

ASTIMLI ÇOCUKLARDA İNFEKSİYONLARDAN KORUNMA (AŞILAR)

Ayper SOMER

Astım çocukluk çağıının en sık rastlanan kronik hastalığı olup solunum yollarının değişik derecelerde inflamasyonu sonucu gelişen hışıltı (wheezing) ve nefes darlığı ile karakterizedir. 1980'li yıllardan beri astım ve atopik hastalıkların sıklığında belirgin bir artış saptanmaktadır. Bu hızlı artışı açıklamakta genetik faktörler yetersiz kalmaktadır. Çevresel faktörler, özellikle hava kirliliği, pasif sigara içiciliği, sosyo-ekonomik durum, allerjen ile temas, kardeş sayısı, beslenme alışkanlıkları da önemlidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda aşılama oranlarının artması ve kızamık, hepatit A ve tüberküloz gibi hastalıkların sıklığının azalması gibi diğer bazı faktörlerin de üzerinde durulmaktadır (7,24).

İnfeksiyon hastalıkları ve atopi arasındaki ilişki immün sistemin çevresel uyarılara olan yanıtlarının aydınlatılması ile daha iyi anlaşılmıştır. Buna göre bazı infeksiyonlar T helper-1 (Th-1) hücrelerinin çoğalmasına, IFN- γ gibi sitokinlerin ve daha sonra da IgA ve IgG üretimine neden olmaktadır (11). Diğer bazı infeksiyonlar ve allerjenler ise Th-2 hücrelerini ve IgE yapımını uyarırlar. Th-1 sitokinleri ise Th-2 hücre çoğalmasını baskılar ve Th-1 yanıtı böylece Th-2'ye bağımlı allerjik hastalıkların gelişimini önler. Bu olayların sırası ve zamanlaması duyarlılık veya tolerans gelişiminin belirlenmesinde çok önemlidir. Yeni kanıtlara göre atopik hastalık gelişiminde dönüm noktası fetusta hakim olan Th-2 yanıtlarının Th-1 sitokin yapımına dönüşümündeki yetersizliktir (18).

Viral infeksiyonlar: Solunum yolu infeksiyonlarına neden olan virusların astım patogeneziindeki rolü iki şekilde olabilmektedir. İlk olarak sütçocukluğu döneminde başta respiratuar sinsiyal virus (RSV) olmak üzere bazı viruslar atopik fenotipin yorumlanmasına katkıda bulunmaktadır. Buna göre yaşamın erken döneminde geçirilen viral infeksiyonlar gelişmekte olan akciğer dokusunda harabiyet yaratmakta ve konak immün sistemini bozmaktadır. Diğer görüşe göre ise atopik özellikleri olan çocuklarda solunum yolu infeksiyonları hem sütçocukluğunda hem de erken çocukluk döneminde daha ağır geçmektedir. Bu durumda viral infeksiyon aslında sessiz ve sinsi olan bir durumun ortaya çıkmasına yol açmaktadır (24). İkincil olarak başta rhinovirus olmak üzere solunum yolu virusları çocuklarda ve erişkinlerde astım ataklarının önemli tetikleyicilerindendir ve hastaneye yatış oranlarını arttırmaktadırlar. PCR ile yapılan bir çalışmada okul çağı çocuklarında meydana gelen hışıltı ataklarından % 80 oranında virusların sorumlu olduğu saptanmıştır (8).

Erken sütçocukluğunda geçirilen viral infeksiyonların astım gelişiminde koruyucu etkisi olduğu yönünde veriler de vardır (14). Bazı epidemiyolojik çalışmalarda viral infeksiyonlar RSV'de olduğu gibi atopi olasılığını artırırken hepa-

tit A ve kızamıkta olduğu gibi inhibe de edebilirler (7). Bu çalışmaların sonuçları erken yaşamda karşılaşılan mikrobiyal temasın değişmesinin allerji artışında önemli rolü olduğunu göstermektedir. Erken dönemde solunum yolu infeksiyonları, kızamık, *Helicobacter*, hepatit A ve toksoplazma ile temas daha az atopi gelişimi ile birliktedir.

Batı Afrika'da Guinea-Bissau'da yapılan bir çalışmada çocukluk çağıında kızamık geçirenlerde atopi insidansı aşıları veya hastalığı geçirmeyenlere oranla belirgin olarak düşük bulunmuştur (% 12.8'e % 25.6) (21). İtalya'da hepatit A geçiren askerlerde geçirmeyenlere oranla atopi insidansı anlamlı olarak düşüktür (15).

Bakteriyel infeksiyonlar: Viruslar gibi bakteriler de astım alevlenmelerine neden olabilirler. Özellikle sinüzit varlığında *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* astım ataklarına neden olmaktadır. Bununla birlikte özellikle *Chlamydia pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae* astım ataklarına yol açmanın yanı sıra bazı çalışmalarda astım gelişimine neden olmakla da suçlanmaktadır (12).

Buna karşın mikobakteriyel infeksiyon geçirenlerde atopi sıklığının az olduğu görüşü yaygındır. Mikobakteriler çok güçlü Th-1 uyarıcılarıdır ve BCG aşılması veya tüberküloz infeksiyonu Th-2 yanıtını baskılayarak allerji gelişimini önlemektedir. Japonya'da yapılan bir çalışmada serum total IgE düzeyleri ile tüberküline karşı gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonu arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (23). Bu ilişki özellikle 10 mm ve üzerindeki reaksiyonlarda belirgindir. Bu sonuçlar mikobakteri ile temasın allerji gelişimini önlediği varsayımını destelemektedir. Ancak atopik çocuklarda tüberkülin testine reaksiyon azlığının alternatif açıklamasına göre bunun nedeni bu çocuklarda Th-1 hücresel immün yanıtın yetersizliğidir.

Retrospektif analizler de BCG uygulamasının insanlarda atopi gelişimini sınırlandırdığı görüşünü desteklemektedir. Bu konuda en önemli kanıt Guinea-Bissau çocuklarında gösterilmiştir (1). BCG yapılanlarda daha az oranda pozitif deri testi elde edilmiştir (% 21 vs % 40). Erken BCG yapılanlarda belirgin olarak pozitif deri testlerinde azalma gösterilmiştir. Bu azalma özellikle BCG aşısı yaşamın ilk haftasında yapıldığında belirgindir. Bu veriler atopik fenotipi olan bireylerde bu durum yerleşmeden önce immün yanıt modülasyonunun daha kolay olduğu görüşünü ve yenidoğanların mikobakteriyel aşılama sonrası yeterli IFN- γ yapımı ile yanıt verebildiklerini göstermektedir. Retrospektif bir çalışmada atopik kalıtsal özellikleri olan ve 6. aydan önce BCG aşısı yapılan çocuklarda aşılanmamış kontrollere göre atopi gelişimi-

mi benzer bulunmuştur Bu verilere göre atopik genetiği olan çocuklarda BCG aşılması okul öncesi dönemde allerjik hastalık gelişimini etkilememektedir (2). Bu sorunun kesin yanıtı ancak prospektif yenidoğan BCG aşılmasının atopiyi sınırlandırdığının gösterilmesi ile verilebilecektir.

Tüm bu çalışma sonuçları çocukluk çağında yapılan aşıların atopi gelişimi açısından sorgulanmasına neden olmuştur.

Hayvan deneylerinde *Bordetella pertussis* toksininin duyarlılaşmayı arttırdığı gösterilmiştir. Boğmaca aşılması sonrası özellikle atopik bireylerde belirgin olmak üzere *B. pertussis* toksinine özgü IgE yapımında artış olduğu gösterilmiştir (17). Ancak bu konuda fazla çalışma yoktur. Almanya'da yapılan bir çalışmada Doğu Almanya'da yaşayan okul çocuklarında boğmaca infeksiyonu Batı Almanya'dan daha sık saptanmıştır. Boğmaca infeksiyonu geçiren çocuklarda deri testi pozitifliğinde belirgin artış gösterilmiştir (25). Ancak daha sonraki çalışmalarda hem aselüler hem de selüler tip aşılarla atopi sıklığındaki artış doğrulanmamıştır.

Çocukluk çağı aşılamalarının astım sıklığının artışından sorumlu olduğunun ileri sürülmesine neden olan en güçlü veriler Yeni Zelanda'da yapılan ve 1977'de doğan çocuklar ile ilgili bir çalışma sonuçlarına dayanmaktadır. Boğmaca veya çocuk felci aşısı yapılmamış 23 çocukta 5-10 yıllık izlem döneminde atopi gelişmezken, aşıli 1184 çocuğun % 20'sinde astım gelişmiştir (10). Teorik olarak astım ve aşılama arasında ilişki konusunda şüphelenilecek bazı nedenler vardır. Bunlardan birincisi aşı ve komponentlerine karşı IgE yanıtının geliştiğinin gösterilmesidir. Bir diğer olasılık ise aşılama sonucu immunolojik dengenin atopi lehine kayma olasılığıdır. Bunun yanı sıra aşılamının çocukluk çağında geçirilecek kızamık gibi yaşamın ileri döneminde atopi gelişimini önlediği gösterilen infeksiyonlardan çocuğu koruyarak indirekt olarak allerji gelişimine zemin hazırladığıdır. Boğmaca örneğinde ise hastalık da, aşısı da atopi ve astım gelişme olasılığını arttırmaktadır (5).

Benzer şekilde kızamık aşılamasının yeri de tartışılmaktadır. Guinea-Bissau verilerinin genelleştirilmesi kızamık aşılamasının atopi sıklığını arttırdığı görüşünü gündeme getirmiştir. Birçok çalışmada çocukluk çağı aşılamalarının allerjik hastalık gelişimi üzerine ters etkisi olduğu gösterilememiştir.

Bütün bu gözlemler hijyen hipotezi ile açıklanmaktadır. Erken yaşamda bazı mikrobiyolojik ajanlardan korunma (sosyoekonomik gelişimin bir parçası olarak) gelişmekte olan immun sistemin ev tozu akarları veya polen gibi yaşamın ileri devrelerinde karşılaştıkları çevresel allerjenlere yetersiz Th-2 yanıtı vermesi ile sonuçlanmaktadır. Özellikle prenatal dönem ve erken çocukluk normal Th-1/Th-2 dengesinin yerleşiminde ve korunmasında önemlidir. Sonuç olarak viral ve/veya bakteriyel infeksiyonların allerji ve atopi gelişiminde iki yönlü bir etkileri vardır (7).

Viral aşılar çocukta atopiye eğilimi artırıyor mu? Bu soruya yanıt verirken çok dikkatli olmak gerekmektedir. Detaylı ve kesin bilgiler elde edilinceye kadar çok başarı ile yürütülen ve önemli viral hastalıklara karşı mücadele ile morbidite ve mortaliteyi azaltan çocuk aşılama programlarını etkileyecek yorumlardan kaçınmak gerekmektedir. Bu ne-

denle astımlı çocuklara tüm sağlıklı çocuklara önerilen aşılar, zamanında yapılmalıdır (5).

Astımlı çocuklara influenza aşısı yapılmalı mı? İnfluenza epidemileri sırasında okul öncesi dönem çocuklarının % 40'ı, okul dönemi çocuklarının ise % 30'u hastalanmaktadır. İnfluenza virus infeksiyonları özellikle astım gibi kronik akciğer hastalığı olan çocuklarda wheezing ataklarına neden olmakta, doktora gidişi ve komplikasyonları arttırmaktadır (9,20). Bir çalışmada influenzaya bağlı hastaneye yatış oranları sağlıklı çocuklarda 0.5/1000 iken altta yatan bir hastalığı olan çocuklarda 2.9/1000 olarak saptanmıştır (16). Bu olgularda en sık hospitalizasyon nedeni pnömoni ve bronşit olup en sık saptanan altta yatan hastalık ise % 42 ile astımdır.

Amerikan Pediatri Akademisi Aşılama Komitesi 1988 yılından beri tüm "orta-ciddi astımlı" çocuklarda pnömoni gibi ciddi komplikasyonlardan korunmaları amacı ile yıllık influenza aşılması önermektedir (4,6). Bununla birlikte astımlı çocukların ancak % 10'una aşı yapılmaktadır. Bunun en önemli nedeni bu çocuklarda aşılamının gerçekten de influenzaya bağlı atakları önleyip önlemediğinin kesin olarak bilinmemesidir. Yapılan bir çalışmada influenza aşısı yapılan çocuklarda influenza mevsiminde astım ataklarının 1993-1994 sezonunda % 78, 1994-1995'de % 59 ve 1995-1996 yılında ise % 65 azaldığı gösterilmiştir (13).

Aşılama oranlarının düşük kalmasının bir diğer nedeni de influenza aşısının astım atağının tetiklemesi olasılığıdır. Bazı çalışmalarda influenza aşısı sonrası metakoline duyarlılığın arttığı ve spirometrik değerlerde düşme olduğu gösterilmiştir. Buna karşın birçok çalışmada rutin solunum fonksiyon testleri üzerine ters bir etkisi olmadığı saptanmıştır (19). Yeni geliştirilen canlı atenüe nazal sprey şeklindeki influenza aşılarından sonra solunum fonksiyon testlerinde bozulma gözlenmemiştir. Çeşitli çalışmalarda bu aşıların % 87-93 oranında influenzaya karşı koruyabildiği saptanmıştır (19).

Streptococcus pneumoniae astımlı çocuklarda pnömoni başta olmak üzere birçok solunum yolu infeksiyonunun etkeni olarak saptanmaktadır. Konjüge pnömokok aşısı bir çok ülkede rutin sağlam çocuk aşılamasına girmiştir. Ancak astımlı çocuklarda bu aşıların rutin olarak uygulanmasının gerektiğini gösterecek bir kanıt yoktur (22).

Kızamık veya kızamık-kızamıkçık aşıları yumurta allerjisi olan bir çocukta uygulanabilir mi? Kızamık ve kabakulak aşıları tavuk embriyo fibroblast kültüründe elde edilir ve az miktarda yumurta beyazı (ovalbumin) içerir. Yumurta beyazı çapraz reaksiyon proteinleri içermez. Yumurta allerjisi olan çocukta aşılama ile anafilaksi riski düşüktür ve deri testi kızamık-kızamıkçık aşısına karşı reaksiyonu belirlememektedir. Kızamık aşısına bağlı kızartı, kabarma, ürtiker gibi minor reaksiyonlar beklenebilir. Reaksiyonların çoğu aşıda eser miktarda bulunan neomisin veya jelatine bağlıdır. Kızamık aşısından sonra reaksiyon geçirenlerde kızamık antikorlarına bakılarak immunité durumu gözden geçirilmeli ve 2.doz yapılması gerekiyor ise 2.dozdan önce deri testi yapılmalıdır. Neomisin allerjisi olan kişilere ise aşılama anafilaksiye karşı önlem alınabilecek ortamlarda uygulanmalıdır (3).

KAYNAKLAR

- 1- Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB et al: Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau, *Clin Exp Allergy* 30:644 (2000).
- 2- Alm JS, Swatz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G: Atopy in children of families with an anthroposophic life style, *Lancet* 353:1485 (1999).
- 3- American Academy of Pediatrics: Measles, "Pickering LK (ed): 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 25th ed." kitabında s. 385, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL (2000).
- 4- Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR* 49 (RR-3):1 (1997).
- 5- Destefano F, Gu D, Kramarz P et al: Childhood vaccinations and risk of asthma, *Pediatr Infect Dis J* 21:498 (2002).
- 6- Expert Panel Report II: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Asthma Education and Prevention Program 1997, *National Institutes of Health Publication 97-4051*, Bethesda MD: (1997).
- 7- Hopkin JM: The rise of atopy and links to infection, *Allergy* 57 (Suppl 72):5 (2002).
- 8- Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G et al: Community study of the role of virus infections in exacerbations of asthma in 9-11 year-old children, *Brit Med J* 310:1225 (1995).
- 9- Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G et al: The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time-trend analysis, *Am J Resp Crit Care Med* 154:654 (1996).
- 10- Kemp T, Pearce N, Fitzharris P et al: Is infant immunization a risk factor for childhood asthma or allergy? *Epidemiology* 8:678 (1997).
- 11- Konig H, Baert MRM, Oranje AP, Savelkoul HFJ, Neijens HJ: Development of immune functions related to allergic mechanisms in young children, *Pediatr Res* 40:363 (1996).
- 12- Kraft M: The role of bacterial infections in asthma, *Clin Chest Med* 21:301 (2000).
- 13- Kramarz P, DeStefano F, Gargiullo PM et al: Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J Pediatr* 138:306 (2001).
- 14- Martinez FD: Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? *Thorax* 49:1189 (1994).
- 15- Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L et al: Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus, *Brit Med J* 314:999 (1997).
- 16- Mullooly JP, Barker WH: Impact of type A influenza on children: a retrospective study, *Am J Pub Health* 72:1008 (1982).
- 17- Nilsson L, Grüber C, Granström M, Björkstén B, Kjellman NIM: Pertussis IgE and atopic disease, *Acta Psychiatr Scand* 53:1195 (1998).
- 18- Prescott SL, Macaubas C, Holt BJ et al: Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th-2 cytokine profile, *J Immunol* 160:4730 (1998).
- 19- Redding G, Walker ER, Coltessel C et al: Safety and tolerability of cold-adapted influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma, *Pediatr Infect Dis J* 21:44 (2002).
- 20- Rothbarth PH, Kempen BM, Sprenger MJ: Sense and nonsense of influenza vaccination in asthma and chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Respir Crit Care Med* 151:1682 (1995).
- 21- Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ et al: Measles and atopy in Guinea-Bissau, *Lancet* 347:1792 (1996).
- 22- Sheikh A, Alves B, Dhami S: Pneumococcal vaccine for asthma, *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD002165 (2002).
- 23- Shirakawa T, Enomoti T, Shimazu S, Hopkin JM: The inverse association between tuberculin responses and atopic disorders, *Science* 275:77 (1997).
- 24- Von Mutius E: The environmental predictors of allergic disease, *J Allergy Clin Immunol* 105:9 (2000).
- 25- Wjst M, Dold S, Reitmer P, Frisch C, von Mutius E, Thiemann HH: Pertussis infection and allergic sensitization, *Ann Allergy* 73:450 (1994).