

BCG Aşısı

Işık Yalçın*, Nevin Hatipoğlu**

* İÜ İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

** İÜ İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, Uzm..Dr.

BCG aşısı Paris'de Institut Pasteur'da Calmette ve Guerin tarafından M. bovis suşunun sığır safra mediumunda, 1908'de başlayıp 231 kez pasajlanması ile atenüe hale getirilmesi sonucu geliştirilmiştir. Laboratuvar hayvanlarına injekte edildiğinde virulan M. tuberculosis ile karşılaşma halinde direncin arttığı gösterilmiştir. 1921 yılında ilk kez bir yenidoğana uygulanmış ve o zamandan beri 4 milyardan fazla kişiye BCG aşısı yapılmıştır (1).

BCG aşısı yapılmasıyla, M. tuberculosis ile tehlikeli primer infeksiyonun yerini alacak Calmette ve Guerin basilinin yaptığı masum bir primer infeksiyon oluşturulması amaçlanır (2).

Suş varyasyonu ve standardizasyonda eksiklik, bağışıklama sonuçlarının değerlendirilmesindeki temel sorunları oluşturmaktadır (3,4). BCG uzun yıllardır Institut Pasteur'de seri pasajlarla elde edilmiş ve tüm dünya üzerinde yüzlerce laboratuvara dağıtılmıştır.

Aşılama teknikleri ve dozaj uygulaması oldukça değişkendir. İntradermal uygulama en doğru tekniktir. Çoklu-delme (multiple-puncture) teknikleri kolay olduğundan popülerdir, ancak sonuçlar intradermal uygulamaya göre daha başarısız bulunmuştur. Orijinal yöntem olan ağızdan aşılama kötü sonuçları nedeniyle terkedilmiştir. BCG'nin günümüzde uygulanan gerçek dozu yaklaşık 106 kültür edilebilir partiküldür. Hayvanlarda büyük dozlar küçük dozlara göre sonraki karşılaşmada daha iyi sonuçlar verdiği için, uygun olan en yüksek doz kullanılmaktadır. Bununla birlikte istenmeyen yan etkilerin daha sık olduğu yenidoğanlarda, lokal komplikasyonları azaltmak amacıyla, daha büyük çocuklara yapılanın yarı dozunda uygulama eğilimi vardır (1).

Intradermal BCG aşısına bağlı lokal reaksiyon aşı yerinde papül gelişimidir, bu papül 6 haftada en büyük çapına (10-20 mm) ulaşır. Bu sırada papül üzerinde küçük bir kabuk oluşur ve kabuğun kopmasıyla ağıza çıkan küçük bir ülser ağızından fazlaca miktarda püy akabilir. Ülser genellikle 10. haftada iyileşir. BCG aşısı yapılmış erişkinlerin büyük kısmında küçük bir skar kalır. Bölgesel lenf nodları genellikle büyür, ağrısızdır; bazen kalsifikasyonla iyileşir. Nadiren sütçocuklarında abseleşebilir ve dışarıya açılabilir (1).

BCG'ye bağlı istenmeyen durumlar nadiren sorun oluşturur (5). Progresif hastalığa bağlı ölümler genellikle immün yetersizliği bilinen çocuklarda ve en çok 40 kadar olguda bildirilmiştir (6-10). Atenüe suşun virulan hale dönüştüğü hiç bildirilmemiştir.

BCG aşısının yenidoğan bağışıklaması için rutin uygulandığı ülkelerde 5/100,000 yenidoğanda osteomyelit saptanmıştır. Genellikle bebek 5-33 aylıkken ortaya çıkmaktadır; eklem yakınında ağrılı bir şişlik gelişir. Kemik harabiyeti genellikle sınırlıdır ve konservatif tedaviye iyi yanıt verir. Genel olarak denebilir ki BCG aşısı kullanımda olan en güvenilir aşılardan biridir.

BCG aşısının rutin uygulandığı birçok ülkede, erişkin ve çocuklardaki HIV infeksiyonunun insidansı da yüksektir (11,12). HIV ile infekte kişilerde BCG aşısına bağlı lokal ve sistemik komplikasyonlarla ilgili bildirimler artmakta ise de gerçek sayılar henüz tam olarak bilinmemektedir (13-16). Olguların çoğunda BCG komplikasyonu aşılama sonrası kısa süre sonra ortaya çıkmıştır, ancak AIDS'li bir erkekte BCG'ye bağlı adenit inokülasyonundan 30 yıl sonra ortaya çıkmıştır (17). Önceden BCG aşısı yapılan ve sonradan immünkompromize hale gelen hastalara rutin tedavi önerilmemektedir, izlem süresinde mikobakteri infeksiyonu semptom ve bulguları ortaya çıkarsa hekim önceki BCG aşılamasını dikkate almalıdır.

BCG aşısının insanlardaki etkinliği birçok, büyük, iyi kontrolü çalışmada değerlendirilmiştir (Tablo 1) (18). Bu çalışmaların üçü BCG için mükemmel koruma, ikisi orta düzeyde ve ikisi az ya da hiç etkisiz olduğunu göstermişlerdir. Başka bir çalışma az sayıda da olsa, 1957'de Hyge tarafından bildirilen "doğanın deneyi" olmuştur. Hyge bir kız okulunda tüberküloz epidemisi gözlemlenmişti. Başlangıçta 105 kız PPD-negatif, 130'u PPD-pozitif ve 133'ü BCG ile aşılanmış idi. Bu grupta total tüberküloz insidansı PPD-negatif olanlarda BCG aşıllılara göre 23 kat daha fazla idi. Aşı çalışmalarındaki farklı sonuçlar bilim adamları tarafından bazı açıklamaları gündeme getirmiştir. Bunlar:

- 1) Kullanılan BCG aşısının özellikleri
- 2) Diğer mikobakterilerle infeksiyonların bağışıklığı etkileyen olası etkileri
- 3) Yüksek tüberküloz prevalansı olan yerlerdeki BCG aşısının daha etkin olduğu
- 4) Çalışmalar arasındaki yöntem farklılıklarıdır.

BCG etkinliği ile ilgili en yeni çalışma, çevre mikobakteriyle bulaşın sık olduğu, Güney Hindistan'da Chingleput bölgesindeki 1968'de başlayan Chingleput Çalışması'dır. Her yaştaki tüm insanlar plasebo veya iki BCG aşısından biri ile aşılanmışlar; üç grup içinde sadece erişkin-tip akciğer tüberkülozu insidansı yani çocuklarda görülmeyen formu karşılaştırılmıştır. Yıllar içinde üç grup arasında insidans açısından bir fark saptan-

namamıştır. BCG aşısı, DSÖ tarafından Genişletilmiş Bağışıklama Programı içinde tüm çocuklara önerilen aşılarından biri olması nedeniyle (19), bu hayal kırıcı sonuç birçok DSÖ çalışmasına da konu olmuştur. İngiltere’de yenidoğanların aşılanması ile ilgili başka bir araştırmada BCG ile çok iyi sonuçlar alınmıştır (20).

Harward Halk Sağlığı Okulu’ndan bir grup, yaptıkları bir meta-analizde BCG ile ilgili tüm yayınlanmış verileri gözden geçirmişlerdir (21). Pek çok yayınlamış çalışma, yöntem ve sonuçların bildiriminde ciddi eksiklikler nedeniyle analiz edilememiştir. İncelenebilen tüm gözlem ve vaka-kontrol çalışmaları arasında, çeşitli BCG preparatları ile tüberküloz hastalığına karşı korunma ortalama %50 civarındadır. Koruyucu etki özellikle çocuklarda daha çok menenjit ve tüberküloza bağlı ölümler içindir (22). Bununla birlikte, olguların tanımında standardizasyon eksikliği ve net olmayan veriler nedeniyle sonuçların yorumlanması oldukça güçtür. BCG aşısı birçok çocukta tüberküloz gelişimini engellemektedir, ancak etkisi oldukça değişkendir. M. tuberculosis ile enfeksiyonu önleyememektedir. Koruyucu etkisi kısa sürelidir. Bebeklerin aşılanması toplumdaki erişkinlerin hastalığı bulaştırmasına büyük bir katkı sağlayamamaktadır. Bu bilgilerin ışığında BCG aşısının tüberküloz kontrolünde bir araç olmadığı anlaşılmıştır.

ABD’de BCG aşısının rolü sınırlıdır. ABD Halk Sağlığı Merkezi’ne bağlı Aşılama Uygulamaları İçin Öneri Komitesi ve Tüberküloz Eliminasyonu için Öneri Kurulu, BCG kullanımını PPD-negatif bebek ve çocuklara sadece şu durumlarda önermektedir:

1. Halen tedavisiz veya iyi tedavi edilmemiş infekte akciğer tüberkülozu olan erişkinlerle yakın ve uzun süreli temas halinde olan ve enfeksiyon kaynağından uzaklaştırılması mümkün olmayan ve uzun süreli koruyucu tedavi alamayanlara.

2. INH ve RIF’e dirençli tüberkülozla infekte kişi(ler)le sürekli karşılaşma (23).

Bazı gözlemciler tüberkülozla ne şekilde olursa olsun karşılaşma riski olanlarda BCG aşısı yapılması taraftarıdır (24-27).

Tüberkülozu önlemede BCG aşısının yapılması için kontra-endikasyonlar; konjenital immun yetersizlik, lösemi, lenfoma

ve generalize malignite, kortikosteroidler, alkileyici ajanlar, antimetabolitlerle tedavi, radyoterapi ve bilinen HIV enfeksiyonu olarak sayılabilir. DSÖ, ABD’de, tüberküloz oranları yüksek olan yerlerde yaşayan asemptomatik HIV-infekte bebeklere BCG yapılmasını önermektedir (1).

Ülkemizde 1981-1982 yıllarında yapılan prevalans çalışmasının verilerine göre BCG’in Türkiye’de bütün yaş gruplarında koruyuculuğu %72.7 bulunmuştur. 0-6 yaş grubundaki koruyuculuğu ise %85 olarak saptanmıştır (28,29).

Sağlık Bakanlığı çocuklarda, biri doğumdan iki ay sonra diğeri ilköğretim birinci sınıfta olmak üzere iki kez BCG aşısı yapılmasını kararlaştırmıştır. Doğumdan hemen sonra BCG aşısı yapılabilir. Ancak teknik zorluklar, aşı komplikasyonlarının daha fazla görülmesi ve bağışıklık yanıtının iyi gelişmemesi erken uygulamanın dezavantajlarıdır (28, 30).

Tüberküloza Karşı Korunmada Yeni Aşılar

BCG aşısı primer hastalığa karşı daha iyi koruma sağladığı halde reaktivasyon veya reinfeksiyon tipindeki hastalıklara karşı etkinliği zayıftır. BCG aşısı HIV’li hastalarda da tüberkülozu önleyememektedir. Aşının herhangi bir populasyonda 15 yıldan daha fazla koruma sağladığının kanıtı yoktur (31).

Tablo 2’de görüldüğü gibi BCG aşısı ile ilgili negatif bulgular daha etkili, daha iyi standardize edilmiş, uzun süreli aktivite gösteren ve daha az yan etkisi olan yeni aşı çalışmasını gündeme getirmiştir (Tablo 3).

Son 20 yılda moleküler tekniklerin ve immünolojinin ilerlemesi ile rekombinant mycobacteria subünit proteinleri ve DNA aşıları ile ilgili yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bazı araştırmacılar ise BCG aşısının geliştirilmesi ile veya canlı, atenüe M. tuberculosis aşısı ile ilgili araştırmalar yürütmektedir (32-34).

Aday aşıların bazıları hayvan modellerinde BCG kadar veya daha iyi aktivite göstermelerine karşın insanlardaki araştırmalar devam etmektedir. Aşıların koruyuculuğunu belirleyen kanıtlanmış veriler saptanamamıştır (33,34).

Yeni aşıların insanlardaki etkinliğinin gösterilmesi için uzun zamana gereksinime olduğu düşünülmektedir.

Tablo 1: Tüberküloza karşı BCG aşılamasına ait yedi büyük kontrollü çalışmanın özeti (18).

Çalışma	Araştırmacılar	Süre	Aşı laboratuvarı	Gözlem süresi (yıl)	BCG’nin koruyuculuğu %
Kuzey Amerika: Amerikan yerlileri	Stein ve Aranson, 1953	1935-1938	Phipps	9-11	80
Chicago: Sütçocukları	Rosenthal ve ark., 1961	1937-1948	Tice	12-23	75
İngiltere: Okul çocukları	Medical Research Council, 1971	1950-1952	Copenhagen	15	78
Güney Hindistan: Kırsal alan	Frimodt-Moller ve ark., 1964	1950-1955	Madras	2,5-7	60/31*
Porto Riko: Çocuk	Palmer ve ark., 1958	1949-1951	New York State	5,5-7,5	31
Georgia, Alabama: Toplum	Comstock ve Palmer, 1966	1950	Tice	14	14
Georgia: Okul çocukları	Comstock ve Webster, 1969	1947	Tice	20	0

*Başlangıç tahmini etkinlik %60 iken, takip süresi 9-14 yıla çıkarıldığında etkinlik %31’e düşmüştür.

Tablo 2. BCG aşısının özellikleri (31).**• Pozitif özellikler**

1. Yenidoğanın aşılama çağı çocukluk çağı tüberkülozunda hem hastalığa hem de ölüme karşı etkilidir.
2. Aşılama milyeri tüberküloza veya tüberküloz menenjitine karşı etkilidir.
3. Yenidoğanın aşılama tüberküloz dışı lenfadenit ve lepraya karşı da koruyucudur.
4. Maliyet düşüktür.

• Negatif özellikler

1. Lisanslı aşılama gücündeki farklılıklar
2. Çocuk ve erişkindeki mikobakteri infeksiyonlarında sınırlı etkinlik
3. Hastalıktan koruma işaretleyicilerinin yokluğu
4. Aşı reaksiyonlarının sıklığı ve süresi
5. Sağlıklı olanlarda da BCG adeniti ve osteomyelit riski
6. HIV'li olanlarda dissemine BCG
7. Pekiştirme (booster) etkisinin yokluğu
8. Parenteral uygulama
9. Tüberkülin deri reaksiyonuna etkisi

• Bilinmeyen özellikler

1. Etki süresi
2. HIV infeksiyonunda pulmoner ve bakteremik tüberküloz hastalığına karşı etkinliği

Tablo 3. Tüberkülozun önlenmesi için düşünülen ideal aşının arzu edilen özellikleri (31).

- Humoral ve hücrel immün yanıtı indüksiyonu
- HIV'li hastalarda da immünojenik olması
- Primer pulmoner, dissemine, reaktivasyon ve ekstra pulmoner hastalığa karşı etkin olması
- Daha önce BCG aşısı uygulanmış olanlarda da etkin olması
- Bağışıklık süresi uzun olması veya etkin pekiştirme dozu yapılmalı
- Yenidoğan, erişkin, HIV ve immün süprese kişilerde güvenle kullanılmalı
- Ucuz olması

Kaynaklar

1. Starke JR, Smith KC. Tuberculosis. In: Feigin RD, Cherry MD, Demmler GJ and Kaplan SL (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases (vol 1). 5th edition. Philadelphia: Saunders; 2004. p.1337-79.
2. Lindgren I. pathology of tuberculous infection in BCG-vaccinated humans. Adv Tuberc Res 1965; 14:203-31.
3. Grange JM, Gibson J, Osborn TW, et al. What is BCG? Tubercle 1983;64:129-39.
4. tenDam HG. Research on BCG vaccination. Adv Tuberc Res 1984; 21:79-106.
5. Turnbull FM, McIntyre PB, Achat HM, et al. National study of adverse reactions after vaccination with bacilli Calmette Guérin. Clin Infect Dis 2002;34:447-53.
6. Carlgren LE, Hansson CG, Henricsson L, et al. Fatal BCG infection in an infant with congenital lymphocytopenic agammaglobulinemia. Acta Paediatr Scand 1966;55:636-44.
7. Esterly JR, Sturmer WQ, Esterly NB, et al. Disseminated BCG in twin boys with presumed chronic. Pediatrics 1977;48:141-4.
8. Gonzalez B, Moreno S, Burdach R, et al. Clinical presentation bacillus Calmette-Guérin infections in patients with immunodeficiency syndromes. Pediatr Infect Dis J 1989;8:201-6.
9. Pederson FK, Schiote PO, Valerius NH, et al. Fatal BCG infection in an immunocompetent girl. Acta Paediatr Scand 1978;67:19-23.
10. Peltola H, Salmi I, Vahvanen V, et al. BCG vaccination as a cause of

- osteomyelitis and subcutaneous abscess. Arch Dis Child 1984;59:157-61.
11. Braun MM, Byers RH, Heyward WL, et al. Acquired immunodeficiency syndrome and extrapulmonary tuberculosis in the United States. Arch Intern Med 1990;150:1913-6.
12. Ryder RW, Oxtoby MJ, Mvula M, et al. Safety and immunogenicity of bacillus Calmette-Guérin, diphtheria-tetanus-pertussis, and oral polio vaccines in newborn children in Zaire infected with human immunodeficiency virus type 1. J Pediatr 1993;122:697-702.
13. Besnard M, Sauvion S, Offredo C, et al. Bacillus Calmette-Guérin infection after vaccination of human immunodeficiency virus-infected children. Pediatr Infect Dis J 1993;12:993-7.
14. Houde C and Dery P. Mycobacterium bovis sepsis in an infant with human immunodeficiency virus infection. Pediatr Infect Dis J 1988; 7:810.
15. O'Brien K, Ruff A, Louis M, et al. Bacillus Calmette-Guérin complications in children born to HIV-1-infected women with a review of the literature. Pediatrics 1995;95:414-8.
16. Reichman LB. Why hasn't BCG proved dangerous in HIV-infected patients? JAMA 1989;261:3246.
17. Reynes J, Perez C, Lamaury I, et al. Bacille Calmette-Guérin adenitis 30 years after immunization in a patient with AIDS. J Infect Dis 1989;160:727.
18. Eickhoff TC. the current status of BCG immunization against tuberculosis. Annu Rev Med 1977;28:411-23.
19. Report of a WHO Study Group: BCG vaccination policies. WHO Technical report Series No. 652, 980-11.
20. Curtis HM, Bamford FN and Leck I. Incidence of childhood tuberculosis after neonatal BCG vaccination. Lancet 1984;1:145-8.
21. Colditz G, Brewer T, Berkey C, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: Meta-analysis of the published literature. JAMA 1994;27:698-702.
22. Colditz G, Berkey CS, Mosteller F, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: Meta-analysis of the published literature. Pediatrics 1995;96:25-39.
23. Centers for Disease Control and Prevention: The role of BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States: A joint statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep 1996;45(RR-4):1-18.
24. Kendig EL Jr. Prognosis of infants born of tuberculous mothers. Pediatrics 1960;26:97-100.
25. Kendig EL Jr. The place of BCG vaccine in the management of infants born of tuberculous mothers. N Engl J Med 1969;281:520-3.
26. Sirinavin S, Chotpitayasonondh T, Suwanjutha S, et al. Efficacy of neonatal bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. Pediatr Infect Dis J 1991;10:359-65.
27. Tidjani O, Amedome A and tenDam HG. Protective effect of BG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in an African community. Tubercle 1986;67:269-81.
28. Özkaya Ş, Aktan Z, Özkan S, Ecevit H. Tüberkülozdan korunma. In: TC Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı Türkiye'de tüberkülozun kontrolü için başvuru kitabı. Ankara: Rekmay Ltd Şti; 2003. p.58-64.
29. Koçoğlu F. Tüberküloz sorununun çözümünde günümüzde uygulanan kontrol yöntemlerinin etkinliği. In: Kocabaş A (ed). Tüberküloz, kliniği ve kontrolü. Ankara: Emel Matbaası; 1991. p.439-43.
30. Ildirim I, Sapan N, Cavusoglu B. Arch Dis Child. 1992 Jan;67(1):80-2. Comparison of BCG vaccination at birth and at third month of life.
31. Fine PE. BCG: The challenge continues. Scand J Infect Dis 2001;33:243-5.
32. von Reyn CF and Vuola JM. New vaccines for the prevention of tuberculosis. Vaccines CID 2002;35:465-74.
33. Nor NM, Musa M. Approaches towards the development of a vaccine against tuberculosis: recombinant BCG and DNA vaccine. Tuberculosis 2004;84:102-9.
34. Reed SG and Campos-Neto A. Vaccines for parasitic and bacterial diseases. Current Opinion in Immunology 2003;15:456-60.