



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRETERM BEBEKLERDE RUTİN AŞILAMA VE
AŞILAMADA GECİKMELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Buket ÖZGÜL

Antalya, 2024



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

**PRETERM BEBEKLERDE RUTİN AŞILAMA VE
AŞILAMADA GECİKMELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Buket ÖZGÜL

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Sevtap VELİPAŞAOĞLU

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince engin bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, sabrı, zarafeti ve hoşgörüsüyle daima örnek alacağım saygıdeğer hocam, tez danışmanım Dr.

Öğretim Üyesi Sevtap VELİPAŞAOĞLU'na,

Bana istatistiği sevdiren ve desteğini esirgemeyen Öğr. Gör. Dr. Şenay TÜRE'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan değerli emektar hocalarıma,

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Her daim yanımda olan, bugünlere ulaşmamı sağlayan, fedakarlıklarını ömür boyu ödeyemeyeceğim canım anneme, babama ve kardeşim Anıl'a,

Bu süreçte desteğini ve sevgisini daima hissettiren sevgili yol arkadaşım Burak'a
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	vi
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Preterm Yenidoğanlar	2
2.2. Preterm Bebeklerde Sık Karşılaşılan Sorunlar.....	2
2.2.1. İntraventriküler Kanama (İVK)	3
2.2.2. Respiratuar Distres Sendromu (RDS)	3
2.2.3. Patent Duktus Arteriyozus (PDA).....	4
2.2.4. Nekrotizan Enterokolit (NEK)	4
2.2.5. Prematüre Retinopatisi (ROP)	5
2.2.6. Bronkopulmoner Displazi (BPD).....	5
2.3. Pretermelerde İmmün Sistem.....	5
2.3.1. Doğal (Kalıtsal) Bağışıklık	5
2.3.2. Edinsel (Kazanılmış) Bağışıklık	6
2.4. Aşılar ve Çocukluk Çağında Aşılama Programı	7
2.4.1. Aşı Nedir?	7
2.4.2. Aşı Tipleri ve Genel Özellikleri.....	7
2.4.3. Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP)	8
2.5. Türkiye’de Uygulanan Rutin Çocukluk Çağı Aşıları.....	10
2.5.1. Hepatit B Aşısı	10
2.5.2. BCG Aşısı	10
2.5.3. Difteri- Aselüler Boğmaca-Tetanoz-İnaktif Polio-Hib Aşısı (Beşli Karma Aşı)	11
2.5.4. Oral Polio Aşısı (OPA)	12
2.5.5. Konjuge Pnömonokok Aşısı (KPA).....	12
2.5.6. Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak Aşıları	13
2.5.7. Suçiçeği Aşısı.....	14
2.5.8. Hepatit A Aşısı.....	14
2.6.1. Meningokok Aşısı.....	15
2.6.2. Rotavirüs Aşısı.....	15

2.6.3. İnaktif İnfluenza Aşısı.....	16
2.7. Preterm Bebeklerde Aşı Uygulamaları	17
2.7.1. Preterm Bebeklerde Hepatit B Aşılması	17
2.7.2. Preterm Bebeklerde BCG Aşılması.....	18
2.7.3. Preterm Bebeklerde OPA Aşılması.....	18
2.7.4. Preterm Bebeklerde DaBT-İPA-Hib Aşılması.....	18
2.7.5. Preterm Bebeklerde KPA Aşılması.....	19
2.7.6. Preterm Bebeklerde KKK ve Suçiçeği Aşılması.....	19
2.7.7. Preterm Bebeklerde Hepatit A Aşılması	20
2.7.8. Preterm Bebeklerde Rotavirüs Aşılması	20
2.7.9. Preterm Bebeklerde İnfluenza Virüsü Aşılması.....	20
2.8. Preterm Bebeklerde Aşı Ertelemesine veya Yapılamamasına Neden Olabilecek Durumlar	21
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	23
3.1. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri.....	23
3.2. Gecikme Sınırları	23
3.3. İstatiksel Yöntemler	24
3.4. Etik Kurul Onayı.....	25
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ	51
ÖZET	52
ABSTRACT.....	54
KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR

ADDA	Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
Anti-HBs	Hepatit B yüzey Antikoru
APP	Antimikrobiyal Peptid/Protein
BCG	Bacillus Calmette Guérin aşısı
BDK	Bağışıklama Danışma Kurulu
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BPD	Bronkopulmoner Displazi
CD40	Cluster of Differentiation 40
ÇDDA	Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
DA	Duktus Arteriyozus
DaBT	Difteri, Tetanoz, aselüler Boğmaca Aşısı
DDA	Düşük Doğum Ağırlıklı
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DT	Difteri, Tetanoz Aşısı
DTB	Difteri, Tetanoz, Boğmaca Aşısı
GBP	Genişletilmiş Bağışıklama Programı
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
HBİG	Hepatit B İmmünglobulin
HBsAg	Hepatit B yüzey antijeni
HBV	Hepatit B Virüsü
Hib	Hemofilus İnfluenza tip b Aşısı
HİE	Hipoksik İskemik Ensefalopati
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HRV, RV1	Monovalent Human Rotavirus Vaccine
IFN-γ	Interferon Gamma
IUGR	Intrauterine Growth Restriction

İPA	İnaktif Poliovirüs Aşısı
İViG	İntravenöz immünglobulin
İVK	İntraventriküler Kanama
KKK	Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak Aşısı
KPA	Konjuge Pnömonokok Aşısı
KPA 7	7 bileşenli Konjuge Pnömonokok Aşısı
KPA 13	13 bileşenli Konjuge Pnömonokok Aşısı
NEK	Nekrotizan Enterokolit
OPA	Oral Poliovirüs Aşısı
PDA	Patent Duktus Arteriyozus
PPD	Purified Protein Derivative
PRV, RV5	Pentavalent Human-Bovine Reassortant Rotavirus Vaccine
RDS	Respiratuar Distres Sendromu
RNA	Ribonükleik Asit
ROP	Retinopathy of Prematurity (Prematüre Retinopatisi)
SCID	Severe Combined Immunodeficiency
SP-A	Süpfaktan protein A
SP-D	Süpfaktan Protein D
Td	Erişkin tipi Difteri-Tetanoz Aşısı
Tdap	Erişkin tipi Tetanoz-Difteri-Asellüler Boğmaca Aşısı
TDT	Tüberkülin Deri Testi
TNF-α	Tumor Necrosis Factor alpha
YDYBÜ	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLolar Dİ ZİNİ

Tablo 1: T.C. Sağlık Bakanlığı Çocukluk Dönemi Aşı Takvimi, 2020.....	9
Tablo 2: Gecikme Sınırları.....	24
Tablo 3: Olguların demografik özellikleri.....	27
Tablo 4: Aşı yanıtını etkileyebilecek komorbiditeler.....	29
Tablo 5: Uygulanmamış/gecikmiş aşıllılık özet tablosu.....	30
Tablo 6: Gecikmiş/uygulanmamış aşı dozlarının aşılara göre dağılımı.....	31
Tablo 7: Aşı dozlarının gecikme veya uygulanmama gerekçeleri.....	34
Tablo 8: Pretermilerin ilk bir yaşta zamanında uygulanan ve zamanında uygulanmayan aşılamların değerlendirilmesi	36
Tablo 9: Pretermilerin ilk iki ayda zamanında uygulanan ve zamanında uygulanmayan aşılamlarının değerlendirmesi.....	38
Tablo 10: Pretermilerin 3-6. aylar arasında zamanında uygulanan ve zamanında uygulanmayan aşılamlarının değerlendirilmesi.....	39
Tablo 11: Pretermilerin 7-13. aylar arasında zamanında uygulanan ve zamanında uygulanmayan aşılamların değerlendirilmesi.....	40
Tablo 12: Rutin dışı aşı ve profilaksiler.....	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:Aşıların gecikme veya uygulanmama nedenleri.....	32
--	----



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preterm doğum (<37 hafta), tüm dünyada önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Bağışıklık sistemi yeterince gelişmeden dünyaya gelen pretermiler (<37 hafta) ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar (<2500 gram), aşı ile önlenabilir boğmaca, pnömokok, rotavirüs ve influenza enfeksiyonuna bağlı hastane yatışları ve komplikasyonları açısından yüksek risk altındadır [1]. Bu sebeple pretermilerin doğum ağırlıkları ve gebelik yaşları ne olursa olsun zamanında doğmuş bebeklerle aynı kronolojik yaşta ve aynı programa göre aşılması (Hepatit B ve BCG aşıları hariç) önerilmektedir. Bebek klinik olarak stabil ise ve kilo alıyorsa takvim yaşına uygun şekilde bağışıklama programına başlanır. Uygulanan doz aralıkları, aşı kontrendikasyonları ve alınması gereken önlemler zamanında doğmuş bebeklerle aynıdır [2]. Bu önerilere rağmen düşük doğum ağırlıklı ve preterm bebekler, term bebeklerle karşılaştırıldığında rutin aşılanmanın zamanında uygulanmasında ve tamamlanmasında önemli boşluklar görülmüştür [3].

Bu çalışmada preterm bebeklerde; aşılama sıklığını, aşılamaya başlanma zamanlarını, aşılamalarda yaşanan gecikmeleri, gecikme nedenlerini ve risk faktörlerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Preterm Yenidoğanlar

Normal gebelik süresi 38-42 gebelik haftası olarak tanımlanmaktadır. Preterm, 37. gebelik haftasından önce doğan bebekler; postterm ise 42. gebelik haftasından sonra doğan bebeklerdir. Doğum ağırlığı <2500 gram düşük doğum ağırlığı (DDA), <1500 gram çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA) ve <1000 gram ise aşırı düşük doğum ağırlığı (ADDA) şeklinde sınıflanmaktadır. Dünyada her gün 41.000'den fazla bebeğin 37. gebelik haftasından önce doğduğu tahmin edilmektedir [4]. Türkiye'de ise erken doğum oranının %12 civarında olduğu görülmektedir [5]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 28. gebelik haftasından önce doğanlar ileri derece preterm, 28-31 hafta 6/7 gün arasında doğanlar çok preterm, 32-36 hafta 6/7 gün arasında doğan bebekler orta-geç preterm olarak tanımlanmaktadır [6]. Son yıllarda yaşanan teknolojik gelişmeler, devamlı artış gösteren bilgi ve tecrübeler sayesinde dış ortamda yaşayabilme yaşı 22 haftaya kadar düşmüştür [7].

Preterm doğuma fetus, plasenta, uterus veya anne kaynaklı birçok faktör neden olabilir. Bu nedenler arasında fetal distres, çoğul gebelik, plasental disfonksiyon, plasenta previa, bikornu uterus, serviks yetmezliği, preeklampsi, öncesinde preterm gebelik öyküsü, kronik hastalık öyküsü, maternal enfeksiyon, gebelikler arası kısa zaman olması, genç veya ileri anne yaşı, uyuşturucu madde kullanımı, düşük sosyoekonomik düzey, erken membran rüptürü, iatrojenik nedenler, yardımcı üreme teknikleri, polihidroamniyoz ve travma yer alır [8]. Ancak çoğu preterm doğum açıklanabilir bir neden olmaksızın kendiliğinden olmaktadır [9].

2.2. Preterm Bebeklerde Sık Karşılaşılan Sorunlar

Tüm yenidoğan ölümlerinin %35'inden fazlası erken doğum nedeniyle olmaktadır [10]. Sağ kalanlarda ise serebral palsy, mental retardasyon, kronik akciğer hastalığı ve görme kaybı gibi yaşam boyu devam eden morbidite riskleri mevcuttur [10-13]. Preterm bebeklerde sık karşılaşılan intraventriküler kanama, respiratuar distres sendromu, patent duktus arteriozus, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi gibi bazı sorunların mortalite, morbidite ve hastanede yatış süresinde artışa neden olduğu bilinmektedir.

2.2.1. İntraventriküler Kanama (İVK)

Beyin gelişiminin en hızlı olduğu dönem gebeliğin son trimesteri ve yenidoğan dönemidir. Bu gelişimi tamamlayamadan doğan preterm bebeklerin beyinde hasarlar ve uzun dönemde buna bağlı nörogelişimsel gerilikler görülmektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki (YDYBÜ) gelişmeler sayesinde preterm bebeklerde mortalite oranları belirgin ölçüde azalmakta ancak nörogelişimsel sekeller hala devam etmektedir [14].

İntraventriküler kanama, en sık doğum ağırlığı <1500 gram olanlarda ve gestasyonel yaşı <32 hafta olan pretermelerde görülmektedir [15]. Kanama periventriküler beyaz cevher veya koroid pleksustaki kapillerin rüptüre olması sonucu oluşur. Karakteristik olarak lateral ventriküllerde birikerek serebrospinal sıvı dolaşımını tıkanıklığa uğratar ve hidrosefaliye neden olur. Pretermeler hem koagülasyon bozukluklarına yatkınlardır hem de serebral kan akımı otoregülasyonu olmaması nedeniyle sistemik kan basıncı değişiklikleri beyin kan dolaşımında büyük dalgalanmalar yaratmaktadır. Bunlar pretermelerde İVK'yı kolaylaştıran en önemli faktörlerdir [15].

İntrakraniyal kanamalar en sık olarak ilk gün görülmektedir. Yedinci günden sonra daha nadir görülür. Bu sebeple riskli olduğu düşünülen bebeklerde 24. saatte ve yedinci günde en kolay tanı aracı olan ultrasonografi ile kontrol edilmelidir [16].

2.2.2. Respiratuar Distres Sendromu (RDS)

Respiratuar Distres Sendromu, akciğerlerin olgunlaşmaması ve buna bağlı olarak alveolar sürfaktanın yetersiz kalması sonucu oluşan bir tablodur. Sürfaktan gebeliğin 20. haftasından itibaren üretilir ve alveolar yüzey gerilimini azaltıp alveoler genişlemeyi kolaylaştırır. Bu sayede alveoler atelektazi önlenir[17].

Preterm bebeklerde ise sürfaktanın hem miktarında hem de kalitesinde görülen azalma sürfaktan aktivitesini azaltarak RDS'ye neden olur [18]. RDS sıklığı gestasyon haftasıyla ters orantılıdır. Türk Neonatoloji Derneği'nin 2016-2017 yılları arasında yaptığı bir çalışmada 32 haftadan küçük bebeklerde görülme sıklığı %70,3 iken, 28 hafta altında doğan bebeklerde %86,5 olarak görülmüştür[19]. Tedavisinde bebeğin stabilizasyonu sağlanır, uygun ventilasyon desteği ve ekzojen sürfaktan verilerek sürfaktan yerine konur [20].

2.2.3. Patent Duktus Arteriyozus (PDA)

Preterm bebeklerin sağ kalımında artışla birlikte ortaya çıkan sorunlardan biri de PDA'dır. İntrauterin hayatta gereklilik gösteren duktus arteriyozus (DA) term bebeklerin tamamına yakınında ilk 72 saat içinde fonksiyonel olarak kapanırken pretermelerde kapanamaz ve hemodinamik bozukluklara, morbiditelerinde artışa neden olur [21]. Erken doğan bebeklerde gelişemeyen vasküler kaslar ve konstrüktif mekanizmalar, oksijene duyarlılığının yetersizliği, endojen prostaglandin E2 üretiminin ve dilatasyon etkisinin fazla oluşu gibi pek çok faktöre bağlı olarak DA geç kapanabilir ya da hiç kapanmayabilir.

Tanıda klinik önemli yer kaplar ve bu semptomlar açıklığının genişliğine göre değişebilir [22]. Kesin tanı iki boyutlu ekokardiyografi ve renkli doppler akım çalışmaları ile konur. Önceden pretermelerin %60'tan fazlası tıbbi ya da cerrahi müdahale görürken, DA'nın kendiliğinden kapanma oranlarının yüksek olması nedeniyle son on yılda invaziv yöntemler daha az tercih edilmeye başlanmıştır [23].

2.2.4. Nekrotizan Enterokolit (NEK)

Nekrotizan enterokolit, yenidoğan bebeklerdeki en önemli gastrointestinal acillerden biridir. Bağırsak mukozasının inflamasyonu ile ilişkili iskemik nekroz tablosudur [24]. Etkilenen bebeklerin %90'dan fazlası 32 gestasyon haftasından küçük pretermelerden oluşmaktadır [25]. NEK'in etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte çeşitli mekanizmalar öne sürülmektedir. NEK gelişen olguların büyük çoğunluğunun pretermelerden oluşması nedeniyle temel etiyolojinin intestinal immatüriteye dayandığı düşünülmektedir. Ancak hastalığın ortaya çıkışında çoklu faktörlerin etkili olduğu da bilinmektedir. İskemi, hipoksi, PDA, umbilikal katater öyküsü, intrauterin büyüme geriliği (intrauterine growth restriction; IUGR), erken dönemde formula ile beslenme ve infeksiyonlar en önemli risk faktörlerindendir [26].

Nekrotizan enterokolit gelişimini ön görmek ve erken tanı ve tedaviyi sağlamak amacıyla bilinen risk faktörleri ve klinik bulguları içerecek şekilde olan çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmeye çalışılmıştır. İçeriği ve kullanım kolaylığı dikkate alındığında "eNEK" risk skoru ve "Modifiye Bell Kriterleri" en sık kullanılanlardandır [27].

2.2.5. Prematüre Retinopatisi (ROP)

Fetusta retinal damarların gelişimi gebeliğin 15-18. haftasında başlar. Retinal vaskülarizasyon optik diskten periferde doğru gelişir ve temporal retinada 40. haftalarda tamamlanır. Bu damarlanmanın tamamlanması postmenstrüel 48-52. haftaya kadar gecikebilir. Bu nedenle pretermelerde doğum anında retina tam vaskülarize değildir. Gebelik haftası küçüldükçe avasküler alan genişler [28]. En sık yüksek oksijen desteği olmak üzere, gebelik yaşı, PDA, hipoksi, RDS, bronkopulmoner displazi gibi faktörler ROP riskini arttırmaktadır [29].

2.2.6. Bronkopulmoner Displazi (BPD)

Doğumda gebelik yaşı <32 hafta olan pretermelerde postmenstruel 36. haftada ve gebelik yaşı $\geq$ 32 hafta olan pretermelerde postnatal 28. günde oksijen ve/veya solunum desteği ihtiyacının devam etmesidir [30]. BPD'nin etyolojisi multifaktöryeldir. Prenatal ve postnatal birçok faktöre bağlı olarak akciğer gelişimi bozulur ve hasarlanır. IUGR, annenin sigara içmesi, koryoamniyonit öyküsü, prematürite, mekanik ventilasyon, oksijen toksisitesi, enfeksiyon risk faktörlerindendir [31].

2.3. Pretermelerde İmmün Sistem

Preterm bebeklerde enfeksiyon riski ve buna bağlı ölüm oranları oldukça yüksektir [30]. Yaşamın ilk aylarında ve özellikle de aşıyla önlenabilir hastalıklarla karşılaşma riski yüksektir [31]. Term bebeklere göre immün sistemleri daha az gelişmiştir. Pretermelerin hem doğal (kalıtsal) hem de edinsel (kazanılmış) bağışıklık yanıtlarında yetersizlikler mevcuttur.

2.3.1. Doğal (Kalıtsal) Bağışıklık

Doğal bağışıklık vücuda giren patojenlere karşı ilk savunmayı oluşturur. Patojenle karşılaşma sonrası kısa sürede aktif hale gelir ancak oluşan yanıt patojene özgü değildir ve hafıza oluşturmaz [32].

Enfeksiyonlara karşı doğuştan gelen ilk savunma deri ve mukoza bariyeridir. Deride bulunan fetal yağ bezlerinden üretilen verniks kazeoza antimikrobiyal peptidler ve proteinler içerir [33]. Üçüncü trimesterden itibaren üretilmeye başlanması nedeniyle preterm bebeklerde verniks kazeoza genellikle bulunmaz [34]. Solunum ve gastrointestinal sistemde ise mukozal bariyer patojenlere karşı önemli rol oynar. Pretermelerde antimikrobiyal peptid/protein

(APP) term bebeklere göre trakeal aspiratta daha az görülür. Sürfaktan, tip 2 alveolar hücrelerde üretilir ve SP-A ve SP-D doğuştan savunma proteinlerindendir. Ticari sürfaktan preparatlarında bu proteinler bulunmaz [35]. Dışarıdan verilen sürfaktan desteğiyle endojen sürfaktan aktivasyonları karşılaştırıldığında benzer hale gelmesinin 48-72 saat sürdüğü görülmüştür. Bu sebeple de pretermelerin akciğer enfeksiyonlarına ve bu enfeksiyon kaynaklı morbiditelere karşı daha savunmasız olduğu düşünülmektedir [36]. Pretermelere başlanan ampirik antibiyotik tedavileri, term bebeklere göre daha az Bacteroidaceae içeren bağırsak mikrobiyomuna sahip olmaları sepsis, NEK ve mortalite oranlarını arttırmaktadır [37].

Preterm bebeklerde kompleman yollarının patojen öldürücülüğü de term bebeklere göre azalmıştır ve bunun kompleman proteinlerinin üretilmesindeki yetersizlikten kaynaklandığı düşünülmektedir [38]. Yine bu bebeklerde granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) seviyelerinin azalmasıyla nötropeni, monositopeni ve bunların öncüllerinde de azalma beklenir [39]. Bu sebeple enfektif ajanlarla savaşmada yetersiz kalırlar ve sepsise yatkınlıkları artar [40, 41].

Preterm bebeklerin, sınırlı enteral beslenme veya anne sütüne ulaşımında yaşanan gecikme de enfeksiyon riskini artırır [42].

2.3.2. Edinsel (Kazanılmış) Bağışıklık

Edinsel bağışıklık aktif bağışıklık ve pasif bağışıklık olmak üzere ikiye ayrılır. Aktif bağışıklık, geçirilmiş enfeksiyonlarla (doğal aktif bağışıklık) ya da aşılama ile (yapay aktif bağışıklık) oluşan bağışıklık tipidir. Bu tür bağışıklıklar genellikle uzun süreli bağışıklığa yol açar. Pasif bağışıklık ise plasentadan ve anne sütü gibi maternal aktarımla geçen antikorlarla (doğal pasif bağışıklık) ya da bir başka organizmanın vücudunda oluşan antikorların (yapay pasif bağışıklık) kişinin vücuduna uygulanmasıyla oluşan bağışıklık türüdür. Geçici ve kısa sürelidir [43].

T ve B lenfositleri içeren edinsel bağışıklık patojene özgüdür ve immünolojik hafızasının kazanılmasında görev alır. Edinsel immünitinin doğumdan sonra gelişmesi nedeniyle tüm yenidoğan bebeklerde yetişkinlere göre T hücresinin aktivasyonu ve sitokin üretimi, B hücresinin immünoglobulin üretimi ve T ve B hücreleri arasındaki etkileşimlerde eksiklikler görülür [44]. Doğum

sonrası lenfopeni pretermelerde termilere göre daha sıktır [45]. IFN- γ ve TNF- α 'nın uyarılmasıyla monosit üretimi yaşla birlikte artar, en az pretermelerde görülür. Tüm bunlar viral ajanlarla savaşırken yetersiz kalmalarına neden olur [46]. Yenidoğanlarda ve özellikle de pretermelerde CD40 ligand ekspresyonundaki azlık IgG ve IgA antikor üretiminin de daha düşük olmasına neden olur [47, 48].

Preterm bebekler hem enfeksiyonlara karşı çözünür protein ve peptitler hem de hücrel bağışıklık yanıtındaki yetersizlikler nedeniyle enfeksiyonlara karşı yetersiz yanıt verirler. İmmünglobulinler fetüs tarafından sınırlı üretilir. Asıl kaynak antijene özgü IgG'lerin 32. gebelik haftasından sonra anneden plasentaya aktarımıyla olur. Fetal yaşla birlikte immünglobulin düzeyi artar [49]. Erken doğum nedeniyle düşük IgG seviyeleri patojenlerin fagosit edilmesinde ve opsonizasyonunda yetersiz kalır [50].

2.4. Aşılar ve Çocukluk Çağında Aşılama Programı

2.4.1. Aşı Nedir?

İnsan ve hayvanlarda hastalık yapma yeteneğinde olan virüs, bakteri vb. mikroorganizmaların hastalık yapma özelliklerinden arındırılarak ya da bazı mikroorganizmaların salgıladığı toksinlerin, yapısal bileşenlerinin olumsuz etkileri ortadan kaldırılarak geliştirilen biyolojik ürünlere aşı denir. Antijenik yapıdadırlar. Aşılama ise bu biyolojik ürünlerin vücuda uygun yoldan ve yeterli düzeyde uygulanmasıdır [51].

2.4.2. Aşı Tipleri ve Genel Özellikleri

İnsan sağlığını koruyan, bulaşıcı hastalıkları önleyen, maliyet ve güvenilirlik açısından en etkili yöntem aşılardır [51].

Aşılar; canlı-atenüe aşılar, inaktif aşılar, subunit aşılar, toksoid, konjüge aşılar, rekombinan aşılar, gen/nükleik asit tabanlı aşılar olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır [52].

Canlı Güçsüzleştirilmiş Aşılar: Laboratuvarda veya doğada bulunan, hastalık yapma gücünü kaybetmiş fakat antijenik özelliklerini koruyan patojen mikroorganizmalardan hazırlanan aşılardır [53]. Bazıları tek veya iki dozda ömür boyu koruma sağlayabilir. Organizmada hücrel ve humoral bağışıklık yanıtı oluştururlar [51]. Oral poliovirüs, rotavirüs aşıları, parenteral kızamık, kızamıkçık,

kabakulak (KKK) ve suçiçeği aşıları atenüasyon için insan enfeksiyonu sırasında izole edilen virüsün hücre kültüründe pasajlanmasıyla elde edilir. BCG aşısı da Mycobacterium bovis'in seri pasajlarla çoğaltılarak elde edilen canlı atenüe suşundan elde edilmiştir [52-54].

İnaktif Aşı: Virüs ve bakterilerin fiziksel ve kimyasal etkiler sonucu tamamı ya da bir parçasından üretilmiş aşılardır. Konakta çoğalarak antijenik etki oluşturmamaları nedeniyle canlı aşılarla göre daha az etkilidirler. Uzun süreli ve yeterli bağışıklık oluşturmaları için birden fazla dozda uygulanmaları gerekir. İmmün yanıtı güçlendirmek amacıyla bu aşılarla adjuvan maddeler de eklenir [55]. Ülkemizde 2006 yılından önce kullanılan tam hücreli boğmaca aşıları ile günümüzde kullanılmakta olan inaktif poliovirus (IPA) ve hepatit A aşıları inaktif aşılardandır [52, 56].

Toksoid aşılar: Bakteriyel ekzotoksinlerin kimyasal değişikliklerle toksik özelliklerinin kaybolup antijenik özelliklerinin korunmasıyla oluşturulan aşılardır. Difteri ve boğmaca aşıları toksoid aşılardandır [56, 57].

Subunit Aşılar: Patojenin tamamını değil de antijenik olan protein, peptid ya da polisakkarit kısımlarını içeren aşılardır. Sıklıkla rapel dozlar ve adjuvanlı kullanım gerekir [56]. Subunit aşılarla örnek olarak hepatit B, aselüler boğmaca, haemophilus influenzae tip b (Hib), pnömokok, meningokok aşıları sayılabilir. Konjuge pnömokok, konjuge meningokok ve Hib aşıları T hücre yanıtı elde edebilmek için söz konusu mikroorganizmaların kapsüler polisakkaridlerini protein bir taşıyıcıyla konjuge edilmiş halde içerir. Virüs benzeri parçacık, DNA, RNA ve viral vektör aşılarına ise ülkemizin ulusal programında yenidoğan ve süt çocuğu bağışıklaması ile ilişkili olmadığı için burada değinilmeyecektir.

2.4.3. Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP)

Çiçek hastalığının eradikasyonu sonrasında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1974 yılında ilk GBP oluşturulmuştur. Türkiye'de ise 1981 yılında uygulanmaya başlanmıştır. Genişletilmiş Bağışıklama Programında amaç; hassas yaş gruplarına enfeksiyona yakalanmadan önce ulaşp bağışıklanmalarını sağlamak ve aşı ile önlenebilir hastalıklardan kaynaklanan hastalık, sakatlık ve ölümleri önlemektir [58].

Genişletilmiş bağışıklık programı hedefleri şunlardır: Her bir antijen için etkinliği korunmuş aşı ile ülke genelinde %95 aşılama oranına ulaşmak ve devamlılığını sağlamak, 12–23 aylık bebeklerin %90’ını tam aşıli hale getirmek, beş yaş altı (0–59 aylık) aşısız ya da eksik aşıli çocukları tespit edip aşılamak, okul çağı çocuklarının rapel aşılarını tamamlamak, tespit edilen tüm gebelere uygun erişkin tipi tetanoz-difteri aşısı (Td) dozunu uygulamak, ülkenin poliomyelitten arındırılmış durumunu sürdürmek, maternal ve neonatal tetanozu elimine etmek, yerli kızamık virüsünü elimine etmek, kızamıkçık ve konjenital rubella sendromunu kontrol altına almak, difteri, boğmaca, hepatit B, tüberküloz, kabakulak, Hib, pnömokok, suçiçeği ve hepatit A’ya bağlı hastalıkları kontrol altına almak, aşı güvenliğini sürdürmek, kayıt bildirim sistemini güçlendirmek, toplumun katılımını sağlamak olarak belirlenmiştir [58]. Bu hedeflere yönelik olarak ülkemizde uygulanan güncel aşı takvimi tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: T.C. Sağlık Bakanlığı Çocukluk Dönemi Aşı Takvimi, 2020

Aşılar	Doğumda	1. ayın sonu	2. ayın sonu	4. ayın sonu	6. ayın sonu	9. ayın sonu	12. ayın sonu	18. ayın sonu	24. ayın sonu	48. ayın sonu***	13 yaş
Hepatit B	I	II			III						
BCG (Verem)			I								
DaBT-İPA-Hib			I	II	III			R			
KPA*			I	II			R				
KKK						ID**	I			II	
DaBT-İPA										R	
OPA					I			II			
Td											R
Hepatit A								I	II		
Suçiçeği							I				

*01.01.2019 tarihinden itibaren doğan bebeklere 2., 4. ve 12. aylarda uygulanacaktır.

**25.09.2019 tarihli BDK kararıyla salgın riski olan bölgelerde 9. - 11. ayda ilave bir doz Kızamık içeren aşı (K veya KKK) uygulanacaktır.

***11 Temmuz 2016 tarihinde doğanlardan başlamak üzere, 48. ayına girmiş olan tüm çocuklara uygulanacaktır. 1 Temmuz 2016 tarihinden önce doğmuş ve halen ilköğretime başlamamış olan çocukların KKK ikinci dozu ve DaBT-İPA aşısı ise 2020-2021, 2021-2022 ve 2022-2023 eğitim ve öğretim dönemlerinde, ilköğretim 1. sınıfta, okul aşılamaları şeklinde uygulanacaktır.

DaBT-İPA-Hib: Difteri, Aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio, Hemofilus Influenza Tip b Aşısı (Beşli Karma Aşı)

KPA: Konjüge Pnömonokok Aşısı

KKK: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı

DaBT-İPA: Difteri, Aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio Aşısı (Dörtlü Karma Aşı)

OPA: Oral Polio Aşısı (Çocuk Felci Aşısı)

Td: Erişkin Tipi Difteri-Tetanoz Aşısı

R: Rapel (Pekiştirme) ID: İlave Doz

(<https://asi.saglik.gov.tr/asi/asi-takvimi2> adresinden alınmıştır. Erişim Tarihi: 06/12/2023)

2.5. Türkiye’de Uygulanan Rutin Çocukluk Çağı Aşıları

2.5.1. Hepatit B Aşısı

Hepatit B aşısı ülkemizde ilk kez 1998 yılında ulusal aşı takvimimize eklenmiştir. Tüm bebeklere, çocuklara ve 18 yaşına kadar olan adölesanlara 0, 1, 6. aylarda olmak üzere üç doz önerilmektedir. Aşı şemasında ilk iki doz arasında aralık dört hafta, üçüncü doz ise ikinci dozdan 4-6 ay sonra yapılmalıdır. Yenidoğanlara ise son doz 6. ayını doldurmadan uygulanmamalıdır.

Anne HBsAg pozitif ise, perinatal bulaş riski nedeniyle, zamanında doğan bebeğe ilk aşı dozu, doğumdan hemen sonra verilmelidir. Bu bebeklere ilk aşı dozu ile birlikte 0.5 ml Hepatit B immünglobulini (HBIG) yapılmalıdır [59].

Hepatit B aşısı rekombinant bir aşıdır. Koruyuculuğu ömür boyudur [60]. İntramüsküler uygulanır. Ağrı, kızarıklık, şişlik gibi lokal inflamasyon bulguları hafif ateş, nadiren de anafilaksi yan etkisi mevcuttur [61].

2.5.2. BCG Aşısı

BCG aşısı tüberküloz basilinin zayıflatılmasıyla hazırlanmış canlı atenüe bir aşıdır. İntradermal uygulanmaktadır [62]. Ülkemizde ilk kez 1951 yılında uygulanmaya başlanmıştır. İkinci ayını dolduran bebeklerde 1997-2006 yılları arasında iki doz, sonrasında tek doz uygulanmaya başlanmıştır [62].

BCG aşısı daha çok hastalığın komplikasyonlarından koruma sağlamaktadır. Milier tüberküloz ve tüberküloz menenjitinin görülmesini %80’e kadar azaltmaktadır. Akciğer tüberkülozuna karşı koruyuculuğu hakkında net bir bilgiye varılamamıştır. Koruyuculuk oranını %44-99 arasında gösteren çalışmalar olmakla birlikte koruyuculuğunun olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur [63, 64].

Primer veya sekonder immünsupresif hastalarda, HIV enfeksiyonu olanlarda, kortikosteroid tedavisi alanlarda (>14 gün her gün ya da gün aşırı, 2 mg/kg ya da 20 mg/gün üzerinde prednizon veya eşdeğeri kullanımında) BCG aşısı yapılmamalıdır [65].

HIV enfekte ve antiretroviral tedavi alan çocuklar klinik olarak iyi ve immünolojik olarak stabilse (5 yaş altındaki çocuklarda CD4 sayısı, tüm lenfosit

sayısının %25 ve üzerinde ise; 5 yaş üzerindeki çocuklarda CD4 sayısı 200 ve üzerinde ise) aşı olabilirler.

Lokal reaksiyonları cilt altı abse, lenfadenopati şeklinde ortaya çıkabilir. Ağır immün yetmezliği veya kontrolsüz HIV enfeksiyonu olanlarda dissemine fetal enfeksiyon gelişir. Osteoit nadir de olsa görülebilen diğer komplikasyonlarından [66]. BCG aşısı diğer aşılarla birlikte uygulanabilir ancak KKK aşılması sonrası lenfopeni gelişme ihtimali nedeniyle KKK ve suçiçeği aşılarından sonra uygulanacaksa 4 hafta geçmesi gerekmektedir [67].

2.5.3. Difteri- Aselüler Boğmaca-Tetanoz-İnaktif Polio-Hib Aşısı (Beşli Karma Aşı)

Beşli karma aşı difteri ve tetanoz toksoidi, aselüler boğmaca aşısı, konjuge Hib aşısı ve inaktif çocuk felci aşılarını kombine olarak içerir. Alüminyum adjuvanlı bir aşıdır.

Ülkemizde doğum sonrası 2. ay, 4. ay, 6. ay sonunda ilk aşılama ve 18. ve 48. ayda ise rapel aşılama yapılmaktadır. Dört yaşta uygulanan aşı beşli karma değil, DaBT-IPA içerecek şekilde dördü karma olarak yapılır. On üç yaş pekiştirmesinde ise yalnızca tetanoz ve azaltılmış dozda difteri toksoidi içeren Td aşısı kullanılır [67].

DaBT

Pediyatrik tip aşıda (DT, DBT, DaBT) toksoid miktarı erişkin tipe (Td, Tdap) göre daha fazladır. Çünkü yaş arttıkça yan etki görülme riski artmaktadır. Bu sebeple 7 yaşından büyüklere erişkin formu uygulanır [68].

DaBT aşısının yan etkileri lokal inflamasyon bulguları, yüksek ateş, konvülsiyon, hipotonik ataklar, inatçı ağlama, ensefalopati, brakial nevrit, Guillain Barre Sendromu sayılabilir. Anafilaksi ve aşı sonrası ilk 7 gün içinde ensefalopati gelişmesi durumunda DaBT aşısı kontrendikedir [69]. Gebeliğin 28. haftası ve öncesinde doğan bebeklerde ise aşılama sonrası apne riski mevcuttur.

İnaktif Polio Aşısı (İPA)

Ülkemizin çocukluk çağı ulusal bağışıklama programında inaktif poliovirüs aşısı (İPA) ve canlı güçsüzleştirilmiş oral poliovirüs aşı (OPA) olmak üzere iki çeşit poliovirüs aşısı mevcuttur.

İPA poliovirüsün formalin ile inaktive edilmesi sonucu üretilmiştir. Her üç poliovirus serotipini (serotip 1,2,3) içerir. Ülkemizde tek başına değil beşli ya da dörtlü karma aşı ile kombine halde bulunur. Ulusal şemada 2, 4, 6, 18 ve 48. ayda toplam beş doz olacak şekilde uygulanmaktadır. Neomisin ve streptomisin içermesinden dolayı İPA'ya bağlı nadiren alerjik reaksiyon görülebilmektedir [70].

Hemophilus İnfluenzae Tip B Aşısı (Hib)

Proteinle konjuge bir polisakkarid aşı olan Hib aşısı kullanılan formülasyona göre farklı şemalarla uygulanabilir. Ülkemizin çocukluk çağı ulusal şemasında beşli karma aşının bir bileşenidir. Rutin olarak 2, 4, 6. aylardaki primer aşılamanın ardından 18. ayda rapel uygulanmaktadır [61]. İlk üç aşılandıktan sonra bağışıklık gelişme oranı %100'e yakındır [71]. Yan etkileri lokalize şişlik, kızarıklık, ağrı ve hafif ateştir [72].

2.5.4. Oral Polio Aşısı (OPA)

Maymun ve böbrek hücre kültüründe poliovirüsün atenüasyonu ile üretilmektedir [73]. Ülkemizde kullanılan OPA aşısı iki serotip (serotip 1 ve 3) içermektedir. Gerçek enfeksiyona benzer şekilde hem sistemik hem de mukozal bağışıklık oluşturur. Ayrıca sekonder yayılımı da korumaktadır [74].

Ülkemizde 6 ve 18. aylarda olmak üzere iki kez uygulanır. Ağızdan iki damla verilir ve bağırsakta oluşan salgısal IgA'lar ve virüsün kendisi dışkıyla haftalarca atılabilmektedir. OPA'ya bağlı akut paralitik poliomiyelit görülme riski immün yetmezliği olanlarda 3200-6800 kat artmaktadır. Bu sebeple immün yetmezliği olanlara veya aynı evde immünsuprese kişiyle birlikte kalanlara OPA uygulanmaz [75].

2.5.5. Konjuge Pnömonokok Aşısı (KPA)

Ülkemizde kullanılan konjuge pnömonokok aşısı Streptococcus pneumoniae'nın kapsüler polisakkaridlerini CRM-197 taşıyıcı proteini ile birleştirilmiş şekilde içerir.

Piyasaya 2000 yılında sürülen yedi bileşenli konjuge pnömonokok aşısı 2008 yılında ülkemizde aşı takvimine alınmıştır, 2011 yılından itibaren ise serotip kapsayıcılığı genişletilerek 13 bileşenli aşı (KPA 13) uygulanmaya başlanmıştır. Ulusal programda 2019 kohortuna kadar 3+1 şeması ile yer almış, 2019

kohortundan itibaren ise ikinci ve dördüncü aylarda iki doz, 12. ayda rapel olmak üzere (2+1) şemasına geçilmiştir. Böylece altıncı ay dozu sağlıklı çocuk aşılama takviminden çıkarılmıştır. Ancak risk gruplarındaki süt çocuklarının halen 3+1 şeması ile aşılanması önerilir [76, 77].

KPA aşısının süt çocukluğu döneminde başlandığında 3+1 şeması ile uygulanması gereken risk grupları şunlardır: Kronik kalp hastalığı olan (özellikle siyanotik konjenital kalp hastalığı ve kardiyak yetmezlik), kronik akciğer hastalığı, diabetes mellitus, BOS kaçağı, kohlear implant, orak hücreli anemi, aspleni, HIV enfeksiyonu, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendromu olanlar, radyoterapi ya da immunsupresif tedavi verilen hastalıklar, maligniteler, solid organ transplantasyonu, konjenital ya da edinsel immün yetmezlikler, kronik karaciğer hastalığı olan bebekler [78].

Yan etkileri aşı yerinde ağrı, şişlik ve kızarıklıktır. Nadiren aşıya bağlı alerjik reaksiyon görülür. Anafilaksi durumunda kontrendikedir [79].

2.5.6. Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak Aşıları

KKK aşısı kombine canlı viral aşıdır. Aşı, canlı güçsüzleştirilmiş kızamık, kızamıkçık ve kabakulak virüslerini içerir.

Önceden ülkemizde yalnızca kızamık aşısı kullanılmaktayken 2006 yılından itibaren KKK aşısı çocukluk çağı aşı takvimine eklenmiştir. Türkiye’de 2019 yılındaki 2719 olgunun 755’inin bir yaşından küçük aşısız bebekler olması nedeniyle 25.09.2019 Sağlık Bakanlığı Bağışıklama Danışma Kurulu (BDK) kararıyla riskli bölgelerde bebeklerin dokuzuncu ayında ilave doz kızamık aşılması başlatılmıştır. Dolayısıyla günümüzde dokuzuncu ayda takvim dışı ek doz ve 12 ile 48. aylarda rutin dozlar olmak üzere toplam üç doz KKK aşısı önerilmektedir.

Primer veya sekonder immünsupresyonu olanlara, altı aydan küçük bebeklere ve gebelere uygulanmaz.

Kan ürünleri ve immünglobulinler içerdikleri antikor nedeniyle kızamık aşısının immün yanıtını olumsuz etkileyebilirler. Bu yüzden kullanımı ve üzerinden geçen zaman sorgulanmalıdır. KKK aşısı yapılmadan önce tam kan veya eritrosit süspansiyonu verilenlerde aşıyı uygulamadan önce altı ay, taze donmuş plazma verilenlerde yedi ay, 400 mg/kg intravenöz immünglobulin (IVIG) verilenlerde

sekiz ay, 1000 mg/kg IVIG verilenlerde 10 ay, 2000 mg/kg IVIG verilenlerde ise 11 ay kadar beklenmelidir [80].

Kortikosteroidin immünsuprese dozda (>14 gün her gün ya da gün aşırı 2 mg/kg ya da 20 mg/gün üzerinde prednizon veya eşdeğeri) kullanımı varsa kullanıma dört hafta ara verip aşılması yapılmalıdır [61, 80].

Yan etkileri; ateş, döküntü, trombositopeni, parotidit, konvülziyon ve milyonda bir dozda anafilaksi veya ensefalopatidir [81].

2.5.7. Suçiçeği Aşısı

Suçiçeği aşısı 2012 kohortundan itibaren ülkemizde kullanılmaya başlanmıştır. Çocukluk çağı aşı takviminde 12. ayda tek doz ve subkutan uygulanmaktadır. Ciddi komplikasyonlardan koruyuculuk oranı %99'un üzerindedir [82].

Aşıya bağlı yan etkiler; bölgesel aşı yerinde şişlik, kızarıklık, ağrı, vücutta vezikülopüstüler döküntü ve ateş görülebilmektedir. Daha nadir ve özellikle immünsupresif ya da altta yatan sistemik hastalığı olanlarda ise aşı sonrası ensefalit, menenjit, pnömoni, trombositopeni, konvülziyon, Guillain Barre Sendromu, sekonder bakteriyel enfeksiyon gibi ciddi yan etkiler bildirilmiştir. İçeriğindeki neomisine bağlı anafilaktik reaksiyon çok seyrek görülmektedir [83].

Aspirin ve salisilat türevleri Reye riskinden dolayı aşılandıktan sonra altı hafta kullanılmamalıdır. İlaçlar kesildikten 24 saat sonra aşı uygulanabilir [84]. PPD testi ile aynı zamanda yapılabilir ancak testten 4 hafta önce suçiçeği aşısı uygulanmamalıdır [85]. Kan/kan ürünü, immunglobulin ve steroid kullanımındaki kısıtlamalar KKK aşısına benzerdir. Hematolojik malignitesi olanlarda, immünsupresif tedavi alanlarda, konjenital ya da kazanılmış T lenfosit immün yetmezliği olanlarda ve gebelerde diğer canlı aşılar gibi kontrendikedir [84].

2.5.8. Hepatit A Aşısı

Hepatit A aşısı inaktif bir aşıdır. Türkiye'de ulusal aşı takvimine art 2011 tarihinden itibaren doğanlarda 18 ve 24. aylarda iki doz olarak girmiştir. İntramüsküler uygulanır. Yan etkileri hafiftir. Aşı yerinde ağrı ve şişlik görülebilir. Aşının içeriğine karşı bilinen anafilaksisi olanlarda kontrendikedir [86].

2.6. Rutin Dışı Aşılar

Ülkemizde süt çocukluğu döneminde uygulanabilecek rutin dışı aşılar; meningokok rotavirüs ve influenza aşısıdır.

2.6.1. Meningokok Aşısı

Menenjitin sık görülen etkenlerinden pnömokok ve hemofilus influenza'ya karşı geliştirilen aşılar rutin aşılama takviminde yer alırken neisseria meningitidis etkenine karşı geliştirilen aşılar özel aşı grubunda yer almaktadır.

Neisseria meningitidis, aerob, hareketsiz, sporsuz gram negatif diplokoktur [87]. Kapsüllü ve kapsülsüz formları mevcuttur. Kapsülün polisakkarit yapısına göre 13 subgruba ayrılır. A, B, C, W-135, Y ve X ciddi hastalık oluşturan altı suşudur [88].

Meningokok enfeksiyonu asemptomatik taşıyıcılıktan fulminan seyirli meningokoksemiye kadar geniş bir hastalık spekturumuna sahiptir. Tek rezervuarı insandır. Sepsis, menenjit, pnömoni, miyokardit, perikardit gibi birçok ciddi hastalığa neden olur ve bunlar invaziv meningokok hastalığı olarak adlandırılır [89]. Ülkemizde meningokokal hastalık riski beş yaş altındaki çocuklarda en yüksektir [90].

Bugün piyasada ACWY serogruplarına ait kapsüller polisakkaridleri farklı proteinlerle konjuge edilmiş halde içeren dört ayrı meningokok ACWY aşısı bulunmaktadır. Bunlar Nimenrix, Menactra, Menveo ve MenQuadfi'dir. Bu aşıların şeması markaya, başlandığı yaşa, endikasyona göre değişiklik göstermektedir. Meningokok B aşısı (Bexsero) ise protein yapıda bir aşıdır. Ülkemizde prevalan serotipler yıldan yıla değişiklik göstermektedir. Hastalık epidemiyolojisini değerlendiren farklı çalışmalarda Türkiye'deki endemisitenin DSÖ kriterlerine göre orta ya da düşük düzeyde olduğu gözlenmektedir [91].

2.6.2. Rotavirüs Aşısı

Rotavirus, reoviridae ailesine ait RNA virüsüdür. Dünyada beş yaş altında şiddetli akut gastroenteritin en sık nedenidir [92]. Ancak 120' den fazla ülkede rutin aşılama programına alınmış ve bu sayede enfeksiyonun belirgin şekilde azaldığı görülmüştür [93].

Rotavirus aşısının üretilmesinde temel amaç şiddetli atakları önlemek, mortaliteyi ortadan kaldırmak, hastane yatışları, iş gücü kaybı ve maddi yükü

azaltmaktır [94]. Bu sebeple üretilen iki canlı aşı 2006 yılından itibaren kullanıma girmiştir [95]. Bu aşılar Monovalan İnsan Rotavirus Aşısı (HRV, RV1, Rotarix) ve Pentavalan İnsan-Sığır Reassortan Rotavirus Aşısı (PRV, RV5, RotaTeq)'dir. Ülkemizde ulusal aşı programına henüz dahil edilmemiştir ancak özel aşı olarak her ikisi de uygulanmaktadır.

Rotarix (HRV, RV1) : En sık görülen serotip P(8)G' i içeren, hücre kültüründe zayıflatılmış canlı aşıdır [96]. İki ve dördüncü aylarda olmak üzere iki dozda oral uygulanır. İlk doz bebek 6-12 haftalıkken uygulanmalı, son doz 6-8. aydan önce tamamlanmalıdır [97].

RotaTeq (PRV, RV5): G1, G2, G3, G4, P1(8)' i içeren; iki, dört ve altıncı aylarda üç doz oral verilen canlı aşıdır. İlk doz 6-12 haftalıkken uygulanmalı, son doz sekizinci aydan önce tamamlanmalıdır. Ardışık iki doz arasında en az dört hafta olmalıdır [97].

Diğer çocukluk çağı aşıları ile birlikte uygulanabilirler. Yaygın görülen yan etkileri ateş, ishal, kusmadır. Nadir olarak anafilaksi ve injavinasyon da bildirilmiştir. Aşı içeriğindeki herhangi bir maddeyle ciddi alerji/anafilaksi olması durumunda, invajinasyon öyküsü olanlarda, ağır kombine immün yetmezlik (SCID) tanılı hastalarda kontrendikedir [98].

2.6.3. İnaktif İnfluenza Aşısı

İnfluenza virüsü, orthomyxoviridae ailesi içerisinde tek zincirli, zarflı RNA virüsüdür [99]. Akut ve ateşli seyreden, salgınlara yol açabilen grip, influenzanın A ve B tipleri daha nadiren de C tipi ile meydana gelir. İnfluenza virüslerinin en önemli özelliği büyük değişikliklere yol açan hızlı mutasyonlarıdır. İnfluenza A, viriondan çıkan hemaglutinin (HA) ve yüzey glikoproteinlerinin (NA) antijenik özelliklerine göre alt tiplere ayrılır [100]. Enfeksiyon ateş, halsizlik, miyaljiyle başlar, solunum yolu semptomları eklenir. Antijenik özelliklerini değiştirebilmesi nedeniyle her yıl farklı farklı suşlarla yeni epidemilere yol açar. Bu salgınlar ciddi morbidite ve mortaliteye neden olur [101].

Ülkemizde uygulanan influenza aşıları cansız aşıdır. En erken yaşamın altıncı ayında başlanabilir. Altı ay ile dokuz yaş arasındaki çocuklara ilk kez uygulanacaksa bir ay arayla iki doz, sonraki yıllarda tek doz şeklinde uygulanır. Mümkünse Eylül-Ekim ayları arasında uygulanmalı ve aşılama Aralık ayından önce

bitirilmelidir. Kişi hastalığa yakalanmadıysa grip sezonu içerisinde yaptırabilir. [102].

En sık yan etkisi aşı yerinde ağrıdır. Nadiren nezle benzeri semptomlar görülebilir [103].

2.7. Preterm Bebeklerde Aşı Uygulamaları

Teknolojinin gelişmesiyle birlikte preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin hayatta kalma oranları artmıştır. Ancak enfeksiyona yatkınlıkları term bebeklere göre daha fazladır. Yaşamlarının ilk aylarında boğmaca, rotavirüs gastroenteriti, pnömokok ve influenza gibi aşıyla önlenabilir hastalıklara yakalanma ve bu hastalıkları şiddetli geçirme olasılıkları daha yüksektir [104-108]. Bunun nedenleri arasında bariyer mekanizmaları, doğuştan ve kazanılmış bağışıklıktaki bozukluklar ön plandadır [2]. Bu sebeplerle pretermilerin zamanında aşıl原因maları oldukça önem kazanmaktadır.

Pretermilerin düzeltilmiş yaş yerine kronolojik yaşa göre aşıl原因maları önerilmektedir [109]. Ne yazık ki birçok çalışmada bu popülasyona aşılamanın başlatılmasında ve tamamlanmasında gecikmeler olduğu bildirilmiştir [3, 110-114]. Bu gecikmeler hekimlerin ve ebeveynlerin aşıl原因ların immünojenitesi ve güvenilirliği konusunda yetersiz bilgiye sahip olmaları, yenidoğan döneminde hastane yatışlarının uzaması, kan ve/veya kan ürünleri transfüzyon ihtiyaçları, kortikosteroid gereksinimleri gibi nedenlerden kaynaklanabilmektedir [1, 115, 116]. ADDA ve ileri derece pretermelerde dahi termelere göre daha düşük olsa da aşıl原因mayla yeterli cevabı oluşturacak antikor düzeyi üretildiği saptanmıştır ancak bazı aşıl原因lar için ek doz gerekebilmektedir [1].

2.7.1. Preterm Bebeklerde Hepatit B Aşıl原因ması

Pretermelerde hepatit B aşıl原因ması annenin HBsAg durumuna göre planlanır. Yapılan bir çalışmada <2000 gr doğan bebeklere ilk doz aşıl原因ması doğduğu zaman uygulandığında antikor yanıtlarının düşük olduğu ancak 2000 grama ulaşana kadar ertelendiğinde term bebeklerle karşılaştırılabilir düzeylere ulaştığı saptanmıştır [117].

Annenin HBsAg (-) olan <2000 gr pretermelerde ilk doz aşı bebek 30 günlükken ya da 2000 grama ulaştığında uygulanmalı, 0, 1, 6 şemasına uyacak şekilde tamamlanmalıdır.

Annenin HBsAg (-) olan ≥ 2000 gr pretermelerde ilk doz aşı doğumda başlanır ve term bebeklerle aynı şemayla 0, 1 ve 6. aylarda olmak üzere üç doz uygulanır.

Annenin HBsAg (+) olan <2000 gr pretermelerde doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde HBIG ve hepatit B aşısı yapılmalı, aşı şeması 0, 1, 2, 6 şemasına uyacak şekilde dört doz uygulanmalıdır.

Annenin HBsAg (+) olan ≥ 2000 gr pretermelerde doğumdan sonraki ilk 12 saat içinde HBIG ve hepatit B aşısı yapılmalı, aşı şeması 0,1,6 şeklinde üç doza tamamlanmalıdır.

Annenin HBsAg bilinmiyor ve <2000 gr pretermelerde ilk doz aşı doğumda yapılır. Aşı şeması 0, 1, 2, 6 şeklinde uygulanır.

Annenin HBsAg bilinmiyor ve ≥ 2000 gr pretermelerde doğumda ilk doz aşı uygulanır. Aşı şeması 0, 1, 6. aylarda olacak şekilde tamamlanır.

2.7.2. Pretermelerde BCG Aşılması

Ülkemizde Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun Yüksek Riskli Bebek İzlem Rehberi'nde yer alan BCG aşı uygulama önerisi uygulanmaktadır.

Gestasyonel haftası ≥ 34 hafta olan bebekler kronolojik yaşa göre aşılanır, 34 haftadan önce doğan preterm bebekler için doğumdan sonra postkonsepsiyonel 34 haftayı doldurduktan ve takvim yaşı en az 2 ay olduktan sonra ve 2000 grama ulaşmış olması şartıyla uygulanır [118].

Yapılan çalışmalarda BCG aşılmasının sağlıklı pretermelerde ikinci ayda yapılmasının daha güvenilir olduğu, pozitif tüberkülin yanıtının pretermelerin tartı alımıyla doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır [119].

2.7.3. Preterm Bebeklerde OPA Aşılması

Aşılandıktan sonra haftalarca dışkıyla atılımının devam etmesi nedeniyle hastaneden taburcu olduktan sonra ve klinik stabilse kronolojik yaşa göre uygulanması önerilmektedir [51].

2.7.4. Preterm Bebeklerde DaBT-İPA-Hib Aşılması

DaBT aşısının pretermelerde ulusal şemaya uygun şekilde iki aylıktan itibaren uygulanabileceği gösterilmiştir [120]. Difteri ve tetanoz aşılara antikor yanıtlarının pretermelerin termle benzer yanıtlar oluşturduğu, aselüler boğmaca aşısının ise pretermelerde (özellikle <31 hafta) daha düşük düzeyde antikor yanıtı

oluşturduğu ancak yine de koruyucu olduğu saptanmıştır [121, 122]. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda üç dozluk aşılama sonrası antikor düzeyleri term bebeklerle benzer saptanmıştır [123]. Bu çocuklarda boğmaca hastalığının daha şiddetli görülmesi nedeniyle aşı iki aylıktan itibaren geciktirilmemelidir [124].

İPA'nın preterm bebeklerde iki aylıktan itibaren güvenilir ve antikor yanıtının koruyucu olduğu belirtilmiştir [125, 126]. Yapılan çalışmalarda term bebeklerle benzer etkilere sahip olduğu saptanmıştır [126].

Hib'in de pretermelerde iki aylıktan itibaren güvenli olduğu ve antikor yanıtı oluşturduğu gösterilmiştir. İlk iki dozdaki antikor yanıtı term bebeklerle karşılaştırıldığında daha düşüktür ancak 2, 4, 6 şemasıyla başlatılan aşı programlarında üçüncü dozdan sonraki antikor yanıtı term bebeklere yaklaşmıştır [127].

Ülkemizde DaBT-İPA-Hib aşılması, durumu stabil olan tüm bebekler kronolojik yaş iki ay olduğunda ulusal aşılama programına uygun şekilde aşılanır. Ağırılığı ve gestasyonel haftası dikkate alınmaz.

Apne riski olanlarda ilk doz aşılama hastanede yatırılarak apne monitörizasyonu ile aşının uygulanması önerilir. İlk doz aşından sonra apne gözlenenlerde ikinci doz sonrası servise yatırılıp, 48-72 saat monitörize izlem yapılarak klinik gözlem altında kalması önerilir [128].

2.7.5. Preterm Bebeklerde KPA Aşılması

Pretermelerin invaziv pnömokok enfeksiyonlarına yakalanma olasılıkları yüksektir ve en yüksek risk süt çocukluğu dönemdedir [129]. Pretermelerde pekiştirme dozları tamamlandığında KPA'nın bağışıklama etkisi zamanında doğan bebeklerle benzer bulunmuştur [2]. Takvim yaşlarına göre ikinci ayda ertelenmeden rutin aşı takvimiyle aşılanmaları önerilmektedir. Bebekte BPD, PDA gibi ek bir risk etmeni varsa 2+1 şeması yerine 3+1 şeması önerilir.

2.7.6. Preterm Bebeklerde KKK ve Suçiçeği Aşılması

Maternal antikor transferi gebelik yaşıyla doğru orantılıdır ve bu sebeple pretermelerde pasif koruma daha erken kaybedilir. Bir çalışmada 28 hafta altında doğan bebeklerin çoğunun üçüncü aylarında anneden gelen antikorların kaybolduğu saptanmıştır [130]. Yine preterm ve ÇDDA bebeklerin kızamıkçık enfeksiyonu açısından özellikle ilk bir yıl içerisinde daha fazla risk altında oldukları

görülmüştür [130]. Ülkemizde KKK aşılmasına dokuzuncu ayda başlanmaktadır, ancak bu dozun temel amacı 9-12 ay arasındaki enfeksiyonları önlemektir. Bu aşı 12 ve 48. aylarda uygulanan rutin aşıya ek olarak yapılan takvim dışı bir aşıdır.

Yapılan çalışmalarda termlerle kıyaslandığında antikor yanıtlarının benzer olduğu saptanmıştır [131]. Türkiye’de pretermilerin KKK ve suçiçeği aşılmasının kronolojik yaşlarına göre rutin aşılama programıyla uygulanması önerilmektedir.

2.7.7. Preterm Bebeklerde Hepatit A Aşılması

Türkiye’ de pretermilerin hepatit A aşılmasının kronolojik yaşlarına göre rutin aşılama programıyla uygulanması önerilmektedir.

2.7.8. Preterm Bebeklerde Rotavirüs Aşılması

Pretermier, maternal antikor transferi olmaması nedeniyle ilk bir yaş içerisinde viral gastroenterit nedeniyle hastaneye yatış açısından daha risklidir [97]. Yapılan çalışmalar rotavirüs aşılarının etkinliklerinin ve güvenilirliklerinin term bebeklerle benzer olduğunu göstermektedir [132]. Bu nedenle rutin aşılama programında olmamasına rağmen ailelere önerilmelidir. Preterm bebek en az altı haftalık olduktan sonra kliniği stabilse hastaneden çıktıktan sonra ilk doz rotavirüs aşısı uygulanabilir [124]. Birinci dozun en geç 14 hafta 6. günde uygulanmış olması gerekir.

Rotavirüs aşıları da OPA gibi dışkıyla atılır ve bu nedenle hastanedeki diğer bebekler için fekal oral bulaş riski oluşturur. Diğer bebekleri aşı virusuyla enfekte etmemek için hastanede yatmakta olan bebeklere rotavirüs aşısı yapılmaz, taburcu olduktan sonra uygun yaş aralığında ise uygulanabilir.

2.7.9. Preterm Bebeklerde İnfluenza Virüsü Aşılması

Pretermier ve BPD gibi kronik akciğer hastalığı olan çocuklarda influenza nedeniyle hastaneye yatış oranı diğer çocuklara oranla 3-5 kat daha fazla görülmektedir [133]. Pretermierle term bebeklerin aşıya karşı immün yanıtları karşılaştırıldığında önceki çalışmalar pretermierin daha düşük antikor düzeyleri ürettiğini gösterse de son zamanlardaki çalışmalarda immün yanıt açısından fark bulunamamıştır [134]. Altı ayın altında yeterli veri olmaması nedeniyle şu anda önerilmemektedir. Pretermiere de altıncı aydan sonra term bebeklerle aynı şemayla influenza aşısı önerilmektedir. Altı aydan küçük yüksek riskli pretermierin ise aynı

evde yaşayan ebeveynlerine ve yakın temaslılarına grip aşısı uygulanarak koza stratejisiyle korunmaları önerilir [124].

2.8. Pretermelerde Aşı Ertelemesine veya Yapılamamasına Neden Olabilecek Durumlar

Kontrendikasyon; aşılanan bireyde aşı uygulandığında ciddi bir istenmeyen etkinin ortaya çıkma riskinin belirgin arttığı durumu anlatır. Aşıların uygulanmaması gereken durumlardır.

Dikkatli olunması gerek durumlar ise önemli bir yan etki riskinin arttırabilecek, aşı etkinliğini azaltabilecek veya tanısal karışıklığa neden olabilecek durumları tanımlar. Bunun gerçekleşme riski, kontrendikasyon durumunda beklenen riskten daha azdır. Aşıdan beklenen yarar aşının riskinden fazla ise bağışıklama önerilir.

Genel kontrendikasyon oluşturan durumlar arasında aşının içeriğindeki herhangi bir maddeye karşı anafilaksi varlığı ve bağışıklığı önemli düzeyde baskılı bireyde canlı aşı uygulamaları sayılabilir.

Bağışıklama zamanı geldiğinde çocukta akut orta şiddette ya da şiddetli bir hastalık varlığı tüm aşılar için önlem alınarak aşı uygulanması (dikkatli olunması) gereken bir durumdur. Eğer aşının ertelenmesinde sakınca yoksa erteleme önerilir. Ama salgın, yüksek riskli temas nedeniyle temas sonrası profilaksi gibi bir durum söz konusuysa aşının yararı riskinden fazla olacağı için uygulanması önerilir. Bu önlem, altta yatan hastalığın semptomları ile aşılanmanın olası yan etkileri arasında tanısal karmaşa oluşmasını önler. Benzer şekilde aşı yan etkileri ile hastalık progresyonuna ait bulguların ayrımlanmasını da kolaylaştırır. Kronik hastalığı olanlarda ise o sırada akut bir alevlenme söz konusu değilse yaşa uygun tüm rutin aşılarının ve risk grubu aşılamalarının fırsat kaçırılmadan uygulanması gerekir.

Bu genel kontrendikasyonlar ya da dikkatli olunması gereken durumlar dışında aşıya özgü durumlar nedeniyle de aşılanmanın ertelenmesi gerekebilir. Örneğin ev içi temas ettiği bireylerden herhangi birinin bağışıklığı baskılı ise o evdeki çocuklara fekal oral bulaş riski nedeniyle oral polio aşısı uygulanmaz. Diğer bebeklere aşı virüsü bulaşını önlemek amacıyla hastaneden yatmakta olan bebeklere rotavirüs aşısı önerilmez. İnvajinasyon öyküsü olan bebeklere ise invajinasyonun yineleme riski nedeniyle rotavirüs aşısı yapılmaz. Boğmaca içeren

aşının önceki dozunun uygulanmasından sonraki 7 gün içinde başka bir tanımlanabilir nedene bağlanamayan ensefalopati yaşayan kişiler, boğmaca içeren aşının ek dozlarını almamalıdır.

Tetanoz toksoidi içeren herhangi bir aşıdan sonra altı hafta içinde Guillain Barre Sendromu gelişmesi dikkatli olunması gereken durumdur. Kan veya kan ürünü transfüzyonu sonrası KKK ve suçiçeği aşıları uygulamadan önce kan ürününün türüne ve dozuna göre belirli süre beklemek gerekmektedir. Yine pretermelerde özellikle ikinci ay aşılamalarından sonra 48-72 saat içinde apne gelişmişse bebek bir sonraki aşılama hastaneye yatırılmalı ve 48-72 saat izlenmelidir [135]



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi YDYBÜ ve Yenidoğan Polikliniğine başvuran 01.04.2021- 31.03.2022 tarihleri arasında doğan preterm (<37 hafta) bebekler dahil edilmiştir. Hastalara ait cinsiyet, gestasyon haftası, doğum ağırlığı, doğduğu hastane, YDYBÜ’de yatış süresi, yaşamın ilk bir ayında ölüm, taburcu olduktan sonra hastanemizde izlemi, tekrar yatış öyküsü, tanısı, primer veya sekonder immün yetmezlik öyküsü, annenin biyolojik ajan veya immünsupresif kullanım öyküsü, uygulanan aşılar, dozları, uygulanma zamanları, gecikme veya uygulanmama nedenleri, anne-baba eğitim düzeyi gibi bilgiler hastane elektronik veri sisteminden retrospektif toplanmıştır.

3.1. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

Postnatal 30 gün içerisinde ölen bebekler ve hastane bilgi yönetim sistemi kayıtlarında aşılama durumu, gestasyon yaşı, doğum ağırlığı gibi çalışmanın temel bileşenlerine ait verileri eksik olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. Gecikme Sınırları

Her doz aşı için uygulanması gereken kronolojik yaştan bir ay sonrasına kadar bir tolerans periyodu ön görülmüştür. Uygulanması gereken zamandan bir ay ya da daha uzun süreli sapma “gecikme” olarak kabul edilmiştir.

Hepatit B aşılmasına doğumda başlanan < 2000 gram bebeklere dört dozluk şema önerilmekte iken aşılmasına birinci ayında ya da 2000 gram üzerine çıktığında başlananlarda üç dozluk şema yeterlidir. Bu nedenle hepatit B aşılamasında bebekler üç ya da dört dozluk seriye yönlendirilmiş olabileceği için iki ayrı grupta gecikme sınırları ele alınmıştır. Hepatit B aşısına ait veriler girilirken üç dozluk seride her hastanın kendi şemasına göre gecikme sınırları temel alınmıştır.

Kalp hastalığı, BPD, immün yetmezlik, böbrek hastalığı gibi özgün bir riske sahip olmayan bebeklere rutin aşılamada KPA aşısı 2, 4 ve 12. Aylarda 2+1 şeması ile uygulanmakta iken, özgün riskleri olan bebeklere altıncı ayda bir ek doz önerilmektedir (3+1 şeması). Bu nedenle KPA aşılamasında da bebekler risklerine göre 2+1 ya da 3+1 şemasına gereksinim duyacakları için iki ayrı grupta gecikme sınırları ele alınmıştır. KPA aşısına ait veriler girilirken her hastanın kendi şemasına

göre gecikme sınırları temel alınmıştır. Buna göre her bir aşı dozu için “gecikme” sınırı olarak kabul edilen postnatal yaş Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2: Gecikme Sınırları

GECİKME SINIRLARI	
HBV 4 dozluk seri	
1	> 30 gün
2	> 60 gün
3	> 90 gün
4	> 215 gün ya da > 7 ay
HBV 3 dozluk seri	
1	> 30 gün
2	> 60 gün
3	> 215 gün ya da > 7 ay
Beşli karma	
1	> 90 gün
2	> 150 gün ya da > 5 ay
3	> 215 gün ya da > 7 ay
KPA 4 dozluk seri	
1	> 90 gün
2	> 150 gün ya da > 5 ay
3	> 215 gün ya da > 7 ay
4	> 395 gün ya da > 13 ay
KPA 3 dozluk seri	
1	> 90 gün
2	> 150 gün ya da > 5 ay
3	> 395 gün ya da > 13 ay
OPA	
1	> 215 gün ya da > 7 ay
KKK	
1	> 305 gün ya da > 10 ay
2	> 395 gün ya da > 13 ay
Suçiçeği	
1	> 395 gün ya da > 13 ay
BCG	
1	> 90 gün

3.3. İstatiksel Yöntemler

Veriler IBM SPSS Statistics 23 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2015 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum, %25-%75 persentil (Q1-Q3) veya IQR değerleri ile sunulmuştur. Kategorik verilerin değerlendirilmesi ki-kare testi

ile yapıldı. Kategorik veriler arasındaki ilişkiler, beklenen değeri beşten küçük hücre oranı %20'den düşük olduğunda Pearson Chi-Square, %20'den büyük olduğunda Fisher's Exact Test kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

3.4. Etik Kurul Onayı

Etik Kurul Onayı Çalışma için T.C. Akdeniz Üniversitesi Rektörlüğü Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16.05.2023 tarih ve 70904504/360 sayılı karar numarası ile etik ve bilimsel açıdan sorun olmadığına dair onay alınmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi YDYBÜ ve Yenidoğan Polikliniğine başvuran 01.04.2021- 31.03.2022 tarihleri arasında doğan preterm 273 bebeğin verileri değerlendirilmiştir.

Demografik Özellikler

Çalışmaya alınan 273 hastanın 142'sinin (%52) cinsiyeti kızdı. Bebeklerin 105'inin (%38,5) doğum ağırlığı 2000 gramdan az, 168'inin (%61,5) 2000 gram ve üzerindeydi (tablo 3). Doğdukları yerler değerlendirildiğinde 147'sinin (%53,8) üniversite hastanesi, 71'inin (%26) özel hastane, 30'unun (%11) eğitim ve araştırma hastanesi, 25'inin (%9,2) ise diğer hastanelerde doğdukları gözlemlendi. YDYBÜ'de yatış süresi ortancası 13 (25p-75p; 2-34) gündü (tablo 3).

Çalışmadaki 152 olgunun anne ve baba eğitim sürelerine ulaşılamadı. Verilerine ulaşılan annelerin 88'i (%72,7) 12 yıl ve altında eğitim almışlardı. Babalara bakıldığında 12 yıl ve altında eğitim alan 87 (%71,9) kişi saptandı (tablo 3).

Olguların demografik özellikleri aşağıdaki tablo 3'te ayrıntılı şekilde özetlenmiştir.

Tablo 3: Olguların demografik özellikleri

	Sayı	%
Toplam katılımcı	273	100
Cinsiyet		
Kız	142	52
Erkek	131	48
Gestasyon Haftası (h+g)		
≤27+6	23	8,4
28-31+6	37	13,6
32-33+6	44	16,1
34-36+6	169	61,9
Doğum Ağırlığı (gram)		
500-999	27	9,9
1000-1499	18	6,6
1500-1999	60	22
2000-2499	65	23,8
≥2500	103	37,7
Doğduğu Yer		
EAH	30	11
Üniversite	147	53,8
Özel	71	26
Diğer	25	9,2
YDYB Yatış Süresi		
Ortanca (25p-75p)	13 (2-34)	
Anne Eğitimi (yıl)*		
<8	54	44,6
8-12	34	28,1
>12	33	27,3
Baba Eğitimi (yıl)*		
<8	44	36,4
8-12	43	35,5
>12	34	28,1

*152 kişinin verisine ulaşılammıştır.

h+g : hafta+gün p : persentil

Aşı Yanıtını Etkileyebilecek Komorbiditeler

Olguların beşinde (%1,8) primer ya da sekonder immün yetmezlik, 20'sinde (%7,3) immünsupresif ilaç (steroid vb.) kullanımı saptandı. İmmünsupresif ilaç kullanım süresi ortancası (25p-75p) 9 (9-25,5) gündü (Tablo 4).

Bağıışıklığı baskılanmış ve/veya gebelikte immunsupresif ilaç kullanan anne sayısı 10 (%3,7) idi. Annelerin dördü renal transplantasyon nedeni ile takrolimus tedavisi, ikisi Sistemik Lupus Eritematozus nedeni ile steroid tedavisi, biri Akut Miyeloid Lösemi nedeni ile idame kemoterapi alırken, ikisi opere meme kanseri idi. Bir anne ise splenektomili idi ancak bu durum bebek açısından rutin aşılama şemasını etkilemedi ve bebek ek doz aşı gereksinimi doğuran grupta sayılmadı.

Olguların ikisinde (%0,7) ciddi inek sütü protein alerjisi ve yumurta alerjisi mevcuttu. Yumurta alerjisi olan olgunun tetkikleri yapılmaktayken KKK ilk doz aşısı uygulanmamış, KKK ikinci doz aşısı ertelenmişti. İnek sütü protein alerjisi olan hastanın ise aşıları zamanında yapılmıştı.

Toplam katılımcıların beşinde (%1,8) primer veya sekonder immün yetmezlik mevcuttu. Bir olgu CD4 düşüklüğü ve lenfopeni nedeniyle immünsuprese kabul edilip hiçbir canlı aşısı (5 aylıkken saptanması nedeniyle BCG aşısı hariç) yapılmamıştı. Konjenital nötropeni nedeniyle takip edilen iki olguya da nötropeni nedeni henüz belli olmadığı için OPA uygulanmamıştı. Birinin 12. aya geldiğinde mutlak nötrofil değerleri normal aralıkta görülünce KKK ikinci doz ve suçiçeği aşıları zamanında uygulanırken diğerinin nötropenik seyrinin 13. aydan sonra da devam etmesi nedeniyle KKK ve suçiçeği aşılamaı gecikmişti. Dördüncü olgu ise bilier atrezi nedeniyle dokuzuncu ayında karaciğer nakli olmuştu. Hastanın nakil planı olması nedeniyle OPA aşısının uygulanmadığı, KKK ve suçiçeği aşılarının ise nakil öncesi hasta altı aylıkken yapıldığı görüldü. Bir diğer olgu hipogamaglobulinemi tanısıyla takip edilip sekizinci aya kadar 21 günde bir İVİG tedavisi almıştı. BCG aşısının hastanede yatış süresinin uzaması nedeniyle geciktiği, yaşına göre IgG düzeyinde düşüklük saptandığında OPA'nın uygulanmadığı görüldü. IgG değerleri yaşına göre normal aralığa gelince ise İVİG tedavisinin kesildiği; hastanın KKK ve suçiçeği aşıları uygulamasının son İVİG tarihinden sekiz ay sonrasına ertelendiği ve bu sebeple geciktiği saptandı. Bir (%0,4) ailede ise aşı reddi görüldü. Tüm bu komorbiditeler Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4: Aşı yanıtını etkileyebilecek komorbiditeler

	Sayı	%
Toplam Katılımcı	273	100
Primer/Sekonder İmmün Yetmezlik		
Var	5	1,8
Yok	268	98,2
İmmüsupresif İlaç Kullanımı		
Var	20	7,3
Yok	253	92,7
İmmüsupresif İlaç Kullanım Süresi (gün)		
Ortanca (25p-75p)	9 (9-25,5)	
Annenin İmmüsupresif İlaç Kullanımı		
Var	10	3,7
Yok	263	96,3
Annenin İmmüsupresyon Öyküsü		
Var	10	3,7
Yok	263	96,3
Bebekte Ciddi Alerji/Anafilaksi		
Var	2	0,7
Yok	271	99,3
Bilinen Aşı Kontrendikasyonu		
Var	1	0,4
Yok	272	99,6
Aşı Kararsızlığı/Reddi		
Var	1	0,4
Yok	272	99,6

Çalışmaya katılan 273 bebeğin ulusal aşı takvimine göre toplam endike aşı sayısı 3868'di. Zamanında uygulanan aşı sayısı 3552 (%91,8), gecikmiş ya da yapılmamış aşı sayısı 316 (%8,2) saptandı (Tablo 5).

Toplam 273 katılımcıdan herhangi bir aşı dozu gecikmiş katılımcı sayısı 116 (%42,5) iken herhangi bir aşısı bir yaşına kadar uygulanmamış katılımcı sayısı 83 (%30,4) saptandı (Tablo 5).

Tablo 5: Uygulanmamış/gecikmiş aşılılık özet tablosu

	Sayı	%
Toplam Katılımcı	273	100
Herhangi Bir Aşısı Bir Yaşına Kadar Uygulanmamış Katılımcı Sayısı	83	30,4
Herhangi Bir Aşı Dozu Gecikmiş Katılımcı Sayısı	116	42,5
Toplam Endike Aşı Sayısı	3868	100
Zamanında Uygulanan Aşı Sayısı	3549	91,8
Gecikmiş/Uygulanmamış Aşı Sayısı	319	8,2

Her bir aşı dozu ayrı ayrı incelendiğinde büyük çoğunluğunun (%91,8) zamanında yapıldığı görüldü. Aşı dozlarının zamanında yapılmış, gecikmiş veya uygulanmamış olma durumu ayrıntılı şekilde Tablo 6'da özetlenmiştir.

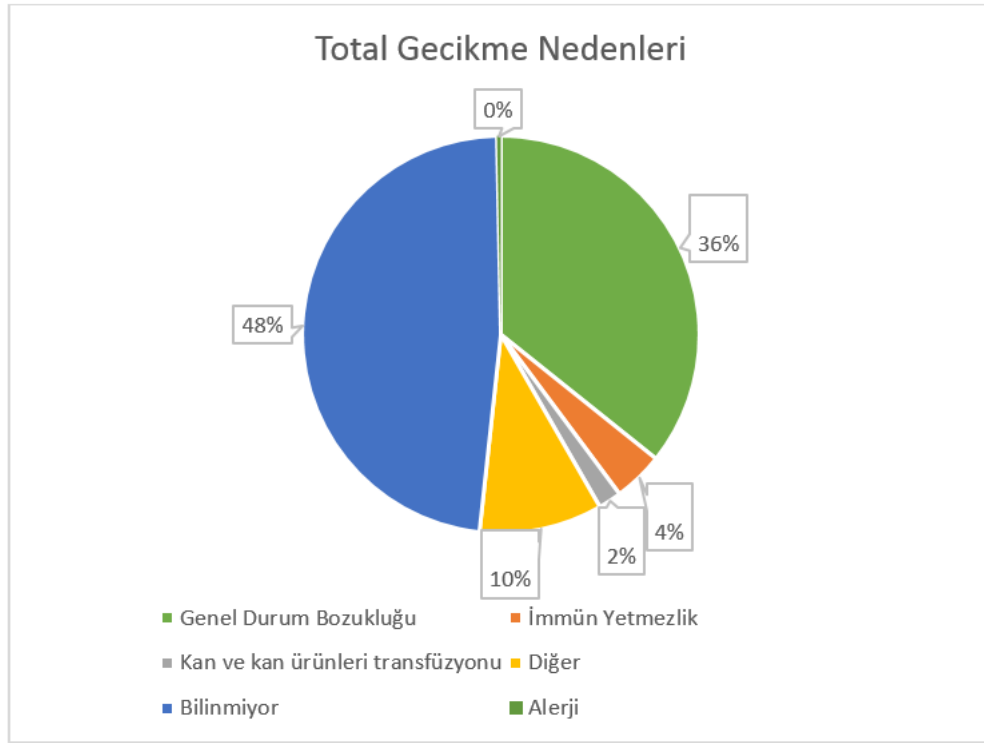
Zamanında uygulanma oranları en düşük hepatit B'nin preterm bebek aşılmasında kullanılabilen ek dozu (%84,6), KPA'nın komorbiditeleri nedeniyle riski artmış bebeklere önerilen ek dozu (%70) ve KKK'nın salgın önlemi olarak ülkemizde tüm çocuklara önerilen dokuzuncu aydaki ek dozunda (%67,1) saptandı (Tablo 6). BCG (%9,9) ve suçiçeği (%10,3) aşılamlarında diğer rutin aşı dozlarına oranla daha yüksek gecikme oranları görülürken; uygulanmama oranı en yüksek KKK (%28,9) dokuzuncu ay ek doz aşılmasında görüldü (Tablo 6).

Tablo 6: Gecikmiş/uygulanmamış aşı dozlarının aşılara göre dağılımı

Aşı	Endike kişi sayısı	Zamanında uygulanmış		Gecikmiş		Uygulanmamış	
	n	n	%	n	%	n	%
HBV1	273	261	95,6	12	4,4	0	0
HBV2	273	252	92,3	20	7,3	1	0,4
HBV3	273	258	94,5	10	3,7	5	1,8
HBV (ek doz)	26	22	84,6	2	7,7	2	7,7
BCG	273	240	87,9	27	9,9	6	2,2
KPA 1	273	265	97,1	7	2,6	1	0,4
KPA 2	273	264	96,7	8	2,9	1	0,4
KPA 3	273	261	95,6	10	3,7	2	0,7
KPA (ek doz)	20	14	70	3	15	3	15
Beşli karma 1	273	264	96,7	8	2,9	1	0,4
Beşli karma 2	273	263	96,3	9	3,3	1	0,4
Beşli karma 3	273	256	93,8	16	5,9	1	0,4
OPA 1	273	252	92,3	15	5,5	6	2,2
KKK (ek doz)	273	183	67,1	11	4	79	28,9
KKK (12. Ay)	273	253	92,7	16	5,9	4	1,5
Suçiçeği	273	241	88,3	28	10,3	4	1,5
Toplam	3868	3549	91,8	202	5,2	117	3

n : sayı

Zamanında uygulanmayan 319 aşı incelendiğinde 153 (%48) aşının eksik veri nedeniyle gecikme veya uygulanmama nedenlerine ulaşamadı. Saptanan nedenlere bakıldığında 114 aşı (%36) genel durum bozukluğu nedeni ile ilk sırada, 32'si (%10) aşı temininin sağlanamaması, hastanın transportu sırasında yaşanan aksaklıklar, tekrarlayan hastane yatışları, operasyon gibi diğer nedenler sebebiyle ikinci sırada saptandı. Sırasıyla 13 aşı (%4) immün yetmezlik, altısı (%2) kan/kan ürünleri transfüzyonu, bir aşı dozu ise ciddi alerji öyküsü nedeniyle zamanında uygulanmamıştı. Total gecikme nedenleri aşağıdaki grafikte belirtilmiştir (Şekil 1)



Şekil 1: Aşıların gecikme veya uygulanmama nedenleri

Gecikme/uygulanmama gerekçelerine her bir aşı dozu için ayrı ayrı bakıldığında genel durum bozukluğu; aşıların büyük çoğunluğunda en sık sebepti.

BCG aşısı, 33 bebeğe zamanında uygulanmamıştı. En sık sebep genel durum bozukluğu, ikinci en sık sebep aşının temin edilememesi (diğer) olarak saptandı. OPA, 21 preterme uygulanmamıştı ve en sık sebep genel durum bozukluğu, ikinci sık sebep immün yetmezlik olarak saptandı.

Geciken KKK dokuzuncu ay aşılamalarının 86'sının (%95,6) nedenine ulaşamadı.

KKK 12. ay ve suçiçeği aşılamalarına bakıldığında; immün yetmezlik (tüm canlı aşılar için) ve kan/kan ürünü transfüzyonu (KKK ve suçiçeği aşısı için) söz konusu aşılarda zamanında uygulanmama nedenleri arasındaydı. Ciddi alerji nedeniyle bir tane KKK ikinci doz aşısının geciktiği saptandı. Çalışmamızda cansız aşılar da en sık zamanında uygulanmama sebebi genel durum bozukluğu saptandı. Aşı dozlarının gecikme/uygulanmama gerekçeleri aşağıdaki Tablo 7'de özetlenmiştir.



Tablo 7: Aşı dozlarının gecikme veya uygulanmama gerekçeleri

Aşısı geciken veya uygulanmamış kişi sayısı		Genel durum Bozukluğu		Alerji		İmmün yetmezlik		Kan ve kan ürünleri Transf.		Diğer		Bilinmiyor	
n		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
HBV1	12	12	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HBV2	21	17	81	0	0	0	0	0	0	2	9,5	2	9,5
HBV3	15	7	46,7	0	0	0	0	0	0	2	13,3	6	40
HBV (ek doz)	4	1	25	0	0	0	0	0	0	0	0	3	75
BCG	33	25	75,8	0	0	1	3	0	0	6	18,2	1	3
KPA 1	8	6	75	0	0	0	0	0	0	2	25	0	0
KPA 2	9	6	66,7	0	0	0	0	0	0	2	22,2	1	11,1
KPA 3	12	4	33,3	0	0	0	0	0	0	1	8,3	7	58,3
KPA (ek doz)	6	3	50	0	0	0	0	0	0	0	0	3	50
Beşli karma 1	9	7	77,8	0	0	0	0	0	0	2	22,2	0	0
Beşli karma 2	10	5	50	0	0	0	0	0	0	2	20	3	30
Beşli karma 3	17	8	47,1	0	0	0	0	0	0	3	17,6	6	35,3
OPA 1	21	7	33,3	0	0	5	23,8	0	0	3	14,3	6	28,6
KKK 1 (ek doz)	90	0	0	0	0	1	1,1	2	2,2	1	1,1	86	95,6
KKK 2 (12. Ay)	20	3	15	1	5	3	15	2	10	3	15	8	40
Suçiçeği	32	3	9,4	0	0	3	9,4	2	6,3	3	9,4	21	65,6
Toplam	319	114	35,7	1	0	13	4	6	1,9	32	10	153	48

Transf.: Transfüzyon n : sayı

Çalışmamıza katılan 273 bebeğin ilk bir yaşta aşılannmaları incelendiğinde 151'inin (%55,3) aşıları zamanında uygulanmıştı. Aşıları zamanında uygulanan ve uygulanmayan olguların cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde istatistiksel anlamda fark saptanmadı (p değeri=0,388). İlk bir yaşta aşıları zamanında uygulanan ve en az bir aşısı zamanında uygulanmayan pretermilerin gestasyon yaşı ortancaları (34 hafta) benzer olmasına karşın gestasyon yaşı dağılımında anlamlı bir fark saptandı (p değeri= 0,001) (Tablo 8). Doğum ağırlığı 500-999, 1000-1499, 1500-1999, 2000-2499 ve ≥ 2500 gr olmak üzere beş kategoriye ayrıldı. Aşıları zamanında uygulanan ve uygulanmayan pretermier doğum ağırlıklarına göre incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark gözlemlendi (p<0,001). Doğum ağırlığı 2000 gr ile 2500 gr arasında veya üzerinde olanların aşılama oranı diğer tüm gruplardan daha yüksekti. Doğum ağırlığı 1000 gr'dan küçük olanların gecikme oranı (%96,3), 1000-2000 gr arasında doğanlara göre (%44,4-45) iki kat daha fazlaydı. Doğumun yapıldığı yer (p:0,252), anne (p:0,119) veya baba (p: 0,904,) eğitiminin dağılımı ve anne ya da bebek kaynaklı bir immün yetmezlik durumunun olması (p:0,220) ilk bir yaşta zamanında aşılama açısından anlamlı bir fark oluşturmadı (Tablo 8). Tablo 8'de ayrıntılı şekilde özetlenmiştir.

Tablo 8: Pretermilerin ilk bir yaşta zamanında uygulanan ve uygulanmayan aşılanmalarının değerlendirilmesi

	İlk Bir Yaşta Aşıları Zamanında Uygulanmış	Herhangi Bir Aşı Dozu Gecikmiş/Uygulanmamış	p
	n (%)	n (%)	
Toplam	151 (55,3)	122 (44,7)	
Cinsiyet			
Kız	75 (52,8)	67 (47,2)	0,388
Erkek	76 (58)	55 (42)	
Gestasyon Yaşı (h)			
Ortanca (25p-75p)	34 (33-36)	34 (30-36)	0,001
Doğum Ağırlığı(gr)			
500-999	1 (3,7)	26 (96,3)	<0,001
1000-1499	10 (55,6)	8 (44,4)	
1500-1999	33 (55)	27 (45)	
2000-2499	44 (67,7)	21 (32,3)	
≥2500	63 (61,2)	40 (38,8)	
Doğum Yapılan Yer			
Üniversite	86 (58,5)	61 (41,5)	0,252
Diğer	65 (51,6)	61 (48,4)	
Anne Eğitimi* (yıl)			
≤12	42 (47,7)	46 (52,3)	0,119
>12	21 (63,6)	12 (36,4)	
Baba Eğitimi* (yıl)			
≤12	45 (51,7)	42 (48,3)	0,904
>12	18 (52,9)	16 (47,1)	
İmmüsupresyon (Anne ya da Bebek Kaynaklı)			
Var	6 (40)	9 (60)	0,220
Yok	145 (56,2)	113 (43,8)	

*152 olgunun verisine ulaşılammıştır.

** n : sayı h : hafta p : persentil gr : gram

Preterm doğumun aşılmanın zamanında uygulanmaması açısından hangi aya kadar etkili olduğunu değerlendirebilmek amacıyla aşılama durumu kronolojik yaş gruplarına göre yeniden incelendi. Bu kapsamda 0-2 ay (Tablo 9), 3-6 ay (Tablo 10), 7-12 ay (Tablo 11) gruplarında bebekler aşılama durumlarını etkileyebilecek faktörler yönünden yeniden değerlendirildi. Cinsiyet ve anne ya da babanın eğitim düzeyi hiçbir ayda bebeğin aşılama durumu açısından anlamlı bir fark oluşturmamaktaydı.

İlk iki ayda aşıları zamanında uygulanan preterm sayısı 231 (%84,6) idi. Gestasyon yaşı ortancası ve doğum ağırlığına bakıldığında zamanında uygulananlar ve uygulanmayanlar arasında anlamlı bir fark saptandı (p değerleri sırasıyla <0,001 ve <0,001). Aşıları ilk iki ayda zamanında uygulananların gestasyon yaşı ortancası 35 (25p-75p; 33-36) hafta iken, herhangi bir aşısı gecikmiş veya uygulanmamış olanların gestasyon yaşı ortancası 28,5 (25p-75p; 26-33) hafta saptandı. Doğum ağırlığı arttıkça zamanında uygulanma oranlarında artış görüldü. Doğum yapıldığı yer, anne veya bebekte immün yetmezlik olması ilk iki ayda zamanında aşılama açısından anlamlı bir fark oluşturmamaktaydı (Tablo 9).

Pretermilerin üç-altı ay arasındaki aşılama oranları incelendiğinde 248'inin (%90,8) aşısı zamanında uygulanmıştı. Üç-altı ay arasındaki aşılama oranlarında zamanında uygulananlar ve herhangi bir aşısı zamanında uygulanmayanlar karşılaştırıldığında gestasyon yaşı ortancası, doğum ağırlığı ve doğumun yapıldığı yer açısından anlamlı bir farklılık saptandı (p değerleri sırasıyla 0,001, <0,001, 0,022). Gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı arttıkça zamanında aşılama oranlarında artış görülürken üniversitede doğanların zamanında aşılama oranları daha yüksek saptandı (Tablo 10). Üç-altı ay arası aşılama oranlarında anne veya bebek kaynaklı immüsupresyon durumu da zamanında aşılama açısından anlamlı bir fark yarattı (0,007) (Tablo 10).

Çalışmamızda pretermilerin ilk altı ay aşılama oranlarında gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı zamanında aşılama oranlarının önüne geçen kısıtlayıcı faktörler yedinci aydan itibaren istatistiksel anlamda fark gözlenmedi (Tablo 9 ve 10).

Tablo 9, 10 ve 11'de zaman aralıklarına bölünerek ayrıntılı şekilde incelenmiştir.

Tablo 9: Pretermilerin ilk iki ayda zamanında uygulanan ve zamanında uygulanmayan aşılannalarının değęerlendirmesi

	İlk 2 Ayda Aşılari Zamanında Uygulanmış	İlk 2 Ayda Herhangi Bir Aşı Dozu Gecikmiş/Uygulanmamış	p
	n (%)	n (%)	
Toplam	231 (84,6)	42 (15,4)	
Cinsiyet			
Kız	119 (83,8)	23 (16,2)	0,698
Erkek	112 (85,5)	19 (14,5)	
Gestasyon Yaşı (h)			
Ortanca (25p-75p)	35 (33-36)	28,5 (26-33)	<0,001
Doğum Ağırlığı(gr)			
500-999	4 (14,8)	23 (85,2)	<0,001
1000-1499	15 (83,3)	3 (16,7)	
1500-1999	51 (85)	9 (15)	
2000-2499	61 (93,8)	4 (6,2)	
≥2500	100 (97,1)	3 (2,9)	
Doğum Yapılan Yer			
Üniversite	129 (87,8)	18 (12,2)	0,120
Diğęer	102(81)	24 (%19)	
Anne Eğitimi* (yıl)			
≤12	68 (77,3)	20 (22,7)	0,859
>12	26 (78,8)	7 (21,2)	
Baba Eğitimi* (yıl)			
≤12	67 (77)	20 (23)	0,776
>12	27 (79,4)	7(20,6)	
İmmunsupresyon (Anne ya da Bebek Kaynaklı)			
Var	10 (66,7)	5 (33,3)	0,062**
Yok	221 (85,7)	37 (14,3)	

n : sayı h : hafta p : persentil gr : gram

*152 olgunun verisine ulaşılammıştır. **Fischer's Exact Test

Tablo 10: Pretermilerin 3-6. aylar arasında zamanında uygulanan ve zamanında uygulanmayan aşılanmalarının değerlendirmesi

	3-6 Ay Arasında Aşıları Zamanında Uygulanmış	3-6 Ay Arasında Herhangi Bir Aşı Dozu Gecikmiş/Uygulanmamış	p
	n (%)	n (%)	
Toplam	248 (90,8)	25 (9,2)	
Cinsiyet			
Kız	130 (91,5)	12 (8,5)	
Erkek	118 (90,1)	13 (9,9)	0,673
Gestasyon Yaşı (h)			
Ortanca (25p-75p)	34 (33-36)	30 (26-35)	0,001
Doğum Ağırlığı(gr)			
500-999	16 (59,3)	11(40,7)	
1000-1499	17(94,4)	1(5,6)	
1500-1999	53 (88,3)	7 (11,7)	
2000-2499	61(93,8)	4 (6,2)	
≥2500	101 (98,1)	2 (1,9)	<0,001
Doğum Yapılan Yer			
Üniversite	139(94,6)	8(5,4)	
Diğer	109(86,5)	17(13,5)	0,022
Anne Eğitimi* (yıl)			
≤12	76 (86,4)	12 (13,6)	
>12	30 (90,9)	3(9,1)	0,757**
Baba Eğitimi* (yıl)			
≤12	76 (87,4)	11 (12,6)	
>12	30 (88,2)	4 (11,8)	1,000**
İmmüsupresyon (Anne ya da Bebek Kaynaklı)			
Var	10 (66,7)	5 (33,3)	
Yok	238 (92,2)	20 (7,8)	0,007**

h : hafta p : persentil g : gün SS : Standart Sapma

*152 olgunun verisine ulaşılammıştır. **Fischer's Exact Test

Tablo 11: Pretermilerin 7-13. aylar arasında zamanında uygulanan ve zamanında uygulanmayan aşılarnalarının değerdendirmeesi

	7-13 Ay Arasında Aşıları Zamanında Uygulanmış	7-13 Ay Arasında Herhangi Bir Aşı Dozu Gecikmiş/Uygulanmamış	p
	n (%)	n (%)	
Toplam	169 (61,9)	104 (38,1)	
Cinsiyet			
Kız	84 (59,2)	58 (40,2)	0,330
Erkek	85(64,9)	46 (35,1)	
Gestasyon Yaşı (h)			
Ortanca (25p-75p)	34 (32-36)	34 (32-36)	0,403
Doğum Ağırlığı(gr)			
500-999	10 (37)	17 (63)	0,070
1000-1499	11 (61,1)	7 (38,9)	
1500-1999	38 (63,3)	22 (36,7)	
2000-2499	45 (69,2)	20 (30,8)	
≥2500	65 (63,1)	38 (36,9)	
Doğum Yapılan Yer			
Üniversite	95 (64,6)	52 (35,4)	0,317
Diğer	74 (58,7)	52 (41,3)	
Anne Eğitimi* (yıl)			
≤12	51 (58)	37 (42)	0,383
>12	22(66,7)	11 (33,3)	
Baba Eğitimi* (yıl)			
≤12	53 (60,9)	34 (39,1)	0,832
>12	20 (58,8)	14 (41,2)	
İmmunsupresyon (Anne ya da Bebek Kaynaklı)			
Var	6 (40)	9 (60)	0,072
Yok	163(63,2)	95 (36,8)	

n : sayı h : hafta p : persentil gr : gram

*152 olgunun verisine ulaşılammıştır.

Rutin Dışı Aşı ve Profilaksiler

Palivizumab profilaksisi olguların 61'ine (%22,3) uygulanmıştı. Rotavirüs aşısı 58'ine (%21,2), Men B aşısı 28'ine (%10,3), Men ACWY aşısı 23'üne (%8,4), mevsimsel influenza aşısı ise dört (%1,5) bebeğe yapılmıştı (Tablo 12).

Tablo 12: Rutin dışı aşı ve profilaksiler

	Sayı	%
Palivizumab Profilaksisi		
Var	61	22,3
Yok	212	77,7
Men ACWY Aşısı		
Var	23	8,4
Yok	250	91,6
Men B Aşısı		
Var	28	10,3
Yok	245	89,7
Rotavirus Aşısı		
Var	58	21,2
Yok	215	78,8
İnfluenza Aşısı		
Var	4	1,5
Yok	269	98,5

5. TARTIŞMA

Preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebekler aşıyla önlenabilir enfeksiyonlar ve komplikasyonları açısından yüksek risk altındadır [129, 136]. Klinik durumu stabil olanlar, hepatit B ve BCG'deki özgül kısıtlamalar dışında term bebeklerle aynı kronolojik yaşta ve aynı aşı takvimine göre aşılanmalıdır. Bu önerilere rağmen, daha önceki çalışmalar, preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin, gecikmiş ve yetersiz aşılama riskinin yüksek olduğunu ortaya koymuştur.

Çalışma döneminde doğan ve yaşamın ilk yılı boyunca aşılamaları kayıt altına alınmış 273 preterm bebeği retrospektif inceledik. Herhangi bir aşısı bir yaşına kadar uygulanmayan preterm sayısı 83 (%30,4) saptanırken, herhangi bir aşı dozu gecikmiş preterm sayısı 116 (%42,5) saptandı. Doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşın ilk altı ay, bağışıklığı baskılayan durum varlığının 3-6 ay arasındaki aşılamalarda gecikmelerle birlikteliği gözlemlendi. Geciken ya da uygulanmayan rutin aşılar arasında ilk sırada KKK aşısının 9. ay dozu, BCG aşısı (2. ay) ve suçiçeği aşısı (12. ay) vardı.

Çalışmamıza benzer şekilde dünya literatüründe de preterm aşılanmalarının gecikmesiyle ilgili birçok çalışma mevcuttur. Hofstetter ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir kohort çalışmasında term ve postterm bebeklerle karşılaştırıldığında 19 aylık olduklarında preterm aşılarının tamamlanma oranlarının daha düşük (%47,5'e karşı %54, $p<0,01$) olduğu saptanmıştır [137]. Bary ve ark.'nın İsrail'de yaptığı ulusal bir kohort çalışmasında preterm aşılanmalarının başlatılmasında önemli bir gecikme olduğu ortaya konmuştur [138]. Davis ve ark. ise preterm doğan çocukların genel nüfusa yakın düzeyde aşılandığını ancak çok düşük doğum ağırlıklı doğan bebeklerin aşılarının geciktiğini bildiren bir çalışma yapmıştır [111].

Çalışmamızda zamanında uygulanmayan 316 aşı dozunun nedenleri incelendiğinde 150'si (%48) bilinmiyor, 114'ünde (%36) genel durum bozukluğu, 32'sinde (%10) aşı teminin sağlanamaması, transport sırasında yaşanan aksaklıklar gibi diğer nedenler, 13'ünde (%4) immün yetmezlik ve altısında (%2) kan ve/veya kan ürünleri transfüzyonu, birinde ise ciddi alerji gibi nedenler saptanmıştır.

Bilinmeyen nedenlerin yüksek bir oranda saptanması verilerin kaydedilmesinin önemini tekrar ortaya koymaktadır. Bu nedenler arasında ebeveynlerin preterm bebeklerinin aşılacak kadar gelişmediklerini düşünmeleri, sağlık çalışanlarının preterm aşılması konusunda yetersiz bilgi sahibi olmaları olabilir. Literatüre baktığımızda Horwitz ve ark., ebeveynlerin preterm bebeklerini klinik olarak iyileştikten sonra bile tıbbi açıdan savunmasız gördüklerini saptamıştır [139]. Başka bir çalışmada Crawford ve ark., preterm bebeklerin aşılama oranlarında sağlık çalışanları ve ebeveynlerin sınırlı bilgiye sahip olduğunu ve bunlara bağlı kaldığını ortaya koymuştur [115].

İlk bir yaşta aşıları zamanında uygulanmış ve uygulanmamış pretermeleri incelediğimizde gestasyon yaşı ve doğum ağırlığında anlamlı bir ilişki saptandı (p değerleri sırasıyla 0,001 ve <0,001). Gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı küçüldükçe zamanında aşılama oranlarının düştüğü gözlemlendi. Literatüre baktığımızda Bary-Weisberg ve ark.'nın İsrail'de pretermle term bebekleri karşılaştırdığı bir çalışmada doğum ağırlığı azaldıkça aşılama gecikme oranlarının arttığı belirlenmiştir. Yine bu çalışmada düşük doğum ağırlıklı bebeklerin aşılama gecikmelerinin çoğunun yaşamın ilk aylarında meydana geldiğini vurgulamıştır [110]. Langkamp ve ark. çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin zamanında aşılama oranlarının daha düşük olduğunu göstermiştir [140]. Bu sonuçlar bizim çalışmamızla benzerdir. Tozzi ve ark.'nın pretermle term bebekleri karşılaştırdığı bir çalışmada ise aşılamanın gecikmesi doğum ağırlığı ile ilişkili bulunurken gestasyonel yaşla gecikme arasında istatistiksel anlamda ilişki bulunamamıştır [114]. Bu da gebelik yaşından ziyade düşük doğum ağırlığının aşılama açısından engelleyici faktör olarak görüldüğü algısını düşündürmektedir. Dünyada preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin aşılarına daha zayıf yanıt vermesi veya daha fazla olumsuz olaylar yaşayabileceği korkusunun aşıların gecikmesinde önemli rol oynadığını gösteren birçok çalışma mevcuttur [141, 142]. Ancak bizim çalışmamızda hekim veya diğer sağlık çalışanlarının preterm aşılama hakkındaki görüşleri mevcut değildi. Ebeveynlerle aşı konusundaki bilgi ve tutumları hakkında görüşme yapılmadı.

Çalışmamızda gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ilk altı ayda aşılamanın gecikmesinde belirgin kısıtlayıcı faktörken yedinci aydan itibaren istatistiksel anlamda fark gözlenmedi. Davis ve ark.'nın çalışmasında ise doğum ağırlığı 1500

gramın altında olanların her yaşta zamanında aşılama oranları daha düşük saptanmıştır. Doğum ağırlığı 1500 gramın üzerinde olanlar ise iki aylıktan itibaren term bebeklerle benzer aşılama oranları göstermiştir [111].

İlk iki aydaki aşılamalara baktığımızda aşıları zamanında uygulanan pretermilerin gestasyon yaşı ortancasını 35 (25p-75p; 33-36) hafta, herhangi bir aşısı gecikmiş veya uygulanmamış olanların gestasyon yaşı ortancasını 28,5 (25p-75p; 26-33) hafta saptadık. Literatürde de bizim çalışmamıza benzer şekilde Lastrucci ve ark. 32-36 hafta arasında doğanların yaklaşık %70'inin ve 32 hafta altında doğanların ise yalnızca %40'ının ilk aşılarının zamanında uygulandığını saptamıştır [143]. Gestasyon yaşı küçüldükçe aşıların zamanında uygulanma oranlarında düşüş gözlenmiştir.

Çalışmamızda pretermilerin üç-altı ay arasında zamanında aşılama oranları ve aşılama oranlarının doğduğu yer karşılaştırıldığında üniversite ve diğer sağlık kurumları arasında anlamlı bir fark saptandı ($p=0,022$). Üniversitemizde doğanların zamanında aşılama oranları daha yüksekti. İtalya'da 2021 yılında Napolitano ve ark.'nın hekim ve diğer sağlık çalışanlarıyla yaptığı bir çalışmada (birinci basamak hekim ve diğer sağlık çalışanlarının yanı sıra YDYBÜ'de çalışan hemşireler ve pediatristler dahil olmak üzere) yalnızca %70'inin preterm bebeklerin zamanında aşılama oranlarını önerdiğini ortaya koymuştur [144]. Preterm doğumların yapıldığı merkezde riskli grup aşılama ile ilgili deneyim sahibi bir ekibin bulunması, bebekleri izleyen yenidoğan hekimlerinin bebeğin diğer gereksinimlerinin yanı sıra aşılama gereksiniminin farkında olması bu gruptaki bebeklerin aşılama oranlarından önemlidir. Hekimlere verilen eğitim ve bilgiler, erken doğmuş bebeklerin aşılama oranlarının artırılmasında önemli bir rol oynamaktadır.

Annenin gebelikte kullandığı biyolojik ajanlar da bebeğin aşılama oranlarını etkilemektedir. Annesi gebeliği süresince biyolojik ajan kullanan ve bu ajana plasenta aracılığı ile maruz kalan bebeklerin doğumdan sonraki aylarda da saptanabilir ilaç konsantrasyonlarına sahip olduğu, ölçülen değerlerin bebeğin hayatının ilk altı ayı, sekiz ayı ve hatta 12. ayında bile immünsupresyona neden olabileceği birçok çalışma ile bildirilmiştir [145]. Avrupa Chron ve kolit gebelik rehberinde annesi biyolojik yanıt düzenleyici ajan kullanan bebeklerde, canlı atenué aşıların ya 12. aydan sonra ya da kanda saptanabilir ilaç kalmayana dek ertelenmesi

gerektiği vurgulanmıştır [146]. Avrupa ve Amerika rehberleri, İngiliz Romatoloji Topluluğu ve Fransız Teratojenik Ajan Merkezi gibi birçok farklı ülke ise canlı aşılardan altıncı aydan sonra uygulanabileceğini bildirmektedir [147, 148]. Çalışma grubumuzdaki bebeklerin, annelerinin kullandığı immünsupresif ajanın dozu ve immünsupresyon oluşturma durumu gözlemlenerek aşılandıkları gözlemlendi.

Değerlendirdiğimiz 273 olgunun ilk bir yaşta toplam endike aşı dozlarından 3552'sinin (%91,8) zamanında uygulandığı görüldü. Ülkemizde çocukluk çağıının olağan aşı takviminde yer alıp da zamanında uygulanma oranı çalışma grubunda en düşük olan aşılardan BCG (%87,9), KKK 9. ay dozu (%67,1) ve suçiçeği (%88,3) aşısıydı.

Çalışmamızda BCG aşısının zamanında uygulanma oranı %87,9 saptanmıştır. Zamanında uygulanmayan 33 (%100) aşının 25'i (%75,8) genel durum bozukluğu, biri (%3) immün yetmezlik nedeniyle, altısı (%18,2) hastanemizde BCG aşısı olmaması (diğer) nedeni ile uygulanamamıştır. BCG aşısındaki gecikmelerin beşte birinin aşının sağlık kuruluşumuzda olmamasından kaynaklanması önemli ve düzeltilebilir bir sorundur. Ülkemizde enjeksiyonla uygulanan BCG dışındaki rutin çocukluk çağı aşılarının tümü tek dozluk flakonlar şeklindedir. BCG aşısı ise çok dozlu flakonlar (10-20 doz) içindedir ve açıldıktan sonra 4-6 saat içinde tüketilmesi gerekmektedir. Bu nedenle hedef nüfusu belli olan aile hekimliklerinde aşı flakonu iki aylık çocuklar davet edilerek haftanın belli bir gününde açılmaktadır. Hastanemiz gibi belli bir hedef nüfusu olmayan, başvuran kişilere hizmet veren sağlık kuruluşlarında aşının her gün kullanımı çok yüksek aşı imhası oranına, yalnızca belli günlerde uygulanması ise randevu sıklıklarına, diğer hizmetlerin aksamasına neden olabilmektedir. Sayılan gerekçelerle üniversite hastanemizin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı BCG aşısı temin etmemektedir. Ayrıca ülkemizde Sağlık Bakanlığı bir bebeğe BCG aşısı üçüncü ayını tamamlamasına karşın uygulanmadı ise ppd ile tüberkülin deri testi (TDT) uygulanmasını, TDT negatif ise aşının yapılmasını önermektedir. Aile hekimliklerinde ise TDT uygulanmamakta, ailenin önce bir Verem Savaş Dispanseri'nde testi yaptırması, 48-72 saat sonra okutması, sonra test sonucunu aile hekimine götürmesi, BCG aşılması için randevu alması, BCG aşısının açıldığı gün tekrar aile hekimine başvurarak aşısını uygulatması gerekmektedir. Verem Savaş

Dispanserleri ise yalnızca belli ilçelerdedir. Örneğin Antalya’da merkezde, Alanya’da ve Finike’de söz konusu hizmet verilebilmektedir. Preterm ve çoklu sorunları olan bir bebekle tüm bu süreci tamamlamak ayrı güçlükleri içermektedir. Aşılanmanın önündeki bu engellerin daha kolay aşılabilmesi için Sağlık Bakanlığı tarafından atılacak adımlara gereksinim vardır. Üniversite hastanemiz özelinde bu sorunların çözümü için hastanemizde yatışı ikinci ayında devam eden ve kontrendikasyonu olmayan bebeklere ayın belli bir gününde yenidoğan servisinde BCG aşısı uygulanabilir.

Çalışmamızda suçiçeği aşısı 241 (%88,3) bebeğe zamanında yapılmış, 28’inde (%10,3) gecikmiş, dördünde (%1,5) uygulanmamış saptandı. Nedenlerine bakıldığında 21’inin (%65,6) bilinmiyordu. Bu bebeklerden 21’inde (%65,6) erteleme gerekçesine ulaşamadı. Çalışma döneminde suçiçeği aşısının Sağlık Bakanlığı tarafından ülke genelinde temininde sorun yaşanmaktaydı. Aşılanma oranının aynı vizitte uygulanan diğer aşılarla göre düşük kalmasının aşırı erişimde yaşanan sıkıntılarla ilişkili olduğu düşünüldü. Bu durum ebeveyn ve sağlık çalışanlarından bağımsız olarak lojistiğin önemini vurgulamaktadır. Diğer sebeplere bakıldığında canlı aşı olması nedeniyle immün yetmezlik, kan ve kan ürünleri transfüzyonu gibi kontrendikasyon ve ertelenme nedenleri göze çarpmaktadır.

Dünyayı etkisi altına alan kızamık vaka sayılarındaki artış nedeniyle ülkemizde Bağışıklama Danışma Kurulu kararıyla salgın riski taşıyan bölgelerde 25.09.2019 tarihinden itibaren takvim dışı ek doz olarak dokuzuncu ayda tek kızamık ya da KKK aşısının uygulanması önerilmiştir. Çalışmamızda 183 (%67,1) bebeğin KKK dokuzuncu ay aşısı zamanında uygulanmış, 11’inin (%4) gecikmiş ve 79’unun (%28,9) ise ilk bir yaşta hiç uygulanmamıştır. Aşı takviminde uygulanmama oranı en yüksek aşı olarak saptandı. Aşı takvimine pretermlere özgü olarak değil tüm ülke bebekleri için takvim dışı “ek doz” olarak giren bu aşının uygulanmama oranı en yüksek aşı olduğu görüldü. Zamanında uygulanmama nedenlerine bakıldığında 86’sının (%95,6) nedeni bilinmiyordu. Uygulanma oranındaki düşüklük aile uyumundan çok sağlık çalışanlarının bu aşırı önerme konusundaki uyumunun azlığına bağlandı. Ülkemizdeki güncel kızamık sürveyans verilerinin sağlık çalışanlarıyla paylaşılması sağlık çalışanlarının kızamık

hastalığı riski açısından farkındalığının düşük kalmasına neden olabilir. Ayrıca Sağlık Bakanlığınca tanımlanan riskli bölge kavramının sağlık çalışanları tarafından yeterince anlaşılamamış olması, aile hekimliklerinde diğer aşı uygulanma oranları performans göstergesi sayılmakta iken bu aşı dozunda böyle bir durumun söz konusu olmaması, bu aşının gerekliliği ile kavram kargaşasına ve sağlık çalışanlarınca düşük oranda önerilmesine yol açmış olabilir.

Preterm bebeklerin hepatit B aşılmasına verdikleri yanıtın düşük olduğu bilinmektedir. Bu nedenle 2000 gram altında doğan ve aşılmasına doğumda başlanan bebeklere ek doz HBV aşılması önerilmektedir. Bu bebeklerin prematüritelerine eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar, BPD gibi solunum sistemi hastalıkları, immunsupresyon gibi durumlar KPA aşılması açısından da ek doz gereksinimi doğurmaktadır. Çalışmamızda endikasyon bulunan bebeklerde HBV ek doz (%84,6) ve KPA ek doz (%70) ile zamanında aşılama oranlarının düşük olduğunu saptadık.

Doğum ağırlığı 2000 gr'dan düşük olan bebeklerin annesinin HBs antijen taşıyıcılık durumu bilinmiyorsa ya da annesi taşıyıcı ise ilk doz HBV aşılarının doğumda uygulanması önerilir. Bu bebeklerde yeterli yanıt oluşabilmesi için rutin 0, 1, 6 ay şeması yerine ikinci aya bir doz eklenerek 0, 1, 2, 6 ay şeması ile dört dozla aşılınmaları sağlanır. Annesi HBs taşıyıcısı olmayan bebeklerin aşı lamasına ise bebek 2000 gr'ın üzerine çıktığında ya da bir aylık olduğunda başlanır ve toplam üç dozluk şema kullanılır. Bu nedenle bebeğin şemada gecikmiş sayılabileceği gün sınırı olgu bazında değerlendirilebilir. Tüm olgular için geçerli bir çıkarım yapamamak bir kısıtlılık sayılabilir. Çalışmamızda veriler girilirken her bir hasta için ideal aşı takvimi gözetilerek gecikme durumu değerlendirilmiş ve ikinci ayda uygulanan ek doz hepatit B aşısının zamanında uygulanma oranı %84,6 bulunmuştur. Yusuf ve ark.'nın Amerika Birleşik Devletleri'nde yaptığı bir çalışmada, doğum ağırlığı <2000 gram nedeniyle doğumda hepatit B aşı uygulanması uygun olmayan bebeklere hastane yatışı sırasında veya taburcu olduktan sonra aşı yapılabilse de, "program dışı" olmanın kalıcı gecikmelere katkıda bulunabileceği saptanmıştır [149].

Ülkemizde KPA aşılmasına 2008 yılında başlanmış, yaklaşık olarak on yıl kadar aşı takvimine dört dozla devam edilmiş, daha sonra üç dozluk (2, 4 ve 12.

aylarda) şema kullanılmaya başlanmıştır. Rutin şema üç doza indirilmesine karşın komorbiditesi olan süt çocuklarında aşılamanın dört dozla (2, 4, 6, 12. aylarda) sürdürülmesi önerilmektedir. Altıncı ayda ek doz gereksinimi olan çocuklarda bu dozun zamanında uygulanma oranının %70'lerde kalması önemlidir. Bu doz aşılması geciken çocukların %50'sinin tıbbi kayıtlarında dozun ertelenme gerekçesine ulaşamamıştır. Gecikmenin nedeni, olgunun aşılmasını sürdüren hekimlerin komorbideteler hakkında yeterince bilgi sahibi olmaması ya da çocuğu komorbideteler açısından izleyen hekimlerin ek aşı gereksiniminin farkında olmaması olabilir. Sağlık çalışanlarının konuyla ilgili bilgilendirilmesi ve aşı gereksinimi fark etme konusunda farklı basamaklarda çalışan hekimlerin işbirliklerinin sağlanması ek doz aşı gereksinimi olan çocukların saptanmasını kolaylaştırabilir. Ziegler ve ark.'nın Almanya'da yaptığı çalışmada benzer şekilde KPA aşılarında ek dozun daha az sıklıkta uygulandığı saptanmıştır [150].

Bağışıklığı baskılayan durumlar bebekte özellikle canlı aşı ertelemelerine neden olabilir. Bebek tümüyle sağlıklı olsa bile ev içi temaslarında bağışıklığı baskılı birey bulunması rutin aşılarından yalnızca OPA için kontrendikasyon oluşturmaktadır [75]. Çalışma grubundaki 273 çocuktan 21'ine altıncı aylarındaki OPA aşı dozu zamanında uygulanmamıştı. Bunların altısının (%28,6) nedeni bilinmiyordu. Saptanan nedenlere bakıldığında yedisinde (%33,3) genel durum bozukluğu, beşinde (%23,8) immün yetmezlik, üçünde (%14,3) diğer nedenler gözlemlendi. Bizim çalışmamızda da immün yetmezliği olan on anne saptanmış olup OPA'nın kayıt altına alınmamış bilinmeyen gecikme nedenlerinden biri ev içi temastaki immünsuprese anneleri korumak olabilir.

Rutin dışı aşılardan uygulanma oranlarına bakıldığında; Rotavirüs aşısı %21,5 (n=58), Men B aşısı %10,3 (n=28), Men ACWY aşısı %8,4 (n=23), İnfluenza aşısı ise %1,5 (n=4) olduğu görüldü. Bu oranlar rutin aşı uygulamalarıyla karşılaştırıldığında düşük kalmaktadır. Düşük olmasının nedeni ücretli aşılardan olmasına, sosyoekonomik duruma, ebeveynlerin bu aşılarından haberdar olmamasına, özellikle menenjit aşılması için hastalığın sıklığının az olduğu bu nedenle yaygın aşılamanın öncelikli olmadığı düşüncesine, sağlık çalışanları tarafından yeterli bilgilendirilmenin yapılmamasına bağlanabilir. Gençler ve ark.'nın ülkemizde yaptığı bir çalışmada, ailelerin gelir düzeyi arttıkça rutin dışı aşı

yaptırma oranının arttığı tespit edilmiştir [151]. Yine aynı çalışmada ebeveynlerin %63'ünün rutin dışı aşılarından haberdar olduğu görülmüştür [151]. Çeşitli çalışmalarda gelişmiş ülkelerde bile özellikle ulusal aşı şeması dışında kalan aşıların uygulanmasında önde gelen etkenlerin başında maliyet yüksekliği olduğu belirtilmiştir [152-154]. Bizim çalışmamızda sosyoekonomik durum, gelir düzeyi gibi veriler kayıtlı olmaması nedeniyle yer almamaktadır. Ancak literatüre baktığımızda Aktürk ve ark. anne eğitim düzeyi ve gelir düzeyinin; Ayçiçek ve ark. anne eğitim düzeyi, yerleşim yeri, sosyoekonomik çevre ve ailenin ekonomik durumunun çocuğun aşılama durumunda etkili olduğunu bulmuştur [155, 156]. Bunun aksine Fransa'da Denizot ve ark.'nın yaptığı bir çalışma, düşük sosyoekonomik düzeyi olan ailelerin preterm bebeklerinin aşı takibinin daha düzenli olduğunu saptamıştır. Fransa'da ekonomik düzeyi düşük ailelere anne-bebek sosyal yardım ve takip desteği sağlanmasının buna sebep olabileceği düşünülmüştür [157]. Ayrıca rotavirüs aşısı özelinde ilk doz aşılamanın hastaneden taburcu olduktan sonra uygulanması yönündeki öneriler; hastanede uzun süre yatan pretermelerin aşılama fırsatını kaçırmalarının bir diğer nedeni olabilir.

Rutin dışı aşılar içinde influenza aşısı hem sağlıklı hem de risk grubu aşılamalarında kullanılan bir aşıdır. Örneğin bağışıklığı baskılı bireyler, ciddi kardiyopulmoner sorunları olanlar, kronik karaciğer ve böbrek hastalıkları gibi durumlar influenza aşılması için endikasyon yaratmaktadır. Çalışma grubumuzdaki çocukların %1,5'ine mevsimsel influenza aşısı uygulandığını gözledik. Oysa preterm bebeklerden oluşan bir grupta komorbideteler nedeniyle daha çok çocukta endike olması beklenirdi. Ancak aşının influenza sezonunda uygulanması, aşının uygulanabileceği en küçük yaştan altı ay olması, Covid salgını nedeniyle risk gruplarına basamaklı aşı uygulamasına geçilmesi, aşının rapor ve reçetelenme süreçlerinde son yıllarda olan değişiklikler beklenenden daha az uygulanmasına neden olmuş olabilir. Rutin dışı aşıların endikasyonları ve uygulanmama nedenleri bu çalışmanın temel amaçlarından biri olmadığı için bu çocuklarla ilgili daha detaylı değerlendirme yapılmamıştır.

Sonuç olarak 273 pretermen endike olan 3868 doz aşısından 3549'unun (%91,8) zamanında uygulandığı, 202'sinin (%5,2) geciktiği ve 117'sinin (%3)

uygulanmadığı belirlendi. Uygulanmama ya da gecikme gerekçeleri sıklıkla kontrendikasyonlar, ek doz aşı gereksinimlerinin gözden kaçırılması ve bazı aşılardaki lojistik sorunlardı.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı:

1. Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle hastane veri sisteminden taranan veriler temel alınmıştır. Bu sebeple verilerin eksik veya yanlış girilmiş olması çalışmamızın en önemli sınırlılıklarındandır.

2. Çalışmamız üçüncü basamak tıp merkezindeki bebekleri içeriyordu. Aşılama oranlarının sağlık kurumumuzdaki imkanların sağlanamadığı diğer merkezlerden farklı olabileceği öngörülmektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi YDYBÜ ve Yenidoğan Polikliniğine başvuran preterm bebeklerde rutin aşılama ve gecikmeleri değerlendirdik. Çalışmamızda gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ilk altı ayda aşılanmanın gecikmesinde belirgin kısıtlayıcı faktörken yedinci aydan itibaren istatistiksel anlamda fark gözlenmedi.

BCG ve suçiçeği aşılamasında yaşanan gecikmelerin bir kısmının aşı teminin sağlanamaması ve lojistik gibi problemlerden kaynaklanması önemli ve düzeltilebilir bir sorundur.

Çalışmamızda endikasyon bulunan bebeklerde HBV ek doz (%84,6) ve KPA ek doz (%70) ile zamanında aşılanma oranlarının düşük olduğunu saptadık. Bu gecikmeler olgunun aşılamasını sürdüren hekimlerin komorbideteler hakkında yeterince bilgi sahibi olmaması ya da çocuğu komorbideteler açısından izleyen hekimlerin ek aşı gereksiniminin farkında olmamasından kaynaklanmış olabilir.

Pretermilerin üç-altı ay arasında zamanında aşılananlar ve aşılanmayanların doğduğu yer karşılaştırıldığında üniversite ve diğer sağlık kurumları arasında anlamlı bir fark saptandı ($p=0,022$). Preterm doğumların yapıldığı merkezde riskli grup aşılaması ile ilgili deneyim sahibi bir ekibin bulunması, bebekleri izleyen yenidoğan hekimlerinin bebeğin diğer gereksinimlerinin yanı sıra aşılanma gereksiniminin farkında olması bu gruptaki bebeklerin aşılanması açısından önemlidir.

ÖZET

Bu çalışmada preterm bebeklerde aşılama sıklığını, aşılama başlanma zamanlarını, aşılama zamanlarında yaşanan gecikmeleri, gecikme nedenlerini ve risk faktörlerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi YDYBÜ ve Yenidoğan Polikliniğine başvuran 01.04.2021- 31.03.2022 tarihleri arasında doğan preterm 273 bebeğin verileri değerlendirildi. Postnatal 30 gün içerisinde ölen bebekler ve hastane bilgi yönetim sistemi kayıtlarında aşılama durumu, gestasyon yaşı, doğum ağırlığı gibi çalışmanın temel bileşenlerine ait verileri eksik olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara ait cinsiyet, gestasyon haftası, doğum ağırlığı, doğduğu hastane, YDYBÜ’de yatış süresi, yaşamın ilk bir ayında ölüm, taburcu olduktan sonra hastanemizde izlemi, tekrar yatış öyküsü, tanısı, primer veya sekonder immün yetmezlik öyküsü, annenin biyolojik ajan veya immünsupresif kullanım öyküsü, uygulanan aşılar, dozları, uygulanma zamanları, gecikme veya uygulanmama nedenleri, anne-baba eğitim düzeyi gibi bilgiler hastane elektronik veri sisteminden retrospektif toplandı.

Çalışmamızda 273 pretermin endike olan 3868 doz aşısından 3549’unun (%91,8) zamanında uygulandığı, 202’sinin (%5,2) geciktiği ve 117’sinin (%3) uygulanmadığı belirlendi. Ülkemizde çocukluk çağının olağan aşı takviminde yer alıp da zamanında uygulanma oranı çalışma grubunda en düşük olan aşılar BCG (%87,9), KKK dokuzuncu ay dozu (%67,1) ve suçiçeği (%88,3) aşısıydı. Uygulanmama ya da gecikme gerekçeleri sıklıkla kontrendikasyonlar, ek doz aşı gereksinimlerinin gözden kaçırılması ve bazı aşılarıdaki lojistik sorunlardı.

İlk bir yaşta aşıları zamanında uygulanmış ve uygulanmamış pretermli bebeklerimizi incelediğimizde gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı ile zamanında aşılama oranları arasında anlamlı bir ilişki saptandı (p değerleri sırasıyla 0,001 ve <0,001). Gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı küçüldükçe zamanında aşılama oranlarının düştüğü gözlemlendi. Preterm doğumun aşılamanın zamanında uygulanmaması açısından hangi aya kadar etkili olduğunu değerlendirebilmek amacıyla aşılama durumu kronolojik yaş gruplarına (0-2 ay, 3-6 ay, 7-13 ay) göre incelendi. Pretermli bebeklerin ilk altı ay aşılama zamanında gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı zamanında

aşılmasının önüne geçen kısıtlayıcı faktörken yedinci aydan itibaren istatistiksel anlamda fark olmadığı saptandı.

Anahtar kelimeler: Preterm, aşı, bağışıklama, düşük doğum ağırlığı



ABSTRACT

This study aimed to evaluate the frequency of vaccination in preterm infants, the timing of vaccination initiation, delays in vaccination, reasons for delays and risk factors.

The data of 273 preterm infants born between April 1, 2021 and March 31, 2022 who were applied to the Neonatal Intensive Care Unit and Neonatal Outpatient Clinic of Akdeniz University Faculty of Medicine Hospital were evaluated. Patients who died within postnatal 30 days, or had missing data (such as patient-based immunization schedule, gestational age or weight) in hospital information management system records were excluded from the study.

Information such as gender, gestational week, birth weight, hospital of birth, duration of hospitalization in the neonatal intensive care unit, death in the first month of life, follow-up in our hospital after discharge; any history of re-hospitalization, primary or secondary immunodeficiency, maternal biological agent or immunosuppressive use; the doses and timing of vaccines administered and the reasons for lapsed or missing immunizations; and parental education level were collected retrospectively from the hospital electronic data system.

In our study, it was determined that 3549 (91.8%) of the 3868 doses of vaccines indicated for 273 preterms were administered on time, 202 (5.2%) were delayed and 117 (3%) were not administered. The vaccines included in the routine childhood vaccination schedule in Turkey with the lowest rates of timely administration in the study group were BCG (87.9%), MMR 9th month dose (67.1%) and varicella (88.3%). The reasons for non-administration or delay were often contraindications, overlooking the need for additional doses of vaccine, and logistical problems with some vaccines.

When we compared preterms whose vaccines were administered on time and preterms whose vaccines were not administered on time in the first year of life, a significant relation was determined between gestational age and birth weight and timely vaccination rates (p values 0.001 and 0.000, respectively).

In order to analyze up till which month timeliness of vaccination was affected by being born preterm, we compared the vaccination status in different chronological age groups (0-2 months, 3-6 months, 7-13 months). While gestational

age and birth weight were the limiting factors preventing timely vaccination of preterms in the first six months, there was no statistically significant difference after the seventh month.

Key words: preterm infants, vaccine, immunization, low birthweight



KAYNAKLAR

1. Tavares, E.C., J.G. Ribeiro, and L.A. Oliveira, Active and passive immunization in the extremely preterm infant. *Jornal de Pediatria*, 2005. 81: p. S89-S94.
2. Bonhoeffer, J., C. Siegrist, and P. Heath, Immunisation of premature infants. *Archives of disease in childhood*, 2006. 91(11): p. 929-935.
3. Batra, J.S., et al., Evaluation of vaccine coverage for low birth weight infants during the first year of life in a large managed care population. *Pediatrics*, 2009. 123(3): p. 951-958.
4. Soon, B.T., The global action report on preterm birth. Geneva: World Health Organization, 2012. 2.
5. Altay, M., et al., Guideline on Preterm Labor and Delivery by the Society of Specialists in Perinatology (Perinatoloji Uzmanları Derneği-PUDER), Turkey. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*, 2020. 30(3): p. 118-130.
6. Goldenberg, R.L. and J.F. Culhane, Prepregnancy Health Status and the Risk of Preterm Delivery. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 2005. 159(1): p. 89-90.
7. Can G, İ.Z., Preterm doğanlar, intrauterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğul gebelikler, ed. E.T.E. Neyzi O. 2010, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 367-85.
8. Stoll, B.J., The fetus and the neonatal infant. *Textbook of pediatrics*, 2000: p. 451-535.
9. Ananth, C.V., C.V. Ananth, and A.M. Vintzileos, Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2006. 19(12): p. 773-782.
10. Jobe, A.H., et al., Injury and inflammation from resuscitation of the preterm infant. *Neonatology*, 2008. 94(3): p. 190-6.
11. Doyle, L.W., Outcome at 5 years of age of children 23 to 27 weeks' gestation: refining the prognosis. *Pediatrics*, 2001. 108(1): p. 134-41.
12. Mwaniki, M.K., et al., Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet*, 2012. 379(9814): p. 445-52.
13. O'Connor, A.R., C.M. Wilson, and A.R. Fielder, Ophthalmological problems associated with preterm birth. *Eye (Lond)*, 2007. 21(10): p. 1254-60.
14. Anderson, P.J., Neuropsychological outcomes of children born very preterm. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2014. 19(2): p. 90-6.
15. Volpe, J.J., Brain injury in the premature infant: overview of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis. *Semin Pediatr Neurol*, 1998. 5(3): p. 135-51.
16. Dağoğlu, T.Y., M. Erdem, G. Neonatoloji'de Prematürite. 2004, Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
17. Frank, L. and I.R. Sosenko, Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: possible implications for the prematurely born infant. *J Pediatr*, 1987. 110(1): p. 9-14.

18. Hallman, M., et al., Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: indices of lung maturity. *Am J Obstet Gynecol*, 1976. 125(5): p. 613-7.
19. Ozkan, H., Ö. Erdeve, and G. Kutman, Turkish Neonatal Society guideline on the management of respiratory distress syndrome and surfactant treatment. *Türk Pediatri Arşivi*, 2019. 53: p. 45-54.
20. Sweet, D.G., et al., European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*, 2019. 115(4): p. 432-450.
21. Gentile, R., et al., Pulsed Doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborn infants. *The Journal of Pediatrics*, 1981. 98(3): p. 443-448.
22. Hermes-DeSantis, E.R. and R.I. Clyman, Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J Perinatol*, 2006. 26 Suppl 1: p. S14-8; discussion S22-3.
23. Hamrick, S.E.G., et al., Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*, 2020. 146(5).
24. Gordon, P.V., et al., A critical question for NEC researchers: Can we create a consensus definition of NEC that facilitates research progress? *Semin Perinatol*, 2017. 41(1): p. 7-14.
25. Neu, J. and W.A. Walker, Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*, 2011. 364(3): p. 255-64.
26. Wertheimer, F., R. Arcinue, and V. Niklas, Necrotizing Enterocolitis: Enhancing Awareness for the General Practitioner. *Pediatr Rev*, 2019. 40(10): p. 517-527.
27. Naberhuis, J., C. Wetzel, and K.A. Tappenden, A Novel Neonatal Feeding Intolerance and Necrotizing Enterocolitis Risk-Scoring Tool Is Easy to Use and Valued by Nursing Staff. *Adv Neonatal Care*, 2016. 16(3): p. 239-44.
28. Stout, A.U. and J.T. Stout, Retinopathy of prematurity. *Pediatr Clin North Am*, 2003. 50(1): p. 77-87, vi.
29. Kim, S.J., et al., Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol*, 2018. 63(5): p. 618-637.
30. Trembath, A. and M.M. Laughon, Predictors of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol*, 2012. 39(3): p. 585-601.
31. Ryan, R.M., et al., Black Race Is Associated with a Lower Risk of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*, 2019. 207: p. 130-135.e2.
32. Beutler, B., Innate immunity: an overview. *Molecular immunology*, 2004. 40(12): p. 845-859.
33. Levy, O., Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nature Reviews Immunology*, 2007. 7(5): p. 379-390.
34. Narendran, V., et al., Biomarkers of epidermal innate immunity in premature and full-term infants. *Pediatric Research*, 2010. 67(4): p. 382-386.
35. Whitsett, J.A., The intersection of surfactant homeostasis and innate host defense of the lung: lessons from newborn infants. *Innate Immunity*, 2010. 16(3): p. 138-142.

36. Bae, Y.M., et al., Effect of exogenous surfactant therapy on levels of pulmonary surfactant proteins A and D in preterm infants with respiratory distress syndrome. 2009.
37. Cotten, C.M., et al., Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 2009. 123(1): p. 58-66.
38. McGreal, E.P., K. Hearne, and O.B. Spiller, Off to a slow start: under-development of the complement system in term newborns is more substantial following premature birth. *Immunobiology*, 2012. 217(2): p. 176-86.
39. Carr, R. and N. Modi, Haemopoietic colony stimulating factors for preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1997. 76(2): p. F128-33.
40. Carr, R., Neutrophil production and function in newborn infants. *Br J Haematol*, 2000. 110(1): p. 18-28.
41. Correa-Rocha, R., et al., Preterm neonates show marked leukopenia and lymphopenia that are associated with increased regulatory T-cell values and diminished IL-7. *Pediatr Res*, 2012. 71(5): p. 590-7.
42. Jakaitis, B.M. and P.W. Denning, Human breast milk and the gastrointestinal innate immune system. *Clin Perinatol*, 2014. 41(2): p. 423-35.
43. Akşit, S., Aşılarla ilgili genel kurallar. *Klinik Gelişim*, 2012. 25(1): p. 4-11.
44. Melville, J.M. and T.J. Moss, The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci*, 2013. 7: p. 79.
45. Walker, J.C., et al., Development of lymphocyte subpopulations in preterm infants. *Scand J Immunol*, 2011. 73(1): p. 53-8.
46. Härtel, C., et al., Cytokine responses correlate differentially with age in infancy and early childhood. *Clin Exp Immunol*, 2005. 142(3): p. 446-53.
47. Nonoyama, S., et al., Diminished expression of CD40 ligand by activated neonatal T cells. *J Clin Invest*, 1995. 95(1): p. 66-75.
48. Kaur, K., et al., Decreased expression of tumor necrosis factor family receptors involved in humoral immune responses in preterm neonates. *Blood*, 2007. 110(8): p. 2948-54.
49. van den Berg, J.P., et al., Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: a review of the literature. *Early Hum Dev*, 2011. 87(2): p. 67-72.
50. Källman, J., et al., Impaired phagocytosis and opsonisation towards group B streptococci in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1998. 78(1): p. F46-50.
51. Arısoy, E.S., et al., Clinical practical recommendations for Turkish National Vaccination Schedule for previously healthy children (National Vaccination Schedule) and vaccines not included in the Schedule-2015. age, 2015. 10: p. 12.
52. Pollard, A.J. and E.M. Bijker, A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nature Reviews Immunology*, 2021. 21(2): p. 83-100.
53. Hadler, S.C., et al., General recommendations on immunization; recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP). 1994.

54. Centers for Disease Control, et al. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. Department of Health & Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, 2005.
55. Doherty, M., et al., Vaccine impact: Benefits for human health. Vaccine, 2016. 34(52): p. 6707-6714.
56. Türk Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği,. Erişkin Bağışıklama Rehberi Çalışma Grubu 2023, Ankara.
57. Thomas, S., Vaccine Design : Methods and Protocols, Volume 1. Vaccines for Human Diseases / edited by Sunil Thomas. 2nd edition 2022. ed. Methods in Molecular Biology, 2410. 2022, New York, NY: Springer US.
58. T.C. Sağlık Bakanlığı. Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi. (Erişim Tarihi:06.12.2023). <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/1117,gbpgenelge2008pdf.pdf?0>.
59. Diseases, C.o.I., Elimination of perinatal hepatitis B: providing the first vaccine dose within 24 hours of birth. Pediatrics, 2017. 140(3).
60. Hussain, Z., et al., Evaluation of immunogenicity and reactogenicity of recombinant DNA hepatitis B vaccine produced in India. World J Gastroenterol, 2005. 11(45): p. 7165-8.
61. Birinci Basamak Sağlık Çalışanları İçin Aşı Rehberi,2018 [internet]. in Türk Tabipleri Birliği Yayınları (Erişim tarihi: 07.12.2023). http://www.ttb.org.tr/kutuphane/asi_rehberi.pdf.
62. Yalçın, S., Tüberküloz Aşıları, in Katkı Pediatri Dergisi. 2006. p. 554-71.
63. Okan, F., S. Karagoz, and A. Nuhoglu, Bacillus Calmette-Guerin vaccination in preterm infants. Int J Tuberc Lung Dis, 2006. 10(12): p. 1337-41.
64. Abubakar, I., et al., Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. Health Technol Assess, 2013. 17(37): p. 1-372, v-vi.
65. Pickering, L., et al., American Academy of PediatricsTuberculosis. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012. 744.
66. Lotte, A., et al., BCG complications. Estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics. Adv Tuberc Res, 1984. 21: p. 107-93.
67. Atkinson, W.L., et al., General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). MMWR Recomm Rep, 2002. 51(Rr-2): p. 1-35.
68. Shane, A.L., Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27th Edition, in Emerg Infect Dis. 2006. p. 2003-4.
69. Liang, J.L., et al., Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria with vaccines in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recommendations and Reports, 2018. 67(2): p. 1.
70. American Academy of, P., et al., Red book : 2018-2021 report of the Committee on Infectious Diseases. 2018, American Academy of Pediatrics Elk Grove Village, IL: Elk Grove Village, IL.

71. Gökçay, G., Aşı Uygulamaları. *Pediatric 1' de ed. E.T. Neyzi O. 2010, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 65-77.*
72. AB., C., *Hemophilus influenzae tip B aşısı. Katkı Pediatric Derg 2006. 624-31.*
73. Enterovirüsler, M.J., Krugman' ın *Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları'nda, ed. H.P. Gershon AA, Katz SL 2006., Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.*
74. Mas Lago, P., et al., *Lessons from Cuba: mass campaign administration of trivalent oral poliovirus vaccine and seroprevalence of poliovirus neutralizing antibodies. Bull World Health Organ, 1994. 72(2): p. 221-5.*
75. Arısoy, E.S., et al., *Vaccination in Previously-Healthy Children: Practice Recommendations on Vaccines Included and Not Included in the National Immunization Schedule of the Republic of Turkey-2020. Çocuk Enfeksiyon Dergisi, 2020. 14(3): p. E160-E174.*
76. Nuorti, J., *Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children-use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine-recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep, 2010. 59: p. 1-18.*
77. Salman, N., *10-Bileşenli Protein D'ye Konjuge Pnömonok Aşısı (Phid-Cv, Synflorix, GSK). Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi, 2010. 4.*
78. *T.C. Sağlık Bakanlığı, Konjuge Pnömonok Aşısı Uygulama Şeması. Halk Sağlığı Müdürlüğü; Sayı: 21001706-131.02.*
79. Ka, P., *Reduction of frequent otitis media and pressure-equalizing tube insertions in children after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. Pediatrics, 2007. 119: p. 707-715.*
80. Özkök, S., *Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, Suçiçeği ve Aşılamalarında Güncel Durum. Okmeydanı Tıp Dergisi, 2016. 32: p. 20-23.*
81. McLean, H.Q., et al., *Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports, 2013. 62(4): p. 1-34.*
82. Robinson, C.L., et al., *Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger—United States, 2017. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2017. 66(5): p. 134.*
83. Fulginiti, V.A., et al., *Smallpox vaccination: a review, part II. Adverse events. Clinical infectious diseases, 2003. 37(2): p. 251-271.*
84. Marin, M., et al., *Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep, 2007. 56(Rr-4): p. 1-40.*
85. Hall, E., et al., *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. 2021: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and*
86. Ly, K.N. and R.M. Kleven, *Trends in disease and complications of hepatitis A virus infection in the United States, 1999-2011: a new concern for adults. J Infect Dis, 2015. 212(2): p. 176-82.*

87. Winn Jr, W., et al., *Neisseria species and Moraxella catarrhalis*. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006: p. 574-8.
88. Vogel, U., Molecular epidemiology of meningococci: application of DNA sequence typing. *International Journal of Medical Microbiology*, 2010. 300(7): p. 415-420.
89. Rosenstein, N.E., et al., Meningococcal disease. *New England journal of medicine*, 2001. 344(18): p. 1378-1388.
90. HANÇERLİ TÖRÜN, S. and N. SALMAN, İnvasiv Meningokok Hastalığı ve Aşıları. *Çocuk Dergisi*, 2013. 13(1): p. 1-5.
91. Kurt, N., et al., A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. 2008.
92. Cook, S., et al., Global seasonality of rotavirus infections. *Bulletin of the World Health Organization*, 1990. 68(2): p. 171.
93. Rha, B., et al., Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in the United States - 2006-2012. *Expert Rev Vaccines*, 2014. 13(3): p. 365-76.
94. Kocabaş, E. and G.T. Dayar, Rotavirus Vaccines. *J Pediatr Inf*, 2015. 9(4): p. 166-174.
95. Organization, W.H., Rotavirus vaccines: WHO position paper—January 2013. *Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2013. 88(05): p. 49-64.
96. Glass, R.I. and U.D. Parashar, The promise of new rotavirus vaccines. *N Engl J Med*, 2006. 354(1): p. 75-7.
97. KURUGÖL, Z. and N. SALMAN, Rotavirus infeksiyonları ve aşılar. *Ankem Dergisi*, 2008. 22(3): p. 160-170.
98. Vesikari, T., et al., European Society for Paediatric Infectious Diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe: update 2014. *Pediatr Infect Dis J*, 2015. 34(6): p. 635-43.
99. Wright, P., G. Neumann, and Y. Kawaoka, *Orthomyxoviruses*. *Fields Virology*. 2007, Lippincott-Williams & Wilkins Philadelphia, PA, USA. p. 1691-1740.
100. Obenauer, J.C., et al., Large-scale sequence analysis of avian influenza isolates. *science*, 2006. 311(5767): p. 1576-1580.
101. Camcıoğlu, Y., İnfluenzadan korunma. *ANKEM Derg*, 2006. 20(20): p. 266-71.
102. Grohskopf, L.A., et al., Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2020–21 influenza season. *MMWR Recommendations and Reports*, 2020. 69(8): p. 1.
103. Maldonado, Y.A., et al., Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2018–2019. *Pediatrics*, 2018. 142(4).
104. Lawn, J.E., et al., Four million neonatal deaths: counting and attribution of cause of death. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 2008. 22(5): p. 410-416.
105. Riise Ø, R., et al., Risk of Pertussis in Relation to Degree of Prematurity in Children Less Than 2 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J*, 2017. 36(5): p. e151-e156.

106. Dennehy, P.H., et al., A case-control study to determine risk factors for hospitalization for rotavirus gastroenteritis in U.S. children. *Pediatr Infect Dis J*, 2006. 25(12): p. 1123-31.
107. Mahon, B.E., et al., Perinatal risk factors for hospitalization for pneumococcal disease in childhood: a population-based cohort study. *Pediatrics*, 2007. 119(4): p. e804-e812.
108. Katz, D.L., et al., Public health strategies for preventing and controlling overweight and obesity in school and worksite settings: a report on recommendations of the Task Force on Community Preventive Services. *MMWR Recomm Rep*, 2005. 54(Rr-10): p. 1-12.
109. Ziegler, E.E., 3.14 Preterm and low-birth-weight infants. *Pediatric Nutrition in Practice*, 2015. 113: p. 214-217.
110. Bary-Weisberg, D. and C. Stein-Zamir, Vaccination timeliness and completeness among preterm and low birthweight infants: a national cohort study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2021. 17(6): p. 1666-1674.
111. Davis, R.L., et al., Immunization levels among premature and low-birth-weight infants and risk factors for delayed up-to-date immunization status. *Jama*, 1999. 282(6): p. 547-553.
112. Slack, M. and R. Thwaites, Timing of immunisation of premature infants on the neonatal unit and after discharge to the community. *Communicable Disease and Public Health*, 2000. 3: p. 303-304.
113. Ziegler, B. and H. Strassburg, Vaccination status in very and extremely preterm infants at the age of 2 years--a nationwide pilot analysis. *Klinische Padiatrie*, 2010. 222(4): p. 243-247.
114. Tozzi, A.E., et al., Timeliness of routine immunization in a population-based Italian cohort of very preterm infants: Results of the ACTION follow-up project. *Vaccine*, 2014. 32(7): p. 793-799.
115. Crawford, N.W., et al., Immunisation practices in infants born prematurely: neonatologists' survey and clinical audit. *Journal of paediatrics and child health*, 2009. 45(10): p. 602-609.
116. Fredrickson, D.D., et al., Childhood immunization refusal: provider and parent perceptions. *Family Medicine-Kansas City-*, 2004. 36: p. 431-439.
117. Lau, Y.L., et al., Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr*, 1992. 121(6): p. 962-5.
118. Acunaş B, Uslu S, Yağmur Baş A. Turkish Neonatal Society guideline on the follow-up of high-risk newborn infants. *Turk Pediatri Ars* 2018; 53(Suppl 1): S180-S195.
119. Okan, F., S. Karagoz, and A. Nuhoglu, Bacillus Calmette-Guerin vaccination in preterm infants. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2006. 10(12): p. 1337-1341.
120. Schloesser, R.L., et al., Safety and immunogenicity of an acellular pertussis vaccine in premature infants. *Pediatrics*, 1999. 103(5): p. e60-e60.
121. Slack, M., et al., DT5aP-Hib-IPV and MCC vaccines: preterm infants' response to accelerated immunisation. *Archives of disease in childhood*, 2005. 90(4): p. 338-341.
122. Omeñaca, F., et al., Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: first

- experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics*, 2005. 116(6): p. 1292-1298.
123. Faldella, G., et al., The preterm infant's antibody response to a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis and hepatitis B vaccine. *Vaccine*, 1998. 16(17): p. 1646-1649.
 124. Saari, T., American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Immunization of preterm and low birth weight infants. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics*, 2003. 112: p. 193-198.
 125. Linder, N., et al., Early immunization with inactivated poliovirus vaccine in premature infants. *The Journal of pediatrics*, 1995. 127(1): p. 128-130.
 126. Adeniyi-Jones, S.C., et al., Systemic and local immune responses to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in premature and term infants. *The Journal of pediatrics*, 1992. 120(5): p. 686-689.
 127. Kristensen, K., et al., Antibody response to Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. *The Pediatric infectious disease journal*, 1996. 15(6): p. 525-529.
 128. Flatz-Jequier, A., et al., Recurrence of cardiorespiratory events following repeat DTaP-based combined immunization in very low birth weight premature infants. *The Journal of pediatrics*, 2008. 153(3): p. 429-431.
 129. Hjuler, T., et al., Perinatal and crowding-related risk factors for invasive pneumococcal disease in infants and young children: a population-based case-control study. *Clinical infectious diseases*, 2007. 44(8): p. 1051-1056.
 130. Leineweber, B., et al., Transplacentally acquired immunoglobulin G antibodies against measles, mumps, rubella and varicella-zoster virus in preterm and full term newborns. *The Pediatric infectious disease journal*, 2004. 23(4): p. 361-363.
 131. D'Angio, C.T., et al., Measles-mumps-rubella and varicella vaccine responses in extremely preterm infants. *Pediatrics*, 2007. 119(3): p. e574-e579.
 132. Goveia, M.G., et al., Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *The Pediatric infectious disease journal*, 2007. 26(12): p. 1099-1104.
 133. Iwane, M.K., et al., Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics*, 2004. 113(6): p. 1758-64.
 134. D'Angio, C.T., et al., Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in extremely low-birth-weight, premature versus term infants. *The Pediatric infectious disease journal*, 2011. 30(7): p. 570-574.
 135. Prevention., C.f.D.C.a., "Contraindications and precautions. General best practice guidelines for immunization: best practices guidance of the advisory committee on immunization practices (ACIP). 2023.
 136. Langkamp, D.L. and J.P. Davis, Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children. *The Journal of pediatrics*, 1996. 128(5): p. 654-659.
 137. Hofstetter, A.M., et al., Early Childhood Vaccination Status of Preterm Infants. *Pediatrics*, 2019. 144(3).

138. Bary-Weisberg, D. and C. Stein-Zamir, Vaccination timeliness and completeness among preterm and low birthweight infants: a national cohort study. *Hum Vaccin Immunother*, 2021. 17(6): p. 1666-1674.
139. Horwitz, S.M., et al., A model for the development of mothers' perceived vulnerability of preterm infants. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*, 2015. 36(5): p. 371.
140. Langkamp, D.L., et al., Delays in receipt of immunizations in low-birth-weight children: a nationally representative sample. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 2001. 155(2): p. 167-172.
141. Moss, S., et al., Responses to a conjugate pneumococcal vaccine in preterm infants immunized at 2, 3, and 4 months of age. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2010. 17(11): p. 1810-1816.
142. Vazquez, L., et al., Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-weight premature infants. *Acta Paediatrica*, 2008. 97(9): p. 1243-1249.
143. Lastrucci, V., et al., Delayed Start of Routine Vaccination in Preterm and Small-for-Gestational-Age Infants: An Area-Based Cohort Study from the Tuscany Region, Italy. *Vaccines (Basel)*, 2022. 10(9).
144. Napolitano, F., et al., Do pediatricians and nurses recommend vaccines for preterm infants? A survey in Italy. *The Journal of Pediatrics*, 2022. 246: p. 64-70. e2.
145. Gisbert, J.P. and M. Chaparro, Vaccines in children exposed to biological agents in utero and/or during breastfeeding: are they effective and safe? *Journal of Crohn's and Colitis*, 2023: p. jjad005.
146. Torres, J., et al., European Crohn's and colitis guidelines on sexuality, fertility, pregnancy, and lactation. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2023. 17(1): p. 1-27.
147. Luu, M., et al., Safety of first year vaccination in children born to mothers with inflammatory bowel disease and exposed in utero to anti-TNF α agents: a French nationwide population-based cohort. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2019. 50(11-12): p. 1181-1188.
148. Nguyen, G.C., et al., The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology*, 2016. 150(3): p. 734-757. e1.
149. Yusuf, H.R., et al., Association between administration of hepatitis B vaccine at birth and completion of the hepatitis B and 4: 3: 1: 3 vaccine series. *Jama*, 2000. 284(8): p. 978-983.
150. Ziegler, B. and H.-M. Straßburg, Impfstatus bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g im Alter von 2 Jahren—eine deutschlandweite Piloterhebung. *Klinische Pädiatrie*, 2010: p. 243-247.
151. Gençer, M., 24–72 ay çocukları olan ebeveynlerin sosyo-demografik özellikleri ve rutin dışı aşılar hakkındaki bilgi düzeyleri: Doğu-Batı karşılaştırması. *Konuralp Medical Journal*, 2015. 7(3).
152. Hak, E., et al., Negative attitude of highly educated parents and health care workers towards future vaccinations in the Dutch childhood vaccination program. *Vaccine*, 2005. 23(24): p. 3103-3107.

153. Niederhauser, V.P. and M. Markowitz, Barriers to immunizations: Multiethnic parents of under-and unimmunized children speak. *Journal of the American Academy of nurse practitioners*, 2007. 19(1): p. 15-23.
154. Kempe, A., et al., Adoption of rotavirus vaccination by pediatricians and family medicine physicians in the United States. *Pediatrics*, 2009. 124(5): p. e809-e816.
155. Aktürk, Y., et al., Gebe kadınların ve yeni doğum yapmış annelerin çocukluk çağı aşıları hakkındaki bilgi düzeyi. VI. Ulusal Aile Hekimliği Kongresi Kongre Kitabı. Bursa, 2004. 107.
156. Ayçiçek, A., Şanlıurfa kırsal alanında 2-23 aylık çocukların aşılama hızları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2004. 47(3): p. 183-8.
157. Denizot, S., et al., Hospital initiation of a vaccinal schedule improves the long-term vaccinal coverage of ex-preterm children. *Vaccine*, 2011. 29(3): p. 382-386.

