçık aşısı yaptırılmalıdır.

Tablo 3: Hepatit B'de perkütan veya mukoza teması sonrası korunma

Kaynak	Aşısız kişi	Aşılı kişi
HBsAg pozitif	1. Derhal bir kere HBIG ¹ 2. HBV aşısı serisini başlat ²	Bulaşma maruz kalan kişide anti-HBs araştır 2. Yetersiz antikor ³ varsa bir kere HBIG+1 doz hatırlatma dozu aşı
Bilinen Kaynak - HBsAg pozitiflik riski yüksek	HBV aşılmasını başlat Bulaştıran kaynak HBsAg + ise bir doz HBIG	Bulaşan kişi aşıya cevap vermeyen bir kişiyse ve bulaştıran kişi HBsAg+ ise, bir doz HBIG+1 doz hatırlatma aşısı Bir şey gerekmez
-HBsAg pozitiflik riski düşük	HBV aşılmasını başlat	
Bilinmeyen kaynak	HBV aşılmasını başlat	Bir şey gerekmez

¹HBIG dozu 0.06ml/kg

²Aşısı dozu: erişkin için 20 mg İM(ilk dozdan 1ay sonra 2., 6 ay sonra 3. doz uygulanır)

³Anti-HBs 10mIU/ml altındaysa

Yan etkiler: Yaklaşık %5 civarında görülen yan etkiler >39.4°C ateş, hafif döküntü ve lenfadenopati olup, genellikle aşılardan sonra 7-12 gün içerisinde ortaya çıkar. KKK aşısı sonrası nadiren anafilaksi ve trombositopenik purpura, febril konvülsiyon, akut artrit meydana gelebilmektedir. Milyonda birden daha az olguda ensefalit görülebilir (kızamık seyrinde ensefalit 1/3000-1/4000 olguda görülür).

İçerikteki kızamık aşısı PPD testine karşı anerjik cevap gelişimine neden olur. Bu nedenle PPD testi kızamık aşısından önce yapılabilir; kızamık aşısı yapılmışsa PPD testi 4 hafta ertelenmelidir; aktif tüberkülozda kızamık aşısının tedavi başladıktan sonra yapılması uygundur

Kontrendikasyonlar: Orta ve ağır şiddette ateşli hastalık, gebelik, bağışıklık yetmezliği ve neomisine karşı allerjik olanlara KKK aşısı uygulanmaz. KKK aşısı uygulanan erişkin bayanların üç ay gebe kalmaması önerisi, son zamanlarda bir ay şeklinde değiştirilmiştir.

KKK aşısı immunglobulin ve kan ürünü almış kişilere üç ay sonra uygulanmalıdır.

Temas sonrası koruma: Kızamıklı hastayla temas durumunda aşısız kişilere temas sonrasında 6 gün içinde immün globulin ve aşı uygulanmalıdır. Kızamıkçık ve kabakulak enfeksiyonundan korunmada temas sonrası IG uygulanmasının yararı bulunmamaktadır.

Suçiçeği (Varisella) Aşısı

Aşı için canlı, attenué bir suş (Oka suşu) kullanılmaktadır.

Varisella aşısı günümüzde 12-18 aylık bütün çocuklarla birlikte daha önce su çiçeği geçirmemiş büyük çocuklar ve erişkinler için önerilmekle birlikte, esas olarak daha önce su çiçeği geçirmemiş 11-12 yaşlarındaki adölesanlar için önerilmektedir. 11-12 yaşlarındaki adölesanların yaklaşık %20'si, erişkinlerin %10 kadarı suçiçeğine karşı hassastır. Suçiçeği erişkinde daha ciddi ve mortal seyreder.

Aşının en az 10 yıllık koruma sağladığı tahmin edilmektedir.

Endikasyonlar: Su çiçeği geçirmemiş ve aşılanmamış olanlar; tüm hassas sağlık çalışanları; bağışıklık yetmezlikli hastanın hassas aile bireyleri; varisella ile bulaşma açısından yüksek riski olanlar (genç çocukların öğretmenleri, askeri personel, lise-yüksek okul öğrencileri); doğurganlık devresinde gebe olmayan kadınlar; uluslararası seyahat edenler; remisyondaki lösemiler

Uygulama: Kolda deltoid bölgeye 0,5 ml SC yapılır. 13 yaş üzerindekiilere 4-8 hafta arayla 2 doz uygulama önerilmektedir.

İmmünespresif tedavinin kesilmesinden üç ay sonra ancak uygulanabilir.

Yan etkiler: Kolda kızarma, şişme (%27), aşı sonrası 30 gün içinde su çiçeği benzeri döküntü (%4), ateş, temas neticesi virus yayılımı oluşabilir.

Varisella aşılamaını takib eden 6 hafta içerisinde Reye Sendromu riski nedeni ile salisilatlardan kaçınılmalıdır.

Kontrendikasyonlar: Jelatin ve neomisine karşı anafilaksi; immün süpresif tedavi veya bağışıklık yetmezliği (HIV enfeksiyonu dahil); gebelik (aşından sonra kadın 1 ay gebe kalmaktan kaçınılmalıdır); beş ay içinde immunglobulin, kan veya kan ürünü alma hikayesi olanlar

Varisella-Zoster enfeksiyonlarından korunmada **pasif bağışıklamanın** da yeri vardır. Bu amaçla özgül zoster IG (ZIG), VZIG veya zoster immün plazma (ZIP) kullanılabilir.

ZIG veya VZIG, endikasyon olanlar için temastan sonra 72, en geç 96 saat içinde uygulanır.

VZIG endikasyonları: Varicella-Zoster virus enfeksiyonu geçiren kişiyle temas (aynı evde kalma, bir saatten fazla oyun arkadaşlığı, hastane teması) eden bağışıklık yetmezliği olanlar (primer ve sekonder immün yetmezlikler, lösemi, lenfoma,) ve su çiçeği olgusuyla teması olmuş gebe kadınlar.

Uygulama: Erişkin için 625 U (bağışıklık yetmezliği olanlara daha yüksek doz tercih edilir), derin İM olarak uygulanır.

Zona Aşısı

Yeni bir aşı olup 60 yaş üzerindeki erişkinlerde önerilen bir aşıdır. Suçiçeği aşısı ile aynı kökenden (Oka) elde edilmektedir; ama içerdiği antijen miktarı suçiçeği aşısından 14 kat daha fazladır ve suçiçeği aşısında olmayan virusun diğer bazı parçalarını da içerir. Suçiçeği için seropozitiflik veya zona geçirme öyküsü olsa bile 60 yaş ve üzerindeki erişkinlere tek doz olarak uygulanır.

Human Papilloma Virus (HPV) Aşısı

HPV'nin 100'den fazla tipi mevcuttur. Dünya genelinde tip 6 ve 11 genital siğillerin %90'dan fazlasından sorumludur. Hayat boyu genital siğil gelişme olasılığı %10 kadar olup dış genital siğiller çok bulaşıcıdır (infektivite >%75). HPV enfeksiyonu geçirmek sadece kısmi immünite sağlayabilmekte ve daha önce HPV geçirmiş olan biri aynı tip ile yine enfekte olabilmektedir.

Servikal kanserden en sık sorumlu tipler tip 16(%60) ve tip 18(%10)dir.

Human papilloma virus (HPV) aşısı 9-26 yaşındaki aşılanmamış bütün kadınlara önerilmektedir; mutad başlama yaşı 11-12'dir. AB ülkelerinde dört değerli aşının 26-45 yaşlarında da endikasyon onayı vardır. İdeal olarak aşılama cinsel aktivite öncesinde tamamlanmalıdır. Fakat cinsel olarak aktif olan kadınların da aşılanmasında sakınca yoktur. Aşının tam yarar sağlaması için aşılanacak kadınların HPV ile enfekte olmamış olması gerekir; ama HPV enfeksiyonu geçirdiği bilinen kişilere de uygulanabilir. Günümüzde piyasada bulunan her iki aşı servikal kanserlerin %70'inden sorumlu olan HPV tip 16 ve 18'e karşı koruyucu etkilidir. Dört HPV tipi içeren aşı, ayrıca tip 6 ve 11'e karşı da koruyucu etki sağlar (ilgili 4 tip servikal kanserlerin %90'ından sorumludur).

Aşı üç dozda tamamlanır. İkinci doz birinci aşıdan 2 ay sonra, üçüncü doz ilk dozdan 6 ay sonra uygulanmalıdır. Gebelik döneminde aşılama önerilmez. Eğer aşıya başladıktan sonra hamilelik olursa kalan dozlar gebelikten sonraya ertelenmelidir.

Son yıllarda HPV'nin erkeklerde penil kanseri de azalttığı gösterildiğinden erkekler için de aşılama önerisi yapılmıştır.

Kuduz Aşısı

İnaktive virus aşısı "insan (HDCV) veya fetal rhesus (RVA)" diploid akciğer hücre kültürlerinde üretilir. Ördek embriyonu ve Vero hücrelerinde üretilen kuduz aşıları da vardır (PVRV).

Endikasyonlar ve uygulama: Riskli kişilere (veterinerler, ormancılar, hayvan bakıcıları ve besleyicileri (ev, laboratuvar), avcılar) koruma amacıyla 0, 7, 21-28. günlerde 3 doz HDCV İM/İD yapılır; 2 yılda bir serolojik cevap izlenir. Bulaş riski yüksekse serolojik cevaba bakılmadan 2 yılda bir rapel tekrarlanır. Aşı ile korunma uygulanan kisede aşılamadan sonra bir yıl geçmişse ve kuduz aşısından riskli bir ısırıkla karşılaşmışsa yara temizliği (yayanın sabunlu su ile yıkanması, ardından povidon iyodur (10 dak) veya başka bir antivirüsial antiseptikle muamele; ardından serum fizyolojikle yıkama) ile birlikte 0 ve 3. günlerde iki aşı uygulanır.

Kuduz şüpheli hayvan tarafından ısırılma: şahıs daha önce aşılanmamışsa 0, 3, 7, 14, 28. günlerde 5 doz aşı IM yapılır; bu durumda ID yol önerilmemektedir.

Bütün kuduz şüpheli temas sonrası durumlarda aşı + kuduz hiper immunglobulini (RBIG) 20 İU/kg (antiserum dozu: 40 U/kg) uygulanır (mümkünse hepsi yara etrafına ve içine) (bkz. Tablo 4)

HDCV, İM/İD; RVA, İM (deltoid kasa) olarak uygulanır.

Yan etkiler: Lokal reaksiyonlar %30-74; sistemik reaksiyonlar (baş ağrısı, bulantı, myalji, karın ağrısı, baş dönmesi) %5-40 oranlarında görülmektedir; %6 olguda

hatırlatma dozundan 2-21 gün sonra artralji, artrit, angi-ödem, bulantı, kusma, ateş, kırgınlık görülebilir.

Hatırlatma dozlarından sonra anafilaksi reaksiyonları bildirilmektedir.

Sarı Humma Aşısı

Attenué virus preparatıdır. Ülkemizde Hudut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğü tarafından temin edilip, gerekenlere uygulanmaktadır.

Endikasyonlar: Endemik alana (Afrika (33 ülke) ve Güney Amerika(11 ülke) ülkeleri) seyahat edenlere yapılır.

Uygulama: Tek doz, SC uyulanır. 10 yılda bir hatırlatma dozu gereklidir.

Ülkemizde aşı Sağlık Bakanlığı Hudut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğü birimlerinde uygulanıp sertifika verilmektedir.

Kolera aşısı sarı humma aşısına immün cevabı inhibe eder; uygulama aralıkları 3 haftadan daha uzun olmalıdır ve kolera aşısı daha sonra uygulanmalıdır.

Yan etkiler: %2-5 olguda aşıdan 5-10 gün sonra lokal ve hafif sistemik reaksiyonlar; nadiren ensefalit ve ensefalopati meydana gelir.

Kontrendikasyonlar: 6 aydan küçükler uygulanmaz; çocuklarda aşının 9 aya kadar geciktirilmesinin daha iyi olduğu bildirilmektedir (daha küçüklerde yan etkiler fazladır). Yumurta allerjisi, bağışıklık yetmezliği olanlar, kortikosteroid ve immunsupresif ilaç kullananlara uygulanmaz; gebelikte kesin olarak kontrendike değil, ama imkan dahilinde ise gebelik sonrası yapılır.

Poliovirus Aşısı

İnaktif kökenleri içeren Salk aşısı (inaktif poliovirus/IPV aşısı, tip I,II,III serotiplerini içerir) ve attenué kökenleri içeren Sabin aşısı (oral poliovirus/OPV, canlı attenué tip de I;II;III serotiplerini içerir) diye iki şekilde bulunmaktadır.

Her iki aşı da %95 koruyuculuk sağlar.

Tablo 4: Kuduzda korunma

Hayvan türü	Atak zamanında hayvanın durumu	Kuduz tehlikesine maruz kalanın tedavisi
Evcil: Köpek, kedi	Sağlıklı, 10 gün gözlem yapılabilir Hayvan kuduz veya şüpheli kuduz Hayvanın durumu bilinmiyor veya Kaçmış	Hayvanda kuduz gelişmedikçe hiç bir şey gerekmez RIG + HDCV (RVA) Şüphe fazlaysa RIG+HDCV (RVA)
Yabani hayvan: Kurt, tilki, rakun, kocarca, çakal, vaşak ve diğer et öbür Hayvanlar	Hayvan yakalanıp laboratuvarında kuduz olmadığı saptanmadığı bütün durumlarda çok dikkatli olmak gerekir	RIG + HDCV (RVA)
Diğer: çiftlik hayvanları, tavşan, sincap, kemirgenler	Vakaya özgün olarak düşün, genel olarak hiç birinde kuduz profilaksisi gerekmez	

Endikasyonlar: Poliovirus yayan hasta ve bunların çıkartılarına temas eden sağlık çalışanları; bağışıklık yetmezliği olan bir çocuğun anne ve babası ile çocuğun bakımıyla görevli olanlar (IPV ile aşılanmalıdır); polionun endemik olduğu bölgelere seyahat edenler.

Uygulama: OPV-oral, IPV-IM, 6-8 hafta arayla 2 doz, 3. doz 6-12 ay sonra uygulanır.

Yan etkiler: Bazen canlı aşı kökenlerinde(OPV) oluşan mutasyonla patojen özellik kazanan virus poliomyelit yapabilir, ama bu nadir görülür(milyonda birden az). Yan etkiler primer immun yetmezlikli süt çocuğunda 2000 kat daha sık görülür. Daha önce aşılanmamış 18 yaş ve üstündekilerde yan etkiler daha fazladır ve aşı ilişkili polio daha siktir; bunlara IPV uygulanması önerilmektedir.

Kontrendikasyonlar: IPV-gebelik, streptomisin ve neomisine karşı anafilaktik allerji.

OPV-Aşılananın evinde HIV dahil immun yetmezlikli veya immun supresyonlu kişinin varlığı; gebelik kısmen kontrendikasyon oluşturur, acil koruma gerekiyorsa OPV uygulanabilir; streptomisin ve neomisine karşı anafilaktik allerji.

Bakteri Aşıları

Pnömonokok Aşısı

S. pneumoniae, pnömoni, bakteremi, menenjit, otit media, sinüzit, KOAH alevlenmesi gibi değişik infeksiyonlara neden olur; yaptığı bu hastalıklarla toplumda sık karşılaşılır.

Pnömonokok pnömonisi %25- 35 hastanede yatırılmayı gerektiren ciddiyetle seyrederek ve özellikle 65 yaş üzerinde mortalitesi yüksektir (fatalite oranı:%25).

Aşı, *S. pneumoniae*'nin 90'i aşkın kapsül tiplerinden en sık karşılaşılan tipleri içermektedir. Günümüzde 14(PPV 14) ve 23(PPV 23) valanlı polisakkarit aşısı yanında, 7 (PCV 7) ve 13(PCV 13) valanlı konjuge aşılardan vardır. En sık karşılaşılan 23 tip bakteremik hastalıkların %85'inden sorumludur. Karışımındaki serotiplere karşı titre edilebilir antikor sağlıklı aşılananların %80-%95'inde görülür.

Pnömonokok aşısı sağlıklı kişide bakteremik hastalıktan korumada %60-70 etkilidir; allta bir hastalığı olan ama ciddi immunsupresyonu olmayanlarda %50 etkilidir. Yapılan bir metaanalizde bakteremi ve meenjit gibi invazif pnömonokok hastalığında belirgin azalma yapmaktadır. Aşılama nazofarenks taşıyıcılığını önlemez.

Polisakkarit aşı, tek başına 2 yaş altında etkili değildir; toksoid gibi bir proteinle yapılan karışımı, protein-konjugat aşı 2 yaş altındaki grubu da etkilidir.

Endikasyonlar: 65 yaş ve üzerindeki; astım dahil kronik kardiyovasküler ve akciğer hastalıkları; dalak anatomik veya fonksiyon bozukluğuna sahip erişkin, orak hücre anemisi, maliniteler (Hodgkin hastalığı, lenfoma, kronik lenfositler lösemi, multipl myelom), siroz,

alkolizm, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, immunsupresif tedavi alanlar, asemptomatik/semptomatik HIV infeksiyonlular, BOS sızıntısı (tekrarlayan *S. pneumoniae* menenjitleri), koklear implant uygulanmış olanlar, kronik bakım evlerinde kalanlar, sigara bağımlıları.

Uygulama: 0,5 ml IM/SC İM tek doz uygulanır. Splenektomi veya immunsupresif tedaviden 2 hafta önce mümkünse pnömokok aşısı uygulanır. Splenektomi öncesi pnömokok aşısı uygulanmamışsa ameliyattan 2 hafta sonra uygulanır. İmmun supresif durumlar (HIV, transplantasyon uygulananlar, multipl myelom, lenfoma, lösemi) gibi yüksek riskli grupta ve nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği gibi hızla pnömokok antikorlarını kaybettiren durumlarda, aspleni(fonksiyonel/anatomik) ve orak hücreli anemide beş yıl sonra ikinci doz aşı yapılır. Bağışıklığı normal bir erişkin ilk aşısı 65 yaşından önce yaptırmışsa, 65 yaşından ilk aşı üzerinden 5 sene geçince rapel uygulanır.

Yan etkiler: Uygulama yerinde ağrı, şişkinlik, ateşlenme (seyrek)

Tetanoz ve Difteri Aşıları

Ülkemizde, 20 yaş üzeri erişkinlerde bildirilen tetanoz olguları, tüm olguların%95'ini oluşturmaktadır ve bu hastalarda mortalite %100 dolayındadır. Ülkemizde 50 yaş üzerindeki erişkinlerin ancak %20'sinde tetanoz antikorları koruyucu düzeyde bulunmuştur. Gebelerde tetanoz seropozitifliği %64.6 olarak belirlenmiştir

Erişkin devre uygulamasında tetanoz toksoidi ve dozu azaltılmış difteri toksoidinin birlikte (Td) uygulanması önerilmektedir. Son yıllarda hücresiz boğmaca aşısını içeren üçlü aşının (Tdap) erişkinde 19-64 yaş arasında daha önce aşılanmamış olanlarda bir kere uygulanması önerilmektedir. Özellikle doğum sonrası kadınlar, 12 aydan küçük süt çocuğu ile yakın teması olanlar ve doğrudan hasta ile teması olan sağlık personeli için Tdap uygulamak özellikle önerilmektedir.

Her erişkin difteri ve tetanoza karşı bağışık olmalıdır.

Daha önce ilgili aşılardan hiç uygulanmamışsa üç doz Td yapılarak primer bağışıklama sağlanır; ilk aşıdan 4-8 hafta sonra 2. aşı, 12 ay sonra 3. aşı uygulanır; her 10 yılda bir hatırlatma dozları uygulanarak bu iki hastalığa karşı bağışıklık sürdürülür. Gebe bir kadında, son Td dozunun uygulanması üzerinden 10 yıldan fazla zaman geçmişse, 2.trimestr döneminde bir Td hatırlatma dozu uygulanır; 10 yıl aşılanmamış gebelerde doğum sonrası bir doz Tdap uygulanır.

Genelde yaralanmaların çokluğundan dolayı tetanoz aşısı yapılmasına rağmen difteri aşısı ihmal edilmektedir.

Tetanoz Aşısı

Toksoid bir aşıdır.

Endikasyonları: Tetanoz aşısı hakkında bilgi sahibi olunamayanlar; üç adsorbe aşıdan daha az aşılananlar;

uygun aşılardan sonra 10 yıldan fazla zaman geçmiş olanlar; üç doz adsorbe olmamış aşı kullanmış olanlar; yüksek risk grupları(hayvan gübresiyle teması muhtemel tarım işçileri, itfaiyeciler, inşaat işçileri, bahçıvanlar).

Tetanoz Profilaksisi

Tetanoz açısından risk oluşturan bir yaralanma durumunda aşıları tam olan ve son aşından sonra 5 yıl geçmişlerde sadece yara bakımı yapılır.

Tetanoz riski taşıyan yaralar şunlardır: 6 saatten eski yara; 1 cm'den derin yara; yıldız şeklinde, yırtılmış/kopmuş yaralar; mermi, ezilme, yanık ve donma yarası; toprak, toz, kir, tükrük vb ile kirli yara; ölü doku içeren yara.

Daha önce aşı yok veya eksik veya üzerinden 5 yıldan fazla zaman geçmişse temiz küçük yarada aşı tekrarlanır, TIG veya antiserum gereksizdir; ezik ve riskli bir yara durumunda aşı ve TIG birlikte uygulanır (tablo-5).

TIG, profilakside 250 U İM (serum antitetanik, SAT: 3000-6000 U); tedavi amacıyla 3000-6000 U (SAT 50-100 bin U) uygulanır. TIG'in yarısı yara etrafına diğer yarısı gluteal bölgeden İM uygulanır. SAT, TIG yoksa kullanılır. İmmunoglobulinlerin koruma süresi 4-6 haftadır.

Difteri Toksodi

Mikroorganizmanın kolonizasyonunu ve taşıyıcılığını önlemez. Difteri geçirilmesi yeterli bağışıklık sağlamaz, bu nedenle bu kişiler aşılanırlar. Erişkinde difteri toksodi dozu azaltılmış(d) şekli uygulanır.

Tetanoz ve difterinin her biri için 0.1 IU/ml veya daha yüksek titredeki antikor seviyeleri koruyucudur.

Difteri Profilaksisi

Toksoid aşı: <6 yaş karma aşı (DTP: difteri, boğmaca, tetanoz), 6-10 yaş (DT), >10 yaş: Td uygulanır. Ayrıca koruma amacıyla benzathine peniciline tek doz veya eritromisin 7 gün verilir.

Uygulama: Daha önce hiç aşılanmamış birinde ilk doz (0.5 ml) Td uygulamasından 4 hafta sonra 2. doz, 6-12 ay sonra 3. doz yapılır; rapel 10 yılda bir tekrarlanır.

Td toksoidinin yan etkileri: lokal reaksiyon (ağrı, kızarıklık, şişkinlik), ateş, anafilaksi (nadir); Guillain- Barré sendromu ve brakial nörit (nadir).

Kontrendikasyon: Daha önce DT/Td'e karşı nörolojik veya aşırı duyarlılık belirtisi saptananlar.

Meningokok Aşısı

A, C, Y, W-135 serotip saflaştırılmış polisakkaritlerini içeren 4'lü bir aşıdır. Bir veya iki serotip içeren şekilleri de vardır. B serotipine karşı aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir. 2 yaş ve üstündekilerde %90'in üzerinde koruma sağlar.

Endikasyonları: Sahra altı Afrika'ya ziyaret edenler, askerler, dalak bozukluğu olanlar; askerler; laboratuarda temas riski olanlar(mikrobiyologlar), salgınlarda temas sonrası kişiler; terminal komplement parça eksikliği olanlar ve anatomik veya fonksiyonel asplenik olanlara aşı uygulanır.

Uygulama: Riskli kişilere IM, tek doz uygulanır; risk devam ediyorsa 5 yıl sonra ikinci doz yapılır.

Yan etkiler: Az bir oranda lokal reaksiyon oluşturur (<%5).

Kontrendikasyon: Aşı içeriğine karşı daha önce anafilaksi varlığı.

Özel Durumlarda Aşılama (Tablo 2)

Uluslararası Seyahat Edenlerde Aşılama

Gidilecek ülkenin zorunlu olarak istediği aşılar, kişinin bağışıklık durumu ve gidilen bölgenin özellikleri dikkate alınarak seyahat edecek kişi için bir aşı programı hazırlanır. Riskli bölgelere (Sahra altı Afrika ve Güney Amerika ülkeleri) gidişte zorunlu olarak uygulanması gereken aşı sarı humma aşısıdır. Bazı ülkelerin girişte zorunlu olarak istediği aşılar da vardır. Gidilecek ülkede istenen aşılar ve diğer bilgilere internette (<http://www.cdc.gov/travel>; <http://www.who.int/ith>) ulaşılır. Ülkemizde Hudut Sahiller Genel Müdürlüğü seyahat sağlığı ile ilgilenmekte ve sarı humma aşısını uygulayıp sertifika vermektedir. Genel olarak hepatit A, hepatit B, kolera, tifo, meningokok, kızamık-kabakulak-kızamıkçık, polio, Japon ensefaliti, kuduz, tetanoz, difteri-tetanoz gibi aşılardan gidilecek yerin gerektirdiği aşılar yapılır; gerekliyse hepatit A profilaksisi yapılır (yukarıya bkz).

Gebelik

Gebelik döneminde canlı aşılar kontrendikedir. İlk trimesterde diğer tüm ilaçlar gibi aşılarından da

Tablo 5: Tetanoz yönünden yara bakımı

Tetanoz toksoidi öyküsü	Temiz, küçük yara		Diğer bütün yaralanmalar	
	Td*	TIG	Td	TIG
Bilinmiyor veya <3 doz	Evet	Hayır	Evet	Evet
≥3 doz	Hayır ¹	Hayır	Hayır ²	Hayır

*Td yoksa tetanoz toksoidi tek başına uygulanır

¹ Son aşından sonra 10 yıldan fazla zaman geçmişse aşı tekrarlanır

² Son aşından sonra 5 yıldan fazla zaman geçmişse aşı tekrarlanır

kaçınılır(influenza hariç); ilk trimestrden sonra gereken inaktif aşilar uygulanabilir.

Tetanoz, doğum öncesi 2 doz, Td verilir. Doğumdan önce 2 doz tetanoz toksoidi neonatal tetanoz riskini minimale indirir (2. doz doğumdan en az 3 hafta önce yapılmalıdır; bir sonraki gebelikte 3. bir doz uygulanır)

Polio ve sarı humma riski yüksekse bu aşilar uygulanabilir

İnaktive aşilar risksizdir, ama annenin ateşlenmesi fetus için riskli olduğundan elden geldiğince bu aşilardan kaçınılır. Son influenza A H1N1 pandemisinde elde edilen verilerden sonra influenza aşısını salgın dönemlerinde gebelere 1. trimestrde uygulamanın yararlı olduğu saptanmıştır. Diğer inaktif aşilar gerektiğinde (gebeliğin 14. haftası ve sonrasında), HBV, HAV ve pnömokok aşiları uygulanabilir.

Gebelikte immunglobulinler gerektiğinde uygulanabilir.

Emziren anneye canlı veya inaktif aşilardan gerekenler uygulanabilir.

Yaşlılar

Pnömokok, influenza (yaşlılarda ekim ayı ortalarından daha önce influenza aşısı yapılmayıp, bu tarihten sonra yapılmalıdır), Td(tetanoza bağlı olguların %60'i, ölümlerin ise %75'i yaşlılarda meydana gelir); gereğinde HBV, kolera, meningokok ve diğer gereken aşilar uygulanır.

Sağlık Çalışanları

Hepatit B, kızamık, kabakulak, kızamıkçık (özellikle pediatri, kadın-doğum ve acil servis çalışanları kızamıkçığa karşı bağışık olmalıdır) ve varicella yönünden bağışık olmaları önerilir. Yıllık influenza aşiları yapılmalı, çok ilaca dirençli tüberküloz riski taşıyanlar BCG ile aşılanmalıdır.

Bulaşma Sonrası Bağışıklama

Bir infeksiyon hastalığının bulaşma kuşkusunu durumunda aşı ve veya immunglobulin/hiperimmunglobulin kullanılarak aktif ve pasif bağışıklama yoluyla korunma sağlanmaya çalışılır. Aşağıda konuyla ilgili örnekler sunulmuştur.

Hepatit A: Bulaşma sonrası 2 hafta içinde Ig +aşı(1. dozdan 6-12 ay sonra 2.doz aşı)

HBV: HBsAg pozitif kişiden bulaş olasılığı: HBIg(ilik 7 gün içinde)+ aşı

Şüpheli hayvan ısırığı: Aşı (HDCV)+RIG.

Yaralanma: Tetanoz toksoidi veya Td +TIG veya SAT (tetanoz antiserumu)

Kızamık- Bulaşma sonrası 6 gün içinde Ig (0,25 ml/kg, maks-15 ml)+aşı

Kızamıkçık-Ig ile belirtiler silik geçer, viremi ve fetus infeksiyonu ve konjenital rubella önlenemez.

Hepatit C: Etkin korunma önlemi günümüzde yok; standart IG etkili değildir.

Erişkin için özel durumlarda uygulanan bazı aşilar (BCG, Haemophilus influenza tip b; tifo aşiları(Ty21a, Vi polisakkarit), kolera aşısı, şarbon aşısı, adenovirus aşısı, Japon ensefaliti aşısı vd) için 6, 12, 13 ve 14 nolu kaynaklara başvurulabilir.

Sonuçlar

Erişkinlerde mevcut yaş, değişik risk faktörleri dikkate alınarak bağışıklama ihmal edilmemesi gereken bir konudur. Erişkin aşılama programı, çocukluk dönemindeki gibi ulusal aşılama programı kapsamına alınıp Sağlık Bakanlığı tarafından desteklenmelidir. Bu konuda hekimler mezuniyet öncesi ve sonrasında eğitilmeli; vatandaşlar yazılı ve görsel basın vasıtasıyla bilgilendirilmelidir.

Uzun yıllardır bir şehir efsanesi şeklinde halk arasında yayılan söylentiler (aşiların kısırılık yaptığı söylentisi vd), özellikle son influenza A H1N1 pandemisi esnasında doruk noktasına çıkmıştır. Bu dönemde aşilar hakkında olumsuz bir imaj oluşumuna neden olan, hemen hepsi kanıtı dayanmayan beyan ve yazılar(aşiların içinde domuz kanı olması, aşiların çok kişinin ölümüne yol açması vd) başta web ortamı olmak üzere değişik yollarla halkın gündemine taşınmış ve sonuçta halkın aşilar hakkındaki var olan bazı çekinceleri artmıştır. Sağlık mensuplarının bu yanlış algıyı değiştirecek çalışmalar yapması gerekmektedir. Bu bağlamada özellikle 1930'dan buyana kullanılan, aşilara koruyucu madde olarak katılan bir organik civa bileşiği olan tiomersal çok suçlanmıştır. 2001'den buyana bebek aşilarında tiomersal bulunmamaktadır. Grip aşilarının tiomersalsız veya eser tiomersalli formları mevcuttur. Tiomersal DT / Td 'de bulunmakta; canlı aşilar asla timerosal içermemektedir.

Sağlıklı erişkinler yaş gruplarına göre değişmek üzere Td/Tdap, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, varisella, pnömokok, grip ile aşılanmalı, risk grupları için gerekli diğer aşilar(hepatit A, hepatit B, HPV, zona, meningokok) da uygulanmalıdır.

1985 ulusal aşı kampanyasının hafızalarda yer eden "haydi çocuklar aşıya", yerine "haydi erişkinler aşıya" veya "haydi anne ve babalar, çocuklarınızla beraber aşıya" sloganı erişkin aşılamasına ilgiyi ve farkındalığı artırabilir.

Ayrıca, stratejik bir ürün olan aşı ve diğer bağışıklama ürünlerinin ülkemizde üretimi konusunda Üniversiteler, Sağlık Bakanlığı ve sanayi yakın işbirliği içine girmelidir.

Kaynaklar

1. Bars VA. Immunizations during pregnancy, 2012 UpToDate, Inc., version:19.3,(http://www.uptodate.com/contents/immunizations-during-pregnancy?source=search_result&search=immunization&selectedTitle=7%7E150, erişim tarihi: 3 Ocak 2012).
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Guidelines Updated for Use of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine in Adults. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010;59:1102-1106.
3. Hibberd PL. Approach to immunizations in healthy adults, 2012 UpToDate, Inc., version:19.3, (http://www.uptodate.com/contents/approach-to-immunizations-in-healthy-adults?Source=search_result&search=immunization&selectedTitle=2%7E150: erişim tarihi, 5 Ocak 2012)

4. Hibberd PL. Immunizations for healthcare workers, 2012 UpToDate, Inc., version:19.3 (http://www.uptodate.com/contents/immunizations-for-healthcare-workers?source=search_result&search=immunization&selectedTitle=19%7E150; erişim tarihi: 5 Ocak 2012)
5. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/adult-schedule.htm#print> (erişim tarihi: 8 Ocak 2012)
6. <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/default.htm> (erişim tarihi: 8 Ocak 2012)
7. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/default.htm> (erişim tarihi, 4 Ocak 2012)
8. Köksal İ, Usluer G. Erişkinde Aşılama. ANKEM Derg 2006;20: 239-45.
9. Kroger AT, Sumaya CV, Pickering LK, Atkinson WL. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep, 2011;60(RR02);1-60 (http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6002a1.htm?s_cid=rr6002a1_e).
10. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults, Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD000422
11. Ofri D. The Emotional Epidemiology of H1N1 Influenza Vaccination, N Engl J Med 2009; 361:2594-5.
12. Orenstein WA, Pickering LK, Mawle A, Hinman AR, Wharton M. Immunization. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (eds), 7th ed, vol.2, Churchill Livingstone, Elsevier Inc, New York, 2010: 3917-49.
13. Öztürk R. Erişkinde bağışıklama. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S(eds). İç Hastalıkları, Cilt 2, Güneş Kitabevi, Ankara, 2003: 2949-62.
14. Öztürk R. Erişkinde bağışıklama, Akçakaya N, Camcıoğlu Y, Gür E, Öztürk R (eds). Çocuk ve Erişkinde Aşılama, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, No 71, 2010:63-88.
15. Sağsöz N, Apan T. Gebelerde tetanoz, hepatit B ve rubella seropozitiflik oranları, Türkiye Klinikleri: Jinekoloji-Obstetrik 2002;12:52-5.
16. Tuncer-Ertem G, Sakarya S, Aydın N, Cenan N: Yaşlı insanlarda tetanoz bağışıklığının araştırılması, İnfeksiyon Derg 2004;18:35-8.
17. Vaughn JA, Miller RA. Update on immunizations in adults. Am Fam Physician. 2011;84:1015-20.

Yazarlara Bilgi

www.klinikgelisim.org.tr

Derginin amacı, tıp alanında mesleki ve toplumsal öncelik ve önem taşıyan seçilmiş konulardaki en güncel bilimsel gelişmeleri ve çalışmalarını bütüncül (holistik) yaklaşımla, moleküler düzeyden sosyal boyuta dek çok katmanlı biçimde meslektaşlarımıza aktarmak ve kalıcılığı olan bir dizi oluşturmaktır.

Bu amaçla, her yılbaşında toplanan yayın kurulunun belirlediği konularda çağrılı editörlerin belirlediği alt konu başlıklarındaki derlemeleri yayınlar. Söz konusu derlemelerin tümü güncel bilgileri içermelidir. Ayrıca seçilmiş konular ile ilgili sosyal sorunlar da seçilmiş konu editörlerince dile getirilebilir. Klinik Gelişim dergisi, yayın kurulu dışından önerilecek seçilmiş konu ve editör önerilerine açıktır. Derginin hedef kitlesi konu ile ilgili tıp fakültesi son sınıf öğrencileri, pratisyen hekimler, asistan hekimler ve uzman hekimlerdir.

Derginin yayın dili Türkçedir. Yazıların Türk Dil Kurumu Sözlüğüne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir.

Seçilmiş konu editörleri, yayın kurallarına uymayan yazıları yayımlamamak, düzeltmek üzere yazarına geri vermek ve biçim olarak yeniden düzenlemek yetkisine sahiptir.

Dergiye gönderilen yazılara telif hakkı ödenmez ve yazar yazının tüm yayım haklarının İstanbul Tabip Odasına ait olduğunu kabul eder. Makaleler için ayrı baskı yapılmaz. Yayın devir hakkı formu, bütün yazarlarca imzalanarak gönderilen makalelere eklenir. Yayımlanan yazıların bilimsel ve hukuksal sorumluluğu yazarlara aittir.

Gönderilen yazıların hemen işleme konulabilmesi için, mutlaka aşağıda belirtilen yazım kurallarına uygun olması gereklidir:

- Yazılar çift aralıklı ve 12 punto olarak, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 3 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Sayfa numaraları her sayfanın alt ortasında yer almalıdır. Yazıda konunun daha iyi anlaşılmasını sağlayacak alt başlıklar kullanılmalıdır. Bir derleme yazısında; konunun ve sorunun içeriği, tarihi ve temel bilgiler, klinik bulgular, konuya ilişkin sorun çözmede kullanılan yöntemler hayvan ve insan deneyleri, tartışma, sonuç, öneriler ve gelecekte yapılacak çalışmalar gibi bölümlerin bulunması yararlı olacaktır. Farmasötik ürünler jenerik veya ticari isimleriyle belirtilmelidir (jenerik isimler yeğlenir). Ticari isimler büyük harfle yazılmalı, firma ve firma şehri ürün adından hemen sonra parantezde belirtilmelidir. Ana metni teşekkür, kaynaklar, tablo

ve şekiller izlemelidir. Tablo ve şekiller metin sonunda, her biri ayrı bir sayfada yazılmalıdır.

- Teşekkür bölümü, metnin sonuna eklenmeli ve bir paragrafı geçmemelidir.
- Kaynaklar: Tablo ve şekiller de dahil olmak üzere metin içerisinde geçiş sırasına göre sıralanmalı ve metinde parantez içinde ve cümle sonunda belirtilmelidir. Türkçe kaynak kullanımına önem verilmelidir. Dergi isimleri Index Medicus'a uygun kısaltılmalı, eğer Index Medicus'ta yer almıyorsa tam olarak yazılmalıdır. Peş peşe ikiden fazla kaynak kullanımında sadece ilk ve son kaynak numaraları belirtilmelidir (3–9 gibi). Kaynak gösterilen makalenin künyesinde 4 veya daha fazla yazar olduğunda ilk 3 yazarın ismi yazılmalı, sonrasında Türkçe kaynaklarda ve ark. Türkçe dışı kaynaklarda et al. kullanılmalıdır. Dört veya daha az yazarlı makalelerde tüm yazarların isimleri yazılmalıdır. Kaynaklar Index Medicus'a uygun şekilde (Vancouver Stili) aşağıda örneklendiği gibi yazılmalıdır.

Dergi Makaleleri

Standart makale

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996; 124: 980-983.

Ek

QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 (Suppl1): 2755–2782.

Özet Format

(Mektup, Abstract ve Editorial): Ennzenberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease (Letter). *Lancet* 1996; 347:1337.

Kitaplar Ve Diğer Monografılar

Yazarlı

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany, NY: Delmar; 1996.

Editörlü

Norman IJ, Redfem SJ, eds. Mental Health Care for Elderly People. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Kitapta Bölüm

Phillips SJ, Whistant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM; eds. Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Pr; 1995:466-478.

Basılmış Kongre Özet / Kitabı

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Pemme TE, Rienhoff O, eds. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 6-10 September 1992; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992:1561-1565.

Basılmamış Kaynaklar

Smith J. New agents for cancer chemotherapy. Presented at the Third Annual Meeting of the American Cancer Society, 13 June 1983, New York.

Tez

Koca B. Juvenil idyopatik artritli çocuklarda pnömokok aşılması (Tez). İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi;2006

Diğer kaynak yazılımları için bakınız: Uniform requirements for manuscript submitted to biomedical journals. N Eng J Med 1997;336:309-315.

- Tablolar: Her tablo ayrı bir sayfada çift aralıklı olarak yazılmalı ve metin içerisindeki dizine göre Romen rakamı ile numaralanmalıdır. Tablo kapsamının kısa tanımı başlık olarak tablonun üstüne yazılmalıdır.
- Şekiller: Her yazı için en çok 6 adet kabul edilir. Metinde geçtiği sıraya göre Arabik rakamlarla numaralanmalıdır. Mikroskopik fotoğraflarda kullanılan boya, büyütme ölçütleri, şekil içerisinde uzunluk birimi (internal scale bar) belirtilmeli ve patolojik piyeslerde santimetrik şablon eklenmelidir. Hasta fotoğraf ve grafilerinde etik değerler korunmalıdır. Şekiller metin içerisinde kullanılacakları yerlere parantez içerisinde şekil numarasıyla belirtilmeli, kaynaklar ve tablolardan sonra ayrı bir sayfada da liste halinde tüm şekillerin alt yazıları sunulmalıdır. Reprodüksiyon olan şekiller için izin mektubu gereklidir.
- Kısaltmalar, uluslararası kabul edilen şekle göre yapılmalı, ilk kullanıldıkları yerde parantez içinde yazılmalı ve tüm metinde bu kısaltma kullanılmalıdır.

SON SÖZ

BAHARLA ÖLÜM KONUŞMALARI

...

İçimden bir his bırakmıyor beni ölmeceye.

İçimden bir his.

Bir his ki

Çapraz oturmuş deniz'in kıyısına

Taş

Taş

Taş

Derken bir GÜNEŞ!

Yıllık üsküdü'deki

Şemsi Paşa Camisi gibi.

Sen iskeletlerle değil diyor bana

Sen iskelelerle kuracaksın cesedini

Ve öyle köpeksin ki sen

Öldükten sonra bile

Yılmaz'ın UMUDUNDAKİ

Paytonların ardından

Koşacaksın hep

Geleceğe

Çın

Çın

Çın

Ve karnumun gevşemesine karşın

Taş..larumdaki tarçın

Bırakmıyor beni ölmeceye

Evet diyemiyorum

Diyemiyorum ki evet

O hayırlı

O hayırlı geceye

Ben de

Boğaziçi de bu bahar

Mavi sakalına erguvanlar takmış

Sarhoş bir İskele Babası kadar

Hem delikanlı

hem deliler gibi ihtiyar...

Can YÜCEL

