

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ SAĞLAM ÇOCUK
POLİKLİNİĞİNDE YAPILAN AŞILARIN YAN ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hüseyin Anıl Korkmaz

UZMANLIK TEZİ

İZMİR- 2010

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ SAĞLAM ÇOCUK
POLİKLİNİĞİNDE YAPILAN AŞILARIN YAN ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hüseyin Anıl Korkmaz

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Adem Aydın

İZMİR- 2010

İÇİNDEKİLER	Sayfa
İçindekiler	III
Tablolar Dizini	V
Kısaltmalar	VI
Teşekkür	VII
Türkçe Özet	1
İngilizce Özet (Summary)	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	5
2.GENEL BİLGİLER	7
2.1.Bağışıklama uygulamaları	7
2.2. Aşı İmmunolojisi	8
2.3. Aşılama Önerileri	10
2.4.Özel Durumlarda Kullanılan Aşılar	13
2.5.Hastalıkla Karşılaşılması Sonrası İmmün Koruma	15
2.6.Pasif Bağışıklama	15
2.7.Aşı Yan Etkileri	16
2.7.1. Aşı Sonrası İstenmeyen Etkiler Ve Nedenleri	18
2.7.2. Aşı Sonrası İstenmeyen Etkilerin Saptanması Ve Bildirimi	24
2.8.Pnömonokok Aşısı	26
2.9.Difteri Aşısı	26
2.10.H.İnfluenza Aşısı	28
2.11.Tetanoz Aşısı	29
2.12.Boğmaca Aşısı	29
2.13.Tüberküloz Aşısı	30
2.14. Kızamık Aşısı	32
2.15. Rubella Aşısı	32
2.16.Kabakulak Aşısı	33
2.17.Polio Aşısı	34
2.18.Suçiçeği Aşısı	36
2.19.İnfluenza Aşısı	36
2.20.Rotavirüs Aşısı	37

2.21.Hepatit A Aşısı	38
2.22.Hepatit B Aşısı	38
3.GEREÇ VE YÖNTEM	40
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	65
7.KAYNAKLAR	66
8. EKLER	78

TABLÖLAR DİZİNİ

No	Başlık	Sayfa
1	Aşıların Sık Görülen, Hafif Yan Etkiler ve Yaklaşım Önerileri	19
2	Aşıların Nadir Görülen, Ciddi Yan Etkiler	20
3	Sık Görülen Hatalar ve Neden oldukları Aşı sonrası istenmeyen etkiler	21
4	İzleme Sistemine Dahil Olan Aşı sonrası istenmeyen etkiler	25
5	Yapılan aşılarla göre toplam yan etki sayıları	43
6	Yapılan aşılarla göre lokal reaksiyon yan etki sıklığı	44
7	Yapılan aşılarla göre sistemik reaksiyon yan etki sıklığı	45
8	Yapılan aşılarla göre ateş yüksekliği yan etki sıklığı	46
9	Uygulanan aşıların aylara göre lokal reaksiyon açısından karşılaştırılması	49
10	Uygulanan aşıların aylara göre sistemik reaksiyon açısından karşılaştırılması	50
11	Uygulanan aşıların aylara göre ateş reaksiyon açısından karşılaştırılması	51
12	Hepatit A aşısının lokal,sistemik ve ateş yan etkileri	52

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
DBT	Difteri- Boğmaca- Tetanoz
DABT	Difteri- Hücresel Olmayan Boğmaca-Tetanoz
İPV	İnaktif Polio Virüs
OPV	Oral Polio Virus
HİB	İnvazif Hemofilus İnfluenza tip B
Td	Tetanoz ve Difteri Toksoidi
PCV-7	7 ayrı pnömokok polisakkarit proteini taşıyan konjuge aşı
HIV	İnsan Bağışıklık Yetersizliği Virüsü
KKK	Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak aşısı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
VZIG	Varisella Zoster İmmünglobulini
KIG	Kuduz İmmünglobulin
HBIG	Hepatit B İmmünglobulini
RSV	Respiratuar Sinsityal Virüs
ASİE	Aşı Sonrası İstenmeyen Etki
GBP	Genişletilmiş Bağışıklama Programı
GMP	İyi Üretim Prosedürleri
BCG	Tüberküloz aşısı
DT	Difteri ve Tetanoz Toksoidi
PRP	Fosforibozil Fosfat
INH	İzoniazid
RIF	Rifampisin
VZV	Varicella Zoster Virüs
RV	Rotavirüs
HAV	Hepatit A Virüs
HBV	Hepatit B Virüs

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesi ve yönlendirilmesinde sürekli desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Adem Aydın'a,

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım sürede eğitimimde katkıları bulunan Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hale Ören ve tüm hocalarıma,

Özellikle tezimin yürütülmesi ve hazırlanması aşamasında yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm Prof. Dr. Belgin Ünal'a,

Her zaman desteğini hissettiğim sevgili aileme

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

Dr. Huseyin Anıl Korkmaz

İzmir, 2010

ÖZET

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ SAĞLAM ÇOCUK POLİKLİNİĞİNDE YAPILAN AŞILARIN YAN ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sağlam Çocuk Polikliniğine başvuran tüm çocuklara yapılan aşıların yan etkilerinin değerlendirilmesi

Yöntem: Çalışmamızda aşı sonrası görülen yan etkiler ve çocukluk çağı ulusal aşı takviminde yer alan aşıların yan etkilerinin sıklığı retrospektif olarak değerlendirilmiştir. DEÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sağlam Çocuk polikliniğinde çocuklarda yapılan aşılar ve ortaya çıkan aşı yan etkileri, sağlam çocuk izlem hemşiresi tarafından klinik ziyaretlerde veya telefonla görüşülerek kayıt altına alındı. Bu çalışmada, 1 Ocak 2004 - 1 Temmuz 2008 yılları arasında yapılmış olan aşıların lokal ve sistemik yan etkileri, görülme sıklığı, hangi aylarda daha sık yan etki olduğu ve aşılar ve yapıldığı aylar arasındaki zaman ilişkisi değerlendirilmiştir.

Bulgular: Toplam 1900 sağlıklı çocuğa 8197 doz aşı yapılmıştır ve 273 doz aşıda yan etki saptanmıştır. Bir aşının birden fazla yan etkisi olduğundan 273 doz aşıda 217 ateş yüksekliği, 88 sistemik reaksiyon ve 66 lokal reaksiyon olmak üzere toplam 371 yan etki saptanmıştır. Çalışmamızda en sık görülen yan etkiler ateş yüksekliği (% 58.49), huzursuzluk(% 26.2), enjeksiyon yerinde şişlik(% 13.6), döküntüdür(% 3.7). Ateş yüksekliği ayrıntılı değerlendirildiğinde, 37-38 derece arasında ateş yüksekliği % 53.5, 38-39 derece arası ateş yüksekliği % 42.1, 39 derece üzeri ateş yüksekliği % 4.4 oranında görülmüştür. Çalışmamızda DABT+OPV+HİB aşısına bağlı bir hastada konvülsiyon görülmüştür, ensefalopati, anafilaksi ve ciddi reaksiyon görülmemiştir.

Sonuç: Aşı yan etkilerinin araştırıldığı bu çalışma sonuçlarına göre; aşı yan etkilerinin ayırıcı tanısı ve en iyi aşı programlarının geliştirilebilmesi için aşı yan etkilerinin iyi bilinmesi ve yan etki bildirim sistemi şarttır.

Anahtar kelimeler: aşılar, aşı yan etkileri

SUMMARY

EVALUATING ADVERSE EVENTS OF VACCINE THAT APPLIED IN DOKUZ EYLUL UNIVERSITY HEALTHY CHILDREN'S FOLLOW-UP POLYCLINIC

Objective: To evaluate adverse events of vaccines administered to children Dokuz Eylul University healthy children's follow-up polyclinic.

Method: In our research the adverse events occurred after the vaccine and the adverse events rate of vaccines the Childhood National Vaccine Schedule contains have been evaluated retrospectively. The vaccines which were administered to all infants and children in DEUTF Child Health and Disease Department and adverse events occurred in these infants and children were recorded by department nurse through clinic visits or calling their families. In this research, it is evaluated the solicited and systemic adverse event of vaccines which were administered between 01 January 2004- 01 July 2008. In addition, which months these adverse events occurred greatly and time relation between vaccines were evaluated.

Findings: 8197 vaccines dosage were administered to 1900 children and adverse events were found out in 273 persons. There were 371 adverse events which included 217 fever, 88 systemic reactions (crying, vomiting, irritability, weakness, rash) and 66 solicited reactions (injection-site pain, redness, swelling). 371 adverse events were found in 273 dosage vaccines because of the fact that one vaccine might have more than one adverse effect in our research. Because it was impossible that the side effects of each vaccine was evaluated as one vaccine. The most side effects reported in our study were fever(% 58.49), discomfort (% 26.2), injection-site swelling (% 13.6), rash (% 3.7). When fever was evaluated in detail, fever between 37°C-38°C (% 53.5), fever between 38°C - 39°C (% 42.1), fever above 39°C (% 4.4) were reported in our research. There was a seizure in one child because of DABT+OPV+HiB vaccine in our work. Encephalopathy, anaphylaxis and serious reactions were not occurred in our research.

Results: According to these research results that vaccine adverse events are observed, understanding vaccine adverse events and vaccine adverse event reporting system must be necessary for distinctive diagnosis of vaccine adverse event and developing good vaccine program.

Keywords: vaccines, vaccine adverse events.

1. GİRİŞ VE AMAC

Bağışıklama; bebekleri, çocukları ya da erişkinleri, enfeksiyona yakalanma riskinin en yüksek olduğu dönemden önce aşılایarak bu hastalıklara yakalanmalarını önlemek amacı ile yürütölen önemli bir temel sağık hizmetidir (1).

Çocukların düzenli olarak aşılması ile sık görölen bulaşıcı hastalıklarda 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren belirgin bir azalma gözlenmiştir. Aşılamanın yaygın olarak sürdürölmesi ve toplumun bulaşıcı hastalıklar konusunda eğitiminin sağılanması ile birlikte; 1980’li yıllara gelindiğinde çiçek hastalığının tüm dünyadan yok edilmesi sağılanmıştır(1,2). İlerleyen yıllarda tüm dünyada başta kızamık, çocuk felci, tetanos, verem difteri ve boğımaca gibi yaygın görölen hastalıkların önlenmesi amacıyla “Genişletilmiş Bağışıklama Programı’(GBP) uygulamaya konulmuştur. Dünya Sağık Örgütü (DSÖ) başta olmak üzere; uluslararası birçok sağık kuruluşunun desteğı ve ölkelerin özverili çalışmaları sayesinde, tüm dünyada sokak tipi polio virüslerinin ve kızamık hastalığının eradikasyonu konusunda önemli ilerlemler saptanmış ve 1998 yılında ölkemizde çocuk felci hastalığı eredike edilmiş ve 2009 yılına gelindiğinde kanıtlı kızamık olgu sayıları yılda on olgunun altına indirilmiştir(2). Ek olarak, invazif *Hemofilus influenza* tip b (Hib) hastalığının görölme oranında bir azalma sağılanmıştır. Ayrıca konjenital kızamıkçık sendromu, tetanos ve difteride neredeyse tama yakın; kızamık ve kızamıkçık görölme sıklığında ise rekor düzeyde düşük olgu sayılarına ulaşılmıştır.

Türkiye’deki yenidoğanlar ve çocuklar düzenli olarak 11 hastalığa karşı aşılanırlar. Bunlar difteri, tetanos, boğımaca, verem, çocuk felci, kızamık, kabakulak, kızamıkçık, hepatit B, pnömokok enfeksiyonları ve Hib enfeksiyonlarıdır. Suçiçeğı, hepatit A, rotavirüs ve grip aşıları da bazı çocuk gruplarına önerilmektedir. Aşılama bebek ve çocuk hastalıkları ve ölümlerinin önlenmesinde en maliyet etkili programlardan biridir (2).

Sağık Bakanlığı’nca yürütölen GBP kapsamında; bebek ve çocuklarda görölen bu 11 hastalığa bağılı sakatlık ve ölümlerin ortadan kaldırılması hedeflenmektedir (1).

Aşılamadaki bu belirgin başarıların yanında; genellikle aşıyı takiben görölen, çoğı hafif, yaşamı tehdit etmeyen kısa süreli yan etkiler ve çok nadir olarak yaşamı tehdit eden ciddi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu açıdan bakıldığında; çocukluk çağı koruyucu aşı uygulamalarındaki en önemli ilke, istenmeyen etkileri en aza indirmek ve etkin aşılama yapabilmektir(1).

Bu çalışmada, hastanemizde 1 Ocak 2004 - 1 Temmuz 2008 yılları arasında yapılmış olan aşıların lokal ve sistemik yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ülkemizde bebek ve çocukluk yaş grubunda aşıların yan etkisi konusunda yapılmış yeterli çalışma yoktur. Bu nedenle, lkemizde ilk olarak bu çalışmada bebek ve çocukluk döneminde yapılan aşıların lokal, sistemik yan etkilerinin grlme sıklığı ve yan etkilerin hangi aylarda görüldüğünün analizinin yapılması da hedeflenmiştir..

Çalışmada, DBT (Difteri-Boğmaca-Tetanos) ile DaBT (Difteri- hücresel olmayan Boğmaca-Tetanos), İPV (inaktif ocuk felci aşısı) ile OPV (oral ocuk felci aşısı) aşı tiplerinin yan etkiler açısından karşılaştırılması; ayrıca, pnömokok aşısı yapılan ve yapılmayan, Hib aşısı yapılan ve yapılmayan ve rotavirüs aşısı yapılan ve yapılmayan gruplar arasında karşılaştırma yapılması amaçlanmıştır. Bu analizlerin yanı sıra, DBT, DaBT, IPV, OPV, pnömokok, Hib, rotavirüs, KKK (kızamık-kızamıkçık-kabakulak), kızamık, suçiçeği, hepatit A aşılarının yan etkilerinin ortaya çıkış zamanlarının da değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BAĞIŞIKLAMA UYGULAMALARI

Aşılama hastalıktan korunmak amacıyla bir aşının veya toksoidin (etkisizleştirilmiş toksinin) verilmesi olarak tanımlanabilir. Bağışıklama, bağışıklık sistemin dışarıdan aşılama ile (aktif bağışıklama) ya da antikor verilerek (pasif bağışıklama) aktiveleştirilmesidir. Aktif bağışıklama; bağışıklık sistemini antikor üretimi yönünde uyarmak ve enfeksiyon hastalıklarından koruyucu hücresel bağışık yanıtların oluşmasını sağlamak, pasif bağışıklama ise, dışarıda üretilmiş antikorların (immünoglobulinler gibi) vücuda verilmesiyle geçici koruma sağlanması olarak tanımlanabilir. Pasif bağışıklama ayrıca antikorların doğal olarak plasenta aracılığı ile fetüse aktarılması ile de oluşmaktadır, bu yolla yenidoğan hayatının ilk aylarında birçok enfeksiyon etkenine karşı korunmaktadır.

Aşı ürünü; mikroorganizmanın kendisi, toksoidler, antitoksinler ve insan ya da hayvan vericilerden elde edilen immünoglobulinlerden oluşmaktadır (3-5). Pasif bağışıklamada kullanılan immünoglobulinler günümüzde monoklonal olarak üretilmiş antikorlardan hazırlanabilmektedir. Aşıların içinde ilgili mikroorganizmanın bağışık yanıt oluşturan kısmı yanı sıra koruyucular, stabilize ediciler, antibiyotikler, adjuvanlar ve süspansiyon sıvısı da bulunur (3-5).

Aktif bağışıklama için, günümüzde geçerli olan yaklaşım canlı zayıflatılmış enfeksiyon etkenlerine, inaktif ve toksini alınmış ajanların, bunların ürünlerinin veya özel olarak tekrar yapılandırılmış şekillerinin kullanılması şeklindedir (örneğin hepatit B aşısı).

Çocuk felci ve tifo gibi birçok hastalık için her iki yaklaşım da kullanılmıştır. Enfeksiyon etkenine karşı doğal bağışıklığa benzeyen bağışıklık yanıtı oluşturmada canlı ve zayıflatılmış aşılar ölü aşılardan daha üstün bulunmuştur (3-5).

Canlı aşılardaki organizmalar, doğal enfeksiyonları taklit ederek konakta gerekli bağışık yanıt oluşuncaya kadar çoğalmaya devam ederler.

2.2. AŞI İMMUNOLOJİSİ

Belirli etkene karşı oluşan bağışık yanıt, genetik olarak belirlendiği için bireylerin aynı aşıya verdikleri yanıtlar farklılıklar gösterir. Majör histokompatibilite komplekslerinde (MHC) çok fazla varyasyon bulunması bireyler tarafından karmaşık bir proteinin yapısındaki farklı epitopların tanınmasına neden olmaktadır. Bir topluluğu etkin bir şekilde aşılatabilmek için aşısındaki epitopların topluluktaki bireylerin çoğunun en az bir MHC lalesi ile etkileşecek ve bağlanacak yapıda olması gerekmektedir.

Aşılarla veya toksoidlere verilen bağışık yanıtın doğası ve şiddeti; antijenin kimyasal ve fiziksel durumu, veriliş şekli, antijenin yıkım hızı, alıcının kendine özgü özellikleri (örneğin beslenme durumu ve daha önceden antikor varlığı gibi.) antijenin işlenmesi ve alıcının genetik belirleyicileri gibi birçok faktöre bağlıdır. Yenidoğanların ve çocukların aşılama şemasında yaşa bağlı bağışıklık sistemi yanıtlarındaki farklılıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Yaşamın ilk birkaç ayında anneden gelen antikorların varlığı ve bağışıklık sistemin yeterli olgunluğa sahip olmaması, o dönemde yapılacak aşılarla karşı oluşacak yanıtı olumsuz etkilemektedir (3-5).

Bağışık yanıtta aşının veriliş yolu da önem taşır. Parenteral verilen aşılar mukozal IgA salgısını uyarmazken, ağızdan uygulanan aşılar bunu başarırlar. Aşıların uygun yoldan verilmemesi etkinliklerinde azalmaya neden olur. Örneğin hepatit B aşısının erişkinlerde baldır bölgesi cilt altına verilmesi, omuz kası içerisine verilmesine oranla çok daha düşük serokonversiyon hızına neden olmaktadır(3-5).

Aşı bileşenlerine karşı oluşan antikorlar herhangi bir immünoglobulin sınıfından olabilirler. Oluşan koruyucu antikorlar, bakteriye ait çözünür toksik proteinleri inaktive eden antitoksinler, bakterinin hücre içine alınımını ve sindirimini hızlandıran opsoninler, serum komplemanları ile ilişkiye girip hücre duvarını eriterek bakteriyi öldüren lizinler, virüslerin çoğalmasını engelleyen nötralize edici antikorlar ve bakteri yüzey yapısı ile etkileşerek mukozal yüzeylere yapışmasını engelleyen antiadhezinler gibi ürünler olabilir. Antikorlar, tek başlarına ya da bağışıklık sisteminin diğer bileşenleri ile birlikte çalışarak bir toksinin nötralize edilmesi (difteri), bir virüsün opsonize edilmesi yoluyla (poliovirüs), kompleman sistemini etkileyerek, uyarılmamış lenfositlerle etkileşerek ya da duyarlılaşan makrofajları uyarıp fagositozu aktifleştirerek (pnömokoklara karşı) işlev gösterirler.

Mikroorganizmaların yapısal elemanlarının çoğu ve ekzotoksinleri antijenik

özelliktedir. Birçok antijen B lenfositler ve T lenfositlerin etkileşimi ile immün cevap yaratabilirler, bu nedenle T (timus) bağımlı antijen ismini alırlar. Buna karşın bazı antijenler B hücre çoğalmasını ve antikör üretimini T hücrelerine ihtiyaç duymadan uyabilirler ve T bağımsız antijenler ismini alırlar. T bağımlı antijenlerin tersine T bağımsız antijenlerin çoğu 2 yaşından küçük çocuklarda zayıf immünojenik etkinlik gösterirler. Safılaştırılmış polisakkaritlerin çoğu T bağımsız antijenler olmaları nedeni ile bu antijenlerden oluşmuş aşılar yenidoğanlar ve küçük çocuklarda çoğunlukla etkisizdirler. İlk jenerasyon Hib ve pnömokok aşıları bu duruma örnek gösterilebilirler. Polisakkaritler bir protein taşıyıcıya bağlanarak kullanıldıklarında T bağımlı antijenler gibi bağışıklık sistemini uyarır ve yenidoğanlarda da bağışıklık etkinliği gösterebilirler. Bu veriler Hib ve pnömokok konjuge aşılarının geliştirilmesinde temel rolü oynamıştır. Bu şekilde geliştirilen meningokok konjuge aşıları da günümüzde birçok ülkede kullanılmaktadır.

T bağımlı antikör yanıtının oluşabilmesi için mononükleer fagositler veya dendritik hücreler tarafından sunulan uygun antijen ile yardımcı T hücresinin (CD4) aktive edilmesi gerekmektedir. Antijenin sunulması, birçok molekülden oluşan kaskadları (sitokinler) aktive eder, bu sayede T hücre olgunlaşması, lökositlerin karşılıklı etkileşimleri ve interleokinler aracılığı ile bağışıklık yanıtının düzenlenmesi sağlanmış olur(4,5).

Aşılama sonrası aşı antijenine ilk yanıt oluşmadan, humoral ve hücre aracılı bağışıklık oluşması için, latent bir sürenin geçmesi gereklidir. Genellikle aşidan 7-10 gün sonra çeşitli antikörler tespit edilebilir. Antijen tipine bağlı olarak immünoglobulin türü ve yanıtın gelişim şekli çeşitlilik gösterir. Başlangıç antikoru genellikle IgM, takip eden antikörler ise IgG sınıfındandır. Erken IgM ve IgG antikörler T bağımlı antijenlere yanıt olarak B hücreleri tarafından salgılanmaktadır. IgM ilk olarak tespit edilir ve mikroorganizmanın eritilmesi ve fagosit edilmesinde rol alan kompleman yapısı sabitler. 2. haftadan itibaren IgM konsantrasyonu azalırken, IgG konsantrasyonu artmaya başlar. IgG yanıtı 2-6 hafta arasında zirve yapar. B lenfositlerinde IgM üretiminden IgG üretimine geçilmesi T lenfositlerin yardımı ile sağlanır. IgG antikörleri yüksek konsantrasyonlarda üretilir ve enfeksiyona karşı dirençte temel rol oynarlar. Mikroorganizmaya bağlanma, viral nötralizasyon, antijenlere bağlanma, kompleman yapısının fiksasyonu gibi görevleri vardır.

Oral yolla verilen canlı virüs aşıları (polio virüs ve araştırma amaçlı influenza)

konağa yerleşmeden önce mukozal yüzeylerde çoğalıp salgısal IgA yapımını solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve diğer lokal yüzeylerde artırır. IgA virüsleri etkin bir şekilde nötralize eder, komplemanı alternatif yol ile fiks eder, mikroorganizmanın barsak duvarına girmesini engeller, ek olarak lizozomlar ve kompleman sistemi yardımı ile Gram (-) bakterileri eritir. Diğer birçok aşı etkin olarak salgısal IgA yapımını uyaramaz (3-5).

Moleküler ve hücre aracılı artmış immün yanıt T bağımlı antijen ile tekrar karşılaşılması sonrasında oluşur. İkinci yanıt T ve B hücrelerinin immünolojik hafızası sayesinde hızlı artan B ve T lenfositleri tarafından 4-5 gün içinde oluşturulmaktadır. Buna karşın saflaştırılmış polisakkaritler gibi T bağımsız antijenler artmış bir ikincil immün yanıt oluşturamazlar.

Aşılar yanıt, klinik uygulamada aşırıya özel serum antikor düzeyi bakılarak tespit edilmektedir. Dolaşımdaki antikor enfeksiyona karşı koruyuculuk demektir, bazı aşılar için (tetanos, difteri, Hib) koruyuculuk ile antikor düzeyi arasında anlamlı ilişki kurulmuştur. Buna rağmen antikor düzeyi konak cevabının sadece bir şeklidir. Hücresel bağışıklık da önemli olmasına rağmen ölçülmesi ve korunma ile ilişkilendirilmesi çok daha zordur. Yeniden aşılamada artmış yanıtlar, bağışıklık belleğini göstermektedir ve sağlanan bağışıklığın kalıcılığına işaret etmektedir.

Aşılar ile bağışıklık sisteminin uyarılması antikor üretiminden bağımsız olarak bazı beklenmedik yanıtlara, özellikle de aşırı duyarlılık yanıtlarına neden olabilmektedir. Örnek olarak ölü kızamık aşısı ile oluşan tam olmayan moleküler immünite ve hücre aracılı aşırı duyarlılık, atipik kızamık hastalığına neden olarak sokak tipi virüs ile karşılaşma sonrasında çocukta hastalığa neden olmaktadır.

2.3. AŞILAMA ÖNERİLERİ

Aşılama önerilerinin ve takvimlerinin belirlenmesinde hastalık epidemiyolojisi, yaşa özel morbidite ve ölüm oranları, aşının immünojenik özellikleri, aşırıya bağlı yan etkilerin riskleri, maliyeti, normal kontroller için önerilen yaş aralıkları gibi birçok faktör göz önünde bulundurulur. Genel olarak hastalığa bağlı risklerin ve komplikasyonların bulunduğu, aynı zamanda aşırıya karşı yeterli immünolojik yanıtın gelişebileceği en küçük yaş aşılama için en uygun zamandır. Bu şekilde uygulanabilecek aşılar da önerilen aşılardır. Diğer bazı aşılar sadece özel durumlarda kullanılır: yabancı ülkelere yapılan yolculuklarda artan hastalık riski (tifo aşısı), ağır

enfeksiyonlara karşı korunma gereken durumlarda (orak hücreli anemisi olan çocuğun pnömokok aşısı ile aşılması) ve etkenle karşılaşılması (kuduz olma şüphesi olan hayvan tarafından ısırılan çocuğa kuduz aşısı yapılması) gibi (5-8).

Engel bulunmaması halinde tüm çocuklar difteri, tetanos, verem, boğmaca, çocuk felci, kızamık, kabakulak, kızamıkçık, Hib, pnömokok, hepatit B ve suçiçeğine karşı aşılanmalıdırlar. 2002 yılı itibarı ile 18'inci aya kadar bu aşılarda tamamlanması için 4-5 muayene yapılarak toplam 16-20 aşılamaya uygulanması gerekmektedir. Kombine aşılarda uygulanmaya başlaması ile aşılamaya sayısı azalmıştır.

Annenin hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif olması durumunda anneden bebeğe viral geçişin etkisinin en aza indirilebilmesi için aşılamaya ve hepatit B immünglobulin doğum anında bebeğe yapılmalıdır. Annenin HBsAg negatif olması durumunda tüm yenidoğanlar hastaneden çıkmadan veya ilk 2 ay içinde aşılanmalıdırlar (5,6).

Çocuk felcine karşı aşılamaya oral çocuk felci aşısının (OPV) aşırıya bağlı poliomiyelit riski bulunması nedeniyle inaktif poliovirüs aşısı ile yapılmaktadır. İnaktif poliovirüs aşısı (İPV) için önerilen şema oral poliovirüs aşısı (OPV) ile aynıdır; 2, 4, 6 ve 18'inci aylar ile 4-6 yaşında OPV eğer temin edilebilirse, aşılanmamış bir çocuğun endemik bölgeye seyahatinden 4 hafta önce uygulanmalıdır. OPV halen poliovirüsün dünyadan silinmesinde, sokak tipi poliovirüsün bulunduğu, yeterli temizlik olanaklarının bulunmadığı ülkelerde ve gelişmekte olan ülkelere daha ucuz olması nedeni ile kullanılmaktadır (9,10). OPV ülkemizde 6. ayda İPV ile birlikte, daha sonraki uygulamalarda ise tekli OPV şeklinde uygulanmaktadır (1).

Hücreli olmayan boğmaca aşısı, difteri ve tetanos toksoidi ile birlikte Birleşik Devletler ve Avrupa'nın birçok ülkesinde kullanılmaktadır. Yedi yaşından itibaren azaltılmış difteri toksoidi içeren tetanos ve difteri toksoidi (Td) birincil ve ek doz aşılamaya için önerilen aşı formudur. Ek doz ilk aşı için önerilen yaş 11-12 yaştır ve takibindeki ek dozlar 10 yıllık aralıklarla uygulanır (9,10).

Yedi ayrı pnömokok polisakkarit proteini taşıyan konjuge aşı (PCV-7) 2-12 aylarda ilk kez aşılanacak bebeklere 2, 4, 6 ve 12-15 aylarda 4 doz (3+ 1) şeklinde, ilk doz aşılanma 7-12 ay arasında başlanan bebeklere 2+1 ve ilk doz aşılamaya 13-23 ay arasında başlanacak bebeklere 1+1 şeklinde önerilmektedir. 24-59 aylar arasında altta yatan orak hücreli anemi, aspleni, HIV enfeksiyonu gibi riskleri olan daha büyük çocuklarda da daha önce aşılanmamış olmaları durumunda önerilmektedir.

Kızamık aşısının ilk dozu (kızamık, kabakulak, kızamıkçık kombine aşısı şeklinde) 12-18. ay arasında, ikinci dozu 4-6 yaş aralığında olmak üzere uygulanır.

Su çiçeği aşısı ilk dozu 12 aylıkken, ikinci dozu 4-6 yaş arasında olmak üzere uygulanır. Daha büyüklerde 12 yaşına kadar aşılanmamış veya su çiçeği geçirme öyküsü olmayanlarda önerilmektedir.

Altı aylıktan küçük bebekler yeterli bağışıklık yanıtı oluşturmamaları nedeni ile grip aşısının uygulanmaz. 0-23 aylar arasındaki bebekler gribe bağlı hastane yatışı açısından artmış risk altındadırlar. Tüm çocukların düzenli grip aşısı olmaları önerilmesi olası görülmektedir (8-10).

Hepatit A aşısı 12. ayda hastalığın görülme sıklığının fazla olduğu bölgelerde önerilmektedir. İkinci doz ilk dozdan 6-12 ay sonra uygulanmalıdır.

Ergen aşılanması için 11-12 yaşında bir muayene ile; ilk Td ek dozu, bağışıklık yoksa hepatit B ve suçiçeği aşılanmalı ve daha önce uygulanmamış olması durumunda ikinci doz kızamık-kızamıkçık-kabakulak (MMR) aşısının yapılması uygun görülmektedir (8-10).

Birçok aşı etkinlik ve yan etkilerinde bir değişiklik olmadan eş zamanlı olarak uygulanabilmektedir. Eş zamanlı uygulama özellikle yetersiz aşılanmış çocuklarda aşı şemasını tamamlamada önem taşır. Yeni kombinasyonlar aşılama için gerekli enjeksiyon sayısını azaltmaktadırlar (8-10).

Genel olarak, doz aralıklarının olması gerekenden uzun tutulması toplam doz miktarı tamamlandığı sürece immün yanıtı olumsuz olarak etkilememektedir. Aşılama serisine yeniden başlanması veya ek doz yapılması bu tip durumlarda gerekli değildir. Çocuklar için seçilmiş endikasyonu olan aşılar influenza, polisakkarit pnömokok, hepatit A, polisakkarit meningokok, kuduz ve uluslararası seyahatlerde yapılan aşıları kapsamaktadır (5-8).

Ağır grip riski taşıyan ve komplikasyonlardan korunması gereken çocuklara yıllık olarak sonbahar aylarında, 6 aylık veya daha büyük olmaları şartıyla influenza aşısı yapılmalıdır. Majör risk faktörleri astım ve diğer kronik akciğer hastalıkları (örneğin kistik fibrozis), konjenital kalp hastalığı, HIV enfeksiyonu, bağışıklığı baskılayan diğer bozukluklar ve tedaviler, orak hücreli anemi ve aspirin kullanımıdır. Ayrıca diyabeti, diğer kronik metabolik bozuklukları ve kronik böbrek hastalığı olan ve

influenzanın sık görüldüğü ülkelere seyahat edecek olan çocuklara influenza aşısı yapılmalıdır (8-10).

Polisakkarit pnömokok aşısı 23 tip pnömokok polisakkaritine karşı geliştirilmiş olup sınırlı ama önemli endikasyonlara sahiptir., İlk 71 ay içinde eğer pnömokok aşısı uygulanacaksa PCV-7 ya da PCV-13 uygulanması önerilmektedir. Eğer çocuklar için sık ve ağır enfeksiyon riski ve özel durumlarda (orak hücreli anemi, fonksiyonel veya anatomik aspleni, nefrotik sendrom, böbrek yetersizliği, HIV enfeksiyonu veya organ transplantasyonu) konjuge pnömokok aşısı uygulanamazsa, ek tek doz aşı uygulanabilir. 5 yaş ve altındaki aşı olmuş çocuklar için de yeniden aşılama önerilir.

İki yaş ve üzerindeki çocuklara kuadriyalan polisakkarit meningokok aşısı önerilir. Endikasyonları fonksiyonel veya anatomik aspleni, kompleman veya properdin eksikliği, hastalığın hiperendemik veya epidemik olduğu bölgelere seyahat ve halk sağlığı uzmanlarınca salgınların önlenmesi amacıyla önerildiği durumları kapsar. Yatılı öğrenim gören öğrencilere de önerilir. Yurtlarda kalan öğrenciler ve aileleri aşılamının gerekliliği konusunda bilgilendirilmelidir.

Uluslararası seyahat normal şartlarda çocuklara uygulanmayan birçok aşı açısından hastalıkla karşılaşma riskini arttırdığı için bir endikasyon teşkil eder. Seyahat öncesinde çocuk ve ergen rutin aşı takvimi yaşına uygun şekilde tamamlanmış olmalıdır. Bu ülkeler için kızamık enfeksiyonu ile karşılaşma riski önemlidir. Bu durumda ilk doz ile arasında en az 4 hafta olmak koşuluyla ikinci doz kızamık aşısı MMR şeklinde o ana kadar sadece 1 doz MMR aşısı almış olan çocuk ve ergenlere yapılmalıdır. Grip salgınlarının olduğu bölgeler için seyahatlerde influenza aşısı düşünülmelidir. Bazı ülkelere giriş öncesinde sarı humma aşısı yapılma zorunluluğu mevcuttur.

2.4. ÖZEL DURUMLARDA KULLANILAN AŞILAR

Aşı yapılmasında çocuğun immün durumu ve hastalıkla karşılaşma durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı özel durumlarda immünizasyon önerileri diğer tüm durumlardan farklı olabilir.

İmmün yetersizlik durumundaki hasta için aşılama önerileri immün yetersizliğin derecesi ve sebebi, hastalıklarla karşılaşma riski ve aşının tipine bağlı olarak değişiklikler gösterir. Canlı bakteri (oral tifüs) ve virüs aşıları (suçiçeği, rotavirüs aşıları) klinik olarak belirgin immün süpresyonun mevcut olduğu çoğu durumda

kontrendikedir. Buna bir istisna ağır immün süpresyonu olmayan HIV enfeksiyonu mevcut çocukta MMR ve suçiçeği aşılarının uygulanmasıdır. Akut lenfositik lösemisi olan çocuklar ve ergenler remisyonda olmaları, hastalıklarının şu anki durumunu değerlendiren bir protokole tabi tutulmaları ve bilgilendirilmiş onaylarının alınmasından sonra suçiçeğine karşı aşılanabilirler. OPV, bağışıklığı baskılanmış kişide aşırıya bağlı parolitik poliomiyelit yapma olasılığı olduğu için bağışıklık eksikliği olan bireylerin olduğu diğer aile bireylerine uygulanmamalıdır.

Bağışıklığı baskılanmış hastaların bulunduğu evde yaşayan çocuklara uygun yaş grubuna yönelik influenza ve pnömokok aşılarının uygulaması hastanın muhtemel enfeksiyondan korunması açısından gereklidir.

ABD'de HIV enfeksiyonu bulunan çocuklara BCG uygulaması kontrendike olmasına karşın, DSÖ yüksek tüberküloz insidansının bulunduğu bölgelerde asemptomatik HIV enfeksiyonu olan çocuklara aşının yapılmasını önermektedir (7-9).

Canlı virüs aşıları kortikosteroid alan çocuklara dikkatle uygulanmalıdır. Düşük doz kortikosteroid alan çocuklar, yani 2 mg/kg/24 saatten daha düşük doz prednizon veya eşdeğeri ilaç alanlar, tedavi sırasında da aşılanabilirler. 2 mg/kg/24 saatten fazla günlük veya gün aşırı alanlar ile, 10 kg'dan fazla olup 20 mg/gün prednizondan daha yüksek doz ilaç alan çocuklar tedavi süreleri 14 günden kısa ise tedavi kesildikten sonra, tedavi süresinin 14 günden uzun olması durumunda ise en az 1 ay sonra aşılanabilirler.

Aşıya karşı oluşan immün yanıt gestasyonel yaştan çok postnatal durumdan etkilenen bir fonksiyondur. Prematürite aşırıya bağlı yan etkileri artırmamaktadır. Bundan dolayı prematür bebek, çok düşük doğum ağırlıklı olanlar da dahil olmak üzere, zamanında doğanlarla aynı kronolojik yaşta ve uygun çocukluk aşı şemasına göre aşılanmalıdır. Bu duruma bir istisna HBsAg negatif anneden doğan düşük doğum ağırlıklı (<2 kg) bebeklerdir. Bu durumda hepatit B aşısı yenidoğan 1 aylık oluncaya kadar ertelenmelidir. Düşük doğum ağırlıklı, HBsAg pozitif anneden doğan bebeklere aşırıya ek olarak hepatit B immün globulini (HBIG) doğum sırasında verilmelidir, fakat verilen aşı dozu, aşı şemasındaki 3 doz hepatit aşısının haricinde tutulmalıdır. Preterm yenidoğan için hiçbir aşının dozu azaltılmamalıdır.

Anne sütü yenidoğanın immün cevabını olumsuz etkilememekte ve hiçbir aşı için, OPV'de dahil olmak üzere kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Birçok canlı virüs aşısı annede çoğalıyor olmasına rağmen, anne sütünde bulunmaz. Süt veren anneler de

beslemeye ara vermeksizin güvenli bir şekilde aşılabilirler ve bu annelerin çocukları da önerilen aşı şemasına tabi tutulurlar.

Çocuğun geldiği ülkenin aşılama şemasına göre aldığı aşılardan belirlenmesinde sadece yazılı kayıtlar dikkate alınmalıdır. Evlatlık çocuklar ülkemizin aşı şemasına uygun şekilde aşılanmalıdır. Çocuğun daha önce olmuş olduğu aşılardan tipi, verilmiş yaşları ülkemizin aşı şeması ile karşılaştırılmalıdır. Dünya çapında kullanılan birçok aşının kalite kontrolü vardır ve bu aşılardan etkindir(5-8).

Verilmiş olan kısıtlı bilgiyle çocuğun daha önce almış olduğu aşılardan hikayesi şüpheli durumlarda izlenecek birkaç yol vardır. Kabul edilebilir bir yol aşılardan tekrar edilmesidir. Böylece güvenli ve serolojik testlerin tekrar yapılmasına gerek kalmayan bir yol izlenmiş olur. Eğer gerek olmayan enjeksiyonların yapılmaması amaçlanıyorsa, serolojik testlerle hangi aşılamadan yapılmasının gerektiği tespit edilmelidir.

2.5. HASTALIKLA KARŞILAŞILMASI SONRASI İMMÜN KORUMA

Belirli enfeksiyonlar için hastalıkla karşılaşılması sonrasında, aktif veya pasif immünizasyonun uygulanması hastalığı önleyebilir veya hafifletebilir. Örneğin, kuduz hastalığını önlemede, ajanla karşılaşılmasını takiben uygulanan aktif immünizasyon (aşılama) ve pasif immünizasyon (kuduz immüoglobulini-KIG) kombinasyonu oldukça etkindir. Varisella Zoster immüoglobulini (VZIG) bağışıklığı baskılanmış hastanın suçiçeği hastalığı ile karşılaşması sonrasında uygulama endikasyonuna sahiptir. VZIG ayrıca doğum öncesindeki 5 gün ve sonrasındaki 2 gün içinde suçiçeği başlangıcı görülen annenin çocuğuna da uygulamalıdır (9,10).

Sağlık sorunu olmayan, hastalığa karşı korumasız çocuğun suçiçeği ile karşılaşılmasını takiben 72 saat içinde yapılan suçiçeği aşısı hastalığı önlemede ve seyrini hafifletmede etkindir. Duyarlı kişinin kızamık ile karşılaşılmasını takiben 72 saat içinde aşı uygulaması veya 6 gün içerisinde immüoglobulin verilmesi hastalığı engeller veya seyrini hafifletir. Duyarlı kişiler için pasif immünizasyon ayrıca yaralanmalarda tetanosa karşı ve hepatit A ve hepatit B için karşılaşma sonrası endikedir(9,10).

2.6. PASİF BAĞIŞIKLAMA

Belirli enfeksiyonları engellemek amacıyla immüoglobulinlerin kullanılması etkin bir yöntemdir. Kas içi veya damar içi uygulanan immüoglobulinlere ek olarak belli bir patojene karşı tek tip antikor içeren immüoglobulin (hiperimmüoglobulin)

preperatları mevcuttur. Bu ürünler eskiden hayvan serumundan elde edilirken, günümüzde insan serumundan VZIG, KIG, hepatit B immünglobulini (HBIG), sitomegalovirüs immün globulini ve respiratuar sinsityal virüs (RSV) immünoglobulini intravenöz uygulama için elde edilmektedir (9,10).

Seyahat sırasında hepatit A'nın önlenmesi Ig pasif immünizasyonu için başka bir endikasyon oluşturur. 2 yaş ve üzeri çocukları hepatit A'dan korumak için kısa süreli pasif immünizasyon yerine uzun süreli etki sağlayan hepatit A aşısı önerilir.

2.7. AŞI YAN ETKİLERİ

Aşılar oldukça güvenli ürünlerdir. Bununla birlikte; aşılama sonrası genellikle hafif ve nadir olarak önemli istenmeyen etkiler gözlenebilir. Aşılama sonrası gelişen istenmeyen etki, ebeveynleri çocuklarının daha sonraki aşılarını yaptırmak konusunda ikileme yönlendirebilmektedir. Çocuklar, aşı ile korunmaları olanaklı iken; böylesi davranış eğilimleri sonucunda, hastalıklara yakalanabilir, ciddi şekilde hastalanabilir ve hatta hayatlarını kaybedebilirler. Bu arada, başka nedenlere bağlı olup aşıya bağlı bir yan etki şeklinde algılanabilen durumlarla da yaygın şekilde karşılaşılabilir. Bu nedenle, Aşı Sonrası İstenmeyen Etki (ASİE) sürveyansı, halkın bağışıklama programına olan güveninin korunması açısından da önem taşımaktadır.

Aşı Sonrası İstenmeyen Etki İzleme Sistemi, aşılama hızlarının, aşının kabul edilebilirliğinin ve hizmet kalitesinin artırılması için bağışıklama programlarının vazgeçilmez bir parçasıdır. Bu sistemin temel amacı, meydana gelen istenmeyen olguları düzenli olarak izlemek, analiz etmek ve yorumlayarak aşılama programının iyileştirilmesini sağlamaktır.

Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP), Boğmaca, Difteri, Tetanos, Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, Tüberküloz, Poliomyelit, Hepatit B, Hemofilus influenza tip b'ye bağlı hastalıklar ile Streptokokus pnömonia'ya bağlı invaziv pnömokokal hastalıkların morbidite ve mortalitesini azaltarak bu hastalıkları kontrol altına almak ve hatta tamamen ortadan kaldırmak amacı ile hassas yaş gruplarına, enfeksiyona yakalanmalarından önce ulaşip, tam olarak aşılanmalarının sağlanması için yapılan hizmetlerini içerir. Aşılama hızlarının, aşının kabul edilebilirliğinin ve hizmet kalitesinin artırılması için; istenmeyen etki izleme sistemi, bağışıklama programlarının vazgeçilmez bir parçasıdır. Aşılar çok güvenilir maddelerdir. Üretim ve dağıtım aşamalarında çok sıkı kontrolden geçmektedirler. Ülkemizde kullanılan

aşılar, DSÖ tarafından önerilen ve onaylanan GMP (İyi Üretim Prosedürleri) kurallarına uygun üretilmiş ve uluslararası referans laboratuvarlarında test edilmiş olan aşılardır. Ayrıca, kullanılacak aşılar teslim alınıp sahada kullanıma sunulmadan önce, Ulusal referans laboratuvarlarımızda da test edilmekte ve uygun olduğu kanıtlanan aşıların kabulü yapılmaktadır. Aşılama sonrası sıklıkla hafif, oldukça nadir olarak da yaşamı tehdit edecek kadar ciddi istenmeyen etkiler gözlenebilir. Sağlık personelinin büyük bir çoğunluğu, meslek hayatları süresince ciddi bir istenmeyen etki ile karşılaşmayabilirler. Ancak, karşılaştıkları zaman da yapmaları gerekenler konusunda yeterli eğitim ve bilgiye sahip olmalıdırlar. Unutulmamalıdır ki; hemen her durumda, kişilerin aşı ile korunabilir hastalıklara yakalanma ve bu hastalığa bağlı nedenlerle ölme ya da sakat kalma olasılığı, aşılama ile oluşabilecek istenmeyen etkilerin görülme olasılığı ile karşılaştırılamayacak kadar fazladır. Bununla birlikte; aşılama sonrası gelişen istenmeyen etkiler, ebeveynleri çocuklarının daha sonraki aşılarını yaptırmamaya yönltebilmekte ve eksik aşıları çocukların aşı ile korunabilir hastalıklara yakalanmasına, ciddi şekilde hasta olmasına ve hatta ölümüne neden olabilmektedir. Bu nedenle; aşırıya bağlı istenmeyen etki izleme sistemi halkın bağışıklama programına olan güveninin korunması açısından da önem taşımaktadır.

Aşı Sonrası İstenmeyen Etki (ASİE): Aşı uygulanan bir kişide, aşı sonrası ortaya çıkan, bilinen aşı yan etkisi ya da aşırıya bağlı olduğu düşünülen herhangi bir istenmeyen tıbbi olaydır.

ASİE izleme sisteminin temel amacı; aşılama hizmetinin kalitesini daha da iyileştirmek ve aşılamanın kabul edilebilirliğini arttırmaktır. Bu amaca ulaşmada uygulanacak stratejiler:

1. Meydana gelen istenmeyen olguları düzenli olarak izlemek, analiz etmek ve yorumlamak,
2. Ciddi istenmeyen etkiler görüldüğünde bunların aşırıya bağlı olup olmadığını ortaya koymak,
3. Program uygulama hatalarına neden olan sorunlara müdahale etmek,
4. Aşı yan etkilerinde beklenenin üzerinde bir yükseliş görülürse müdahale etmek,
5. Müdahaleler ve uygun iletişim kanalları ile halkın aşılama programına güvenini sağlamak olarak belirlenmiştir.

2.7.1. AŞI SONRASI İSTENMEYEN ETKİLER VE NEDENLERİ

ASİE'ler bazı vakalarda aşının kendisine, bazılarında ise aşının uygulanması sırasındaki hatalara bağlı olabileceği gibi, aşı ya da uygulama ile ilgisiz de olabilir. Bu nedenle ASİE'ler beş grupta toplanmaktadır(1):

1. Aşı yan etkisi
2. Program uygulama hataları (aşının üretim, dağıtım ve uygulanması sırasında ortaya çıkabilecek hatalar)
3. Enjeksiyon reaksiyonu
4. Rastlantısal
5. Bilinmeyen

1. Aşı Yan Etkisi

Aşılar yıllardır bulaşıcı hastalıkları önlemek için kullanılmakta ve çok güvenilir oldukları bilinmektedir. Aşının kendi özelliklerine ve bileşenlerine bağlı olarak ortaya çıkan yan etkiler genellikle hafiftir. Ciddi yan etkiler ise oldukça nadir görülmektedir.

Ciddi ASİE: Ölüm, sakatlık, konjenital anomali ile sonuçlanan veya hastanede yatış gerektiren ASİE'dir.

GBP kapsamında yer alan aşıların yan etkileri ve yaklaşım önerileri tablo 1 ve tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Sık görülen, hafif yan etkiler ve yaklaşım önerileri(1)

Aşı	Lokal reaksiyon ^a (ağrı, şişlik, kızarıklık)	38°C'yi geçen ateş ^b	Huzursuzluk, kırgınlık ve sistemik belirtiler ^c
BCG	% 90- 95	□	□
DaBT-IPA-Hib	% 20-40	% 3-5	% 20-40
Td /DT/TT	~ %10*	~ %10	~ %25
OPA	□	<%1	< %1**
Hepatit-B	erişkinde %15, çocukta % 5	□	%1-6
KKK***	%10	%5-15	%5 döküntü, <%1 artralji, <%1 lenfadenopati, <%1-5 parotit
Hib	% 5-15	%2-10	□
KPA	%10-20	%10-20****	%10-20

DaBT: Difteri, Aselüler boğmaca, Tetanos Aşısı

Td: Erişkin Tipi Difteri-Tetanos Aşısı

DT: Çocuk Tipi Difteri-Tetanos Aşısı

Hib: Hemofilus Influenza tip b Aşısı

OPA: Oral Polio Aşısı

İPA: İnaktif Polio Aşısı

KKK: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı

KPA: Konjuge Pnömonokok Aşısı

a Aşı yerine soğuk uygulama, parasetamol

b Ekstra sıvı verme, ılık pansuman uygulama, parasetamol

c Ekstra sıvı verme, parasetamol

*Lokal reaksiyonlar rapel dozlarda %50-85'e kadar çıkabilir.

** Sistemik belirtiler ishal, baş ağrısı ve/veya kas ağrısı, uyku hali, iştahsızlık şeklinde olabilir

*** Kızamıkçık aşılmasını takiben en sık görülen ASİE'ler; ateş, lenfadenopati, döküntü, boğaz ve baş ağrısı şeklinde hafif kızamıkçık tablosu ve artraljidir. Artrit ve artralji yalnızca duyarlı kişilerde daha yaygın olarak yetişkinlerde özellikle kadınlarda gözlenir. Artralji çocuklarda <% 1 görülürken adolesan ve yetişkin kadınlarda %25 sıklıkta görülmektedir. Kullanılan kabakulak suşuna bağlı değişen sıklıklarda parotit görülebilir.

****Ateş sıklığı, prematürelde ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde zamanında doğan bebeklere göre daha fazla olup çoğu zaman 39°C üzerindedir.

Tablo 2. Nadir görülen, ciddi yan etkiler(1)

Aşı	Reaksiyon	Ortaya çıkış süresi	1 milyon dozda görülme sıklığı
BCG	Lenfadenit	2 hafta -6 ay	100-1000
	BCG Osteiti	1-12 ay	1-700
	Yaygın BCG enfeksiyonu	1-12 ay	2
DaBT-IPA-Hib ^a	3 saatten fazla süren çığlık tarzında durdurulamayan ağlama	- 0-24 saat	- 0-4800
	Konvülsiyon	- 0-72 saat	- 0-290
	Hipotonik hiporesponsif atak	- 0-24 saat	- 0-470
	Anaflaksi	0-1 saat	- 0-1
	Ensefalopati	0-7 gün	- 0-1
	Apne – Bradikardi ^b	0-24 saat	
DaBT,Td/DT/ TT (Tetanos bileşenine bağlı)	Brakial nevrit	- 2-28 gün	- 5-10
	Anaflaksi	- 0-1 saat	- 1-6
	Steril apse	- 1-6 hafta	- 6-10
	Ciddi lokal reaksiyon ^c	- 0-2 gün	- 0-10.000
OPA	Aşıya bağlı paralitik poliomiyelit	- 4-30 gün	- 0.70 (ilk doz)
	(risk ilk dozda, erişkinlerde ve immün yetmezliği olanlarda daha yüksektir).	- (temaslılarda 4-75 gün)	-0.11-0.16 (sonraki dozlarda)
			- 0.13 (temaslılarda)
Hepatit-B	Anaflaksi	- 0-1 saat	- 1-2
KKK (Kızamık 1, ^e , Kabakulak2 ve Kızamıkçık3 bileşenine bağlı)	Febril konvülsiyon1	- 5-12 gün	- 333
	Trombositopeni1	- 1-6 hafta	- 33
	Anaflaksi1,3	- 0-1 saat	- 0-1
	Ensefalopati/Ensefalit1	- 5-15 gün	- 0-1
	Aseptik menenjit2	- 15-21 gün	- 1-1000 ^d
	Artrit3	- 1-3 hafta	- Çocuklarda nadir, ancak adolesan ve kadınlarda 100. 000
Hib	Bildirimi yoktur	-	-
KPA	Konvülsiyon	-0-72 saat	Nadir

a Ağırlıklı olarak DaBT bileşenine bağlıdır.

b Prematüre bebeklerde görülebilir.

c Özellikle çok sayıda pekiştirme dozu alanlarda bildirilmiştir.

d Kullanılan aşı suşuna bağlı olarak görülme sıklığı değişmektedir.

e KKK aşısı antijenlerine ve reaksiyonlara verilmiş olan üst numaralar antijene özel aşı yan etkisini göstermektedir.

2. Aşının Üretim, Dağıtım ve Uygulanması Sırasında Ortaya Çıkabilecek Hatalar

Aşıların üretimi, dağıtımı ya da uygulanması sırasında yapılan hatalara bağlı olarak ortaya çıkan istenmeyen etkiler bu grupta toplanmaktadır. Bu gruptaki etkiler, gerçek yan etkilerden biraz daha sık görülmeleri ve önlenabilir olmaları açısından önem taşımaktadır. Bu tip etkiler, genellikle, aşı uygulayan kişi, aşı uygulanan sağlık kuruluşunda aşının saklanması veya uygun olarak hazırlanmamış ya da kontamine olmuş tek bir flakona bağlı olarak görülür ve kümelenme gösterebilir. Birden çok flakonun etkilendiği durumlar da söz konusu olabilir (örn: taşıma sırasında donmaya maruz kalmış aşılar nedeniyle lokal reaksiyonlarda artış). En sık görülen uygulama hatası, steril olmayan enjeksiyonun neden olduğu enfeksiyondur. Enfeksiyon lokal olarak (örn: süpürasyon, apse) ortaya çıkabileceği gibi; sistemik hastalığa (örn: sepsis, toksik şok sendromu) da neden olabilir. Bazı program hatalarına bağlı istenmeyen etkiler Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Sık görülen hatalar ve neden oldukları ASİE'ler (1)

Program hatası	ASİE
Steril olmayan enjeksiyon: • Steril olmayan enjektör ya da enjektör iğnesi • Kontamine aşı ya da sulandırıcı • Aşının imha edilmesi istenen süreden fazla kullanılması	Enfeksiyon (örn: enjeksiyon yerinde lokal süpürasyon, apse, selülit, sistemik enfeksiyon, sepsis, toksik şok sendromu, kan yoluyla bulaşan virüslerin bulaşması).
Aşının yanlış hazırlanması • Kullanılmadan önce yeterince çalkalanmaması • Yanlış sulandırıcı kullanılması • Aşı ya da sulandırıcının yerine başka madde (ilaç) kullanılması	Lokal reaksiyon veya abse Kullanılan maddenin (ilacın) etkisi Kullanılan maddenin (ilacın) etkisi Önlenabilir ciddi hastalık
Kontrendikasyonlara dikkat edilmemesi	
Yanlış yere enjeksiyon • BCG aşısının intradermal yerine subkütan uygulanması • Toksoid aşılardan (DaBT / Td / DT / TT) yüzeysel uygulanması	Lokal reaksiyon ya da apse Lokal reaksiyon ya da apse

Bazen üretim, dağıtım ve uygulama hatalarına bağlı olarak ortaya çıkan belirtiler muhtemel nedeni belirlemeye yardımcı olabilir. Örneğin; kontamine (genellikle *Staphylococcus aureus* ile) bir aşı uygulanmış olan bebek/çocuk birkaç saat içinde hastalanabilir ve lokal hassasiyet, doku infiltrasyonu, kusma, ishal, siyanoz ve yüksek ateş görülebilir. Eğer, aşı flakonuna ulaşılabilirse, flakonun bakteriyolojik olarak test edilmesi enfeksiyon kaynağını belirler ve program uygulama hatasına bağlı ASİE olduğunu kesinleştirebilir.

Saptanan ASİE vakalarının pek çoğu, dağıtım ve/veya uygulama hatası nedeniyle ortaya çıkabileceğinden ve genellikle önlenabilir olduğundan; veri analizinde ilk aşama aşının depolanması, dağıtımı, sağlık kuruluşunda saklanması, hazırlanması ve uygulanması sırasında hata olup olmadığının araştırılmasıdır. Bu nedenle; ASİE'nin potansiyel nedeni olarak aşağıda sıralanan olası nedenlerin araştırılması gerekmektedir(1):

- Bir seferde gerekli dozdan fazla uygulama
- Yanlış aşı uygulama
- Yanlış yere (gluteal bölge vb.) ya da yanlış teknikle (intramusküler yerine subkutan vb.) aşı uygulama
- Steril olmayan enjektör ve iğne kullanma
- Yanlış sulandırıcı kullanma
- Yanlış miktarda sulandırıcı kullanma
- Aşıyı yanlış hazırlama
- Aşı ya da sulandırıcı yerine farklı madde (ilaç) kullanma
- Kontamine aşı ya da sulandırıcı kullanma
- Aşıyı yanlış depolama, yanlış taşıma
- Kontrendikasyonları dikkate almama

Bu tip hataların önlenmesi için;

1. Aşılar uygulanmadan önce üzerindeki etiket bilgileri mutlaka kontrol edilmelidir
2. Aşılar üretici firmanın sağladığı sulandırıcılarla hazırlanmalıdır.
3. Aşılar Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesinde belirtilen kullanım sürelerinin sonunda imha edilmelidir.

4. Kontrendikasyon sorgulaması mutlaka yapılmalıdır.
5. Aşının konulduğu buzdolabına başka ilaç veya madde konmamalı, miadı dolmuş aşı flakonları buzdolabından uzaklaştırılmalıdır.
6. Aşı uygulanmasında görev alan personel eğitilmeli ve denetlenmelidir.
7. ASİE'ye neden olan program hatasını bulmaya yönelik olarak dikkatli bir epidemiyolojik araştırma yapılmalı ve hata düzeltilmelidir.

3. Enjeksiyon reaksiyonu

Kişiler ya da gruplar, aşı ya da içeriği ile ilgisiz olarak sadece enjeksiyona karşı reaksiyon gösterebilirler. Bayılma, beş yaş üzeri grupta sık görülebilir. Bayılan kişiyi sırtüstü yatırıp ayaklarını yukarı kaldırmak yeterlidir ve genellikle bunun dışında bir tedavi gerekmez. Enjeksiyon nedenli anksiyeteye bağlı hiperventilasyon; baş dönmesi, kulak çınlaması, ağız çevresinde ya da ellerde titreme gibi spesifik semptomlar ortaya çıkabilir. Çok nadir olarak konvülsiyon da görülebilir. Üst ve alt solunum yolunda obstrüksiyon bulgularının ve cilt bulgularının olmaması enjeksiyon reaksiyonu lehinedir. Tüm bu etkiler aşıya değil enjeksiyona bağlıdır. Bazı durumlarda (özellikle okul aşılamaalarında) bayılan bir kişinin görüntüsü “toplu simülasyona” (toplu korku ve bayılma) neden olabilir. Aşılama hakkında açık ve anlaşılır bir bilgilendirme, sakin ve güvenli bir uygulama anksiyeteyi, dolayısıyla da bu tip olayların görülme ihtimalini azaltacaktır.

4. Rastlantısal

Genellikle, aşı sonrası ortaya çıkan tüm istenmeyen tıbbi olayların aşı ya da program hatasına bağlı olduğu düşünülse de; bu olayların bir kısmı tamamen rastlantısal olabilir. Aşılama sırasında veya sonrasında ortaya çıkan ancak aşılama ile hiçbir ilgisi olmayan tıbbi olaylar bu grupta yer almaktadır. Aşılama sonrası görülen bir tıbbi olay aşı yan etkisi olabileceği gibi; rastlantısal olarak ortaya çıkan başka bir nedene de bağlı olabilir. Ancak, bu durum genellikle aşıya atfedilir ve yanlış olarak aşı suçlanabilir. Bu olayların özellikle fazla sayıda kişinin aşılandığı kampanyalarda ortaya çıkma ihtimali yüksektir.

Rastlantısal olayların ne kadar görüleceği, aşılanacak kişi sayısı, yaş grubu ve bu olayların söz konusu toplumda normalde görülme sıklığı ile tahmin edilebilir. Bu tip

durumlar ile karşılaşıldığında; aile ile mutlaka görüşülmeli ve sözü edilen durumun aşı uygulanması ile bir ilgisi olmadığı anlatılmalıdır. Bu şekilde bir vaka ile karşılaşıldığında, vakanın tedavisi başlatılır ve gerekli ise sevk edilir.

5. Bilinmeyen

Aşı uygulanmasından sonra ortaya çıkan, aile ya da hekim tarafından aşıya bağlı olabileceği düşünülen, aşı dışında başka bir nedenin gösterilemediği, bilinen aşı yan etkisi ya da program hatası olmayan ciddi hastalanma, ölüm ya da kümelenme gösteren durumlardır. Kümelenme; Görülme zamanı, aşı uygulanan birim/uygulayan kişi veya ikamet yeri açısından ortak özellikler gösteren veya aynı aşının uygulandığı kişilerde beklenenden fazla sayıda aynı ASİE'nin ortaya çıkmasıdır. Bu gibi durumlar ASİE Danışma Kurulu'nda incelendikten sonra nedene göre sınıflandırılır.

2.7.2. AŞI SONRASI İSTENMEYEN ETKİLERİN SAPTANMASI VE BİLDİRİMİ

ASİE bildirimi:

1. Aşılama çalışmalarında görev alan sağlık personeli,
2. Sağlık kuruluşlarında çalışan sağlık personeli,
3. Aileler ve toplumun diğer üyeleri tarafından yapılabilir.

Aile veya hekim dışı sağlık personelinin ASİE'den şüphelendiği durumlarda, değerlendirme hekim tarafından yapılır. Hekim dışı personel bu tip bir vaka ile karşılaştığında; birlikte çalıştığı hekime haber verir ve vaka birlikte değerlendirilir.

Tüm sağlık çalışanları ASİE'leri tanıyabilecek şekilde vaka tanımlarını ve ne yapılması gerektiğini bilmelidir. Mevcut tabloya neden olan ve altta yatabilecek diğer nedenler araştırılır.

Aşı yapan personel, aileler ve toplumun diğer üyelerini aşılama sonrası ne tür reaksiyonlar görülebileceği ve hangi durumlarda bir sağlık kuruluşuna başvurmaları gerektiği konularında bilgilendirir. Bu bilgiler, kişilerin huzursuzluğunu azaltacak ve daha ciddi problemlerin tanınmasına yardımcı olacaktır.

ASİE İzleme Sistemi Kapsamında Bildirilmesi Gereken İstenmeyen Etkiler ASİE İzleme Sistemi'ne dahil olup bildirimi yapılacak olan ASİE'ler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. İzleme sistemine dahil olan ASİE'ler(1)

1. Lokal Reaksiyonlar

Aşıdan sonra 48 saat içinde ortaya çıkan	Ciddi Lokal Reaksiyon
Aşıdan sonra 2-7 gün içinde ortaya çıkan	Enjeksiyon yerinde abse (Bakteriyel/steril)
Aşıdan sonra 2 hafta – 6 ay içinde ortaya çıkan	Lenfadenit

2. Sinir Sistemi ile İlgili İstenmeyen Etkiler

OPA'dan sonra 4-30 gün (temaslılarda 4 -75 gün) içinde ortaya çıkan	Paralitik çocuk felci
Kızamık bileşenli aşıları takiben 5-12 gün, DaBT-IPA-Hib, KPA aşılarını takiben 72 saat içinde ortaya çıkan	Konvülsiyon
Kızamık bileşenli aşıları takiben 5-15 gün içinde ortaya çıkan	Ensefalopati/Ensefalit
DaBT-IPA-Hib aşısını takiben 7 gün içinde ortaya çıkan	Ensefalopati
Tetanos bileşenli aşılarından sonra 2-28 gün içinde ortaya çıkan	Brakial Nevrit
Aşıdan sonra 0-6 hafta içinde ortaya çıkan	Diğer paraliziler
Kabakulak bileşenli aşıları takiben 15-21 gün içinde ortaya çıkan	Aseptik menenjit

3. Diğer İstenmeyen Etkiler

Aşıdan sonra 1 saat içinde ortaya çıkan	Anafilaksi
Aşıdan sonra birkaç saat içinde ortaya çıkan	Toksik Şok Sendromu
Aşıdan sonra 4 saat içinde ortaya çıkan (deri bulguları daha geç görülebilir)	Akut allerjik reaksiyonlar
DaBT-IPA-Hib aşısından sonra 24 saat içinde ortaya çıkan	Hipotonik-hiporesponsif atak
Aşıdan sonra 1 hafta içinde ortaya çıkan	Sepsis
Kızamıkçık bileşenli aşılarından sonra 1-3 hafta içinde ortaya çıkan	Artrit
Kızamık bileşenli aşılarından sonra 1-6 hafta içinde ortaya çıkan	Trombositopeni
DaBT-IPA-Hib aşısından sonra 24 saat içinde ortaya çıkan	Apne - Bradikardi
BCG aşısından sonra 1 – 12 ay içinde ortaya çıkan	Yaygın BCG enfeksiyonu
BCG aşısından sonra 1-12 ay içinde ortaya çıkan	BCG osteiti
Zaman sınırı olmaksızın	Yukarıda sunulan hastalıklar haricinde sağlık personeli ya da toplum tarafından aşılamayla ilgisi olduğu düşünülen; a) Ciddi olgular* b) Kümelenme, c) Toplumda ciddi kaygı ya da olumsuz propaganda nedeni olan durumlar ASİE kapsamında incelenmelidir.

*Ciddi ASİE: Ölüm, sakatlık, konjenital anomali ile sonuçlanan veya hastanede yatış gerektiren ASİE'dir.

2.8. PNÖMOKOK AŞISI

İki yaş altındaki çocuklarda, polisakkarid pnömokok aşısı sonrası immünolojik yanıt verebilme ve etkinlik tahmin edilememektedir. Lisanslı iki pnömokok aşısı invazif hastalıkların %95'inden sorumlu olan 23 pnömokok serotipinin saflaştırılmış polisakkaridlerini içerir. Bu aşılardan klinik etkinliği çelişkilidir ve çalışmalarda birbiriyle uymayan sonuçlar elde edilmiştir. 6A, 14, 19F ve 23F gibi polisakkarid antijenler sıklıkla çocukluk hastalığına yol açarlar ve 5 yaş altı çocuklarda immünojeniteleri zayıftır (11-13).

Aksine çeşitli proteinlere bağlı konjüge polisakkarid aşıları (örneğin CRM197'ye konjüge heptavalan pnömokok aşısı) 2, 4 ve 6. aylarda verildiğinde bebeklerin %90'ında koruyucu antikor yanıtı oluşturur ve 12-15. aylarda rapel dozu verildiğinde yanıtlar büyük oranda artar (immünolojik bellek). İlave olarak proteine konjüge aşılar, aşı serotiplerinin nazofarenkste taşıyıcılığını %60-70 azaltır. Şu anda ulusal aşı takviminde bulunan heptavalan aşı 4, 6B, 9V, 14, 19F, 23F ve 18Cnin serotiplerinin konjüge kapsül polisakkaridlerini içerir (11-14).

Heptavalan CRM197 konjüge aşıya bağlı yan etkiler lokal şişlik ve kızarıklık ile diğer çocukluk çağı aşılılarıyla birlikte kullanıldığında ateş oranında hafif artmayı içerir.

Tüm bebeklere 2, 4, 6 ve 12-15. aylarda olmak üzere 4 kez konjüge polisakkarid aşı yapılması önerilir. 6-24 aylıkken aşılarmaya başlanan bebekler için gereken aşılama sayısı daha azdır. Aspleni, orak hücre hastalığı, bazı immün yetersizlikler (antikor eksiklikleri), HIV enfeksiyonu veya kronik akciğer, kalp veya böbrek hastalığı (nefrotik sendrom dahil) bulunan 2 yaş üstündeki yüksek riskli çocuklar 23 valanlı polisakkarid aşısından da fayda görürler. 10 yaşından küçük çocuklarda ilk aşılamadan 3 yıl sonra tek doz bir destekleme polisakkarid aşısı yapılırken, 10 yaşın üstünde ilk dozdan 5 yıl sonra kullanılabilir (11-14).

2.9. DİFTERİ AŞISI

Tek kontrol yöntemi yaşam boyunca koruyucu antitoksin düzeylerini sağlamak için ve kişideki *C. diphteriae*yi azaltmak için tüm bireylerin aşılmasıdır. Aşılama daha sonra gelişecek toksijenik *C. diphteriae*'nin solunum veya respiratuvar

taşıyıcılığını önlemese de dokudaki lokal yayılmayı azaltır, toksik komplikasyonları önler ve popülasyonun en azından %70-80'i aşılandığında "hard immünite" sağlar.

Difteri toksoidi, toksin formaldehitte muamele edilerek elde edilir, potans için standartlaştırılır ve immünojeniteyi artırmak amacıyla alüminyum tuzlara emdirilir. Toksoid kan titresini ölçen bir yöntem olan flokülasyon sınırı (limit of flocculation) içeriğine bakılarak iki difteri toksoidi preparatı hazırlanmıştır. Pediatrik preparatların 0.5 mililitresinde 6.7-25.0 Lf ünitesi difteri toksoidi bulunur; erişkin preparatının 0.5 mililitresinde 2 Lf ünitenin üzerinde toksoid içermez. Daha yüksek potanslı toksoid formülasyonlarının immünojenitesi yüksek olduğundan ve reaktogenitesi minimal olduğundan primer serilerde ve 6 yaşına kadar çocuklarda rapel dozu için kullanılır. 7 yaşından büyük bireylerde ise daha düşük konsantrasyonlarda difteri toksoidi yeterince immünojenik olduğundan ve artan yaşla birlikte yüksek difteri toksoidi reaktogeniteyi arttırdığından dT tavsiye edilir (15).

6 hafta ile 7 yaş arası çocuklarda primer seride 0.5 ml'lik difteri içeren aşılarda, ilk üç doz 2, 4, 6 aylıkken verilir ve primer serinin önemli bir parçası olan dördüncü doz ise üçüncü dozdan 6-12 ay sonra verilir. 4- 6 yaşında iken rapel dozu uygulanır (dördüncü doz dördüncü yaş gününden önce verilmediyse). 7 yaşından büyük çocuklarda ise 4-8 haftalık aralarla iki doz primer seride verildikten 6-12 ay sonra üçüncü doz uygulanır. Tetanos ve difteri toksoidi için tek kontraendikasyon bir önceki dozdan sonra nörolojik veya ağır hipersensitivite reaksiyonu gelişme öyküsüdür. 7 yaşından küçük çocuklarda boğmaca aşısı kontraendike ise DT kullanılır. DaBT, DBT veya DT ile 1 yaşından önce aşılanmaya başlamış çocuklarda difteri içeren (D) aşılarından 6 yaşına kadar 5 doz uygulanmalıdır. 1 yaşından sonra başlananlarda ise primer seride 0.5 ml'lik difteri toksoidi içeren aşılarından üç doz uygulandıktan sonra rapel dozu (3. doz 4. doğum gününden sonra verilmemişse) 4- 6 yaşında iken verilir.

11-12 yaşlarından başlayarak, 16 yaşını geçirmeden, her 10 yılda bir rapel dozu uygulanmalıdır. Devamlı difteri bağışıklığı sağlamak amacıyla tetanos aşısı yapıldığı zamanlar difteri toksoidi de verilmelidir.

DT veya dT'nin nöbet riskinde artış ile ilişkisi yoktur. Sadece lokal yan etkilerin olması devamlı kullanıma engel oluşturmaz. Arthus tipi hipersensitivite reaksiyonu geçiren veya dT aşılması sonrası ateşi 38.4 dereceye çıkan çocukların serum tetanos antitoksin düzeyleri genelde yüksektir ve tetanosa yatkınlık oluşturabileceği düşünülen yaralanmalar olsa bile her 10 yılda birden daha sık dT verilmelidir. DT veya dT

preperatları diğer aşılarla birlikte verilebilir. Difteri toksoidi içeren H.influenza konjüge aşıları (PRP-D) veya difteri toksinin varyantı olan CRM197 proteini (HbOC) difteri toksoid aşılamaının yerini tutmaz ve reaktojeniteyi etkilemiyor gözükmemektedir.

2.10. H. İNFLUENZA AŞISI

Konak savunmasının en önemli bileşeni tip b kapsüler polisakkaridi, PRP'ye karşı olan antikorlardır. Aşılama öncesi dönemde anti PRP antikorları yaşla orantılı bir şekilde kazanılırdı. Etki mekanizması *H. influenza'nın* kandan temizlenmesini kolaylaştırmaktır. Bu bir ölçüde opsonik aktivitesi ile ilişkilidir; dış membran proteinleri ve lipooligosakkaridler gibi diğer antijenleri hedefleyen antikorların da opsonizasyonda rolü olabilir. *H. influenza* tip b'nin opsonizasyonunda hem klasik hem de alternatif kompleman yolu önemlidir (16-18).

Aşılama yapılamadan önce ve konjüge olmayan PRP aşıları yapılanlarda *H. influenza* tip b enfeksiyonundan korunmanın maruziyet sırasında dolaşımdaki anti PRP antikorları ile orantılı olduğu öne sürülmüştür. Serum antikor konsantrasyonu 0.15-1.0 ug iken invazif hastalığa karşı koruduğu düşünülmektedir. Çoğu bebekte bu düzeyde anti PRP antikoru bulunmaz ve bu nedenle *H. influenza* tip b hastalığına yatkındırlar. Küçük bebeklerde antikor yokluğu timustan bağımsız tip 2 antijenlerine (örneğin konjüge olmayan PRP) immünolojik yanıt verilmesinde gelişimsel bir eksiklik olmasını yansıtabilir ve aşı öncesi dönemde küçük bebeklerde serotip b enfeksiyonu sıklığının yüksek olmasının bununla açıklanabileceği düşünülmüştür

Konjüge olmayan PRP aşılarının aksine (timustan bağımsız özellikler gösteren PRP-OMP haricinde) konjüge aşılar timus bağımlı antijenlerdir. Tekrar dozları gerekse de küçük bebeklerde serum antikor yanıtı oluşturlar ve PRP ile daha sonraki karşılaşmalarda da immünolojik hafıza yoluyla antikor yanıtında hızlı bir antikor yanıtı oluşturulup koruma sağlanabilir (16-18).

Tiplendirilemeyen *H. influenza'ya* bağışıklık konusunda daha az şey bilinmektedir. Kanıtlar dış membran proteinlerinden (OMP) biri veya daha fazlasına yönelen antikorların bakterisidal olduğunu ve deneysel olarak hastalıktan koruduğunu desteklemektedir. Bebek sıçanlarda majör bir OMP olan Pö'ya karşı antikorlar kapsüllü ve tiplendirilemeyen *H. influenza* için bakterisidaldir ve *H. influenza* tip b hastalığından korur. Bir diğer OMP olan P2 suşlar arasında belirgin olarak heterojendir. P2'nin korunmamış bölgelerine karşı olan antikorlar homolog suşa, komplemana bağlı bak-

terisidal aktivite gösterirler. Yüzeyde yerleşen yüksek moleküler ağırlıklı OMP'lere karşı monoklonal antikorlar hayvanlardaki deneysel enfeksiyonlardan korumuştur.

2.11. TETANOS AŞISI

Tetanos tamamen önlenemeyen bir hastalıktır; 0.01 U/ml'nin üzerindeki serum antikor titresi koruyucu kabul edilir. Aktif aşılama bebeğin doğumunda başlanmalıdır. 2-4 ve 6. aylarda difteri, tetanos toksoidi ve boğmaca aşısı kombine edilmeli, rapel doz 4-6 yaşındayken yapılmalı bundan sonra da erişkin yaşamı boyunca 10 yıllık aralıklarla tetanos difteri toksoidi (Td) yapılmalıdır. Kadınların tetanos toksoidi ile aşılması yeni doğan tetanosunu önler ve Dünya Sağlık Örgütü son zamanlarda annelerin en az iki doz tetanos toksoidi ile aşılmasıyla yenidoğan tetanosunun tüm dünyada ortadan kaldırılması için bir programa başlamıştır. 7 yaş ve üstündeki aşılanmamış kişilerde primer aşılama serisi üç doz intramüsküler Td toksoitten oluşur; ikinci doz birinci dozdan 4-6 hafta sonra üçüncü doz ise ikinciden 6-12 ay sonra verilir. Ne var ki gelişmekte olan ülkelerde kitle aşılama kampanyaları bazen yaygın histerik reaksiyonlara sebep olmaktadır (19).

2.12. BOĞMACA AŞISI

Aselüler boğmaca (DaBT) ile kombine pek çok difteri ve tetanos toksoidleri günümüzde ABD'de lisanslıdır ve tüm hücre boğmacayı içeren aşılarla (DBT) yan etkilerinin azlığı nedeniyle tercih edilirler. DaBT kullanımı için öneriler bir çok ülkede halen kullanılmakta olan DBT önerileri ile aynıdır. Aselüler boğmaca aşılarının hepsinde inaktive edilmiş boğmaca toksini bulunur ve diğer bileşenlerinden biri veya bir kaçısı bulunabilir (FHA; Pn, Fim 2 ve 3). Koruma için serolojik kriterler bulunmaz ancak lisans Avrupa ve Afrika'da yapılan klinik etkinlik çalışmalarına dayanmaktadır. Lisanslı ürünlerin ağır boğmacaya karşı koruyuculuğu benzerdir ancak hafif hastalığa karşı koruyuculuk çelişkilidir. DaBT alanlarda DBT alanlara göre hem hafif lokal ve sistemik yan etkiler hem de yüksek ateş, 3 saatten uzun süre durmadan ağlama, hipotonik hiporesponsif epizodlar ve nöbetler gibi daha ağır olaylar nadir görülür. Ensefalopati ve anafilaktik şok gibi nadir görülen, potansiyel olarak aşırıya bağlı komplikasyonların aselüler aşı ile daha nadir olup olmadığı bilinmemektedir (20,21).

DaBT içeren aşılar çocuklarda verilen diğer tüm aşılarla birlikte kullanılabilir. Bazı ürünler 5 dozun hepsiyle birlikte kullanım için lisans almışlardır. DaBT yerine DBT kullanılması ürünlerin immünojenitesini değiştirebilir. Kombine aşılar yalnızca lisanslı oldukları yaş grubu için, tüm bileşenlerin kullanılması gerektiğinde ve doz serisi içinde kullanılmalıdır. Uygun olduğunda aynı DaBT ürününün aşılama serisindeki üç dozda da kullanılması önerilir. Hiçbir zaman DBT düzeyine ulaşmasa da ardışık DaBT'ler sonrası lokal reaksiyonların oranı ve ağırlığı artar. DaBT'nin dördüncü ve beşinci dozunun %2'ye varan kısmı kolda şişme ile ilişkilidir ve bunlarla birlikte ağrı ve eritem görülür. Şişlik zaman içinde sekelsiz iyileşir (20-22).

DBT için geçerli olan özel önlemler, dikkat edilmesi gerekenler, kontraendikasyonlar ve ciddi yan etkiler için bildirim gerekliliği DaBT için de gereklidir. Çocukları boğmaca aşısından muaf tutmak sadece dar sınırlarda düşünülmelidir. Muaf tutulan çocuklarda boğmaca riskinin belirgin artmış olduğu ve bu çocukların aşılanmış bireylerdeki salgınlarda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Günümüzde aselüler boğmaca aşıları sadece 6 yaşa kadar çocuklarda lisans almıştır. Daha büyük bireylerde boğmaca aşısının etkileri ve ergenlerde ve erişkinlerde aselüler boğmaca aşısı ile ilgili çalışmalar arttıkça periyodik güçlendirme dozları önerilebilir.

2.13. TÜBERKÜLOZ AŞISI (BACİLLE CALMETTE-GUERİN AŞILAMASI)

Tüberküloza karşı elde bulunan tek aşı iki Fransız araştırmacının geliştirdiği BCG aşısıdır. Orijinal aşı organizması alt kültürlerde her 3 haftada bir 13 yıl boyunca zayıflatılmış edilen *M. bovis* suşu idi. Bu suş onlarca laboratuara dağıtılarak farklı koşullarda kültür yapılmaya devam edilmiştir. Sonuçta morfoloji, üreme karakteristikleri, duyarlılaştırma potansı ve hayvanlarda virülansı farklı birçok BCG aşısı üretilmiştir. BCG aşılarının uygulanma yolu ve doz takvimi etkinlik için önemli değişkenlerdir. Önerilen uygulama şekli iğne ve enjektörlerle intradermal enjeksiyondur, çünkü bireysel doz ancak bu şekilde ölçülebilir. Bağışıklığı iyi konaklarda BCG aşıları son derece güvenlidir. Aşı yapılanların %0.1-1 'inde lokal ülserasyon ve bölgesel süpuratif adenit oluşur. Lokal lezyonlar altta yatan immün yetersizliği düşündürmez ve aşının sağladığı koruyuculuğun düzeyini değiştirmez. Çoğu tedavi hafiftir ve kendiliğinden düzelir ancak bazı kişilerde ilaç tedavisi gerekebilir. İltihabi akıntısı olan bir nodun cerrahi eksizyonu nadiren gereklidir ve elden geldiğince kaçınılmalıdır. Osteitis BCG aşısının nadir bir komplikasyonudur ve şu anda klinik

kullanımda olmayan bazı suşlara bağlıdır. BCG aşısından sonra ateş, nöbet, iştah kaybı ve iritabilite son derece nadirdir. Bağışıklığı belirgin olarak baskılanmış bireyler aşılamadan sonra dissemine BCG enfeksiyonu geliştirebilir. HIV enfeksiyonu olan çocukların BCG aşısına karşı lokal yan etki oranı bağışıklığı normal çocuklardakine benzer. Ancak bu çocuklarda aşılamadan aylar ve yıllar sonraki yaygın enfeksiyon sıklığı bilinmemektedir.

Önerilen aşı takvimleri ülkeler arasında çok değişir. Tüberküloz riskinin yüksek olduğu ülkelerde, asemptomatik HIV enfeksiyonu bulunan çocuklar dahil bebeklikte yapılacak tek bir aşı, WHO tarafından önerilmektedir. Bazı ülkelerde her çocuğa tekrar aşılama yapılır. Diğerlerinde tüberkülin deri testine veya tipik skarlaşmanın olmasına bakılır. Yeterli karşılaştırmalı deneme yapılmadığından uygulama için optimum yaş ve doz takvimi bilinmemektedir (23,24).

BCG aşısı bazı durumlarda iyi çalışırken diğer durumlarda etkisi kötüdür. Aslında BCG aşısının, tüberkülozun dünya genelindeki kontrolünde etkisi minimaldir, çünkü 5 milyardan fazla doz yapılmış olmasına karşın tüberküloz hala birçok bölgede endemiktir. BCG aşılması bulaşma zincirini önemli düzeyde etkilemez, çünkü BCG aşılması ile önlenebilen tüberküloz popülasyondaki enfeksiyon kaynaklarının küçük biri bölümünü oluşturur. BCG aşısının en iyi kullanımı bebeklerde ve küçük çocuklarda tüberkülozun yaşamı tehdit eden formlarının önlenmesidir (23,24).

ABD'de BCG aşılması hiçbir zaman tüberküloz kontrolü stratejisinin bir parçası olarak görülmemiştir. Aşılamanın yaygın uygulanması daha sonraki tüberkülin deri testini kullanışsız yapar. BCG, tüberkülin deri testi negatif bebeklerde ve çocuklarda 1- enfeksiyöz pulmoner tüberkülozu olan, tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş bir erişkinle yakın ve uzun süreli maruziyet söz konusu ise ve enfeksiyon kaynağından uzaklaştırılamıyor veya uzun süreli koruyucu tedaviye alınmıyorsa veya 2- INH ve RIF'a dirençli basilleri bulunan tüberkülozlu bireylere sürekli maruziyet olmuşsa yapılır. BCG aşısı yapılan her çocuğun aşılamadan önce tüberkülin deri testinin negatif olduğu gösterilmelidir. Aşı yapıldıktan sonra, tüberkülin reaktivitesi ile gösterilen ve genellikle 1-3 ayda gelişen aşı yanıtı ortaya çıkıncaya kadar çocuk muhtemel enfeksiyon kaynaklarından uzak tutulmalıdır. İlk dozdan sonra deri testi reaktivitesi gelişmeyen çocuklara bazen ikinci BCG aşısı yapılır (23,24).

Yeni tüberküloz aşısı yapmak için sürdürülen çalışmalarda zayıflatılmış mikobakteri suşları, alt ünite proteinleri veya DNA kullanılarak aşı adayları geliştirilmiş

ve ön çalışmalar yapılmıştır. *M. tuberculosis* genomunun sekanslanması araştırmacılara tüberkülozun patogenezi ve konak bağışıklık yanıtını çalışma ve anlama imkanı sağlamıştır.

2.14. KIZAMIK AŞISI

Genellikle kızamık, kabakulak, kızamıkçık (MMR) aşısı olarak yapılan ilk kızamık aşısının 12-15. aylarda yapılması önerilir, ancak maruziyet sonrasında veya salgında 6. aya kadar erken aşılama yapılabilir. Yine MMR olarak ikinci bir aşı 4-6 yaşında iken önerilir, ancak ilk dozun üzerinden 4 hafta geçtikten sonra herhangi bir zamanda yapılabilir. İkinci dozu alamamış çocuklar 11-12 yaşına geldiğinde aşılanmalıdır. Liseye başlayan veya işe giren ergenlere de ikinci bir kızamık aşısı yapılmalıdır (25-27).

Daha önce immunoglobulin alınmışsa canlı kızamık aşısına yanıt bozulabilir. Kızamık aşısından sonra tüberkülin deri testine anergi gelişip 1 aydan uzun süre kalabilir. Aktif tüberküloz enfeksiyonu bulunan çocuklar kızamık aşısı uygulandığında antitüberküloz tedavi alıyor olmalıdırlar. Tüberkülozdan şüphe ediliyorsa aktif immunizasyon öncesinde veya onunla birlikte tüberkülin deri testi uygun olacaktır (27,28).

Kızamık aşısı gebe kadınlarda, primer immün yetersizliği olan çocuklarda, tedavi edilmemiş tüberküloz veya kanserde, organ transplantasyonunda, uzun dönemli bağışıklığı baskılayıcı tedavi alanlarda veya HIV enfeksiyonu ile bağışıklığı ağır düzeyde baskılanmış çocuklarda önerilmez. HIV ile enfekte çocuklarda bağışıklık ağır düzeyde baskılanmamışsa ve kızamığa bağışıklık bulunmuyorsa kızamık aşısı yapılabilir (27-29).

2.15. RUBELLA AŞISI

Rubella aşısı, rubella virüsünün RA 27/3 suşunun WI-38 ve MRL-5 insan diploid hücrelerinden seri bir şekilde geçirilerek zayıflatılmış edilmesiyle elde edilmiştir. Aşı, uygulanan kişilerin %99'unda antikor yanıtını uyarır ve koruyuculuğu %90'ın üzerindedir. Aşıdaki virüs 18 - 25 gün boyunca düşük titrelerde nazofarenksten atılırsa da bulaşıcılığa dair kanıt yoktur (30).

İlk rubella aşısı genellikle MMR şeklindedir ve 12-18 aylıkken önerilir. Yine MMR şeklindeki ikinci aşılama 4-6 yaşında iken önerilir ancak birinci dozdan 4-6 hafta

geçtikten sonra çocukluk boyunca yapılabilir. Daha önce ikinci doz aşı yapılmamış çocuklara 11-12 yaşında iken ikinci doz yapılmalıdır. Özellikle kızların çocuk doğurma yaşına gelmeden rubellaya karşı bağışıklık kazanması önemlidir. Gebe kadınlara canlı zayıflatılmış rubella aşısı yapılmamalıdır ve aşı yapılan kadınlar 3 ay boyunca hamile kalmamalıdır. Ergenlik sonrası kadınlarda rubella aşılması öncesinde serolojik test yapmaya gerek yoktur. Bilinmeden aşılama yapılması gebeliği sonlandırmak için bir sebep değildir. RA 27 aşısı uygulanan 200 gebe kadından hiçbirinin bebeğinde konjenital rubella sendromu görülmemiştir. Diğer kontraendikasyonlar arasında bir aşı bileşenine allerji (neomisin anakfilaksisi), ateş olsun ya da olmasın orta- ağır düzeyde akut hastalık immün yetmezlik (primer immünyetersizlikler, kanser ve kanser tedavisi, uzun dönem yüksek doz kortikosteroidler, bağışıklığın ağır derece baskılanması, HIV enfeksiyonu) ve yakın zamanda immünoglobulin verilmesi yer alır (30).

Rubella aşılması sonrası görülebilecek belirtiler ateş (%5-15), döküntü (%5), lenfadenopati, artralji ve artrittir. Genellikle küçük, periferik eklemlerde aşılama 10-21 gün sonra görülen eklem tutulumu çocuklarda nadir olsa da puberte sonrası kızlarda hem artralji (%25) hem de geçici artrit (%10) bildirilmiştir. Eklem tutulumu haftalarca sürebilir. Geçici periferik parestezi ve kolları ve bacaklarda parestezi nadiren bildirilmiştir.

Tüm sağlık çalışanları kızamık ve suçiçeğine olduğu gibi rubellaya da bağışık olmalıdır. 1957 yılından önce doğan bireyler rubellaya bağışık kabul edilebilir, çocuk doğurma çağına olup gebe kalabilecek kadınlar hariç tutulmalıdır. Ergen kızlar ve menopozal kadınlar ya aşılanmalı ya da laboratuarda bağışık oldukları kanıtlanmalıdır. Anneden geçen antikorlar bebeği ilk 6 ay korur (30).

2.16. KABAKULAK AŞISI

Kabakulak virüsü aşısı embriyo oluşmuş tavuk yumurtası ve tavuk embriyo hücre kültüründen seri olarak geçirilerek zayıflatılmış edilmiş Jeryl Lynn suşundan elde edilmiştir. Aşı seronegatif alıcıların %96'sında antikor yanıtını uyarır ve koruyucu etkinliği %97'dir.

İlk kabakulak aşısı genellikle MMR şeklindedir ve 12-15 aylıkken önerilir. İkinci bir aşı, yine MMR olarak 4-6 yaşında önerilir, ancak ilk dozun üzerinden 4 hafta geçtikten sonra çocuklukta herhangi bir zaman yapılabilir. İkinci dozu olmamış çocuklara 11-12 yaşında iken aşı yapılmalıdır. Kadınlar monovalan kabakulak aşısından sonraki 30 gün gebe kalmamalıdır (rubella ile birlikte yapılmışsa 3 ay). Diğer

kontrendikasyonlar arasında bir aşı bileşenine allerji (neomisin anafilaksisi), ateş olsun ya da olmasın orta ağır düzeyde akut hastalık, immün yetersizlik (uzun dönem yüksek doz kortikosteroid tedavisi, kanser ve kanser tedavisi, primer immün yetersizlikler, immünitesi ağır derecede baskılanmış olanlar, HIV hastaları) ve yakın zamanda immün globulin verilmesidir. Nadiren aşılama 10-14 gün sonra parotit ve düşük düzeyde ateş gelişebilir. Aşılananlarda virüs atılamaz.. 1957 yılından önce doğanlar kabakulağa karşı bağışık kabul edilebilir. Bebekte ilk 6 ay anneden geçen antikor koruyucudur (31).

2.17. POLİO AŞISI

Çocuk felcii önlemede tek etkili yöntem aşılama değildir. Küçük çocuklarda hijyenik önlemler enfeksiyonun yayılmasını sınırlar ancak tüm yaş gruplarında bulaşmayı kontrol etmek için aşılama gereklidir. Hem inaktif polio aşısı (İPV; günümüzde daha gelişmiş yöntemlerle üretilmektedir ve bazen gelişmiş İPV olarak da adlandırılmaktadır) hem de oral polio aşısının (OPV) poliovirus enfeksiyonu ve paralitik polionun önlenmesindeki etkinliği kanıtlanmıştır. Her iki aşı da poliovirusun üç suşuna karşı antikor üretimini uyarır. İPV daha yüksek serum IgG antikor titresi ortaya çıkarır ancak OPV'de orofarenks ve gastrointestinal trakta daha yüksek mukozal IgA yanıtı oluşturarak bu bölgelerde sokak tipi poliovirusun çoğalmasını sınırlar. OPV alanlarda sokak tipi poliovirusun dışkıda yayılımı sınırlıdır. İPV'nin immünojenitesi maternal antikor varlığından etkilenmez ve İPV'nin yan etkisi yoktur. Canlı aşı insanda barsaklarda çoğalırken tekrar nörovirölans kazanıp aşılananlarda veya onların temaslarında aşırıya bağlı paralitik polioya sebep olabilir. Aşılananlar için risk 1/1.6 milyon dozdur. ABD'de Ocak 2000'den itibaren sadece İPV ile aşılama uygulanmaktadır. Tüm çocuklar 2 ay, 4 ay, 6-8 ay ve 18 ay iken dört doz İPV almaktadırlar(32-34).

1988'de DSÖ 2000 yılında çocuk felcii tüm dünyadan eradike etme hedefini açıklamış ve bu yolla büyük aşama kaydedilmiştir. Buna ulaşmak için DSÖ dört temel strateji ortaya koymuştur; rutin aşılama, ulusal aşılama günleri, akut flask paralizi kaydı tutulması ve aşılamamanın tamamlanması. DSÖ tarafından eradikasyon amacıyla önerilen tek aşı oral polio aşısıdır. 1999 sonuna kadar polionun endemik olduğu her ülkede en az bir kez ulusal aşılama günü yapılmıştır. Bu strateji çocuk felci vakalarında %99'dan fazla azalma sağlamıştır; Şubat 2002 itibariyle dünyada çocuk felciin endemik olduğu 10 ülke kalmıştır. Tüm dünyada 542 vaka bildirilmiştir ve bunun 478'inin vahşi

tip virüse bağı olduğu doğrulamıştır. Bu hızlı yanıt sonrası global polio eradikasyonunda son aşamaya gelinmiştir. Şu anki temel düşünceler laboratuvarlardaki poliovirus stoklarını imha etmek (çünkü poliovirus laboratuardan topluma bulaşabilir) ve aşıya bağı poliovirusların dolaşmasını durdurmaktır. OPV kullanıldığı müddetçe aşıya bağı poliovirusların nörovirölans ve vahşi tip virüsler gibi bulaşma yeteneğini kazanması potansiyeli bulunmaktadır ki bu Mısır'da (1993) ve Filipinlerde (2001) gerçekleşmiştir. Aşı kapsamının zayıf olması aşıya bağı poliovirüslerin dolaşımı için en önemli risk faktörüdür. Bağışıklığı baskılanmış bireylerin uzun dönem poliovirus taşıyıcısı olarak görev yapıp daha sonra topluma virüsü yeniden bulaştırması riski de bulunmaktadır. Şu ana kadar henüz gelişmekte olan ülkelerde uzun dönemli taşıyıcı tespit edilememiştir; dünya üzerinde toplam 12 kişinin 6 aydan uzun süre virüsü attığı bulunmuş olup bunların dördünde virüs atımı halen devam etmektedir. HIV'nin uzun dönem virüs atımı için bir risk faktörü olmadığı bulunmuştur. Şu anda eradikasyonda sorun yaşandığı için global önceliği olan 10 ülke bulunmaktadır. Hint yarımadası, Nijerya, Etiyopya ve Demokratik Kongo Cumhuriyeti yoğun popülasyon, düşük aşılama kapsamı ve kötü sanitasyon nedeniyle poliovirus rezervuarı olarak görülmektedir. İkinci büyük, kategori ise aşılama yapılmasına itirazlar nedeniyle aşılamanın yapılamadığı (Afganistan, Angola ve Sudan) ülkelerdir. Bu ülkelerin hepsinde çok yönlü eradikasyon eylemleri uygulanmalıdır ancak bu ülkeler yakınlarda bulunan, poliovirus aşılama oranının düşük olduğu ancak poliodan arınmış kabul edilen Çin ve Bulgaristan gibi ülkeler için de vahşi virüsün ithali riskini taşımaktadırlar. Bu nedenle global eradikasyonun gerçekleştirilebilmesi için belirlenen bu ülkeler üzerinde çabalar yoğunlaştırılmıştır. Yakın zamanda gerçekleştirilmesi hedeflenen eradikasyona ulaşıldıktan sonra 3 muhtemel strateji olacaktır; 1- tüm dünyada OPV kullanımını kademeli olarak sonlandırılması. 2- OPV'nin İPV ile değiştirilmesi, 3-bulaşıcı olmayan ve aşıya bağı paralitik polioya sebep olmayan yeni canlı aşılar geliştirilmesi. Açıkçası ilk strateji en çok arzu edilendir, ancak ihtilaf sürmektedir ve temel endişeler aşıya bağı poliovirüs dolaşımının özellikle diğer enterovirüsler OPV ile kombine olduktan sonra devam edeceğidir. Poliovirusun tam genetik yapısı bilindiğinden biyoterörizmde kullanılmak amacıyla genetik olarak kolaylıkla poliovirüs yapılabilir. Böyle bir kararın verileceği zamana kadar aşıya bağı paralitik polio riskinin çocuk felci bulaşma riskinden yüksek olduğu ülkelerde bağışıklık sağlamak için enjektabl poliovirüs aşıları kullanılmaya devam edecektir ve rutin olarak kullanılmaktadır; ve İPV'yi almaya

ekonomik gücü yeterli olmayan veya bulaşmanın endemik olduğu diğer ülkelerde ise hem rutin aşılama hem de ulusal aşı günleri stratejisinde OPV kullanılmaya devam edecektir (32-34).

2.18. SUÇİÇEĞİ AŞISI

Suçiçeği aşıyla önlenebilen bir hastalıktır. 12-18 aylık çocuklarda rutin olarak canlı virüs aşısı önerilmektedir. Büyük çocuklar ergenler ve VZV enfeksiyonu öyküsü olmayan erişkinler de aşılanmalıdır. 12 ay- 12 yaş arasındaki çocuklara iki doz aşı uygulanır; ergenler ve erişkinlere en az 4 hafta arayla iki doz aşı uygulanmalıdır. Canlı virüs aşısı hücre aracılı immün yetersizliği olanlarda kontraendikedir ancak aşı remisyonunda olan akut lenfoblastik lösemi hastalarına ve CD4 yüzdesi %25'in üzerinde olan HIV ile enfekte çocuklara yapılabilir (35,36). Her iki grup da 3 ay arayla 2 doz aşı alırlar. Suçiçeği aşısı MMR aşısından sonraki 4 hafta içinde yapıldığında aşı sonrası ortaya çıkan su çiçeğinde artış bildirilmiştir; bu nedenle ya aşıların aynı anda farklı bölgelerden yapılması ya da 4 haftadan uzun bir arayla yapılması önerilmektedir. Aşı virüsü latent enfeksiyon yapar; ne var ki bağışıklığı baskılanmış çocuklarda aşı sonrası herpes zoster geliştirme ihtimali doğal VZV enfeksiyonuna göre daha düşüktür. Lisans sonrası veriler aynı trendin sağlıklı aşılananlar için de geçerli olduğunu göstermektedir. Ne var ki lisans sonrası etkinlik çalışmaları ve halen devam etmekte olan bağışıklığın devamı çalışmaları çocuklara rapel doz aşı yapılması gerektiğini ortaya koymuştur (37,38).

2.19. İNFLUENZA AŞISI

İnfluenzaya bağlı ağır hastalığın önlenmesinde en iyi yol hedef toplulukların aşılanmasıdır. Gebe kadınlar ve küçük çocuklar gibi gruplarda influenzanın etkisi anlaşıldıkça influenza aşısı kullanımı için öneri daha geniş bir gruba yapılmaktadır. Tedavide anlatılan ilaçlarla yapılacak kemoprofilaksi önleminin ikinci yoludur (39).

Her yaz bir sonraki kış dolaşımında olması beklenen influenza suşlarını içeren yeni inaktive influenza aşısı piyasaya çıkmaktadır. Her yıl aşılar formüle edilip piyasaya sürüldüğünde Amerikan Aşılama Uygulamaları komitesi kılavuz yayınlamaktadır. Şu anki kılavuza göre uzun dönemli bakım evi çalışanları; astım gibi kronik pulmoner veya kardiyovasküler hastalığı olan çocuklar; kronik metabolik hastalığı (diabetes mellitus dahil), böbrek işlev bozukluğu, hemoglobinopatisi veya immünosupresyonu (ilaçlara veya HIV'ye bağlı immünosupresyon dahil) olan hastalar; ve uzun dönem aspirin tedavisi alan ve influenza sonrası Reye sendromu için risk altında bulunan hastalar gibi

yüksek riskli gruplarda bulunan 6 aydan büyük çocuklar ve erişkinlere intramüsküler yolla aşılama yapılmalıdır. İnfluenza mevsiminde (Ekim-Mart) gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde olacak kadınlara da aşılama önerilir. Yüksek risk altındaki kişilere enfeksiyonu taşıyabilecek olan tüm sağlık çalışanları ve yüksek riskli kişilerin ev temaslarına da aşı yapılmalıdır. Son zamanlarda aşılama kapsamı influenza mevsiminde 6-23 aylık olacak tüm çocuklara ekonomik ve lojistik olarak elverdiğince aşılama yapılması şeklinde genişletilmiştir çünkü bunların hastaneye yatırılması sonrası riskler yaşlılar-dakine benzer. Yıllık influenza aşısı ayrıca 50 yaş üzerindeki tüm erişkinlerde önerilmektedir (39-41).

Febril reaksiyon geliştirme potansiyeli düşük olduğundan 12 yaş altındaki çocuklara sadece bölünmüş virüs aşısı önerilmektedir. 9 yaşından küçük çocuklarda primer aşılama için 1 ay arayla iki doz aşı (6-36 ay için 0.25 ml ve 3-8 yaş için 0.50 ml) yapılmalıdır. İntranazal yolla verilen canlı zayıflatılmış aşılarda klinik çalışmaları yapılmaktadır ve bunların erişkinlerde inaktive aşılardan kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Çocuklardaki çalışmalarda etkinlik %90 bulunmuştur. Bu aşılarda muhtemelen yakın zamanda lisans alacaktır. Uygulamaların kolay olması çocuklarda influenza aşılama oranının artmasını sağlayabilir (39-41).

2.20. ROTAVİRÜS AŞISI

Rotaviruslar, tüm dünyada bebek ve küçük çocuklarda görülen gastroenteritlerin en önde gelen nedenidir ve ağır dehidratasyon hatta ölüme sebep olan ciddi ishale neden olurlar (42). Günümüzde, dünya genelinde her yıl 1.6-2.4 milyon kişi ishal nedeniyle yaşamını yitirmektedir. Bu ölümlerin yaklaşık %25'inden rotaviruslar sorumludur (43,44). Dolayısıyla, rotaviruslar yılda 600 bin, günde yaklaşık 1600 çocuğun ölümüne sebep olmaktadır (45). Gelişmekte olan ülkelerde doğan her 250 çocukta biri rotavirus gastroenteriti nedeniyle kaybedilmektedir. Rotaviruslar, gelişmekte olan ülkelere olduğu gibi gelişmiş ülkelere de 5 yaş altı çocuklarda görülen akut enfeksiyöz ishallerin en önde gelen nedenidir (46,47).

Rotavirus ishalinin önlenmesinde tek yöntem rotavirus aşılmasıdır(48,49). 1998 yılında bebeklere 2, 4 ve 6. aylarda verilmek için bir rotavirus aşısı lisans almıştır. Aşı ağır hastalık için %80'in üzerinde koruma sağlamaktadır. 1999 yılında lisans sonrası çalışmalarda rotavirus aşısı yapılan kişilerde genellikle ilk aşılamadan sonraki bir hafta içinde çeşitli intusepsiyon vakaları tanımlanmıştır. Aşının kullanımı 1999'da durdurulmuştur ve üretici firma aşığı piyasadan çekmiştir. Bu umut kırıcı deneyime

rağmen RV aşı çalışmaları sürdürülmüştür. İki yeni RV aşısı (monovalan human rotavirus aşısı [Rotarix, GlaxoSmithKline] ve pentavalan human-bovine reassortant rotavirus aşısı [RotaTeq, Merck]) ile ilgili etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları tamamlanmış ve 2006 yılından itibaren bu iki aşı 100'den fazla ülkede ruhsat alarak kullanıma girmiştir (43).

2.21. HEPATİT A AŞISI

İnaktive, yüksek derecede bağışıklayıcı ve güvenli iki HAV aşısının mevcudiyetinin HAV enfeksiyonunun önlenmesi üzerinde önemli bir etkisi vardır. Her iki aşı, 12 aydan büyük olan çocuklar için onaylanmıştır. İki dozluk bir takvim içerisinde, ikinci doz ilk dozdan 6-12 ay sonra olacak şekilde kas içine uygulanırlar. Çocuklarda serokonversiyon oranları bir ilk dozdan sonra %90'ı geçmekte ve ikinci dozdan sonra %100'e yaklaşmaktadır. Bağışıklığı bozulmuş kişilerde bağışık yanıt iyi olmayabilir. HAV aşısı diğer aşılarla eş zamanlı olarak farklı bölgelere uygulanabilir. ABD'de, direkt olmayan yıllık maliyetinin yüzlerce milyon dolar olarak hesaplanmasıyla beraber, hepatit A'nın ekonomik, sosyal ve klinik etkilerinin oldukça önemli olması nedeniyle daha yaygın aşılama önerilmektedir. ABD'de HAV aşısının önerilen uygulaması, birincil olarak HAV'ın endemik olduğu ülkelere seyahat eden veya burada çalışan şüpheli kişilere yöneliktir. İki yaşından daha büyük kişiler için, maruziyet öncesi profilaksi için aşı immünoglobuline (IG) tercih edilebilir. Ancak; (1) HAV enfeksiyonu açısından endemik oranları olan ve periyodik salgınların görüldüğü bilinen ve sınırlanmış topluluklar içerisindeki 2 yaşından büyük çocuklar; (2) kronik karaciğer hastalığı olan hastalar; (3) erkeklerle cinsel ilişkisi olan erkekler; (4) enjeksiyon ya da yasadışı ilaç kullanıcıları; (5) işleri nedeniyle maruziyet riski altındaki bireyler; ve (6) pıhtılaşma faktörlerinde bozuklukları olan kişileri içeren risk altındaki diğer gruplar için daha büyük itina gösterilmelidir (50).

2.22. HEPATİT B AŞISI

HBV enfeksiyonundan korunmak için hepatit B aşısı ve hepatit B immünoglobulini (HBIG) mevcuttur. ABD'de iki rekombinan DNA aşısı mevcuttur ve her ikisi çocuklarda yüksek derecede bağışıklayıcıdır. Maruziyet öncesi maruziyet sonrası durumların her ikisinde bütün çocukların hepatit B aşısı ile evrensel bağışıklaması önerilmektedir ve uzun dönemli koruma sağlamaktadır. Ek olarak, öncesinde aşı yapılmamış olan bütün çocuklar yaşamın 11-12. yılında bağışıklanmalıdır

ve bağışıklanmamış ergenler ve yüksek riskli erişkinler için yakalama programları uygulanmalıdır. Kapsamın artışı sağlamak için birçok eyalet ortaokula giriş için bağışıklamayı bir şart haline getirmiştir. HBIG sadece özgün maruziyet sonrası koşullar için gereklidir ve sadece geçici koruma sağlar (51).

HBsAg pozitif annelerin doğurduğu bebeklere aşı, doğumda, yaşamın 1-2. ayı ve 6. ayında yapılmalıdır. İlk doz, doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede 0.5 mL HBIG ile eşleştirilmelidir, keza doğumdan sonra geçen süreyle birlikte etkinlik hızla düşmektedir. Aşı sonrasında HBsAg ve anti-HBs için testler 9-15. aylarda olmalıdır. Eğer sonuç anti-HBs için pozitif ise, çocuk HBV'ye bağışıktır. Eğer sonuç sadece HBsAg için pozitif ise aileye danışma verilmeli ve çocuk bir pediatrik hepatolog tarafından değerlendirilmelidir. Eğer sonuç HBsAg ve anti-HBs'in her ikisi için negatif ise tam bir hepatit B aşılama sırası uygulanmalı ve akabinde takip eden dozların gerekliliğini belirlemek için anti-HBs bakılmalıdır (51).

HBsAg'ni negatif annelerin doğurduğu bebeklere aşı, 0-2. ay, 1-4. ay ve yaşamın 6-18. aylarında yapılmalıdır. HBsAg'ni negatif veya anti-HBs'i olan annelerden doğan ve bağışıklanan bebekler için aşılama sonrası rutin test önerilmemektedir. Dozlar arasındaki süre aralığı önerilenden daha uzun olsa bile üç dozluk seri tamamlanabilir (51).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Şekli

Bu çalışmada, 1 Ocak 2004 - 1 Temmuz 2008 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan ve Sosyal Pediatri Bilim Dalları Sağlıklı Çocuk İzlem Polikliniğine, aşılama için başvuran sağlıklı çocuklara yapılmış olan aşılamanın lokal, sistemik ve ateş yan etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada Difteri-Boğmaca-Tetanos (DBT)), Difteri-hücressel olmayan Boğmaca (asellüler)-Tetanos (DaBT), inaktif çocuk felci aşısı (IPV), oral çocuk felci aşısı (OPV), pnömokok aşısı (PV7), *Haemophilus influenza* Tip b aşısı (HİB), Hepatit A, Suçiçeği aşısı, Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (KKK), tekli Kızamık aşısı ve Rotavirüs aşısı yapılan ve yapılmayan gruplar yan etkiler açısından karşılaştırılmıştır. Ayrıca DBT, DaBT, IPV, OPV, pnömokok, HİB, rotavirüs, KKK, kızamık, suçiçeği ve hepatit A aşılarının yapıldığı aylara göre yan etkilerin sıklığı incelenmiştir. Araştırma için Dokuz Eylül Üniversitesi Gelişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan; 12.05.2010 tarih 01-İÖÇ/2010 protokol numarası ile onay alınmıştır.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

3.2.1. Araştırmanın evreni;

1 Ocak 2004 - 1 Temmuz 2008 tarihleri arasında DEÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan ve Sosyal Pediatri Bilim Dalları Sağlıklı Çocuk İzlem Polikliniğine aşı yapılması için başvuran tüm bebekler ve çocuklar çalışmaya alındı.

3.2.2. Araştırmanın örnekleme;

Çalışmaya DEÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Sağlam Çocuk ve Yenidoğan polikliniğine başvuran ve aşı yapılan, 0-18 yaş arasındaki tüm bebek ve çocuklar (1900 çocuk) cinsiyet farkı gözetmeksizin alındı. Aşı temel sağlık hizmeti olduğu için araştırmaya alınmama kriteri kullanılmadı. Çalışmaya dâhil edilme açısından herhangi bir ön koşul düzenlenmedi. Bununla birlikte; daha önceden bilinen birincil ve ikincil bağışıklık eksikliği (hematolojik ve onkolojik hastalıklar nedeniyle hastanemizde izlenmekte olan hastalar) olan bireyler çalışma dışı tutuldu.

3.3. Yöntem

Çalışmamızda, 1 Ocak 2004 -1 Temmuz 2008 tarihlerinde DEÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan ve Sosyal Pediatri Bilim Dalları Sağlıklı Çocuk İzlem Polikliniğine, aşı yapılması için başvuran tüm bebek ve çocukların kayıtları daha önceden düzenlenen “Sosyal Pediatri ve Yenidoğan Aşı İzlem Defter”indeki kayıtlarından geriye yönelik olarak incelenmiştir (bakınız ek-1).

Sağlıklı çocuk izlem polikliniğimizde, 1 Ocak 2003 tarihinden başlamak üzere, yapılmakta olan tüm çocukluk çağı aşılarının yan etkilerini izlemek için Aşı Yan Etki İzlem Defteri geliştirilmiştir. Deftere, hasta protokol numarası, hastanın adı soyadı, doğum tarihi, anne ve baba adı, hastanın iletişim bilgileri, izleyen doktor ve aşı yapan hemşirenin adı kaydedildi. Ayrıca, çocuğun doğum ağırlığı, doğum boyu, doğuştan bir hastalığı olup olmadığı, bebeğin takip tarihleri, takiplerde boy, kilo ve baş çevresi değişimleri, beslenme durumunu da içeren sosyo-demografik durum bilgileri ve öykü değişkenleri kayıt edildi.

Yapılan her aşı için ayrı ayrı aşının adı, lot numarası, aşı yapılma tarihi, aşının kaçınıcı aşı olduğu bilgileri kaydedilip, aşının kızarıklık, şişlik, ısı artışı ve abse gibi lokal yan etkileri ile ateş, havale, uzun süren ağlama atakları, ensefalopati gibi sistemik yan etkileri kaydedildi.

Aşı yan etkileri konusunda poliklinik hemşiresi bilgilendirilip, tüm ailelere aşı yapılmadan önce aşılar konusunda genel bilgi ve aşılardan lokal ve sistemik yan etkilerini içeren bilgilendirme yapıldı. Tüm hastalardan aşı yerinde görülen lokal yan etki ve sistemik yan etkileri poliklinik hemşiresine bildirmeleri istendi. İlk 5 gün içinde yan etki bildirmeyen ailelere telefon ile ulaşıp yan etkiler sorgulandı. Bu süre içinde iletişim sağlanamayan bireyler yan etkiler açısından sonraki kontrollerde sorgulanıp kayıtları tamamlandı. Verilerin incelenmesi sırasında, verem aşısı için kayıtlarında yan etkiye ulaşamadığı ve hepatit B aşısı için de ilk dozu kayıtları olmadığı için bu iki aşı verileri analiz edilmedi.

Aşı kayıt defterinden elde edilen veriler derlenip; aşı yan etkileri verileri SPSS 14.0 paket programına kaydedildi. Aşının yapıldığı aylar (1.ay, 2.ay, 4.ay, 6. ay... gibi) ve kaçınıcı aşı olduğu bilgisi sisteme girildi. Ayrıca yan etkiler, lokal (enjeksiyon yerinde ağrı, şişlik, kızarıklık, abse gibi) ve sistemik yan etkiler (huzursuzluk, iştahsızlık, kusma, döküntü ensefalopati gibi) ve ateş yan etkisi (39°C üzeri, 38°-39°C arası ve 38°C altı) olarak kaydedildi. Yan etki sayıları seyrek görüldüğünden istatistiksel

karşılaştırmalarda lokal, sistemik yan etkiler olmak üzere iki alt grup oluşturuldu. Ancak sistemik yan etkilerden olan “ateş” yan etki sıklığı diğer yan etkilerle karşılaştırıldığında daha sık olarak görüldüğünden ayrı bir alt grup olarak analiz edildi.

DBT, DaBT, IPV, OPV, pnömokok, HİB, rotavirüs, KKK, kızamık, suçiçeği, hepatit A aşılarının lokal, sistemik ve ateş yan etki sayıları hesaplandı. Çalışmada DBT (Difteri-Boğmaca-Tetanos) ile DaBT (Difteri- hücrel olmayan Boğmaca-Tetanos), IPV (inaktif çocuk felci aşısı) ile OPV (oral çocuk felci aşısı), pnömokok ile pnömokok aşısı yapılmayan, HİB (*Haemophilus influenza* Tip b aşısı) ile HİB aşısı yapılmayan, Rotavirüs ile rotavirüs aşısı yapılmayan gruplar arasında yan etki oranı açısından Ki-kare analiziyle karşılaştırma yapıldı. DBT, DaBT, IPV, OPV, pnömokok, HİB, rotavirüs, KKK, kızamık, suçiçeği, hepatit A aşılarının aylara göre yan etki sıklığı çok gözlü düzenlerde ki-kare analiziyle değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada verilerin istatistiksel çözümlemesinde SPSS 14.0 (Statistical Package for Social Sciences for Windows Version 14.0) paket programı ve Epi-Info programı kullanıldı. Yapılan aşılar ve yan etkiler arasındaki ilişki ki-kare analizi ve gerektiği durumlarda Fisher’in Kesin ki-kare testi ile değerlendirildi. Aşı yapılan aya göre yan etki sıklığının değişip değişmediği çok gözlü düzenlerde ki-kare analiziyle değerlendirildi.

4.BULGULAR

Bu çalışmada, 1900 sağlıklı çocuğa yapılan toplam 8197 doz aşının yan etkisi incelenmiş ve 273 (%3.33) doz aşıda toplam 371 yan etki saptanmıştır. Daha ayrıntılı incelendiğinde, en sık görülen yan etkilerin ateş yüksekliği (%58.49), sistemik reaksiyon (%32.71) ve lokal reaksiyon (% 17.78) olduğu görülmüştür (Tablo 5).

Yan etkilerin alt gruplarına bakıldığında enjeksiyon yerinde şişlik %13.6 ile en sık lokal yan etki, huzursuzluk %26.2 ve döküntü %3.7 oranları ile en sık saptanan sistemik yan etkilerdir. Ateş yüksekliği %58.49 oranı ile en sık saptanan yan etkidir. Aşı uygulaması sırasında izlenen diğer yan etkiler tablo 5'te verilmektedir.

Tablo 5: Yapılan aşılarla göre toplam yan etki sayıları

Yan etkiler		Sayı (%)
Lokal		66 (17.78)
	Şişlik	37 (13.6)
	Isı artışı	8 (2.9)
	Fonksiyon kaybı	-
	Şişlik ve ısı artışı	5 (1.8)
	Enjeksiyon yerinde kızarıklık	16 (5.3)
Sistemik		88 (32.71)
	Huzursuzluk	71 (26.2)
	Konvulziyon	1 (0.4)
	Döküntü	10 (3.7)
	Döküntü + huzursuzluk	1 (0.4)
	İdiosenkrazik reaksiyon	-
	Ensefalopati	-
	Ensefalopati + konvulziyon	-
	Diğer	15 (5.5)
Ateş		217 (58.49)
	37.0-38.0 °C	146 (53.5)
	38.1-39.0 °C	115 (42.1)
	>39 °C	12 (4.4)

Lokal yan etkiler: DBT aşısı uygulandığında %9.09 oranında lokal yan etki izlenirken DaBT aşısı uygulananlarda bu oran %0.85 olarak saptanmıştır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$) (Tablo 6). Pnömonokok aşısı uygulanan 1666 doz ve uygulanmayan 6531 doz aşılamada yan etki sıklığı sırasıyla %0.54 ve %2.4 bulunmuştur. Her iki oran arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.000$) (Tablo 6). Benzer şekilde *Haemophilus influenzae* tip B aşısı uygulanan 4694 çocukta 48 lokal yan etki (%1.02) izlenmiş, uygulanmayan gruba göre (%3.36) anlamlı olarak daha az olduğu saptanmıştır ($p=0.000$) (Tablo 6).

Tablo 6: Yapılan aşılarla göre lokal reaksiyon yan etki sıklığı

Aşılar	Lokal reaksiyon n (%)	X ² değeri	p değeri
DBT (n=198)	18 (9.09)	109.6	$p<0.001$
DaBT(n=4488)	38 (0.85)		
Pnömonokok (n=1666)	9 (0.54)	22.3	$p=0.000$
Pnömonokok içermeyen (n=6531)	157 (2.40)		
HİB (n=4694)	48 (1.02)	54	$p=0.000$
HİB içermeyen (n=3503)	118 (3.36)		

* Fisher'in kesin testi

Sistemik yan etkiler: DBT aşısı uygulanan çocuklarda %12.12 oranında sistemik yan etki izlenirken DaBT aşısı uygulananlarda bu oranın %1 olduğu görülmüştür ($p<0.001$) (Tablo 7). İPV aşısı uygulanan çocuklarda %1.14 oranında olan sistemik yan etkiler OPV uygulananlarda %2.31'dir ($p<0.05$) (Tablo 7). Pnömonokok aşısı uygulamalarında sistemik yan etki görülme sıklığı pnömonokok aşısı içermeyen uygulamalardan anlamlı olarak daha az bulunmuştur (sırasıyla %0.66 ve %3.03, $p=0.000$) (Tablo 7). HİB aşısı uygulanan çocuklarda ortaya çıkan sistemik yan etki sıklığı ise uygulanmayanlara göre anlamlı oranda azdır (sırasıyla yan etki sıklığı, %12.14 ve %4.33, $p=0.000$) (Tablo 7). Rotavirüs aşısı uygulanan ve uygulanmayan çocuklarda sistemik yan etki görülme sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.68$) (Tablo 7).

Tablo 7: Yapılan aşılarla göre sistemik reaksiyon yan etki sıklığı

Aşılar	Sistemik reaksiyon n (%)	X ² değeri	p değeri
DBT (n=198)	24 (12.12)	161.59	p<0.001
DaBT(n=4488)	45 (1)		
IPV (n=3404)	39 (1.14)	8.89	p<0.05
OPV (n=1295)	30 (2.31)		
Pnömonokok (n=1666)	11 (0.66)	29	p=0.000
Pnömonokok içermeyen (n=6531)	198 (3.03)		
HİB (n=4694)	57 (12.14)	78	p=0.000
HİB içermeyen (n=3503)	152 (4.33)		
Rotavirus (n=112)	3 (2.67)	3.32	p=0.68
Rotavirus içermeyen (n=8085)	206 (2.54)		

* Fisher'in kesin testi

Ateş yan etkisi: DBT aşısı uygulanan çocuklarda görülen ateş yan etkisi (%26.26) DaBT aşısı uygulananlara göre (%2.58) anlamlı olarak fazladır (p<0.001) (Tablo 8). İPV ve OPV aşısı uygulamaları arasında da ateş yüksekliği yan etkisi görülmesi açısından anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla, %1.14 ve %2.31, p< 0.05) (Tablo 8). Pnömonokok aşısı uygulanan aşılamalarda ateş yan etkisi %3.06 oranında iken, pnömonokok aşısı içermeyen uygulamalarda bu oran %7.28'dir ve aradaki fark anlamlıdır (p= 0.000). Benzer şekilde, HİB aşısı yapılan uygulamalarda ateş yan etki oranı, uygulanmayan aşılamalara göre anlamlı olarak daha azdır (sırasıyla, %3 ve %11.01, p= 0.000) (Tablo 8). Rotavirüs aşısı uygulanan ve uygulanmayan çocuklarda ateş yan etkisi görülme sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.68) (Tablo 8).

Tablo 8: Yapılan aşılarla göre ateş yüksekliği yan etki sıklığı

Aşılar	Ateş yüksekliği n (%)	X ² değeri	p değeri
DBT (n=198)	52 (26.26)	307.58	p<0.001
DaBT(n=4488)	116 (2.58)		
IPV (n=3404)	39 (1.14)	8.89	p< 0.05
OPV (n=1295)	30 (2.31)		
Pnömonokok (n=1666)	51 (3.06)	38	p= 0.000
Pnömonokok içermeyen (n=6531)	476 (7.28)		
HIB (n=4694)	141 (3)	212	p= 0.000
HIB içermeyen (n=3503)	386 (11.01)		
Rotavirus (n=112)	2 (1.78)	3.32	p=0.68
Rotavirus içermeyen (n=8085)	525 (6.49)		

Aşıların uygulanma zamanlarına göre lokal reaksiyon oranları:

Çalışmamızda 2.ayda 1231, 4. ayda 1294, 6. ayda 1324 ve 18. ayda 734 DaBT aşısı uygulanmıştır. DaBT aşısının lokal yan etki görülme sıklığı açısından bakımından 2., 4., 6. ve 18. aylarda uygulanması sırasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.030$) (Tablo 9). DBT aşısı ise, 2. ayda 93, 4. ayda 63, 6. ayda 34 ve 18. ayda 8 kez uygulanmıştır ve lokal yan etki görülme sıklığı açısından aylar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.030$) (Tablo 9). Benzer şekilde HIB aşısında da uygulandığı aylar arasında lokal yan etkiler açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.017$) (Tablo 9).

IPV ve pnömokok aşılarının uygulandığı aylar arasında lokal yan etki görülme sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 9).

Kızamık aşısı 9. ayda 356, 12. ayda 3 olmak üzere toplam 359 kez uygulanmıştır (Tablo 9). Bu aşıların 332 tanesi 9. ayda ve tek başına uygulanmıştır, diğerleri ise diğer aşılarla aynı anda yapılmıştır. Toplam uygulanmış olan kızamık aşılarının hiçbirisinde lokal bir yan etki saptanmamıştır. Kızamık-kızamıkçık-kabakulak (MMR) aşılarının 645 tanesi 12. ayda, 292 tanesi 15. ayda, 15 tanesi 18. ayda olmak üzere 952 uygulama yapılmıştır. 12. ve 15. aylarla karşılaştırıldığında 18. ayda daha fazla yan etki oranı (%6.66) saptanmıştır ($p=0.01$) (Tablo 9). Ancak diğer aşılarla beraber yapılmayan ve tek başına yapılan MMR aşıları ele alındığında 18. ayda herhangi bir yan etki görülmemiş ve aylara göre yan etki oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Su çiçeği aşısı 12. ayda 399, 15.ayda 317, 18. ayda 40 ve 24. ayda 28 tane olmak üzere toplam 784 kez uygulanmıştır. 784 aşının 413 tanesi tek başına uygulanmıştır ve yan etki profili tek aşının yan etki profili olarak değerlendirilmiştir, geri kalan 371 aşı kombine olarak uygulanmıştır. Tek başına uygulanan 413 aşidan sonra herhangi bir lokal yan etki gözlenmemiştir.

Aşıların uygulanma zamanlarına göre sistemik reaksiyon oranları:

DaBT aşısının 2. ayında %1.9, 4. ayında %0.92, 6. ayında %0.6 ve 18. ayında %0.13 sistemik yan etki saptanmıştır ve bu yan etki görülme sıklıkları arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo10). DBT aşısında ise uygulama ayları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

IPV aşısının 2. ayda %1.8, 4. ayda %0.77, 6. ayda %0.67 ve 18. ayda %0.62 sistemik yan etkisi saptanmış ve aylara göre dağılım arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0.039$) (Tablo 10). OPV aşısının ise 2. ayda %15, 4. ayda %11.11, 6. ayda %0.77 ve 18. ayda %0.17 sistemik yan etkisi gözlenmiş ve aylar arasında sistemik yan etkiler açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 10).

HIB aşısında 2. ayda %2.4, 4. ayda %1, 6. ayda %0.71 ve 18. ayda %0.27 oranında sistemik yan etki saptanmış ve 2. ayda anlamlı derecede daha fazla yan etki görülmüştür ($p<0.001$) (Tablo 10).

Pnömonokok, rotavirus, kızamık, MMR ve suçiçeği aşılarında sistemik yan etkilerinin aylara göre dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 10).

Aşıların uygulanma zamanlarına göre ateş reaksiyonu oranları:

DaBT aşısının uygulanmasını takiben yan etki olarak 2. ayında %1.7, 4. ayında %4, 6. ayında %2.7 ve 18. ayında %0.81 ateş yüksekliği saptanmıştır ve 4. ve 6. aylarda görülen oranlar istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 11). DBT aşısında ise uygulama ayları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

IPV aşısının uygulanmasını takiben yan etki olarak 2. ayda %1.64, 4. ayda %3.8, 6. ayda %3.5 ve 18. ayda %0.62 ateş yüksekliği yan etkisi saptanmıştır ve 4. ve 6. aylarda görülen oranlar istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 11). OPV aşısının yapılmasından sonra ise 2. ayda %27.1, 4. ayda %24.6, 6. ayda %2.7 ve 18. ayda %1 ateş yüksekliği saptanmış ve aylar arasında sistemik yan etkiler açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 11).

HIB aşısında 2. ayda %2.7, 4. ayda %4.19, 6. ayda %3 ve 18. ayda %0.94 ateş reaksiyonu saptanmıştır ve aylar arasında ateş reaksiyonu açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 11).

Pnömonokok, rotavirus, kızamık, MMR ve suçiçeği aşılarında ateş yan etkisinin aylara göre dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 11).

Tablo 9: Uygulanan aşların aylara göre lokal reaksiyon açısından karşılaştırılması

Aşı	Zaman (ay)								X2	p
	2 n (%)	4 n (%)	6 n (%)	9 n (%)	12 n (%)	15 n (%)	18 n (%)	24 n (%)		
DaBT	11 (0.89)	18 (1.3)	6 (0.4)	-	-	-	3 (0.4)	-	8.88	p=0.030
DBT	14 (15.05)	3 (4.76)	0	-	-	-	1 (12.5)	-	8.94	p=0.030
IPV	7 (0.5)	15 (1.16)	4 (0.5)	-	-	-	1 (0.6)	-	3.94	p=0.267
Pnömonokok	2 (0.97)	2 (0.55)	0	-	-	-	2 (1.66)	-	5.29	p=0.151
HIB	20 (1.55)	18 (1.32)	6 (0.47)	-	-	-	4 (0.54)	-	10.12	p=0.017
Kızamık (toplam*)	-	-	-	0	0	-	-	-	hesaplanamaz	
Kızamık (yalnız**)	-	-	-	0	0	-	-	-	hesaplanamaz	
MMR (toplam)	-	-	-	-	3 (0.46)	2 (0.68)	1 (6.66)	-	9.02	p=0.01
MMR (yalnız)	-	-	-	-	2 (0.47)	1 (0.41)	0	-		p=1
Suçiçeği (toplam)	-	-	-	-	1 (0.25)	1 (0.31)	0	0		p=0.95
Suçiçeği (yalnız)	-	-	-	-	0	0	0	0	hesaplanamaz	

*: toplam aşı diğer aşlarla birlikte olan uygulamaları, **:yalnız: tek başına yapılan uygulamalar için kullanılmıştır

Tablo 10: Uygulanan aşların aylara göre sistemik reaksiyon açısından karşılaştırılması

	Zaman (ay)								X2	p
	2 n (%)	4 n (%)	6 n (%)	9 n (%)	12 n (%)	15 n (%)	18 n (%)	24 n (%)		
DaBT	24 (1.9)	12 (0.92)	8 (0.6)	-	-	-	1 (0.13)	-	19.24	p<0.001
DBT	15 (16)	7 (11)	1 (2.94)	-	-	-	1 (12.5)	-	4.15	p=0.245
IPV	23 (1.8)	10 (0.77)	5 (0.67)	-	-	-	1 (0.62)	-	8.34	p=0.039
OPV	16 (15)	9 (11.11)	4 (0.77)	-	-	-	1 (0.17)	-	123.69	p<0.001
Pnömonokok	3 (1.4)	5 (1.3)	1 (0.27)	-	-	-	0	-	4.62	p=0.201
HIB	31 (2.4)	14 (1)	9 (0.71)	-	-	-	2 (0.27)	-	23.94	p<0.001
Rotavirus	2 (4.5)	0	18 (8.3)	-	-	-	-	-	3.60	p=0.165
Kızamık (toplam)	-	-	-	6 (1.8)	0	-	-	-		p=1
Kızamık (yalnız)	-	-	-	5 (1.5)	0	-	-	-	hesaplanamaz	
MMR (toplam)	-	-	-	-	4 (0.62)	5 (1.7)	0	-	2.71	p=0.25
MMR (yalnız)	-	-	-	-	3 (0.71)	5 (2)	0	-		p=0.15
Suçiçeği (toplam)	-	-	-	-	0	1 (0.49)	0	0		p=0.59
Suçiçeği (yalnız)	-	-	-	-	0	1 (0.49)	0	0		p=0.59

*: toplam aşı diğer aşlarla birlikte olan uygulamaları, **:yalnız: tek başına yapılan uygulamalar için kullanılmıştır

Tablo 11: Uygulanan aşuların aylara göre ateş reaksiyonu açısından karşılaştırılması

	Zaman (ay)								X2	p
	2 n (%)	4 n (%)	6 n (%)	9 n (%)	12 n (%)	15 n (%)	18 n (%)	24 n (%)		
DaBT	21 (1.7)	52 (4)	37 (2.7)	-	-	-	6 (0.81)	-	24.11	p<0.001
DBT	28 (30.1)	19 (30.1)	4 (11.7)	-	-	-	1 (12.5)	-	5.68	p=0.128
IPV	21 (1.64)	49 (3.8)	26 (3.5)	-	-	-	1 (0.62)	-	15.23	p<0.05
OPV	28 (27.1)	20 (24.6)	14 (2.7)	-	-	-	6 (1)	-	187.58	p<0.001
Pnömonokok	6 (2.92)	17 (4.92)	13 (3.5)	-	-	-	3 (2.5)	-	1.88	p=0.598
HIB	35 (2.7)	57 (4.19)	39 (3)	-	-	-	7 (0.94)	-	17.89	p<0.001
Rotavirus	1 (2.27)	0	1 (8.3)	-	-	-	-	-	4.01	p=0.134
Kızamık (toplam)	-	-	-	23 (0.64)	0	-	-	-		p=1
Kızamık (yalnız)	-	-	-	21 (6.3)	0	-	-	-	Hesaplanamaz	
MMR (toplam)	-	-	-	-	17 (2.6)	10 (3.4)	0	-	0.90	p=0.63
MMR (yalnız)	-	-	-	-	10 (2.3)	5 (2)	0	-	0.08	p=0.78
Suçiçeği (toplam)	-	-	-	-	3 (0.7)	5 (1.5)	0	0	1.45	p=0.48
Suçiçeği (yalnız)	-	-	-	-	0	1 (0.4)	0	0		p=0.59

*: toplam aşı diğer aşularla birlikte olan uygulamaları, **:yalnız: tek başına yapılan uygulamalar için kullanılmıştır

Hepatit A aşısı, 12. ayda 17, 15. ayda 73, 18. ayda 21 ve 24. aydan sonra da 449 olmak üzere toplam 560 kez uygulanmıştır. Tüm bu uygulamalarda lokal, sistemik veya ateş yan etkisine rastlanmamıştır (Tablo 12).

Tablo 12: Hepatit A aşısının aylara göre lokal, sistemik ve ateş yüksekliği açısından karşılaştırılması

	12. ay	15. ay	18. ay	24. aydan sonra	Toplam doz
Hepatit A aşısı (yalnız**)	0	18	0	400	418
Hepatit A aşısı (toplam*)	17	73	21	449	560
Yan etki	0	0	0	0	0

*: toplam aşı diğer aşılarla birlikte olan uygulamaları, **:yalnız: tek başına yapılan uygulamalar için kullanılmıştır

5. TARTIŞMA

Aşı uygulamaları, en etkin ve en yaygın şekilde kullanılan halk sağlığı girişimidir. Aşılama ile bazı hastalıklar yok edilmekte, bazılarının ise görülme sıklığında belirgin azalmalar olmaktadır. Aşılamadaki bu belirgin başarıların yanında; genellikle aşırı takiben görülen, çoğu hafif, yaşamı tehdit etmeyen kısa süreli yan etkiler ve çok nadir olarak yaşamı tehdit eden ciddi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir.

Çocukluk çağı aşı uygulamalarındaki temel ilke, istenmeyen aşı yan etkilerini en aza indirmek ve etkin aşılama yapabilmektir. Gerçekte yüzde yüz etkili ve yüzde yüz güvenli olan bir aşı yoktur. Aşıların kullanım oranları arttıkça aşıyla önlenabilir hastalıklar ve o hastalıkların komplikasyonlarının görülme sıklığı azalmakta, buna karşılık aşıya bağlı yan etkilerin önemi göreceli olarak artmaktadır. Ayrıca aşı tamamen sağlıklı bireylere, çoğunlukla da çocuklara yapıldığı için aşılar karşı toplumdaki risk algılaması genelde çok daha yüksek olmakta, aşılarla olan güveni sarsmakta ve yan etkilerinin üzerinde durularak tartışılmasına neden olmaktadır.

Aşı üretimindeki, teknolojik ve bilimsel gelişmeler yeni aşıları koruyucu hekimliğin kullanımına sunarken, öte yandan enjeksiyonların sayısının artmasına neden olmaktadır. “Kombine aşı= birleştirilmiş aşı uygulaması ” terimi birden çok hastalığa ya da aynı hastalığı oluşturan mikroorganizmaların farklı alt tiplerine karşı geliştirilmiş, aynı enjeksiyon ile verilebilen enjeksiyonda uygulanan aşılar için kullanılır. Birleştirilmiş aşı uygulamaları ile toplam enjeksiyon sayısı azaltılırken; aşının çocuk üzerinde yarattığı korku ve endişe de azalmakta, aşılamaya uyum artmakta, daha az enjektör kullanımı nedeniyle taşıma ve depolama masraflarını azaltmakta ve aşı kayıtlarının daha kolay tutulmasına neden olmaktadır.

Bu çalışmada 2004-2008 yılları arasındaki dönemde 1900 çocuğa yapılan toplam 8197 doz aşı uygulaması sonrası gelişen toplam 273 aşı ilişkili olay değerlendirmeye alınmıştır. Aşı uygulaması sonrası görülen en sık yan etkiler sırasıyla %58.49 ile ateş yüksekliği, %32.71 ile sistemik reaksiyonlar ve %17.78 ile lokal reaksiyondur. Tüm yan etkiler birlikte değerlendirildiğinde en sık saptanan yan etki olan ateş yüksekliğini takiben, sırasıyla huzursuzluk (%19.4), enjeksiyon yerinde şişlik (%13.6), döküntü %3.7 belirlenmiştir. Aşı yan etki çalışmalarında aşılamalar çoklu aşı olarak uygulandığından oluşan yan etkinin hangi aşıya bağlı olduğunu saptamak oldukça güçtür (52,53). Bu güçlük nedeniyle, çoğu çalışmada çoklu aşılarla ortaya çıkan yan etki o gruptaki tüm aşılarla atfedilerek istatistiksel analiz yapılmıştır. Çalışmada saptanan yan etki oranları diğer çalışmalara göre daha az sıklıkta saptanmıştır. Bir çok çalışmada toplam yan etki sayısı %5 ile % 15 arasında verilmektedir (54,55). Bunun en

önemli nedeni, yan etkilerin toplamının irdelendiği çalışmalarda “tam hücreli boğmaca aşısı” içeren aşılardan oranının yüksekliğidir. Bizim uygulamamızda tam hücreli boğmaca aşısı uygulama oranı göreceli olarak düşük olup % 4.2 düzeylerindedir. Ek olarak, sağlıklı çocuk izlem polikliniğimizde aşılama uygulaması sırasında ilk 24 saat içinde ağrı ve ateş önleme amacıyla “parasetamol” önerilmesi ve ailelerin sık görülen hafif yan etkileri önemsememeleri nedeniyle geri bildirim olarak bildirmemiş olmaları olabilir. Öte yandan, 2003 yılından itibaren sağlıklı çocuk izlem polikliniğine başvuran tüm ailelere; aşılardan yan etkilerini içeren bilgilendirme formları verilmekte olduğundan, ailelerin aşılardan istenmeyen yan etkileri konusunda yeterli bilgiye sahip olması da daha düşük yan etki profiline neden olmuş olabilir.

5.1. Difteri- Boğmaca- Tetanos ve Difteri- Hücresel Olmayan Boğmaca Tetanos

DBT aşısı uygulanan 198 çocukta %9.09 oranında lokal yan etki izlenirken DaBT aşısı uygulanan 4488 çocukta yan etki oranı %0.85 olarak saptanmıştır. (Tablo 6). DBT aşısı uygulanan 198 çocukta %12.12 oranında sistemik yan etki izlenirken DaBT aşısı uygulanan 4488 çocukta yan etki oranı %1 olarak saptanmıştır (Tablo 7). DBT aşısı uygulanan 198 çocukta %26.26 oranında ateş yan etkisi izlenirken DaBT aşısı uygulanan 4488 çocukta yan etki oranı %2.58 olarak saptanmıştır (Tablo 8). DBT aşısı sırasında DaBT aşısına göre lokal reaksiyon, sistemik reaksiyon ve ateş yüksekliği açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla yan etki saptanmıştır ve bu sonuç diğer çalışmalarla uyumludur (56,57,58). DBT ve DaBT aşılardan uygulaması sırasında ortaya çıkan yan etkiler arasında enjeksiyon yeri reaksiyonları, irritabilite, huzursuzluk, ateş yüksekliği ve döküntü vardır. Aşı sonrası hastalarda ciddi reaksiyon görülmemiştir, fakat DBT+OPV+HİB aşısı uygulanan bir hastada ateşsiz nöbet görülmüştür.

DaBT aşısı sonrası görülen yan etkiler aylara göre değerlendirildiğinde sırasıyla; lokal yan etki 2.ayda %0.89, 4.ayda %1.3, 6.ayda %0.4 ve 18.ayda %0.4, sistemik yan etki 2.ayında %1.9, 4.ayında %0.92, 6.ayında %0.6 ve 18.ayında %0.13 ve ateş yüksekliği 2.ayında %1.7, 4.ayında %4, 6.ayında %2.7 ve 18.ayında %0.81 oranında saptanmıştır. Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, ilk aşı uygulaması olan 2. ayda daha fazla sistemik yan etki ve 4. ve altıncı ayda daha fazla ateş yan etkisi izlenmiştir.

DBT aşısı uygulama sonrası; lokal yan etki en fazla ikinci ayda %15.05 oranında, sistemik yan etkiler en fazla 2. ayda %16 ve 4. ayda %11 oranında ve ateş yüksekliği en fazla 2. ayda %30.1 ve 4. ayda %30.1 oranında saptanmıştır. DaBT aşısı sonrasında gelişen yan etkiler aynı yaş grubunda DBT aşısı uygulanan diğer çocuklarla karşılaştırıldığında hem lokal reaksiyonlar (enjeksiyon yerinde eritem, endurasyon, duyarlılık) hem de sistemik yan etkiler uykusuzluk, irritabilite, anoreksi ve ateş önemli daha az oranda görüldüğü bir çok çalışmada

rapor edilmiştir (56-58). Hipotonik hiporesponsif kollaps gibi ciddi yan etkiler, 3 saatten uzun süren ağlama, 40 dereceden yüksek ateş yüksekliği hücresel olmayan boğmaca aşısının uygulanmasından sonra, daha az sıklıkta görülür. İtalya’da yapılan bir çalışmada DaBT aşısı olan grupta hipotonik hiporesponsif kollaps ve 3 saatten uzun süren ağlama DBT aşısı olan gruba göre belirgin olarak daha az saptanmıştır(57). Stokholm çalışmasında, 3 ve daha fazla saat süreyle ağlama DaBT ve DT aşılarında DBT aşısını olan gruba göre anlamlı olarak daha az oranda görülmüştür (58). Bizim çalışmamızda da benzer bulgulara rastlanmıştır. Birleşik Devletler’de aşı lisans aldıktan sonra sürveyans, DBT aşılama serisinin 4. ve 5. dozları için nöbet ve hastaneye yatış oranlarının DaBT aşısı kullanımı ile %60-%70 oranında azaldığını göstermektedir (59).

Birleşik Devletler’de lokal yan etkilerin değerlendirildiği çalışmada, uyluk bölgesinde şişme DaBT aşısının 4 dozunu alan 1025 çocuğun 20 tanesinde (%2 oranında) rapor edilmiştir (60). Reaksiyon değerlendirilen 12 DaBT aşısının 9 tanesi ile ilişkilidir. Aynı DaBT aşısının 5. dozu verilen 121 çocuğun üst ekstremitesinde şişlik rapor edilmemesine rağmen, DaBT aşı taslağının 5. dozunu alan 146 çocuğun 4 tanesinde %2.7 oranında şişme benzeri reaksiyon olmuştur. Uyluk bölgesinde şişme reaksiyonu olan çocuklar %60 oranında lokal ağrıya ve eriteme sahiptir ve şişlik, ağrı ve eritem kendiliğinden geçmiştir. Bu çalışma göstermiştir ki; ekstremitelerde şişme reaksiyonun aşırı oranda ortaya çıkması aşı içerisinde bulunan yüksek miktardaki difteri toksoidinden kaynaklanmıştır (60).

5.2. Oral Polio Virus ve İnaktif Polio Virüs

İPV aşısı uygulanan 3404 çocukta %1.14 oranında sistemik yan etki izlenirken OPV aşısı uygulanan 1295 çocukta yan etki oranları %2.31 olarak saptanmıştır ve aradaki fark anlamlıdır (Tablo7). Benzer şekilde, OPV aşısında İPV aşısına göre ateş yüksekliği yan etkisi de anlamlı derecede fazladır.

İPV aşısının uygulandığı aylara göre lokal ve sistemik yan etki profili incelendiğinde aylar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. İPV aşısının uygulandığı aylara göre ateş yüksekliği yan etkisi incelendiğinde, 4. ve 6. aylarda yapılan İPV aşısının diğer aylara göre anlamlı derecede daha fazla yan etkisi saptanmıştır.

OPV aşısının 2.ayda %15, 4.ayda %11.11, 6.ayda 0.77 ve 18.ayda %0.17 oranında sistemik yan etkisi saptanmıştır ve 2. ve 4. aylarda görülen yan etkiler diğer aylardan fazladır (Tablo 10). Benzer şekilde OPV aşısının 2.ayda %27.1, 4.ayda %24.6, 6.ayda %2.7 ve 18.ayda %1 oranında ateş yüksekliği yan etkisi saptanmıştır ve 2. ve 4. aylarda görülen yan etki oranı diğer aylardan fazladır (Tablo 11).

1990 ve 1999 yılları arasında 61 paralitik poliomyelit vakası rapor edilmiştir, bu vakaların 59 tanesi aşıya bağlıdır (61). Aşıya bağlı paralitik poliomyelit (VAPP) dağıtılan her 2.9 milyon doz OPV aşısının bir tanesinde görülmüştür. 1997-1999 geçiş politikası sırasında 13 vaka saptanmıştır ve bu vakaların tümü OPV aşısı ile ilişkilidir. Herhangi bir aşıya bağlı paralitik poliomyelit (VAPP) İPV-OPV taslağı sırasında oluşmamıştır (61).

İPV, aşılanmış kişilerde bireysel koruma sağlar. İPV'nin virüsün atılımı üzerindeki etkisi OPV'ye göre daha düşüktür ancak dikkate değer bir nokta değildir (62). İPV'nin tolerabilitesi mükemmeldir (63). İnaktif aşı olması nedeniyle, aşı içerisindeki polio virüs suşunun, vahşi polio virüs tipine dönüşme riski mevcut değildir ve bu nedenle, aşıya bağlı paralitik çocuk felci (VAPP) veya aşı kaynaklı poliovirüslerinin (VDPV) riski de bulunmamaktadır. İPV sıklıkla kombine aşılar içerisinde bulunmaktadır. Bu durumda İPV'nin dahil edilmesi ek maliyete neden olmamaktadır. 2000'den beri görülen VDPV'ye bağlı epidemiler, OPV ile aşılama devam edilmesinin, poliomyelit tam eradikasyonunu tehlikeye sokacağını göstermektedir. OPV'den kaynaklanan bu virüsler (aşı kaynaklı virüsler), humoral immün yetmezliği olan hastalar tarafından yıllarca vücut dışına atılabilecektir (iVDPV) (63). Vahşi polio virüslerinin yanı sıra, çocuk felci eradikasyonunun aynı zamanda OPV kaynaklı virüslerin eradikasyonunu da içermesi gerektiği artık bilinmektedir. OPV aşısına bağlı uzun dönem riskleri azaltmak için global sertifikasyondan sonra mümkün olduğu kadar erken dönemde, tüm dünyanın bu aşığı (OPV) kullanmaya son vermesi gerekmektedir (64).

İnaktif polio aşısı (iPV), eradikasyon sonrasında oral aşı kaynaklı virüslerin yayılmasını ve aynı zamanda immün yetmezliği olan hastalardan veya vahşi virüsün laboratuvar örneklerinden kaza ile yayılması sonucu vahşi virüslerin tekrar ortaya çıkmasını engellemede önemli bir role sahip olacaktır. Kaza sonucu veya kasıtlı olarak virüsün yeniden ortaya çıkma korkusu tümüyle ortadan kalkıncaya kadar İPV aşılanan kişide bireysel koruma sağlayacaktır. Bu nedenle, ara ülkeler İPV kullanmaya devam edecektir. Aşılanması gereken çok sayıda çocuğun bulunduğu, aşılama maliyetlerinin ve virolojik kontrolün en acil konuları oluşturduğu gelişmekte olan ülkelerde bu önemli bir problemdir (65).

Çalışmamızda aşıya bağlı paralitik poliomyelit olgusuna rastlanmamıştır, çalışmadan İPV aşısının OPV aşısına göre güvenli olduğu ve daha az yan etkiye sahip olduğu sonucu çıkarılır. Aynı zamanda OPV aşısının ikinci ve dördüncü aylarda (ilk iki dozda) uygulanması sırasında daha fazla yan etki ortaya çıktığı görülmüştür. Poliomyelit endemik olduğu, sanitasyon önlemlerinin yeterli olmadığı ülkelerde, ülkemizde olduğu gibi ikinci ve dördüncü aylarda yalnız İPV uygulanıp, daha sonraki aylarda İPV ile OPV birlikte kullanılabilir.

5.3. Pnömonokok

Pnömonokok aşısı uygulanan 1666 çocukta %0.54 oranında lokal yan etki, %0.66 oranında sistemik yan etki, %3.06 oranında ateş yan etkisi saptanmıştır. Pnömonokok aşısında ortaya çıkan lokal, sistemik ve ateş yan etki oranı diğer tüm aşılarla ortaya çıkan yan etki oranı ile karşılaştırıldığında, pnömonokok aşısında diğer tüm aşılarla göre istatistiksel olarak anlamlı daha az yan etki saptanmıştır (Tablo 6,7,8).

Pnömonokok aşısının 2. ayda %0.97, 4. ayda 0.55, 18. ayda %1.66 oranında lokal yan etkisi saptanıp, 6.ayda herhangi bir yan etki saptanmamıştır, aylar arasında da anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 9). Pnömonokok aşısının 2. Ayda %1.4, 4. ayda %1.3, 6.ayda %0.27 oranında sistematik yan etki saptanıp, 18. ayda herhangi sistematik yan etki saptanmamıştır, aylar arasında da anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 10). Pnömonokok aşısının 2. ayda %2.92, 4. ayda %4.92, 6.ayda %3.5, 18. ayda %2.5 oranında ateş yan etkisi saptanmıştır, aylar arasında da anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 11). Çalışmamızda pnömonokok aşısı sonrası konvülziyon görülmemiştir. Aynı zamanda aşı sonrası ciddi yan etki görülmemiştir.

Amerika’da 7-valanlı pnömonokok aşısı lisans aldıktan sonra aşı yan etki denetleme kurulu tarafından 2 yıl boyunca yapılan 31.5 milyon doz pnömonokok aşısının yan etkileri değerlendirilmiştir (66). Aşı yan etki rapor sistemi (Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS)) tarafından pnömonokok aşısının uygulanmasını takiben 100000 dozda 13.2 oranında toplam 4154 yan etki rapor edilmiştir (66). En sık rapor edilen bulgu ve semptomlar ateş yüksekliği, enjeksiyon yeri reaksiyonları, huzursuzluk, döküntü ve ürtikerdir. Ciddi ve önemli yan etkiler rapor edilen yan etkilerin %14.6’sında saptanmıştır. Bu yan etkiler arasında 117 ölüm ve 34 ağır geçirilen pnömonokok enefeksiyonu vardır. İmmun aracılıklı olaylar rapor edilen yan etkilerin %31.3’dür. Anaflaktik ve anaflaktoid reaksiyonu gelişen 14 çocuk yaşamıştır. 14 çocuk ve serum hastalığı olan 6 çocukta aşıya bağlı trombositopeni gelişmiştir. Rapor edilen yan etkilerin %38’inde nörolojik semptomlar vardır. 393 çocukta konvülziyon ve bu çocukların 94 tanesinde de febril nöbet gelişmiştir (66).

2007 yılında Kore’de yapılan bir çalışmada 7-valanlı pnömonokok aşısı sonrası ortaya çıkan yan etkiler değerlendirilmiş, 37 yan etki saptanmış ancak bu yan etkilerin 30 tanesinin aşı ile ilişkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Aşı sonrası lokal reaksiyon ise %8.8 ve %23.8 oranında saptanmıştır (67). Lokal reaksiyonlar için herhangi bir medikal tedavi gerekmemiştir. Lokal reaksiyonların sıklığı ve ciddiyeti tekrar edilen aşı dozları ile artmamıştır. Aşı sonrası en yaygın semptom ve bulgular irritabilite (%30.2-54.4), uykusuzluk (%22.7-24.9), anoreksi (%11.8-17.6), ishal (%4.1-6.2), kusma (%1.2-6.2) ve 38 dereceden yüksek ateş (%2.9-6.1)

olarak rapor edilmiştir. Sadece 3 infantta aşı sonrası ilk 2 günde 39 dereceyi aşan ateş yüksekliği görülmüş, aşının uygulandığı 11 infantta ciddi yan etki görülmüş, fakat saptanan bu yan etkilerin pnömokok aşısı ile ilişkisi olmadığı düşünülmüştür (67).

Çalışmamızda 7-valanlı pnömokok aşısı sonrası önemli derecede ciddi yan etkiler saptanmamıştır ve aşının güvenli ve tolere edilebilir olduğu sonucuna varılmıştır.

5.4. İnvazif Hemofilus İnfluenza Tip B

Hemofilus influenza tip B aşısı uygulanan 4694 çocukta %1.02 oranında lokal yan etki, %12.14 oranında sistemik yan etki, %3 oranında ateş yan etkisi izlenmiştir (Tablo 6,7,8). Tüm yan etkiler değerlendirildiğinde, Hib aşısında diğer tüm aşılarla göre anlamlı otanda daha az yan etki saptanmıştır (Tablo 6,7,8). Çalışmamızda Hib aşısı sonrası ortaya çıkan yan etkiler klinik çalışmalarda saptanan yan etkilerle benzerdir (68-73). Ortaya çıkan yan etkiler arasında ısı artışı ve şişlik gibi enjeksiyon yeri reaksiyonları, ateş yüksekliği, huzursuzluk, irritabilite, döküntü ve ürtikerdir. Çalışmamızda DBT+OPV+HİB aşısı sonrası bir konvülziyon saptanmıştır.

Hib aşısında 2. ayda %1.55, 4. ayda %1.32, 6. ayda %0.47, 18. ayda %0.54 oranında lokal yan etki saptanmıştır ve aylar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 9). Hib aşısında 2. ayda %2.4, 4.ayda %1, 6.ayda %0.71, 18.ayda %0.27 oranında sistemik yan etki saptanmıştır ve 2. ayda yapılan Hib aşısının anlamlı derecede daha fazla sistemik reaksiyona neden olduğu görülmüştür (Tablo 10). Hib aşısında 2. ayda %2.7, 4.ayda %4.19, 6.ayda %3, 18.ayda %0.94 oranında ateş yan etkisi saptanmıştır ve 4. ayda yapılan Hib aşısı anlamlı derecede daha fazla ateş yan etkisine sahip olduğu görülmüştür (Tablo 11).

Hemofilus influenza tip B aşısının hemen hemen tüm yan etkilerinin geçici ve hafif olduğu rapor edilmiştir (68-73). En önemli rapor edilen yan etkiler ateş öyküsü, aşırı ağlama, iştahsızlık, lokal reaksiyonlar ve irritabilitedir. Yukarıda belirtilen yan etkiler kontrol grupları ve kombine aşılar ile karşılaştırıldığında aynı sıklıktadır (68-73). Aşının tekrar dozları ile yan etki sıklığı azalır. Sadece bir çalışmada geçici hipotonik-cevapsızlık epizodu saptanmıştır (68). 3 çalışmada rapor edilen nöbet sıklığı 1000 çocukta 3'tür (68-71). Genel olarak ciddi yan etkiler nadirdir.

Kore'de Neisseria meningitis dış membran proteini ile konjuge ile tetanos toksoidi ile konjuge Hib aşısının karşılaştırdığı çalışmada, her iki aşının güvenli ve tolere edilir olduğu bulunmuştur (74). Aynı zamanda iki aşıda ciddi reaksiyon olmamış ve lokal reaksiyonlar açısından 30 mm'den büyük şişlik ve kızarıklık insidansı düşük saptanmıştır. Neisseria meningitis dış membran proteini ile konjuge Hib aşısında şişlik ve kızarıklık gibi lokal reaksiyon insidansı tetanos toksoidi ile konjuge Hib aşısına göre daha fazladır. Bununla birlikte

iki aşı arasında diğer lokal ve sistemik reaksiyonlar açısından önemli farklılık bulunmamaktadır. Her iki aşıda tüm dozlar için 39 dereceden yüksek ateş insidansı %0-1.1 saptanmıştır. Her iki grupta tekrarlayan dozlarda ortaya çıkan semptom ve bulguların insidansı artmamıştır. İlave olarak ateş, irritabilite, uykuda güçlük ve iştahsızlık gibi semptomların insidansı ardışık dozlarda artmadığı rapor edilmiştir (74).

Çalışmamızda Hemofilus influenza tip b aşısı sonrası önemli derecede ciddi yan etkiler saptanmamıştır ve aşının güvenli ve tolere edilebilir sonucu çıkarılmıştır.

5.5 Rotavirus

Rotavirüs aşısı uygulanan 112 doz aşıda sistemik yan etki yüzdesi %2.67 saptanırken, ateş yan etki yüzdesi %1.78 saptanmıştır. Rotavirüs aşısı diğer aşılarla sistemik yan etki ve ateş yüksekliği açısından karşılaştırıldığında, rotavirüs aşısının daha az yan etkisinin olduğu görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 7,8).

Uygulanan 112 doz rotavirus aşısının 2.ayda %4.5, 6.ayda %8.3 oranında sistemik yan etkisi saptanmıştır, 4.ayda yan etkisi saptanmamıştır (Tablo 10). Rotavirüs aşısının aylara göre ortaya çıkan sistemik yan etkisi değerlendirildiğinde, rotavirüs aşısının uygulandığı aylar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 10). Rotavirüs aşısının 2.ayda %2.27 ve 6.ayda %8.3 yüzdesinde olmak üzere 2 ateş yüksekliği yan etkisi saptanmıştır. Rotavirüs aşısının aylara göre ateş yan etkisi karşılaştırıldığında, aylar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo11).

Çalışmamızda, RV1 (Rotarix) ve RV5 (RotaTeg) aşıları iyi tolere edilmiş ve tek başına uygulandıklarında düşük reaksiyon görülmüştür. Rotavirus aşıları diğer rutin çocukluk çağı aşıları ile birlikte uygulandıklarında, klinik olarak reaksiyonlarda önemli artışa neden olmamaktadırlar (75,76). Tüm aşıların ateş, kusma, ishal ve irritabilite insidansı klinik çalışmalarda ölçülmüştür. RV5 aşısı için, ateş veya yüksek ateş ve irritabilite veya ciddi irritabilite insidansında plasebo grubuna karşı önemli farklılık izlenmemiştir. İshal ve kusma insidansında %3'lük artış RV5 aşısında izlenmiştir, fakat bu semptomlar hafiftir ve tedavi gerektirmemektedir (77). Aşı uygulanmasından sonra oluşan 14 gün içerisinde RV1 aşısının, ishal, ateş veya ciddi ateş, kusma veya ciddi kusma, irritabilite ve ciddi irritabilite insidansı açısından plasebo grubuna göre farkı yoktur (78). Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında, aşı uygulandıktan sonra oluşan ölüm ve diğer ciddi yan etki açısından istatistiksel önemli risk artışı yoktur.

Çalışmamızda rotavirüs aşısının güvenli olduğu sonucu çıkarılmıştır. 2006 yılında, Avrupa'da EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Tıbbi Ürünlerin

Değerlendirilmesi için Avrupa Kurumu) tarafından Rotarix'e ve Rotateq'e lisans verilmiştir. Günümüzde, bu iki yeni rotavirus aşısı birçok ülkede lisans alarak kullanıma girmiştir. ABD, Venezüella, Brezilya, Panama, Meksika ve Avusturya gibi ülkelerde rutin aşı takvimine dahil edilmiştir. Rotavirüs aşılması aşılamaya ile çocuk başına 42 USD, aşı dozu başına 10 USD kazanç sağlanacaktır (79). Rotavirüs hastalığının medikal maliyeti yanında indirekt maliyeti (anne babanın iş gücü kaybı vs) düşünüldüğünde aşının maliyet-etkin olduğu açık olarak görülmektedir. Kitle aşılması yapılan Güney Amerika ülkeleri'nde maliyet-etkinlik çalışmaları, aşının maliyet-etkin olduğunu göstermiştir (80).

5.6. Kızamık kızamıkçık kabakulak aşısı

Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen iki doz KKK aşısı ile bu hastalıkların yok edilmesini hedeflemiştir. Bu amaçla ilk dozu 12-18 aylıkken, ikinci dozu 4-6 yaşında önerilir. Ancak ülkemizde 2. dozun ilköğretim 1. sınıfta yapılması önerilmektedir. Daha önce ikinci dozu yapılmamış çocuklara 11-12 yaşında ikinci doz yapılmalıdır. ABD'de sağlık ile ilgili ekonomik analizler, KKK iki doz aşılamaya programının sağlık harcamaları açısından 3.5 milyar dolar doğrudan kazanç ve toplumsal ikincil koruma ve diğer kazanımlar dikkate alındığında 7.6 milyar dolar tasarruf ettiğini göstermektedir (81).

KKK aşısının tekli uygulandığı çocuk grubunda yaştan bağımsız olarak ciddi bir lokal yan etki izlenmemiştir. Çoklu aşı olarak uygulanan aşıları içeren tüm KKK aşılarının yan etkileri incelendiğinde, lokal yan etki bakımından 18. ayda istatistiksel olarak daha fazla yan etki olduğu saptanmıştır. Bu bulgunun diğer aşılarından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bulgularımızdan, KKK aşıları bir bütün olarak değerlendirildiğinde ateş dışında ciddi bir yan etkiye sahip olmadığı söylenebilir. Bu çalışmada KKK aşısının ilk 5-10 gün içinde oluşan yan etkileri ağırlıklı olarak araştırıldığından daha geç dönemde ortaya çıkan ve daha seyrek olarak görülen trombositopeni ve sinirsel tip sağırılık hakkında ayrıntılı bilgiye ulaşılamamıştır. Bu yan etkiler oldukça seyrek görülmektedir. Ancak bizim bir olgumuzda KKK aşısı sonrası 10-14 gün sonra bir akut parotit olgusu görülmüştür.

Bizim çalışmamıza benzer olarak, KKK aşısının yan etkilerinin incelendiği bir çalışmada, 2 yaş altında ateş, ishal, döküntü gibi yan etkilere anlamlı derecede rastlanmamıştır (82). Bu yan etkilerin ortalama başlangıç süresi aşıdan sonraki 5-10 gün içerisinde ve ortalama semptom süresi 2 ve 5 gündür. 1986 yılında yapılan bir çalışmada ise KKK aşısından sonra rinit, öksürük, hapsırma, ateş, bulantı ve kusma şeklinde yan etkilere rastlanmamıştır (83).

581'i ikiz, 1162 çocuğa KKK aşısı uygulanıp yan etki değerlendirildiği diğer bir çalışmada, ikizlerden biri rastgele seçilip KKK aşısı ve diğerine plasebo uygulanmış, yan etkiler

incelendiğinde ilk 21 günde en sık ateş olmak üzere, solunum yolu ile ilgili semptomlar, bulantı, kusma, ishal, döküntü, atralji, konjuktivit, tremor, yatakta yatacak düzeyde halsizlik ve yorgunluk, iritabilite, uyku hali olmak üzere yan etkiler görülmüş; lokal yan etkiler açısından plasebo ve aşı grubu arasında fark gösterilememiştir (84).

KKK aşılarının yan etkilerini değerlendiren iki çalışmada ateş yüksekliği, döküntü, lenfadenopati, grip, rinit, öksürük, lokal semptomların ve eklem ağrısı semptomlarının insidansının plasebo grubu ile karşılaştırıldığında fark olmadığı saptanmıştır (85,86). KKK aşısı ile yalnız kızamıkçık aşısı (87-89), yalnız kabakulak (87) ve yalnız kızamık (87-90) arasındaki farkı değerlendiren çalışmalarda ateş, döküntü, öksürük, lenfadenopati, atralji, miyalji ve anoreksi gibi yan etkilerin sıklığı açısından fark olmadığı saptanmıştır. Bu çalışma verileri birlikte değerlendirildiğinde veriler bizim verilerimizle oldukça benzerdir.

Singapur'da 150 çocuğa KKK aşısı yapılmıştır ve aşı sonrası ilk dört günde lokal ve genel semptomlar, aşı sonrası 43 günde ateş, parotis ve tükrük bezi şişmeleri ve menenjit bulguları değerlendirilmiş; enjeksiyon yerinde kızarıklık %8.7, ağrı %7.2, şişme %3.6 olarak ateş % 42.8, eklem ağrısı %7.2, iritabilite %8, iştahsızlık %7.2 oranında görülmüştür (91). Bu çalışmada görülen lokal ve sistemik yan etkilerin daha sık rastlanması aşı uygulama teknikleri ya da aşı suşuna bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda işitme kaybı trombositopeni ve purpura gibi daha ciddi yan etkiler izlenmemiştir. Birçok çalışmada seyrek olarak işitme kaybı, trombositopeni ve trombositopenik purpura, aseptik menenjit, eklem ağrısı, sensorinöral işitme kaybı, konvülziyon, ensefalopati, otizm ve Crohn hastalığı gibi bir çok hastalığa neden olabileceği ileri sürülmektedir (92-97). Ancak günümüzde, kızamık içeren aşıların otizme ilişkisi kesinlikle kabul edilmemektedir. ABD'de 1990-2003 yılları arasında yapılan aşıların yan etkilerinin değerlendirildiği, toplum tabanlı bir çalışmada, kızamık ve kabakulak aşılarının idiyopatik işitme kaybı olduğu 58 vaka tanımlanmıştır (97). Bizim çalışmamızda KKK aşısının, sistemik ve ateş yan etkileri nadir görülmüştür ve ciddi yan etkisi izlenmemiştir.

5.7.Kızamık

Sağlık Bakanlığının aşılama şemasına göre, ülkemizde 2006 yılına kadar, tekli kızamık aşısı 9. ayda yapılırdı. Bu çalışma 2004-2008 yılında yapılan aşıları içerdiği için 2006 yılına kadar 9. ayda yapılan kızamık aşılarının lokal, sistemik ve ateş yan etkileri değerlendirilmiştir. Tekli kızamık aşısı yapılan 359 aşıda herhangi lokal bir yan etki saptanmamış, %3.2 çocukta kızamık benzeri döküntü ya da huzursuzluk gibi sistemik yan etki ve %6.4 ateş yan etkisi saptanmamıştır.

Kızamık aşılması sonrası oluşan yan etkiler genellikle hafif ve geçici yan etkilerdir (98,99). Enjeksiyon yerinde hafif ağrı ve gerginlik 24 saatte oluşur, bunu bazen hafif ateş ve lenfadenopati takip eder. Aşılamadan sonraki 7-12 günde, ortalama hastaların %5'inde 1-2 gün süren en az 39.4 dereceye varan ateş yüksekliği olur. Ateş bazen febril nöbetleri tetikler (yaklaşık 1/1000). Geçici döküntü %2 oranında oluşur, aşılanan insanlarda aşuya bağlı ortalama 1/30000 oranında trombositopenik purpura olur (100,101). Kızamık aşısını içeren aşılamalardan sonra, yan etkiler anaflaktik reaksiyonlar dışında daha az olasılıkla olur. Neomisin veya jelatin ve sorbitol gibi stabilize edici maddeleri içeren aşı komponentlerine bağlı alerjik reaksiyonlar aşılamayı takiben oluşur. Anaflaktik reaksiyonlar nadirdir, aşı uygulanan çocuklardaki oranı 1/100000 oranındadır (102).

Farklı ülkelerde yapılan çalışmalar sürekli olan nörolojik hastalık riskinin olmadığını ve kızamık aşısını içeren aşılama sonrası Gullain-Barre sendromu insidansının artmadığını göstermektedir. Aynı zamanda kızamık aşısının inflamatuvar bağırsak hastalığı ve otizm için risk olabileceği ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır (98).

Bizim çalışmamızda kızamık aşısının lokal, sistemik ve ateş yan etkileri hafif, geçici ve az sayıdadır. Çalışmamızda kızamık aşısının ciddi yan etkisi görülmemiştir, bunun sonucu olarak çalışmamızdan kızamık aşısının güvenli ve tolere edilebilir bir aşı olduğu sonucu çıkarılmıştır.

5.8. Su Çiçeği

Su çiçeği aşısı 12.aydan sonra önerilen canlı virüs aşısıdır. Su çiçeği aşısının kullanılması ile su çiçeği ile ilişkili hastalık, ölüm ve sağlık bakım harcamalarında önemli azalmalarla sonuçlanmıştır (103-105).

Su çiçeği aşısının uygulandığı 784 çocukta 12. ayda %0.25, 15.ayda %0.31 oranında lokal yan etki görülmüştür (Tablo 9). Uygulanan 784 aşıda 15.ayda %0.49 oranında sistemik yan etki saptanmıştır. Su çiçeği aşısının 12. ayda %0.7, 15.ayda %1.5 oranında ateş yan etkisi görülmüştür, 18. ve 24. aylarda ateş yan etkisi görülmemiştir. 784 aşının 413 tanesi tek başına uygulanmıştır ve yan etki profili bir aşının yan etki profili olarak değerlendirilmiştir, geri kalan 371 aşı kombine olarak uygulanmıştır. 413 aşının yan etki profili incelendiğinde; 15. ayda %0.4 ateş ve %0.49 sistemik yan etki görülmüştür. 412 suçiçeği (tek aşı) aşının herhangi birinde lokal, ateş ve sistemik yan etki görülmemiştir.

Suçiçeği aşısı güvenlidir, reaksiyonlar genellikle hafiftir ve ortalama %5-%35 arasındadır. Aşılanmış kişilerin ortalama %20'sinde ağrı, kızarıklık ve şişme gibi küçük enjeksiyon reaksiyonları görülmektedir (106-108). Aşılanmış çocukların %3-%5'de jeneralize

su çiçeği benzeri döküntü gelişir. Bu döküntüler veziküler döküntüden ziyade makülopapüler döküntüyü içerecek şekilde 2 veya 5 lezyonu içerir ve bu lezyonlar aşılamaadan sonra 5-26 günde oluşur. Aşıdan sonra ik iki haftada görülen pek çok döküntü vahşi suçiçeği aşısına aittir (106-110). Bizim çalışmamızda görülen döküntü ve lokal reaksiyonlar az önce verilen oranlardan daha azdır. Sağlıklı aşılanmış çocukların %15'inde aşılamaadan sonra, 1-42 gün içerisinde 38.9 dereceden daha yüksek ateş görülmektedir (111,112). Plasebo alan çocuklarda da ateş yan etkisi aynı oranda görüldüğü için dikkate alınmamaktadır (111). Amerika'da 1995-2005 yılları arasında 48 milyon doz suçiçeği aşısı yapılmış ve bu aşılarından 25306 yan etki rapor edilmiştir (113). Bu yan etkilerin %5'i ciddi yan etki olarak sınıflandırılmıştır. Amerika'da 1995-2005 yılları arasında yapılan yan etki profilinden aşının güvenliği olduğu sonucu çıkarılmıştır (113). Menenjit suçiçeği aşısının bozduğu hücresel immünite sonucunda ve varicella zoster virüsünün reaktivasyonu ile oluşan nadir yan etkidir (114). Bizim çalışmamızda menenjit ve nörolojik komplikasyonlar görülmemiştir. Ayrıca çalışmamızda konvülsiyon, selülit, orta kulak iltihabı, ishal, bulantı, kusma, farenjit (115-118), eritema multiforme, steven Johnson sendromu, anafaksi (117,118), alerjik reaksiyonlar (119,120) gibi yan etkiler görülmemiştir. Literatürde varicella aşılamaasından sonra ornitin transkarbamoylaz eksikliğine bağlı hiperamonyemi oluşur ve ensefalopati tablosuna neden olur (121,122). Bizim hasta grubumuzda ensefalopati görülmemiştir.

Bizim çalışmamızdaki hastalar 6 ay boyunca izlenmiştir. EBV, CMV, VZV, HSV, adenovirüs ve parvovirüs B19 gibi virüs enfeksiyonların sonrasında sekonder hemofagositik lenfositosis bildirilmiştir (123-125). Bizim çalışmamızda hastalar 6 aydan uzun süre takip edilmediği için bu hastalıklara ait etkisi olup olmadığına ait veri elde edilememiştir.

5.9. Hepatit A

Hepatit A aşısı daha önceden 2 yaş üzeri çocuklar için önerilirken, 2004 yılında sonra aşı uygulama yaşı bir 12 ay sonrasına çekilmiştir (126). Çalışmamızda hepatit A aşısı 111 çocukta 12-23 ay arası, 449 çocukta 24.aydan sonra olmak üzere toplam 560 doz olarak uygulanmıştır. Hepatit A aşısının 418 tanesi tek başına uygulanmış ve yan etkiler değerlendirildiğinde; lokal, sistemik ve ateş yan etkisine rastlanmamıştır. Hepatit A aşısının yan etkileri yaygın değildir ya da varsa oldukça hafiftir. %10-15 oranında saptanan en önemli yan etkiler enjeksiyon yerinde ağrı, kızarıklık ve şişliktir (127). Hepatit A aşısı ile ilgili ciddi yan etkiler rapor edilmemiştir (127). Kuzey Kaliforniya'da hepatit A aşılamaasından sonra aşılananlar 18 ay izlendi. 15000 tanesi 18 yaşından küçük olmak üzere 49000 hepatit A aşısı uygulandı ve ciddi yan etkisi görülmedi (128).

Hindistan’da yapılan çok merkezli bir çalışmada da 505 çocuğa canlı zayıflatılmış hepatit A aşısı uygulanmış ve çocukların serum bilirubin, karaciğer fonksiyon testlerinde 6 haftalık takip sonrası yükselme olmadığı ve sadece enjeksiyon yerinde hafif şişlik ve kızarıklık dışında önemli lokal ve sistemik reaksiyon saptanmadı rapor edilmiştir (129). Belçika’da 1-16 yaş arasında hepatit A aşısının etkinliği ile ilgili yapılan çalışmada hepatit A aşısının ciddi bir yan etkisinin olmadığı saptanmamıştır (130). Bizim çalışmamızda da hepatit A aşısının lokal ya da sistemik bir yan etkisi saptanmamıştır.

Tüm dünyada 5 yaş altında yaklaşık 9 milyon çocuk ölümü olmakta bunun da yaklaşık 2 milyonu, aşıya erişimim az olması nedeniyle akışı ile korunabilir hastalıklar nedeniyle gerçekleşmektedir. Enfeksiyon hastalıklarının herhangi bir coğrafi ya da siyasi sınır tanımaması ve hızla küreselleşen dünya düzeni nedeniyle ülkeler arasında hızla yayılma nedeniyle, aşı ile koruma kalıcı, güvenli bir yöntem olarak gün geçtikçe daha da artan oranlarda kullanılmaktadır. Ancak, bazen aşı yan etkileri aşı politikalarına olumsuz etkilemekte ve anne babalar yan etkiler nedeni ile çocuklarını aşılatmaktan kaçınmaktadırlar.

Bu çalışma sonuçları birlikte değerlendirildiğinde aşılarda yaygın kullanımlarına karşın ciddi yan etkileri oldukça az ve güvenle kullanılacak sağlıklı koruma önlemleri içinde yer alabileceği tekrar teyit edilmiş ve özellikle son dönemde uygulamaya giren bir çok yeni aşı olmasına karşın; aşılarda sonucu oluşan yan etki sıklığının artmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda ayrıca, aşılara bağlı yan etki ve kontrendikasyonların bilinmesi ve önlem alınması ile ciddi yan etki sıklığının azaltılabileceği ve böylece aşıya devam oranının artırılabilmesi vurgulanmaya sonucuna da ulaşılmıştır.

Sonuç olarak aşı yan etkilerinin incelenmesi, yeni aşı programlarının geliştirilebilmesi ve desteklenmesi için oldukça önemlidir. Aşı yan etkilerinin iyi bilinmesi ve yan etki bildirim sistemi (surveyans) kullanılması çok önemli olup, sonuçta aşı güvenliğinin izlenmesi ve aşılara karşı olan güvenin azalmaması ve aşı programına devamsızlıkla en aza inmesine neden olacak ve aşı ile önlenabilir hastalıklarda olan ölümlerin azalmasına önemli katkılar sağlayacaktır.

6. SONUC

1. Çalışmamızda aşı sonrası anaflaksi, ensefalopati ve ciddi reaksiyon görülmemiştir.
2. DBT aşısı sonrası ortaya çıkan lokal, sistemik ve ateş yan etkileri DaBT aşısına oranla daha fazladır.
3. OPV aşısı sonrası ortaya çıkan lokal, sistemik ve ateş yan etkisi IPV aşısına oranla daha fazladır. OPV aşısı sonrası herhangi bir çocukta ve ailesinde paralitik poliomyelit bildirilmemiştir.
4. Pnömonokok, HİB ve rotavirüs aşılarının diğer çocukluk çağı aşıları ile karşılaştırıldığında daha az yan etkisi olduğu bulunmuştur.
5. Sistemik yan etki ve ateş yüksekliği açısından 2. ve 4. aylarda uygulanan DaBT aşısının diğer aylara göre daha fazla yan etkisi saptanmıştır.
6. Lokal, sistemik ve ateş yan etkisi açısından 2. ayda uygulanan DBT aşısının diğer aylara göre daha fazla yan etkisi saptanmıştır.
7. Ateş yüksekliği açısından 4. ve 6. ayda uygulanan IPV aşısının diğer aylara göre daha fazla yan etkisi saptanmıştır.
8. Ateş yüksekliği açısından 2. ve 4. aylarda uygulanan OPV aşısının diğer aylara göre daha fazla yan etkisi saptanmıştır.
9. Çalışmamızda kızamık, kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) ve suçiçeği aşısının lokal, sistemik ve ateş yüksekliği açısından yan etki oranı farkı yoktur.
10. Kızamık, kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK), suçiçeği ve hepatit A aşısı uygulaması sonrası diğer çalışmalara oranla daha az yan etki görülmüştür ve ciddi reaksiyon ortaya çıkmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. T.C.Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü B100TSH0110000 sayılı Aşı Sonrası İstenmeyen Etkiler (ASİE) Genelgesi (13.03.2009/7943 tarihinde yayınlanmıştır.)
2. Tezcan S, Yiğit EK. Aşılama ve çocuk sağlığı. <http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2003/data/turkce/bolum11.pdf>
3. Abramsom JS, Pickering LK: Us İmmunization Policy. JAMA 2002;287;505-509.
4. Ada G: Vaccines and vaccination. ;N *Engl J Med* 2001;345:1042-1053.
5. Atkinson WL, Pickering LK. Watson JC. eta 1: General immunization practices. In Plotkin SA, Orenstein WA (editors): *Vaccines*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, in press.
6. Centers for Disease Control and Prevention: General recommendations on immunizations: Recommendations of the Advisory Committee on İmmunization Practices and the American Academy of Family Physicians. *MMWR* 2002;51 (RR-2):1-35.
7. Centers for Disease Control and Prevention: *Health Information for International Travel 2001,2002*. Atlanta; US Department of Health and Human Services. Public Health Service, 2001.
8. Perer G: Childhood immunizations. *N Engl J Med* 1992;327:1794-1800.
9. Pickering L(editors): 2003 *Red Book: Report of the Committee on İnfectious Diseases*, 26th ed. Grove Village. II. American Academy of Pediatrics (in press).
10. Plotkin SA, Orenstein WA (editors): *Vaccines*, 4th ed. Philadlphia, WB Saunders, in press.
11. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, Elvin L, Ensor KM, Hackell J, Siber G, Malinoski F, Madore D, Chang I, Kohberger R, Watson W, Austrian R, Edwards K. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(3):187-195.
12. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, Takala A, Käyhty H, Karma P, Kohberger R, Siber G, Mäkelä PH; Finnish Otitis Media Study Group. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media.N *Engl J Med* 2001;344(6):403-409.
13. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. *Clin Infect Dis*. 2000;30(1):100-121.

14. Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang I, Lewis N, Fireman B, Hackell J, Paradiso PR, Siber G, Kohberger R, Madore DV, Malinowski FJ, Kimura A, Le C, Landaw I, Aguilar J, Hansen J. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(9):757-763.
15. Scheifele DW, Dobson S, Kallos A, Bjornson G, Ochnio JJ. Comparative safety of tetanus-diphtheria toxoids booster immunization in students in Grades 6 and 9. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 ;17(12):1121-1126.
16. Barbour ML. Conjugate vaccines and the carriage of *Haemophilus influenzae* type b. *Emerg Infect Dis*. 1996;2(3):176-182.
17. Bisgard KM, Kao A, Leake J, Strebel PM, Perkins BA, Wharton M. *Haemophilus influenzae* invasive disease in the United States, 1994-1995: near disappearance of a vaccine-preventable childhood disease. *Emerg Infect Dis*. 1998 ;4(2):229-237.
18. Daum RS, Granoff DM: Lessons from the evaluation of the immunogenicity. In Ellis RW, Granoff DM (editors): *Development and Clinical Uses of Haemophilus b Conjugate Vaccines*. New York, Mercel Dekker, 1994.
19. Saad Kharabsheh, Haidar Al-Otoun, John Clements, Adnan Abbas, Najwa Khuri-Bulos, Adel Belbesi, Taky Gaafar, Nora Dellepiane. Mass psychogenic illness following tetanus diphtheria toxoid vaccination in Jordan. *Bull World Health Organ*. 2001;79(8):764-770.
20. Acellular pertussis vaccine: recommendations for use as the initial series in infants and children. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics*. 1997;99(2):282-288
21. Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1997 Mar 28;46(RR-7):1-25. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46(30):706.
22. Margaret B. Rennels, Maria A. Deloria, Michael E. Pichichero, Genevieve A. Losonsky, Janet A. Englund, Bruce D. Meade, Edwin L. Anderson, Mark C. Steinhoff, Kathryn M. Edwards. Extensive Swelling After Booster Doses of Acellular Pertussis-Tetanus-Diphtheria Vaccines. *Pediatrics*. 2000;105(1):e12.
23. Centers for Disease Control and prevention: Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk population: Recommendations of the Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44(RR-11):19-34

24. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, Mosteller F. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA*. 1994;271(9):698-702.
25. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases: American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Age for routine administration of the second dose of measles-mumps-rubella vaccine. *Pediatrics*. 1998;101(1 Pt 1):129-133.
26. Gustafson TL, Lievens AW, Brunell PA, Moellenberg RG, BATTERY CM, Schulster LM. Measles outbreak in a fully immunized secondary-school population. *N Engl J Med*. 1987;316(13):771-774.
27. Mathias RG, Meekison WG, Arcand TA, Schechter MT. The role of secondary vaccine failures in measles outbreaks. *Am J Public Health*. 1989 ;79(4):475-478.
28. McLaughlin M, Thomas P, Onorato I, Rubinstein A, Oleske J, Nicholas S, Krasinski K, Guigli P, Orenstein W. Live virus vaccines in human immunodeficiency virus-infected children: a retrospective survey. *Pediatrics*. 1988 ;82(2):229-233.
29. Modlin JF, Jabbour JT, Witte JJ, Halsey NA. Epidemiologic studies of measles, measles vaccine, and subacute sclerosing panencephalitis. *Pediatrics*. 1977;59(4):505-512.
30. Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA, Reef S, Phillips L. 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 Recomm Rep*. 1998 22;47(RR-8):1-57.
31. Quast U, Hennessen W, Widmark RM Vaccine induced mumps-like diseases. *Dev Biol Stand*. 1979;43:269-272.
32. Poliomyelitis prevention: revised recommendations for use of inactivated and live oral poliovirus vaccines. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics*. 1999 ;103(1):171-172.
33. Sutter RW, Suleiman AJ, Malankar P, Al-Khusaiby S, Mehta F, Clements GB, Pallansch MA, Robertson SE. Trial of a supplemental dose of four poliovirus vaccines. *N Engl J Med*. 2000;343(11):767-773.
34. Wattigney WA, Mootrey GT, Braun MM, Chen RT. Surveillance for poliovirus vaccine adverse events, 1991 to 1998: impact of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine. *Pediatrics*. 2001;107(5):E83.
35. Gershon AA, LaRussa PS. Varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(3):248-249.

36. Nader S, Bergen R, Sharp M, Arvin AM. Age-related differences in cell-mediated immunity to varicella-zoster virus among children and adults immunized with live attenuated varicella vaccine. *J Infect Dis.* 1995;171(1):13-17.
37. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX, Maupin TJ, Goldman GS, Tabony LJ, Brodovicz KG, Jumaan AO, Wharton M. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA.* 2002;287(5):606-611.
38. Watson BM, Piercy SA, Plotkin SA, Starr SE. Modified chickenpox in children immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics.* 1993;91(1):17-22.
39. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, Bernstein DI, Hayden FG, Kotloff K, Zangwill K, Iacuzio D, Wolff M. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenzavirus vaccine in children. *N Engl J Med.* 1998;338(20):1405-1412.
40. Bridges CB, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA; Centers for Disease Control and Prevention, Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2002;51(RR-3):1-31.
41. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, Glezen WP, Simonsen L, Tashiro M. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med.* 2001;344(12):889-896.
42. Kapikian AZ, Hoshino Y, Chanock RM. Rotaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology.* 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.p.1787-1833.
43. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565-572.
44. Bresee JS, Glass RI, Ivanoff B, Gentsch JR. Current status and future priorities for rotavirus vaccine development, evaluation and implementation in developing countries. *Vaccine* 1999;17: 2207-2222.
45. Bresee JS, Parashar UD, Widdowson MA, Gentsch JR, Steele AD, Glass RI. Update on rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24: 947-952.
46. Glass RI, Compans R, Lang D. Fifth Rotavirus Vaccine Workshop: Current Issues and Future Developments. Atlanta, Georgia 1995. From: Prasad BVV, Burns JW, Marietta E, Estes MK, Chiu W. *Nature* 1990;343:476-496.

47. Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD, Schwartz RH, Gardner MK, Jeffries B, Parrott RH, Kaslow RA, Smith JI, Kapikian AZ. Longitudinal study of rotavirus infection and gastroenteritis in families served by a paediatric medical practice: Clinical and epidemiologic observations. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:170-176.
48. Simonsen L, Morens D, Elixhauser A, Gerber M, Van Raden M, Blackwelder W. Effect of rotavirus vaccination programme on trends in admission of infants to hospital for intussusception. *Lancet*. 2001;358(9289):1224-1229.
49. Lepage P. Rotavirus. Evidence for vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 1-2.
50. Prevention of hepatitis A infections: Guidelines for use of hepatitis A vaccine and immune globulin. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics*. 1996;98(6 Pt 1):1207-1215.
51. Lee WM: Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-1745.
52. Varricchio F, Iskander J, Destefano F, Ball R, Pless R, Braun MM, Chen RT. Understanding vaccine safety information from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(4):287-294.
53. McMahon AW, Iskander J, Haber P, Chang S, Woo EJ, Braun MM, Ball R. Adverse events after inactivated influenza vaccination among children less than 2 years of age: analysis of reports from the vaccine adverse event reporting system, 1990-2003. *Pediatrics*. 2005;115(2):453-460.
54. Lawrence GL, Aratchige PE, Boyd I, McIntyre PB, Gold MS. Annual report on surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2006. *Commun Dis Intell*. 2007;31(3):269-282.
55. Menzies R, Mahajan D, Gold MS, Roomiani I, McIntyre P, Lawrence G. Annual report: surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2008. *Commun Dis Intell*. 2009;33(4):365-381.
56. Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC, Rennels MB, Pichichero ME, Englund JA, Anderson EL, Deloria MA, Reed GF. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. *Pediatrics*. 1995;96: 557–566.
57. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A, Ciofi degli Atti ML, Giammanco A, Panei P, Blackwelder WC, Klein DL, Wassilak SG. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. The Progetto Pertosse Working Group. *N Engl J Med*. 1996;334:341–348.

58. Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med*. 1996;334:349–355.
59. Rosenthal S, Chen R, Hadler SC. The safety of acellular pertussis vs. whole-cell pertussis vaccine: a post marketing assessment. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996; 150:457–460.
60. Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME, Losonsky GA, Englund JA, Meade BD, Anderson EL, Steinhoff MC, Edwards KM. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. *Pediatrics*. 2000;105(1):e12.
61. Lorraine Niño Alexander, Jane F. Seward, Tammy A. Santibanez, Mark A. Pallansch, Olen M. Kew, D. Rebecca Prevots, Peter M. Strebel, Joanne Cono, Melinda Wharton, Walter A. Orenstein, Roland W. Sutter. Vaccine Policy Changes and Epidemiology of Poliomyelitis in the United States. *JAMA*. 2004;292(14):1749.
62. Plotkin S.A., Vidor E. Poliovirus vaccine-Inactivated. In Plotkin SA. Orenstein WA. *Vaccines*. 4th edition. Philadelphia. WD Saunders, 2004; 625-649.
63. WHO position paper on the introduction of inactivated poliovirus vaccine into oral poliovirus vaccine-using countries. *Weekly Epidemiological Record* 11, 2003;78(28):241-252
64. Heymann D.L. Polio eradication: finishing the job and protecting the investment. *Bulletin of the World Health Organization*, 2004; 82(1)
65. Dowdle WR, De Gourville E, Kew OM, Pallansch MA, Wood DJ. Polio eradication: the OPV paradox. *Rev Med Virol*. 2003;13(5):277-291.
66. Wise RP, Iskander J, Pratt RD, Campbell S, Ball R, Pless RP, Braun MM. Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2004;292(14):1702-1710.
67. Kim NH, Lee J, Lee SJ, Lee H, Kim KH, Park SE, Lee HJ. Immunogenicity and safety of pneumococcal 7-valent conjugate vaccine (diphtheria CRM(197) protein conjugate; Prevenar) in Korean infants: differences that are found in Asian children. *Vaccine*. 2007;25(45):7858-7865.
68. Eskola J, Kayhty H, Takala AK, Peltola H, Ronnberg P-R, Kela E, Pekkanen E, McVerry PH, Makela PH (1990) A randomized, prospective field trial of a conjugate vaccine in the protection of infants and young children against invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. *N Engl J Med*. 323:1381–1387.

69. Ward J, Brennenman G, Letson GW, Heyward WL; The Alaska H. influenzae Vaccine Study Group (1990) Limited efficacy of a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in Alaskan native infants. *N Engl J Med.* 323:1393–1401.
70. Santosham M, Wolff M, Reid R, Hohenboken M, Bateman M, Goepp J, Cortese M, Sack D, Hill J, Newcomer W, Capriotti L, Smith J, Owen M, Gahagan S, Hu D, Kling R, Lukacks L, Ellis RW, Vella PP, Calandra G, Matthews H, Ahonkhai V (1991) The efficacy in Navajo infants of a conjugate vaccine consisting of Haemophilus influenzae type b polysaccharide and Neisseria meningitidis outer-membrane protein complex. *N Engl J Med.* 324:1767–1772.
71. Vadheim CM, Greenberg DP, Patridge S, Jing J, Ward J; Kaiser-UCLA Vaccine Study Group (1993) Effectiveness and safety of an Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine (PRP-T) in young infants. *Pediatrics* 92:272–279.
72. Lagos R, Horwitz I, Toro J, Martin OS, Abrego P, Bustamante C, Wasserman SS, Levine OS, Levine MM (1996) Large-scale, postlicensure, selective vaccination of Chilean infants with PRP-T conjugate vaccine: practicality and effectiveness in preventing invasive Haemophilus influenzae type b infections. *Pediatr Infect Dis J* 15:216–222.
73. Mulholland K, Hilton S, Adegbola K, Usen S, Oparaugo A, Omosigho C, Weber M, Palmer A, Schneider G, Jobe K, Lahai G, Jaffar S, Secka O, Lin K, Ethevenaux C, Greenwood B (1997) Randomised trial of Haemophilus influenzae type b tetanus protein conjugate for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *Lancet* 349:1191–1197.
74. Kyung Hyo Kim, Hyunju Lee, Eun Hee Chung, Jin Han Kang, Jong Hyun Kim, Jung Soo Kim, Hoan Jong Lee, Sung Hee Oh, Eun Ae Park, Su-Eun Park. Immunogenicity and Safety of Two Different Haemophilus influenzae Type b Conjugate Vaccines in Korean Infants. *J Korean Med Sci.* 2008;23(6):929-936.
75. Dennehy PH, Bertrand HR, Silas PE, Damaso S, Friedland LR, Abu-Elyazeed R. Coadministration of RIX4414 oral human rotavirus vaccine does not impact the immune response to antigens contained in routine infant vaccines in the United States. *Pediatrics.* 2008;122(5).
76. Rodriguez ZM, Goveia MG, Stek JE, et al. Concomitant use of an oral live pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine with licensed parenteral pediatric vaccines in the United States. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(3):221–227

77. Block SL, Vesikari T, Goveia MG, Rivers SB, Adeyi BA, Dallas MJ, Bauder J, Boslego JW, Heaton PM; Pentavalent Rotavirus Vaccine Dose Confirmation Efficacy Study Group. Efficacy, immunogenicity, and safety of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine at the end of shelf life. *Pediatrics*. 2007;119(1):11–18.
78. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, Zeng SQ, Szakal ED, Delem A, De Vos B. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:937-943.
79. Constenla D, O’Ryan M, Navarrete MS, Antil L, Rheingans RD. Potential cost effectiveness of a rotavirus vaccine in Chile. *Rev Med Chil*. 2006; 134:679-688.
80. Widdowson MA, Meltzer MI, Zhang X, Bresee JS, Parashar UD, Glass RI. Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States. *Pediatrics* 2007; 119: 684-697.
81. Zhou F, Reef S, Massoudi M, Papania MJ, Yusuf HR, Bardenheier B, Zimmerman L, McCauley MM. An economic analysis of the current universal 2-dose measles-mumps-rubella vaccination program in the United States. *J Infect Dis*. 2004;189:131–145.
82. Charles W. LeBaron, Daoling Bi, Bradley J. Sullivan, Carol Beck, Paul Gargiullo. Evaluation of Potentially Common Adverse Events Associated With the First and Second Doses of Measles-Mumps-Rubella Vaccine. *Pediatrics*. 2006;118(4):1422-1430.
83. Peltola H, Heinonen OP. Frequency of true adverse reactions to measles,-mumps-rubella vaccine. *Lancet*. 1986;1:939-942.
84. Martti Virtanen, Heikki Peltola, Mikko Paunio and Olli P. Heinonen. Day-to-Day Reactogenicity and the Healthy Vaccinee Effect of Measles-Mumps-Rubella Vaccination. *Pediatrics*. 2000;106(5):E62.
85. Schwarz A, Jackson JE, Ehrenkranz NJ, Ventura A, Schiff GM, Walters VW. Clinical evaluation of a new measles–mumps–rubella trivalent vaccine. *Am J Dis Child* 1975;129(12):1408–1412.
86. Bloom JL, Schiff GM, Graubarth H, Lipp RW, Jackson JE, Osborn RL, Kenny MT. Evaluation of a trivalent measles, mumps, rubella vaccine in children. *J Pediatr* 1975;87(1):85–87.
87. Makino S, Sasaki K, Nakayama T, Oka S, Urano T, Kimura M, Kawana R, Yamamura AM. A new combined trivalent live measles (AIK-C strain), mumps (Hoshino strain), and rubella (Takahashi strain) vaccine. *Am J Dis Child* 1990;144:905–910.

88. Swartz TA, Klingberg W, Klingberg MA. Combined trivalent and bivalent measles, mumps and rubella virus vaccination. A controlled trial. *Infection* 1974;2(3):115–117.
89. Weibel RE, Carlson Jr AJ, Villarejos VM, Buynak EB, McLean AA, Hilleman MR. Clinical and laboratory studies of combined live measles, mumps, and rubella vaccines using the RA27/3 rubella virus (40979). *Proc Soc Exp Biol Med* 1980;165(2): 323–326.
90. Dunlop JM, RaiChoudhury K, Roberts St JC, Bryett KA. An evaluation of measles, mumps and rubella vaccine in a population of Yorkshire infants. *Public Health* 1989;103(5):331–335.
91. Fong Seng Lim, Htay Htay Han, Hans L Bock, Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of the Live Attenuated Combined Measles, Mumps and Rubella Vaccine Containing the RIT 4385 Mumps Strain in Healthy Singaporean Children. *Ann Acad Med Singapore*. 2007;36(12):969-973.
92. McKenna MJ. Measles, mumps, and sensorineural hearing loss. *Ann NY Acad Sci* 1997;830:291—298.
93. Everberg G. Deafness following mumps. *Acta Otolaryngol* 1957; 48:397—403.
94. Hall R, Richards H. Hearing loss due to mumps. *Arch Dis Child* 1987; 62:189—191.
95. Kayan A, Bellman H. Bilateral sensorineural hearing loss due to mumps. *Br J Clin Pract* 1990;44:757—759.
96. Armenak Asatryan, Vitali Pool, Robert T. Chen, Katrin S. Kohl, Robert L. Davis , John K. Iskander. Live attenuated measles and mumps viral strain-containing vaccines and hearing loss: Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), UnitedStates, 1990—2003. *Vaccine*. 2008;26(9):1166-1172.
97. Chen RT, Mootrey G, DeStefano F. Safety of routine childhood vaccinations: an epidemiological review. *Paediatr Drugs* 2000;2(4):273–290.
98. Demicheli V , Jefferson T, Rivetti A, Price D. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005;(4):CD004407.
99. Elliman D, Sengupta N, El Bashir H, Bedford H. Measles, mumps and rubella: prevention. In: *Clinical Evidence*. London, United Kingdom, Clin Evid (Online). 2007; pii: 0-316.
100. Duclos P, Ward BJ. Measles vaccines: a review of adverse events. *Drug Safety*, 1998,19:435–454.

101. Beeler J, Varricchio F, Wise R. Thrombocytopenia after immunization with measles vaccines: review of the vaccine adverse events reporting system (1990 to 1994). *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1996, 15:88–90.
102. Salisbury DM, Campbell H, Edwards B. Measles rubella immunisation campaign in England – one year on. London: Department of Health, 1995.
103. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995–2000. *JAMA* 2002; 287:606–611.
104. Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *NEngl J Med* 2005; 352:450–458.
105. Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, Winston CA, Shefer A. Impact of varicella vaccination on health care utilization. *JAMA* 2005; 294:797–802.
106. Feder HM Jr, La Russa P, Steinberg S, Gershon AA. Clinical varicella following varicella vaccination: don't be fooled. *Pediatrics*. 1997;99: 897–899.
107. Varivax [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co Inc; 2005.
108. Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA, et al. The postmarketing safety profile of varicella vaccine. *Vaccine*. 2000;19:916–923.
109. Salzman MB, Sharrar RG, Steinberg S, LaRussa P. Transmission of varicella-vaccine virus from a healthy 12-month-old child to his pregnant mother. *J Pediatr*. 1997;131:151–154.
110. Grossberg R, Harpaz R, Rubtcova E, Loparev V, Seward JF, Schmid DS. Secondary transmission of varicella vaccine virus in a chronic care facility for children. *J Pediatr*. 2006;148:842–844.
111. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, et al. Live attenuated varicella vaccine: efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med*. 1984;310:1409–1415.
112. ProQuad [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co Inc; 2005.
113. Chaves SS, Haber P, Walton K, Wise RP, Izurieta HS, Schmid DS, Seward JF. Safety of varicella vaccine after licensure in the United States: experience from reports to the vaccine adverse event reporting system, 1995–2005. *J Infect Dis*. 2008;197:170–177.
114. Gilden DH, Kleinschmidt-DeMasters BK, LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2000; 342:635–645.

115. White CJ, Kuter BJ, Hildebrand CD, et al. Varicella vaccine (VARIVAX) in healthy children and adolescents: results from clinical trials, 1987 to 1989. *Pediatrics* 1991; 87:604–610.
116. Weibel R, Neff BJ, Kuter BJ, et al. Live attenuated varicella virus vaccine: efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med* 1984; 310:1409–1415.
117. Wise RP, Salive ME, Braun MM, et al. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine. *JAMA* 2000; 284:1271–1279.
118. Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA, et al. The postmarketing safety profile of varicella vaccine. *Vaccine* 2000; 19:916–923.
119. Singer S, Johnson CE, Mohr R, Holowecky C. Urticaria following varicella vaccine associated with gelatin allergy. *Vaccine* 1999; 17:327–329.
120. Bronstein DE, Cotliar J, Votava-Smith JK, Powell MZ, Miller MJ, Cherry JD. Recurrent papular urticaria after varicella immunization in a fifteenmonth old girl. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:269–270.
121. Kang ES, Lee HJ, Boulet J, Myers LK, Cook GA, Bean W. Potential for hepatic and renal dysfunction during influenza B infection, convalescence, and after induction of secondary viremia. *J Exp Pathol* 1992; 6: 133–144.
122. Smith W, Kishnani PS, Lee B, et al. Urea cycle disorders: clinical presentation outside the newborn period. *Crit Care Clin* 2005; 21:9–17.
123. Verbsky JW, Grossman WJ. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: diagnosis, pathophysiology, treatment, and future perspectives. *Ann Med* 2006; 38:20–31.
124. Kawada J, Kimura H, Shibata Y, et al. Evaluation of apoptosis in Epstein-Barr virus–associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Med Virol* 2006; 78:400–407.
125. Janka G, Zur Stadt U. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:82–88.
126. Barkai G, Belmaker I, Givon-Lavi N, Dagan R. The effect of universal toddlers-only hepatitis A virus vaccination program on seropositivity rate in unvaccinated toddlers: evidence for reduced virus circulation in the community. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(5):391-393.
127. Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA*. 1994;271: 1328–1334.

128. Black S, Shinefield H, Hansen J, Lewis E, Su L, Coplan P. A post-licensure evaluation of the safety of inactivated hepatitis A vaccine (VAQTA, Merck) in children and adults. *Vaccine*. 2004;22:766–772.
129. MMA Faridi, Nitin Shah, TK Ghosh, VS Sankaranarayanan, Vidya Arankalle, Anju Aggarwal, Malathi Sathiyasekaran, Nisha Bhattacharya, T Vasanthi, Suparna Chatterjee, Jaydeep Choudhury And Monjori Mitra Immunogenicity and Safety of Live Attenuated Hepatitis A Vaccine: A Multicentric Study. *Indian Pediatrics*. 2009; 46(1): 29-34.
130. Van Der Wielen M, Vertruyen A, Froesner G, Ibáñez R, Hunt M, Herzog C, Van Damme P. Immunogenicity and safety of a pediatric dose of a virosome-adjuvanted hepatitis A vaccine: a controlled trial in children aged 1-16 years. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:705-710.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL (İNVAZİV) OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİSYONU KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
ARAŞTIRMA ADRESİ	GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİSYONU
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 1. Kat İnciraltı-İZMİR
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
E-POSTA	0 232 412 22 43
	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	01-İOÇ
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Sağlam Çocuk Polikliniğinde yapılan aşıların yan etkilerinin değerlendirilmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Adem Aydın Dr.Hüseyin Anıl Korkmaz
	ARAŞTIRMA MERKEZİ ve AÇIK ADRESİ	Dokuz Eylül Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İnciraltı-İZMİR 35340
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ TEK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Retrospektif çalışma olduğu için mevcut değil.		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2010/01-01	Tarih:12.05.2010
	Prof.Dr.Adem Aydın'ın proje yöneticisi olduğu Dr.Hüseyin Anıl Korkmaz sorumluluğunda yapılması tasarlanan "Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Sağlam Çocuk Polikliniğinde yapılan aşılarda yan etkilerinin değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Komisyon üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	DEU Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu Yönergesi , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof. Dr. Ayşegül YILDIRIZ (Başkan)	Psikiyatri	DEU Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Dr.Ecz.İskender İNCE (Başkan yardımcısı)	Eczacı	Ege Üniversitesi ARGEFAR	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Ph.D..Z.Candan ALGUN	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Ph.D.Zuhal BAHAR	Ph.D. Yüksek Hemşire	DEU Tıp Fakültesi Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nuray DUMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Derya ERÇAL	Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL	Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ömer Selahattin TOPALAK	İç Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Hülya ELLİDOKUZ	Halk Sağlığı	DEU Onkoloji Enstitüsü Prevaltif Onkoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç Dr.Yeşim ÖZTÜRK	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Av. Tayfun OZANKAYA	Hukuk	Serbest	Erkek	E ☐	H ☒	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E ☐	H ☒	