

Derleme

Özel Virüs Aşıları –2

Special Virus Vaccines-2

Selda SIVASLIOĞLU*

*Uzm. Dr. Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yeni Doğan Kliniği

Özet

Bağışıklamada amaç; toplumda, özellikle bebek ve çocuklarda aşı ile korunabilir hastalıkların önüne geçmektir. Rutin aşı takvimimizde olmayan ancak toplumda sık görüldüğümüz hastalıklara karşı virus aşıları mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: Virüs aşıları, suçiçeği aşısı, grip aşısı, HPV

Abstract

The aim of immunization is to prevent the vaccine-preventable diseases particularly in infants and children. There are vaccines against diseases which are frequently detected in public but their vaccines are not in our current immunization schedules.

Key Words: Virus vaccines, Varicella, Flu vaccine, HPV

Giriş

Aşılama ile hastalıkların ortaya çıkması engellenerek, bu hastalıklardan kaynaklanan hastaneye yatış ve ölümlerin önüne geçilebilmektedir. Ülkemizde hepatit a, rotavirüs, suçiçeği, influenza ve human papilloma virüse karşı aşı mevcut olup rutin aşı takvimimizde bu aşular uygulanmamaktadır. Oysa epidemiyolojik çalışmalar bu aşuların koruduğu hastalıkların da rutin aşı şemamızda ki hastalıklar kadar önemli olduğunu göstermektedir. Bu bölümde suçiçeği aşısı, grip aşısı ve human papilloma virüs aşıları anlatılacaktır.

Suçiçeği Aşısı

Etkeni herpes virüs grubundan bir DNA virüsü olan varisella zoster virüsüdür. İnsanlar virüsün tek kaynağıdır. Damlacık enfeksiyonu ve direk temasla bulaşır. Bulaştırıcılık oranı çok yüksektir. Ev içi temasla % 90 bulaşır. Kuluçka süresi: 14-16 gün (10-21 gün) Döküntüler kaşıntılı, eritematöz maküller şeklinde baş ve yüzden başlar, gövdeye yayılır. Lezyonlar hızla papüle dönüşür. Papüller 1-2 saat içinde vezikül haline gelir. Vezikül sıvısı önce berraktır giderek bulanıklaşır (püstül) ve sonunda kabuklanarak iz bırakmadan iyileşir. Suçiçeği enfeksiyo-

nundan sonra virüs duyu ganglionlarında latent olarak kalır ve daha sonra yeniden aktifleşerek zona zoster gelişimine neden olabilir. İlk 10 yaş içinde zona geçirilmesi seyrekir.^{1,2}

Aşılı bireylerde (breakthrough) suçiçeği: Aşı, hastalığın görülme sıklığını belirgin olarak azaltmasına karşın aşılanan bireylerde vahşi virüs ile suçiçeği enfeksiyonu görülebilmektedir.

Aşı yapıldıktan sonra 15 gün içinde gelişen suçiçeği vahşi virüse bağlıdır. Aşıdan sonraki 15-42 günlerde gelişen döküntüler hem aşı virüsüne hem de vahşi virüse bağlı olabilir. Aşı yapıldıktan 42 günden sonra suçiçeği geçirilmesi aşılı bireyin suçiçeği olarak tanımlanır. Klinik bulgular çok daha hafiftir. Ortalama döküntü sayısı 50'den azdır ve veziküllerden çok makülopapüler lezyonlar hakimdir, bu nedenle böcek ısırığı ile karıştırılabilir.²

Aşılınmış bireylerde suçiçeği geçirildiğinde daha düşük oranda olmasına karşın yine de bulaştırıcıdır. Bu nedenle hastalığın yayılmasını önlemek için temas önlenmelidir. Komplikasyonlar sağlıklı çocuklarda da oldukça sıktır. Komplikasyon ve ölüm oranı bebeklerde, daha yüksektir. En sık sekonder bakteriyel komplikasyonlar görülmektedir. Kaşıntılı lezyonların stafilkok ve streptokoklar ile ikincil enfeksiyonu sonucu piyodermi, erizipel, selülit gibi yumuşak doku enfeksiyonları sıktır. Suçiçeği geçiren erişkinlerin ve büyük çocukların %10-20'sinde suçiçeğinin en ciddi komplikasyonu olan interstisyel pnömoni görülebilir. Hemorajik lezyonlar ve purpura fulminans gibi ağır tablolar gelişebilir. Çocuklarda ise SSS komplikasyonları sıktır: En sık serebellar ataksi, ensefalit görülür (1/2000-1/4000). Daha az olarak menenjit, Guillian-Barre Sendromu, transvers miyelit, optik nörit, üveit görülür. Reye sendromu hemen daima hastalık sırasında aspirin kullananlarda görülür. Suçiçeği ile temas eden 12 aydan büyük duyarlı kişilere ilk 72 saat içinde suçiçeği aşısı uygulanması %70-100 koruyucudur. (Bu süre 120 saate kadar uzatılabilir)³.

VZIG ile pasif bağışıklama endikasyonları:

- İmmün yetersizliği olan bireylerin suçiçeği ile temas durumunda tercih edilen uygulama temasın ilk 96

saati içinde VZIG ile pasif bağışıklamadır

- Duyarlı gebe kadınlara temas sonrası
- Annesi doğumdan 5 gün önce ile 2 gün sonrası dönemde suçiçeği geçiren yenidoğanlara
- Yeterli koruyucu Ab seviyesinin olmadığı düşünülen preterm bebeklere uygulanabilir.
- VZIG olmadığı durumlarda IVIG preparatları kullanılabilir.²

Türkiye'de VZIG olmadığından yerine standart Ig kullanılır.

Suçiçeği Aşılıları

İlk kez 1974'de Japonya'da vahşi virüs ile doğal enfeksiyon geçiren bir çocuktan izole edilen canlı atenue bir aşıdır. Virüsün izole edildiği çocuğun ismi OKA olduğu için aşı virüsüne OKA suşu adı verilmiştir. Aşı içinde aşı virüsü ile birlikte neomisin, hidrolize jelatin, sığır fetus serumu, sükröz ve eser miktarda insan diploid hücre kültür elemanı içerir. Aşı Japonya, ABD, Kore, Kanada, Finlandiya ve Almanya'da rutin aşı şemasındadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yüksek aşılama oranının sürdürülebileceği ve aşının sağlanabildiği durumlarda aşının rutin olarak yapılabileceğini bildirmiştir.

Aşı enfeksiyonu önlemede %70-90, orta ve ağır enfeksiyonu önlemede %90-100 etkindir. Tek doz aşı ile 1-12 yaşındaki çocuklarda %85,7 koruyucu antikor gelişir. Üç ay ara ile yapılan 2 doz aşı sonrası %99,6 koruyucudur.

Aşı şeması ve kullanım

Tekli (Okavax, Varilrix) 12 aydan büyük sağlıklı çocuklara subkutan uygulanır, intramuskuler olarak da yapılabilir. 2007 yılı ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) önerilerine göre her yaşta 2 doz önerilmektedir.

- Rutin aşılamada ilk doz 12-15. ayda, 2. doz 4-6 yaşta önerilmektedir.
- İlk doz aşısı yapılmış kişilere ikinci doz aşı 12 yaşın altındakilerde en erken ilk dozdan 3 ay, 13 yaş ve üzerinde ise ilk dozdan en erken 4 hafta sonra yapılabilir.
- Aşı yapılacak kişi 13 yaştan küçük ise öncesi seroloji gerekmez. 13 yaş ve üzerinde seroloji bakılabilir ancak bakılmadan yapılmasının da sakıncası yoktur.^{4,5}

*Aşı Yan Etkileri:*⁴

- Enjeksiyon bölgesi yakınında döküntü (%3-5).
- Yaygın döküntü (%3): Aşıdan sonra 5-42 günler arasında görülür. Bu kişiler virüsü bulaştırabilir. Bu nedenle evde immün yetmezlikli biri varsa temas kesilmelidir.
- Lokal ağrı ve kızarıklık (%20-35)
- Zona zoster: Aşıya bağlı geçirilen zona enfeksiyonu, hastalığın geçirilmesi sonucu görülen zonadan daha seyrektiler .
- Anafilaksi
- Ensefalit
- Ataksi
- Eritema multiforme
- Steven- Johnson Sendromu
- Pnömoni
- Trombositopeni
- Konvülsiyon
- Nöropati
- Guillian-Barre send.

Aşı Kontrendikasyonları⁴

- Bir önceki dozu izleyerek gelişen anafilakside
- 1 yaş altındakilere
- T lenfosit yetersizliği olanlara aşı yapılmaz. (T hc yetersizliği ile giden immün yetmezlikler, lösemi, lenfoma, kemik iliği (Kİ) ya da lenfoid sistemi tutan maligniteler, Kİ ya da lenfoid yetersizlik yaratan hastalıklar)
- Gebelik (aşı sonrası bir ay süreyle gebelik önerilmez)
- Neomisin ve jelatin allerjisi olanlar
- Günde 2 mg/kg ve steroid alanlar (tedavi bitiminden bir ay sonra yapılabilir.)

Aşının saklanması

Liyofilize aşı -15°C'de veya altında soğutucuda saklanır.

Kullanmadan önce buzdolabında 2-8°C'de 72 saat saklanabilir.

Sulandırıldıktan sonra 30 dk içinde yapılması gerekir.⁴

Human Papiloma Virus (HPV) Aşısı

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar içinde en sık görüleni HPV enfeksiyonudur. Bu enfeksiyonların bir kısmı kendiliğinden iyileşir. Ancak bazı HPV tipleri süreğen enfeksiyona ve rahim boynunda kansere yol açabilirler. Kanse-

re yol açan başlıca HPV tipleri; tip 16, 18, 35 ve 41'dir. HPV 6 ve 11' de genital siğillerden sorumludur. HPV ile bulaş riski ilk cinsel ilişki ile başlar, bulaşın yaşı ne denli erken ise enfeksiyonun süreğen duruma geçme olasılığı o denli yüksektir.

Virüsle bulaştıktan önce uygulanacak bir aşı kanserden koruyabilecektir.⁶

Günümüzde bu amaçla kullanılan 2 aşı bulunmaktadır:

- Gardasil (Merck): Enfeksiyöz partikül içermeyen, rekombinant yöntemlerle üretilen, HPV 6, 11, 16 ve 18'e ait major kapsid proteinlerini (L1), yani yüksek oranda saflaştırılmış virüs benzeri partikülleri içeren kuadrivalan bir aşıdır . 0-2 ve 6. aylarda kas içine uygulanır.
- Cervarix (Glaxo Smith Kline): HPV 16 ve 18'e karşı oluşturulmuş, bivalan, içerisinde alüminyum ve monofosforil A lipit türevli adjuvan içeren bir aşıdır. Çalışmalar bu iki tipin yanı sıra tip 31 ve 45 e karşı da çapraz koruyuculuk göstermiştir. 0-1 ve 6. aylarda kas içine uygulanır.
- İlk doz ile 3. doz arasında en az 6 ay olmalıdır. Diğer aşılarla aynı anda yapılabilirler.

HPV 16 ve 18'e karşı üretilen aşılar rahim boynu kanseri öncüllerinin %90'ını engellemektedir. Hem yeni enfeksiyonlara hem de 6 ve 12 ay süreli kalıcı enfeksiyonlara karşı en az 5 yıl koruma sağlayabildikleri gösterilmiştir.^{6,7} 9-15 yaş arası kız çocuklarında 3 doz aşılama sonrası HPV'nin dört tipine karşı %99,5 oranında immünolojik yanıt gelişmiştir.⁸

HPV Aşılarının Hedef Yaşı

- HPV aşıları kişi henüz virüsle karşılaşmadan önce yani ilk cinsel deneyimden önce uygulanırsa etkin.
- Hedef populasyon; puberte öncesi kızlar ve genç ergenler
- Aşı 9-26 yaşlarındaki kızlar için lisanslı
- ACIP önerisi: 11-12 yaş kız çocuklarının aşılınması
- Yakalama şeması ise 13-26 yaş grubuna önerilmektedir.
- Erkeklerde etkinlik çalışmaları devam ediyor, aşı şu anda erkekler için lisanslı değil.

Aşının 25-55 yaşlar arasında da etkili olabileceği ileri sürülmektedir.

Toplum tarafından aşının kabulüne ilişkin sorunlar olabilir. Aşının uygulanmasında rahim boynu kanseri ile ilişkisinin bilinmesi ve hekimler tarafından önerilmesi önemli görülmektedir. Çalışmalar, daha önce herhangi bir kanser ya da anormal smear deneyimi olan kadınların kendilerine ve kız çocuklarına aşı yaptırmakta daha istekli davrandıklarını göstermektedir. Bazı çalışmalar annelerin kız çocuklarını aşılatma konusunda kaygılı olduklarını riskli cinsel ilişkiye üstü kapalı bir izin anlamına gelebileceğinden korktuklarını göstermiştir. Ancak bazı çalışmacılar riskli cinsel ilişkiye girmeyi engelleyen nedenin kanser korkusu olmadığını bunu etkileyen başka toplumsal ve ailesel nedenler olduğunu kanserden koruyan bu aşının bu gibi bir toplumsal sonuca yol açmama-ya çağını savunmaktadırlar.^{9,10}

Bağışıklığın Süresi

Aşının uzun dönemde koruyuculuğunun olup olmayacağı henüz bilinmiyor.

Aşılamadan sonra Ab düzeylerinin tepe düzeylerden çok yavaş düştüğü ve aşılamadan 5 yıl sonra kanda ölçülebilir düzeyde bulunduğu gösterilmiştir.

İmmün bellek oluşumunun gösterilmesi, aşının uzun dönemde de etkin olacağını düşündürmektedir. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) raporunda 5 yılsonunda hatırlatma dozu yapılan kadınlarda immün bellek ile Ab düzeyinin yeniden yükseldiği gösterilmiştir.

Esas olarak çocuk ve ergenlere uygulandığından kanser insidansını düşürmeye olan etkileri ve hatırlatma dozu gereksinimi ancak onlarca yıllık izlem sonrası belirlenebilecektir.

Güvenilirlik

- İyi tolere edilir ve güvenilir
- Bildirilen yan etkilerin %94'ü hafif ya da orta derecede enjeksiyon yerinde reaksiyondur.
- Aşı sonrası senkop aşı yan etki bildirim sistemi kayıtlarında yer alan bir yan etkidir.
- Sistemik yan etkiler plasebo ile benzerdir.
- Bazı çalışmalarda plaseboya göre biraz daha yüksek oranda baş ağrısı ve ateş, çok seyrek olarak (<%0,1) da ürtiker, bronkospazm, gastroenterit, vajinal kanama, hipertansiyon^{11,12}

Özel Durumlarda Aşılama

- Gebelik: Gardasil'in hayvan deneylerinde fetusa olumsuz etkisi gösterilememiştir. Ancak yine de gebelikte kullanımı uygun değildir.
- Emzirme dönemi: Aşı yapılabilir.
- İmmün sistemi baskılanmış olan kişiler: Canlı aşı olmadığı için uygulanabilir ancak aşının etkinliği düşük olabilir.⁶

Grip Aşısı (İnfluenza Aşısı)

İnfluenza virüsü orthomyxovirüs ailesinden tek zincirli bir RNA virüsüdür. Antijenik sınıflandırılmasına bağlı olarak İnfluenza A, İnfluenza B ve İnfluenza C virüsü olmak üzere üç tiptir.¹³ Grip enfeksiyonunun kontrol ve önlenmesinde aşılama çok önemlidir

Dünyada grip virüsü ile ilgili uluslararası sörveyans vardır. Sörveyans verileri değerlendirilerek her yıl Dünya Sağlık Örgütü tarafından şubat ayında aşı içeriği belirlenir, ekim mart ayları arasında yapılır.¹⁴

Dünyada iki tür grip aşısı vardır:

1. Üç değerli inaktive grip aşısı (TIV)
2. Zayıflatılmış canlı aşı (LAIV)

Üç Değerli İnaktive Grip Aşısı (TIV):

Dünyada en yaygın kullanılan aşı tipidir. Tavuk yumurtası embriyonunda inaktive edilir. Daha sonra 1:10.000 dilüsyonda thimerosal ile tamponlanır. Aşı inaktive edilmiş olan influenza virüsü tip A (H1N1), tip A (H3N2) ve tip B virüslerini içerir. Kas içine uygulanır. Aşı 2-8 °C'de saklanmalı ve asla dondurulmamalıdır. Aşının dozu ve sayısı yaşa göre değişmektedir. Dokuz yaş ve daha büyükler için yıllık bir doz yeterlidir. Ancak 6 aylıktan 9 yaşa kadar olan çocuklarda bir önceki yıl aşı yapılmamış ise iki doz TIV yapılması gerekmektedir. İkinci doz birinci dozdan en az 1 ay sonra yapılmalıdır. TIV 6-35 aylık çocuklara 0,25ml, diğer yaş gruplarına ise 0,50 ml verilmelidir.¹³

Tablo 1. TIV Aşılama Şeması¹³

Yaş grubu	Doz	Doz sayısı	Veriliş yolu
6-35ay	0,25ml	1* veya 2	Kas içine
3-8 yaş	0,50ml	1* veya 2	Kas içine
9 yaş ve üstü	0,50ml	1	Kas içine

* Bir önceki yıl grip aşısı yapılmış çocuklara bir doz aşı yapılması önerilmektedir.

Aşını koruyuculuğu yaklaşık bir yıl kadardır. Genel olarak sağlıklı kişilerde aşının koruyuculuğu %70-90 düzeyindedir. Yaş ilerledikçe bu koruyuculuk azalmasına karşın yaşlı kişilerde hastaneye yatma hızında %50-60, mortalitede ise %80'e varan azalma sağlamaktadır¹⁴.

Yan Etkiler¹⁵

- İnaktive aşıya bağlı yerel yan etkiler %15-20 oranında görülebilir. Bunlar aşı yerinde ağrı, eritem ya da endurasyondur. Bu belirtilerin 1-2 gün içinde geçmesi beklenir.
 - Sistemik yan etkiler: Ateş, üşüme-titrete, miyalji en fazla görülen sistemik belirtiler olup aşı yapıları arasında %1'den az görülmektedir. Belirtiler daha önce grip virüs antijeni ile karşılaşmışlarda daha sık görülmektedir. Aşı yapıldıktan 6-12 saat sonra ortaya çıkan bu belirtiler 1-2 gün içinde geçer.
 - Aşırı duyarlılık biçimindeki yan etkiler aşı içindeki bazı maddelere karşı aşırı duyarlılık gelişmesine bağlı olup ürtiker, anjiödem, allerjik astma ya da anaflaktik reaksiyonlardır. Astması olan çocuklarda ise inaktive aşı uygulaması sonucu bronşiyal aşırı duyarlılık artışı belirlenmemiş olup astması olan çocuklara uygulamasında sakınca yoktur.
 - 6-23 aylık çocuklarda demiyelinizasyon ile giden hastalıklarla grip aşısı arasında bir ilişki olduğu gösterilememiştir, ancak özgeçmişinde Guillian Barre Sendromu olanlara aşının yapılmaması önerilmektedir.
 - TIV aşısı yapılması uygun olan gruplar:¹⁶
1. Sağlık çalışanları: Özellikle yüksek riskli hastalarla temas edenler
 2. Yüksek riskli kişiler
 - Astma, kistik fibrosis gibi süregelen akciğer hastalığı olanlar
 - Kalp hastaları
 - İmmünsüpresif tedavi alanlar ya da bozukluğu olanlar
 - HIV enfeksiyonu olanlar
 - Orak hücreli anemi gibi hemoglobulinopatisi

olanlar

- Akut romatizmal ateş, kardit, romatoid artrit, Kawasaki sendromu gibi uzun süreli aspirin tedavisi alanlar
 - Süreğen böbrek hastalığı olanlar
 - Diabetes mellitus gibi süreğen metabolik hastalığı olanlar
3. Yüksek riskli çocuklarla temas eden kişiler
 - Çocuk servis ve polikliniklerinde çalışan personel
 - Yüksek riskli kişilere ev bakımı veren bakıcılar
 4. Sağlıklı çocuklarda grip enfeksiyonları sırasında hastaneye yatma riski olması nedeniyle 6-23 aylık çocukların aşılınması
 5. Evinde yüksek riskli kişi olan aile bireyleri 65 yaş üstü kişiler (Bazı ülkelerde 50 yaş üzerindeki herkese önerilmektedir).

Zayıflatılmış Canlı Grip Aşısı (LAIV):

2003 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanıma girmiştir. İnfluenza virüsü tip A (H1N1), tip A (H3N2) ve tip B virüslerini içerir. Aşıda kullanılan virüsler ısıya duyarlı olup vücut sıcaklığında replike olamamaktadır. Bu nedenle soğuğa uyarlanmış virüsler olarak da bilinmektedir. Timerosal ve diğer tamponlayıcı madde içermektedir. Aşı intranazal bölgeye tek doz püskürtme tarzında uygulanır. Aşı uygulanan çocukların nazofaringeal sekresyonlarında uygulamayı izleyen 3 hafta süresince aşı virüsleri izole edilebilmektedir. Virüs zayıflatılmış ve soğuğa uyarlanmıştır, ısıya duyarlılığını da korumaktadır. Aşının etkinliği erişkinlerde %85, çocuklarda ise %90'dır. LAIV aşısı -15°C'nin altında saklanmalıdır.¹⁷

Tablo 2. LAIV Aşılama Şeması¹³

Yaş grubu	Doz sayısı	Veriliş yolu
2 - 8 yaş Daha önce aşılanmamış	2 (1 ay ara ile)	İntranazal
5 - 8 yaş	1 veya 2	İntranazal
9 - 49 yaş	1	İntranazal

Bir önceki yıl grip aşısı yapılmış çocuklara bir doz aşı yapılması önerilmektedir. (Daha önceki aşı TIV veya LAIV)

Kaynaklar

1. American Academy of Pediatrics. Varicella-zoster infections. In: Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27th ed, Pickering LK (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2006. p.711
2. Marin M, Güris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF, Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) MMWR Recomm Rep. 2007;56(RR-4):1.
3. Philip S. LaRussa and Mona Marin. Varicella-Zoster Virus Infections By Robert M. Kliegman, MD, Bonita M.D. Stanton, MD, Joseph St. Geme, Nina Schor and Richard E. Behrman, MD . Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia. 2011;1104-1110
4. The Pink Book: Course Textbook - 12th Edition, chapter 21
5. CDC. Prevention of herpes zoster. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 2008;57(No.RR-5).
6. The Pink Book: Course Textbook - 12th Edition, chapter 10
7. Joura EA, Lancet 2007; 369: 1693-1702
8. Villa LL, Ault KA, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine*. 2006 Jul 7;24(27-28):5571-83.
9. Andrew L. Susman et.al. HPV and Cervical Cancer Prevention Counseling With Younger Adolescents: Implications for Primary Care Ann Fam Med. 2007 July; 5 (4) : 298-304.
10. Kahn JA. Vaccination as a Prevention Strategy for Human Papillomavirus related Diseases.J Adolesc Health 2005;37(6 Suppl):S10-16
11. Olsson SE, et al Vaccine 2007; 25: 4931-9.
12. CDC 2007 Report
13. The Pink Book: Course Textbook - 12th Edition, chapter 11
14. Snaken R. Control of Influenza. Public Health Policy.Vaccine 1999;17:61-63
15. American Academy of Pediatrics, Policy Statement: Recommendation for influenza immunization of children. Pediatrics. 2004;113:1441-1447.
16. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2011-2012 Committee on Infectious Diseases Pediatrics 2011;128;813
17. CDC, Using live attenuated influenza vaccine for prevention and control of influenza. MMWR 2003;52(No.RR-13):1-8.

Yazışma Adresi / Correspondence:

Uzm. Dr. Selda Sivaslıoğlu

e-posta: akinsivaslioglu@gmail.com