



AŞI UYGULAMALARINDA İKİNCİL KAZANIMLAR

Indirect Benefits of Vaccines

Burçin NALBANTOĞLU¹ , Emine Gülbin GÖKÇAY² 

¹ Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri A.D, Tekirdağ, TÜRKİYE.

² İstanbul Üniversitesi, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Sosyal Pediatri A.D, İstanbul, TÜRKİYE.

Öz

Aşı programları, aşı ile önlenebilir hedef bulaşıcı hastalığı önlemek ve bu hastalığa bağlı oluşabilecek komplikasyon ve ölümleri engellemeyi amaçlar. Bununla beraber, aşı uygulamalarının yaygınlaşması ile toplumda hedef patojeni bulaştırma potansiyeli olan bireylerin sayısı azalır, böylece aşılınmamış bireylerin hastalık etkeni ile teması azalır ve bu bireylerde dolaylı yoldan korunmuş olur. Ayrıca aşıların, toplumdaki genel morbidite ve ölüm oranları üzerine hedef hastalığın önlenmesi ile açıklanamayacak olan ikincil olumlu etkileride bulunmaktadır. Aşı uygulamalarına bağlı oluşan ikincil etkiler son yıllarda araştırmacıların daha fazla ilgisini çekmeye başlamıştır. Aşı uygulamalarına dair ikincil etkileri belirleyebilmek için doğru, açık ve standart gözlem metotları uygulanmalıdır. Epidemiyolojik sürveyans, hastalığın yükünün belirlenmesi, hedef grupların ortaya çıkarılması ve bağışıklama programlarının etkisinin belirlenmesi için dikkatle yürütülmelidir. Bu sayede bir ülkenin ulusal bağışıklama programı belirlenirken basit ve kanıta dayalı bilgilerle hareket edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Aşı, ikincil etkiler, çocuk.

Abstract

Vaccination programs aim to prevent the target infectious disease and also prevent complications and mortality related to this disease. However, with the widespread use of vaccines, the number of individuals with the potential to infect the pathogen in the community decreases, so that the contact of the non-vaccinated individuals with the pathogen decreases, and these individuals are protected indirectly. In addition, vaccines have secondary positive effects on overall morbidity and mortality rates in the community, which cannot be explained by the prevention of target disease. Secondary effects due to vaccine applications have attracted more attention from researchers in recent years. Accurate, clear, and standard observation methods should be applied to identify secondary effects on vaccine applications. Epidemiological surveillance should be carried out carefully to determine the burden of the disease, to reveal target groups and to determine the effect of immunization programs. In this way, it is possible to act with simple and evidence-based information when determining a national immunization program.

Keywords: Vaccine, Indirect benefit, child.

GİRİŞ

Sağlığın sürdürülebilmesi ve bulaşıcı hastalıkların önlenmesi konusunda yürütülen en önemli halk sağlığı uygulamalarından biri aşı uygulamalarıdır. Çocukluk çağı aşı programlarının etkinliği yüksek, maliyeti düşüktür¹. Aşı programları, aşı ile önlenebilir hedef bulaşıcı hastalığı önlemek ve bu hastalığa bağlı oluşabilecek komplikasyon ve ölümleri engellemeyi amaçlar. Bununla beraber, aşı uygulamalarının yaygınlaşması ile toplumda hedef patojeni bulaştırma potansiyeli olan bireylerin sayısı azalır, böylece aşılınmamış bireylerin hastalık etkeni ile teması azalır, ve bu bireylerde dolaylı yoldan korunmuş olur. Ayrıca aşıların, toplumdaki genel morbidite ve ölüm oranları üzerine hedef hastalığın önlenmesi ile açıklanamayacak olan ikincil olumlu etkileride bulunmaktadır². Bu makalenin amacı, aşı uygulamalarına bağlı ortaya çıkan bu ikincil etkileri hem genel, hem de bazı örnekler üzerinden tartışmak ve bu konudaki güncel yayınları gözden geçirmektir.

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Burçin NALBANTOĞLU
Adres: Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Pediatri A.D, 59030, Tekirdağ/ TÜRKİYE
E-posta: bnalbantoglu@nku.edu.tr

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 07.04.2020
Date Accepted / Kabul Tarihi: 21.04.2020

Toplumsal Korunma

Aşı uygulamalarının o toplumda aşılınmamış bireylerde hastalık riskini azaltmasına toplumsal korunma (herd protection) denir. Bu korunmanın etkisi toplumun bağışıklık durumuna ve enfeksiyona neden olan etkenin geçiş yolu ve hızına bağlı olarak değişir³. Bir enfeksiyonun bulaş gücü, duyarlı bireyleri enfekte etme oranıdır. Temel çoğalma katsayısı (R0), enfeksiyonun bulaş gücünü gösteren ve toplumsal korunma için gerekli olan toplumsal bağışıklama oranını belirlemede kullanılan en önemli faktörlerden biridir. Bu katsayı tamamen duyarlı bir toplumda, enfekte bir bireyin ortalama kaç kişiye enfeksiyonu bulaştıracakını gösterir⁴. Her enfeksiyon için ayrı bir katsayı vardır. R0 arttıkça duyarlı bireylere patojenin bulaşma olasılığı artmaktadır. Toplumsal korunma sağlanması ve bir toplumda enfeksiyonun yayılmasının önlenmesi için o toplumdaki bağışık bireylerin prevalansının toplumsal korunma için gerekli eşik değerine üzerine çıkması gerekir. Basitçe bir örnek ile ifade edilirse, eğer bir toplumun %20'si bir enfeksiyon için duyarlı ise toplumsal korunma sağlanması için gerekli olan eşik değer şöyle hesaplanabilir: Eşik değer $> (1 - 0.2)$, bu durumda toplumda bu enfeksiyon için bireylerin $> \%80$ 'den fazlası bağışıkta toplumsal korunma sağlanabilir⁴. Bazı enfeksiyonlarda toplumsal korunma sağlanması için gerekli olan en az aşılama oranları eşik değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Bir toplumda, insandan insana bulaşan hastalıklarda bağışıklama ile korunmuş bireylerin prevalansı, o enfeksiyondan toplumsal korunma sağlamak için gerekli olan eşik değerine çıkarsa, hastalığın yayılımı teorik olarak engellenmektedir.

Tablo 1. Bazı aşı ile önlenebilen hastalıklarda toplumsal korunma sağlayabilmek için gerekli olan aşılama oranları eşik değeri⁵

Hastalık	R ₀	Toplumsal korunma için gerekli olan aşılama eşik değeri (%)
Difteri	6-7	85
Kızamık	12 – 18	83 – 94
Kabakulak	4 – 7	75 – 86
Boğmaca	12 – 17	92 – 94
Çocuk felci	5 -7	80 – 86
Kızamıkçık	6 - 7	83 - 85

Toplumsal korunmayı aşılama oranları ile beraber, aşılama zamanı ve aşının uygulandığı hedef grubun dağılımı da etkiler⁶. Burada önemli bir nokta da hastalığın kontrol altına alınması için gereken aşılama oranları ile eradike etmek için gerekli olan oranların farklı olmasıdır. Düşük aşılama oranları toplumsal korunmayı bozmakta, bununla beraber o hastalığa bağlı oluşabilecek istenmeyen olumsuz etkilerde neden olabilmektedir. Buna örnek olarak, Yunanistan'da 1993 yılında istikrarsız bağışıklama politikaları sonucu görülen konjenital rubella sendromu vakaları verilebilir. Bu ülkede kızamıkçık için o dönemde aşılama oranı %50'nin altındaydı⁷. Yukarıda bahsedildiği gibi, aşı uygulamalarında enfeksiyona kaynak oluşturan hedef grubun belirlenmesi de toplumsal korunma için önemlidir. İsrail'de yapılan bir çalışmada toplumun %3'ünden azını oluşturan 18-24 ay arası bebeklerin Hepatit A aşısı uygulaması sonrası, tüm yaş gruplarında hastalığın insidansında %95 oranında azalma sağlanmıştır⁸.

İnfluenza aşısı ile oluşan toplumsal korunmada, aşılınmamış bireylerde oluşan koruyucu etkinin yani ikincil etkinin aşılınmış bireylerde görülen koruyuculuktan daha da fazla olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır⁹. Bu durum, sadece aşılama oranları ve aşı etkinliğinin, aşılama gerçek etkisini göstermede yetersiz kalabileceğini, aşılama ikincil etkileri de hesaba katıldığında toplam etkilerinin çok daha fazla olabileceğini de göstermektedir.

Toplumsal korunma terimi yerine literatürde sıklıkla “toplumsal bağışıklık” terimi de kullanılmaktadır. Ancak bu terimi kullanmak bazı karışıklıklara da yol açmaktadır. Aşılammamış bireyler, aşılammadıkları hastalığa karşı toplumda yeterli bağışıklama varsa korunmaktadır, ancak bu durum o hastalığa karşı bağışık oldukları anlamına gelmez. Sadece enfeksiyon ile karşılaşma olasılığı azaldığı için korunmaktadırlar. Bu terimin kullanılması aşı kararsızlığı yaşayan bireylerde olumsuz etkilere de neden olabilir. Bu nedenle “toplumsal korunma” teriminin kullanılmasının daha uygun gibi gözükmeğdir.

Koza Stratejisi

Küçük bir bebeğın çevresindeki yakın temaslıların aşılmması yolu ile korunması koza stratejisi olarak adlandırılmaktadır. Yakın temaslılar evde yaşayan ve bebekle yakın teması olan sağlık personeli de dahil tüm kişilerdir. Bu duruma tipik olarak boğmaca ve influenza aşılammaları örnek verilebilir¹⁰. Bu durum, tüm bebekler için geçerlidir, ancak özellikle prematür doğum, kronik kalp veya akciğér hastalığı gibi olan bebekler için daha da kritik hale gelmektedir. Annenin aşılmmasının daha bebek doğmadan gebelik döneminde başlaması korunma için çok önemlidir. Bu nedenle gebelerde tetanoza ek olarak 27-36 haftalar arasında daha önceki tetanoz aşılarmasına bakılmaksızın Tdap yapılması önerilmektedir. Bu sayede bebeğın ilk aylarda henüz aşıya bağlı koruyuculuğın başlamadığı dönemde korunması hedeflenmektedir. Yine gebeler influenza aşısı için en önemli risk grubu olarak kabul edilmektedir, aşılama grip sezonunda uygulanabilir ve gebeliğın herhangi bir döneminde olabilir, ancak antikör geçişi artışı nedeniyle özellikle 3. trimester’da aşılama bebeğın korunması için önerilmektedir¹¹.

Bazı aşılarm ile gözlenen ikincil etkiler

1. Pnömokok aşısı

Konjuge pnömokok aşılamması, tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaya başlanmış, ve birçok ülkede rutin aşı takvimine alınmıştır. Yapılan bir meta-analizde birçok araştırmaya göre sütçocukluğu döneminde uygulanan rutin bağışıklamaya bağlı olarak tüm toplumda invazif ve ciddi pnömokok enfeksiyonu görülme sıklığı azalmış, bu etkinin özellikle 65 yaş üzeri bireylerde %90 korunma sağlayarak etkili olduğu gözlenmiştir¹². Pnömokok aşılamması sadece sepsis ve menenjit gibi ciddi durumları değil, akut otit gibi komplikasyonları da azaltmaktadır. Bu durumda antibiyotik kullanımı belirgin olarak azalmakta ve hem ekonomik hem de antibiyotiklere karşı direnç gelişimini önlemede fayda sağlamaktadır⁴.

2. BCG aşısı

BCG aşılamması ile hedef hastalık olan tüberkülozun önlenmesinin haricinde, sadece tüberkülozun önlenmesi ile açıklanamayacak düzeyde çocukluk çağı mortalitesinde azalma gözlenmektedir². Henüz bu durumu açıklayacak immünolojik kanıtlar yeterli olmasa da, BCG aşılamması ile doğal bağışıklığın monositler düzeyinde gen ekspresyonu ile uyarıldığı ve bu yolla koruma sağlandığı düşünölmektedir. Ancak immünolojik düzeyde bunu doğrulayacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç var gözükmeğdir. Dünya Sağlık Örgütü, aşılarmın nonspesifik immünolojik etkilerinin belirgin ve sık olduğunu vurgulamakta ancak bu yönde daha fazla çalışma yapılmasını ve immünolojik düzeyde bilgi ve kanıtlarmın arttırılmasını teşvik etmektedir¹³.

BCG aşılmasının atopi riskini, özellikle de egzemayı azalttığını bildiren yayınlar bulunmaktadır¹⁴, ancak atopiyi geçici olarak azalttığı ve sonrasında etkisi olmadığını gösteren çalışmalarda vardır¹⁵. Bu konuda daha fazla randomize kontrollü çalışma yapılmasına ihtiyaç var gibi gözükmektedir.

3. Kızamık aşısı

Kızamık aşısı ile çocukluk çağı ölüm oranlarında sadece enfeksiyonun önlenmesi ile açıklanamayacak kadar belirgin azalma gözlenmiştir⁴. Kızamık virüsünün bağışıklık sisteminde birçok patojene karşı hem B, hem de T hücrelerini içeren bir tür hafıza kaybına yol açtığı ve bağışıklama ile bu durumun önlenmesi öne sürülmüştür. Hatta bu etkinin 3 yıla kadar devam edebildiği bildirilmiştir¹⁶.

4. Rotavirüs aşısı

Rotavirüs aşısı henüz birçok ülkede rutin bağışıklama programı içerisinde yer almamaktadır. Ancak rotavirus aşısı uygulaması ile sadece aşı uygulananlarda değil, uygulanmayan grupta da rotavirus insidansı azalmıştır. Aşıya bağlı olarak hastaneye yatış, acile başvuru sayısı azalmıştır. Avusturya'da yapılan bir çalışmada rotavirus aşısı ile hastane yatışlarında %74 azalma gözlenmiştir¹⁷. Hastalığın bazı bölgelerde 5 yaş altındaki çocukları %40'a varan oranda etkilediği bilinmektedir. Bu çocukların aileleri çocuklarına bakabilmek için izin almakta ve bu da ciddi işgücü kaybına yol açmaktadır. Bu da aşı ile bağışıklamanın sadece hastane giderlerini değil, işgücü kaybını da önleyerek ekonomik faydalar sağladığını göstermektedir⁴. Henüz çok yeni yayınlanan rotavirus aşısının, tip 1 diyabet insidansını azalttığına dair heyecan verici çalışmalar bulunmaktadır¹⁸. Ancak bu konuda yapılmış daha fazla randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Aşı uygulamaları tüm dünyada yaygınlaşmış, ve bu yolda önemli kazanımlar elde edilmiştir. Ancak halen daha gelişmiş ülkelerde dahi, aşı ile önlenebilir hastalıklar ve salgınlar gözlenebilmektedir⁶. Bu durum, bağışıklama programlarına sıkı bir şekilde devam edilmesi gerektiğini göstermektedir. Aşı uygulamalarına bağlı oluşan ikincil etkiler son yıllarda araştırmacıların daha fazla ilgisini çekmeye başlamıştır. Ancak bu konuda aşıların ikincil etkilerini epidemiyolojik ve immünolojik olarak ortaya çıkaracak daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu sayede hem aşılarla ilişkin olumlu ikincil etkilere dair bilgilerimiz artabilir, hem de aşıların bazı hastalıkların daha ileri yaşlarda ortaya çıkmasına ve komplikasyonların artabileceğine dair olumsuz ikincil etkileri gibi tartışmalı konularda daha fazla bilgi sahibi olabiliriz⁴. Ancak bu tarz olumsuz sayılabilecek etkilerinde aşılama oranlarının artırılması ve gerekirse erişkin dönemde tekrarlanması ile aşılabileceği de unutulmamalıdır.

Aşı uygulamalarına dair ikincil etkileri belirleyebilmek için doğru, açık ve standart gözlem metotları uygulanmalıdır. Epidemiyolojik sürveyans, hastalığın yükünün belirlenmesi, hedef grupların ortaya çıkarılması ve bağışıklama programlarının etkisinin belirlenmesi için dikkatle yürütülmelidir. Bu sayede bir ülkenin ulusal bağışıklama programı belirlenirken basit ve kanıta dayalı bilgilerle hareket edilebilir.

Aşılar ile oluşabilecek doğrudan etkiler daha kolay bir şekilde hesaplanabilir. Ancak aşıların ikincil etkileri ile beraber toplam etkilerinin hesaplanması daha karmaşık ve uzun süreli sürveyans gerektiren bir durumdur. Ayrıca, aşıların bu doğrudan ve ikincil faydalı etkilerinin gözlenebilmesi için aşılama oranlarının yüksek olması gerektiği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Argüt N, Yetim A, Gökçay G. Aşı kabulünü etkileyen faktörler. *Çocuk Dergisi*. 2016;16(1-2):16-24.
2. Aaby P, Kollmann TR, Benn CS. Nonspecific effects of neonatal and infant vaccination: public health, immunological and conceptual challenges. *Nat Immunol*. 2014;15(10):895-99.
3. Fine P, Eames K, Heymann DL. "Herd immunity": a rough guide. *Clin Infect Dis*. 2011;52:911-6.
4. Doherty M, Buchy P, Standaert B, Giacinto C, Prado-Cohrs D. Vaccine impact: Benefits for human health. *Vaccine*. 2016;34:6707-6714.
5. Fine PE. Herd Immunity: history, theory, practice. *Epidemiol Rev*. 1993;15:265-302.
6. Scarbrough Lefebvre CD, Terlinden A, Standaert B. Dissecting the indirect effects caused by vaccines into the basic elements. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(9):2142-2156.
7. Panagiotopoulos T, Antoniadou I, Valassi-Adam E. Increase in congenital rubella occurrence after immunization in Greece: retrospective survey and systematic review. *Bmj*. 1999;319:1462-7.
8. 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.
9. Eichner M, Schwehm M, Eichner L, Gerlier L. Direct and indirect effects of influenza vaccination. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):308.
10. Grizas AP, Camenga D, Vazquez M. Cocooning: a concept to protect young children from infectious diseases. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(1):92-7.
11. Brillo E, Tosto V, Giardina I, Buonomo E. Maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) and influenza vaccination: an overview. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 1-30. doi: 10.1080/14767058.2019.1680633.
12. Shiri T, Datta S, Madan J, Tsertsvadze A, Royle P, Keeling MJ et al. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5:51-59
13. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Joosten LA, Iffrim DC, Saeed S et al. Bacille Calmette- Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(43):17537-42.
14. Steenhuis TJ, van Aalderen VM, Bloksma N, Nijkamp FP, van der Laag J, van Loveren H. Bacille Calmette-Guerin vaccination and the development of allergic disease in children: a randomized, prospective, single-blind study. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(1):79-85.
15. Linehan MF, Nurmatov U, Frank TL, Nimen RM, Baxter DN, Sheikh A. Does BCG vaccination protect against childhood asthma? Final results from the Manchester Community Asthma Study retrospective cohort study and updated systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):688-95.
16. Mina MJ. Measles, immune suppression and vaccination: direct and indirect nonspecific vaccine benefits. *J Infect*. 2017;74:10-17.
17. Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P, de Martin A, Eder G, Schmidle-Loss B et al. Herd immunity after two years of mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine*. 2011;29:2791-6.
18. Rogers MAM, Basu T, Kim C. Lower Incidence Rate of Type 1 Diabetes after Receipt of the Rotavirus Vaccine in the Unites States,2001-2017. *Sci Rep*. 2019;9(1):7727.