

İMMÜNSÜPRESE HASTALARDA AŞILAMA

İftihar KÖKSAL

GİRİŞ

Kanserli birçok hastada yoğun kemoterapi immün yetmezliğe neden olur. B ve T hücre fonksiyonlarının bozulması, spesifik antikor sahalalarının kaybolması, bu hastalarda bir çok patojen için risk oluşturur. Örneğin, kanserli çocuklar, Hodgkin hastalığı için tedavi edilen hastalar ve kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tip b (Hib) ve *N. meningitidis* ile infeksiyon insidansı artmıştır. Kemoterapiyi takiben bu kapsüllü bakterilerin kapsüler polisakkaritlerine karşı koruyucu antikorlar azalmıştır.

Bu hastalarda infeksiyon insidansını azaltmaya yönelik bir yaklaşım aktif immünizasyondur. Kanserli hastalarda maksimum immün cevap sağlayacak immünizasyon zamanı tam olarak tanımlanmamış olmakla birlikte, polisakkarit ve polisakkarit-konjugat aşılarda immünizasyon stratejileri bu hastalarda mutlaka değerlendirilmelidir. Bu yazıda immünsüprese hastalarda aşı uygulamaları, immünsüpresyon nedenlerine göre farklılık gösterdiğinden ayrı ayrı tartışılacaktır.

KANSER VE KEMOTERAPİ HASTALARI

Kanserli hastalarda yoğun kemoterapiye bağlı olarak infeksiyon riski yüksektir. İmmüno-süpresyonun derecesi ve süresi, farklı hasta gruplarında farklılık göstermekte olup aktif immünizasyondan hangi özel grupların yarar göreceği açık değildir. Bütün bunlara rağmen bu hasta gruplarında immünizasyon önerilmektedir.

Hib'in neden olduğu hastalık insidansı kemoterapi olan kanserli çocuklarda artmıştır. İnsidans lösemili çocuklarda yüksek, solid tümörlü çocuklarda düşüktür. Tek doz Hib-konjugat aşısına koruyucu antikor cevabı % 50-80 olup, bu oran sağlıklı çocuklarda görülen- den düşüktür. Kemoterapi alan ve henüz primer aşılmasını tamamlamamış çocuklar, Hib-konjugat aşısı ile aşılanırlar. Tedavinin tamamlanmasından 1 yıl sonra, bu hastalar Hib-konjugat aşısı ile buster immünizasyon olmalıdır (Tablo 1).

Kanserli çocuklarda pnömokokal hastalık insidansı da artar ve mevcut 23-valan pnömokokal polisakkarit aşıları küçük çocuklarda ve/veya immüno-kompromize hastalarda yüksek derecede immünojenik değildir. Pnömokokal polisakkarit aşılarının lösemili, lenfomali veya multipl myelomali hastalarda etkisini ortaya koymak, bu konuda az çalışma olduğundan zordur. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) (Hastalık Kontrol Merkezi Aşı Uygulama Komitesi), ciddi olarak immüno-kompromize çocuklara ve erişkinlere (lösemili, lenfomali, aplastik anemili, yaygın kanserli veya bunların kemoterapi alanlarına) pnömokok aşısı önermektedir. Ancak immünizasyon zamanı iyi belirlenmemiştir (Tablo 1).

Kemoterapi alan çocuklarda rutin immünizasyonda sağlanan antikor düzeyleri koruyucu seviyelerin altına ineceğinden difteri, tetanoz toksoitlerinin (DT) buster immünizasyonu gereklidir. Eğer bu çocuklar tetanoz ve difteri için primer immünizasyonları tamamlanmadan kemoterapi almışlarsa kemoterapi sırasında immünize edilebilirler. Canlı attenüe oral poliovirus aşısının (OPA) hastalık oluşturma riski nedeni ile inaktive poliovirus aşısı (IPA) kullanılmalıdır. Tedavinin tamamlanmasından bir yıl sonra bütün hastalara DT (7 yaşından küçük olanlara DTaB ve IPA'nın destekleyici dozları uygulanır. İlaveten aktif immüno-süpresyon süresince yıllık olarak influenza aşısı uygulanmalıdır. Canlı attenüe kızamık, kabakulak ve kızamıkçık (KKK) aşıları, en az 3 aydır kemoterapi almayan ve remisyonunda olan lösemi hastaları hariç kontrendikedir. Canlı attenüe suçüçüğü aşısı, ALL'li ço-

çuklarda başarı ile çalışılmış olmasına rağmen immünkompromise konakçılarda lisans almamıştır.

HODGKIN'S HASTALIĞI VE İMMÜNİZASYON

Hodgkin's hastalığı nedeni ile tedavi edilmiş hastalarda polisakkarit kapsüllü bakterilerle ciddi infeksiyon gelişme riski yüksektir. Splenektomi ve uygulanan tedavi şekli riski artıran en önemli faktörlerdir. Hodgkin's hastalığında; 1- Tedavi edilmemiş hastalarda polisakkarit ve protein aşılara antikor cevabı normal veya yakındır; 2- Tedavi öncesi immünizasyondan sağlanan antikor konsantrasyonları tedaviden sonraki antikor yüzdesi ile pozitif olarak ilişkilidir. 3- Tedavi sırasında immünize edilen kişilerde cevap kötüdür. 4- Tedavinin tamamlanmasından sonra iki yıldan önce immünize edilmiş kişilerde polisakkarit aşılara cevap yetersizdir. Hodgkin's hastalığı olanların Hib-konjugat, pnömokokal ve meningokokal aşılılarla, yeterli antikor cevabının oluşması için tedavinin başlamasından minimum 7-10 gün önce aşılanması önerilmektedir. Buster immünizasyon en erken tedaviden iki yıl sonra yapılmalıdır. Daha erken yapılacak immünizasyonda alınacak yanıt kötü olacaktır (Tablo 1).

Splenektomi: Hodgkin's hastalığının seyrinde splenektomi yapılmış olan hastalarda pnömokoklar başta olmak üzere kapsüllü bakterilerle ciddi infeksiyonlara yatkınlık fazladır. Bu hastalarda antikapsüler polisakkarit antikorlarının meydana gelmesi yetersizdir. Bu grup hastalar Hib-konjugat, pnömokok ve meningokok aşılı ile tedaviden önce immünize edilmelidirler. Tedaviyi izleyen sürede en erken 2 yıl sonra bu üç aşının buster immünizasyonu yapılmalıdır. Pnömokokal (belki de meningokokal) immünizasyon her 6 yılda bir tekrarlanmalıdır. Hib-konjugat aşılıların buster immünizasyonu henüz önerilmemektedir.

KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU YAPILAN HASTALAR VE İMMÜNİZASYON

Kemik iliği transplantasyonunu (KİT) takiben doğal ve edinilmiş immün fonksiyonlarda göreceli olarak yeniden yapılanma meydana gelir. Bu nedenle selektif immün yetmezlik periyotları ve belirli patojenlerle infeksiyon riski söz konusudur. Transplant tipi immün yapılanmayı etkilemekle birlikte, transplantın her tipi için farklı immünizasyon şeması konusunda yetersiz veri mevcuttur.

Transplantasyon sonrası dönemde önce fagositik hücreler, takiben yaklaşık 3 ay içinde periferik kanın lenfosit topluluğu yeniden oluşur. Total serum immünglobulinleri engrafman sonrası 4-12 ay arasında tekrar meydana gelir. IgA'nın yeniden yapılanması ve IgG₂ subklas konsantrasyonlarının düzelmesi ise yıllarca gecikebilmektedir. T hücre düzelmesi de uzundur ve artmış sitotoksik T hücre aktivitesi ve azalmış T helper aktivitesi ile karakterizedir. Engrafman sonrası bir yıl içinde T hücre subset oranı, graf versus host hastalığı (GVHH) olan hastalarda T hücre immünitesindeki düzensizlik devam etse bile normale dönme eğilimindedir. B hücre immünitesi de bozulmuştur ve antijene özgül antikor konsantrasyonları transplantasyondan sonraki ilk yıl boyunca azalmıştır. Spesifik antikor kaybına ve defektif B hücre ve T hücre fonksiyonlarına bağlı olarak polisakkarit kapsüllü organizmalarla (pnömokok, Hib) gelişen infeksiyon insidansı geç transplant dönemde artmıştır. KİT yapılan hastalarda konjuge olmayan polisakkarit aşılara cevap kötüdür. Zıt olarak Hib-konjugat aşılı engrafmandan 12-24 ay sonra iki aşırı takiben buster uygulama şeklinde verildiğinde immünojeniktir.

Allojenik veya olog KİT'i takiben tetanoz, polio, kızamık, kabakulak, kızamıkçık antikorları da kaybolur. Transplantasyondan 1-2 yıl sonra buster immünizasyonları yapılmalıdır. Tekrarlanan dozlar seropozitif hastaların yüzdesini artırır (Tablo 1).

Hib-konjugat, meningokokal, pnömokokal, DT ve İPV aşılıları transplantasyondan 12-24 ay sonra uygulanmalıdır. Transplanttan önce primer immünizasyonun tamamlanmadığı durumlarda, transplantasyondan sonra 2 ay aralarla immünizasyon tamamlanmalıdır. Ör-

neğin 12., 14. ve 16. aylarda immünize edilmelidir. Polio aşılması için IPV kullanılmalıdır. Polio aşılmasında ev içindeki diğer bireyler için de OPV kullanılmamalıdır. KKK transplanttan 2 yıl sonra KİT yapılan hastaya ve temasta olunan diğer bireylere yapılabilir. GVHH gelişen kişiler immünoşüpresif tedavi alacaklarından KKK aşılması önerilmez. İnfluenza aşısı transplantasyondan sonra ilk birkaç yıl için yapılmalıdır.

Transplantasyondan sonra 12 aydan önce yapılan immünizasyonlarda pnömokokal ve Hib ile infeksiyonlara duyarlılık yüksektir.

Allojenik KİT yapılan hastalara ve donörlerine, transplantasyondan önce yapılan Hib immünizasyonu ile transplantasyondan sonra yapılan buster immünizasyona cevabın arttığı gösterilmiştir. Ancak bu uygulama pnömokok aşılmasında fayda sağlamamıştır. Donör immünizasyon stratejileri daha da geliştirilerek, pnömokok, sitomegalovirus ve varisella zoster virus için de uygulanabilir hale getirilmelidir.

KİT yapılmış hastalar hepatit A veya hepatit B'nin endemik olduğu yerlere seyahat ederlerse hepatit A veya hepatit B için de aşılanmalıdır.

Tablo 1. İmmünoşüprese hastalarda immünizasyon önerileri.

Aşı	Kemoterapi alan hasta	Hodgkin's hastalığı	KİT hastaları ^(a)
DT veya DBT ^(b)	Kemoterapi sırasında primer seriyi tamamlama (Ç), kemoterapinin tamamlanmasından 1 yıl sonra buster	Endike değil	12 ve 24 ay ^(c)
IPV	Kemoterapi sırasında primer seriyi tamamlama (Ç) kemoterapinin tamamlanmasından 1 yıl sonra buster	Endike değil	12 ve 24 ay
Hib-konjugat	Kemoterapi sırasında primer seriyi tamamlama (Ç) kemoterapinin tamamlanmasından 1 yıl sonra çocuklar için buster	Tedaviden önce immünizasyon ve tedaviden sonra en erken 2 yılda buster immünizasyon	12 ve 24 ay
Pnömokok	Önerilir (E/Ç)	Tedaviden önce immünizasyon ve tedaviden sonra en erken 2 yılda buster immünizasyon	12 ve 24 ay
Meningokok	Önerilir(E/Ç)	Tedaviden önce immünizasyon ve tedaviden sonra en erken 2 yılda buster immünizasyon	12 ve 24 ay
Influenza	Önerilir (E/Ç)	Önerilir	Önerilir
KKK ^(d)	Kontrendike (E/Ç) ^(e)	Kontrendike	Önerilir ^(e)

(a) Allojenik ve otolog KİT hastaları için önerilir.

(b) DBT <7 yaş çocuklar için.

(c) Bazı hastalar bu aşılardan tümüne, 2 dozdan sonra koruyucu antikor konsantrasyonuna sahip olmayabilir. Eğer hastalar immünize olmamış donörden ilik alıyorsa veya polionun endemik olduğu yere seyahat ediyorsa DT veya IPV'nin ila ve dozları düşünülmalıdır.

(d) Önceden immünize olmamış lösemili çocuklarda remisyonda veya tedavinin bitiminden en erken 3 ay sonra düşünülmalıdır.

(e) GVHH olan KİT hastalarında immünoşüpresif tedavi aldıklarından kontrendikedir.

E/Ç=Erişkinler ve çocuklar, KİT=Kemik iliği transplantasyonu, Ç=Çocuklar, DBT=Difteri-boğmaca-tetanoz.

İMMÜNSÜPRESE HASTALARDA SEYAHATLARDA UYGULANACAK AŞILAMA

ACIP, immüno-kompromise kanser hastalarının gelişmiş ülkeler dışına seyahatlarında infeksiyon riskinin büyük olması nedeni ile aşılamaya önermektedir. Bu öneriler tablo 2 ve tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 2. İmmüno-kompromise hastalarda seyahatlarda yapılacak canlı aşular.

Aşı	Endikasyonlar	Kontrendikasyonlar
OPV	Gelişmekte olan ülkelere seyahat edecek erişkinlere 1 buster doz	Bütün immüno-kompromize hastalar ve aynı ortamı paylaşan kişiler
KKK	1956'dan sonra doğanlar ve önceden 2 doz aşılanmamış olanlar	Ciddi immün yetmezliği olan bireyler
Tifo, oral	Gelişmekte olan ülkelere seyahat edenlere özellikle kırsal kesimlere gideceklerse ve kontaminasyon riski olan yiyecek ve içecekleri alma riski varsa. Günde bir tablet şeklinde toplam 4 tablettten oluşur.	Bütün immüno-kompromize hastalar
Sarı humma	Güney Amerika ve Sahra altı Afrika'ya seyahat varsa. Gerek olursa her 10 yılda tekrarlanır.	Ciddi immün yetmezliği olan bireyler

Tablo 3. İmmüno-kompromise hastalarda seyahatlarda yapılacak ölü veya inaktive aşular.

Aşı	Endikasyonlar
Difteri	Eğer önceki 10 yılda aşılanmadıysa endemik alanlara (Sovyetler Birliği gibi) seyahat etmeden önce. Bütün erişkinlere her 10 yılda bir tetanoz ile birlikte buster immünizasyon önerilir.
Hepatit A	Gelişmekte olan ülkelere gidilecekse. 1 doz ve 6 ay sonra buster doz verilir. Maksimal koruma ilk dozdan 2-4 hafta sonra başlar.
Hepatit B	HBV insidansının yüksek olduğu yerlere gidilecekse ve gidilecek yerde 6 aydan uzun kalacaklara önerilir.
İmmün globulin	Gelişmekte olan ülkelere gidilecekse ve 6 aydan kısa kalınacaksa hepatit A'ya karşı korur.
IPV	Gelişmekte olan ülkelere gidilecekse 1 buster.
Meningokok	Suudi Arabistan'a Mekke'ye Hacca gidenlere, Kenya, Tanzanya'ya gidenlere. Fonksiyonel veya anatomik asplenili kişilere rutin önerilir.
Pnömonokok	Fonksiyonel veya anatomik asplenili kişilere rutin immünizasyon önerilir. 6 yıl sonra buster immünizasyon.
Kuduz	Kuduzun endemik olduğu yerlere (Kolombiya, El Salvador, Hindistan, Meksika, Nepal, Filipinler, Tayland, Vietnam) gitmeden önce temas öncesi profilaksi şeması uygulanır.
Tetanoz	Her 10 yılda buster immünizasyon
Tifo, parenteral	Oral tifo aşısı gibi 3-4 hafta aralarla 2 doz, 5 yılda bir buster.

KAYNAKLAR

- 1- Gershon AA, Gardner P, Peter G, Nichols K, Orenstein W. Quality standarts for immunization, *Clin Infect Dis* 25: 782 (1997).
- 2- Mannheimer SB, Armstrong D: Vaccination for the immunocompromised traveler, *Infect Med* 12: 415 (1995).
- 3- Molnir DC, Ambrosino DM: Immunizations in immunocompromised cancer patients, *Infect Med* 13: 259 (1996).
- 4- Somani J, Larson RA: Reimmunization after allogeneic bone marrow transplantation, *Am J Med* 98: 389 (1995).