

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TİF FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMOPHILUS INFLUENZA TİP B'YE KARŞI  
TEMEL AŞILAMA SONRASI İMMÜN YANIT VE  
AŞILANANLARDA YAN ETKİ SIKLIĞI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. NURULLAH YÜKSEL**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. UFUK BEYAZOVA**

**ANKARA  
KASIM 2009**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TİF FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMOPHILUS INFLUENZA TİP B'YE KARŞI  
TEMEL AŞILAMA SONRASI İMMÜN YANIT VE  
AŞILANANLARDA YAN ETKİ SIKLIĞI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. NURULLAH YÜKSEL**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. UFUK BEYAZOVA**

**Bu Tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
SBE-01/2007/93 no'lu proje numarası ile desteklenmiştir.**

**ANKARA,  
KASIM 2009**

## **TEŞEKKÜR**

Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince her konuda ilgi ve desteklerini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve tezime başından sonuna kadar verdiği desteği için sevgili tez danışmanım Prof. Dr. UFUK BEYAZOVA'ya ve bu sürede bana her konuda destek olan eşim KUMRU YÜKSEL'e teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

|                                           |     |
|-------------------------------------------|-----|
| Teşekkür .....                            | iii |
| İçindekiler .....                         | iv  |
| Tablo listesi .....                       | vii |
| Kısaltmalar .....                         | ix  |
| 1. GİRİŞ .....                            | 1   |
| Amaçlar .....                             | 3   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                   | 4   |
| 2.1. Tarihçe .....                        | 4   |
| 2.2. Etiyoloji .....                      | 5   |
| 2.3. Epidemiyoloji .....                  | 6   |
| 2.4. Patogenez.....                       | 7   |
| 2.5. Mortalite ve Morbidite Verileri..... | 9   |
| 2.6. Klinik Bulgular.....                 | 12  |
| 2.6.1. Bakteriyemi.....                   | 12  |
| 2.6.2. Menenjit .....                     | 12  |
| 2.6.3. Selülit.....                       | 13  |
| 2.6.4. Epiglottit.....                    | 15  |
| 2.6.5. Septik artrit.....                 | 15  |
| 2.6.6. Pnömoni.....                       | 16  |
| 2.6.7. Perikardit.....                    | 17  |
| 2.6.8. Diğer invaziv enfeksiyonlar .....  | 17  |

|                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.7. Tanı.....                                                                    | 17 |
| 2.8. Antibiyotik direnci ve tedavi.....                                           | 18 |
| 2.9. Korunma.....                                                                 | 20 |
| 2.9.1. Hib aşısı .....                                                            | 20 |
| 2.9.2. Kemoprofilaksi.....                                                        | 22 |
| 2.10. DBT aşısı.....                                                              | 22 |
| 2.11. Beşli Karma Aşı: DT aB-İPA-Hib Karması.....                                 | 27 |
| 3.GEREÇLER VE YÖNTEM.....                                                         | 28 |
| 3.1. Aşı istenmeyen etkileri.....                                                 | 28 |
| 3.1.1 Aşılar.....                                                                 | 29 |
| 3.2. Hib aşısının immünojenisitesi.....                                           | 29 |
| 3.3. İstatistik analizler.....                                                    | 30 |
| 3.4. Giderler.....                                                                | 31 |
| 4. BULGULAR.....                                                                  | 32 |
| 4.1. İstenmeyen etki çalışmasına ait çocukların sosyodemografik özellikleri ..... | 32 |
| 4.2. Üç farklı aşı grubunda gözlenen istenmeyen etkiler .....                     | 34 |
| 4.3. Yaş gruplarına göre istenmeyen etkinin değişimi.....                         | 38 |
| 4.4. Aşı dozuna göre oluşan istenmeyen etkiler.....                               | 44 |
| 4.5.Aşılananlarda görülen diğer istenmeyen etkiler .....                          | 48 |
| 4.6. Antikor düzeyi çalışmasına ait çocukların sosyodemografik                    |    |

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| özellikleri .....                                                             | 49 |
| 4.7. Farklı biçimde uygulanan Hib aşısına karşı oluşan antikor düzeyleri..... | 50 |
| 5. TARTIŞMA .....                                                             | 52 |
| 6. SONUÇ .....                                                                | 57 |
| 7. KAYNAKLAR .....                                                            | 58 |
| 8. ÖZET .....                                                                 | 68 |
| 9. SUMMARY .....                                                              | 70 |
| 10. EKLER .....                                                               | 72 |
| 11. ÖZGEÇMİŞ .....                                                            | 74 |

## TABLO LİSTESİ

| Tablo No                                                                                                                                                    | Sayfa No |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Tablo 1:</b> Ulusal 2006–2007 yıllarında uygulanan çocukluk çağı Hib, DBT ve OPV aşı takvimi.....                                                        | 26       |
| <b>Tablo 2:</b> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 2006–2007 yıllarında uygulanan çocukluk çağı Hib , DBT ve OPV aşı takvimi.....                              | 26       |
| <b>Tablo 3:</b> Ulusal ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde Ocak 2008 yılından itibaren uygulanan çocukluk çağı Hib , DBT ve OPV aşı takvimi .....         | 27       |
| <b>Tablo 4:</b> İstenmeyen etkiler açısından değerlendirilen çocukların özellikleri.....                                                                    | 33       |
| <b>Tablo 5:</b> Yaş gruplarına göre farklı 3 aşılama grubunun dağılımı.....                                                                                 | 34       |
| <b>Tablo 6:</b> Üç aşı grubunda istenmeyen etki sıklığının dağılımı .....                                                                                   | 37       |
| <b>Tablo 7:</b> Hib konjuge aşısı ile birlikte ve Hib konjuge aşısız DBT+OPV karma aşısı yapılan gruplara ilişkin istenmeyen etki sıklığının dağılımı ..... | 38       |
| <b>Tablo 8:</b> DBT+OPV aşısı yapılan gruplarda aşılama yaşına göre istenmeyen etkilerin dağılımı.....                                                      | 40       |
| <b>Tablo 9:</b> DBT+OPV+Hib aşısı yapılan gruplarda aşılama yaşlarına göre istenmeyen etkilerin dağılımı.....                                               | 42       |
| <b>Tablo 10:</b> DBT/OPV/Hib karma aşısı yapılan gruplarda aşılama yaşlarına göre istenmeyen etkilerin dağılımı.....                                        | 43       |
| <b>Tablo 11:</b> DBT+OPV karma aşısı yapılan grupta yapılan doz sayısına göre istenmeyen etkilerin dağılımı.....                                            | 45       |
| <b>Tablo 12:</b> DBT+OPV+Hib karma aşısı yapılan grupta verilen doz sayısına göre istenmeyen etkilerin dağılımı.....                                        | 46       |

|                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 13:</b> DaBT/IPV/Hib karma aşısı yapılan grupta verilen doz sayısına göre istenmeyen etkilerin dağılımı..... | 48 |
| <b>Tablo 14:</b> Aşılananlarda görülen diğer istenmeyen bulguların aşılanma yaşına göre dağılımı.....                 | 49 |
| <b>Tablo 15:</b> Üç farklı biçimde aşılanma sonucunda oluşan antikor düzeylerinin dağılımı.....                       | 51 |

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

**AAP :** Amerikan Academy of Pediatrics (Amerikan Pediatri Akademisi)

**ABD :** Amerika Birleşik Devletleri

**BOS :** Beyin Omurilik Sıvısı

**DBT:** Difteri, Boğmaca, Tetanoz

**DTaB:** Difteri, Tetanos, Asellüler boğmaca,

**DSÖ :** Dünya Sağlık Örgütü

**ELISA :** Enzyme Linked Immunassay

**GBP:** Genişletilmiş Bağışıklama Programı

**HBOC:** Hib Poliribozil Ribitol Fosfat- Oligosakarit CPM 197 mutant C.

difteri toksoidi

**HBV:** Hepatitis B Vaccine

**Hib:** Haemophilus Influenza Tip B

**IPV:** Inactive Polio Vaccine

**IGg:** İmmünglobulün G

**OPV:** Oral Polio Vaccine

**PRP:** Poliribozil Ribitol Fosfat

**PRP-D:** Poliribozil Ribitol Fosfat-Difteri toksoidi

**PRP-OPM:** Poliribozil Ribitol Fosfat-Meningokok dış membran proteini

**PRP-T:** Poliribozil Ribitol Fosfat-Tetanoz toksoidi

## 1. BÖLÜM

### 1.1. GİRİŞ

Bağışıklama, bebekleri, çocukları ve erişkin bireyleri aşılayarak hastalıklardan korumak amacıyla yürütülen çok önemli temel sağlık hizmetidir. Aşılama çalışmaları hastalıkların, sakatlıkların ve ölümlerin önlenmesinde önemli bir yer tutar. Bu hizmetler sağlık alanında yapılan önemli yatırımlardan biridir.

Son yıllarda gelişen teknoloji sayesinde çocuklara önerilen aşılardan sayısı hızla artmıştır. Bir ziyarette çocukların alması gereken enjeksiyon sayısının artması sağlık personeli ve aile üzerinde kaygı uyandırırken, ek ziyaretlerin eklenmesi de giderleri arttırmaktadır. Oysa karma aşılardan kullanılması ile aşı şemasının tamamlanması için gerekli enjeksiyon ve sağlık kuruluşu ziyareti sayısı azalacak, aşı programları basitleşecek, aşıya uyum, tam aşılama oranları ve enfeksiyon hastalıklarının kontrolü artacak, aşılama ve depolama giderleri azalacaktır. Bunun dışında daha az enjektör ve iğne gerektiği için aşılama güvenilirliği artacaktır. Bu nedenle karma aşılardan tercih nedeni olmaktadır. DaBT-IPV ve Hib aşılardan yaygın kullanımı bu aşılardan karma biçiminin öncelikle geliştirilmesine neden olmuştur (1,2,3).

Son 3 yıl içinde Türkiye’de çocukluk çağı aşı takviminde değişiklikler olmuştur. Difteri, tetanoz, boğmaca ve poliomiyelit’e karşı aşılama programları 1968’den başlayarak 2006 yılı sonuna dek DTB ve OPV aşılardan ile yapılmaktaydı. 2007 yılı başında şemaya Hib aşısı eklenmiş, DTB ve OPV ile eş zamanlı olarak ancak ayrı yerlerden 2., 3., 4., ve 18. aylarda uygulanmaya başlanmıştır. 2008

yılında yapılan enjeksiyon sayısını azaltmak amacıyla bu aşılar yerine DTaB-Hib-IPV karma aşısı kullanıma girmiştir (4,5).

DTaB-Hib-IPV karma aşısının pekiştirme dozu, bu aşıda bulunan her bir antijen için yeterli yanıt oluşturmaktadır. Ancak temel aşı uygulamasında difteri, boğmaca, tetanoz antijenlerine karşı antikor yanıtı aşılarda tek tek uygulandığı şemalara benzemektedir fakat Hib'e karşı oluşan yanıt daha düşük olmaktadır. Bu nedenle ABD temel aşılama Hib aşısını ayrı yapmaktadır. Pek çok Avrupa ülkesi ve Kanada'da ise bu karma aşı temel aşılama için de onay almıştır. Türkiye'de hem temel hem pekiştirme dozları karma aşı ile yapılmaktadır. Aynı ya da karma olarak yapıldığında temel aşılama sonrasında Hib aşısına karşı immün yanıtın nasıl olduğu konusunda ülkemizde araştırma yoktur (1,2,3).

Konjuge Hib aşısının istenmeyen etkileri çok seyrek olur. Finlandiya'da aşılama 107 bin çocukta 33'ü ilk dozdan, 8'i ikinci dozdan ve 2'si de rapel dozdan olmak üzere sadece 43'ünde bildirilmiştir (6 ). Yine Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada temel aşılama Vaxim Hib aşısı yapılan grubun %6'sında aşı yapılan yerde kızarıklık, %5'inde şişlik, % 6'sında 38°C nin üzerinde ateş; Hib Titer aşısı yapılan grubun ise %1'inde kızarıklık ve şişlik, %2'sinde 38°C nin üzerinde ateş saptanmıştır (7). Değişik araştırmalarda aşılama alanların %5-30' unda enjeksiyon yerinde ağrı, kızarıklık, ve şişlik olarak bildirilmişse de, bu belirtiler genellikle hafiftir ve 24 saatten kısa sürer. Ateş ve huzursuzluk gibi sistemik reaksiyonlar ve ciddi reaksiyonlar seyrek olur. Öte yandan tam hücreli boğmaca aşılarını içeren karma aşılarla oranla hücresiz boğmaca bileşeni içeren karma aşıların istenmeyen etkilerinin daha az olduğu bilinmektedir (8).

## **1.2. AMAÇLAR**

- 1- Son iki yıl içinde ülkemizde uygulanan Hib aşısının karma ya da ayrı yapıldığında temel aşılama sonrası oluşan antikor yanıtının farklı olup olmadığını saptamaktır.
- 2- Son 3 yıl içinde 2-18 aylık çocuklara uygulanan farklı temel aşılama şemalarındaki (ilk yıl DTB+OPV, daha sonra DTB+OPV+Hib, son yılda DTaB/IPV/Hib karma aşısı) istenmeyen etki farklılığını belirlemektir.

## **BÖLÜM II GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Tarihçe**

1892: Pfeiffer, influenza pandemisi sırasında hastaların akciğerinde ayrı bir etken olarak rastlantıyla *Haemophilus influenzae*'yi belirledi.

1930: Margaret Pittman, kapsüllü *Haemophilus influenzae*'yi kapsüler polisakkaritlerindeki antijen farklılıklarına göre 6 serotip(a-f) olarak tanımladı.

1935: Fothergill ve Wright, *Haemophilus influenzae* tip b'ye karşı bakteri öldürücü antikorların serum düzeyi ve Hib hastalıklarının görülme yaşı arasındaki ilişkiyi gözlemledi.

1944: Alexander, tavşanların Hib inoküle edildiğinde menenjit gelişimine karşı hiperimmün cevap ile korunduğunu gösterdi.

1950: Kloramfenikol kullanımı Hib enfeksiyonlarına bağlı mortaliteyi azalttı.

1970: Schneerson, Hib polisakkarit kapsül bileşeni poliribozil-ribitol fosfatı(PRP) aşı immünojeni olarak arılaştırdı.

1974: Peltola, Finlandiya'da 18 aydan büyük 100.000 çocuk üzerinde yapılan aşı çalışmasında PRP'nin koruyucu olduğunu gösterdi.

1985: PRP aşısı 2 yaşından büyük çocuklara uygulanması için ABD'de lisans aldı.

1980'ler: PRP 18 aydan daha küçük çocuklardaki immünojeniteyi artırmak için çeşitli proteinlerle konjuge edildi.

1985-1987: Finlandiya'da yaşamın ilk 6 ile 12. ayındaki çocuklara PRP-D'nin uygulandığı kontrollü bir çalışmada aşının koruyucu olduğu gösterildi.

1987: PRP-D, ABD'de 18 aya erişmiş çocuklarda kullanılması için lisans aldı.

1990: HboC ve PRP-OMP, ABD'de 2 aya dek küçük çocuklarda kullanım için lisans aldı.

1993: PRP-T ve DTP-HBoC kombinasyonu aşılar ABD'de lisans aldı.

1995: Çok sayıda bildiri ABD'de Hib hastalıklarının önceki görülme düzeyinin %5-10'una varan azalma olduğunu gösterdi.

25 Aralık 2006'dan itibaren ülkemizde Hib aşısı temel bağışıklama programına girmiştir (5.6).

## **2.2. Etiyoloji**

Hemofilus influenza gram negatif, küçük, sporsuz, hareketsiz bir kokobasil dir. Mikroskopik olarak ikili zincirler, kümeler oluşturan şekilde veya pleomorfik görülür. Çukolata agarda ürer ve parlak bir görünümü vardır. Kanlı agarda üreyebilmeleri için X ( hemin yada diğer protoporfirinler ) ve V (nikotinamin adenin dinükleotit) etkenlerine gereksinim duyarlar (6.9).

H. influenza'nın kapsüllü ve kapsülsüz suşları vardır. Kapsüllü suşlar polisakarid kapsül özelliklerine göre 6 serotipe ( a-f ) ayrılır. Kapsül bulundurmeyen suşlar ise tiplendirilemeyen olarak adlandırılır. H. İnfluenza suşlarının hepsi de invazif enfeksiyona yol açabilmekle birlikte, %95 oranında tip b serotipi sorumludur. Otitis media, sinüzit, konjiktivit, bronşit ve idrar yolları enfeksiyonlarından çoğunlukla tiplendirilemeyen suşlar sorumludur (9).

H. influenza' nın polisakarit kapsülü önemli bir virölans etkenidir. Tip b kapsülü yineleyen beş karbonlu şeker, riboz ve ribitol fosfat birimlerinden oluşmaktadır. Arılaştırılmış tip b polisakaritinin yapısı poliribozilribitolfosfat (PRP) biçimindedir. PRP immünojeniktir. Diğer bir özelliği de lipooligosakarid dış zar proteini içerir (6).

### **2.3. Epidemiyoloji**

Organizmanın doğal yaşam alanı insan üst solunum yollarıdır. Kişiden kişiye bulaş damlacık yoluyla veya solunum yolları salgıları ile doğrudan temas ile olur. Yenidoğanlarda intra partum dönemde amniyon sıvısının yutulması ile veya organizmayı içeren genital yol salgıları ile temas sonucunda enfeksiyon bulaşabilir. Özellikle çocukların %40 ile %80'inin nazofarinksinde bulunan H. İnfluenza'nın tipik olmayan suşları ile asemptomatik kolonizasyon sık görülür. Tip b suşları ile nazofaringeal kolonizasyon nadirdir. Aşılama dönemi öncesindeki çocukların %2 ile %5'inde bulunan tip b suşları ile nazofaringeal kolonizasyon yaygın aşılama sonrasında daha az çocukta rastlanmaktadır. Bulaşıcılık süresi tam olarak bilinmemektedir (10,11).

H.influenza enfeksiyonu olgularının %95 'inden serotip b sorumludur. Kapsülsüz (tiplendirilmeyen) H.influenza suşları ile enfeksiyona ancak yenidoğanda ve immün yetersizliği olan çocuklarda rastlanabilmektedir.

Konjuge aşı ile aşılamadan önce Hib erken çocukluk çağında görülen invazif enfeksiyonların en sık nedenlerinden birisiydi. Olguların büyük çoğunluğu 5 yaş altı, bunların da büyük kısmı 2 yaş altındaki çocuklardır. Bazı etnik guruplarda ( Alaskalılar, Eskimolar, Apaçiler gibi) orak hücreli anemi, aspleni, doğumsal veya edinsel immün yetersizlikler, malign hastalıklar ve 12 ay altındaki aşılanmamış olgular invaziv hastalık açısından riskli guruplardır. Kalabalık yaşam koşulları, yuvaya gitme veya yuvaya giden bir kardeş olması bulaşma riskini arttırır. İnvaziv H. influenza enfeksiyonu geçirme öyküsü diğer bir risk faktörüdür. Hastalık sıklığının anne sütü ile beslenmenin erken kesilmesi ve evde sigara içilmesiyle de ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aşılama ile gelişmiş ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda H. İnfluenza tip b ile invaziv hastalığı %99' dan fazla azalmıştır (11,12).

#### **2.4. Patogenezi**

H. influenza tip b yalnızca insanlarda enfeksiyona yol açar ve solunum yolları salgılarıyla yayılır. Kolonize olan çocukların pek çoğu hastalık geliştirmez ve taşıyıcılık tek başına yeterli antikor oluşumuna neden olmaz. Tip b suşları uzun süre hava yollarında kalabilir; böylece bulaş riskini arttırır. Hayvan modellerinde, hastalık geliştirenlerin küçük bir bölümünde mukozal zedelenme veya çok sayıda organizma bulunmasının mukozadan kana geçişi kolaylaştırdığı görülmüştür. Kan

akımında, kapsülleri sayesinde fagositozdan korunmakta ve çoğalarak meninks, epiglot yada sinoviyal yüzeylere ulaşmaktadır. Bakteriyemi sonrasında herhangi bir dönemde belirti verebilir. H. İnfluenza tip b'nin epiglota yerleşmesi tam olarak anlaşılamamıştır; fakat epiglotitli hastalarda kandaki bakteri sayısı menenjit olan olgulardan daha düşüktür (6).

Solunum yolu epiteline kolonizasyonu kolaylaştıran kesin mekanizmalar tanımlanmamıştır. H. influenza enfeksiyonlarına karşı konağın gösterdiği direnç, bakterinin solunum yolları epiteline yapışmasını önleyen mukozal faktörler; organizmanın öldürülmesinde ve diğer enflamatuvar yanıtların oluşmasında rol oynayan alterne ve klasik kompleman yolları; antikor yapımı; retüloendotelial sistemde, dokularda ve dolaşımda yer alan makrofaj ve polimorf nüveli lökositler tarafından mikroorganizmanın fagositozu ve hücrel bağışıklık süreçleri ile bağlantılıdır. Konağın H. İnfluenza enfeksiyonlarına direncinde kapsül polisakkaritlerine (PRP) karşı oluşan antikorlar önemli rol oynar. Bu antikorların oluşumu yaşa bağımlıdır. Bu nedenle yaşa bağlı duyarlılık H. influeaza'nın önemli bir özelliğidir. Yaklaşık 5 yaşında çocukların büyük bölümünde H. İnfluenza 'ya karşı doğal bağışıklık gelişmektedir. PRP'ye karşı oluşan antikorlar opsonizasyon yapabilir, kemotaktik özellik taşır ve komplemanla birlikte olduğunda bakterisittir. IgG alt grup eksikliği özellikle (IgG2 ve IgG4 ) olan hastalarda H. İnfluenza enfeksiyonlarının sık görülmesi bu antikorların koruyuculukta önemli olduklarını düşündürmektedir (11.12).

## 2.5. Mortalite ve Morbidite Verileri

Hib, gelişmekte olan ÷lkelerde bebek ve çocuk morbidite ve mortalitesine yol açan menenjit, pnömoni gibi invaziv enfeksiyonların en yaygın nedenlerinden biridir (13).

Gelişmekte olan ÷lkelerde 5 yaşından küçük çocuklarda Hib menenjitini nedeniyle her yıl yaklaşık 200.000 olgu ve 37.000 ölüm meydana gelmektedir. Sanayileşmiş ÷lkelerde ise 13 çalışmada ortaya çıkan Hib menenjit hızları yılda 100.000’de 8-60, tüm invaziv Hib hastalıkları 100.000’de 21-100’dür. Sanayileşmiş ÷lkelerde Hib aşısı rutin uygulama kararı, bu verilere dayanmaktadır. Aşılama ile 1989-1997 yılları arasında Hib hastalığı % 99’dan fazla azalmıştır (11,14).

ABD ve Kanada’da 1970’lerde ve 1980’lerde gerçekleştirilen bir dizi çalışmada hastalığın yarattığı yük ortaya konmuştur. İnvaziv hastalık hızlarının 5 yaşından küçük çocuklarda 100.000’de 40-100 olgu olduğu gösterilmiştir (15)

Yine ABD’ de Hib aşısı primer bağışıklama programına alınmadan önce 5 yaş altı çocuklarda invaziv Hib hastalığı insidansı 100.000’ de 88 saptanmıştı. Fakat bölgesel ve etnik farklılık vardı. Yerli Amerikalı’larda bu insidans 100.000’de 150’den fazla saptandı. Yerli Alaskalı’larda ise 100.000’de 700 den daha fazla bulunmuştur (16,17).

İngiltere’de 5 yaşından küçük çocuklarda Hib’in en önemli bakteri menenjit etkeni olduğu ve 600 çocuktan birinin 5 yaşına gelmeden invaziv Hib enfeksiyonlarından birine yakalandığını gösteren veriler sonucunda 1992 yılında Hib aşısı rutin bağışıklama programına alınmıştır (18).

Hib aşısı öncesi İskandinavya’da, 4 yaş altı çocuklarda invaziv Hib hastalığı insidansı 100.000’ de 49 saptanmıştı. Hib aşısının rutin bağışıklama programına alınmasıyla invaziv Hib enfeksiyonu önemli derecede azalmıştır. İskandinav ülkelerinde 2002 yılında Danimarka ve Finlandiya’da 5 yaş altı çocuklarda invaziv Hib enfeksiyonu olgusu saptanmadı. Norveç’te 2 olgu ( 100.000’ de 0.66 ), İsveç’te ise 7 olgu (100.000’ de 1.35 ) saptandı (19, 20).

İtalya’da Hib aşısı primer bağışıklama programına alınmadan önce 2 yaş altı çocuklarda Hib menenjit yıllık insidansı 100.000’ de 17.9 saptanmıştı. 1997 yılında bağışıklama programına alındı. 2000 yılında 5 yaş altı çocuklarda insidans 100.000’ de 1’e kadar düştüğü görüldü (21, 22).

Hib aşısını başarılı bir şekilde uygulayan bir çok ülkede invaziv Hib hastalığının yakın zamanda görülmeyeceği tahmin edilmektedir. Avrupa’da Konjuge Hib aşısı ile yılda 10.000’den fazla invaziv Hib hastalığı olgusunun önlendiği tahmin edilmektedir (23).

Güney Amerika ülkelerinden Şili’de 1996 yılında Hib aşısı primer bağışıklama programına alınmış. Hib aşısı programa alınmadan önce 5 yaş altı çocuklarda Hib menenjit insidansı , 100.000’ de 40 iken ; aşılama başladıktan 2 yıl sonra 100.000’ de 2 ye düşmüştür. 30 ay sonunda Hib aşısının invaziv Hib hastalığına karşı koruyuculuğu %90 olarak bulunmuştur (24).

Uruguay’da 1996 yılında Hib aşısı primer bağışıklama programına alınmış. Aşı öncesi Hib menenjit insidansı 100.000’ de 17 iken aşılama sonrası 5 yıl içinde 100.000’ de 1’e düşmüştür (25).

Yeni Zellanda’da hastane kayıtlarına göre Hib aşısının bağışıklama programına alınmasından sonra 5 yaş altı Hib menenjit insidansında %92’ye varan bir azalma saptanmıştır (26).

Avustralya ‘da Hib aşısının bağışıklama programına alınmasından 4 yıl sonra invaziv Hib hastalığı insidansı çocuklarda 100.000’ de 15 iken aşılamadan sonra 100.000’ de 1.2’ye düşmüştür (27).

Asya kıtasında genel görüş invaziv Hib enfeksiyonlarının önemli bir sorun olmadığı yönündedir. Örneğin Hong-Kong’da 0-4 yaş arasındaki çocuklarda Hib menenjiti 100.000’de 1.75 gibi düşük bir değerde bildirilmiştir (28.29).

Japonya’da hastane kayıtlarına dayalı bir çalışmada bakteri menenjiti olgularının %43’ünü Hib oluşturmaktadır. İnsidansı 5 yaş altı çocuklarda 100.000’de 3.4-10 olduğu tahmin edilmektedir (30).

Afrika’da Hib menenjiti üzerinde yapılan çalışmalar 0-12 aylık bebeklerde 100.000’de 250-300 olgu olduğunu göstermektedir. Bu oran sanayileşmiş ülkelerdekinden daha fazladır, daha küçük çocuklarda daha kötü sonuçlanmaktadır. Bu bölgede yapılan araştırmalarda menenjit olgularında bildirilen ölüm oranı %20-50 arasındadır ve sağ kalanların önemli bir bölümünde ciddi nörolojik sekeler kalmaktadır. Nijerya’da 1 yaşın altındaki çocuklarda menenjit insidansı 100.000’de 200’dür. Bu menenjitli hastaların mortalitesi %40’ın üzerindedir (31).

Hib Konjuge aşısının etkinliği ile ilgili rasgele plasebo kontrollü çalışma verilerine rağmen 2005 yılı Dünya Sağlık Örgütü raporuna göre invaziv Hib

hastalığına her yıl dünyada 3 milyon kişinin yakalandığı ve bunların 400.000'inin öldüğü tahmin edilmektedir (32).

## **2.6. Klinik Bulgular**

### **2.6.1. Bakteriyemi**

Aşının rutin olarak uygulanmadığı ülkelerde Hib, 6-36 ay arası çocuklarda gelişen gizli bakteriyeminin ikinci en sık nedenidir. Hib'e bağlı gizli bakteriyemili olguların %30-50' sinde menenjit, pnomoni, selülit gibi bölgesel enfeksiyonlar gelişebilir. Aşının rutin uygulandığı ülkelerde ise gizli bakteriyemi son derece nadirdir (6,12).

### **2.6.2. Menenjit**

İnvazif Hib hastalığının en korkulan tablosudur. Menenjit hemen daima bakteriyemiye izleyerek meydana gelir. Bakteriyeminin süresi ve şiddeti menenjit gelişimini belirleyen en önemli faktörlerdendir. Hib aşı öncesi dönemlerde Hib menenjiti tüm yaş gruplarında bütün menenjitlerin yarıya yakınını tek başına oluştururdu (6,12).

Hib menenjitinin klinik ve laboratuvar bulguları genelde diğer bakteriyel menenjitlerden farklı değildir. Hib menenjitinde %20 olguda şok olabilir, koagülopati gelişebilir. Hib menenjitinde anemi özellikle olabilir. Bunda kapsüler antijenin kırmızı küreye bağlanması ve sonrasında immün yolla gelişen hemolizin de rolü vardır. Diğer etkenlere göre daha fazla subdural efüzyona yol açar ve bu

efüzyonun düzelmesi zaman alabilir. Bazen subdural ampiyem gelişebilir ve cerrahi boşaltma gerekebilir (6,12).

Hib menenjitinde %3-5 kadar mortalite (gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek), yaşayanlarda %5-15 kalıcı işitme kaybı, %5-30 önemli zihinsel ve diğer nörolojik bozukluklar gelişebilir. Eğer hafif nörolojik bozukluklar da katılırsa sekel oranı %50'ye çıkabilir. Özellikle işitme kaybına yönelik sekelleri azaltmak için tedavide antibiyotik tedavisine ek olarak erken dönemde (ilk dozu antibiyotikten 15-30 dakika önce olmak üzere, 0.6mg/kg/g. 6 saatte bir, iv, 2 gün süreyle) deksametazon verilir (12,33).

### 2.6.3. Selülit

Genellikle 2 yaşından küçüklerde görülen ve çok sık raslanmayan bir Hib enfeksiyonudur. Sıklıkla öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü vardır. Travma öyküsü bulunmaz ve bakteriyemi sırasında yumuşak dokulara bakterinin ekilmesi sonucu olduğu düşünülmektedir. En sık olarak yanakta, periorbital bölgede, ensede görülür. Tutulan bölgenin genelde sınırları belirsizdir, bölge hassas ve şiştir. Bukkal selülit klasik olarak eritemli ve açık kahve hale bulunur. Emzik ve biberonla beslenmeye bağlı olarak <12 ay çocuklarda görülür. Yaş, yerleşim ve tipik renk etiyolojiyi düşündürür. Etken kanda veya serum fizyolojikli aspirat kültüründe üreyebilir. %10-15 olguda menenjit gibi ikinci bir odakta enfeksiyon saptanabilir. Hastalar ateşsiz oluncaya kadar parenteral antibiyotik tedavisi verilir, sonra ağızdan antibiyotiklere geçilebilir. 10 günlük tedavi uygundur (11,12,34).

Periorbital (preseptal) selülitte; orbitanın önünde, üst ve alt göz kapağı ve komşu organlarda tutulum vardır. Ateş, ödem hassasiyet, göz kapağında ağrı ve bazen mor renk değişikliği ile karakterizedir. Göz hareketleri etkilenmemiştir, gözde ağrı beklenmez, göz kan akımı etkilenmemiştir. Komplike olmayan preorbital selülitte görme bozulması veya enfeksiyonun merkezi sinir sistemine doğrudan uzanma riski yoktur. Ancak eş zamanlı bakteriyemi menenjitte sebep olabilir. Yüzde, periorbital bölgede selülit tablosunda gelen bir hastanın preseptal veya postseptal enfeksiyon olup olmadığının ayırt edilmesi önemlidir. Orbital selülitte göre daha hafif bir klinik tablodur ve antibiyotik tedavisiyle düzelir (11,34).

Orbital (postseptal) selülit; göz kapağı ve periorbital bölgede selülit kliniği ile birlikte sıklıkla orbital subperiostal abse ile karakterizedir. Orbital selülit nadir olmakla birlikte acil bir klinik tablodur ve genellikle etmoid sinüzit yayılımı ve komplikasyonu olarak gelişir. Orbital selülit düşünülen hastada orbital yayılımı en iyi kontrastlı BT çekilmesi ile değerlendirilir. Yüksek doz ve intravenöz antibiyotik tedavisine (Hib, pnömokok, stafilokok ve streptokokları da dikkate alarak) ek olarak gerekirse altta yatan sinüzit ve orbital absenin cerrahi boşaltılması gerekir. Tedavi gecikirse göz kaybedilebilir veya kalıcı sekel gelişebilir. Başta cerrahi endikasyon konulmayan hastalar yakın izlenmeli, her gün görme ve göz hareketleri açısından , göz hekimi ile birlikte izlenmeli eğer antibiyotik tedavisine net bir yanıt yoksa 24-48 sonra yeniden BT çekilerek gerekirse cerrahi işlem uygulanmalıdır (11,34).

#### 2.6.4. Epiglottit

Epiglottis ve supraglottik dokuların Hib enfeksiyonuna bağı enflamasyonu sunucu akut üst solunum yolu tıkanmasına yol açar. Acil bir klinik tablodur. Bu nedenle entübasyon veya trakeostomi endikasyonu gündeme gelebilir. Hızlı gelişim (4-6 saat olabilir) olayda eşlik eden bir allerjik bileşenin olduğunu düşündürebilir. Epiglottit yaş grubu (2-7 yaş) menenjitte göre daha yüksektir. Semptomlar ani başlar; yüksek ateş, boğaz ağrısı, stridor, dispne, disfaji, ağızda tükürük birikimi olabilir. Krup sendromlarından farklı olarak havlar tarzda öksürük ve ses kısıklığı beklenmez; ama 2 yaş altı çocuklarda bu şekilde öksürük olabilir ve ateş daha az olabilir. Çocuk toksik tabloda görülür, epiglot şiş ve ödemli olduğundan, rahat nefes almak için tipik duruş alarak baş önde, ağız açık hava yolunu açık tutmaya çalışır. Yan boyun grafisinde epiglottis başparmak belirtisi şeklinde görülür. Olguların %70-90'ında kan kültüründe etken üretilebilir. Tedavide uygun antibiyotik yanı sıra soğuk buhar (21-24° C) önerilir, çocuğu sakin tutmak yarar sağlar. Ciddi olgulara kısa süreli (2-3 gün) kortikosteroid verilebilir. Uygun tedavi ile ateş ve toksisite genellikle birkaç günde düzelir. Olguların yaklaşık % 25'inde akciğer filmi ile pnömoni gözlenir. Menenjit gibi başka enfeksiyon odakları nadirdir (11,12,35).

#### 2.6.5. Septik Artrit

Aşının rutin olarak uygulanmadığı toplumlarda 2 yaş altı çocuklarda septik artrit en sık nedeni Hib'tir. Olguların %90'ında diz, dirsek, ayak bileği ve kalça gibi büyük eklemler tutulur. % 20-30 oranında osteomyelit ile birlikte dir. Diğer bakteriyel septik artrit olgularından klinik olarak ayırımı zordur. Büyük

eklem tutulumunda hem organizmanın tanımlanması hem de iyileşme açısından yeterli drenaj önemlidir (6,12).

#### 2.6.6. Pnömoni

Gerçek insidans tam olarak bilinmemekle birlikte özellikle 2 yaş altında çocuklarda pnömoninin en sık nedenlerinden olduğu kabul edilir. Gambia'da yapılmış bir çalışmada aşı yapılan çocuklarda radyolojik olarak kanıtlanmış pnömoni insidansında %20'den fazla azalma saptanmıştır, bu durum ciddi pnömoni etyolojisinde Hib'in 1/5 olgudan fazlasından sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

Hib pnömonisi, sıklıkla dört ay ile dört yaş arasında, kışın veya ilkbaharda gözlenir. Klinik olarak Hib pnömonisi diğer etkenlerden ayıramasa da Hib'i destekler bazı klinik özellikler söz konusu olabilir. Hib pnömonisi genellikle lobar pnömoni yapmaya eğilimlidir, stafilokok ve pnömokoktan farklı olarak gidiş daha yavaş ve daha az gürültülüdür. Kaviteasyon nadirdir. Küçük bebeklerde lobar pnömoni göreceli olarak daha az görülür ve muayenede matite duyulması plevral efüzyonu destekler bir bulgu olarak kabul edilir. Pnömoniye yüksek oranda parapnömonik efüzyon %40-90 eşlik eder. Kan kültürü diğer pnömoni etkenlerine göre daha yüksek oranda pozitifdir. Olguların %10-30'unda, olguda eşlik eden akut otitis medya (AOM), menenjit, septik artrit gibi diğer bir enfeksiyon odağı bulunabilir. (36,37,38).

#### 2.6.7. Perikardit

Nadir, ancak ciddi bir klinik tablodur. Toksik görünen bir çocukta solunum sıkıntısına rağmen akciğer grafisinin normal olması, kalp gölgesinin büyük olması uyarıcı olabilir. Çocukta ayrıca pnömoni veya menenjit olması Hib perikarditini düşündürebilir. Ekokardiografi, perikardiosentez ve uygun antibiyotik tanı ve tedavi için gereklidir. Tedavi başladıktan sonra genellikle koyu perikardial eksüda günlerce devam eder (6).

#### 2.6.8. Diğer İnvaziv Enfeksiyonlar

Endoftalmit, BOS şant enfeksiyonları , nekrotizan fasiit, piyomiyozit, beyin absesi, poliserozit, akciğer absesi, bakteriyel trakeit, Hib'e bağlı gelişen diğer invaziv enfeksiyonlardır (12).

### 2.7. Tanı

Bütün klinik tablolarda klinik ile uyumlu steril bölgeden alınan kültürlerde Hib üremesi tanıyı kesinleştirir. Fakat Hib zor üreyen bir organizma olduğu için örnekler kültür ortamına hızla taşınmalı ve bekletilmeden ekilmelidir. İnvaziv Hib hastalığı varsa kan kültürü çoğu olguda pozitif beklenir. Kültürde BOS'un optimal sonuç vermesi için 1ml'den fazla olması yararlıdır. Diğer açılardan normal BOS'ta Hib üremesi hastalığın erken döneminde olduğunu destekler. Uygun doku sıvısı örneğinde gram boyama her durumda yapılmalıdır ve gram negatif pleomorfik bakteriler Hib'i destekler. Bir vücut sıvı örneğinde 50 bin'den daha az

bakteri varlığında Gram boyamada pozitif sonuç alma olasılığı ileri düzeyde düşer. Hib menenjitinde %70 olguda BOS gram boyama pozitif sonuç verir. (11,39).

Vücut sıvı örneklerinde (BOS, serum, eklem, plevra, perikard, idrar) hızlı lateks antijen yöntemleriyle bakılan bakteriyel antijenler erken tanıda kullanılabilir ama yanlış negatif ve pozitif sonuçlar değerini azaltmıştır. BOS veya idrarda Hib kapsular antijen saptamaya yönelik hızlı testlerin duyarlılıkları değişmekle birlikte genellikle <%50 kadardır. Özgüllükleri ise üst solunum yollarındaki Hib taşıyıcılığına (idrarda antijen i pozitif yapabilir) bağlı olarak azalabilir. Serolojik yöntemlerin tanıda yeri bugün için anlamlı değildir (38,39).

## **2.8. Antibiyotik Direnci ve Tedavi**

H. influenza'nın yaklaşık üçte biri beta laktamaz üretir bu nedenle ampisilin ve amoksisiline dirençlidir. Nadiren farklı bir mekanizma ile direnç olabilir. Üreme olduysa kültür antibiogram sonucuna göre ampisilin verilebilir. Beta laktamaz pozitif izolatların %3 kadarı amoksisilin klavulonata dirençlidir. Beta laktamaz üretmeyen ancak ampisiline dirençli izolatlar için amoksisilin klavulonatin sinerjistik etkisi yoktur. Yeni makrolitlerden azitromisine duyarlılık %99, klaritromisine %78, eritromisine ise daha düşük olduğu düşünülmektedir. Kloramfenikol beta laktamaz üretimine bakmaksızın çoğu H.influenza' ya karşı etkilidir. Kloramfenikol'a dirençli Hib izolatları tanımlanmıştır ancak nadirdir( yaklaşık %0,2 ). Yerel olarak birkaç bölgede daha yüksek sonuçlar bildirilmiştir. Yan etkileri nedeni ile çok tercih edilmez. Kinolon

direncinin sık olmadığına inanılmaktadır. Geniş spektrumlu sefalosporinlere direnç saptanmamıştır (11,39).

Hib enfeksiyonun olası patojen olarak düşünüldüğü enfeksiyonlarda seçilecek ilk antibiyotikler üçüncü kuşak (sefotaksim, seftriakson) ve ikinci kuşak (sefuroksim) sefalosporinlerdir. Alternatif olarakta kloramfenikol ve ampicilin kombinasyonu kullanılabilir. Tedavide kullanılabilecek diğer parenteral antibiyotikler imipenem-silastatin, meropenem, ve ampicilin-sulbaktamdır. Sefotaksim ve seftriakson hem beta laktamaz üreten suşlara hem de azalmış penisilin bağlayıcı proteinlere bağlı dirençte etkilidir. Sefuroksimin BOS geçişi arzu edilen düzeylerde bulunmadığından menenjit veya menenjit riskinde tercih edilmez. Sefuroksim; 100-200 mg/kg/g (iv, 4 dozda), sefotaksim; 100-200 mg/kg/g (iv, 4 doza bölerek), seftriakson; 50-100mg/kg/g (iv, 2 dozda) verilir. Sefalosporinlere allerjik olgularda, duyarlı ise kloramfenikol 50-100mg/kg/g (iv, 4 dozda) verilebilir. Antibiyotik tedavisi yanında hastalık tipine uygun destek ve diğer adjuvan tedaviler uygulanmalıdır (menenjit için deksametazon, gibi). Septik artrit, osteomyelit, parapnömonik efüzyon, perikarditte uygun cerrahi konsültasyon ve drenaj gereklidir. Subdural efüzyonda subdural tep, ve/veya ampiyemde cerrahi boşaltma ve temizleme gerekebilir. İnvaziv Hib enfeksiyonlarında tedavi hastanede ve parenteral yapılmalıdır. Tedavi süresi olarak; toplam süre komplikasyonsuz olgularda 7-10 gün kadardır. Septik artritte olgularında 10-14 gün, perikardit, ampiyem, veya osteomyelit olgularında 3-6 hafta tedavi gerekmektedir (12,39).

## **2.9. Korunma**

Korunma aşısı veya kemoproflaksi ile yapılabilir.

### **2.9.1. Hib Aşısı**

İlk üretilen aşısı 1985 yılında onay alan PRP polisakarit aşısıdır. Polisakarit aşısı büyük çocuklarda etkilidir. 18 ay altı çocuklarda koruyucu değildir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda bu aşının immunojenitesi sınırlı ve immün bellek uyarısı yetersizdir. Bu eksik, protein taşıyıcıları ile PRP'nin kimyasal olarak konjuge edilmesiyle aşılmıştır. Böylece 2. aydan başlayarak yapılabilen konjuge aşılar üretilmiştir. Konjuge aşılar polisakarit aşısının yerini almıştır. Konjuge aşıyla hem daha iyi immunité sağlanmış, hem de Hib'in özellikle sık görüldüğü erken yaşlarda immunité sağlanabilir olmuştur. Aşı sadece Hib'e karşı korunma sağlar. Tam aşıllı çocuklarda invaziv Hib hastalığından korunma genellikle %90'dan fazladır. Günümüzde 4 farklı konjuge Hib aşısı vardır. Bu aşılarda tümünde haptén olarak PRP vardır ancak polisakarit, protein taşıyıcı ve aralarındaki bağın tipi farklıdır. Ülkemizde protein taşıyıcı olarak tetanoz toksoidinin kullanıldığı PRP-T aşısı uygulanmaktadır (37,38,40,41,42).

#### **2.9.1.1. Aşı Endikasyonları**

Bütün çocuklara iki aylıkken ya da bundan sonra en kısa süre içinde başlanarak Hib aşısı yapılmalıdır. Konjuge Hib aşıları (karma aşılarında dahil) bebek en az altı haftalık olduğunda uygulanmaya başlanmalıdır (43).

#### 2.9.1.2. Doz ve Uygulama Yolu

Hib aşılarının dozu 0,5 ml' dir, kas içi olarak uygulanır ( 43).

#### 2.9.1.3. Aşılama Önerileri

Hib konjuge aşısı rutin aşı takvimi içinde olup, 2. aydan itibaren bütün çocuklara toplam 4 doz (2-4-6. aylardaki ilk 3 dozdan sonra 12-18 aylarda ortalama 15. ayda 4. doz), im uygulanır. Daha önce aşılanmamış bebek, 7. ve 11. aylar arasında gelirse 2 ay arayla 2 doz yapılır ve 3. ve son doz ortalama 15. ayda yapılır. Bebek 12 aydan sonra (12-14ay) geldiyse bir doz yapılır ve en az 2 ay geçtikten sonra 15. ay ve sonrasında 2. ve son doz yapılır. 15-59 ay arasındaki çocuklara tek doz yapılır. Hib risk grubu geride kaldığından sağlıklı 5 yaşında büyüklere aşı önerilmez. Ancak risk grubunda bulunuyorlarsa (orak hücreli anemi, IgG2 subgrup yetmezliği, malignansi için kemoterapi alımı, kemik iliği aktarımı, lösemi, HIV enfeksiyonu, anatomik veya işlevsel aspleni gibi durumlar) 5 yaşından büyüklere tek doz önerilir. 24 ayın altında geçirilen Hib enfeksiyonlarında (Hib antijeninin T-hücre bağımsız ve immunolojik bellek oluşturmayan polisakkarit niteliğinde bir antijen olması nedeniyle) ileriye yönelik koruyucu nitelikte bir immunolojik yanıt oluşmaz. Bu nedenle küçük bebekler Hib enfeksiyonu geçirseler bile ileride başka Hib enfeksiyonlarına karşı korunmak için tekrar ve uygun biçimde aşılanmalıdırlar( 6,44).

Eskiden, 18 ay üstü çocuklara tek doz olarak uygulanan polisakkarit aşısı artık uygulanmamaktadır. Konjuge aşılar, hem Hib'in özellikle risk oluşturduğu

18 ay üstü bebeklerde uygulanabilmesi hem de uzun süreli bellek yanıtı doğuran tipte bir aşı olması nedeniyle eski tip polisakkarit aşılarla üstündür (6,44).

#### 2.9.1.4. İstenmeyen Etkiler

Konjuge Hib aşısında istenmeyen etkiler azdır. Aşılananların yaklaşık %5-30' unda enjeksiyon yerinde ağrı, kızarıklık, ve şişlik olabiliyorsa da, bu semptomlar genellikle hafiftir ve 24 saatten kısa sürer. Ateş ve irritabilite gibi sistemik reaksiyonlar ve ciddi reaksiyonlar nadirdir. Hib aşısının difteri toksoidi, asellüler boğmaca, tetanoz toksoidi, aşısıyla eş zamanlı yapılması sistemik reaksiyon riskini artırmaz (6).

#### 2.9.2. Kemoprofilaksi

Hasta kişi ile yakın teması olan riskli kişileri olası bir Hib enfeksiyonundan korumak için verilir. Bunun için Rifampisin, 20mg/kg/gün, ağızdan, tek dozda, 4 gün süreyle verilir (Yenidoğanlara 10mg/kg/gün verilir. Gebelere verilmez). Ev içinde enfekte ve hasta çocukla teması olan, aşısız tüm bireyler (gebe olmayan), aşısız veya eksik aşıları tüm 4 yaş altı çocuklar, aşıdan bağımsız tüm 12 ay altı bebekler Rifampisin proflaksisi almalıdır. Okul veya kreşle teması olanlara önerilmez (11,45).

#### 2.10. DBT Aşısı

Difteri ve tetanoz toksoidi ile tam hücre boğmaca içeren üçlü karma aşıdır. Boğmaca aşısının yapılamayacağı durumlarda 7 yaş altında kullanılan boğmaca

içermeyen difteri-tetanoz (DT) ve 7 yaşından büyüklerde kullanılan tetanoz-difteri (dT) gibi ikili karmaları da vardır. DBT aşısı, ilk kez 1948 yılında kullanılmaya başlanmıştır (46,47,48).

Aşıda bulunan difteri ve tetanoz toksoidleri her iki mikroorganizmanın toksinlerinin formaldehit ile inaktive edilmeleri sonucu, tam hücreli aşısındaki boğmaca bileşeni ise basilin öldürülüp ısı ya da kimyasal maddelerle detoksifiye edilmesiyle hazırlanmıştır. DBT aşısına adjuvan olarak alüminyum tuzları eklenmiştir. Açıldıktan sonra 5 gün süre ile kullanılabilir. DBT aşısı ile uygun biçimde aşılanmış kişilerde difteriye karşı %95, tetanoza karşı %100 e yakın, her iki tip boğmaca antijenine karşı da %85 dolayında bağışıklık sağlanmaktadır. DBT aşısı ile toplumun %70-80'nin aşılanmasıyla toplumsal bağışıklık (herd immunity) kazanılmaktadır. DBT aşısındaki her 3 aşı bileşenine karşı sağlanan bağışıklık 10-12 yıl kadar sürdüğü için dT ile her 10 yılda bir aşılanma önerilmektedir (46,47,48).

#### 2.10.1. İstenmeyen Etkiler

DBT aşısı uygulanan çocukların yaklaşık yarısında ilk 24 saat içinde başlayan ve 1-3 gün süren yerel ve sistemik etkiler görülür. Yerel etkiler olarak; aşı yerinde ağrı, şişlik, kızarıklık, sertlik ve seyrek olarak steril abse gözlenir. Sistemik etkiler ise ateş, huzursuzluk, uyku hali, yaygın kas ağrısı olabilir. Bu durumlarda antipiretik verilerek çocuk rahatlatılır (12).

Yerel istenmeyen etkiler: Aşının yapıldığı tüm bölgeyi kaplayan şişlik ve kızarıklıktır. Aşı yüzeysel yapılmış, dondurulmuş, iyi çalkalanmamış yada

enjeksiyon steril koşullarda yapılmamışsa bu reaksiyon olasılığı artar. Sıcak kompres ve gerekirse antibiyotik kullanılabilir (12).

Sistemik istenmeyen etkiler: Aşıyı izleyen 48 saatte ortaya çıkan 40,5°C'nin üstünde ateş, DBT sonrası yaklaşık % 0.3 olguda görülebilmektedir. Ateş aşıdan 4-6 saat sonra ve 4. aşıdan sonra daha sıktır. Nedeni açıklanamayan, 3 saatten uzun süren (inatçı), çığlık biçiminde, durdurulamayan ağlama 100 dozda bir görülebilmektedir. Bu ısrarlı ağlamanın ileri yaşlarda nörolojik sekelle ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Hipotonik ve hiporefleksik ataklar kollaps ya da şoka benzer durumlar olarak da bilinir. DBT aşılamalarında 1750 dozda bir görülür. Bu gibi atak geçiren çocuklarda; ileride ciddi nörolojik sekel ve zihinsel bozukluğun gelişmediği gösterilmiştir. Ateşli, kısa süreli havale biçiminde sistemik etkiler görülebilir. DBT sonrası, 48 saat içinde nöbet geçirme sıklığı 1750 dozda birdir. Nöbetler, daha çok kısa süreli, yaygın ve kendiliğinden sonlanan niteliktedir, aşılamının üçüncü ya da dördüncü dozundan sonra daha sık olmaktadır, daha çok ateşli konvülsiyon niteliğindedir. Ateşsiz nöbetlere ve nörolojik sekellere yol açmamaktadır. DBT ile ateşsiz havale riskinde artış saptanmamıştır. İlerleyici nörolojik bozuklukları (bebeklik spazmı ve epilepsiler) olan çocuklarda boğmaca aşısı önerilmemektedir. İlerleyici olmayan (serebral palsi) nörolojik bozukluklarda ise aşı yapılabilir. Aşılama sonrası oluşan ürtiker genellikle geçicidir ve döküntüler eğer aniden oluşmamışlarsa anaflaktik yani Ig E reaksiyonlarıyla ilgili olma olasılıkları zayıftır. Daha çok antijen antikor kompleksleri ile oluşmaktadır. Bu reaksiyonlar daha çok başlangıç dozlarında gelişmekte zamanla ortadan

kalkmaktadır, sonraki aşılama dozları için bir sakınca oluşturmazlar (46,47,48,49)).

#### 2.10.2. Aşının Yapılmaması Gereken Durumlar

Aşıdan sonra ilk 7 gün içinde ortaya çıkan ve hiçbir nedene bağlanmayan ensefelopati durumunda ve 100 000’de 2 oranında görülen aşı sonrası ortaya çıkan anafilaksi durumları kontraendikasyonları oluşturur (46,47,48).

#### 2.11. Beşli Karma Aşı: DTaB/İPA/Hib Karması

Gerek DaBT aşısının gerekse Hib ve Polio aşısının çocukluk çağı bağışıklamasında yaygın kullanımı ve bu aşıların aynı zamanlarda uygulanmaları, karma aşı gelişiminde ağırlığın bu aşılarla verilmesine neden olmuştur. Karma aşı ile temel aşı uygulamaları sonrasında difteri, tetanoz , boğmaca ve polioya karşı gelişen antikor yanıtları ile DaBT/İPA ve Hib aşısının ayrı uygulamaları sonrasında gelişen yanıtlar arasında fark saptanmazken, Hib’e karşı anti-poliribozil ribitol fosfat (PRP) yanıtı karma aşı uygulananlarda daha düşük bulunmuştur. Ancak temel aşılama sonrasında uygulanan destek doz aşı ile Hib’e karşı yeterli immun yanıtın geliştiği gösterilmiştir. Bu karma aşının çocukluk çağı bağışıklama şemasında olduğu birçok ülkede, aşı bileşenlerinin tekli uygulandığı dönemlere göre invaziv Hib hastalık yükünde bir artış saptanmamıştır. Ancak bu karma aşının rutin aşı şemasında olduğu İngiltere’de son yıllarda invaziv Hib hastalık yükünde ılımlı bir artış görülmüştür. İngiltere’de bu aşının 2. - 3. ve 4. aylarda hızlı bir şemada uygulanılması ve destek dozun uygulanmamasının bu

hafif artıştan sorumlu olabileceği belirtilmektedir. Bu karma aşının yan etki sıklığında artış belirtilmemiştir (50,51).

Tablo 2.1: Ulusal 2006–2007 yıllarında uygulanan çocukluk çağı Hib , DBT ve OPV aşı takvimi

| Aşılar                              | Doğum | 1.ayın<br>sonu | 2.ayın<br>sonu | 3.ayın<br>sonu | 4.ayın<br>sonu | 6.ayın<br>sonu | 12.ayın<br>Sonu | 16-24<br>ay | İlköğr.<br>1.sınıf |
|-------------------------------------|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-------------|--------------------|
| <b>DBT</b>                          |       | I              | II             | III            |                |                |                 | Rapel       |                    |
| <b>HİB*</b>                         |       | I              | II             | III            |                |                |                 | Rapel       |                    |
| <b>OPV</b>                          |       | I              | II             | III            |                |                |                 | Rapel       | Rapel              |
| <b>*25 Aralık 2006'dan itibaren</b> |       |                |                |                |                |                |                 |             | <b>(5)</b>         |

Tablo 2: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 2006–2007 yıllarında uygulanan çocukluk çağı Hib, DBT ve OPV aşı takvimi

| Aşılar                              | Doğum | 1.ayın<br>sonu | 2.ayın<br>sonu | 4.ayın<br>sonu | 6.ayın<br>sonu | 9.ayın<br>sonu | 12.ayın<br>Sonu | 16-24<br>ay | İlköğr.<br>1 sınıf |
|-------------------------------------|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-------------|--------------------|
| <b>DBT</b>                          |       | I              | II             | III            |                |                |                 | Rapel       |                    |
| <b>HİB*</b>                         |       | I              | II             | III            |                |                |                 | Rapel       |                    |
| <b>OPV</b>                          |       | I              | II             | III            |                |                |                 | Rapel       | Rapel              |
| <b>*25 Aralık 2006'dan itibaren</b> |       |                |                |                |                |                |                 |             |                    |

Tablo 3: Ulusal ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde Ocak 2008 yılından itibaren uygulanan çocukluk çağı Hib , DBT ve polio aşısı takvimi

| Aşılar              | 1.ayın<br>sonu | 2.ayın<br>sonu | 4.ayın<br>sonu | 6.ayın<br>sonu | 9.ayın<br>sonu | 12.ayın<br>Sonu | 16-24<br>ay | İlköğr.<br>1 sınıf |
|---------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-------------|--------------------|
| <b>DaBT/IPA/Hib</b> | I              | II             | III            |                |                |                 | R           |                    |
| <b>OPV</b>          |                |                |                | √              |                |                 | √           | √                  |

(4)

### **3.BÖLÜM**

#### **GEREÇLER VE YÖNTEM**

##### **3.1. Aşı istenmeyen etkileri**

Bu tanımlayıcı çalışma Ağustos 2006-Mayıs 2007 ve Ocak-Mart 2008 ayları arasında 7 farklı merkezde (Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Sağlam Çocuk Polikliniği, Öveçler, Macunköy, Eryaman 1,2,3,5 no'lu, Etimesgut 2 no'lu, sağlık ocakları ) yürütülmüştür. Bu tarihler arasında adı geçen merkezlerde aşılanan çocukların ailelerine gönüllülük temeline dayalı olarak ve yazılı bilgilendirilmiş onam alınarak anket uygulanmıştır. Bu merkezlerde sağlam çocuk polikliniklerinde aşılanan çocuklar 3 grupta değerlendirilmiştir. 2006 yılı 1 Ağustos- 31 Aralık tarihleri arasında DBT ve OPV aşıları verilen çocuklar (Grup 1 ), 2007 yılı 1 Ocak-31 Mayıs tarihleri arasında sağ uyluk anterolateral bölgesine DBT ve aynı zamanda sol uyluk latereline Hib aşısı yapılan ve OPV verilen çocuklar (Grup 2) ve 2008 yılı 1 Ocak-31 Mart tarihleri arasında tek enjeksiyonla DTaB/Hib/IPV karma aşısı verilen çocuklar (Grup 3). Aşılanan her çocuğun demografik bilgileri ve yapılan aşının özellikleri hakkında bilgiler araştırma formuna kaydedilmiş ve her aileye aşının yerel ve sistemik istenmeyen etkilerini aşılamadan sonraki 3 gün süresince kaydedecekleri ayrıntılı bir form verilmiştir. Her aileye istenmeyen etkileri nasıl değerlendirecekleri anlatılmış, şişlik ve kızarıklık için aşı yapılan yerde 10 mm.yi geçen lezyon, ateş için koltuk altı ölçüm değeri temel alınmış ve en az bir kez yüksek ateş ölçümü, uyku problemi için aşıdan sonra 3 gün içinde uyku düzeninde değişme, alerjik reaksiyon ise aşıdan sonra 8 saat içinde oluşan eritem, ürtiker, anjioödem oluşması istenmeyen

etki olarak kabul edilmiştir. Aşıdan sonra önemli yan etkisi ve döküntüsü olan hastalar tekrar görölerek değeriendirilmiştir. 4. gün ailelere telefon ile ulaşarak formdaki her reaksiyon hakkında ayrı ayrı bilgi alınmış ve sonuçlar araştırma formuna kaydedilmiştir.

### 3.1.1 Aşılar

2006 yılında 1.5 mg alüminyum fosfor'a adsorbe edilmiş DTB (Serum Institute of India ) karma aşısı ve OPV attenüe aşısı (sabin trivalent Bio farma, Indonesia) uygulanmıştır.

2007 yılında bu aşının yanısıra 10 mcg Hib kapsül polisakkaridi içeren tetanoz toksoidi ile konjuge Act-HIB® (Pasteur Me'rieux Connaught, Marcy l'Etoile, France) aşısı uygulanmıştır.

2008 yılında 0.5 mg of alüminyum hydroxide adsorbe edilmiş difteri, tetanoz, aselüler boğmaca, inaktif poliomiyelit ve Hib karma aşısı Pentaxim® (Sanofi Pasteur ) aşısı uygulanmıştır.

Tüm aşılar tek kullanımlık enjektörle uyluk lateraline kas içine yapılmıştır.

### 3.2. Hib aşısının immünojenisitesi

26 kasım 2007 tarihinde Gazi Üniversitesi yerel etik kurulundan (karar no:390) onay alındı. 1 Mayıs 2008 – 15 Ocak 2009 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Hastanesi Sağlam Çocuk Polikliniğinde izlenen ve 2., 4., 6., aylarda Hib aşısı DTB+OPV ile aynı zamanda ancak ayrı yerden yapılmış olan 145, Hib aşısı DTaB/IPV ile birlikte karma aşı içinde verilmiş olan 204 ve 1. aşıları

DTB+OPV ile aynı zamanda ancak ayrı yerden yapılmış olan, 2.ve 3. aşıları DTaB/IPV ile birlikte karma aşı içinde verilmiş olan 100 çocuktan son aşidan 6 ay sonra 12 aylık olduklarında kan örneği alınarak antikor düzeyleri ölçülmüştür. Kanlar santrifüj edilmiş ayrılan serumlar eppendorf tüplere aktararak çalışılncaya kadar -20°C de saklanmıştır. Hemofilus influenza tip b antikorlarının ölçümü mikro enzim immunoassay yöntemi ile yapılmıştır.

Toplam 449 çocuktan toplanan serum örnekleri VaccZYME Anti Haemophilus influenzae tip b enzyme immunassay kit (The Binding-Site Code, İngiltere) kullanılarak mikroEIA yöntemiyle çalışılmıştır. Testin esası, PRP antijeni kaplanmış olan çok çukurluklu mikro titrasyon plaklarına, serum örneklerinin dilüe edilerek eklenmesi ve çeşitli muamelelerden sonra oluşan renk değişiminin ELISA okuyucusunda 450 nm’de okutularak absorbans değerlerinin belirlenmesi, son olarak da örneklerin antikor değerlerinin çizilen standart eğrilere göre belirlenmesine dayanmaktadır.

### **3.3. İstatistik analizler**

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Gruplar arasında cinsiyet farklılığının değerlendirilmesinde Ki-Kare testi, yan etki bulunma durumları ve sıklıklarının karşılaştırılmasında Ki-Kare ve Fisher’in Kesin testi, üç grubun antikor düzeylerinin karşılaştırılmasında logaritmik dönüşüm sonrası tek yönlü varyans analizi (ANOVA), farkı yaratan grubun saptanmasında ise Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.  $p<0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### **3.4. Giderler**

Çalışmada kullanılan biyokimya tüpü, eppendorf tüpü, ELİSA kiti Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine proje önerisi verilerek 01/2007/93 no'lu proje olarak desteklenmiştir. Çalışmada kullanılan anket örneklerinin çoğaltılması, telefon faturası, sağlık ocağı ziyaretleri, enjektör ucu, ve pipet giderleri araştırmacı tarafından karşılanmıştır.

#### **4. BULGULAR**

**1- İstenmeyen etki çalışmasına katılan çocukların sosyodemografik özellikleri**

**2- Üç farklı aşı grubunda gözlenen istenmeyen etkiler**

**3- Yaş gruplarına göre istenmeyen etkiler**

**4- Aşı dozuna göre istenmeyen etkiler**

**5- Aşılananlarda görülen diğer istenmeyen etkiler**

**6- Antikor düzeyi çalışmasına katılan çocukların sosyodemografik özellikleri**

**7-Farklı biçimde uygulanan Hib aşısına karşı oluşan antikor düzeyleri**

##### **4.1. İstenmeyen etki çalışmasına katılan çocukların sosyodemografik özellikleri**

Araştırma amacıyla toplam 2401 çocuktan “Bilgi Toplama Formu” aracılığıyla veri elde edildi. Bu çocukların %49.3’ü kız ,%50.7’si erkekti ( $p>0,05$ ). Yaşları 2-18 ay arasında değişmekteydi. Toplanan verilerin %72.1’i Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlam Çocuk Polikliniği’ne, % 27.9’u yukarıda belirttiğimiz sağlık ocaklarına başvuran sağlam çocukların ailelerinden elde edildi. Araştırmaya alınan çocukların temel ve pekiştirme aşılması için %48.8’ine DBT+OPV aşısı, %36.9 ‘sına DBT+OPV+Hib aşısı ve %14.3’üne DaBT/IPV/Hib aşıları yapılmıştı. (Tablo 4).

Tablo 4: Aşı sonrası istenmeyen etkiler açısından değerlendirilen çocukların özellikleri

|                    | SAYI        | YÜZDE        |
|--------------------|-------------|--------------|
| <b>Cinsiyet</b>    |             |              |
| Kız                | 1184        | 49.3         |
| Erkek              | 1217        | 50.7         |
| <b>Toplam</b>      | <b>2401</b> | <b>100.0</b> |
| <b>Yer</b>         |             |              |
| Gazi Tıp Fak       | 1730        | 72.1         |
| Sağlık Ocakları    | 671         | 27.9         |
| <b>Toplam</b>      | <b>2401</b> | <b>100.0</b> |
| <b>Yapılan aşı</b> |             |              |
| DBT+OPV            | 1172        | 48.8         |
| DBT+OPV+Hib        | 886         | 36.9         |
| DaBT/IPV/Hib       | 343         | 14.3         |
| <b>Toplam</b>      | <b>2401</b> | <b>100.0</b> |

Araştırmaya katılan çocukların %29.2'si 2 aylık, %6.7 'si 3 aylık, %27.0, 4 aylık, %19.0'ı 6 aylık, %18.1'i 18 aylıktır. Yaş gruplarına göre farklı biçimde aşılanan 3 grubun dağılımı Tablo 5'da verilmiştir.

Tablo 5: Yaş gruplarına göre farklı 3 aşılama grubunun dağılımı

| YAŞ    | DBT+OPV |      | DBT+OPV+Hib |      | DaBT/IPV/Hib |      | TOPLAM |       |
|--------|---------|------|-------------|------|--------------|------|--------|-------|
|        | n       | %*   | n           | %*   | n            | %*   | n      | %**   |
| 2 ay   | 290     | 41.3 | 345         | 49.1 | 67           | 9.6  | 702    | 29.2  |
| 3 ay   | 118     | 73.7 | 40          | 25.0 | 2            | 1.3  | 160    | 6.7   |
| 4 ay   | 293     | 45.3 | 271         | 41.9 | 83           | 12.8 | 647    | 27.0  |
| 6 ay   | 221     | 48.4 | 160         | 35.0 | 76           | 16.6 | 457    | 19.0  |
| 18 ay  | 250     | 57.5 | 70          | 16.1 | 115          | 26.4 | 435    | 18.1  |
| Toplam | 1172    |      | 886         |      | 343          |      | 2401   | 100.0 |

\* Satır yüzdesi

\*\* Kolon yüzdesi

#### 4.2. Üç farklı aşı grubunda gözlenen istenmeyen etkiler

Üç farklı aşı şeması ile aşılanan gruplarda gözlenen istenmeyen etkilerin dağılımı Tablo 6’da verilmiştir.

*En az bir istenmeyen etki gözlenmesi:* Aşı sonrası istenmeyen etki; DBT+OPV aşıları yapılan grupta %87.5, DBT+OPV+Hib aşıları yapılan grupta % 86.8, DaBT/IPV/Hib karma aşısı yapılan grupta ise %9.6 oranında saptanmıştır. Aşı grupları arasındaki bu fark istatistiksel olarak da anlamlıdır ( $P<0.0001$ ). Bu fark asellüler boğmaca bileşeni içeren, karma aşı yapılan grupta diğer gruplara göre daha az istenmeyen etki görülmesinden kaynaklanmaktadır. Diğer iki grup arası anlamlı fark saptanmamıştır (0.711).

*Yerel istenmeyen etkiler:* Farklı şemalarla aşılanan gruplarda aşı yapılan yerde 1cm den geniş şişlik ve kızarıklık oluşması açısından gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $P<0.0001$ ). Bu fark asellüler boğmaca bileşeni içeren karma aşı yapılan grupta diğer gruplara göre daha az istenmeyen etki görülmesinden kaynaklanmaktadır. Diğer iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $P=660.0.735$ ).

*37.4°C ve üzeri ateş:* Aşı sonrası ilk 3 gün içerisinde (koltuk altı yolu ile ölçümde) DBT+OPV aşıları yapılan grupta %73.6, DBT+OPV+Hib aşıları yapılan grupta %71.4, DaBT/IPV/Hib karma aşısı yapılan grupta ise %17.8 oranında ateş olduğu gözlenmiştir Yapılan analiz sonucu aşı grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır ( $P<0.0001$ ). Bu fark yine DaBT/IPV/Hib yapılan grupta aşı sonrası ateşin daha az görülmesinden kaynaklanmaktadır. Diğer iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $P>0.05$ ).

*38°C ve üzeri ateş:* Aşı grupları arasında aşılama sonrasında oluşan; 38°C ve üzeri ateş sıklığı sırasıyla gruplar arasında %27.6, %24.1, %6.4 olarak gözlemlenmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $P<0.0001$ ). Bu fark DaBT/IPV/Hib yapılan grupta aşı sonrası ateşin daha az görülmesinden kaynaklanmaktadır. Diğer iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $P>0.05$ ).

*39°C ve üzeri ateş:* 1. grupta %2.0, ikinci grupta %2.1, üçüncü grupta ise %0.0 ( Bu derecede ateş saptanmadı ) gözlemlenmiştir. Gruplar arasında bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P=0.027$ ) ve DaBT/IPV/Hib yapılan grupta ateş görülmemesinden kaynaklanmaktadır. Tam hücre boğmaca

aşısı içeren gruplar arasında tek başına yapılma ya da Hib aşısı ile birlikte yapılma durumlarında fark anlamlı bulunmamıştır (  $P>0.05$  ).

*Diğer istenmeyen etkiler:* Aşılama sonrası oluşan ve 12 saatten fazla süren huzursuzluk ( $P<0.0001$ ), 6 saatten fazla süren beslenmeme ( $P<0.0001$ ), 3 saatten fazla ağlama hali( $P<0.0001$  ) ve uyku sorunu ( $P<0.0001$ ) yönünden aşı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Belirtilen istenmeyen etkiler açısından anlamlı fark DaBT/IPV/Hib yapılan gruptan kaynaklanmaktadır.

Alerjik reaksiyon oluşması açısından değerlendirildiğinde DBT+OPV yapılan grupta %1.0, DBT+OPV+Hib yapılan grupta %0.7, DaBT/IPV/Hib yapılan grupta ise %0.3'ünde alerjik reaksiyon izlenmiştir. Aşı grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $P=0.360$ ).

Tablo 6: Üç aşı grubunda istenmeyen etki sıklığının dağılımı

| Yan etki                         | DBT+OPV<br>N= 1172 |      | DBT+OPV+Hib<br>N= 886 |     | DaBT/IPV/Hib<br>N= 343 |     | P<br>değeri |
|----------------------------------|--------------------|------|-----------------------|-----|------------------------|-----|-------------|
|                                  | %                  | n    | %                     | n   | %                      | N   |             |
| Genel yan etki var               | 87.5               | 1025 | 86.9                  | 770 | 77.3                   | 265 | <0.0001     |
| Şişlik > 1cm                     | 11.0               | 129  | 11.6                  | 103 | 2.3                    | 8   | <0.0001     |
| Kızarıklık >1cm                  | 10.5               | 123  | 10.0                  | 89  | 2.6                    | 9   | <0.0001     |
| Ateş $\geq 37.4^{\circ}\text{C}$ | 73.6               | 863  | 71.4                  | 634 | 17.8                   | 61  | <0.0001     |
| Ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$   | 27.6               | 323  | 24.7                  | 219 | 6.4                    | 22  | <0.0001     |
| $\geq 39^{\circ}\text{C}$        | 2.0                | 23   | 2.1                   | 19  | -                      | -   | 0.027       |
| Huzursuzluk >12 saat             | 32.4               | 380  | 35.4                  | 314 | 4.7                    | 16  | <0.0001     |
| Beslenmeme >6 saat               | 7.2                | 84   | 3.0                   | 27  | 0.9                    | 3   | <0.0001     |
| Ağlama >3 saat                   | 7.6                | 89   | 4.5                   | 40  | 0.6                    | 2   | <0.0001     |
| Uyku sorunu                      | 25.4               | 298  | 23.8                  | 211 | 2.9                    | 10  | <0.0001     |
| Alerji                           | 1.0                | 12   | 0.7                   | 6   | 0.3                    | 1   | 0.360       |

Tablo 7’de DBT ve OPV aşılara Hib aşısı eklendikten sonra gözlenen istenmeyen etkiler özetlenmiştir. Hib aşısı kullanımına başladıktan sonra istenmeyen etki oranında bir farklılık oluşmadığı gözlenmektedir.

Tablo 7: Hib konjuge aşısı ile birlikte ve Hib konjuge aşısız DBT+OPV karma aşısı yapılan gruplara ilişkin istenmeyen etki sıklığının dağılımı

| Yan etki                         | DBT+OPV<br>n= 1172 |      | DBT+OPV+Hib<br>n= 886 |     | P değeri |
|----------------------------------|--------------------|------|-----------------------|-----|----------|
|                                  | %                  | N    | %                     | N   |          |
| Genel yan etki var               | 87.5               | 1025 | 86.9                  | 770 | 0.711    |
| Şişlik > 1cm                     | 11.0               | 129  | 11.6                  | 103 | 0.660    |
| Kızarıklık >1cm                  | 10.5               | 123  | 10.0                  | 89  | 0.735    |
| Ateş $\geq 37.4^{\circ}\text{C}$ | 73.6               | 863  | 71.4                  | 634 | >0.05    |
| Ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$   | 27.6               | 323  | 24.7                  | 219 | >0.05    |
| $\geq 39^{\circ}\text{C}$        | 2.0                | 23   | 2.1                   | 19  | >0.05    |
| Huzursuzluk<br>>12 saat          | 32.4               | 380  | 35.4                  | 314 | 0.083    |
| Beslenmeme<br>>6 saat            | 7.2                | 84   | 3.0                   | 27  | <0.05    |
| Ağlama<br>>3 saat                | 7.6                | 89   | 4.5                   | 40  | <0.05    |
| Uyku sorunu                      | 25.4               | 298  | 23.8                  | 211 | 0.401    |
| Alerji                           | 1.0                | 12   | 0.7                   | 6   | >0.05    |

#### 4.3. Yaş gruplarına göre istenmeyen etkiler

Tablo 8’de DBT+OPV karma aşısı yapılan grupta yaş gruplarına göre istenmeyen etkilerin dağılımı verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi en az bir yan etki görülme durumu yaş arttıkça artmaktadır ( $p<0.0001$ ). 1cm üzerinde şişlik açısından yaş grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.002$ ). Bu fark 18. ayda istenmeyen etkinin fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Diğer 3 yaş grubu

arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.887$ ). Yaş arttıkça 1cm üzerinde kızarıklık görülme oranı artmaktadır ( $p<0.0001$ ). Oluşan bu fark 1cm üzerinde kızarıklık görülme oranı 18. ayda yüksek. 2. ayda düşük olmasından kaynaklanmaktadır. 4. ve 6. aylar arasında anlamlı fark yoktur. Yaş arttıkça 38°C ve üzeri ateş görülme oranı artmaktadır ( $p<0.003$ ). Oluşan bu fark 38°C ve üzeri ateş görülme oranı 18. ayda yüksek. 2. ayda düşük olmasından kaynaklanmaktadır. 4. ve 6. aylar arasında anlamlı fark yoktur. Yaş arttıkça 39°C ve üzeri ateş görülme oranı artmaktadır ( $p<0.0001$ ). Bu fark 6. ve 18. ayda daha yüksek 39°C ve üzeri ateş görüldüğünden kaynaklanmaktadır. Yaş grupları arasında huzursuzluk (12 saat üzerinde) görülme oranı açısından anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.0001$ ). Bu fark 18. ayda istenmeyen etkinin fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Diğer 3 yaş grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.887$ ). 6 saat üzeri beslenmeme açısından yaş grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.0001$ ). Bu fark 18. ayda istenmeyen etkinin fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Diğer 3 yaş grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. ( $p=0.406$ ). 3 saat üzerinde sürekli ağlama açısından yaş grupları arasında anlamlı fark yoktur ( $p=0.246$ ). Yaş arttıkça uyku sorunu görülme oranı artmaktadır ( $p<0.0001$ ). Yaş arttıkça uyku sorunu görülme oranları arasında tüm yaşlar arasında anlamlı fark gözlenmektedir ( $p<0,05$ ). Alerjik reaksiyon açısından aşı grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.543$ ).

Tablo 8. DBT+OPV aşısı yapılan gruplarda aşılama yaşına göre istenmeyen etkilerin dağılımı

| Yan etki                       | 2ay     |      | 4ay     |      | 6ay     |      | 18ay    |      | P değeri |
|--------------------------------|---------|------|---------|------|---------|------|---------|------|----------|
|                                | n/N     | %    | n/N     | %    | n/N     | %    | n/N     | %    |          |
| En az bir yan etki             | 217/290 | 75.2 | 253/293 | 86.3 | 205/221 | 92.8 | 239/250 | 95.6 | <0.0001  |
| Şişlik > 1cm                   | 24/290  | 8.3  | 23/293  | 7.8  | 20/221  | 9.0  | 42/250  | 16.8 | 0.002    |
| Kızarıklık >1cm                | 15/290  | 5.2  | 23/293  | 7.8  | 25/221  | 11.3 | 51/250  | 20.4 | <0.0001  |
| Ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$ | 35/290  | 12.1 | 80/293  | 27.3 | 78/221  | 35.3 | 115/250 | 46.0 | <0.0001  |
| Ateş $\geq 39^{\circ}\text{C}$ | 2/290   | 0.7  | 2/293   | 0.7  | 8/221   | 3.6  | 11/250  | 4.4  | 0.003    |
| Huzursuzluk >12 saat           | 51/290  | 17.6 | 84/293  | 28.7 | 83/221  | 37.6 | 124/250 | 49.6 | <0.0001  |
| Beslenmeme >6 saat             | 14/290  | 4.8  | 10/293  | 3.4  | 13/221  | 5.9  | 39/250  | 15.6 | <0.0001  |
| Ağlama >3 saat                 | 23/290  | 7.9  | 19/293  | 6.5  | 11/221  | 5.0  | 24/250  | 9.6  | 0.246    |
| Uyku sorunu                    | 39/290  | 13.4 | 60/293  | 20.5 | 71/221  | 32.1 | 93/250  | 37.2 | <0.0001  |
| Alerji                         | 2/290   | 0.7  | 4/293   | 1.4  | 1/221   | 0.5  | 4/250   | 1.6  | 0.543    |

Tablo 9’da DBT+OPV+Hib karma aşısı yapılan grupta aşılama yaşına göre istenmeyen etkilerin dağılımı verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi en az bir yan etki görülme oranları arasında anlamlı fark saptanmıştır. En az bir yan etki görülme oranı 6. aya dek yaş arttıkça artmaktadır ( $p<0.0001$ ). (2., 4.,ve 6. ayların her biri arasında anlamlı fark vardır ). 18. ayda biraz azalma saptanmıştır. 1cm üzerinde şişlik gözlenmesi açısından yaş grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.081$ ). 1cm üzerinde kızarıklık açısından ise yaş grupları arasında anlamlı fark gözlenmiştir ( $p<0.0001$ ). Bu fark 18. ayda istenmeyen

etkinin fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Diğer 3 yaş grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.887$ ). Yaş arttıkça  $38^{\circ}\text{C}$  ve üzeri ateş görülme oranı artmaktadır ( $p<0.0001$ ). Tüm yaş grupları arasında yaş artıkça anlamlı fark vardır. Yaş arttıkça  $39^{\circ}\text{C}$  ve üzeri ateş görülme oranı artmaktadır ( $p<0.0001$ ). Oluşan bu fark  $39^{\circ}\text{C}$  ve üzeri ateş görülme oranının 18. ayda yüksek, 2. ayda düşük olmasından kaynaklanmaktadır. 4. ve 6. aylar arasında anlamlı fark yoktur. Yaş grupları arasında 12 saat üzerinde huzursuzluk görülme oranı açısından anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.0001$ ). Bu fark 18. ayda istenmeyen etkinin fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Diğer 3 yaş grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.460$ ). Yaş arttıkça 6 saatten uzun süren beslenme sorunu görülme oranı artmaktadır ( $p<0.004$ ). Oluşan bu fark 6 saat üzeri beslenmeme görülme oranının 18. ayda yüksek, 2. ayda düşük olmasından kaynaklanmaktadır. 4. ve 6. aylar arasında anlamlı fark yoktur. 3 saatten fazla sürekli ağlama konusunda yaş grupları arası anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.029$ ). Bu fark 6 aylık ve 18 aylık gruplarda istenmeyen etkinin fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Yaş arttıkça uyku sorunu görülme oranı artmaktadır ( $p<0.0001$ ). Tüm yaş gruplarında yaş ilerledikçe uyku sorunu görülme durumu arasında anlamlı fark vardır. Alerjik reaksiyon açısından aşı grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.083$ ).

Tablo 9. DBT+OPV+Hib aşısı yapılan gruplarda aşılama yaşlarına göre istenmeyen etkilerin dağılımı

| Yan etki                       | 2ay     |      | 4ay     |      | 6ay     |      | 18ay  |      | P değeri |
|--------------------------------|---------|------|---------|------|---------|------|-------|------|----------|
|                                | n/N     | %    | n/N     | %    | n/N     | %    | n/N   | %    |          |
| En az bir yan etki             | 283/345 | 82.0 | 242/271 | 89.3 | 151/160 | 94.4 | 61/70 | 87.1 | <0.0001  |
| Şişlik > 1cm                   | 32/345  | 9.3  | 33/271  | 12.2 | 19/160  | 11.9 | 14/70 | 20.0 | 0.081    |
| Kızarıklık >1cm                | 22/345  | 6.4  | 27/271  | 10.0 | 18/160  | 11.3 | 18/70 | 25.7 | <0.0001  |
| Ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$ | 44/345  | 12.8 | 61/271  | 22.8 | 69/160  | 43.1 | 40/70 | 57.1 | <0.0001  |
| Ateş $\geq 39^{\circ}\text{C}$ | 2/345   | 0.6  | 4/271   | 1.5  | 7/160   | 4.4  | 6/70  | 8.1  | <0.0001  |
| Huzursuzluk >12 saat           | 75/345  | 21.7 | 111/271 | 41.0 | 78/160  | 48.8 | 40/70 | 57.1 | <0.0001  |
| Beslenmeme >6 saat             | 4/345   | 1.2  | 8/271   | 3.0  | 8/160   | 5.0  | 6/70  | 8.6  | 0.004    |
| Ağlama >3 saat                 | 13/345  | 3.8  | 8/271   | 3.0  | 13/160  | 8.1  | 6/70  | 8.6  | 0.029    |
| Uyku sorunu                    | 66/345  | 19.1 | 60/271  | 22.1 | 53/160  | 33.1 | 29/70 | 41.4 | <0.0001  |
| Alerji                         | 3/345   | 0.9  | 0/272   | 0.0  | 1/160   | 0.6  | 2/70  | 2.9  | 0.083    |

Tablo 10’da DaBT/IPV/Hib karma aşısı yapılan grupta gözlenen istenmeyen etkilerin yaşa göre dağılımı görülmektedir. Tablodan görüldüğü gibi en az bir yan etki görülme oranları ile yaş grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.195). 1cm üzerinde şişlik açısından da yaş grupları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir(p=0.384). 18. ayda %7.8’inde 1 cm üzeri kızarıklık saptanırken diğer dozlarda bu istenmeyen etki hiç gözlenmemiştir.  $38^{\circ}\text{C}$  ve üzeri ateş açısından yaş grupları arası anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.384). Bu karma aşı yapılan grupta hiç  $39^{\circ}\text{C}$  ve üzeri ateş saptanmamıştır. Yaş grupları arasında 12 saat üzerinde huzursuzluk görülme oranı açısından da anlamlı fark yoktur (p=0.408). 6 saat üzeri beslenmeme 2 aylık ve 4 aylık

gruplarda hiç gözlenmemiş, 6 aylık grupta %1.3, ve 18 aylık grupta %1.7 oranında gözlenmiştir. 3 saatten uzun süren ağlama yine 2 aylık ve 4 aylık gruplarda saptanmamış, 6 aylık grupta %1.3, ve 18 aylık grupta %0.9'unda saptanmıştır. Uyku sorunu ise yaş arttıkça biraz artmaktadır. 4 aylık grupta bir çocukta alerjik döküntü görülmüş, diğer yaş gruplarında bu bulgu saptanmamıştır.

Tablo 10. DBT/OPV/Hib karma aşısı yapılan gruplarda aşılama yaşlarına göre istenmeyen etkilerin dağılımı

| Yan etki                       | 2ay   |      | 4ay   |      | 6ay   |      | 18ay   |      | P      |
|--------------------------------|-------|------|-------|------|-------|------|--------|------|--------|
|                                | n/N   | %    | n/N   | %    | n/N   | %    | n/N    | %    | Değeri |
| En az bir yan etki             | 10/67 | 14.9 | 21/83 | 25.3 | 15/76 | 19.7 | 32/115 | 27.9 | 0.195  |
| Şişlik > 1cm                   | 1/67  | 1.5  | 1/83  | 1.2  | 1/76  | 1.3  | 5/115  | 4.3  | 0.384  |
| Kızarıklık >1cm                | 0/67  | 0.0  | 0/83  | 0.0  | 0/76  | 0.0  | 9/115  | 7.8  | -      |
| Ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$ | 2/67  | 3.0  | 7/83  | 8.4  | 4/76  | 5.3  | 9/115  | 7.8  | 0.491  |
| Ateş $\geq 39^{\circ}\text{C}$ | 0/67  | 0.0  | 0/83  | 0.0  | 0/76  | 0.0  | 0/115  | 0.0  | -      |
| Huzursuzluk >12 saat           | 1/67  | 1.5  | 6/83  | 7.2  | 3/76  | 3.9  | 6/115  | 5.2  | 0.408  |
| Beslenmeme >6 saat             | 0/67  | 0.0  | 0/83  | 0.0  | 1/76  | 1.3  | 2/115  | 1.7  | -      |
| Ağlama >3 saat                 | 0/67  | 0.0  | 0/83  | 0.0  | 1/76  | 1.3  | 1/115  | 0.9  | -      |
| Uyku sorunu                    | 0/67  | 0.0  | 1/83  | 1.2  | 2/76  | 2.6  | 7/115  | 6.1  | -      |
| Alerji                         | 0/67  | 0.0  | 1/83  | 1.2  | 0/76  | 0.0  | 1/115  | 0.0  | -      |

#### 4.4. Aşı dozuna göre oluşan istenmeyen etkilere ilişkin bulgular

Tablo 11’de görüldüğü gibi DBT+OPV karma aşısı yapılan grupta 1cm üzerinde şişlik açısından aşı dozları arasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.005$ ). Bu fark pekiştirme dozunda istenmeyen etkinin fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Diğer 3 doz arasında fark saptanmamıştır ( $p=0.304$ ). Aşı dozları arttıkça 1cm üzerinde kızarıklık oranı artmaktadır ( $p<0.0001$ ). Aşı dozları arttıkça  $38^{\circ}\text{C}$  ve üzeri ateş görülme oranı artmaktadır ( $p<0.0001$ ).  $39^{\circ}\text{C}$  ve üzeri ateş açısından aşı dozları arasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.005$ ). Bu fark pekiştirme dozundan kaynaklanmaktadır. Diğer 3 doz arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.117$ ). Aşı dozları arttıkça 12 saat üzeri huzursuzluk oranı artmaktadır ( $p<0.0001$ ). 6 saat üzeri beslenmeme açısından aşı dozları arasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.0001$ ). Bu fark pekiştirme dozundan kaynaklanmaktadır. Diğer 3 doz arasında anlamlı fark saptanmamıştır. ( $p=0.564$ ). 3 saat üzerinde sürekli ağlama açısından aşı dozları arasında anlamlı fark yoktur ( $p=0.495$ ). Aşı dozları arttıkça uyku sorunu görülme oranı artmaktadır ( $p<0.0001$ ).

Tablo 11. DBT+OPV karma aşısı yapılan grupta yapılan doz sayısına göre istenmeyen etkilerin dağılımı

| Yan etki                       | DBT+OPV         |      |                 |      |                 |      |                   |      | P değeri |
|--------------------------------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|-------------------|------|----------|
|                                | Temel 1.<br>n/N | %    | Temel 2.<br>n/N | %    | Temel 3.<br>n/N | %    | Pekiştirme<br>n/N | %    |          |
| Şişlik > 1cm                   | 24/290          | 8.3  | 33/283          | 11.7 | 30/349          | 8.6  | 42/250            | 16.8 | 0.005    |
| Kızarıklık > 1cm               | 15/290          | 1.3  | 20/283          | 7.1  | 37/349          | 10.6 | 51/250            | 20.4 | <0.0001  |
| Ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$ | 35/290          | 12.1 | 62/283          | 21.9 | 111/349         | 31.8 | 115/250           | 46.0 | <0.0001  |
| $\geq 39^{\circ}\text{C}$      | 2/290           | 0.7  | 2/283           | 0.7  | 8/349           | 2.3  | 11/250            | 4.4  | 0.005    |
| Huzursuzluk >12 saat           | 51/290          | 17.6 | 91/283          | 32.2 | 114/349         | 32.7 | 124/250           | 49.6 | <0.0001  |
| Beslenmeme >6 saat             | 14/290          | 4.8  | 11/283          | 3.9  | 20/349          | 5.7  | 39/250            | 15.6 | <0.0001  |
| Ağlama >3 saat                 | 23/290          | 7.9  | 20/283          | 7.1  | 22/349          | 6.3  | 24/250            | 9.6  | 0.495    |
| Uyku sorunu var                | 39/290          | 13.4 | 65/283          | 23.0 | 101/349         | 28.9 | 93/250            | 37.2 | <0.0001  |

Tablo 12’de görüldüğü gibi DBT+OPV +Hib karma aşısı yapılan grupta 1cm üzerinde şişlik açısından aşı dozları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0.074$ ). 1cm üzerinde kızarıklık açısından aşı dozları arasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.0001$ ). Bu fark pekiştirme dozundan kaynaklanmaktadır. Diğer 3 doz arasında fark saptanmamıştır ( $p=0.108$ ). Aşı dozları arttıkça  $38^{\circ}\text{C}$  ve üzeri ateş yapma oranı artmaktadır. Aşı dozları arttıkça  $39^{\circ}\text{C}$  ve üzeri ateş görülme oranı artmaktadır. Aşı dozları arttıkça 12 saat üzeri huzursuzluk oranında artmaktadır ( $p<0.0001$ ). 6 saat üzeri beslenmeme açısından aşı dozları arasında anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.007$ ). Bu fark pekiştirme dozundan

kaynaklanmaktadır. Diğer 3 doz arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.085). 3 saat ve üzeri ağlama açısından aşı grupları arası anlamlı fark saptanmıştır (p=0.005). Bu fark 1. ve 2. dozda istenmeyen etkinin daha düşük olmasından kaynaklanmaktadır. Aşı dozları arttıkça uyku sorunu görülme oranı artmaktadır (p<0.0001).

Tablo 12: DBT+OPV+Hib karma aşısı yapılan grupta verilen doz sayısına göre istenmeyen etkilerin dağılımı

| Yan etki                       | DBT+OPV+Hib     |      |                 |      |                 |      |                   |      | P değeri |
|--------------------------------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|-------------------|------|----------|
|                                | Temel 1.<br>n/N | %    | Temel 2.<br>n/N | %    | Temel 3.<br>n/N | %    | Pekiştirme<br>n/N | %    |          |
| Şişlik > 1cm                   | 32/345          | 9.3  | 34/268          | 12.7 | 23/203          | 11.3 | 14/70             | 20.0 | 0.074    |
| Kızarıklık >1cm                | 22/345          | 6.4  | 26/268          | 9.7  | 23/203          | 11.3 | 18/70             | 25.7 | <0.0001  |
| Ateş $\geq 38^{\circ}\text{C}$ | 44/345          | 12.8 | 59/268          | 22.2 | 76/203          | 37.6 | 40/70             | 57.1 | <0.0001  |
| $\geq 39^{\circ}\text{C}$      | 2/345           | 0.6  | 3/268           | 1.1  | 8/203           | 4.0  | 6/70              | 8.6  | <0.0001  |
| Huzursuzluk >12 saat           | 75/345          | 21.7 | 106/268         | 39.6 | 93/203          | 45.8 | 40/70             | 57.1 | <0.0001  |
| Beslenmeme >6 saat             | 4/345           | 1.2  | 9/268           | 3.4  | 8/203           | 3.9  | 6/70              | 8.6  | 0.007    |
| Ağlama >3 saat                 | 13/345          | 3.8  | 5/268           | 1.9  | 16/203          | 7.9  | 6/70              | 8.6  | 0.005    |
| Uyku sorunu var                | 66/345          | 19.1 | 55/268          | 20.5 | 61/203          | 30.0 | 27/70             | 41.4 | <0.0001  |

Tablo 13’de görüldüğü gibi DaBT/IPV/Hib karma aşısı yapılan grupta 1cm üzerinde şişlik 1. dozda %1.5, 2. dozda %1.2, 3. dozda %1.3, pekiştirme

dozda ise %4.3 saptanmıştır. Aralarındaki bu fark anlamlı değildir ( $p=0.220$ ). pekiştirme dozunda %7.7'sinde 1 cm üzeri kızarıklık saptanırken diğer dozlarda 1 cm üzeri kızarıklık saptanmamıştır.  $38^{\circ}\text{C}$  ve üzeri üzerinde ateş genel olarak aşı dozu ile birlikte biraz artış vardır. Fakat bu artış anlamlı değildir ( $p=0.229$ ). Bu karma aşı yapılan grupta  $39^{\circ}\text{C}$  ve üzeri ateş saptanmamıştır. 12 saat üzeri huzursuzluk 1.dozda %1.5, 2. dozda % 6.0, 3. dozda %5.2, pekiştirme dozda %4.7'sinde saptanmıştır. Aralarında anlamlı fark yoktur ( $p=0.295$ ). 6 saat üzeri beslenmeme 1. ve 2. dozda saptanmamıştır. 3. dozda %1.3, pekiştirme dozunda %1.7 oranında saptanmıştır. 3 saat üzeri ağlama yine 1. ve 2. dozdan sonra saptanmamıştır. 3. dozda %1.3, 4. dozda ise %0.9 oranında saptanmıştır. Uyku sorununun ise doz arttıkça biraz arttığı saptanmıştır.

Tablo 13 : DaBT/IPV/Hib karma aşısı yapılan grupta verilen doz sayısına göre istenmeyen etkilerin dağılımı

| Yan etki                                         | DBT/OPV/Hib     |               |                 |               |                 |               |                   |                 | P değeri |
|--------------------------------------------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|-------------------|-----------------|----------|
|                                                  | Temel 1.<br>n/N | Temel 2.<br>% | Temel 1.<br>n/N | Temel 2.<br>% | Temel 3.<br>n/N | Temel 3.<br>% | Pekiştirme<br>n/N | Pekiştirme<br>% |          |
| <b>Şişlik &gt; 1cm</b>                           | 1/67            | 1.5           | 1/84            | 1.2           | 1/77            | 1.3           | 5/115             | 4.3             | 0.220    |
| <b>Kızarıklık &gt;1cm</b>                        | 0/67            | 0.0           | 0/84            | 0.0           | 0/77            | 0.0           | 9/115             | 7.8             | -        |
| <b>Ateş <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math></b> | 2/67            | 3.0           | 5/84            | 7.1           | 6/77            | 6.5           | 9/115             | 7.8             | 0.229    |
| <b><math>\geq 39^{\circ}\text{C}</math></b>      | -               | -             | -               | -             | -               | -             | -                 | -               | -        |
| <b>Huzursuzluk &gt;12 saat</b>                   | 1/67            | 1.5           | 5/84            | 6.0           | 4/77            | 5.2           | 6/115             | 4.7             | 0.295    |
| <b>Beslenmeme &gt;6 saat</b>                     | 0/67            | 0.0           | 0/84            | 0.0           | 1/77            | 1.3           | 2/115             | 1.7             | -        |
| <b>Ağlama &gt;3 saat</b>                         | 0/67            | 0.0           | 0/84            | 0.0           | 1/77            | 1.3           | 1/115             | 0.9             | -        |
| <b>Uyku sorunu var</b>                           | 0/67            | 0.0           | 1/84            | 1.2           | 2/77            | 2.6           | 7/115             | 6.1             | -        |

#### 4.5. Aşılananlarda görülen diğer istenmeyen bulgular

Tablo 14’de görüldüğü gibi aşılama sonrası ilk 3 gün içerisinde kusma veya ishal durumu 8’i 2 aylık, 3’ü 3 aylık, 15’i 4 aylık, 16’sı 6 aylık, 16’sı 18 aylık grupta olmak üzere toplam 58 çocukta saptandı. Çığlık atarak uyanma durumu 6 aylık 1 çocukta (DBT+OPV aşısı yapılmıştı), halsizlik durumu 6’sı 2 aylık grupta (2’sine DBT+OPV, 4’üne DBT+OPV+Hib aşıları yapılmıştı), 1’i 6 aylık grupta (DBT+OPV aşısı yapılmıştı), 2’si 18 aylık grupta (DBT+OPV aşısı

yapılmıştı), olmak üzere toplam 9 çocukta saptandı. Hipotonik atak durumu veya şok benzeri tablo 2 aylık 2 çocukta (DBT+OPV, DBT+OPV+Hib aşıları yapılmıştı), ateşli konvülsiyon 2 aylık 1 çocukta (DBT+OPV aşısı yapılmıştı), durgunluk hali 6 aylık iki (DBT+OPV+Hib aşısı yapılmıştı), çocukta saptanmıştır.

Tablo 14: Aşılananlarda görülen diğer istenmeyen bulguların aşılanma yaşına göre dağılımı

| <b>Diğer</b>                                | <b>2 ay</b> | <b>3 ay</b> | <b>4 ay</b> | <b>6 ay</b> | <b>18 ay</b> |
|---------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| <b>Kusma/ ishal</b>                         | <b>8</b>    | <b>3</b>    | <b>15</b>   | <b>16</b>   | <b>16</b>    |
| <b>Çığlık atarak uyanma</b>                 | <b>0</b>    | <b>0</b>    | <b>0</b>    | <b>1</b>    | <b>0</b>     |
| <b>Halsizlik durumu</b>                     | <b>6</b>    | <b>0</b>    | <b>0</b>    | <b>1</b>    | <b>2</b>     |
| <b>Şok bezeri tablo veya Flaks paralizi</b> | <b>2</b>    | <b>0</b>    | <b>0</b>    | <b>0</b>    | <b>0</b>     |
| <b>Febril konvülsiyon</b>                   | <b>1</b>    | <b>0</b>    | <b>0</b>    | <b>0</b>    | <b>0</b>     |
| <b>Durgunluk hali</b>                       | <b>0</b>    | <b>0</b>    | <b>0</b>    | <b>2</b>    | <b>0</b>     |

#### **4.6. Antikor düzeyi çalışmasına katılan çocukların sosyodemografik özellikleri**

Bu grupta 2. 4. ve 6. aylarda Hib aşısı iki farklı biçimde uygulanan toplam 449 (209 kız, 240 erkek) çocuğun 12. aydaki Hib antikor düzeyleri incelenmiştir.

Bu çocuklardan 145'i temel aşı programının tümünü DBT+OPV+Hib, 209'u DBT/IPV/Hib biçiminde almış, 100 çocuk ise ilk dozlarını DaBT+OPV+Hib sonraki 2 dozlarını DaBT/IPV/Hib aşısı olarak almışlardır. 12.

ayda elde edilen antikor düzeyleri kısa ve uzun süreli bağışıklık geliştirme potansiyeli açısından ve geometrik ortalama olarak iki ayrı yönden değerlendirilmiştir.

#### **4.7. Farklı biçimde uygulanan Hib aşısına karşı oluşan antikor düzeylerine ilişkin bulgular**

Tablo 15’de görüldüğü gibi 12. ayda ölçülen  $\geq 0.15$  µg/ml (kısa süreli bağışıklık için yeterli kabul edilen antikor düzeyi) antikor titreleri DBT+OPV+Hib yapılan grupta %95.9, DaBT-IPV-Hib karma aşısı yapılan grupta %91.2 ve karışık aşılanan grupta %93 olarak bulunmuştur. Aşı grupları arası bu fark anlamlı bulunmamıştır ( $P= 0.235$ ).

$\geq 1$  µg/ml ( uzun süreli bağışıklıkla ilişkili olduğu kabul edilen antikor düzeyi) antikor titreleri DBT+OPV+Hib yapılan grupta %69.7, DaBT/IPV/Hib yapılan grupta %44.6 ve karışık aşılanan grupta %47 olarak hesaplanmıştır. Aşı grupları arası fark anlamlı bulunmuştur ( $P<0.0001$ ). Bu anlamlı fark DBT+OPV+Hib yapılan çocuklarda daha yüksek antikor oluşmasından kaynaklanmaktadır. Diğer iki grup arası anlamlı fark yoktur ( $P >0.05$ ).

$\geq 5$  µg/ml antikor titreleri DBT+OPV+Hib yapılan grupta %22.8, DaBT/IPV/Hib yapılan grupta %13.2 ve karışık yapılan grupta %10 hesaplanmıştır. Aşı grupları arası fark anlamlı bulunmuştur ( $P= 0.012$ ). Bu fark DBT+OPV+Hib yapılan gruptan kaynaklanmaktadır. Diğer iki grup arasında anlamlı fark yoktur ( $P >0.05$ ).

12. ayda ölçülen antikor düzeyi geometrik ortalamaları DBT+OPV+Hib yapılan grupta 1.8684 µg/ml, DaBT/IPV/Hib yapılan grupta 0.9018 µg/ml, ve karışık aşılanan grupta 0.9254 µg/ml olarak hesaplanmıştır. Aşı grupları arası anlamlı fark bulunmuştur (P<0.0001). Bu anlamlı fark Hib aşısının ayrı olarak yapıldığı gruptan kaynaklanmaktadır. Diğer iki grup arası anlamlı fark saptanmamıştır (P >0.05).

Tablo 15: Üç farklı biçimde aşılanma sonucunda oluşan antikor düzeylerinin dağılımı

| <b>AntiHib IgG<br/>ngr/L</b>  | <b>DBT+OPV+Hib<br/>n=145<br/>%(n)</b> | <b>DaBT/IPV/Hib<br/>n= 204<br/>%(n)</b> | <b>KARIŞIK<br/>n=100<br/>%(n)</b> | <b>P</b>           |
|-------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| <b>≥ 0.15 µg/ml</b>           | <b>95.9 (139)</b>                     | <b>91.2(186)</b>                        | <b>93(93)</b>                     | <b>0.235</b>       |
| <b>≥ 1 µg/ml</b>              | <b>69.7(101)</b>                      | <b>44.6(91)</b>                         | <b>47(47)</b>                     | <b>&lt;0.0001</b>  |
| <b>≥ 5 µg/ml</b>              | <b>22.8(33)</b>                       | <b>13.2(27)</b>                         | <b>10(10)</b>                     | <b>0.012</b>       |
| <b>Geometrik<br/>ortalama</b> | <b>1.8684</b>                         | <b>0.9018</b>                           | <b>0.9254</b>                     | <b>&lt;0.0001*</b> |

\* İstatistik analiz için antikor titreleri için logaritmik dönüşüm uygulanmıştır.

## V. BÖLÜM: TARTIŞMA

Bu çalışma Türkiye’de son 3 yıl içinde aşılama takviminde yapılan değişikliklerin aşı sonrası istenmeyen etki sıklığında belirgin bir azalma yarattığını göstermiştir. Araştırma grubunu oluşturan 2401 çocuğun hiç birinde aşılama sonrası ciddi ve tedavi gerektiren istenmeyen etki gözlenmemiş, yüksek ateşle giden olguların tümü antipiretiklerle kısa sürede düzelmiştir. İstenmeyen etki görülme sıklığındaki fark beşli karma aşı yapılan çocuklarda istenmeyen etkinin az görülmesinden kaynaklanmaktadır. Bu şemadaki başlıca fark boğmaca aşısının asellüler ve polio aşısının inaktif biçimde olmasıdır. İstenmeyen etkilerdeki azalma bu değişikliklerden inaktif poliomyelit aşısına atfedilemez. IPV aşısı OPV aşısına göre gözardı edilecek denli az yan etkiye sahiptir ancak aralarındaki başlıca fark OPV aşısının paralizi etkisinin IPV aşısında görülmemesidir. IPV aşısının bizim çalışmamızda azalma görülen yerel ve sistemik etkileri oluşturmadığı da bilinmektedir (52). Bu nedenle istenmeyen etki sıklığındaki belirgin azalmanın beşli karma aşıda asellüler boğmaca aşısının yer almış olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Asellüler boğmaca aşısının istenmeyen etkilerinin tam hücre içeren boğmaca aşısından daha az olduğu daha önce pek çok çalışmada gösterilmiştir (52,53,54). Yakın zamanda tam hücreli ya da asellüler boğmaca aşısı ile aşılanmış 53.000 çocuğa ilişkin verileri kapsayan bir istenmeyen etki çalışması da (54) asellüler aşı içeren karma aşılarla oranla tam hücreli boğmaca aşısı içeren karma aşılarla istenmeyen etkinin 3-6 kat fazla olduğunu belirtmiştir.

İstenmeyen etkiler arasında en sık görülenlerden biri olan hem 37.4°C ve üzeri, hemde  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ve üzeri ateş asellüler boğmaca bileşeni içeren karma aşı yapılan çocuklarda daha düşük oranda gözlenmiş, diğer iki grup arasında fark saptanmamıştır. Fransa’da 7151 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada da benzer bulgular elde edilmiş aşılardan sonra 38-39.5 °C ateş görülmesi asellüler boğmaca bileşeni içeren karma aşı yapılan çocuklarda belirgin olarak düşük bulunmuştur (55).

Diğer birçok istenmeyen aşı sonrası etki de asellüler boğmaca bileşeni içeren karma aşı yapılanlarda daha az görülmüş olup bu bulgu da konuya ilişkin yayınlar ile uyumludur (56,57).

Tam hücre boğmaca aşı bileşeni içeren DBT karma aşısı tek başına ya da PRP-T ile ayrı yerlerden aynı zamanda yapıldığında bu iki grup arasında istenmeyen etkinin sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum Hib aşısının tek başına önemli bir yerel ya da sistemik istenmeyen etki yaratmadığını göstermiştir. Hib aşısının istenmeyen etkilerinin az olduğu başka çalışmalarda da gösterilmiştir (58). Endonezya’da yapılan benzer bir çalışmada da temel aşılamaları 2., 4., ve 6. aylarda DaBT, DaBT/PRP-T ve DBT/PRP-T ile yapılan üç grupta tam hücre boğmaca bileşeni içeren karma aşı uygulanan çocuklarda yerel ve sistemik istenmeyen etkilerin asellüler boğmaca içeren aşı yapılanlara göre önemli derecede yüksek olduğu ve PRP-T ile birlikte yapılmasının asellüler boğmaca içeren karma aşılarda istenmeyen etkilerini artırmadığı görülmüştür (56).

Çalışmamızda gözlenen istenmeyen etkilerin aşının doz sayısı ile ilişkisine bakıldığında DBT+OPV yapılan ve DBT+OPV+Hib yapılan grupta temel aşılama

dozlarına göre pekiştirme doz aşılamlarında istenmeyen etkilerin görülme sıklığının arttığı gözlenmektedir. Schmitt HJ ve ark da temel aşılama dozlarına göre pekiştirme dozlarında istenmeyen etkilerin daha fazla olduğunu gözlemişlerdi (59). Miller E ve ark asellüler ve tam hücre boğmaca bileşeni içeren DTaB ve DTB aşılarının farklı şemalarını değerlendirdikleri çalışmalarında asellüler boğmaca bileşeni içeren aşının istenmeyen etkilerinin daha düşük olduğunu gözlemişlerdir ancak asellüler aşıların bu avantajının DBT aşısının 2/3/4 ay gibi erken yaşlarda yapılması durumunda kaybolduğunu gözlemişlerdir. Bu bulgu istenmeyen etkilerdeki artmanın daha büyük yaştaki çocuklara verilen pekiştirme dozlarından kaynaklandığını göstermektedir (60).

Çalışmamızda temel aşılanmadan 6 ay sonra ölçülen anti-PRP düzeyleri Hib antijeni DTaB/IPV/Hib karma aşısı içinde verildiği zaman DBT+OPV+Hib biçiminde ayrı verildiği şemada olduğundan daha düşük bulunmuştur. Ancak koruyucu olarak kabul edilen düzey olan  $\geq 0.15\mu\text{g/ml}$  için bu farklılık istatistiksel olarak önemli değildir. Uzun süreli bağışıklık için gerekli olduğu kabul edilen düzeyler olan  $\geq 1\mu\text{g/ml}$  ve  $\geq 5\mu\text{g/ml}$  için ise anlamlı farklılık saptanmıştır. Schmitt HJ ve ark da DTaB/IPV/HB/Hib karma aşısı ya da DTaB/IPV/HB karma aşısı ile aynı zamanda ayrı yerden Hib aşısı yapılan çocuklarda temel aşılama sonrasında koruyucu düzeyde PRP antikorlarını tüm çocuklarda gözlemişler ancak  $\geq 1\mu\text{g/ml}$  düzeylerini karma aşı içinde yapılanlarda %77,2, ayrı yapılanlarda %88.6 oranında bulmuşlardır (61). Gabutti ve ark.da 3., 5., ve 11. aylarda DTaB/IPV/HB karma aşısı ile birlikte ancak ayrı yerden Hib aşısı yapılan çocuklarda oluşan anti-PRP düzeylerini, DTaB/HB/IPV/Hib karma aşısı yapılan

çocuklardakine göre daha yüksek bulmuşlardır (62). Latin Amerika’lı 400 çocukta temel aşılama için DBT/Hib aşılarının karma ya da aynı zamanda ayrı olarak verildiği bir çalışmada ise  $>ya da=0.15\mu g/ml$  PRP düzeyleri karma aşı yapılan grupta %100, ayrı yerlerden aşılanan grupta ise %99.4 olarak gözlenmiş ve farkın önemli olmadığı, Hib aşısının karma aşı içinde uygulanmasının uygun olduğu sonucuna varılmıştır (63). Çalışmamızda DTaB/IPV/Hib karma aşı uygulanan çocuklarda aşılamadan sonra elde edilen anti-PRP antikorlarının geometric ortalamaları DBT+OPV+Hib aşılarının aynı zamanda ayrı yerden uygulandığı duruma göre belirgin olarak düşük bulunmuştur. Knutsson ve ark da üçüncü aşıdan 1 ay sonra, Hib kapsül antikorlarının geometric ortalama değerlerini asellüler boğmaca bileşeni içeren DTaB/IPV/Hib aşısı uygulanan çocuklarda  $6,1\mu g/ml$ , DTaB/IPV ile aynı zamanda ayrı yerden Hib uygulanan çocuklarda ise  $10.4\mu g/ml$ . Bulmuşlardı (64). Botet Asensi FI ve ark daDTB/Hib(CRM-197) karma aşısı ve DBT+Hib aşıları uyguladıkları bir grup çocukta anti PRP geometric ortalamalarını karma aşı uygulanan grupta 6.65 ayrı aşılanan grupta 35.7 bulmuşlardır(65). Hib antijeninin temel aşılama karma olarak değil de ayrı uygulandığında daha yüksek antikor sentezine yol açtığını gösteren diğer bir çalışmada ise farkın pekiştirme dozlarından sonra kaybolduğu gözlenmiştir (66). Yakın zamanda ise Lin TY ve ark DTaB/IPV aşısı ile karma ya da ayrı olarak uygulanan PRP-T antijenine her iki şemada da çocukların %95 inin koruyucu düzeyde antikor yanıtı verdiğini göstermişlerdir (67).

Bizim çalışmamız ve birçok diğer çalışmada Hib aşısının tek başına yapılması durumunda oluşan anti PRP düzeylerinin daha yüksek bulunması

dünyada bazı ülkelerde temel aşılama programlarında Hib aşısının karma aşı içinde değil tek başına uygulanması kararının alınmasına neden olmuştur. Ancak diğer birçok ülkede bu aşı için temel koruyucu dozda antikorun her iki durumda da sağlanabildiği düşünülmekte ve karma aşılarda Hib içeren çeşitli karma aşılarda temel ve pekiştirme aşılama programlarında kullanılabileceği kabul edilmektedir. Yine de bu konudaki çalışmalar sınırlıdır uzun süreli izlemler yoktur ve çocukluk aşılama programlarında oluşan uzun süreli koruyuculuğun yararlarının araştırılmasına gerek vardır.

## 6. SONUÇ

1) Son 3 yıl içinde Türkiye’de aşılama programında yapılan değişiklikler aşıların istenmeyen etkilerinde azaltma yaratmış bu nedenle aşıların toplum tarafından kabulünü kolaylaştırmıştır.

2) Takvime eklenen Hib aşısı temel aşılama programında karma aşı içinde uygulandığında daha az immunojenik olsa da koruyucu kabul edilen miktarda PRP antikorları sağladığı düşünülürse özellikle küçük çocuklarda önemli olan bu enfeksiyon için yeterli bağışıklık oluşturduğu kabul edilebilir.

3) İleriki yıllarda antikor düzeylerinin yeniden değerlendirilmesi ve hastalık görülme hızlarına ilişkin klinik araştırmalarla bu bilginin pekiştirilmesi gerekmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1) Mallet E, Belohradsky BH, Lagos R, Gothefors L, Camier P, Carrière

JP. A liquid hexavalent combined vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* type B and hepatitis B: review of immunogenicity and safety. *Vaccine* 2004; 22: 1343-1357.

2) Eskola J, Ölander R-M, Hovi T, Litmanen L, Peltola S, Käyhty H. Randomised trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Lancet*. 1996; 384:1688 – 92.

3) American Academy of Pediatrics. Combination Vaccines for Childhood Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *Pediatrics*. 1999; 103: 1064-7.

4) T.C. Sağlık Bakanlığı. Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi 2008/14. Ankara: Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü.

5) T.C. Sağlık Bakanlığı. Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi 2006/120. Ankara: Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü.

6) Clement DA. *H. influenzae* type b. In: Krugman's Infectious Diseases in Children. Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ (eds). 10th ed. Mosby, St. Louis. 2004: pp140-56.

7) Maila J Matjila, Thabo C Phohu, Angelika Banzhoff, Simonetta Viviani, Anwar A Hoosen, Massimo Bianchini, Safety and immunogenicity of two *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *S Afr Med J*. 2004; 94: 43-46.

- 8) Arısoy ES. Aşıların yan etkileri. Çocuk Enf Derg. 2008; 2 (Özel Sayı 1): 76-82.
- 9) Aydın N. Haemophilus influenzae : mikrobiyoloji, patogenezi, tanı, epidemiyoloji ve Türkiye'deki durumu XXIX: Türk mikrobiyoloji Kongresi, Kongre Kitabı S111-115, Antalya 2000.
- 10) Ceyhan M, Haemophilus influenzae Enfeksiyonları. Red book (Türkçe çeviri) 7. baskı 2006; 326- 334.
- 11) Berman EB, Kliegman RM, Jonson HB. Nelson testbook of pediatrics, 18th edition; 1173-77.
- 12) Neyzi O, Ertuğrul T. H. İnfluenza enfeksiyonları. Pediatri 2002; ( 1.cilt): 496-499.
- 13) Ceyhan M. Hemofilus İnfluenza tip b Aşısı. Katkı Pediatri Dergisi. 1998;19(2-3): 308-12.
- 14) Levine OS, Schwartz B, Pierce N, Kane M , Development, Evaluation and implementation of Haemophilus Influenza Type b vaccines for young children in developing countries. Pediatric Infectious Disease Journal 1998;17:95-113.
- 15) Werner JD, Epidemiology of Haemophilus influenzae Disease and impact of Haemophilus influenzaetype b conjugate vaccines in the US and Canada, Pediatric Infectious Disease Journal 1998;17:136-9.
- 16) Clements DA, Booy R, Dagan R, et al. Comparison of the epidemiology and cost of Haemophilus influenzae tybe b disease in five western countries. Pediatr Infect Dis J. 1993; 12: 362–67.

- 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: 229–37.
- 18) Salisbury DM, The Intraduction of haemophilus Influenzae type b in to UK: Practical steps to assure success, *Pediatric Infectious Disease Journal* 1998; 17:136-9.
- 19) Hviid A, Melbye M. Impact of routine vaccination with a conjugate Haemophilus infl uenzae type b vaccine. *Vaccine* 2004; 22: 378–82.
- 20) European Union Invasive Bacterial Infections Surveillance Network. Invasive Haemophilus influenzae in Europe, 2002. [http:// www.euibis. org/ documents/2002\\_hib.pdf](http://www.euibis.org/documents/2002_hib.pdf) (accessed May 21, 2008).
- 21) Squarcione S, Pompa MG, D’Alessandro D. National surveillance system and Hib meningitis incidence in Italy. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 685–86.
- 22) Gallo G, Ciofi degli Atti ML, Cerquetti M, Piovesan C, Tozzi AE, Salmaso S. Impact of a regional Hib vaccination programme in Italy. *Vaccine* 2002; 20: 993–95.
- 23) Mallet E, Belohradsky BH, Lagos R, Gothefors L, Camier P, Carrière JP. A liquid hexavalent combined vaccine against diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, Haemophilus influenzae type B and hepatitis B: review of immunogenicity and safety. *Vaccine* 2004; 22: 1343-1357.
- 24) Lagos R, Horwitz I, Toro J, et al. Large scale, postlicensure, selective vaccination of Chilean infants with PRP-T conjugate vaccine: practicality and eff

ectiveness in preventing invasive *Haemophilus influenzae* type b infections. *Pediatr Infect Dis J.* 1996; 15: 216-22.

25) Peltola H. *Haemophilus influenzae* type b disease and vaccination in Latin America and the Caribbean. *Pediatr Infect Dis J.* 1997; 16: 780–87.

26) Wilson N, Wenger J, Mansoor O, Baker M, Martin D. The beneficial impact of Hib vaccine on disease rates in New Zealand children. *N Z Med J.* 2002; 115: U122.

27) Hanna JN. Impact of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccination on Hib meningitis in children in Far North Queensland, 1989 to 2003. *Commun Dis Intell* 2004; 28: 255–57.

28) Peltola H, Need for *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines in Asia as evidenced by epidemiology of bacterial meningitis, *Pediatric Infectious Disease Journal* 1998; 17:148-51.

29) Lau Y, Yung L, Sung R, Leung CW, Lee WH, *Haemophilus influenzae* type b infections in Hong Kong, *Pediatric Infectious Disease Journal* 1998;17: 165-9.

30) Kamiya H, Uehara S, Kato T, Shiraki K, Togashi T, Morishima T childhood bacterial meningitis in Japan, *Pediatric Infectious Disease Journal* 1998;17: 183-5.

31) Campagne G, Garba A, Schuchat A, Boulanger D, Plikaytis BD, Ouessini M, Response to Conjugate, *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine among infants in Niamey, Niger, *American journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1998; 59(5): 837-42.

- 32) WHO. Haemophilus influenza type b (HiB). Fact sheet no 294. 2005.  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs294/en/> (accessed May 21, 2008).
- 33) Geme JW. H. influenzae. In: Pediatric Infectious Diseases. Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds.). Churchill Livingstone, New York 1997, pp 1019-29.
- 34) Starkey CR, Steele RW. Medical management of orbital cellulitis. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:1002-5.
- 35) Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Krup sendromları ve Akut epiglottit); Üst solunum yolu enfeksiyonları çalışma grubu raporu. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayınları; İstanbul, 2002; s21-31.
- 36) Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Çocuklarda Toplum Kaynaklı Pnömoniler: Değerlendirme ve Yönetim); Alt solunum yolu enfeksiyonları çalışma grubu raporu. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayınları; Bursa, 2001; s3-16.
- 37) Salisbury DM. Summary Statement: The First International Conference on H. influenzae type b infection in Asia. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:5136-9.
- 38) Levine OS, Schwartz B, Pierce N, Kane M. Development, evaluation and implementation of H. influenzae type b vaccines for young children in developing countries: current status and priority actions. *Pediatr Infect Dis J*. 1998; 17:195-8.
- 39) Hacımustafoğlu M. Çocuklarda invaziv H.influenzae Tip b Enfeksiyonları. *Güncel Pediatri* 2006; 3: 114-117.

40) Eskola J, Ward J, Dagan R, Goldblatt D, Zepp F, Siegri CA, Combined vaccination of Haemophilus influenzae type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. Lancet 1999; 354: 2063-68.

41) Heath PT, Booy R, Azzopardi, HJ, et al. Non-type b H. influenzae disease: clinical and epidemiologic characteristics in the H. influenzae tip b vaccine era. Pediatr Infect Dis J 2001; 20:300-5.

42) Ulukol B. Hemofilus influenza tip b aşısı. Türkiye Klinikleri J Ped SP. 2004;2:960-6.

43) Cengiz AB, Hemofilus influenza tip b aşısı, Katkı pediatri dergisi. 2006;28(5-6): 624-31.

44) Lucas AH, Granoff DM. Imperfect memory and the development of Haemophilus influenzae tip b disease. Pediatr Infect Dis J. 2001; 20:235-9.

45) American Academy of Pediatrics. Haemophilus influenzae infections. In: Pickering LK, ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases , 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2000; pp 262-72.

46) American Academy of Pediatrics. Diphtheria. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, (eds), Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th.ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2006;277-281.

47) American Academy of Pediatrics. Pertussis In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, (eds), Red Book: 2006 Repoert of the Committee on

Infectious Diseases. 27th.ed.Elk Grove Village,IL: American Academy of Pediatrics 2006; 498-520.

48) American Academy of Pediatrics. Tetanus In: Pickering LK, Baker CJ,Long SS, McMillan JA, (eds),Red Book: 2006 Repoert of the Committee on Infectious Diseases. 27th.ed.Elk Grove Village,IL: American Academy of Pediatrics 2006;648-653.

49) Brown NJ, Berkovic SF, Scheffer IE. Vaccination, seizures and vaccine damage. Curr Opin Neurol 2007; 20: 181-7.

50) Black S, Greenberg DP. A combined diphtheria, tetanus, five component acellular pertussis, poliovirus and Haemophilus influenzae type b vaccine. Expert Rev Vaccines. 2005; 4: 793-805.

51) Özmert E, Çocukluk çağı kombine aşılarında gelişmeler, Katkı pediatri dergisi 2006; 28(5-6): 697-712.

52) Englund JA, Decker MD, Edwards KM, Pichichero ME, Steinhoff MC, Anderson EL. Acellular and whole-cell pertussis vaccines as booster doses: a multicenter study. Pediatrics. 1994 Jan;93(1):37-43.

53) Pines E, Barrand M, Fabre P, Salomon H, Blondeau C, Wood SC, Hoffenbach A. New acellular pertussis-containing paediatric combined vaccines. Vaccine 1999 Mar 26;17(13-14):1650-6.

54) Capiiau C, Poolman J, Hoet B, Bogaerts H, Andre F. Development and clinical testing of multivalent vaccines based on a diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine: difficulties encountered and lessons learned. Vaccine 2003 June 2;21(19-20): 2273-87.

55) David S, Vermeer-de Bondt PE, van der Maas NA. Reactogenicity of infant whole cell pertussis combination vaccine compared with acellular pertussis vaccines with or without simultaneous pneumococcal vaccine in Netherlands. *Vaccine*. 2008 Oct 29;26(46):5883-7.

56) Reinert P, Fiquet A, Thomas S, Schuyleman A, Watson M. HEXALIS Study Group. Fever as a marker of reactogenicity of an acellular pertussis-containing hexavalent vaccine (HEXAVAC) in a large-scale, open, randomized safety study in healthy French infants. *Hum Vaccin*. 2006 Sep-Oct;2(5):215-21.

57) Richie E, Punjabi NH, Harjanto SJ, Wangsasaputral F, Sukandara M, Supriatmana M, Safety and immunogenicity of combined diphtheria  $\pm$  tetanus  $\pm$  pertussis (whole cell and acellular)  $\pm$  *Haemophilus influenzae*-b conjugate vaccines administered to Indonesian children, *Vaccine* 1999;17: 1384-1393.

58) Schmitt HJ, Zepp F, Müschenborn S, Sümenicht G, Schuind A, Beutel K, Knuf M, Bock HL, Bogaerts H, Clemens R. Immunogenicity and reactogenicity of a *Haemophilus influenzae* type b tetanus conjugate vaccine when administered separately or mixed with concomitant diphtheria-tetanus-toxoid and acellular pertussis vaccine for primary and for booster immunizations. *Eur J Pediatr*. 1998 Mar;157(3):208-14.

59) Gold R, Scheifele D, Baretto L, Wiltsey S, Bjornson G, Meekison W, Guasparini R, Medd L. Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* vaccine (tetanus toxoid conjugate) administered concurrently or combined with diphtheria and tetanus toxoids, pertussis vaccine and inactivated poliomyelitis

vaccine to healthy infants at two, four and six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:348–55.

60) Schmitt HJ, Zepp F, Müschenborn S, Sümenicht G, Schuind A, Beutel K, Knuf M, Bock HL, Bogaerts H, Clemens R. Immunogenicity and reactogenicity of a *Haemophilus influenzae* type b tetanus conjugate vaccine when administered separately or mixed with concomitant diphtheria-tetanus-toxoid and acellular pertussis vaccine for primary and for booster immunizations. *Eur J Pediatr*. 1998 Mar;157(3):208-14.

61) Miller E, Ashworth LA, Redhead K, Thornton C, Waight PA, Coleman T. Effect of schedule on reactogenicity and antibody persistence of acellular and whole-cell pertussis vaccines: value of laboratory tests as predictors of clinical performance. *Vaccine*. 1997 Jan;15(1):51-60.

62) Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E, Sängler R, Uwamwezi MC, Kaufhold A. Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus- inactivated polio virus and *Haemophilus influenzae* type b vaccines given as either separate or mixed injections. *J Pediatr*. 2000 Sep;137(3):304-12.

63) Gabutti G, Zepp F, Schuerman L, Dentico P, Bamfi F, Soncini R, Habermehl P, Knuf M, Crovari P; Cooperative Italian Group for the Study of Combined Vaccines. Evaluation of the immunogenicity and reactogenicity of a DTPa-HBV-IPV Combination vaccine co-administered with a Hib conjugate vaccine either as a single injection of a hexavalent combination or as two separate injections at 3, 5, 11 months of age. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(8):585-92.

64) Santos JI, Martin A, De Leon T, Rivera L, Gaitán ME, Del Rio C, Oselka G, Cervantes Y, Rubio P, Clemens SA, de Mendonça JS. DTPw-HB and Hib DTPw-HB and Hib primary and booster vaccination: combined versus separate administration to Latin American Children. *Vaccine*. 2002 Mar 15;20(13-14):1887-93.

65) Knutsson N, Trollfors B, Taranger J, Bergfors E, Sundh V, Lagergård T, Ostergaard E, Cicirello H, Käyhty H. Immunogenicity and reactogenicity of diphtheria, tetanus and pertussis toxoids combined with inactivated polio vaccine, when administered concomitantly with or as a diluent for a Hib conjugate vaccine. *Vaccine*. 2001 Aug 14;19(31):4396-403.

66) Botet Asensi FI, Veronese A, Del Carmen Otero M, Desamparados Tamarit Pérez M, Hontangas Lopez JL, Viviani S. Immunogenicity and safety in infants of a DTwPHib full liquid vaccine. *Acta Paediatr*. 2003 May;92(5):541-5.

67) Lee CY, Thipphawong J, Huang LM, Lee PI, Chiu HH, Lin W, Debois H, Harrison D, Xie F, Barreto L. An evaluation of the safety and immunogenicity of a five-component acellular pertussis, diphtheria, and tetanus toxoid vaccine (DTaP) when combined with a Haemophilus influenzae type b-tetanus toxoid conjugate vaccine (PRP-T) in Taiwanese infants. *Pediatrics* Jan;103(1):23-30.

68) Lin TY, Wang YH, Huang YC, Chiu CH, Lin PY, Chen CJ, Chavand P, Ortiz E. One-year post-primary antibody persistence and booster immune response to a fully liquid five-component acellular pertussis, diphtheria, tetanus, inactivated poliomyelitis, Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *Int J Infect Dis*. 2007 Nov;11(6):488-95.

## 8. ÖZET

### HEMOPHILUS INFLUENZA TİP B'YE KARŞI TEMEL AŞILAMA SONRASI İMMÜN YANIT VE AŞILANANLARDA YAN ETKİ SIKLIĞI

**Amaç:** Son 3 yıl içinde rutin bebek aşılama takvimindeki değişikliklerin aşılardan istenmeyen etkilerinin görülme sıklığına etkisini(1) ve değişik şemalarla aşılanan çocukların anti-PRP düzeyleri arasındaki farklılığı(2) belirlemektir. Bu amaçla 2006 (DBT+OPV), 2007(DBT+Hib+OPV) ve 2008 (DTaB/Hib/IPV karma aşı) yıllarında aşılanan bebeklerde aşı istenmeyen etkileri araştırılmış ve 2007 yılında aşılananlarda (Hib aşısı, DBT ve OPV aşıları ile eş zamanlı ancak farklı yerden uygulandı) gelişen immün yanıt, 2008 yılında aşılananlarda (DTaB/IPV/Hib karma aşısı uygulandı) gelişen yanıtla karşılaştırılmıştır.

**Gereçler ve yöntem:** Aşı yan etkilerini betimleyen kesitsel tanımlayıcı araştırma rastgele örnekleme ile seçilmiş 2, 3, 4, 6 ve 18 aylık 2440 sağlam çocuk üzerinde yapıldı. Aşılanmanın hemen sonrasında ailelere üç gün süre ile aşı istenmeyen etkilerini kaydedecekleri bir form verildi. 3. gün araştırmacı tarafından telefonla formdaki bilgiler toplandı. Anti Hib PRP-T düzeyleri araştırması için Hib aşısı DBT aşısı ile eşzamanlı olarak ancak ayrı bir enjeksiyonla yapılan 145, DaBT aşısı içinde karma olarak yapılan 204 ve ilk aşılanmada Hib aşısını ayrı olarak alan ve daha sonraki dozları karma aşı olarak uygulanan 100 olmak üzere toplam 449 çocukta 3. aşıdan 6 ay sonra anti- PRP-T antikorları ELIZA yöntemiyle ölçüldü.

**Bulgular:** DTB+OPV aşıları ve DTB+OPV+Hib aşıları yapılan gruplar arasında tüm aşı istenmeyen etkileri yönünden anlamlı bir fark saptanamazken,

DTaB/IPV/Hib içeren karma aşı yapılan tüm istenmeyen etkiler her iki gruptan da önemli biçimde düşük olarak gözlemlendi. Hib aşısının karma aşı içinde uygulanması durumunda oluşan antikor yanıtı DBT ile aynı anda ancak ayrı yerden uygulandığında oluşan yanıtta düşük bulundu.

**Sonuç:** Hib aşısının takvime eklenmesi istenmeyen etki sıklığında artma yapmamıştır. Asellüler boğmaca içeren 5'li karma aşısının istenmeyen etkileri önceki aşılarla göre daha düşük bulunmuştur. Hib aşısı ise tek başına uygulandığında karma aşı içinde uygulandığı duruma göre daha immunojenik bulunmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Hib aşısı, Hib aşısının istenmeyen etkileri, Hib aşısının immunojenitesi

## **9. SUMMARY**

### **THE IMMUN ANSWER AGAINST TO HEMOPHILUS INFLUENZAE TYPE B AFTER PRIMER VACCINATION AND THE FREQUENCY OF SIDE EFFECT IN VACCINATED**

**Aim:** The of this study to state that firstly, in the last three years, the changes of the rutin child vaccination date on the effects of frequency side effects of vaccination and secondly the differences among the level of anti PRP for inoculated children with the different vaccination date, With this aim, vaccine side effects on the children inoculate in the mixed vaccination years, 2006 (DTB+OPV), 2007 (DTB+Hib+OPV) and 2008 (DTaB/Hib/IPV) are investigated and occuring immun answers for the children inoculated in 2007 ( Hib, and DTB and OPV are been vaccinated in the sama time but on different parts) is comparad with the occuring answer for the cildren vaccinated in 2008 ( DTaB/ Hib / IPV mixed vaccines is vaccinated)

**Materials and technique:** This study which is invested the side effects of vaccine is done on the 2440 healtly children who are 2,3,4,6 and 18 months old. After vaccination, It is given a form which the families write the side effects of vaccine in the first three days. In the third day , the assistant collects the information on the form by phone. Vaccinated with Hib and DTB in the same time but by the different enjections. 204 children ara vaccinated with the mixed vaccine including DTaB vaccine and 100 children are vaccinated the other doses as the mixed vaccine. Anti PRP-T anticors are tested on the aII of these 449

children by using ELIZA after 6 months from the third vaccine for anti Hib PRP-T levels.

**Diagnosis:** when It is not found an important difference among the groups who are vaccinated DTB +OPV and DTB+Hib+OPV in the point of view of the vaccine side effects, these side effects of the children vaccinated with mixed vaccine including DTaB/ Hib / IPV are seen less important than the other two groups. Anticor effect which is occurred in the situation that Hib vaccine is done in the mixed vaccine is found lower than the in the situation that It is done with DTB in the same time but on the different parts of body.

**Result:** To add Hib in the vaccine date do not increase the frequency of the side effects. According to before vaccines, the side effects of 5 mixed vaccine including acellular pertussis. When the Hib vaccine vaccinated separately it is found more than immunogenic from the mix vaccine

**Key words:** Hib vaccine, Hib vaccine's side effects, Hib vaccine's immunogenicity

## 10. EKLER

### AŞI SONRASI İSTENMEYEN ETKİ BİLDİRİM VE İNCELEME FORMU

|            |           |        |
|------------|-----------|--------|
| AD SOYAD:  | TARİH ::  | SAAT : |
| YAŞ :      | KART NO : |        |
| CİNSİYET : | TEL       |        |

|                      |           |
|----------------------|-----------|
| YAPILAN AŞININ ADI : | SERİ NO : |
|----------------------|-----------|

#### AŞI SONRASI GÖRÜLEN YAN ETKİLER

#### AŞININ UYGULANDIĞI YERDE GÖRÜLEN YAN ETKİLER

|             |     |               |                |                               |                |
|-------------|-----|---------------|----------------|-------------------------------|----------------|
|             | yok | 1 cm ve küçük | 1 cm den büyük | Aşıdan ne kadar sonra başladı | Ne kadar sürdü |
| ŞİŞME :     |     |               |                |                               |                |
| KIZARLKLİK: |     |               |                |                               |                |
| DİĞERLERİ:  |     |               |                |                               |                |

#### GENEL DURUMDA GÖRÜLEN YAN ETKİLER

|             |                                         |               |              |             |
|-------------|-----------------------------------------|---------------|--------------|-------------|
| ATEŞ (°C)   |                                         | 37,4-37.9     | 38-38.9      | 39 ve üzeri |
|             | Koltukaltı                              |               |              |             |
|             |                                         |               |              |             |
|             | Aşıdan ne kadar sonra başladı           |               |              |             |
|             | Ne kadar süre devam etti                |               |              |             |
|             | Ateş düşürücü verildi mi? (ne sıklıkla) |               |              |             |
| HUZURSUZLUK | İlk 6saat                               | İlk 12 saat   | 12 saat üstü |             |
|             |                                         |               |              |             |
| BESLENMEME  | 3 saat                                  | 6 saat        | 6saat üstü   |             |
|             |                                         |               |              |             |
| AĞLAMA      | 30 dk. altı                             | 30 dk.-3 saat | 3 saat üzeri |             |
|             |                                         |               |              |             |
|             |                                         |               |              |             |

|                         |     |     |
|-------------------------|-----|-----|
|                         | Yok | var |
| UYKU DÜZENİNDE BOZUKLUK |     |     |
| ALERJİK REAKSİYON       |     |     |
| DİĞERLERİ               |     |     |

## 11. ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : NURULLAH YÜKSEL

**Doğum Yeri** : AKSARAY

**Doğum tarihi** : 01.01.1980

**Öğrenim Durumu** : F. MİTHAT GÜRSOY İLKÖĞRETİM OKULU  
(1987-1995)  
OSMAN GAZİ LİSESİ (1995-1997)  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ CERRAHPAŞA  
TIP FAKÜLTESİ (1998-2004)  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI (2004-  
2009)

**Yabancı Dili** : İNGİLİZCE

**Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:** -

**Bilimsel etkinlikler:** -