

AŞI GÜVENİRLİLİĞİ İLE İLGİLİ TARTIŞMALAR

Arş.Gör.Dr.Derya Karaman

25/04/2019

Sabah Toplantısı

Çocuk Gastroenteroloji BD Makale sunumu

ACCEPTED MANUSCRIPT

Principal Controversies in Vaccine Safety in the United States

Frank DeStefano, MD, MPH , Heather Monk Bodenstab, PharmD, Paul A Offit, MD

Clinical Infectious Diseases, ciz135, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz135>

Published: 12 February 2019 **Article history** ▼

- Aşı güvenliği ile ilgili endişeler son zamanlarda;
 - ✓ aşı uygulanma sıklığının azalmasına
 - ✓ aşı ile önlenebilir hastalıkların yeniden ortaya çıkmasına neden olmaktadır.
- Bu yazıda bazı aşı karşıtlığı yaratan temel konular özetlenmiştir.

BAŞLIKLAR;

- 1) KKK aşısı ve otizm
- 2) Tiyomersal, cıva bazlı bir aşı koruyucu ve nörogelişimsel bozukluk riski
- 3) Aşı ile indüklenen Guillain-Barré Sendromu (GBS)
- 4) Aşı kaynaklı otoimmün hastalıklar
- 5) HPV aşısının güvenilirliği
- 6) Alüminyum adjuvanının neden olduğu otoimmün hastalıklar ve diğer bozukluklar
- 7) Erken yaşta verilen çok fazla aşı

- Aşı uygulaması; halk sağlığı ve modern tıbbın en büyük başarılarından biridir.
- Başarılı bir immunizasyon programı ile birleştirilmiş yüksek etkinlikli aşıların geliştirilmesi, aşı ile önlenabilir ölümcül hastalıklardan korunmayı sağlamıştır.
- Öyle ki, bu sayede insanlar aşı ile önlenebilir birtakım hastalıklarla hiç tanışmamıştır.

- Son zamanlarda aşılar ile ilgili endişeler; aşılama sıklığını azaltmakla birlikte, aşılarla önlenabilir hastalıkların sıklığında artışa neden oldu.
- Bu yazı; bazı çalışmalar ışığında elde edilen verilerle, aşı karşıtlığına neden olan bazı soruları yanıtlamak için hazırlanmıştır.
- Fakat bu yazıda kapsamlı bir sistemik aşı incelemesi yapılmamıştır.

KKK aşısı ve OTİZM

- MMR (Measles-Mumps-Rubella) =KKK (Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak)
- KKK aşısının otizm yaptığı yönündeki iddialar bu aşının güvenilirliğini en çok etkileyen spekülasyon olmakla birlikte; birçok aşının ilişkisinin olmadığını gösteren çalışma olmasına rağmen hala ailelerin aklında bu soru işareti bulunmaktadır.
- Böylelikle; geniş bir kitlenin aşığı güvenli bulmaması sonucu Kızamık Amerika'da yeniden salgınlar yapmaya başlamış ve Avrupa'da da canlanmıştır.

KKK aşısı ve OTİZM

- KKK aşısının otizme neden olabileceği ilk olarak 1998'de Lancet Tıp dergisinde Dr.Andrew Wakefield ve 12 arkadaşı tarafından hazırlanan bir rapor olarak yayınlandı.
- Mali çıkar çatışmaları ve çalışmadaki 5 çocuğun ailesi aşı üreticilerine dava açan avukatın müşterileri olduğu anlaşılınca makale geri çekildi, araştırmacı medikal lisansını kaybetti.
- Makalede 12 adet yaygın gelişim geriliği ve intestinal anomalileri olan çocuğun klinik özellikleri tanımlanmaktaydı- Dokuzunda otizm tanısı vardı.
- KKK aşısı ile vurgulanan tek bağlantı; 8 çocuktan 1inin annesinin KKK aşısı sonrası davranışlarında hızla bozulma görmesiydi.

THE LANCET

the Lancet, [Volume 351, Issue 9103](#), Pages 637 - 641, 28 February 1998
doi:10.1016/S0140-6736(97)11096-0

This article was retracted

RETRACTED: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children

by [AJ Wakefield](#) FRCS [a](#) , [SH Murch](#) MB [b](#), [A Anthony](#) MB [a](#), [J Linnell](#) PhD [a](#), [DM Casson](#) MRCP [b](#), [M Malik](#) MRCP [b](#), [M Berelowitz](#) FRCPsych [c](#), [AP Dhillon](#) MRCPsych [a](#), [MA Thomson](#) FRCP [b](#), [P Harvey](#) FRCP [d](#), [A Valentine](#) FRCP [e](#), [SE Davies](#) MRCPsych [a](#), [JA Walker-Smith](#) FRCP [a](#)

Summary

Background

We investigated a consecutive series of children with chronic enterocolitis and regressive developmental disorder.

Methods

12 children (mean age 6 years [range 3–10], 11 boys) were referred to a paediatric gastroenterology unit with a history of normal development followed by loss of acquired skills, including language, together with diarrhoea and abdominal pain. Children underwent gastroenterological, neurological, and developmental assessment and review of developmental records. Ileocolonoscopy and biopsy sampling, magnetic-resonance imaging (MRI), electroencephalography (EEG), and lumbar puncture were done under sedation. Barium follow-through radiography was done where possible. Biochemical, haematological, and immunological profiles were examined.

KKK aşısı ve OTİZM

- Makalenin yetersizliğine rağmen; bu durum medyanın ve halkın yoğun ilgisini çekti. KKK aşısı yapılma oranı düştü ve İngiltere’de kızamık hastalığı ve buna bağlı ölümler görülmeye başlandı.

KKK aşısı ve OTİZM

- Otizm; genetik komponenti olan nörogelişimsel bir durumdur ve genetik anne karnında şekillenir, 1 yaşında yani KKK aşısı uygulandıktan sonraki dönemde otizm gelişmesi mümkün değildir.
- 1998 tarihinde ilk Lancet'te yayınlanan rapor sonrası, KKK ve otizm ilişkisinin olmadığını kanıtlayan bir çok epidemiyolojik çalışma yapıldı.
- Bunlardan ilki 1999 yılında yine Lancet'te yayınlandı ve bu çalışmada 1988'de İngiltere'de KKK uygulamasının otizme neden olup olmadığı analiz edildi. Aşının uygulanmaya başlanmasından sonra otizm insidansında artış gözlenmediği görüldü.

KKK aşısı ve OTİZM

- Ulusal Sağlık ve Nüfus hizmetlerinin verileri kullanarak Danimarka'da 1991 ve 1998 tarihleri arasında doğan (500,000'in üstünde) tüm çocukların KKK aşılama yaşları, aşılama tarihleri, aşı üzerinden geçen süre ve otizm gelişimi kayıt altına alınmış ve birbiri arasında bir ilişki bulunamamış.

Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. N Engl J Med 2002;347(19):1477-1482.

- Bir ara yeni bir çalışmada KKK aşısının sadece yüksek riskli hastalarda otizm insidansını arttıracakı söylenmiş ancak kardeşi otizm spek.bozk.tanısı alan 100,000 çocukta yapılan çalışmada da sağlıklı kardeşte otizm sıklığında bir artış görülmemiş, ama yine de ihtimal normal popülasyondan daha yüksek olabileceği varsayılmış.

KKK aşısı ve OTİZM

- Başka birçok çalışma da, KKK aşısının otizm sıklığını arttırdığını kanıtlayamamıştır.
- Bu konu metaanalizlerde ve National Academy of Medicine’da yaygın olarak değerlendirilmiş.
- Yapılan çalışmalar sonucu KKK aşısının otizm yapmadığına dair güçlü kanıtlar bulunmuştur.

Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. Vaccine 2014;32:3623-3629.

MMR DOCS IN U-TURN

ANTI-MMR SCIENTISTS CHANGE THEIR MINDS

Dramatic retraction KOs autism link.

Major U-turn on triple jab risk

By Andrew Wakefield
The Lancet

**Jab scare
climbdown**

**MMR authors deny
linking autism link**

By Andrew Wakefield
The Lancet



Dr Andrew Wakefield, author of the retracted MMR study.

**Colleagues withdraw support for
doctor who sparked MMR scare**

By Andrew Wakefield
The Lancet

The controversy over the safety of the MMR vaccine has reached a new stage. Colleagues of Dr Andrew Wakefield, who sparked the MMR scare, have withdrawn their support for his study.

Dr Wakefield's study, which linked the MMR vaccine to autism, has been widely criticized. His colleagues have now withdrawn their support for his study.

**Retraction
from MMR
authors**

By Andrew Wakefield
The Lancet

**MMR research
scientists retract
link with autism**

By Andrew Wakefield
The Lancet

The controversy over the safety of the MMR vaccine has reached a new stage. Colleagues of Dr Andrew Wakefield, who sparked the MMR scare, have withdrawn their support for his study.

Dr Wakefield's study, which linked the MMR vaccine to autism, has been widely criticized. His colleagues have now withdrawn their support for his study.

The controversy over the safety of the MMR vaccine has reached a new stage. Colleagues of Dr Andrew Wakefield, who sparked the MMR scare, have withdrawn their support for his study.

MMR doctors disown Wakefield study

By Andrew Wakefield
The Lancet

The controversy over the safety of the MMR vaccine has reached a new stage. Colleagues of Dr Andrew Wakefield, who sparked the MMR scare, have withdrawn their support for his study.

TİYOMERSAL VE NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUK İLİŞKİSİ

- Tiyomersal; Civa içeren bir aşı koruyucudur.
- Civa; toprakta, havada, suda bulunan doğal bir elementir ve bazı bakteriler tarafından inorganik civa → organik civa'ya çevrilir.(metilasyon)
- Metil civa besin zincirinde balıklarda hayvanlarda ve insanlarda bulunur. Yüksek kan düzeylerinde nörotoksiktir.
- Fakat Tiyomersal etilciva içerir. Etilciva vücutta daha hızlı yıkılarak atılır ve metilciva gibi birikim göstermez. Çok dozlu aşılarla bakteri üremesini önlemek için kullanılır.
- Şuanda da tedbiren Amerika'da tiyomersal içermeyen aşılar takvimde yer almaktadır. Sadece İnfluenza aşısının çoklu doz olanlarında tiyomersal bulunmaktadır.

TİYOMERSAL VE NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUK İLİŞKİSİ

- Tiyomersalin aşı koruyucu olarak aşılardan 2003 yılında çıkarıldıktan sonra da otizm görülme sıklığı değişmemiştir.
- Danimarka'da yapılan geniş bir çalışmada; 1990-1996 yılları arasında Danimarka'da doğmuş çocuklar arasında; tiyomersal içeren aşı ile aşılanmış bir grup ve aynı preperatın tiyomersal içermeyen formu ile aşılanmış 2 grup karşılaştırıldığında otizm görülme sıklığının değişmediği görülmüş.

TİYOMERSAL VE NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUK İLİŞKİSİ

- Tiyomersalin aynı zamanda başka kognitif etkileri olabileceği, konuşma sorunları ve öğrenme güçlüğüne de neden olabileceği düşünülmüş.
- İngiltere’de yapılan geniş bir çalışmada ilk 6 ay içinde tiyomersal içeren aşı ile aşılanan bebekler 6-91 ay arası kognitif ve davranışsal sorunlar açısından izlenmiş. Ve tiyomersale bağlı bir ilişki bulunamamış.
- Amerika’da yapılan bir diğer çalışmada da 7-10 yaş arası; anne karnında ,neonatal dönemde ve hayatın ilk 7 ayında tiyomersale mağruz kalan çocuklar incelendiğinde; nörogelişimsel sıkıntıları arttırdığına dair kanıt bulunulmamış.
- Sonuç olarak; Tiyomersalin otizm ve diğer nörogelişimsel bozukluklara neden olmadığını gösteren kanıtlar güçlüdür.



Vaccines
save
2-3
MILLION
lives
each year

#VACCINESWORK

unicef

© UNICEF/AFGA2012-2020/Protein

AŞI VE GUILLAIN-BARRE SENDROM İLİŞKİSİ

- Aşı ve GBS ilişkisi ilk olarak 1976 tarihinde Amerika'da uygulanan domuz gribi aşılama programında tanımlanmıştır. İlişkiye göre aşı sonrası tahmini GBS görülme sıklığı 100.000'de 1'dir.
- O günden beri bu ilişki sıkı takip edilmiş, bazı mevsimlerde sıklığının 100.000 aşında 1-2 arttığı görülmüş.
- 1981-2014 yılları arasında yayınlanan bir meta-analizde herhangi bir grip aşısının 1.4 oranında GBS görülme riskini arttırdığı bulunmuş.
- Öte yandan bu çalışmalar sadece aşı sonrası 42 gün içerisinde GBS görülme sıklığını incelemiş.

AŞI VE GUILLAIN-BARRE SENDROM İLİŞKİSİ

- Sonuç olarak;
 - ✓ KKK
 - ✓ HPV
 - ✓ Konjuge meningokok
 - ✓ Polio
 - ✓ Pnömonokok
 - ✓ Suçiçeği
 - ✓ Haemophilus influenza tip B,
 - ✓ Kuduz,Tetanoz,Difteri
 - ✓ Hepatit A ve B aşıları GBS riskini arttırmamaktadır.
- Bu ilişki sadece İnfluenza aşısı ile kurulmuş, hasta olanlarda aşı olanlardan daha sık GBS görüldüğü bulunmuştur.

AŞILAR VE OTOİMMUNİTE

- Son zamanlarda insanlarda aşıların otoimmün hastalıkları arttığı yönünde de bir korku görülmektedir.
- Otoimmünite; vücudun kendi hücrelerine karşı savaşıması sonrası gelişen immün cevaptır ve bu durumu baskılayan mekanizmalar doğuştan itibaren gelişmektedir.
- Çocukluk çağı aşılarının özellikle BCG, tetanoz, boğmaca, rubella, kabakulak aşılarının tip1 DM ile ilişkisi bulunamamış.
- 2 büyük vaka-kontrol çalışmasında da Hepatit B, tetanoz ve influenza aşılarının Multipl skleroz semptomlarını arttırmadığı görülmüş.
- HPV aşısının otoimmün hastalıklar ile ilişkisi bulunmamıştır.
- Sonuç olarak; aşıların otoimmünite ilişkili kronik hastalıkları arttırıcı etkisi kanıtlanmamıştır.

HPV AŞISININ GÜVENİLİRLİĞİ

- HPV aşısının; otoimmün etyolojili yan etkileri olabileceği raporlanmış ve durum medyanın ilgisini çekmiştir. Fakat Amerika'da yapılan hassas izlemler sonrası aşının güvenli olduğu ortaya çıkmıştır.
- Danimarka ve İsveç'te yapılan otoimmün hastalıkların etyolojilerine yönelik yapılan geniş çaplı bir araştırmada; 4-valanlı HPV aşısının bayanlar arasında >696,000 dozdan fazla uygulandığı ve otoimmün hastalıklar veya nörolojik şikayetler ile ilişkilendirilemediği bulunmuştur.
- Yine Fransa'da yapılan çok geniş bir vaka-kontrol çalışmasında HPV aşılması sonrası İTP, Demiyelinizan hastalıklar, Tip1 DM, GBS, Bağ dokusu hastalıkları, Otoimmün tiroidit gibi otoimmün hastalıklarda artış görülmemiştir.

HPV AŞISININ GÜVENİLİRLİĞİ

- İsveç ve Danimarka ulusal verileri ile yapılan başka bir geniş çaplı çalışmada ise; 4 milyonun üstünde kadına ortalama 800,000 üstünde HPV4 aşısı yapılmış ve Multipl skleroz gibi demiyelinizan hastalıklarda risk artışı görülmemiştir.
- HPV aşısı ile ilişkilendirilen fakat kesinleşmemiş durumlardan bazıları ise; erken yumurtalık yetmezliği, bölgesel ağrı sendromu, postural ortostatik taşikardi sendromudur.
- Sonuç olarak; birçok çalışmadan elde edilen sonuçlara göre HPV aşısının güvenli olduğu söylenebilmektedir.

AŞILARDAKİ ALÜMİNYUM

- Alüminyum tuzları 1930 yılından beri güvenle aşılarda içinde bağışıklık yanıtı arttırıcı etki amaçlı yardımcı madde olarak kullanılmaktadır.
- Şuanda da hala Hepatit A ve B, Difteri-tetanoz içeren aşılarda Hib, Pnömonokok aşılardının içinde bulunmakta, fakat canlı virüs aşılarda içinde (örn: KKK, suçiçeği, Rotavirus aşısı) bulunmamaktadır.
- Çalışmalarda gösterilmiştir ki; alüminyum içeren aşılarda ile aşılanan çocukların kanlarındaki alüminyum düzeyi toksik düzeyin altındadır.

AŞILARDAKİ ALÜMİNYUM

- Yazıda ‘ Güçlü kanıtlara dayanan bir çalışmada; 9-13 ay aralığında alüminyum içeren aşılar ile aşılanan çocuklarda saç ve kan örneklerinde alüminyum düzeyi, aşılama öyküsü, bilişsel, dil ve motor becerileri kayıt altına alınmış. Sonucunda araştırmacılar; saç ve kan düzeyi ile, aşılanma öyküsü ve çocuğun gelişimi arasında bir korelasyon bulamamıştır ve bu çalışma alüminyumun çocukluk çağı aşılarında bulunmasının güvenilirliğini kanıtlamaktadır. ’ denmektedir.

AŞILARDAKİ ALÜMİNYUM

- Alüminyum adjuvanları ile ilgili bir diğer durum ise; makrofajik miyofasit olduğu söylenmiş, sistemik şikayetleri olan hastalardan alınan kas biyopsilerinde alüminyum tuzları bulunmuş.

Shoenfeld ve çalışma arkadaşları; bu sistemik durumu *adjuvanlar tarafından uyarılmış otoimmün otoinflamatuar sendrom* adı altında terimleştirmişler fakat bu durum kötü tanımlanmış çünkü genel, non-spesifik semptomlardan (düşkünlük, ateş, uykusuzluk vb.) oluşmaktaymış.

- Bir diğer çalışmada ise; çok miktarda alüminyum adjuvanı enjekte edilmiş allerjen spesifik immunoterapi ile subkutan aşılanan 18,000 hasta incelenmiş. Otoimmün hastalık insidansları incelendiğinde aşılananlarda risk daha düşük bulunmuş.
- Sonuç olarak; güncel veriler alüminyum adjuvanlarının güvenilirliğini desteklemektedir.

ERKEN YAŞTA ÇOK AŞI

- Günümüzde ABD’de yapılan rutin çocukluk çağı aşılama programında 14 hastalığa karşı 10 aşı mevcuttur;yaşamının ilk birkaç yılındaki çocuklar en fazla 26 aşı enjeksiyonu ve tek seferde en fazla 5 enjeksiyon olurlar.
- Bazı ebeveynler yaşamın bu kadar erken dönemlerinde yapılan aşılardan çocukların bağışıklık sisteminlerine fazla geleceğinden endişe duymaktadır.

ERKEN YAŞTA ÇOK AŞI

- Dolaşımımızda mevcut olan ve antikor üreten B hücre sayısı, yaşamın ilk birkaç yılında bebeklerin mağruz kaldığı aşılarla özgü antijenlerin sayısı ve her bir antijene tepki vermek için gereken antikor miktarları göz önüne alındığında; bebekler teorik olarak bir seferde en az 10,000 aşıya yanıt oluşturabilecek kapasiteye sahiptirler.
- 3-5 yaş aralığındaki tüm aşıları yapılmış ve hiç aşı yapılmamış çocukların aşı harici genel bir spesifik uyarana verdikleri immun yanıtları kıyaslayan bir çalışmada, çocukluk çağı aşılarının immun sistem üzerinde büyük ve uzun süreli değişimlere sebep olmadığı bulunmuştur.
- 1000'den fazla çocukta uzun dönem nöropsikiyatrik yan etkileri araştırılan bir çalışmada; bebeklik döneminde uygulanan aşılarla özgü antijenlerin sayısı ile 7-10 yaş arası olumsuz nöropsikiyatrik sonuçlar arasında korelasyon bulunamamıştır.

ERKEN YAŞTA ÇOK AŞI

- Sonuç olarak; bebeklerin immun sistemi aşılardaki antijen miktarıyla kolayca başa çıkabilme yeteneğine sahiptir ve çalışmalarda yaşamın ilk yıllarında yapılan aşı sayısının ya da enjekte edilen aşı antijenlerinin; sağlık üzerine olumsuz etkiler ortaya çıkarma riskini arttırdığını gösteren sonuçlar bulunmamıştır.

SONUÇ

- Bu özet makalede ABD’de birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcılarına en çok danışılan aşı güvenliği tartışmaları ile ilişkili en geçerli kanıtlara odaklanmış özet bilgiler bulunmaktadır. Bu makale aşı güvenliği ile alakalı kapsamlı sistematik bir derleme olmadığı için, dünyanın diğer bölgelerindeki aşı tartışmalarına ya da günümüzde tartışmalı olmayan, bilindik aşı yan etkilerine (aşı sonrası anafilaksi ya da rotavirus aşısını takiben intusepsiyon gibi..) değinmemiş.
- Buradaki içerik ve diğer aşı güvenliği endişeleriyle ilgili daha fazla ayrıntı için Philadelphia Çocuk Hastanesi Aşı Eğitim Merkezi (vaccine.chop.edu/safety-references) ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri’nin (<https://www.cdc.gov/vaccinesafety>) websiteleri verilmiş.

Vaccines do not cause autism. The debate is OVER.

REJECTED

By the medical
community

REJECTED

By the scientific
community

REJECTED

By the research
community

REJECTED



REJECTED

By the autistic
community

REJECTED

By people with
autism

This myth is busted by science.

[www.facebook.com./PCCVGN](https://www.facebook.com/PCCVGN)



TEŞEKKÜRLER