T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PEDİATRİK DİYALİZ HASTALARINDA İMMUNİZASYON ÖNERİLERİ – ÇOK MERKEZLİ TÜRKİYE VERİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ELİF KÜBRA ÖZTÜRK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. SEVCAN AZİME EZGÜ BAKKALOĞLU

ANKARA

NİSAN 2019

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PEDİATRİK DİYALİZ HASTALARINDA İMMUNİZASYON ÖNERİLERİ – ÇOK MERKEZLİ TÜRKİYE VERİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ELİF KÜBRA ÖZTÜRK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. SEVCAN AZİME EZGÜ BAKKALOĞLU

ANKARA

NİSAN 2019

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Elif Kübra ÖZTÜRK
Baba Adı	Zekeriya
Doğum Yeri/Tarihi	Ankara/ 07.02.1990
Diploma Tarihi/Diploma No	2014 / 170495
Mezun olduğu Fakülte	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	4 -Yıl
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI : Pediatrik Diyaliz Hastalarında İmmünizasyon Önerileri-Çok Merkezli Türkiye Verisi

JÜRİ KARARI : Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr.Elif Kübra ÖZTÜRK'ün "Pediatrik Diyaliz Hastalarında İmmünizasyon Önerileri-Çok Merkezli Türkiye Verisi" başlıklı tezi başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof.Dr. Aysun BİDECİ

ÜYE
Prof.Dr.Sevcan A BAKKALOĞLU EZGÜ

ÜYE
Prof.Dr.Mesiha EKİM
Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları
Çocuk Nefroloji
Ana Bilim Dalı

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER iiiv
SİMGELER VE KISALTMALAR vi
TABLOLAR DİZİNİ viii
ŞEKİLLER DİZİNİ ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER.....3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı 3
2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı ve Sınıflandırılması 3
2.3. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi.....6
2.4. Kronik Böbrek Hastalığı Nedenleri.....7
2.5. Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesini Etkileyen Faktörler 8
2.6. Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonları 9
2.7. Kronik Böbrek Hastalığı ve Enfeksiyon 11
2.8. Kronik Böbrek Hastalıkları ve İmmün Sistem.....14
2.8.1. İmmün Fonksiyon Bozukluğu 14
2.8.1.1. Lökosit Farklılaşması ve İşlevi 15
2.8.1.2. Fagositik Hücre ve Reseptör.....16
2.8.1.3. İmmunglobulinler.....16
2.9. Primer İmmünizasyon-Aşılama.....17
2.9.1. Difteri,Boğmaca,Tetanoz Aşısı 21
2.9.2. Haemophilus İnfluenzae Tip B (Hib) Aşısı.....22
2.9.3. Polio Aşıları.....23
2.9.4. Hepatit B Aşısı.....24
2.9.5. Pnömokok Aşısı.....25
2.9.6. Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı 28
2.9.7. Bacille Calmette-Guérin (BCG) Aşısı.....29
2.9.8. Hepatit A Aşısı 30
2.9.9. Suçiçeği (VZV-Varisella Zoster Virus) Aşısı.....30

2.9.10. İnfluenza Aşısı 31
2.9.11. Human Papilloma Virus (HPV) Aşısı 32
3. GEREÇ VE YÖNTEM 35
3.1. Araştırmanın Kapsamı 35
3.2. Araştırmanın tipi 35
3.3. Araştırmanın Evreni ve Veri Kaynağı 35
3.4. Araştırmayı Uygulama Şekli ve Süresi 36
3.5. Araştırma Verisinin Düzenlenmesi ve Analizi 36
3.6. Etik Kurul Onayı 36
4.BULGULAR 37
5. TARTIŞMA 49
6. SONUÇLAR 65
7. ÖZET 68
8. SUMMARY 71
9. KAYNAKLAR 71
10. EK-1 Merkez Değerlendirilmesi 88
11. ETİK KURUL ONAYI 92
12. ÖZGEÇMİŞ 93

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAP: American Academy of Pediatrics (Amerika Pediatri Akademisi)

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices (Bağışıklama Danışma Komitesi)

Anti-HBs: Hepatit b yüzey antikoru

BCG: Bacille Calmette-Guérin

BDK: Bağışıklama Danışma Kurulu

CDC: USA Centers for Disease Control and prevention

CREDIT: Kronik Böbrek Hastalığı Prevealans Çalışması

DaBT-IPV//Hib: Asellüler boğmaca difteri, tetanoz, inaktive polio ve Haemophilus influenzae tip B

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

eGFH: Estimated(tahmini) glomerüler filtrasyon hızı

GBP: Genişletilmiş Bağışıklama Programı

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

GVAP: Küresel Aşı Eylem Planı (Global Vaccine Action Plan)

HAV: Hepatit A Virüsü

HBV: Hepatit B Virüsü

HD: Hemodiyaliz

HIV: Human Immunodeficiency Virus

Hib: *Haemophilus influenzae tip B*

HPV: Human Papilloma Virus

IDSA: Infectious Diseases Society of America (Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)

İPA: İnaktif polio aşısı

K/DOQI: National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KKK: Kızamık, kızamıkçık, kabakulak

KPA: Konjüge pnömokok aşısı

NHANES: National Health and Nutrition Examination 13 Survey

OPA: Oral polio aşısı

PD: Periton diyalizi

PPD: Pürified Protein Derivative (Tüberkülin Deri Testi)

PPSV23: 23 serotip içeren pnömokokkal polisakkarit aşısı

Quantiferon: Gama interferon salınım testi

RRT: Renal replasman tedavisi

SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

TND: Türk Nefroloji Derneği

UAP: Ulusal Aşı Programı

USRDS: United States Renal Data Service

VZV: Varisella Zoster Virus(Suçiçeği)

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanı Kriterleri …….. 4
Tablo 2. K/DOQI 2012 göre KBH evreleri ……. 5
Tablo 3. Türkiye'deki SDBY nedenleri …….. 8
Tablo 4. Türkiye'deki rutin aşı programındaki aşılar ve kronik böbrek yetmezliğinde önerilen aşılar …… 34
Tablo 5. Çalışmaya katılan merkezler ve diyaliz tedavisi alan pediatrik hasta sayısı ……. 38
Tablo 6. HBV ilk ve kontrol aşı serisi ……. 42
Tablo 7. Anti-HBs titresi 10 IU/ml'nin altında aşı şema ve dozları ……... 44
Tablo 8. Diyaliz hastaları için HBV antikor titresi kontrolü …….. 44
Tablo 9. Merkezlerde KKK antikor titresi kontrolü ve aşı şeması ……. 45
Tablo 10. Merkezlerde VZV antikor titresi kontrolü ve aşı şeması …… 46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çalışmaya katılan iller …… 37
Şekil 2. Merkezlerde pediatrik diyaliz ünitesi ve özelleşmiş diyaliz hemşiresi bulunma durumu …… 39
Şekil 3. Merkezlerde aşı kartı kaydı tutan birimlerin dağılımı …… 40
Şekil 4. Aşı öncesi kan ve kan ürünü transfüzyon sorgulama durumu …… 41
Şekil 5. Yaşa göre HBV aşı şeması ……. 43
Şekil 6. Merkezlerde aşı sonrası VZV antikor bakılma durumu ve zamanı …… 47
Şekil 7. Merkezlerde pnömokok aşı uygulamaları …….. 48

PEDİATRİK DİYALİZ HASTALARINDA İMMUNİZASYON ÖNERİLERİ – ÇOK MERKEZLİ TÜRKİYE VERİSİ

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma sonucu gelişen, böbreğin sıvı-elektrolit, asit-baz dengesini ayarlama, metabolik ve endokrin fonksiyonlarını düzenleme işlevlerinde ilerleyici ve geri dönüşümsüz bozulma olarak tanımlanmaktadır (1). Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişen hastalarda hücresel ve hümoral immün sistem fonksiyonlarında çeşitli bozukluklar gelişir (2). Bu nedenle enfeksiyonlara duyarlılık artar ve enfeksiyöz komplikasyonlar sıklıkla hastaneye yatış, morbidite ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıkar. Uzun süredir diyaliz tedavisi görmekte olan hastalarda, ölümlerin % 30-36'sına enfeksiyonların neden olduğu gösterilmiştir (3) ve bu ölümlerin çoğu aşıyla korunulabilecek hastalıklardan kaynaklanır. Bu nedenle kronik böbrek hastalığı olan, diyaliz tedavisi gören ve renal transplantasyon uygulanacak hastalarda bütün rutin aşılar, rutin aşıların yanı sıra spesifik ek aşılar da yapılmalıdır. Hastaların aşıya cevabı, böbrek yetmezliğine sebep olan hastalığın tipine ve seyrine, renal hastalığın derecesine ve tedaviye bağlı olarak değişir. Düşük serokonversiyon hızı, düşük zirve antikor titreleri ve elde edilen antikor seviyelerinin hızla düşmesi diyaliz hastalarında aşılarla ilgili sık karşılaşılan sorunlardandır. Kronik böbrek hastalarında aşılamaya cevap suboptimal olduğu için yeterli korunma elde edilmesi için daha yüksek aşı dozlarına veya aşı doz sayısının artırılmasına ihtiyaç duyulabilir (4). İmmün fonksiyon bozukluğu gösteren bu hastalara aşı uygulanması ile ilgili aksaklıkların

olduğu ve aşılama oranlarının tüm dünyada istenilenin çok altında olduğu bilinmektedir (5). Son derece ciddi sonuçları olabilecek bu düşük aşılama oranlarının nedenlerinin detaylı olarak araştırılması ve önleyici çözümler üretilmesi gerekmektedir. Sağlık personelinin bu konudaki bilgi yetersizliği, özel hasta grubu olduğu için hastaya zarar verebileceği endişesi veya kronik böbrek hastalarının primer izlemindeki karmaşık tetkik/girişim süreçleri arasında aşılamanın ihmal edilmesi düşük aşılama oranlarının olası nedenleri olarak görülmektedir. Bu sorunun aşılabilmesi için ilk olarak KBH'da aşılama ile ilgili olarak sağlık personelinin bilgilendirilmesi, konuya ilişkin kuşkuların ortadan kaldırılması ve takipte aşılara yeterli özenin gösterilmesi gerekmektedir (6).

Bu çalışmanın amacı Türkiye'deki pediatrik diyaliz hastalarında rutin aşı programına uyumun ve yapılması gereken ek aşılar ile arttırılmış aşı dozlarının uygulanma durumunun incelenmesi, izlemde bakılması önerilen antikor düzeyi ölçümleri ile ilgili pratik uygulamanın gözden geçirilmesi ve sonuç olarak aşılama ile ilgili farkındalığın arttırılmasının sağlanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbreğin yapısını veya fonksiyonlarını etkileyen pek çok hastalığı içeren genel bir tanımlama olup; çocuklarda erişkinlere göre daha az görülmesine rağmen uzun dönemde çok sayıda komplikasyona yol açabilmesi nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Hastalığın erken dönemleri asemptomatik olabilir; bu yüzden tanı gecikebilmektedir. Büyümekte olan çocuklarda KBH varlığında, başta büyüme/gelişme ve kemik sağlığı olmak üzere; kardiyovasküler, endokrin, hematopoetik, gastrointestinal ve santral sinir sistemi gibi pek çok sistem etkilenmektedir. Böbrek fonksiyonlarının zamanla azalması ile spesifik belirti ve bulgular ortaya çıkar. Kronik böbrek hastalığı gelişimsel, yapısal, genetik, immünolojik, metabolik, travmatik veya enfeksiyona bağlı olarak gelişebilir; ancak hepsinin sonucunda ortak bir hasar yolağı meydana gelir ve ortaya çıkan fonksiyon bozukluğu ilerleyici olur. Bu nedenle erken tanı ve tedavi, ilerleyici böbrek fonksiyon kaybının ve buna bağlı ortaya çıkabilecek morbiditenin önlenmesi ya da geciktirilmesinde kritik rol oynar (7).

2.2. Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı ve Sınıflandırılması

Kronik böbrek hastalığı, böbrek hasarı bulgularının (patolojik, laboratuar veya görüntüleme yöntemleri ile gösterilmiş yapısal ya da fonksiyonel böbrek bozuklukları) üç ay ya da daha uzun süreyle var olması veya altta yatan hastalıktan

bağımsız olarak GFH'nın üç ay ya da daha uzun süre ile 90 ml/dk/1.73m^2'nin altına inmesi olarak tanımlanır (8) (Tablo 1).

Tablo 1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanı Kriterleri (8)

Aşağıdaki kriterlerden biri varsa 1. Glomerüler filtrasyon hızında azalma olsun ya da olmasın, böbrek hasarı bulgularının 3 ay ya da daha uzun süre var olması (yapısal ya da fonksiyonel böbrek bozukluklarının kanıtlarının olması) * böbrek biyopsisinde patolojik bulgu * kan veya idrarda tetkiklerinde bozukluk * görüntüleme yöntemlerinde bozukluk * böbrek nakli 2. Böbrek hasarı olsun ya da olmasın, altta yatan hastalıktan bağımsız olarak GFH'nın üç ay ya da daha uzun süre 90 ml/dk/1.73m^2'nin altına inmesi

Kronik böbrek hastalığı, GFH'nın düzeyine göre 2002 yılında National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) tarafından 5 evrede sınıflandırılmıştır (9) (Tablo 2). Evre V KBH, SDBY'dir ve GFH <15 ml/dk/m^2 olması ya da renal replasman tedavisine (RRT) ihtiyaç duyulması olarak tanımlanır. Daha sonra da Evre III'ün alt gruplara ayrılarak incelenmesi kabul gören yaklaşım olmuştur (10).

Tablo 2. K/DOQI 2012 göre KBH evreleri (10)

Evre	Tanımlama	GFH (ml/dk/1.73 m^2)
I	Normal veya artmış GFH ile birlikte olan böbrek hasarı	≥ 90
II	GFH'da hafif bir azalma ile birlikte olan böbrek hasarı	60-89
IIIa	GFH'da hafif-orta dereceli bir azalma	45-59
IIIb	GFH'da orta dereceli bir azalma	30-44
IV	GFH'da ciddi azalma	15-29
V	Böbrek yetmezliği	<15 (veya diyaliz)

Normal GFH değerleri genç erişkinlerde 120-130 ml/dk/1.73 m^2 iken erken çocuklukta bu değerler daha düşük olarak hesaplanmıştır. Doğumdan sonra iki yaşına kadar GFH değerleri artarak iki yaşında normal erişkin GFH değerlerine ulaşır ve bu yüzden iki yaş altı çocuklarda bu evreleme sisteminin kullanımı tartışmalıdır (8, 11). Ek olarak; önemli yapısal anomali ile doğan çocuklar üç ay süre dikkate alınmadan KBH olarak değerlendirilirler (12).

Çocuklarda tahmini GFH (eGFH) ölçümü ile ilgili sorunlar mevcut olup, önerilen çok sayıda formül olmakla birlikte bunlardan hiçbiri kesin yeterlilik taşımamaktadır. En sık kullanılan eGFH hesaplama formülü 2009 yılında Schwartz tarafından bir yaş üstü ve kreatinin klirensi 25-75 ml/dak arasında olan çocuklarda önerilen (0.413Xboy) /plazma kreatininidir (13).

2.3. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi

Çocukluk çağı KBH ve SDBY insidansı ve prevelansı konularında yeterli veri bulunmamaktadır. Erişkinde KBH prevelansı National Health and Nutrition Examination 13 Survey (NHANES) III (1999–2004) verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) %11 (18), HUNT-II (1995–97) verilerine göre Norveçte %10,2, Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Prevealans Çalışması'na (CREDIT) göre Türkiye'de %15,7 olarak bulunmuştur (14). Çalışmalardaki yöntem farklılığına rağmen rakamların birbirine yakın olduğu ve KBH'nın tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıktığı görülmektedir.

Çocuklar için KBH'nın doğal seyri hakkında kısıtlı bilgi olsa da, 1990 yılında başlamış olan, prospektif, popülasyon temelli ''ItalKid registry'' kayıtlarına göre ilk 10 yılda kaydedilen 1197 KBH hastasının %23'ünde SDBY gelişmiştir. Her 100 hasta için RRT insidansı yılda 7.3 olup, bu hastalarda 20 yaşında SDBH geliştirme riski %68 olarak saptanmıştır (15).

Ülkemizde Türk Nefroloji Derneği (TND)'nin verilerine göre 2017 yılında Türkiye'de RRT gerektiren SDBH nokta prevalansı milyon nüfus başına çocuk hastalar dahil olmak üzere 957 ve insidans 147'dir. Hemodiyaliz (HD) uygulanan 95, periton diyalizi (PD) uygulanan 203 ve transplantasyon yapılan 71 çocuk hasta rapor edilmiştir. Transplantasyon hasta sayısı Sağlık Bakanlığı verilerine göre 248 olarak saptanmıştır (16). Hasta sayılarının beklenenden çok düşük olması merkezlerden veri toplanmasının isteğe bağlı olması ve tüm hastaların bu veri tabanında yer almamasındandır.

Çocuk hastalarda başlangıç RRT seçimini hastanın yaşı, ailenin tercihi, hastanın merkeze uzaklığı, sosyal durumu, rezidüel böbrek fonksiyonu varlığı etkilemektedir; günümüzde SDBY gelişen çocuklarda başlangıç RRT olarak öncelikle PD tercih edilmekte ve teknik nedenlerden dolayı özellikle iki yaş altı çocukların yaklaşık %90'ında ve 5 yaş altı çocukların çoğunluğunda ilk RRT olarak PD seçilmektedir (17). HD etkili ve kalıcı damar yoluna ulaşım problemleri nedeniyle daha büyük çocuklarda tercih edilir ve genellikle PD sonrası başlanan RRT seçeneğidir. Böbrek nakli ise günümüzde SDBY tedavisinde en çok tercih edilmesi gereken tedavidir (18).

2.4. Kronik Böbrek Hastalığı Nedenleri

Çocukluk çağı KBH nedenleri erişkinlerden farklı olup ilk 5 yaş içinde ortaya çıkan KBH daha çok konjenital anomaliler, vezikoüreteral reflü, posterior üretral valv, üreteropelvik ya da üreterovezikal bileşke darlıkları gibi doğumsal ürolojik anomalilerden kaynaklanırken, daha sonraki yaşlarda primer glomerülonefritler ve herediter böbrek hastalıkları etiyolojide yer almaktadır. Dünya ile paralel olarak ülkemizde de 2005 yılında yayınlanan verilere göre en sık SDBY nedeni konjenital böbrek ve idrar yolu anormallikleri olup, ikinci sıklıkta primer glomerülonefritler yer almaktadır (19).

Tablo 3. Türkiye'deki SDBY nedenleri (19)

Ürolojik anormallikler/ Tübülointerstisyel hastalıklar	%28,6
Vezikoüretral reflü	%18,1
Obstrüktif üropati	%6
Nörojenik mesane	%4,5
Kronik pyelonefrit	%8,8
Tübülointerstisyel nefrit	%2,5
Primer glomerulonefrit	%22,4
Kistik renal hastalık	%6,4
Sekonder glomerulonefrit	%6,4
Kalıtsal/Metabolik Hastalık	%5,8
Vaskülit	%2,9
Renal hipoplazi/ displazi	%2,8

2.5. Kronik Böbrek Hastalığının İlerlemesini Etkileyen Faktörler

Çocuk hastalarda KBH'nın ilerlemesini etkileyen değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri mevcuttur. Veriler, doğumsal böbrek hastalıklarının kazanılmış glomerüler hastalıklara göre daha yavaş ilerlediğini göstermektedir. Prenatal ve genetik risk faktöleri değiştirilemez risk faktörleri iken hipertansiyon, obezite, dislipidemi gibi hastalığın ilerlemesini yavaşlatan risk faktörleri de bulunmaktadır (20).

2.6. Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonları

Kronik böbrek hastalığının klinik bulguları altta yatan hastalığa ya da yetmezliğin ağırlık derecesine bağlı olarak değişiklik gösterir. KBH ilk iki evresinde genellikle klinik bulgu olmayabilir; ancak süt çocukluğu döneminde, bu evrelerde büyüme ve gelişme geriliği görülebilir. Üçüncü evrede de genelde klinik bulgu görülmezken sıvı kayıplarında, araya giren enfeksiyonlarda ya da nefrotoksik ilaç kullanımı gibi durumlarda normale göre daha erken bulgular ortaya çıkabilir. Dördüncü ve beşinci evrede bulgular; böbreğin uzaklaştırması gereken çesitli toksik ürünlerin birçok organ ve sistemde birikimi nedeniyle oluşur (21). Evre IV'te GFH %30'un altında olması hastada 6-18 ay içinde RRT gerekeceğini öngörebilir (22).

Üremik komplikasyonlar, metabolik atıkların vücuttan yeterli uzaklaştırılamaması sonucu üre, kreatinin, guanidinler, metilaminler, fenoller ve poliaminler gibi çeşitli toksik metabolitlerin birikimiyle ortaya çıkar. Genelde evre IV ve V KBH'da görülür. Üremiden en çok kalp-damar, kas- iskelet ve sinir sistemleri olmakla birlikte hemen her organ ve sistem etkilenir (21).

Sıvı ve elektrolit bozuklukları; KBH'da sık görülen komplikasyonlardandır. Glomerüler filtrasyon hızındaki düşmeyle birlikte fonksiyon gören nefronlarda ve tübüllerde ekskresyon işlevi artarak solüt dengesi korunmaya çalışılmaktadır; bu sayede sıvı ve elektrolit dengesi, özellikle tübülointerstisyel hastalıklarda böbrek fonksiyonlarının %75'i kaybolunca kadar normal olarak sağlanmaktadır. Bu nedenle sıvı dengesi bozukluğu genelde ilk 3 evrede görülmez (23).

Kardiyovasküler komplikasyonlar; kronik böbrek hastalığı olan çocuklardaki mortalitenin önemli nedenlerindendir (24). Klasik ve üremi ile ilişkili kardiyovasküler risk faktörleri arasında hipertansiyon, hipervolemi ve anemi yer alır (25). Kronik böbrek hastalığı olan çocuklardaki hedef kan basıncı değerinin yaşa, cinsiyete ve boya göre 90. persentilin altında olması önerilmekte olup hastaların her muayenede kan basıncının ölçülmesi ve gerektiğinde 24 saatlik kan basıncı izleminin yapılması gerekmektedir (26). Anemi, KBH'nın en sık görülen komplikasyonlarındandır. **Eritropoietin üretim eksikliği,** üremi ile eritrositlerin ömrünün kısalması, üremi sonucu oluşan iştahsızlık ve beslenme bozukluğu sonucu demir eksikliği, diyaliz nedeniyle oluşan kan kaybı ve hemoliz, üreminin trombosit fonksiyonlarını bozması ve kanamaya yatkınlık anemi nedenleri arasındadır.

Metabolik asidoz; asit-baz dengesi bozukluğu böbreklerin yeterli hidrojen ve endojen asit yükünü ekskrete edememesinden kaynaklanır. KBH'da özellikle enfeksiyon dönemlerinde daha fazla metabolik asidoz gelişir (23).

Büyüme ve gelişme geriliği; KBH'lı çocuklarda en sık karşılaşılan komplikasyondur. Büyüme gelişme geriliği olan çocuklarda diğer KBH olan çocuklara oranla medikal ve psikolojik sorunlar daha sık görülmektedir. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda görülen büyüme geriliğinin en önemli sebebi yetersiz beslenme olmakla birlikte çok sayıda başka nedeni de bulunmaktadır (27). Büyüme geriliğinde üreminin büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü üzerine olumsuz etkisi yanı sıra, renal osteodistrofinin de rolü vardır. Beslenme bozukluğunun diyaliz hastalarında mortalite ile ilişkisinin olduğu çok yeni bir uluslararası çalışmada daha gösterilmiştir (28). **Renal osteodistrofi;** kronik böbrek hastalığının erken evrelerinden itibaren kemik "modeling ve remodeling"

bozukluklarına bağlı büyüme geriliği, kemik deformiteleri, anormal kemik histolojisi ve mineral metabolizmasının düzenlenmesinde sorunlar ile karakterize olup, kronik böbrek hastalığı kemik ve mineral bozuklukları olarak bilinen sistemik sendromun sadece bir bieşenini oluşturur. Diğer bileşenler vasküler/yumuşak doku kalsifikasyonları ile kalsiyum, fosfor, parathormon veya D vitamini metabolizması bozukluklarını kapsar (29, 30)

Metabolik ve hormonal bozukluklar; kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda insülin ve glukoz metabolizması bozukluklarının önemi giderek artmaktadır; özellikle insülin direnci sık görülmektedir (31, 32). Bu durumdan üremik toksinler sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca KBH'lı hastalarda tiroid ve adrenal hormonlar da etkilenebilir, klinik olarak adrenokortikal yetmezlik çok nadir olup tedavi gerektirmez (21).

2.7. Kronik Böbrek Hastalığı ve Enfeksiyon

İmmün sistemi etkilenmiş, enfeksiyona yatkınlığı fazla olan PD hastalarında peritonit önemli mortalite ve morbidite nedeni olup, çocuklarda katater yetersizliğine en sık yol açan komplikasyondur. Hastalarda peritonit, kateter çıkış yeri ve tünel enfeksiyonları uygun cerrahi teknik ve düzenli kateter bakımı ile engellenebilir (33). Sıklıkla etkenler koagülaz negatif Stafilokok ve *Staphylococcus aureus* olsa da *Haemophilus influenza tip B* (Hib) ve *Streptococcus pneumonia*'da peritonit etkenleri arasında yer almaktadır. Düzenli bakım ve pnömokok ve Hib aşılarıyla peritonit riski azaltılabilir (34, 35). Hemodiyaliz ise çocuk hastalarda PD göre daha az tercih edilen, bir renal replasman tedavisi olmakla birlikte, kalıcı kateterlerin kullanıma girmesiyle birlikte pekçok merkezde, özellikle adolesanlarda tercih

edilmeye başlamıştır (36). Oysa ki etkili bir HD uygulanabilmesi için en önemli faktör sağlam bir damar erişim yoludur ve en ideal damar girişim yolu arteriovenöz fistüldür. Özellikle HD hastaları olmak üzere KBH olan tüm hastalar, kan-kan ürünleri ve vücut sıvıları ile mukozal veya parenteral yolla bulaşan hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu açısından yüksek riskli gruptadırlar. İmmun sistemde genel baskılanma, mukokutanöz bariyerlerin bozulması, kontamine diyaliz ekipmanları, diyaliz personelinin enfeksiyon kurallarına uymaması HBV enfeksiyonu açısından diğer risk faktörleri arasında yer almaktayken; HBV aşılaması ve hepatit B yüzey antikor (anti-HBs) titresi kontrolü ile HBV enfeksiyonundan korunmak mümkündür.

Diyalize bağlı enfeksiyonların yanısıra KBH olan çocuklarda pulmoner enfeksiyonlar, idrar yolu enfeksiyonları, sepsis sık görülür. Toplumdaki sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında, bu hastalarda sepsiste 100-300 kat, pulmoner enfeksiyonlarda 14-16 kat artmış mortalite riski vardır. Hemodiyaliz hastalarında bildirilen pnömoni vakalarının yarısından fazlası *S. pneumonia*'ya bağlı olarak gelişmektedir. Bu yüzden KBH'da etkili ve güvenli olan pnömokok aşısı ile primer immunizasyon uygulanmayan hastaların sekonder immünizasyonu önemlidir. Kronik böbrek hastalarında influenzaya bağlı morbidite ve mortalite de yüksektir, ayrıca influenza akut allogreft reddi ile ilişkili bulunduğundan tüm KBH hastaları ile transplantasyon bekleyen hastalara yıllık influenza aşısı önerilmektedir (37).

Böbrek nakli günümüzde SDBY tedavisinde en çok tercih edilen ve hedeflenen tedavi seçeneğidir. Hastaların yaşam süresini uzatması, boy uzamasını sağlaması, hastaneye yatışı azaltması ve yaşam kalitesinin artmasını sağlaması nedeniyle HD veya PD'ne göre daha etkili bir yöntemdir (38). Enfeksiyonlar, böbrek nakli sonrası en sık hastaneye yatış ve mortalite nedenidir. Nakil sonrası ilk aylarda

teknik ve mekanik nedenlere bağlı olarak yara yeri enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu (katetere bağlı), pnömoni ve fungal enfeksiyonlara sık rastlanmakta olup, nakil sonrası hastalarda 1-6. ayda viral enfeksiyonlarla karşılaşılırken 6. aydan itibaren genel popülasyonla benzer enfeksiyonlarla karşılaşılır (39). Böbrek nakli olan hastaların fırsatçı enfeksiyonlardan korunması için trimetoprim-sülfametoksazol (Pneomocytsis carinii pnömonisi ve idrar yolu enfeksiyonu), valgansiklovir (CMV enfeksiyonu) ve flukanozol (mantar enfeksiyonları) kullanılmaktadır.

Böbrek nakli olan çocuk hastalarda enfeksiyonlardan korunmanın bir diğer yolu aşılamadır. Bu hastalar yaşam boyu immünsüpresif tedavi kullanacakları için nakil öncesi dönemde yaşlarına uygun aşılama programlarının ve KBH olan çocuklar için önerilen ek aşıların tamamlanması gerekmektedir. Nakil sonrası hastaların aldıkları yoğun immünsupresyon nedeniyle aşı cevabının diyaliz ve diyaliz öncesi dönemle karşılaştırıldığında suboptimal olması nedeniyle nakil hazırlıklarında aşı konusunda son derece titiz olunmalıdır (40). Hastalarda nakil öncesi anti-HBs, suçiçeği antikoru, kızamık, kabakulak, kızamıkçık antikorları ve eğer imkan varsa pnömokok antikor kontrolü yapılarak; sonuçlara göre aşı tekrarı yapılmalıdır. Özellikle canlı virüs aşıları nakil sonrası kontraendikasyon oluşturacağından nakil öncesi yapılması ve nakilden en az bir ay önce tamamlanması önerilmektedir. Bunun yanında, böbrek nakli öncesinde tüm hastaların viral etkenler ve tüberküloz açısından taranması gerekmektedir. Tüberküloz açısından klinik, BCG skarı ve PPD, gerekirse quantiferon ile tarama önerilmektedir.

2.8. Kronik Böbrek Hastalıkları ve İmmün Sistem

Kronik böbrek hastalığı; üremi, artmış katabolizma, kemik mineral anormallikleri, vasküler kalsifikasyon, insülin direnci ve yetersiz beslenme ile karakterize kronik bir inflamasyon sürecidir. Bu nedenle immün sistemde önemli değişiklikler yaratır (41). Bu hastalarda immun sistem etkilenmesi nedeniyle enfeksiyon ve sepsis riski artmıştır. Periton diyalizi hastalarında peritonit; HD hastalarında ise kateter ilişkili bakteriyemi sık görülen komplikasyonlardandır. Çocuklarda diyaliz modalite sonlandırılmasının en sık nedeni (transplantasyon hariç) enfeksiyonlardır. Bu nedenle enfeksiyonların tedavisi ve önlenmesi; PD hastalarında peritoneal zar fonksiyonunun korunması ve tüm pediatrik diyaliz hastalarında etkin diyalizin sürdürülebilmesi ve mortalite/morbiditenin azaltılması için son derece önemlidir (42). Bu hastalarda, rutin çocukluk çağı ve tamamlayıcı aşılar, enfeksiyondan korunmanın temel taşıdır. Kronik böbrek hastalığı çocuklara, aşı cevabındaki farklılık ve immum fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak gelişen enfeksiyonlara yatkınlıkları nedeniyle sağlıklı çocuklardaki aşı şemasının yanında tamamlayıcı aşıların da yapılması gerekmektedir

2.8.1. İmmün Fonksiyon Bozukluğu

Kronik böbrek hastalığı olan çocukların immun fonksiyonuna ilişkin bilgiler yeterli değildir. Çocuklarda peritonit ve kateter ile ilişkili enfeksiyonların görülme sıklığı erişkinlerde olduğundan daha yüksektir. Bağışıklık sisteminin immaturitesi, çocuklardaki immün disregülasyonun bir nedeni olabilir. Lökosit farklılaşması ve işlevlerindeki değişiklikler, fagositik hücre ve reseptörlerinde oluşan farklılıklar,

immünglobulin düzeyinde düşüklükler KBH olan çocuklarda görülen değişikliklerdendir (43).

2.8.1.1. Lökosit Farklılaşması ve İşlevi

Lenfopeni erişkin diyaliz hastalarında bildirilmiştir; ancak bu hastalarda B hücrelerinin, T hücrelerinin ve T hücre subgruplarının genellikle normal olduğu bulunmuştur (44). Kronik böbrek hastalığı veya SDBY olan çocukların periferik kan lenfosit sayısını, B hücrelerini, T hücrelerini, T hücresi subgruplarını ve doğal öldürücü (natural killer: NK) hücrelerinin oranlarını değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Diyaliz tedavisi alan çocuklarda hafıza B hücrelerinin sayısında azalma olduğu bildirilmiştir. Diyaliz öncesi ve diyaliz tedavisi altındaki çocukların T hücre subgruplarında değişiklikler olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda, tüm bağışıklık hücrelerinde genel bir baskılanma, yardımcı T hücreleri aktivitesinde azalma, üremi ve diyaliz nedeniyle B hücre göçünün engellenmesiyle immun fonksiyonda bozulma meydana gelir. Hücrelerdeki bu farklılaşma sekonder immun cevabın da azalmasına neden olur (45). Bu durum beklenenden düşük aşı cevabı ve enfeksiyon oranlarında artışa yol açmaktadır. KBH'da T hücrelerinin sayısı ve oranındaki değişikliklere ek olarak, T hücre aracılı immün cevap bozukluğu saptanmış, diyaliz tedavisi alan hastaların T hücrelerinde azalmış proliferasyon ve aktivasyon gösterilmiştir. Bunun nedeninin üremi nedeniyle oluşan inhibe edici faktörlerin olabileceği düşünülmektedir. Bu konu ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Literatürde KBH olan ve sağlıklı çocuklar arasında lenfosit proliferasyonunda bir farklılık gösterilmediği çalışmalar mevcutken; KBH'lı çocuklarda sitokin üretiminde,

özellikle interferon-γ' da değişikliklerin gösterildiği çalışmalar da bulunmaktadır (46, 47).

2.8.1.2. Fagositik Hücre ve Reseptör

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda kemotaksis, adezyon, göç ve fagositoz azalmış, nötrofiller ve monositlerde fonksiyon bozukluğu gösterilmiştir. SDBY'li pediatrik hastalar üzerinde yapılan çalışmada, bu hastaların inflamatuar hücrelerinde bulunan kemokin reseptöründe belirgin düzensizlik, reseptör ekspresyonunda ve reseptör cevabında azalma olduğu tespit edilmiştir.

İmmunglobulin G (IgG) reseptörü ve kompleman reseptörü, hümoral ve hücresel bağışıklık arasındaki ilişki için önemlidir ve fagositik süreci kolaylaştırır. Diyaliz öncesi KBH ve SDBY olan çocuklarda periferik kan monositleri ve nötrofiller üzerinde Fcy (gamma) RII'nin (CD32) sağlıklı çocuklara kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir.

2.8.1.3. İmmunglobulinler

Periton diyalizi yapan çocuklarda, IgG ve subgruplarının peritoneal kayıp nedeniyle düşük olduğu bilinmektedir. Ancak, çocuklarda yapılan çalışmalar diyalize başlamadan önce de immünoglobulin eksikliğinin mevcut olduğunu göstermiştir. Bu durum üremik durumun immunglobulin sentezini inhibe ettiğini düşündürmektedir. Bouth ve ark.'nın KBH olan çocukların %40'ında bir veya daha fazla IgG subgrup eksikliği olduğu saptamış ve en fazla IgG2 subgrubunun etkilendiği belirtmişlerdir. KBH olan çocuklar arasında en düşük serum Ig seviyelerine sahip olanların PD hastaları olduğu gösterilmiştir. PD ile ilişkili peritonit patogenezinde serum IgG veya

subgrup eksikliğinin rolü belirsizdir. Çocuklarda Kuizon ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada IgG ile peritonit insidansı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Başka bir çalışmada da IgG eksikliği olan çocuklarda peritonit insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak peritonit tedavisi veya önlenmesi için rutinde intravenöz immünglobulin kullanımını destekleyen net veri bulunmamakta, ancak konuyla ilgili çalışmalar devam etmektedir (48, 49).

Özet olarak, KBH'da bağışıklık fonksiyonunda birçok anormallik tanımlanmıştır. Üremik toksinlerin immün cevabın ayrı bileşenlerini farklı şekillerde etkilediği düşünülmektedir. Ek olarak, diyalizin bağışıklık fonksiyonu ve aktivasyonun etkilediği de dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, bağışıklık sistemini desteklemek için, beslenmeyi düzenlemek, inflamasyonu baskılamak, kemik mineral bozukluğunu, metabolik dengesizliği ve anemiyi gidermek gerekmektedir; ancak pediatrik diyaliz hastalarında enfeksiyon riskini en aza indirmek için en önemli strateji, rutin ve tamamlayıcı aşıların zamanında uygulanmasıdır (50).

2.9. Primer İmmünizasyon-Aşılama

Aşılama, çocuk ve erişkin sağlığını korumada ve bulaşıcı hastalıkları önlemede güvenli ve düşük maliyetli bir uygulama olup sağkalım süresini uzatır (51). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1974 yılında başlattığı Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP) ile temel olarak tüberküloz, polyomiyelit, difteri, boğmaca, tetanoz ve kızamıktan korunmayı amaçlamıştır ve bu programın yaygınlaştırılması ile tüm dünyada aşılama oranları artmıştır.

Ülkelerin aşılama hızlarının bağışıklamaya ayırdıkları parasal kaynak ve aşı politikaları ile doğru orantılı olduğu görülmüştür (52). 2010 yılındaki Küresel Aşı Eylem Planı (Global Vaccine Action Plan-GVAP)'nda; 2020 yılına gelindiğinde bağışıklamanın bütün insanlara, nerede doğduğu, nerede yaşadığından bağımsız olarak eşit bir şekilde dağıtılmış olması amaçlanmıştır. Bu çerçevede dünyanın poliomyelitten arındırılması; kızamık, kızamıkçık ve yenidoğan tetanozu hastalık yükünün ortadan kaldırılması ve aşı kapsamının genişletilmesi hedeflenmiştir. Bu hedeflere ulaşmak için ülkelere bağışıklamayı öncelikli bir sorun olarak kabul etmeleri; aşılamanın eşit biçimde dağıtılmasını sağlamaları ve güçlü bir bağışıklama için gelişmiş bir sağlık sistemi kurmaları önerilmiştir (53).

Türkiye'de Ulusal Aşı Programı (UAP)'nda bulunan aşı giderlerinin tamamı devlet tarafından karşılanmaktadır. Güncellenmiş haliyle ülkemiz UAP'da; hepatit B virüsü, hepatit A virüsü (HAV), tüberküloz, difteri, boğmaca, tetanoz, inaktif ve aktif polio virüs, Hib, 13 valanlı konjuge pnömokok, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği virüs aşıları yer almaktadır; ancak UAP'da yer almayan ancak kullanım onayı bulunan rotavirüs, humanpapilloma virüsü (HPV), inaktif influenza virüs ve meningokok aşıları kullanıma sunulmuştur. Bu aşılar hekim önerisi ve ailenin isteğiyle yapılmaktadır. Aşıların giderlerini aileler ya da varsa özel sağlık sigortası karşılamaktadır.

Aşı alanındaki gelişmelere bağlı olarak, ülkelerin ulusal bağışıklama çizelgelerini güncellemeleri ve gelişmeleri uygulamaya yansıtmaları gereksinimi doğmuştur (54). Yeni aşıların kullanıma sunulması ülkelerin sağlık harcamalarında artışa yol açsa da sağladığı yararlar göz önüne alındığında aşılama yine en ucuz

koruyucu halk sağlığı uygulamasıdır. Türkiye'de bağışıklama kararlarının düzenlenmesi ve uygulanmasından Sağlık Bakanlığı sorumlu olup düzenlemeleri yaparken çoğunluğunu akademisyenlerin oluşturduğu "Bağışıklama Danışma Kurulu" (BDK)'nun desteğini almaktadır. BDK, 1993 yılından bu yana ulusal bağışıklama politikalarının belirlenmesinde ve yürütülmesi konusunda bilimsel öneri sunmaktadır. Ülkemizde çocukluk çağı aşı uygulamaları öncelikli olarak aile hekimleri, aile hekimliği uzmanları ve çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarının sorumluluğundadır (55). Ülkelerin ulusal aşı programlarında var olan ve yeni eklenecek aşıların uygulanmasında ve izlenmesinde, hekimlerin aşı hakkındaki farkındalıkları ve aşı önerme tutumları belirleyici olmaktadır. Aşılar hakkında ailelere bilgi verilmesi aşı uygulamalarından sorumlu hekimlerin etik ve hukuksal sorumluluğudur (56). Bunun yanında, aşı kaydının tutulması da aşı oranlarının gösterilmesi için ulusal veri oluşturulmasında ve hasta takibinde önemli yer tutmaktadır. Aşı kayıtları sağlık personeli tarafından kaydedilmektedir.

Kronik böbrek hastalıklarında aşılama tüm dünyada önemle üzerinde durulan bir konu olup, bu konuya ilişkin bazı rehberler bulunmaktadır. Rehberlerde yer alan aşılama önerileri sağlıklı çocuklarınkinden farklılıklar göstermektedir. Difteri, tetanoz, boğmaca, pnömokok, Hib, poliovirüs, kızamık, kabakulak, kızamıkçık, suçiçeği, HBV, HAV, human papillomavirus (HPV), meningokok ve rotavirus aşısı Amerika Pediatri Akademisi (American Academy of Pediatrics, AAP) , ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (Centers for Disease Control and prevention,CDC) ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America, IDSA) tarafından tüm sağlıklı çocuklar için önerilmektedir. Sağlıklı çocuklara önerilen aşıların yanında, risk grubunda yer alması nedeniyle,

KBH olan çocuklarda primer konjüge aşı serisi sonrası, 23 serotip içeren polisakkarit pnömokok aşısı (PPSV23) ve grip sezonu öncesi influenza aşısı önerilmektedir. Bu hastalarda HBV aşı serisini takiben yıllık anti-HBs antikor titre kontrolleri ve transplantasyon öncesi özellikle kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği antikor titresi kontrolü yapılması önerilmektedir (57-59). Bununla birlikte, KBH dahil tüm kronik hastalıklarda aşılama oranları istenilen düzeylerin altındadır (60, 61). Amerika Birleşik Devletleri Renal Veri Sistemi (United States Renal Data System-USRDS)'nden elde edilen verilere göre 2004-2007 yılları arasında pediatrik SDBY'li olan hastaların üçte birinin influenza; %10'dan azının pnömokok yaptırdığı tespit edilmiştir (50). ABD' de yapılan başka bir çalışmada 2008-2011 yılları arasında KBH olan veya renal transplantasyon yapılan 14 yaşından küçük hastaların influenza ve pnömokok aşısı yaptırma oranları sırasıyla %30 ve %10; 15-19 yaş arasında ise bu oranların sırasıyla %43 ve %20 olduğu bildirilmiştir (61). Tüm önerilere rağmen aşılanma oranlarındaki düşüklük aşı kayıtlarıyla ilgili olabilir. Aşı kayıtlarının eksik olması nedeniyle aşı oranları olduğundan düşük görülebilir. Bu yüzden kronik böbrek hastalarının kompleks takip sürecinde aşı izlemi, merkezlerdeki sorumlu sağlık personeli, hemşireler ve ilgili birimlerin hekimleri (çocuk hekimi, pediatrik nefrolog, pediatrik enfeksiyon hastalıkları uzmanı, sağlam çocuk uzmanı) tarafından dikkatle takip edilmelidir. Hastaların aşı yapılırken kan ve kan ürünleri transfüzyon öyküsü sorgulanmalıdır. Kan ürünlerinin antikor cevabını azaltması nedeniyle, aşılar ile transfüzyon arasındaki sürenin 3-7 ay olmasına dikkat edilmelidir.

Kronik böbrek hastalığı nedeniyle aşı ile önlenebilecek hastalıklara bağlı yüksek mortalite riski bulunan hasta gruplarında aşı şemasına uyumun, ek aşı ve güçlendirici aşı dozlarının özenle takip edilmesi gereklidir (60). Hekimlerin aşı

hakkındaki tutumları ve uygulama durumlarının bilinmesi önemli olup anket çalışmaları bu konuda yardımcı olabilecek düşük maliyetli bir veri toplama yöntemidir. Çalışmamızda, Türkiye' deki pediatrik nefroloji merkezlerinde kronik böbrek hastalarının takibinde aşılama ile ilgili uygulamaları değerlendirmek için anket çalışması uygulayarak aşılarla ilgili güncel önerilerin gözden geçirilmesini sağlamak ve aşı ile ilgili farkındalığın arttırılması amaçlanmıştır.

2.9.1. Difteri,Boğmaca,Tetanoz Aşısı

Difteri, aşı öncesi dönemlerde salgınlar yapmış, ölümlere neden olmuş bir hastalık olup difteri aşısının 1923 yılında geliştirilmesi ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından sonra hastalık eradike edilme durumuna gelmişken (62), son yıllarda bazı gelişmiş ülkelerde difteri salgınlarının tekrar görülmeye başlaması bu konuyu tekrar gündeme getirmiştir. Difteri insandan insana solunum yolu ve deri lezyonlarına temas eden eşyalarla indirekt yoldan bulaşır. Difteri aşısı toksoid aşıdır. Aşı dozu 0,5 ml olup yedi yaşından büyüklerde erişkin tip difteri aşısı yapılır. Primer aşılama için en az bir ay ara ile üç doz yapılması gerekir ve üç doz aşıdan sonra serokonversiyon oranının %90'nın üzerinde olduğu bildirilmiştir. Bağışıklığın yaşam boyu devam etmesi için difteri aşısının tetanoz aşısı ile birlikte 10 yıllık aralarla rapel dozu önerilmektedir. Difteriyi geçirip iyileşenlere, hastalık bağışıklık yaratmadığı için nekahat döneminde aşı yapılmalıdır (63).

Boğmacanın kontrol altına alınabilmesi için, 7 yaşın altındaki bütün çocuklara boğmaca aşısı yapılması gerekir. Boğmaca aşısı inaktif aşı özelliğindedir (64).

Tetanoz dünyanın her yerinde görülebilir. Çevrede dışkıların bulunduğu alanlarda yaygın olarak görülmektedir. Tetanoz insandan insana bulaşmaz. Kirli toprak veya tükrükle kontamine olmuş, derin, nekrotik ve gangrene yaralar risklidir ve yarası olan kişilerin aşılanması eksikse hemen bir doz aşı yapılmalıdır. Eksik aşı sonrası aşılama birincil aşılamaya uygun tamamlanmalıdır. Tetanoz aşısı toksoid aşıdır. Aşı tek başına ya da yaş grubuna göre difteri ve boğmaca aşılarıyla birlikte yapılır. Dozu 0,5ml'dir ve intramüsküler uygulanır. İlk üç doz 2. aydan başlayıp birer ay ara ile yapıldıktan 6-12 ay sonra 15-18. ayda birinci rapel yapılıp son dozu ise 4-6 yaşta uygulanır. En az üç doz içeren birincil aşılamadan sonra bağışıklığın yaşam boyu devamı için on yılda bir tekrarlanması gerekir (65).

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda difteri, tetanoz ve boğmaca aşısı etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, aşının %88 oranında koruyucu olduğu tespit edilmiştir. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda rutin aşı programına uyularak difteri, tetanoz ve boğmaca aşılarının yapılması gerekmektedir (66).

2008 yılından itibaren Ulusal Aşı Takviminde asellüler boğmaca şeklinde difteri, tetanoz, inaktive polio ve Hib aşıları ile beşli karma (DaBT-IPV//Hib) şeklinde uygulanmaktadır. Emziren annelere, gebelere, immün supresif tedavi alanlara ve kronik böbrek hastalarına uygulanabilir (67).

2.9.2. Haemophilus İnfluenzae Tip B (Hib) Aşısı

Haemophilus influenzae tip B bakterisi her yıl üç milyon ciddi enfeksiyona neden olmakta ve olguların çoğu az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (68). Septik artrit, sellülit, pnömoni, epiglottit, peritonit, pürülan

perikardit gibi invaziv enfeksiyonlara neden olabilen Hib'de aşı ile korunma oranları yüksektir (69). Hib aşısı konjuge polisakkarit aşıdır. Tek başına, DaBT-IPV ile dörtlü karma aşı içinde ya da DaBT-IPV//Hib ile birlikte beşli karma aşı içinde bulunmaktadır. Ülkemizdeki takvimde beşli karma aşı içinde 2, 4, 6 ve 18. ayların sonunda dört doz uygulanmakta ve ilköğretim 1. sınıfta dörtlü karma aşı ile rapeli intramüsküler yoldan yapılmaktadır (70).

Kronik böbrek hastalarında Hib aşısı için rutin aşı şemasına uyulması önerilmiştir. Neu ve ark.'nın yaptığı çalışmada diyaliz yapılan pediatrik hastalarda serokonversiyon oranı %90 olarak bildirilmiştir (71). 2002 yılında yapılan pediatik diyaliz hastalarının antikor titreleri incelenmiş; 42 pediatrik diyaliz hastasında 3. dozdan iki ay sonra bakılan antikorların tüm hastalarda koruyucu düzeyde olduğu, ancak bir hastada Hib'e karşı koruyucu antikor düzeyine rağmen peritonit geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca transplantasyon öncesi ve sonrası Hib'e bağlı herhangi bir enfeksiyon ile karşılaşılmamış ve standart doz aşılama önerilmiştir (72).

2.9.3. Polio Aşıları

Poliovirüs, picornoviridae ailesine bağlı bir enterovirüs olup, RNA virüsüdür. Sadece insanlarda konakçı olduğu bilinmektedir. Virüs fekal-oral ve solunum sekresyonlarına temasla bulaşıp vücuda oral yolla geçer, farinks ve bağırsakta çoğalmaya başlar ve poliomyelit hastalığına neden olur (73). Canlı ve inaktif formlarda olmak üzere iki tip polio aşısı vardır. Poliovirüsün üç serotipini içeren oral polio aşısı (OPV) 1963'te üretilmiş ve ülkemizde aynı yıl kullanılmaya başlamıştır. Ağızdan damla şeklinde uygulanmaktadır (74). Aşı takvimimizde 6 ve 18. ayda

olmak üzere iki doz olarak yapılmaktadır. İnaktif polio aşısı (IPV) ise subkutan veya IM yolla uygulanabilmektedir. Ulusal aşı şemamıza göre 2, 4, 6 ve 18. ayların sonunda beşli karma aşının içinde ve 1. sınıfta dörtlü karma aşı içinde rapel doz olarak yapılmaktadır (75). Ardışık IPV-OPV aşılaması, aşıya bağlı paralitik polio riskini düşürmek ve mukozal bağışıklığı arttırmak amacıyla uygulanmakta ve DSÖ tarafından 2. ayda başlatılması önerilmektedir (76). Ülkemizde de ilk iki dozda IPV karma aşı içinde, 3. ve rapel dozunda IPV ve OPV aynı gün yapılarak bağışıklık sağlanmaktadır (75). OPV, bilinen veya tahmin edilen immün yetmezlikli kişilerde (agammaglobülinemi, ciddi kombine immün yetmezlik sendromu gibi), lenfoma, lösemi, malign hastalıklar ve alkilleyici ajan, kortikosteroid, radyasyon tedavisi nedeniyle immün suprese kişilerde kontrendikedir. Bu hastalara IPV önerilir.

İmmunsupresif tedavi alan kronik böbrek hastalarına da OPV kontrendike olup; immunsupresif tedavi almıyorsa uygulanabilir. Bunun yanısıra immunsupresif tedavi alan kronik böbrek hastalarının aile bireylerine de OPV yapılmaz. Bu konuda ilgili sağlık personelinin dikkatli olması ve yakın takibi gerekmektedir (57).

2.9.4. Hepatit B Aşısı

1997 yılında DSÖ tüm dünyada rutin olarak tüm yenidoğan ve çocukların aşılanması ve aşı takvimine girmesi önermiştir (77). Hepatit B aşısı 1998 yılında ülkemizde GBP ile birlikte ulusal aşı takvimine girmiş ve rutin olarak tüm bebeklere 0, 1, 6. ay olmak üzere üç doz uygulanmaya başlamıştır (75). Aşının uygulanması intramüsküler olup tek dozunda hepatit B yüzey antijen protein miktarı çocuklar için 10 μg (pediatrik doz), erişkinler için 20 μg (erişkin doz) olup, bağışıklık oluşturması beklenir. Takvime uygun olarak üç doz aşılanmış sağlıklı çocuklarda antikor tayinine

gerek olmayıp, immün yetmezliği olan, çeşitli nedenlerle immün sistemi baskılanmış hastaların ve kronik böbrek yetmezliği olan ve özellikle diyalize giren hastalarda antikor titreleri zamanla düştüğü için, titre tayini ile antikor titresi 10mIU/Ml'nin altına indiğinde rapel doz yapılması gerekmektedir (59). Ülkemizde HBV aşı dozu ve serokonversiyon oranları ve antikor titre tayinine dair çocukluk yaş grubunda yürütülmüş çeşitli çalışmalar ve aşılama önerileri bulunmaktadır (78-80). Bu konuda son olarak Sağlık Bakanlığı Bağışıklama Bilim Kurulu'nun pediatrik kronik böbrek hastaları için 2018 yılında yayınladığı öneriler esas alınmaktadır. Buna göre pediatrik kronik böbrek hastalarında; 15 yaş ve altında 0, 1, 6. ay şeması ile üç pediatrik doz; 16-18 yaş arasında ise 0, 1, 6. ay şeması ile üç yetişkin doz (20µg) aşı uygulanması ve son dozdan 4-8 hafta sonra anti-HBs düzeyi bakılması önerilmektedir. Hastanın anti-HBs titresi 10mIU/ml'nin üstünde ise yıllık antikor kontrolüne devam edilmesi; 10mIU/ml'nin altında ise 15 yaş ve altı için 0, 1, 6. ay şeması ile üç doz pediatrik aşı; 16-18 yaş arasında ise 0, 1, 6. ay şeması ile iki yetişkin dozu olacak şekilde (40µg) üç doz aşı uygulanması tavsiye edilmektedir. Bu aşı şeması sonrası bakılan antikor titresi halen 10mIU/ml'nin altında ise hasta HBV aşısına yanıtsız kabul edilerek, hastaya riskli temaslar hakkında eğitim verilmesi, mevcut diyaliz tedavisine HBs antijeni kontrolü ile devam edilmesi önerilmektedir (59, 81, 82).

2.9.5. Pnömokok Aşısı

Streptococcus pneumoniae; insanlarda sinüzit, otit, konjonktivit, bakteriyemik pnömoni, menenjit ve bakteriyemi gibi enfeksiyonlara neden olan gram pozitif, kapsüllü, diplokok bir bakteridir. Özellikle neden olduğu pnömoni ve

menenjitler nedeniyle çocuklar, yaşlılar, asplenik, kronik böbrek yetmezliği, kanser ve primer immün yetmezliği olan hastalarda ciddi morbidite ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (59). Kapsüllerindeki polisakkaritler virülans faktörü olup, bakterinin nötrofillerin fagositozundan kaçabilmesini sağlar. Bu yüzden kapsül polisakkaritleri, üretilen aşıların içinde antijenik yapı olarak kullanılmaktadır. Konjuge ve polisakkarit olmak üzere iki tip pnömokok aşısı vardır.

Konjüge pnömokok aşısı (KPA), pnömokoklara ait antijenik kapsül polisakkaritlerinin nontoksik bakteri proteinleriyle kovalent olarak konjüge edilmesiyle elde edilir ve en önemli özelliği konjuge edilen proteinden dolayı güçlü immunojenik etki oluşturabilmeleridir. Bu proteinler, T hücre aracılı immun yanıtla hem daha iyi antikor cevabının, hem mukozal immunitenin (sekretuar IgA yapımıyla) uyarılmasının hem de immünolojik bellek hücreleri yanıtının oluşmasını sağlar. Bu nedenle daha uzun süre bağışıklık sağlar (83). KPA, değişik serotipleri içeren KPA-7, KPA-10, KPA-13 olmak üzere üç çeşittir. Bu aşıların tümü 6 hafta-5 yaş arasındaki çocuklar için onay almıştır. DSÖ 2007'de KPA-7 aşısının tüm gelişmiş ülkelerde aşı takvimine alınmasını önermiştir. Ülkemizde de Kasım 2008' de Ulusal Aşı Takvimi'ne girmiş olup, 2011 yılından itibaren KPA-7 yerine KPA-13 Ulusal Aşı Takvimi'nde kullanılmaya başlanmıştır. Primer aşılama 2, 4, 6. aylarda üç doz ve 18. ay sonunda rapel doz ile toplam dört doz olarak uygulanmaktadır. Sağlıklı çocuklarda aşının etkinliği %50-85 arasındadır (84).

Polisakkarit aşıların etki mekanizması tamamen humoral immun yanıt ile ilişkilidir. T hücrelerini uyarmadığı için kalıcı bir immun yanıt oluşturamaz. Aşılamadan 2-3 hafta sonra immun yanıt gelişir; serum antikor düzeyi koruyuculukla

doğrudan ilişkilidir. Aşı sonrasında zamanla özellikle risk gruplarında antikor düzeyinde düşme olmakta ve 5 yıl aralıklarla rapel gerekmektedir.

Pnömokok polisakkarit aşının içinde, invaziv pnömokok enfeksiyonlarına neden olan serotiplerin %90'dan fazlasını kapsayan 23 değişik serotip bulunmaktadır. Bunlar; 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F serotipleridir. Polisakkarit aşılar, T hücrelerini uyarmadığı için antikor yanıtının daha tam gelişmediği iki yaş altı çocuklarda immunitesi ve etki süresinin düşük olduğu gösterilmiştir (85). Güçlü antikor titresi sağlayarak uzun süre koruma sağlayan konjüge aşılar iki yaş altı çocuklarda önerilmektedir. Yapılan çalışmalarada KPA-13 aşısının kapsadığı serotipler için oluşan bağışıklık yanıtının en az polisakkarit aşısı kadar olduğu saptanmıştır. Hayvan deneylerinde polisakkarit pnömokok aşısı ile antikor yanıtının zamanla azalmasına rağmen, KPA-13 aşısına bağlı oluşan antikor yanıtının devam ettiği gösterilmiş, bunun da konjüge edilen taşıyıcı proteinlerin indüklenen T hücrelerinin bellek B hücre yanıtına bağlı olduğu düşünülmüştür. Antikor yanıtını tek başına polisakkarit aşı yüksek oranda sağlayamadığı için, konjuge aşıyı takiben yapılan polisakkarit aşı en yüksek antikor yanıtını oluşturmak için en uygun yöntemdir (86).

1989'dan beri nefrotik sendromlulara, 1997'den itibaren ise pnömokok enfeksiyonları için yüksek risk grubunda olan kronik böbrek hastalarına PPSV23 önerilmiştir (84). CDC önerisi ile iki yaşından önce üç doz KPA7 ile aşılanan kronik böbrek hastalarına 71 aydan önce tek doz KPA13 ile aşılama; bu aşılamadan en az 8 hafta sonra iki yaşından büyük çocuklara beş yıl aralıklarla PPSV23 ile aşı yapılması önerilmektedir. Türkiye'de KPA13'ün rutin uygulamada kullanılması ve KPA7'nin

kullanılmaması nedeniyle KPA13 aşısını rutin aşı şemasına göre tamamlayan ülkemizdeki KBH olan çocuklar için iki yaşından sonra beş yıl aralıklarla PPSV23 aşısı yapılması önerilmektedir. Bunun yanında hiç pnömokok aşısı yapılmayan KBH olan çocuklarda tek doz KPA13 aşısı yapılmakta ve hasta 2 yaşından sonra en az 8 hafta sonra 5 yıl aralıklarla PPSV23 aşısı önerilmektedir (59).

2.9.6. Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı

Kızamık, paramyxoviridae ailesine bağlı Morbillivirüs cinsinden olan kızamık virüsünün neden olduğu, çok bulaşıcı ve aşı ile önlenebilir bir hastalıktır. Kızamıkçık rubivirüs cinsinden rubella virüsünün etken olduğu çocukluk çağı döküntülü hastalıklarındandır. Kabakulak virüsü, paramyxoviridea ailesinden rubula cinsine ait parotit, epididimit gibi enfeksiyonlara yol açan çocukluk çağında sık görülen bir virüsdür (87).

Dünyada kızamık ve kızamıkçık için tek tek aşılar bulunmakla birlikte, ülkemizde tek kızamıkçık aşısı bulunmamakta ve tüm dünyada da önerildiği şekilde üçlü kızamık,kızamıkçık,kabakulak (KKK) aşısı 12. ay sonunda bir doz ve ilköğretim 1. sınıfta ikinci dozu olmak üzere toplam iki doz şeklinde olarak uygulanmaktadır (75). KKK, canlı virüs aşısı olduğundan, immunsupresyon almayan kronik böbrek hastalarında etkili ve güvenlidir, rutin aşı programındaki şekliyle uygulanması gereklidir. KBH ve diyaliz hastalarında nakil öncesi dönemde özellikle kızamık antikor titresi kontrolü yapılması; negatifse en az 4 hafta arayla iki doz aşı yapılması önerilmektedir (57).

2.9.7. Bacille Calmette-Guérin (BCG) Aşısı

BCG aşısı dünyada halen kullanılan en etkin canlı aşılardandır. Her yıl dört milyon kişiye uygulanmakta olup endemik bölgelerde rutin aşı programına dahil edilmiştir. Birçok gelişmiş ülkede tüberküloz sıklığı azaldıkça aşının kullanımı da azalmışken son yıllardaki iki önemli gelişme bu ülkelerde de sağlık uygulamalarında dikkatleri BCG aşısı üzerine çekmiştir. Birincisi tüberküloz ile enfekte Human Immunodeficiency Virus (HIV) pozitif kişiler, ikincisi dünyanın çeşitli bölgelerinde izoniazid ve rifampisine dirençli tüberküloz salgınlarının görülmesidir (88). Türkiye, Yunanistan, Litvanya, Polonya gibi ülkerlerde BCG rutin aşı programında yer almaktayken; Almanya, İspanya, İngiltere, Fransa, İtalya gibi bazı ülkelerde renal transplantasyon öncesi tüberkülin deri testi (PPD testi,Pürified Protein Derivative) veya gama interferon salınım testi (quantiferon) testi sonucuna göre BCG aşısı uygulanmaktadır (5). Doğumda veya bebeklikte aşılama tüm tüberküloz enfeksiyonlarına karşı ortalama %50, menenjite %64, dissemine tüberküloza karşı ise %78 koruma sağlamaktadır.

Bacille Calmette-Guérin'nin etkinliğini değerlendirmek oldukça zordur. Bu durum, dokunun *Myobacterium Tuberculosis*'e, dolayısıyla BCG aşısına ait intrensek, patolojik, immunolojik yanıtlarını ölçecek güvenilir laboratuvar veya serolojik belirteçlerin olmamasından kaynaklanmaktadır. Halen tüberkülin deri testi ve quantiferon testi BCG aşısının cevabını ölçmede kullanılan yöntemlerdir. PPD, kişinin tüberküloz basili ile enfekte olup olmadığını gösterir, hastalık hakkında bilgi vermez. Ülkemizde altı yaş altında BCG skarı olmayan ve PPD <5 mm olan çocuklara aşılama yapılmakta; PPD 5-10 mm arasındaysa bir hafta sonra PPD tekrarlanmakta ve <10 mm ise aşılama yapılmamaktadır. BCG skarı yok ve PPD >10

mm ise tetkik ve koruyucu tedavi için araştırma yapılmaktadır. Bağışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir. Renal transplantasyon öncesi ise klinik, radyolojik kontrolün yanında PPD ve quantiferon testi ile tüberküloz taraması rutin olarak ülkemizde uygulanmaktadır (89).

2.9.8. Hepatit A Aşısı

Hepatit A virüsü, Picornoviridae ailesine bağlı bir RNA virüsüdür. Günümüzde inaktive, canlı attenüe ve kombine olmak üzere üç tip aşısı vardır. İnaktive hepatit A aşıları; formalinle inaktive edilmiş viral kapsid antijenleri ve viral partiküllerden oluşmaktadır; immünojenik yanıtı kapsid antijenlerine göre şekillenmektedir (90). Tek doz aşı kısa dönem koruma sağlarken, günümüzde uzun dönem koruma için iki doz aşı önerilmektedir. Ülkemizde 18 ve 24. ayların sonunda olmak üzere toplam iki doz inaktive hepatit aşısı intramuskuler yoldan uygulanmaktadır (75). Bugüne kadar milyonlarca kişi HAV'ne karşı aşılanmış, buna rağmen şimdiye kadar aşı ile ilgili ciddi yan etki bildirilmemiştir.

Kronik böbrek hastalarında çalışmalar sınırlı olsa da kullanımı etkili ve güvenli olup hastalara rutin aşı takvimine uygun olarak aşılama yapılmalıdır (91).

2.9.9. Suçiçeği (VZV-Varisella Zoster Virus) Aşısı

Suçiçeği, varisella zoster virüsünün etken olduğu çocukluk çağının sık karşılaşılan döküntülü hastalıklarından biridir. Varisella aşısı, 1996 yılında ilk olarak

ABD'nde uygulanmaya başlanmış; Türkiye'de aşının takvime girmesi 2013'te gerçekleşmiştir (75).

Suçiçeği aşısı konjenital immün yetmezlikler, lösemi, lenfoma gibi hastalıklarda, immünsupresif tedavi gören kanser hastalarında, CD4<200/mm^3 olan HIV pozitif hastalarda ve hamilelerde kontrendikedir. İmmünsupresif tedavi bitiminden sonra en az üç ay varisella aşısı uygulanmamalıdır. Yüksek doz steroid (2 mg/kg/gün üstünde) alanların aşılanması tedavi bitiminden en az bir ay sonra önerilmektedir (57).

Kronik böbrek hastalığı bulunan çocuklarda aşılamaya engel bulunmayıp, aşılama sonrası bakılan VZV antikoru negatifse 13 yaş ve altında üç ay arayla iki doz, 13 yaşın üstünde ise dört hafta arayla iki doz olarak önerilmektedir. Özellikle renal transplantasyon sonrası yüksek mortalite ve morbidite nedeni olduğu için KBH'da aşılama ve antikor tiresi kontrolü önerilmektedir (92).

2.9.10. İnfluenza Aşısı

İnfluenza virusları Orthomyxoviridae ailesinde yer alan, 80-120 nm büyüklüğünde zarflı, negatif polariteli, tek zincirli ve genomları segmentli olan RNA virusları olup nükleokapsid ve matriks proteinlerindeki antijenik farklılıklarına göre A, B ve C tiplerine ayrılır. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda hastalık süresinin uzadığı, pnömoni riski ve mortalitenin arttığı gösterilmiş, tedavi ile antiviral direnç gelişebildiği ve birden fazla influenza tipiyle koinfeksiyon görülebildiği rapor edilmiştir.

İnfluenzadan korunmanın en önemli yolu aşılamadır. Hemodiyaliz hastalarında aşı ile influenza sıklığının, yoğun bakım ihtiyacının ve mortalite oranlarının düştüğü gösterilmiştir (93). ABD Bağışıklama Danışma Komitesi (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP), 2010 yılından beri influenza aşılarını, 6 aydan büyük ve kontrendikasyonu olmayan tüm böbrek hastalarına önermektedir. 9 yaş altı çocuklara en az üç hafta ara ile iki doz aşı uygulanmalıdır. DSÖ'nün öncelikli aşı önerdiği diğer gruplar, 6-59 ay arası çocuklar, yaşlılar, spesifik kronik hastalıkları olanlar ve sağlık çalışanlarıdır (59). Influenza aşıları, enfeksiyon riskini ve enfekte kişilerde hastalık ciddiyetini ve komplikasyonlarını azaltmaktadır. Çocukların yaygın şekilde aşılanması sonucu toplum immünitesi artar, aşılanmamış çocuklar ve erişkinlerde influenza virus enfeksiyonları azalır. Koruyucu antikor düzeylerinin oluşması için yeterli zamanı sağlamak amacıyla aşılama için en uygun zaman, toplumda influenza aktivitesinin başlamasından önceki dönemdir. Koruyuculuk genellikle 6-8 ay sürer. Kronik böbrek hastalığı olan altı ayın üzerindeki tüm çocuklarda inaktif influenza aşısının yıllık olarak yapılması önerilir ve bu uygulama ile koruyucu antikor titresi sağlandığı gösterilmiştir (94).

2.9.11. Human Papilloma Virus (HPV) Aşısı

Papillomaviruslar küçük, ikosahedral simetrili, zarfsız DNA viruslarıdır. Böbrek nakli yapılan immünsüpresif hastalarla yapılan bir çalışmada, HPV insidansında, genital siğillerde ve servikal skuamoz intraepitelial lezyonların görülmesinde anlamlı bir artış görülmüştür. HPV aşıları, HPV tip 16 ve 18'e karşı bağışıklık yanıtının gelişmesine yardımcı olmaktadır. Aşıların etkinliğinin en yüksek

düzeyde olması için enfeksiyonla karşılaşmadan önce aşılamanın duyarlı topluluklara yapılması önerilmektedir. Amaç, serviks salgısında antikor miktarını arttırarak, virusun vücuda girişini immunolojik yoldan engellemektir.

HPV aşısı halen 9-26 yaş arası genç kızlara yapılmaktadır. Günümüzde iki HPV aşısı FDA' den onay almıştır. Bu aşılardan biri HPV tip 6, 11, 16 ve 18'i içeren kuadrivalan HPV aşısı iken, bivalan HPV aşısı sadece tip 16 ve 18'i içermektedir. Her iki aşı da 6 ay icinde 0,5 ml üç doz intramuskuler olarak uygulanmaktadır. HPV aşısının hedef grubu çocuklar, adolesanlar, gençler olduğundan; anne-babalara aşının koruyuculuğu ve güvenirliliği ile ilgili bilgi verilmesi gerekmektedir. Uzmanlar tarafından uygulanan toplumsal eğitim ve farkındalık oluşturma ile servikal kanserin mortalite ve morbiditesinin azaltılması sağlanabilir. Bu nedenle tüm toplum gibi kronik böbrek hastalığı olan bireylere de HPV aşısı önerilmelidir (55).

Tablo 4. Türkiye'deki rutin aşı programındaki aşılar ve kronik böbrek yetmezliğinde önerilen aşılar

AŞILAR	Rutin aşı programında bulunan aşılar	Kronik böbrek yetmezliğinde önerilen aşılar
BCG	+	+ (immunsüpresyon yoksa)
Difteri, Tetanoz, Boğmaca	+	+
Hemofilus influenza	+	+
Hepatit A	+	+
Hepatit B	+	+ (yıllık anti-HBs kontrolüne göre rapel)
Human Papillomavirus	-	+
İnfluenza	-	+ (her yıl influenza sezonun başında)
KKK	+	+ (immunsüpresyon yoksa)
Pnömokok	+	+ (>2 yaş 5 yıl aralıklarla PPSV23)
Polio	+	+
VZV aşısı	+	+ (immunsüpresyon yoksa)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Kapsamı

Çalışmamız Türkiye'nin 26 farklı üniversite veya eğitim araştırma hastanesinde görev yapan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Pediatrik Nefroloji uzmanlarına uygulanan anket çalışması ile gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araştırmanın tipi

Araştırma kesitsel tanımlayıcı tipte bir araştırmadır.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Veri Kaynağı

Türkiye'nin 13 ilinde, farklı 26 merkezde görev yapmakta olan Pediatrik Nefrologlara, takip ettikleri diyaliz/KBH hastalarında aşılamaya ilişkin tutumlarını ve uyguladıkları aşı şemasını değerlendirmeye yönelik 38 soruluk bir anket yönlendirilmiştir. Anket içeriğinde uygulanan/önerilen aşılar; dozları ve uygulanma zamanları, aşı cevabını değerlendirmek için bakılan antikor titreleri, yapılan ek doz aşılar ve aşı takviminde bulunmadığı halde önerilen aşılar ilgili yaklaşımlarını değerlendiren sorular yer almıştır.

3.4. Araştırmayı Uygulama Şekli ve Süresi

Araştırma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nefroloji öğretim üyesi Prof.Dr. Azime Sevcan Bakkaloğlu Ezgü ve Arş. Gör Dr. Elif Kübra Öztürk tarafından gerçekleştirilmiştir. Anketler yüz yüze ve elektronik posta aracılığıyla uygulanmış olup; veriler Haziran 2018 ile Ekim 2018 arasında toplanmıştır.

3.5. Araştırma Verisinin Düzenlenmesi ve Analizi

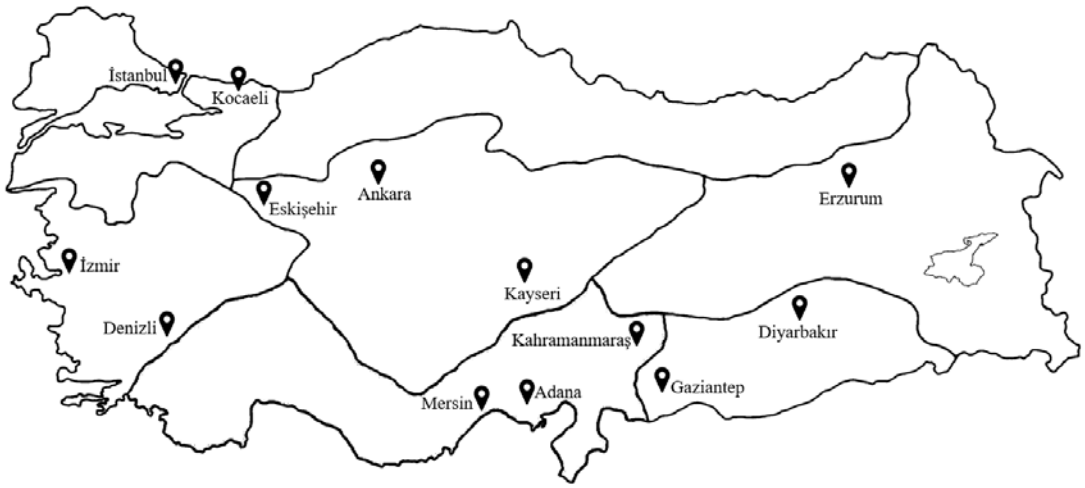
Tanımlayıcı istatistikler ortanca (min-max), sıklık dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur.

3.6. Etik Kurul Onayı

14. 01. 2019 tarihinde Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 39 karar numarası ile onay alınmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmamızda 13 ilden 26 pediatrik nefroloji merkezi çalışanı katılmış olup, Karadeniz Bölgesi hariç tüm coğrafi bölgelerden merkezler mevcuttu. Ege Bölgesinden dört merkez, Marmara Bölgesinde dokuz merkez, İç Anadolu Bölgesinden beş merkez, Doğu Anadolu Bölgesinden bir merkez, Akdeniz Bölgesinden beş merkez, Doğu Anadolu Bölgesinden bir merkez, Güneydoğu Anadolu Bölgesinden iki merkez katılmıştı.



Şekil 1. Çalışmaya katılan iller

Çalışmaya katılan 26 merkezin 15'i (%57) üniversite hastanesi, 11'i (%43) eğitim araştırma hastanesiydi. Çalışmamıza dahil olan 26 merkezden 17'sinde kronik böbrek hastalığı olan ve ek olarak periton diyalizi ve hemodiyaliz yapmakta olan hastalar takip ediliyorken, bir merkezde diyaliz hastası izlenmeyip, sadece prediyaliz KBH'lı çocuklar takip edilmekteydi. Merkezlerin 8'inde sadece periton diyalizi hastaları, bir merkezde ise sadece hemodiyaliz hastaları izlenmekteydi. Merkezlere göre diyaliz modalitesi ve hasta sayısı detayları Tablo 5'te özetlenmiştir.

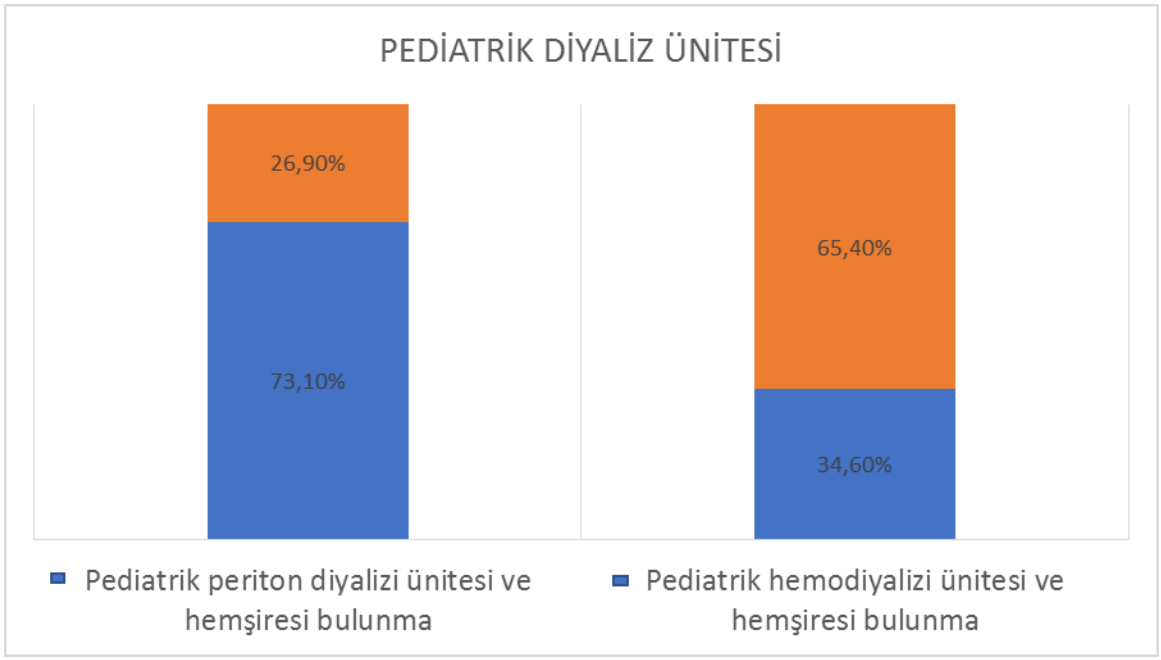
Çocukluk yaş grubundan beklendiği şekilde, toplam 417 diyaliz hastası içinde ağırlıklı olarak izlenen hastaların PD tedavisi altında olduğu görüldü (283 periton diyalizi ve 134 hemodiyaliz hastası). Merkezlerdeki ortanca periton diyaliz hasta sayısı 9 (0-42), hemodiyaliz hasta sayısı 3 (0-15) idi (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışmaya katılan merkezler ve diyaliz tedavisi alan pediatrik hasta sayısı

MERKEZ	PD HASTA SAYISI	HD HASTA SAYISI
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	16	10
Bahçeşehir Üniversitesi Medikal Park Göztepe Hastane Kompleksi	0	0
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi	0	2
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	11	12
Eskişehir Devlet Hastanesi	1	0
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	13	4
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	10	2
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	10	0
İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi	3	10
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	3	3
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	25	3
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	30	12
Başkent Üniversitesi Adana Hastanesi	7	9
Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	7	11
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	10	15
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi	3	0
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi	10	9
İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi	5	0
İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi	2	0
İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Eğitim ve Araştırma Hastanesi	3	0
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi	8	6
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	6	5
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	42	15
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	15	2
İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi	11	2
Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi	30	0
Sağlık Bakanlığı Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi	2	2

Çalışmamıza katılan merkezlerin hepsinde Çocuk Nefroloji Uzmanı bulunmaktaydı, anketler uzmanlarca doldurulduu. Merkezlerin 19'unda (%73) çocuk periton diyaliz ünitesi ve hemşiresi mevcuttu; bunlardan 12'si üniversite hastanesi 7'si eğitim araştırma hastanesiydi. Merkezlerin sadece 9'unda (%34) çocuk hemodiyaliz ünitesi ve hemşiresi bulunmaktaydı; bunların 6'sı üniversite, 3'ü eğitim araştırma hastanesiydi. Pediatrik nefroloji hemşiresi bulunan 16 (%61,5) merkez vardı (Şekil 2).

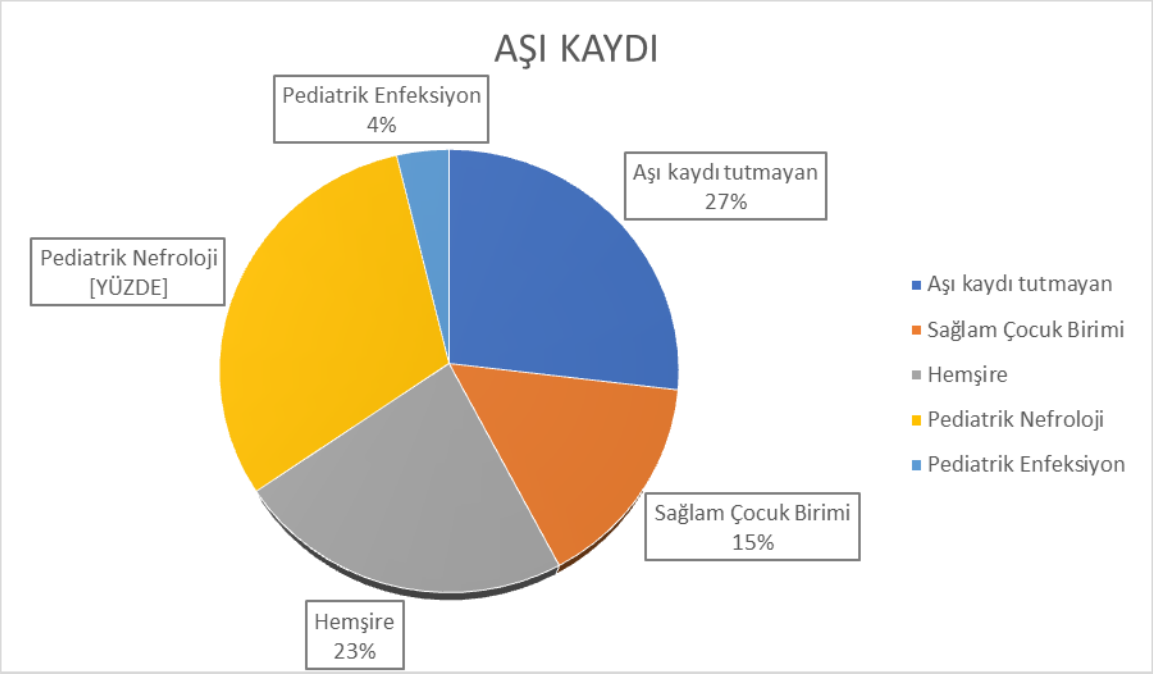
Şekil 2. Merkezlerde pediatrik diyaliz ünitesi ve özelleşmiş diyaliz hemşiresi bulunma durumu



Merkezlerin 19'unda (%73,1) aşı kartı kaydı tutulmaktaydı. Aşı kartı kaydını sekiz (%30,8) merkezde pediatrik nefrolog, altı (%23,1) merkezde hemşire, dört (%15,4) merkezde sağlam çocuk birimi, bir (%3,8) merkezde ise enfeksiyon

hastalıkları birimi tutmaktaydı. Merkezlerin yaklaşık dörtte birinde aşı kaydı tutulmamaktaydı (Şekil 3).

Şekil 3. Merkezlerde aşı kartı kaydı tutan birimlerin dağılımı



Pediatrik nefroloji hemşiresi bulundurmayan merkezlerin %40'ında aşı kaydı da tutulmadığı görüldü.

Tüm merkezler canlı aşıları takiben renal transplantasyon yapmadan önce en az 4 hafta bekleme süresine dikkat ediyordu. Buna karşın canlı aşılar ile kan ürünlerinin verilmesi arasındaki süreye daha az dikkat ediliyordu. Merkezlerin 15'i (%57,7) aşılama öncesinde kan ve kan ürünleri transfüzyonu öyküsünü sorgulamaktaydı ve bu merkezlerde yıkanmış eritrosit süspansiyonu dışında diğer kan ürünlerinin transfüzyonu ile canlı aşılar arasında 3-7 ay süre geçmesine dikkat edilmekteydi (Şekil 4)

Şekil 4. Aşı öncesi kan ve kan ürünü transfüzyon sorgulama durumu



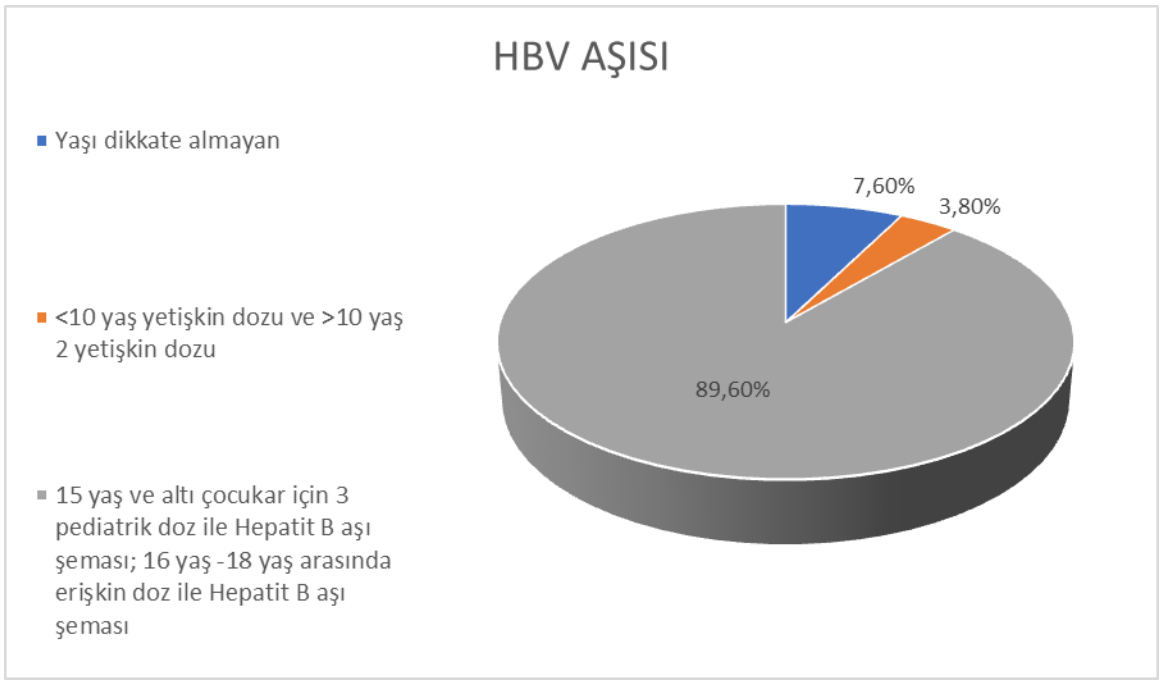
HBV aşısı tüm merkezler tarafından uygulanıyordu. Yirmi üç (%88,5) merkezde HBV aşısı için 0, 1, 6 ay, bir (%3,8) merkezde 0, 1, 12 ay, iki (%7,6) merkezde ise 0, 1, 2, 12 ay şeması uygulanmaktaydı. İlk seri HBV aşısı sonrası antikor yanıtı oluşmazsa tekrar aşılama için 0, 1, 6 ay şemasını uygulayan 16 (%61,5), tek doz uygulayan 10 (%38,5) merkez vardı (Tablo 6).

Tablo 6. HBV ilk ve kontrol aşı serisi

HBV aşısı için merkezinizde hangi aşı serisi uygulanıyor		n (%)
	0, 1, 6 ay	23 (88,5)
	0, 1, 2, 12 ay	2 (7,7)
	0, 1, 12 ay	1 (3,8)
HBV aşısı ilk seri sonrası antikor yanıtı oluşmamışsa tekrar aşılama için hangi aşı şeması kullanılıyor		n (%)
	0 1 6 aylar	16 (61,5)
	Tek doz	10 (38,5)

İki (%7,6) merkezin HBV aşılamasında yaşa dikkat etmediği, bir (%3,8) merkezde <10 yaşta yetişkin dozu ve >10 yaşta yetişkin dozunın iki katı, diğer merkezlerde 15 yaş ve altı çocuklar için 3 doz 10 μg (pediatrik dozu) ile Hepatit B aşı şeması; 16 yaş -18 yaş arasında 20 μg (yetişkin doz) Hepatit B aşı şeması aşı yapılmakta iken, aşılamada yaşı dikkate almayan iki merkezin de rapellerde 20 μg HBV ile aşılandığı görüldü (Şekil 5).

Şekil 5. Yaşa göre HBV aşı şeması



Anti-HBs titresi 10 IU/ml'nin altına düşünce ek doz yapılırken, iki (%7,6) merkezde tek doz 10 µg, iki (%7,6) merkezde tek doz 40 µg, 16 (%61,5) merkezde tek doz 20 µg ve iki merkezde (%19,2) 0, 1, 6 ay 20 µg ve tek bir (%3,8) merkezde ise 0, 1, 6 ay olarak 10 yaşından küçükse 20 µg, büyükse 40 µg ile booster doz aşı yapılmaktaydı (Tablo 7).

Tablo 7. Anti-HBs titresi 10 IU/ml'nin altında aşı şema ve dozları

Anti-HBs titresi 10 IU/ml'nin altında ek doz yapılırken aşı şeması	n (%)
Tek doz	20 (76,9)
0, 1, 6 aylar	6 (23,1)
Anti-HBs titresi 10 IU/ml'nin altında ek doz yapılırken aşı dozu	n (%)
10 µg (çocuk dozu)	2 (7,6)
20 µg (yetişkin doz)	21 (80,8)
40 µg (çift yetişkin doz)	3 (11,6)

Hemodiyaliz hastaları için anti-HBs antikor titresi kontrolü yapılmayan sadece bir merkez vardı, merkezlerin 22'sinde (%84,6) yılda bir, ikisinde 6 ayda bir ve bir merkezde de iki yılda bir anti-HBs titre kontrolü yapılmaktaydı. Periton diyaliz hastaları için anti-HBs antikor titresi kontrolü yapılmayan üç (%11,6) merkez vardı, merkezlerin 20'sinde (%76,9) yılda bir, ikisinde (%7,6) 6 ayda ve birinde (%3,8) iki yılda bir anti-HBs titre kontrolü yapılmaktaydı (Tablo 8).

Tablo 8. Diyaliz hastaları için HBV antikor titresi kontrolü

HBV aşısı için düzenli antikor titresi kontrolü		n (%)
	HD hastaları için	25 (96,2)
	PD hastaları için	23 (88,5)

Aşılama öncesinde; KKK antikor titresi kontrolü yapan 19 (%73,1) merkez vardı. KKK aşısını 15 (%57,7) merkez tek doz; 11(%42,3) merkez iki doz şeklinde uyguluyordu. İki doz aşı uygulaması yapan merkezlerde ise aşı dozlarının arasında dört hafta olmasına dikkat edilmekteydi. Aşılama sonrası kızamık antikor titresi merkezlerin ortalama yarısında bakılmaktaydı, zamanlama açısından detaylar Tablo 8' de verilmiştir.

Tablo 9. Merkezlerde KKK antikor titresi kontrolü ve aşı şeması

KKK için aşılama yapıldıysa, sonrasında kızamık antikor titresi kontrolü, n (%)		14 (53,8)
Kızamık antikor titresi kontrolü zamanı		
	Aşılamadan dört hafta sonra, n (%)	4 (15,4)
	Aşılamadan sonra diyaliz süresince herhangi bir zaman, n (%)	5 (19,2)
	Renal transplantasyonun hemen öncesinde, n (%)	5 (19,2)

Antikor tayini ve taraması konusunda merkezlerin tutumlarının farklılık gösterdiği saptandı. Aşı yapılmadan önce, diyaliz veya renal transplantasyon hazırlıkları süresince 26 merkezden sadece 19'unda (%73) VZV antikor titresi kontrolü yapılmaktaydı. İki merkez antikor bakmadan çift doz ile aşılama yapmaktayken; iki merkez antikor bakmadan tek doz aşılama yapmaktaydı (Tablo 10). Üç merkezde ise VZV antikor titresi kontrolü ve aşılama takibi yapılmadığı görüldü. Merkezlerin 19'unda aşı yaparken 13 yaş üstünde üç ay arayla iki doz; 13

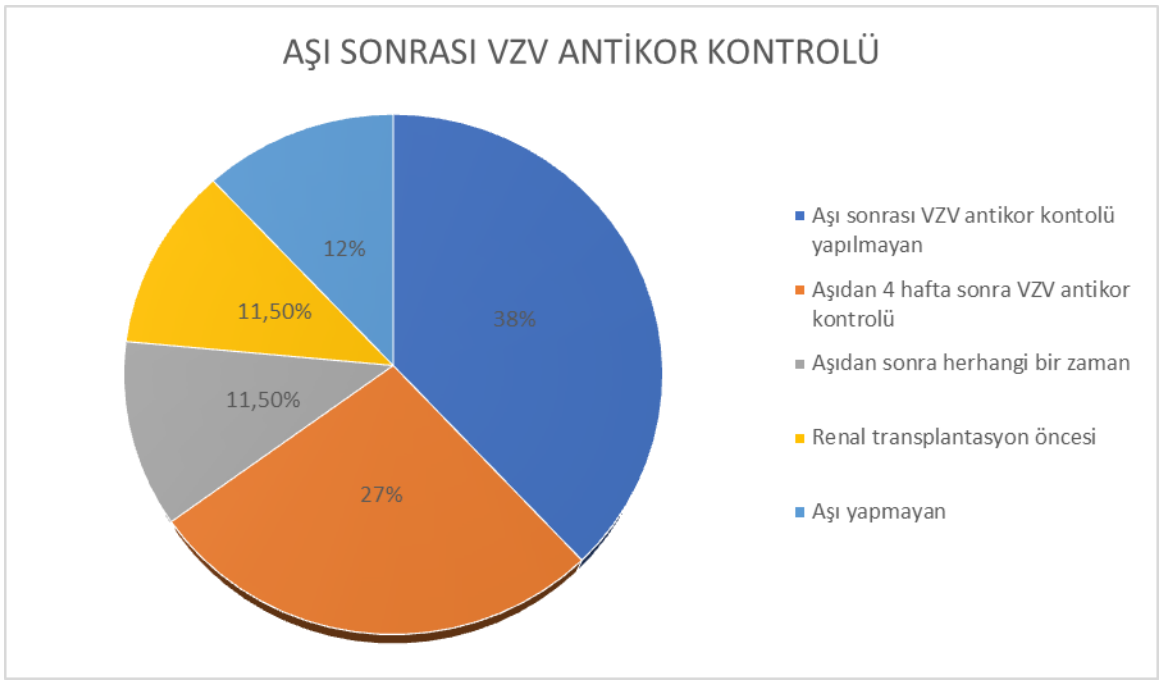
yaş altında en az dört hafta arayla iki doz şeklinde yapılırken, dört merkezde ise yaşa dikkat edilmeden aşılama yapılmaktaydı.

Tablo 10. Merkezlerde VZV antikor titresi kontrolü ve aşı şeması

Diyaliz süresince veya RTx öncesinde VZV antikor titresi kontrolü; n (%)		18 (69,2)
VZV titresi negatif ise		
	Tek doz aşı; n (%)	9 (34,6)
	2 doz aşı; n (%)	14 (53,8)
VZV için aşılama yapılacaksa yaşa göre doz aralıklarına belirlenmesi; n (%)		19 (73,1)
VZV için aşılama yapıldıysa, sonrasında su çiçeği antikor titresi kontrolü; n (%)		13 (50)

Antikor titre tayini zamanlamasına daha detaylı bakıldığında aşı yapılan merkezlerin (aşılama yapan 23 merkezin 13'ünde) yedisinde aşı yapıldıktan dört hafta sonra, üçünde aşılamadan sonra diyaliz süresince herhangi bir zamanda ve üçünde renal transplantasyonun hemen öncesinde bakılmaktaydı (Şekil 6).

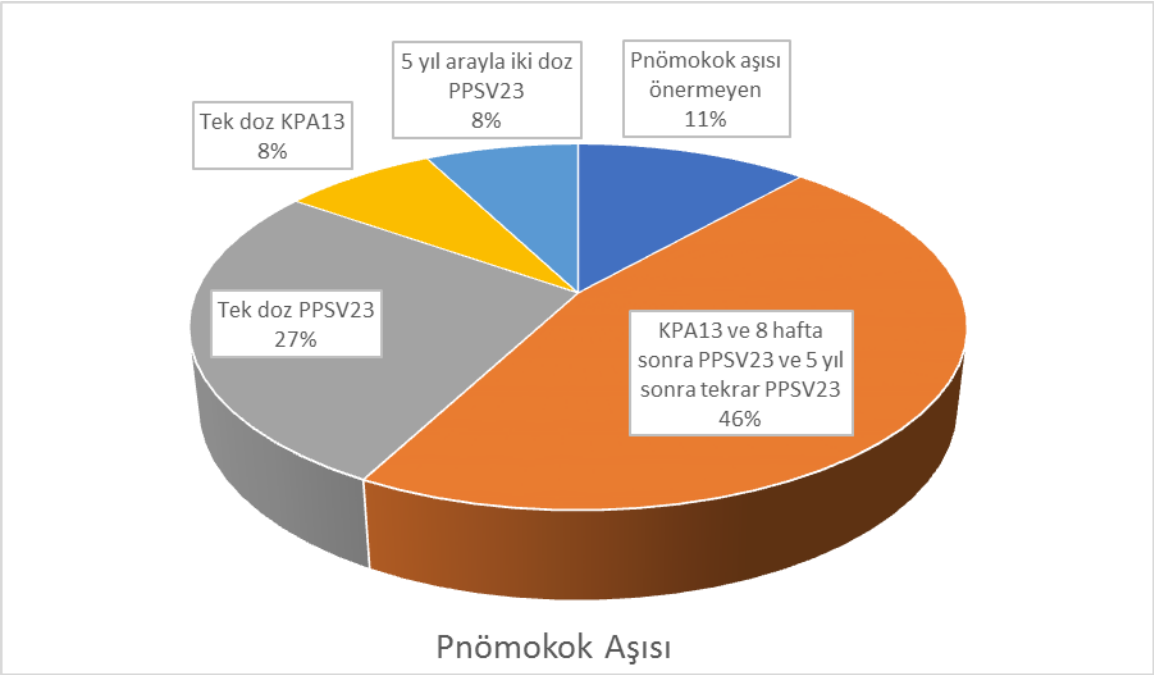
Şekil 6. Merkezlerde aşı sonrası VZV antikor bakılma durumu ve zamanı



Merkezlerin biri hariç tamamı (%96,2) HAV antikor titresi kontrolü yapmaktaydı. Merkezlerin tamamı HAV antikor negatif olup aşılama yapılacak ise 0. ve 6. ay aşı şemasını tercih ediyordu.

Hastalarına pnömokok aşısı öneren 23 (%88,4) merkez vardı. Bu merkezlerden 12'si (%46,1) KPA-13, sekiz hafta ve beş yıl sonra PPSV23; yedisi (%26,9) tek doz PPSV23, ikisi (%7,6) tek doz KPA-13; diğer ikisi ise (%7,6) beş yıl arayla iki doz PPSV23 uygulamaktaydı. Aşı önermeyen merkezlerin tamamında pediatrik nefroloji hemşiresi olmadığı görüldü (Şekil 7).

Şekil 7. Merkezlerde pnömokok aşı uygulamaları



On sekiz (%69,2) merkez inaktif influenza aşısını yıllık olarak yapmaktaydı. Aşı yapmayan merkezler değerlendirildiğinde bu merkezlerin %62,5'inde pediatrik nefroloji hemşiresi bulunmamaktaydı. İnfluenza aşısını uygularken yaşı dikkate alan 16 (%61,5) merkez vardı. Bu merkezlerde 9 yaşından daha küçüklerde bir ay ara ile iki doz aşı, 9 yaşından büyükler tek doz aşı uygulanmaktaydı

Merkezlerin üçünde BCG skar kontrolü yapılmamaktaydı. Diğer merkezlerde BCG skarı olmayanlarda PPD <5 mm ise aşılama yapıldığı; PPD 5-10 mm arasındaysa PPD'nin tekrarlandığı ve <10 mm ise aşılama yapılmadığı; BCG skarı olmayıp PPD >10 mm ise tetkik ve koruyucu tedavi için araştırma yapıldığı belirtildi.

HPV aşısı hakkında bilgi veren 4 (%15,4) merkez mevcutken, 22 (%84,6) merkez HPV aşısı hakkında bilgi vermemekteydi. HPV aşısını öneren 6 (%23,1) merkez iken 20 (%76,9) merkezde HPV aşısı önerilmemekteydi.

5. TARTIŞMA

Kronik böbrek hastalığı, diyaliz veya renal transplantasyon yapılan hastalarda enfeksiyonlar sık görülür (95). Enfeksiyonlar, mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde arttırmaktadır (2, 42, 96). İmmün sistemin etkilenmesiyle monosit makrofaj ve nötrofillerin fagositik etkileri azalır; dendritik hücre fonksiyonları bozulur (97). KBH 'da immun sistemde T hücre (özellikle CD4 (+)), monosit, makrofaj ve nötrofil fonksiyon bozukluğu, B hücrelerinin tüm serilerinde azalma meydana gelir. CD28 ve CD69 benzeri antijen reseptörleri etkilenir; buna bağlı olarakt T hücre cevabı bozulur (98, 99). Lenfopeni, timustaki apoptozisin artmasıyla T hücre üretiminin azalması sık karşılaşılan durumlardandır. T hücre sayısı azalmasıyla hücresel imünite ve B Hücrelerinin tüm serilerinin azalmasıyla hümoral immunite KBH'da etkilenmiş durumdadır (100). Nefrotik sendromda periferal ödem ve kompleman yolağındaki faktörlerin idrarla atılımında artış, idiopatik glomerüler veya otoimmun ilişkili böbrek hastalığında kullanılan immunsupresif tedaviler, kronik malnütrisyon ve üremik toksinler nedeniyle hastalar enfeksiyöz komplikasyonlara duyarlı hale gelmişlerdir (40, 101). Bunun yanında nefrotik sendromu olan ya da periton diyalizi yapan hastalarda IgG kaybı veya üretim eksikliği nedeniyle optimal aşı cevabı oluşmayabilir(49, 102). Çocukluk çağındaki enfeksiyon hastalıklarının yönetimindeki en önemli koruyucu strateji olan aşılar, KBH için büyük önem taşımakta; bu hastalarda tekrarlayan dozlara ve antikor kontrollerine gerek duyulmaktadır.

Kronik böbrek hastalarının takibi kompleks bir süreç olup; enfeksiyona yatkınlık ve aşı cevabı değerlendirilerek yakın takip edilmelidir. Aşı otoritelerinin

(CDC, ACIP ve AAP) önerileri herhangi bir kontrendikasyonu olmayan kronik böbrek hastalarına ülkelerinin rutin aşı şemasının eksiksiz uygulanması; antikor takibi ve gereken ek doz aşılar yapılması yönündedir (57, 59); ancak tüm önerilere rağmen enfeksiyöz komplikasyonlar açısından yüksek riskli grupta olan kronik böbrek hastalarında aşılama oranları düşük bulunmuştur (103). Takip süresinde sık hastane yatışları, aşıların hastalar tarafından karşılanıyor olması ve bunun yanında; hasta ve ailelerinin aşıların etkililiği ve güvenirliliği ile ilgili şüphelerinin düşük aşılama oranlarının nedeni olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle tüm sağlık personelinin aşı ile ilgili yeterli bilgiye sahip olması gerekmekte, aşı ile önlenebilir hastalıkların mortalite ve morbiditesi anlatılarak; hastaların aşıların koruyuculuğu hakkında sahip olduğu kuşkular ortadan kaldırılmalıdır (104).

Çalışmamız, 26 merkezde pediatrik nefrologlara uygulanan anketle aşı uygulamalarını değerlendirmek, kronik böbrek hastalarında aşı önerilerini gözden geçirmek ve özellikle aşı takibine dikkat çekmek amacıyla yapılmıştır. Çalışmamıza katılan merkezlerin 19'unda ayrı pediatrik periton diyalizi ünitesi ve hemşiresi mevcutken, 9'unda ayrı hemodiyaliz ünitesi ve hemşiresi mevcuttu. Pediatrik periton ve hemodiyaliz ünitesi ve hemşiresi olan merkezlerin %66'sı üniversite hastanesiydi ve bu merkezler İstanbul, Ankara ve İzmir'de bulunmaktaydı. Bu sonuçlar pediatrik diyaliz ünite ve hemşirelerinin daha çok büyükşehirlerin üniversite hastanelerinde olduğunu göstermektedir; diğer merkezlerde takip edilen hastaların ise erişkinle ortak merkezlerde veya özel hemodiyaliz merkezlerinde izlendiğini düşündürmektedir. Merkezlerin %61,5'inde pediatrik nefroloji hemşiresi bulunmaktaydı. Detaylı olarak bakıldığında çalışmamızda pnömokok aşısı önermeyen merkezlerin tamamında ve influenza aşısı önermeyen merkezlerin

%62,5'inde pediatrik nefroloji hemşiresi bulunmadığı görüldü. Çalışmamızda pediatrik nefroloji hemşiresi bulunmayan merkezlerde pnömokok ve influenza aşılarının yapılma oranlarının az olduğu bulunmuşken diğer aşılar ile net bir ilişki gösterilememiştir. İnfluenza ve PPSV23''ün rutin aşı şemasında olmayıp sadece öneri doğrultusunda yapıldığı değerlendirilecek olursa; pediatrik nefroloji hemşirelerinin hasta ve ailesi ile yakın temasta oldukları, aşı kontrolü ve takibinde de çok önemli rol alabilecekleri ve eksikliklerinin aşı takibini olumsuz etkileyebileceği düşünülmüştür (105).

Kronik böbrek hastalığı olan çocukların sistemik viral ve bakteriyel enfeksiyonlardan korunmasında tüm doktorların özellikle aile hekimlerinin, pediatristlerin ve pediatrik nefrologların en önemli görevi; etkili ve eksiksiz aşılama yapılmasını sağlamaktır. Aşılar, pediatrik nefrolog ve diğer hekimler tarafından mutlaka kayıt altına alınmalıdır. Çalışmamızda merkezlerin yedisinde (%26,9) herhangi bir aşı kaydı tutulmadığı kaydedildi. Merkezlerin sekizinde (%30,8) pediatrik nefrolog, altısında (%23,1) hemşire, %15,4'ünde sağlam çocuk birimi, birinde (%3,8) enfeksiyon hastalıkları birimi tarafından aşı kartları tutulmaktaydı. Bakkaloğlu ve ark. tarafından Avrupa'da 12 ülke ve 18 farklı merkezde yapılan çalışmada aşı kayıtlarının 13 merkezde pediatrik nefrologlar (%72,2), üç merkezde pediatrik nefrolog ve diyaliz hemşireleri, iki merkezde genel sağlık merkezleri tarafından tutulduğu gösterilmiştir (5). Ülkemizle kıyaslandığında Avrupa merkezlerinde rutin kontrolleri gerçekleştiren pediatrik nefrologların aşılama konusuna daha çok dahil olduğu (%30,8'e karşın %72,2) görülmektedir. Bunun yanında kronik böbrek hastalarının korunmasında ailedeki diğer bireylerin aşı takibinin de önemli olması nedeniyle, aile hekimleri de bu konuda gereken özeni

göstermelidir. İnfluenza sezonunda hasta ile birlikte hastanın aile bireylerinin de aşılanması, hasta immunsüpresif tedavi altında iken aile bireylerine OPV yapılmaması gibi takip gerektiren konular nedeniyle hastaların aşı kayıtları primer takibi yapan pediatrik nefrolog yanısıra aile hekimleri tarafından da yakından takip edilmeli, aşılamanın tüm hekimlerin primer görevi olduğu akıldan çıkarılmamalıdır (106).

Kronik böbrek hastalarında, antikor bulunduran kan ve kan ürünleri transfüzyonları ile canlı aşıların uygulanması arasında 3-7 ay süre olmalıdır; ürünlerin içinde bulunan antikorların aşı cevabını etkilediği bilinmektedir. Çalışmamızda merkezlerin %57,7'sinde (15) bu süreye dikkat edildiği saptanmış olup bu durum memnuniyet vericidir. Literatürde daha önce bu konuyla ilgili bir çalışma bulunmamaktadır; ancak kronik böbrek hastalarının anemiye yatkınlıkları ve kan ürünleri transfüzyon ihtiyacının sık olması nedeniyle canlı aşıların etkinliği açısından bu konu önem arz etmektedir. Az dikkat edilen bu konuda merkezlerimizin özeni, aşılama sonrası serokonversiyon oranlarının artmasında önemli bir faktör olarak benimsenmelidir. Canlı aşılar yapılmadan önce, özellikle antikor titresi kontrolü yapılmayan merkezlerde, kan ve kan ürünü transfüzyon öyküsü sorgulanması konusuna özen gösterilmelidir (107).

Çalışmamızda; tüm merkezlerde canlı aşılardan sonra renal transplantasyon için en az dört hafta beklendiği görüldü. Aşı cevabını optimal olabilmesi için hastalarda henüz diyaliz tedavisine başlanmadan gereken aşılarının yapılması ve aşı takibi konusunda dikkatli olunması gerekmektedir. Hastalara her an uygun bir renal allograft çıkabileceği de düşünülerek, eğer ek bir immmunsupresif kullanımı veya özel bir risk faktörü yoksa, canlı veya inaktif gerekli tüm aşıları KBH sürecinde veya

diyaliz tedavisi altında iken tamamlanmalıdır. Bu bağlamda, renal transplantasyon sonrası verilecek immun supresifler nedeniyle canlı aşıların yapılamayacağı konusunda merkezlerde çalışan tüm sağlık personelinin eğitilmesi ve renal transplantasyon hazırlık sürecinde antikor kontrolleri yapılması gerekmektedir (57, 72).

Hepatit B aşısı tüm bebeklere 0, 1, 6. ay şeklinde önerilmektedir. İleri evre KBH olan çocuklarda her an diyaliz gereksinimi olabileceği düşünülerek aşılanma durumları kontrol edilmelidir (59). Özellikle hemodiyaliz hastaları olmak üzere, tüm KBH ve renal transplantasyon yapılan hastalar HBV aşıları açısından dikkatle takip edilmelidir. Bu hastalarda hastalığa da bağlı olabileceği düşünülen aşıya suboptimal yanıt ve hepatit B antikor seviyelerinde hızlı düşüş gösterilmiştir (60). Bu yüzden KBH olan çocuklarda uygun aşı doz ve şemasının belirlenmesi için çalışmalar yapılmıştır. Bizim çalışmamızda 23 (%88,5) merkezde HBV aşısı için 0, 1, 6 ay, bir (%3,8) merkezde 0, 1,12 ay, iki (%7,6) merkezde ise 0, 1, 2, 12 ay şeması uygulanmaktaydı. HBV aşı etkinliği için birçok çalışma yapılmıştır (108-110). Bazı çalışmalarda düşük serokonversiyon oranları, düşük tepe antikor titreleri ve antikor seviyesinin hızlı düşüşleri nedeniyle aşılama etkinliğinin KBY'li hastalarda sağlıklı popülasyona göre düşük olduğu bulunmuştur. Bunların nedeninin yaş, cinsiyet, obezite, beslenme durumu, sigara maruziyeti ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (2, 111). Buna karşın McNulty ve ark.'nın yüksek doz aşı (40 μg) ile serokonversiyon oranları yüksek bulunmasına rağmen, üç ve daha fazla dozda uygulanan 20 μg HBV aşısı ile 40 μg arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun yanında 3 ve 4 doz 20 μg ile aşılama arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamış; antikor titresine göre aşı tekrarı önerilmiştir (112). 2002

yılında Laube ve ark.'nın yaptığı çalışmada diyaliz tedavisi alan ve böbrek transplantasyonu yapılan 62 pediatrik hastada, 10 yaşın altında 5 μg, 10 yaşın üstünde 10 μg ile 3 doz aşılamadan iki ay sonra bakılan antikor düzeylerinin %97 oranında koruyucu olduğu gösterilmiştir (72). Bizim çalışmamızda ise iki (%7,6) merkezin HBV aşılamasında yaşa dikkat etmediği, bir (%3,8) merkezde 10 yaşın altında yetişkin dozu ve 10 yaşın üstünde yetişkin dozunun iki katı, diğer merkezlerde 15 yaş ve altı çocuklar için üç doz 10 μg (pediatrik dozu) Hepatit B aşı şeması; 16 yaş -18 yaş arasında 20 μg (yetişkin doz) Hepatit B aşı şeması uygulandığı, yaşı dikkate almayan iki merkezde de rapellerde 20 μg aşı kullanıldığı görüldü. Çok merkezli bir çalışmada KBY ve renal transplantasyon yapılan 78 pediatrik hasta 20 μg HBsAg ile üç doz aşılandıktan sonra anti-HBs titresinin %91 oranında 10 mIU/ml'nin üzerinde olduğu görüldü. Aşının koruyuculuğuna zamanlama olarak bakıldığında ise diyaliz öncesi, diyaliz sırasında ve renal transplantasyon sonrasında yapılan aşılara bağlı oluşan antikor titreleri karşılaştırıldığında, diyaliz öncesi aşılanma yapılanların ortalama antikor titrelerinin daha yüksek olduğu görülmüş ve çalışma sonucunda diyaliz öncesi en az iki doz aşılama yapılması önerilmiştir (109). HBV aşılamasından 4-8 hafta sonra ve yıllık antikor titresi kontrolüne göre ek doz yapılması önerilmektedir. Çalışmamızda antikor kontrolü yapılma oranı yüksek bulunmuş olup; hemodiyaliz hastaları için merkezlerin %96,2'sinde (%84,6'sında yılda, %7,6'sında altı ayda, %3,8'inde iki yılda bir), periton diyaliz hastaları için ise merkezlerin %88,4'ünde (%76,9'u yılda, %7,6'sı 6 ayda ve %3,8'inde iki yılda bir) anti-HBs titre kontrolü yapıldığı görüldü. HBV aşılanma ve anti-HBs antikor titreleri kontolleri ile diğer aşılar ve antikor titre kontrolleri karşılaştırıldığında; HBV aşısı ile ilgili bilgilerin net olduğu, daha

dikkatle takip edildiği ve yüksek oranda aşılama yapıldığı görüldü. Bununla birlikte ülkemizde çocuk KBH ve diyaliz hastalarında serokonversiyon oranları değerlendirilerek HBV aşı dozu ile etkinliği hakkında bilgi verecek çalışmalara gereksinim vardır.

Tüm sağlıklı çocuklara 12-15 ay ve 4-6 yaş arasında iki doz olarak uygulanan KKK aşısı, immunsuprese tedavi almayan tüm KBY'li hastalara aşı otoriteleri CDC, ACIP ve AAP tarafından önerilmektedir (59, 113). Çalışmamızda aşılama öncesinde, diyaliz veya renal transplantasyon hazırlık süresince KKK antikor titresi kontrolü yapan 19 (%73) merkez vardı. Bu oran çok düşük sayılmazken; transplantasyon sonrası bu hastalıkların özellikle kızamığın yarattığı mortalite ve morbidite düşünüldüğünde tüm merkezlerde antikor titresi kontrolü yapılması gerektiği düşünülmektedir (91, 114). Kronik böbrek hastalarının KKK aşısına cevabının yeterli düzeyde olduğu bilinmektedir. ABD'de Flynn ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada KKK aşısı yapılmış dokuz pediatrik kronik böbrek hastasından sekizine renal transplantasyon uygulanmış; transplantasyon hazırlığı esnasında hastalarda %89 kızamık, %88 kabakulak, %100 kızamık antikor pozitifliği bulunmuş; %88 oranında her üçüne karşı antikor geliştiği görülmüştür (115). Laube ve ark'nın yaptığı birçok aşının serokonversiyon oranlarının değerlendirildiği çalışmada ise 62 pediatrik diyaliz hastasının KKK aşısından iki ay sonra antikor pozitifliği %100 olarak bulunmuştur (72). Bu çalışmaların aksi olarak 1992 yılında 15 ile 33 ay arasındaki 10 pediatrik diyaliz hastasında KKK aşısı sonrası serokonversiyon oranları değerlendirilmiş; %70'inde sadece kızamık, %50'sinde kabakulak, %80'inde kızamıkçık antikor pozitifliği saptanmışken, sadece %30'unda kızamık-kızamıkçık-kabakulak antikor titresi pozitifliği saptanmıştır. Bu düşük

serokonversiyon oranı çalışmadaki sınırlı hasta sayısıyla ve antikor bakılma zamanıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (116). Tüm veriler değerlendirildiğinde KKK aşısı sonrası antikor kontrolü yapmanın büyük önem arzettiği görülmektedir. Bakılan antikor negatifse KKK aşısını 15 merkez tek doz; 11 merkez iki doz şeklinde uyguluyordu. İki doz aşı uygulaması yapan merkezlerde ise aşı dozlarının arasında dört hafta olmasına dikkat edilmekteydi. Aşılama sonrası KKK antikor titresi kontrolü yapan 14 (%54) merkez vardı; dört (%15) merkez KKK antikor titresi kontrolünü aşılamadan dört hafta sonra, beş (%19) merkez aşılamadan sonra diyaliz süresince herhangi bir zamanda, beş (%19) merkez ise renal transplantasyon öncesinde yapmaktaydı. Renal transplantasyon öncesi antikor kontrolü yapmak ve IgG negatif hastaları aşılamak, transplantasyon sonrası immunsüprese olacak olan hastalar için büyük önem taşımaktadır. Hindistan'da akraba olmayan canlıdan nakil yapılarak Türkiye'ye gelen, primer renal hastalığı fokal segmental glomerulosklerozolan 14 yaşında erkek hasta, renal transplantasyonu izleyen 38. ayda immunsupresif tedavi almaktayken ateş, genel durum bozukluğu, halsizlik, öksürük ve karın ağrısı şikayetiyle başvurmuş; dört gün sonra konjonktivit, Koplik lekesi ve döküntü gelişmiş ve bakılan kızamık IgM düzeyi 1.8 IU/mL saptanarak kızamık enfeksiyonu tanısı konmuştu. Bu tablodan 20 gün sonra ateş, öksürük şikayetiyle pnömoni tedavisine başlanan hastada ilerleyici nörolojik bulgular gelişmiş ve subakut ensefalit tanısı konulduktan sonra hasta kaybedilmiştir. Hastanın kızamık aşısı yaptırdığı; ancak ek doz ve antikor kontrolü yapılmadığı öğrenilmiştir. Pediatrik diyaliz hastalarında KKK aşısına cevap iyi olmasına rağmen; transplantasyon sonrası aşının kontrendike olması ve immunsupresif hastalarda fatal enfeksiyonlara neden

olabilmesi nedeniyle transplantayon öncesi antikor titresine bakılması ve negatifse hastanın uygun şekilde aşılanması gerekmektedir (117).

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda VZV enfeksiyonu özellikle renal transplantasyon sonrası ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Furth ve ark.'nın VZV antikor titresi negatif olan 50 pediatrik kronik böbrek yetmezliği hastasında (%53 kronik böbrek hastalığı, %5 hemodiyaliz, %42 periton diyalizi) yaptıkları bir çalışmada VZV aşı etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiş, ilk dozdan altı hafta sonra ikinci doz aşı yapılmıştır. Hastaların ilk doz sonrası 6. ay ve ikinci doz sonrası 1., 2. ve 3. yıllarda serokonversiyon oranlarına bakılmıştır. Tek doz aşı sonrası altı hastada, iki doz sonrası ise sadece bir hastada antikor yanıtı görülmemiş; tek doz aşılama sonrası serokonversiyon oranı %90, ikinci doz sonrası ise %98 olarak bildirilmiştir. Sağlıklı çocuklarda VZV aşı sonrası serokonveriyon oranı %99'dur (118). Webb ve ark2nın 32 pediatrik diyaliz hastasında yaptıkları bir çalışmada VZV aşısı serokonversiyon oranı %100 olarak bildirilmiştir (119). Prediyaliz ve diyaliz tedavisi alan çocuklarda güvenli olduğu bilinen VZV aşısının pediatrik 17 SDBY ve 17 renal transplantasyon alıcısına tek doz uygulanması sonrasında serokonversiyon oranları değerlendirilmiş; 12 ve 24 ay sonra sırasıyla VZV aşısı antikor pozitifliği SDBY olan çocuklarda %76 ve %41, renal transplantasyon yapılan çocuklarda %94 ve %35 olarak bulunmuştur. Zamanla düşen antikor titrelerinin KBH'da antikor kontrolleri yapılması gerekmektedir (120). Çalışmamızda ise merkezlerin 18'inde (%69) VZV antikor titresi kontrolü yapılmaktayken; iki merkezin antikor kontrolü yapmadan tek doz, iki merkezin de antikor kontrolü yapmadan çift doz aşılama yaptığı görüldü. Üç merkezde ise VZV antikor titre kontrolü ve aşı takibi yapılmadığı görüldü. Bu konu ile ilgili çok merkezli veri içeren

çalışma bulunmazken; 13 yaşından büyük hastalarda dört hafta arayla iki doz aşılama önerilmekteyken, 13 yaşından küçüklerde ise en az altı hafta arayla iki doz aşı önerilmekte olup, çalışmamıza katılan merkezlerin %73'ünde VZV aşılamasında yaşa dikkat edilmekteydi. KBH'lı çocuklarda güvenirliği ve etkililiği yüksek olan VZV aşısından sonra antikor kontrolü yapan 13 merkezin yedisinde aşılamadan dört hafta sonra, üç merkezde aşılamadan sonra diyaliz süresince herhangi bir zaman, diğer üç merkezde ise renal transplantasyon öncesinde antikor kontrolü yapıldığı tespit edildi. Webb ve ark.'nın bir çalışmasında ise anti-VZV IgG titresine göre 3. doz aşının gerekebileceğini ve 2000 PFU-doz ile aşılanmanın yapılmasını önerilmiştir (119). Bu nedenle, tüm kronik böbrek hastalarında aşı sonrası antikor titresi kontrolü yapılmalı ve gerekirse aşı tekrarlanmalıdır.

Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından Mart 2011 ve sonrasında doğanlara 18. ve 24. ayda iki doz olarak uygulanan HAV aşısının kronik böbrek hastalarında kullanımı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır (91). Bizim çalışmamızda kronik böbrek hastalarının takibinde 26 merkezin 25'inde diyaliz süresince veya renal transplantasyon öncesinde HAV antikor titresi kontrolü yapmaktaydı ve merkezlerin tamamında HAV antikor negatif olup aşılama yapılacak ise altı ay ara ile aşı yapıldığı belirtildi. Bir çalışmada kronik böbrek hastalarında HAV etkililiği, güvenilirliği ve yan etkileri değerlendirilmiştir. 43 pediatrik hemodiyaliz hastasında yapılan bu çalışmada; aşı 30 hastaya intramuskuler, 13 hastaya subkutan olarak 0, 1 ve 6. aylarda uygulanmış, subkutan uygulanan bir hasta dışında tüm hastalarda anti-HAV antikor oluştuğu gözlenmiş, antikor titreleri yüksek ve sağlıklı çocuklardadüzeylere benzer bulunmuştur. Ayrıca hastalarda hiçbir yan etki görülmemiştir. Bu çalışma kronik böbrek hastalarında HAV aşısının etkili, iyi

tolere edilebilir ve intramuskuler uygulamanın kontrendike olduğu hastalarda subkutan yolla da uygulanabilir olduğunu göstermiştir (121). HAV aşının kronik böbrek hastalarında güvenli olduğu düşünülmekle birlikte etkililiği ve güvenilirliğini gösteren daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Antikor kontrollerinin sorgulandığı dört aşı karşılaştırıldığında anti-HBs titre kontrolü ve HAV antikor titre kontrolü yapılma oranı %96, KKK antikor titre kontrolü yapılma oranı %73 ve VZV antikor titre kontrolü yapılma oranı %69 olarak bulunmuştur. Enfeksiyonların yarattığı yüksek mortalite ve morbidite değerlendirildiğinde; antikor titre bakılma oranlarının arttırılması gerekmektedir.

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda mortalitenin ikinci sık nedeni olan enfeksiyonlar arasında üriner sitem enfeksiyonları, sepsis ve pnömoni önemli yer tutmaktadır. Pnömoni ve özellikle periton diyalizi yapan hastalarda peritonit etkeni olan pnömokok enfeksiyonlarından korunmanın en iyi yolu aşılamadır. Bizim çalışmamızda merkezlerin %88'i pnömokok aşısı önermekteydi. Bizim verilerimizin aksine ABD'de, geri ödeme şirketlerinin kayıtlarına dayalı olarak pnömokok aşılanma oranı çocuklarda %10, adölesanlarda %20 olarak bulunmuştur (61). Bu düşük aşılama oranlarının nedeninin ailelerin aşı güvenliliği ve etkililiği hakkında yeterli bilgiye sahip olmamalarının olabileceği düşünülmektedir. Ailelerin aşı sonrası renal fonksiyonlarda bozulma, hastalık reaktivasyonu ya da renal transplantasyon rejeksiyonu gelişme riskinin artacağı yönünde endişeleri bulunmaktadır. Tüm sağlık personeli ailelerin aşı hakkında bilgilendirilmesini sağlamalıdır (60). 2002 yılında Zürih Çocuk Hastanesi Çocuk Nefroloji Bölümü'nde yapılan bir çalışmada renal transplantasyon öncesi PPSV23 ile aşılanan periton diyalizi yapan ve nefrotik sendromu olan 16 pediatrik hastada serokonversiyon oranı %100 iken; sadece bir

hastanın *Streptooccus pneumoniae* karşı antikor pozitifliğine rağmen pnömokoka bağlı peritonit atağı geçirdiği görülmüş. Hastaların hiçbirinde renal transplantasyon öncesi ve sonrası aşı ile ilgili bir komplikasyona rastlanmamıştır (56). Bunun yanısıra 2008 yılında Breziya'da 24 pediatrik KBH ve 24 pediatrik diyaliz hastasında KPA-7 aşısı sonrası antikor cevabı değerlendirilmiş, WHO'nun kabul ettiği koruyucu antikor seviyesi dikkate alınarak bakıldığında hastalarda %95-100 oranında aşı cevabı olduğu görülmüştür. KBH olan hastalarda pnömokok aşısına yeterli immün yanıt oluşmakta; ancak antikor düzeyleri 6 ay ile 5 yıl içinde düşmektedir bu yüzden aralıklı aşılanma gerekmektedir (122). Güven ve ark. tarafından Akdeniz Üniversitesi'nde yaşları 3 ile 9 arasında olan dokuz nefrotik sendromlu hastada PPSV23 aşısı sonrası antikor düzeyleri değerlendirilmiş ve 36 ayın sonunda dokuz hastanın dördünde titrenin düştüğü görülmüştür (102). Bizim çalışmamızda merkezlerden yaklaşık yarısı pnömokok aşı pratiğinde KPA-13 ve ardından sekiz hafta sonra PPSV23 ve beş yıl sonra tekrar PPSV23; %27'si tek doz PPSV23, %8'i tek doz PCV13 ve yine %8'beş yıl arayla iki doz PPSV23 önerdiğini belirtmekteydi.

Risk altındaki hasta grupları için bir diğer aşıyla korunulabilir enfeksiyon influenza enfeksiyonudur. İnfluenza (grip) aşısı; yüksek riskli popülasyonlarda altı aydan büyük tüm çocuklar için yıllık olarak önerilmektedir (4, 123, 124). Çalışmamızda merkezlerin %70'e yakını inaktif influenza aşısını yıllık olarak uygulamaktaydı; 8 merkezde ise influenza aşısı önerilmemekteydi. Tüm rehberlerin önerileri ve aşının klinik pratikte kanıtlanmış etkinliğine rağmen KBY'li hastalardaki aşılanma oranı gereken düzeye ulaşmamıştır. ABD'de yapılan yeni bir çalışmada, KBH olan hastaların sadece %30-50'sine düzenli olarak grip aşısı yapıldığını ve bu oranın renal transplantasyon alıcıları arasında daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

2008-2011 yılları arasında rapor edilen USRDS verisine göre diyaliz ya da renal transplantasyon yapılan çocukların sadece üçte birine influenza aşısı yapıldığı; 15-19 yaş arası influenza aşılanma oranının daha yüksek olduğu ve hemodiyaliz hastalarının periton diyalizi ve renal transplantasyon yapılanlara göre daha yüksek oranda aşılandığı tespit edilmiştir (61). İngiltere'de yapılan bir çalışmada ise diyaliz hastalarının sadece %50' sinin ardışık iki yılda aşılandığını gösterilmiştir (125). Düşük aşılanma oranlarının nedenlerinin değerlendirildiği bir diğer çalışmada; Ağustos-Ekim 2011 ve Eylül-Ekim 2012 tarihleri arasında üçüncü basamak nefroloji kliniğinde ve diyaliz ünitesindeki 217 çocuğun %46'sının aşılanmış olduğu tespit edilmiş ve uygulanan ankette ailelerin düşük aşılanma oranına neden olarak pediatrik nefrologların ve aile hekimlerinin kendilerini bilgilendirmediklerini öne sürdükleri belirlenmiştir. Ailelerin %38'inin bilgilendirmeleri halinde aşıyı yaptıracaklarını ifade ettikleri de bu çalışmada saptanmıştır (126). Pediatrik renal transplantasyon hastalarında sağlıklı kardeşlere göre daha düşük bir serokonversiyon oranı ortaya konmasına rağmen, nakil hastaları ve kontroller arasında benzer serokonversiyon oranları gösterilen çalışmalar da vardır. Aşı yapılan hiçbir hastada influenza ile ilişkili komplikasyonlara bağlı hastane yatışı görülmeyip; aşının hastalar tarafından iyi tolere edildiği, önemli bir yan etki görülmediği bildirilmiştir (127-129). Neuhaus tarafından İsviçre Üniversitesi'nde kronik böbrek hastalarında aşılamanın %100'e yakın olduğu bildirilmiş; bu yüksek aşılanma oranının yıllık influenza aşısı yapılırken, "pediatrik nefroloji ekibi" tarafından tüm aşı programının kontrol edilmesi ve aşıların güvenilirliği ve aşı ile önlenebilir enfeksiyonlar hakkında hastalara, ailelere ve takip eden diğer hekimlere düzenli, tekrarlı bilgi verilmesi ile sağlandığı belirtilmiştir (40). Çalışmamızda influenza aşısını uygularken yaşı dikkate

alan 16 (%62) merkez vardı. Bu merkezlerde 9 yaşından daha küçüklerde bir ay ara ile iki doz aşı, 9 yaşından büyüklerde tek doz aşı şeklinde uygulanmaktaydı. Türkiye'de 2009 Ekim ve Aralık aylarında 25 pediatrik kronik böbrek hastasında (16 PD, 2 HD, 3 prediyaliz KBH, 4 renal transplantasyon) ve 18 sağlıklı kontrol çocukta influenza aşı etkinliği değerlendirilmiş, daha önce hiç aşılanmamış bu gruplarda aşıdan önce ve 21-28 gün sonra H1N1'e karşı gelişen antikorlar titreleri ölçülmüştür. Hastaların %84'ünde ve kontrol grubunun %78'inde H1N1 antikoru pozitif bulunmuştur. 16 PD hastanın 15'inde, prediyaliz ve HD hastalarının hepsinde antikor pozitifliği mevcutken; 4 renal transplantasyonlu hastanın sadece birinde antikor pozitifliği saptanmış ve çalışma boyunca yan etki tespit edilmemiştir (130). Diyaliz ve KBH grubunda influenza aşısı etkili ve güvenli olduğu halde, renal transplantasyon yapılan hastalarda daha düşük serokonversiyon oranlarının aldıkları immünsüpresif ilaçlara bağlı olabileceği ancak çalışmalarda transplantasyon hastalarının sayılarının az, yaş, cinsiyet ve transplantasyon ile aşılama arasındaki sürenin istatistiksel olarak değerlendirilmemesine bağlı olduğu düşünülmüştür. Erişkin renal transplantasyon hastalarında yapılan çalışmalarda; transplantasyonun erken dönemlerinde yoğun immünsüpresif tedavi nedeniyle antikor cevabı düşükken; transplantasyondan 61-87 ay sonra bakılan antikor cevabının daha yüksek olduğu görülmüştür (131). Renal transplantasyon yapılan hastalarda influenza aşı serokonversiyon oranlarının belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç varken; yan etkileri ihmal edilebilir bir aşı olan influenza aşısının, renal transplantasyon yapılmış hastalarla birlikte tüm KBH ve diyaliz hastalarına ve aile bireylerine her yıl grip sezonundan önce önerilmektedir

Tüberküloz, kronik böbrek hastalarında özellikle de hemodiyaliz hastalarında önemli morbidite ve mortalite nedenidir. *Mycobacterium tuberculosis*' e karşı oluşturulan immün yanıtta T lenfositler ve antijen sunan hücreler arasındaki kompleks süreç oldukça önemlidir. Kronik böbrek hastalarında monosit ve makrofajların azalmış fagositik aktivitesi ve T hücre fonksiyon bozukluğu nedeniyle tüberküloz riskinin sağlıklı popülasyona göre 7-25 kat arttığı belirlenmiştir (132). BCG aşısı ülkede uygulanan rutin aşı uygulamasına göre KBH'da da uygulanmalıdır. Kontrol için BCG skarı değerlendirilebilir. Çalışmamızda merkezlerin sadece üçünde BCG skar kontrolü yapılmıyordu. Diğer merkezlerde 6 yaş altında BCG skarı olmayan ve PPD <5 mm ise aşılama yapıldığı; PPD 5-10 mm arasındaysa PPD'nin tekrarlandığı ve <10 mm ise aşılama yapılmadığı; BCG skarı yok ve PPD >10 mm ise tetkik ve koruyucu tedavi için araştırma yapıldığı belirtildi (89).

Kronik böbrek hastaları ve renal transplantasyon yapılan hastalarda HPV ilişkili servikal kanser görülme sıklığında artış olmuştur (133); 1995-2001 yılları arasında kadın böbrek transplantasyon alıcılarında transplantasyon sonrası ikinci yılda serviks kanserinin sağlıklı popülasyona göre 6 kat fazla görüldüğü; başka bir çalışmada transplantasyon sırasında bekleyen kadınlar arasında servikal ve vulvovajinal kanserlerin sıklığının fazla olduğu tespit edilmiştir (134). Bu verilere rağmen; bizim çalışmamızda HPV aşısını öneren altı merkez HPV aşısı hakkında bilgi veren sadece dört merkez vardı. Nelson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 9-21 yaş arasındaki 57 kronik böbrek hastasında (prediyaliz, diyaliz ve böbrek transplantasyonu) kuadrivalan HPV aşı etkinliği değerlendirilmiş ve 0, 2 ve 6. ay aşı şeması kullanılarak HPV 6, 11, 16, 18 genotiplerine karşı oluşan antikorlara bakılmıştır. Üçüncü dozdan yaklaşık 20 ay sonra KBH ve diyaliz hastalarında tüm

genotiplere karşı %100 antikor oluşumu mevcutken, transplant yapılan hastaların %63'ünde HPV 6, %50'sinde HPV 11, %75'inde HPV 16, %50'sinde HPV 18 genotiplerine karşı antikorlar bulunmuştur (135). 2013 yılında ABD'de yapılan çalışmada ise 50 yetişkin transplantasyon (%60 renal transplantasyon) hastasında HPV 6, 11, 16, 18 genotiplerine karşı %63, %68, %63 ve %53 oranında serokonversiyon saptanmıştır (136). 2014'te böbrek transplantasyon alıcısı 14 adolesandan, aşı sonrası yedisinde antikor titresi pozitifliği saptanmıştır; ancak çalışmadaki altı hasta akut rejeksiyon nedeniyle çalışmayı tamamlayamamıştır (137). Kronik böbrek hastalarında HPV aşı başarısı değerlendirildiğinde artan HPV insidansıda göz önünde bulundurularak; mümkünse renal transplantasyon öncesinde aşılama yapılması önerilmektedir.

6. SONUÇLAR

KBH hastaları immün sistemlerindeki değişikliklerden dolayı enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Bu enfeksiyonların önemli bir kısmı aşı ile önlenebilir hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Kronik böbrek hastalığının kompleks takip sürecinde hasta ve hasta ailelerini aşılar ile ilgili bilgilendirmek, kuşkularını ortadan kaldırmak ve son yıllarda aşılara karşı azalan güveni yeniden tesis etmek için tüm sağlık personelinin aşılama hakkında yeterli bilgiye sahip olması gerekmektedir. Bu süreçte hekimler ile birlikte pediatrik nefroloji hemşirelerinin de etkisinin olduğu görülmüştür. Çalışmamızda pnömokok aşısı önermeyen merkezlerin tamamında ve influenza aşısı önermeyen merkezlerin %63'ünde pediatrik nefroloji hemşiresinin olmaması bu veriyi desteklemektedir. Çalışmamıza katılan pediatrik PD ve HD ünitesi ve diyaliz hemşiresi olan merkezlerin %66'sının üniversite hastanelerinde olması ve bu merkezlerin büyük çoğunlukla İstanbul, Ankara ve İzmir'de bulunması; pediatrik nefroloji/diyaliz ünitelerinin tüm yurtta yaygınlaştırılması ve ünitelerde pediatriye özel diyaliz hemşirelerinin bulunması ile aşılanma oranlarına olumlu katkı sağlayacağını düşündürmüştür. Bunun da hastalar ve aileleri ile çok yakın temasta olan diyaliz hemşireleri aracılığıyla, özellikle hastaları bilgilendirme yoluyla ve aşıların eksiksiz yapılabilmesi için gerekli olan aşı kaydının tutulması yoluyla olacağı düşünülmüştür. Çalışmamızda merkezlerin %27'sinde aşı kaydı yapılmadığı görüldü. Multidisipliner olarak izlenen pediatrik KBH hastalarının aşı kartlarının takipte önemli yer tuttuğu, sağlık personelinin yanısıra hastaların ve ailelerin de bu

kartlar üzerinden aşılarını izleyebilecekleri ve eksik aşıları konusunda ilgili merkezi uyarabilecekleri ve bunun nihai olarak aşılanma oranını arttıracağı düşünülmektedir.

Merkezlerin tamamında canlı aşılardan sonra, renal transplantasyon için en az dört hafta beklendiği görüldü. Ek olarak merkezlerin yarıdan çoğunda kan ve kan ürünleri ile canlı aşılar arasındaki 3-7 ay bekleme süresine dikkat edilmekteydi. Kan ve kan ürüleri canlı aşıların antikor cevabını etkilediğinden, bu sonuç aşıların akılcı kullanımı ve etkililiği açısından oldukça memnuniyet verici bulunmuştur.

Çalışmamıza katılan merkezlerin hemen hemen tamamında antikor titresi kontrolü yapılan aşılar HBV ve HAV aşılarıydı. Bu aşılarla ilgili uygulama zamanı ve doz şemaları, diğer aşılarla karşılaştırıldığında daha net algoritmalar olduğu görüldü. Renal transplantasyon sonrasında önemli morbidite ve mortalite nedeni olan KKK ve VZV aşısı antikor bakılma oranlarının daha düşük olup hastaların yaklaşık üçte ikisini kapsadığı görüldü. Bu iki virüs için de özellikle renal transplantasyon öncesinde, antikor kontrollerinin istisnasız yapılması gerektiği düşünülmekte ve kuvvetle tavsiye edilmektedir.

Merkezlerin yaklaşık %70'inde yıllık influenza aşısı önerilmekteydi. İnfluenza için risk altında olan KBH grubunda influenza sezonu öncesinde yıllık aşı yapılması hastane yatış sıklığı, morbidite ve mortalite oranını azalttığından tavsiye edilmektedir.

KBH'da pnömoni ve PD hastalarında peritonit etkeni olan *Streptococcus pneumonia*'ya karşı aşılama enfeksiyonlardan korunmanın en etkili yolu olup; merkezlerde önerilme oranının %88 olduğu görülmüştür. İki yaş altında güçlü immunojenik etki oluşturan konjuge pnömokok aşısı ve iki yaş üstünde humoral immun yanıtın gelişimiyle yeterli immunojenik yanıt oluşturan ve tekrar gerektiren

polisakkarit pnömokok aşısı ülkemizde de mevcuttur. Ülkemizde primer KPA-13 aşısını tamamlayan iki yaşından büyük tüm KBH'larına bu aşı da uygulanmalıdır.

Günümüzde gelişmemiş ülkelerin sorunu olup AIDS sıklığının artmasıyla ileride gelişmiş ülkelerin de sorunu olacağı tahmin edilen tüberkuloz için merkezlerimizde BCG skar kontrolü %88 oranında yapılmaktaydı. Ülkemizde yüksek sıklıkla görüldüğü için tüm merkezlerde 6 yaş altında BCG skarı olmayan ve PPD <5 mm ise aşılama yapıldığı; PPD 5-10 mm arasındaysa PPD'nin tekrarlandığı ve <10 mm ise aşılama yapılmadığı; BCG skarı yok ve PPD >10 mm ise tetkik ve koruyucu tedavi için araştırma yapıldığı belirlendi.

KBH'da özellikle renal transplantasyon yapılan hastalarda serviks kanseri sıklığı arttığı gösterilmiştir; ancak çalışmamızda merkezlerin HPV aşısı hakkında bilgi verme ve aşıyı önerme oranları %15-23 arasında yer almakta olup, tüm aşılarla karşılaştırıldığında en az önerilen aşı olduğu dikkati çekmektedir.

Çalışmamızda pediatrik nefroloji merkezlerinde KBH' da aşı önerileri değerlendirilmiş ve aşı ile ilgili farkındalığın arttırılması amaçlanmıştır. Yapılan önerilen doğrultusunda antikor düzeylerine bakılarak aşılama oranlarının değerlendirileceği ileri

çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

7. ÖZET

Kronik böbrek hastalığı varlığında, başta büyüme/gelişme, kardiyovasküler, endokrin, hematopoetik, gastrointestinal, santral sinir sistemi ve immün sistem etkilenmektedir. Hastaların hücresel ve hümoral immün sistem fonksiyonlarında çeşitli bozukluklar gelişir. Bunun sonucunda enfeksiyonlara duyarlılık artar ve enfeksiyöz komplikasyonlar sıklıkla hastaneye yatış, morbidite ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıkar. Bu nedenle kronik böbrek hastalığı olan, diyaliz tedavisi gören ve renal transplantasyon uygulanacak hastalarda bütün rutin aşılar, rutin aşıların yanı sıra spesifik ek aşılar da yapılmalıdır.

Türkiye'de 26 farklı merkezde görev yapmakta olan Pediatrik Nefrologlara, takip ettikleri diyaliz/KBH hastalarında aşılamaya ilişkin tutumlarını ve uyguladıkları aşı şemasını değerlendirmeye yönelik 38 soruluk bir anket yönlendirilmiştir. Anket içeriğinde uygulanan/önerilen aşılar; dozları ve uygulanma zamanları, aşı cevabını değerlendirmek için bakılan antikor titreleri, yapılan ek doz aşılar ve aşı takviminde bulunmadığı halde önerilen aşılar ilgili yaklaşımlarını değerlendiren sorular yer almıştır.

Pediatrik kronik böbrek hastalığı takip eden 26 merkezin 16 (%61,5)'sında pediatrik nefroloji hemşiresi mevcuttu. Çalışmamızda pnömokok aşısı önermeyen merkezlerin tamamında pediatrik nefroloji hemşiresi bulunmamaktaydı ve influenza aşısı önermeyen merkezlerin %63'ünde pediatrik nefroloji hemşiresinin bulunmamaktaydı. Bu veri bize aşılama sürecinde hekimler ile birlikte pediatrik nefroloji hemşirelerinin de etkisinin olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda merkezlerin %27'sinde aşı kaydı yapılmadığı görüldü. Multidisipliner olarak izlenen

pediatrik KBH hastalarının aşı kartlarının düzenli tutulması aşı takibinde önemli yer tutmaktadır. Çalışmamızda merkezlerin tamamında canlı aşılardan sonra, renal transplantasyon için en az dört hafta beklendiği görüldü. Ek olarak merkezlerin yarıdan çoğunda kan ve kan ürünleri ile canlı aşılar arasındaki 3-7 ay bekleme süresine dikkat edilmekteydi. Kan ve kan ürüleri canlı aşıların antikor cevabını etkilediğinden, bu sonuç aşıların akılcı kullanımı ve etkililiği açısından oldukça memnuniyet verici bulunmuştur. Çalışmamıza katılan merkezlerin hemen hemen tamamında antikor titresi kontrolü yapılan aşılar HBV ve HAV aşılarıydı. Bu aşılarla ilgili uygulama zamanı ve doz şemaları, diğer aşılarla karşılaştırıldığında daha net algoritmalar olduğu görüldü. Renal transplantasyon sonrasında önemli morbidite ve mortalite nedeni olan KKK ve VZV aşısı antikor bakılma oranlarının daha düşük olup hastaların yaklaşık üçte ikisini kapsadığı görüldü. Bu iki aşı için de özellikle renal transplantasyon öncesinde, antikor kontrollerinin istisnasız yapılması gerektiği düşünülmekte ve kuvvetle tavsiye edilmektedir.

Merkezlerin yaklaşık %70'inde yıllık influenza aşısı önerilmekteydi. İnfluenza için risk altında olan KBH grubunda influenza sezonu öncesinde yıllık aşı yapılması hastane yatış sıklığı, morbidite ve mortalite oranını azalttığından tavsiye edilmektedir.

KBH'da pnömoni ve PD hastalarında peritonit etkeni olan *Streptococcus pneumonia*'ya karşı aşılama enfeksiyonlardan korunmanın en etkili yolu olup; merkezlerde önerilme oranının %88 olduğu görülmüştür.

KBH'da özellikle renal transplantasyon yapılan hastalarda serviks kanseri sıklığı arttığı gösterilmiştir; ancak çalışmamızda merkezlerin HPV aşısı

hakkında bilgi verme ve aşıyı önerme oranları %15-23 arasında yer almakta olup, tüm aşılarla karşılaştırıldığında en az önerilen aşı olduğu dikkati çekmektedir.

Çalışmamızda pediatrik nefroloji merkezlerinde KBH' da aşı önerileri değerlendirilmiş ve aşı ile ilgili farkındalığın arttırılması amaçlanmıştır. Yapılan önerilen doğrultusunda antikor düzeylerine bakılarak aşılama oranlarının değerlendirileceği ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, aşı önerileri, immün cevap

8. SUMMARY

IMMUNIZATION RECOMMENDATIONS IN PEDIATRIC DIALYSIS PATIENTS- MULTICENTER TURKEY DATA

In the presence of chronic kidney disease, especially growth / development, cardiovascular, endocrine, hematopoietic, gastrointestinal, central nervous system and immune system are affected. Various disorders develop in the cellular and humoral immune function of patients. As a result, susceptibility to infections increases and infectious complications are often the cause of hospitalization, morbidity and mortality. In patients who have been on dialysis treatment for a long time, 30-36% of deaths have been shown to be caused by infections, and most of these deaths are caused by diseases that can be protected by vaccination. For this reason, all routine vaccines, routine vaccines as well as specific additional vaccines should be performed in patients with chronic kidney disease, dialysis treatment and renal transplantation.

Pediatric nephrologist who are working in 26 centers in Turkey, they followed dialysis / CKD patients a questionnaire of 38 questions for the vaccination scheme they apply in their assessment of attitudes to vaccination and were directed. The vaccines that are applied / suggested are; There were questions regarding the doses and administration times, antibody titers used to evaluate the vaccine response, additional dose vaccines and vaccines that were not included in the vaccination calendar.

Pediatric nephrology nurse was present in 16 (61.5%) of 26 centers following pediatric chronic kidney disease. In our study, there were no pediatric nephrology

nurses in all of the centers that did not recommend pneumococcal vaccines, and 63% of the centers that did not recommend influenza vaccination had no pediatric nephrology nurses. This data showed us that pediatric nephrology nurses had an effect on the vaccination process. In our study, 27% of the centers did not record vaccination. Pediatric CKD patients who have multidisciplinary monitoring have an important place in the follow-up of vaccination. In our study, it was seen that at least four weeks were expected for renal transplantation after live vaccines in all centers. In addition, more than half of the centers considered the waiting period of 3-7 months between blood and blood products and live vaccines. Since blood and blood production affect the antibody response of live vaccines, this result was found to be very satisfactory in terms of rational use and efficacy of vaccines.

Almost all of the centers in our study were HBV and HAV vaccines. Application time and dose schedules for these vaccines were more clear when compared to other vaccines. MMR and VZV vaccination, which are the major causes of morbidity and mortality after renal transplantation, were found to be lower and approximately two-thirds of the patients covered. For these two vaccines, it is strongly recommended that antibody controls should be performed without exception, especially before renal transplantation.

Approximately 70% of the centers recommended annual influenza vaccination. In the CKD group that is at risk for influenza, annual vaccination prior to the influenza season is recommended because it reduces the incidence, morbidity and mortality rate of hospitalizations.

Vaccination against Streptococcus pneumonia with peritonitis in PD patients and pneumonia in CKD patients is the most effective way to prevent infections. it was found that the recommended rate in the centers was 88%.

It has been shown that the incidence of cervical cancer increases in patients with CKD, especially in renal transplantation; however, in our study, the rates of giving and informing centers about HPV vaccine are between 15% and 23% and it is noteworthy that vaccination is the least recommended compared to all vaccines.
In our study, vaccination recommendations in CKD were evaluated in pediatric nephrology centers and it was aimed to increase awareness about vaccination. It is concluded that advanced studies are needed to evaluate vaccination rates by looking at antibody levels in the suggested direction.

Keywords: Chronic kidney disease, vaccination recommendations, immune response

9. KAYNAKLAR

1. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005;67(6):2089-100.
2. Johnson DW, Fleming SJ. The use of vaccines in renal failure. Clin Pharmacokinet 1992;22(6):434-46.
3. Mailloux LU, Bellucci AG, Wilkes BM, Napolitano B, Mossey RT, Lesser M, et al. Mortality in dialysis patients: analysis of the causes of death. Am J Kidney Dis. 1991;18(3):326-35.
4. Rangel MC, Coronado VG, Euler GL, Strikas RA. Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis. Semin Dial; 2000;13(2):101-7.
5. Bakkaloğlu SA, Atikel YÖ, Paglialonga F, Stefanidis CJ, Askiti V, Vidal E, et al. Vaccination Practices in Pediatric Dialysis Patients Across Europe. A European Pediatric Dialysis Working Group and European Society for Pediatric Nephrology Dialysis Working Group Study. Nephron 2018;138(4):280-6.
6. Mir S. Böbrek hastalarında bağışıklama. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 1997;1-2:7-10.
7. Locatelli F, Vecchio LD, Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2002;17(11):2-7.
8. Hogg R. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. Pediatrics 2003;111:1416-21.
9. Levey AS, Coresh J, Bolton K, Culleton B, Harvey KS, Ikizler TA, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39:2 Suppl 1.
10. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. Lancet 2012;379(9811):165-80.

11. Kopple JD. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. Am J Kid Dis 2001;37(1):S66-S70.
12. Harambat J, Van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatr Nephrol 2012;27(3):363-73.
13. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. J Am Soc Nephrol 2009;20(3):629-37.
14. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altiparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey—the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant 2011;26(6):1862-71.
15. Ardissino G, Dacco V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. Pediatrics 2003;111(4):e382-e7.
16. T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Nefroloji Derneği ortak Raporu 2017. Available from: URL: http://www.nefroloji.org.tr/folders/file/18104_REGISTRY2017_kontrol_v1.pdf
17. Warady BA, Andrews WS. Dialysis modality choice and initiation in children. In: Schröder CH, Geary DF, editors. Comprehensive Pediatric Nephrology: Elsevier; 2008: 817-22
18. Chesnaye N, Bonthuis M, Schaefer F, Groothoff JW, Verrina E, Heaf JG, et al. Demographics of paediatric renal replacement therapy in Europe: a report of the ESPN/ERA–EDTA registry. Pediatr Nephrol 2014;29(12):2403-10.
19. Bakkaloglu SA, Ekim M, Sever L, Noyan A, Aksu N, Akman S, et al. Chronic peritoneal dialysis in Turkish children: a multicenter study. Pediatr Nephrol 2005;20(5):644-51.
20. Staples AO, Greenbaum LA, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, et al. Association between clinical risk factors and progression of chronic kidney disease in children. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5(12):2172-9.
21. Anarat A. Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2008;4(1):132-43.
22. Bolton WK. Renal physicians association clinical practice guideline: appropriate patient preparation for renal replacement therapy. J Am Soc Nephrol 2003;14 (5): 1406-10.

23. Vogt BA. Renal Failure. In: Behrman RE, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders,2004;1771-9.
24. Parekh R, Carroll C, Wolfe R, Port F. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. J Pediatr 2002;141(2):191-7.
25. Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. Circulation 2002;106(1):100-5.
26. Mitsnefes M, Ho P-L, McEnery PT. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). J Am Soc Nephrol 2003;14(10):2618-22.
27. Mahan JD, Warady BA, Frane J, Rosenfeld RG, Swinford RD, Lippe B, et al. First-year response to rhGH therapy in children with CKD: a National Cooperative Growth Study Report. Pediatr Nephrol 2010;25(6):1125-30.
28. Schaefer F, Benner L, Borzych-Dużałka D, Zaritsky J, Xu H, Rees L, et al. Global Variation of Nutritional Status in Children Undergoing Chronic Peritoneal Dialysis: A Longitudinal Study of the International Pediatric Peritoneal Dialysis Network. Sci Rep 2019;9(1):4886.
29. Massry SG, Coburn JW, Chertow GM, Hruska K, Langman C, Malluche H, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;42(4).
30. Borzych D, Rees L, Ha IS, Chua A, Valles PG, Lipka M, et al. The bone and mineral disorder of children undergoing chronic peritoneal dialysis. Kidney Int 2010;78(12):1295-304
31. Mak RH. Insulin and its role in chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 2008;23(3):355-62.
32. Haffner D, Nissel R, Wühl E, Schaefer F, Bettendorf M, Tönshoff B, et al. Metabolic effects of long-term growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure and after kidney transplantation. Pediatr Res 1998;43(2):209.

33. Warady BA, Bakkaloglu S, Newland J, Cantwell M, Verrina E, Neu A, et al. Consensus guidelines for the prevention and treatment of catheter-related infections and peritonitis in pediatric patients receiving peritoneal dialysis: 2012 update. Perit Dial Int 2012;32(2):32-86.
34. Warady BA, Feneberg R, Verrina E, Flynn JT, Müller-Wiefel DE, Besbas N, et al. Peritonitis in children who receive long-term peritoneal dialysis: a prospective evaluation of therapeutic guidelines. J Am Soc Nephrol 2007;18(7):2172-9.
35. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) (editorial). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997;8:1-24.
36. Hayes WN, Watson AR, Callaghan N, Wright E, Stefanidis CJ, Group EPDW. Vascular access: choice and complications in European paediatric haemodialysis units. Pediatr Nephrol 2012;27(6):999-1004
37. Soni R, Horowitz B, Unruh M, editors. Immunization in End -Stage Renal Disease: Opportunity to Improve Outcomes. Semin Dial 2013;26:416-26.
38. Harmon WE. Pediatric kidney transplantation. In: **Avner** ED., **Harmon**, WE., **Niaudet** P., **Yoshikawa** N., **Emma** F., **Goldstein** S.L, editors. Pediatric Nephrology. 7th ed. Springer; 2009;1867-901.
39. Mitsnefes MM. Hypertension and end -organ damag transplantation. Pediatr Transplant 2004;8(4):394-9.
40. Neuhaus TJ. Immunization in children with chronic renal failure: a practical approach. Pediatr Nephrol 2004;19(12):1334-9.
41. Hauser AB, Stinghen AE, Kato S, Bucharles S, Aita C, Yuzawa Y, et al. Characteristics and causes of immune dysfunction related to uremia and dialysis. Perit Dial Int 2008;28(3):183-7.
42. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, Hutten J, Lilien MR, Van De Kar NJ, et al. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study. Kidney Int 2002;61(2):621-9.
43. Chua AN, Neu AM. Immune function and immunizations in dialyzed children.In: Warady BA, Schaefer F, Alexander SR, editors. Pediatric Dialysis. 2nd ed. Boston: Springer, 2012;569-79.

44. Deenitchina SS, Ando T, Okuda S, Kinukawa N, Hirakata H, Nagashima A, et al. Cellular immunity in hemodialysis patients: a quantitative analysis of immune cell subsets by flow cytometry. Am J Nephrol 1995;15(1):57-65.
45. Nairn J, Hodge G, Henning P. Changes in leukocyte subsets: clinical implications for children with chronic renal failure. Pediatr Nephrol 2005;20(2):190-6.
46. Bouts A, Davin J, Krediet R. Increased T-cell cytokine production in children with chronic renal failure normalizes after starting dialysis. Blood Purif 2002;20:516.
47. Zachwieja J, Zaniew M, Runowski D, Lewandowska-Stachowiak M, Stefaniak E, Siwińska A. Abnormal cytokine synthesis as a consequence of increased intracellular oxidative stress in children treated with dialysis. Nephron Clin Pract 2005;101(2):c100-c8.
48. Poyrazoğlu H, Düşünsel R, Patiroğlu T, Gündüz Z, Utaş C, Güneş T. Humoral immunity and frequency of peritonitis in chronic peritoneal dialysis patients. Pediatr Nephrol 2002;17(2):85-90.
49. Akman S, Güven AG, Ince S, YeĞin O. IgG and IgG subclasses deficiency in children undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis and its provocative factors. Pediatr Int 2002;44(3):273-6
50. Warady BA, Andrews WS. Peritoneal Dialysis Access. In: Geary DF, Schafer F, editors. Comprehensive Pediatric Nephrology. 1th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008;823-34
51. Plotkin SA. Vaccines: the fourth century. Clin Vaccine Immunol 2009;16(12):1709-19.
52. Organization WH. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2014—conclusions and recommendations. Wkly Epidemiol Rec 2014;89(50):561-76.
53. Sodha S, Dietz V. Strengthening routine immunization systems to improve global vaccination coverage. Br Med Bull 2015;113(1):5-14.
54. Gürsoy ŞT, Öcek ZA. Bağışıklamanın ekonomik analizi. İnfeksiyon Dergisi 2007;21(4):217-23.

55. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports. 2014;63(5):1-30.
56. Arisoy ES, Ceyhan M, Çiftçi E, Hacimustafaoglu M, Kara A, Kuyucu N, et al. The National Vaccination Schedule in Previously Healthy Children: The Practical Recommendations about Additional Vaccines/Önceden Saglikli Çocuklarda Ulusal Asi Takvimi; Ek asilar konusunda Uygulamaya Yönelik Öneriler. Cocuk Enfeksiyon Dergisi. 2014;8(1):1.
57. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2013;58(3):44-100.
58. CDC Recommended childhood and adolescent immunization schedule. United States, 2003. MMWR Morbidity Mort Wkly Rep 2003;52(4):191.
59. Chi C, Moore M, Murphy TV, Patel PR, Pilishvili T, Strikas RA. Guidelines for vaccinating dialysis patients and patients with chronic kidney disease; summarized from recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2012.
60. Esposito S, Mastrolia MV, Prada E, Pietrasanta C, Principi N. Vaccine administration in children with chronic kidney disease. Vaccine 2014;32(49):6601-6.
61. Renal Data System. USRDS Annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2013. Available from: URL: https://www.usrds.org/atlas13.aspx
62. Zink A, Reischl U, Wolf H, Nerlich A, Miller R. Corynebacterium in ancient Egypt. Medical History 2001;45(2):267-72.
63. Mortimer J, Melville-Smith M, Sheffield F. Diphtheria vaccine for adults. Lancet 1986;328(8517):1182-3.

64. Diavatopoulos DA, Cummings CA, Schouls LM, Brinig MM, Relman DA, Mooi FR. Bordetella pertussis, the causative agent of whooping cough, evolved from a distinct, human-associated lineage of B. bronchiseptica. PLoS Pathogens 2005;1(4):e45.
65. Cook T, Protheroe R, Handel J. Tetanus: a review of the literature. Br J Anaesth 2001;87(3):477-87.
66. Neu AM, Warady BA, Furth SL, Lederman HM, Fivush BA. Antibody levels to diphtheria, tetanus, and rubella in infants vaccinated while on PD: a Study of the Pediatric Peritoneal Dialysis Study Consortium. ADVANCES IN PERITONEAL DIALYSIS. 1997;13:297-9. Available from: URL: https://www.advancesinpd.com/adv97/pt5antibody63-97.html
67. Ünalır MO, Ünalır E, Can Ö, Şengonca H. Ulusal aşı bilgi sistemi: ontoloji tabanlı sağlık bilgi sistemi. Türkiye Bilişim Vakfı Bilgisayar Bilimleri Ve Mühendisliği Dergisi 2011;4(1).
68. Organization WH. World health statistics 2010: World Health Organization; 2010.Available from: URL: https://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS10_Full.pdf?ua=1
69. Watt JP, Levine OS, Santosham M. Global reduction of Hib disease: what are the next steps? Proceedings of the meeting: Scottsdale, Arizona, September 22-25, 2002. J Pediatr 2003;143(6):163-87.
70. Özmert EN. Dünya'da ve Türkiye'de aşılama takvimindeki gelişmeler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008;51(3):168-75.
71. Neu AM, Lederman HM, Warady BA, Fivush BA. Haemophilus influenzae type b immunization in infants on peritoneal dialysis. Pediatr Nephrol 1996;10(1):84-5.
72. Laube GF, Berger C, Goetschel P, Leumann E, Neuhaus TJ. Immunization in children with chronic renal failure. Pediatr Nephrol 2002;17(8):638-42.
73. Ahmed N, Ray CG, Drew WL. Polyoma viruses. In Ryan KJ, Ray CG, editors. Sherris medical microbiology. 5th ed. McGraw Hill, 2004;4:372.

74. Braun MM, Terracciano G, Salive ME, Blumberg DA, Vermeer-de Bondt PE, Heijbel H, et al. Report of a US public health service workshop on hypotonic-hyporesponsive episode (HHE) after pertussis immunization. Pediatrics 1998;102(5):52.
75. Akkaya N, Camcıoğlu Y, Gür E, Öztürk R. Çocuk ve erişkinlerde aşılama. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fak Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri 2010;71:7-185
76. Minor P. Vaccine-derived poliovirus (VDPV): impact on poliomyelitis eradication. Vaccine 2009;27(20):2649-52.
77. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. J Clin Virol 2005;34:S1-S3.
78. Demirören K, Deveci U, Demirören S, Doğumevi S. Sağlık Bakanlığımızın uyguladığı hepatit B aşılarının sağladığı anti-HBs değerleri. FÜ Sağ Bil Derg 2007;21(5):183-5.
79. Akdeniz H, Karahocagil MK, Karsen H. Hepatit B İmmünizasyonunda Düşük Doz İntradermal ve Subkutan Aşı ile Klasik İntramüsküler Aşı Uygulama Sonuçlarının Karşılaştırılması. Van Tıp Dergisi 13(2):28-35.
80. Ece İ, Kibar AE, Oflaz B, Cakar N, Balli S, Akkok N, et al. Antibody Response Rates To Hepatitis B Vaccination in Children With Chronic Renal Failure: An Observational Study. Journal of Pediatric Sciences. 2013;5.
81. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A Comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States; recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); Immunization of adults; Part II. Morb Mortal Wkly Rep 2006;55:1-33
82. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recommendations and Reports. 2018;67(1):1.
83. John TJ, Samuel R. Herd immunity and herd effect: new insights and definitions. Eur J Epidemiol 2000;16(7):601-6.

84. Advisory Committee on Immunization Practice. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010;59(Sept.(34)):1102-6.
85. Grabenstein JD, Manoff SB. Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine: long-term persistence of circulating antibody and immunogenicity and safety after revaccination in adults. Vaccine 2012;30(30):4435-44.
86. Lazarus R, Clutterbuck E, Yu L-M, Bowman J, Bateman EA, Diggle L, et al. A randomized study comparing combined pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccination schedules in adults. Clin Infect Dis 2011;52(6):736-42.
87. Özkök S. Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, Suçiçeği ve Aşılamalarında Güncel Durum. Okmeydanı Tıp Dergisi 2016;32:20-23.
88. Oğuz D. 5-24 ay arası sağlıklı çocuklarda BCG aşısının tüberkülin deri testine etkisinin araştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,2004.
89. Türkiye' de Tüberkülozun Kontrolü için Başvuru Kitabı. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Dispanseri. Available from: URL: http://verem.org.tr/pdf/tum-kitap.pdf
90. Shapiro C. Hepatitis A virus. In: Long SL, Pickering LK, Prober CG, editors. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 2nd ed. London: Churchill Livingstone Inc., 2003:21-8.
91. Janus N, Vacher L-V, Karie S, Ledneva E, Deray G. Vaccination and chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2008;23:800-7
92. Marin M, Güris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recommendations and reports: Morb Mortal Weekly Rep 2007;56(4):1-40.
93. Castilla J, Godoy P, Domínguez Á, Martínez-Baz I, Astray J, Martín V, et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing outpatient, inpatient, and severe cases of laboratory-confirmed influenza. Clin Infect Dis 2013;57(2):167-75.

94. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morb Mortal Wkly Rep 2005;54(8):1-41.
95. Dijk PC, Jager KJ, de Charro F, Collart F, Cornet R, Dekker FW, et al. Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA–EDTA registry and six national or regional registries. Nephrol Dial Transplant 2001;16(6):1120-9.
96. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. Kidney Int 2000;58(4):1758-64.
97. Agrawal S, Gollapudi P, Elahimehr R, Pahl MV, Vaziri ND. Effects of end-stage renal disease and haemodialysis on dendritic cell subsets and basal and LPS-stimulated cytokine production. Nephrol Dial Transplant 2009;25(3):737-46.
98. Libetta C, Rampino T, Dal Canton A. Polarization of T-helper lymphocytes toward the Th2 phenotype in uremic patients. Am J Kidney Dis 2001;38(2):286-95.
99. Chonchol M. Neutrophil Dysfunction and Infection Risk in End -Stage Renal Disease. Semin Dial 2006,19:291-6.
100. Kim KW, Chung BH, Jeon EJ, Kim B-M, Choi BS, Park CW, et al. B cell-associated immune profiles in patients with end-stage renal disease (ESRD). Exp Molecular Med 2012;44(8):465.
101. Paglialonga F, Esposito S, Edefonti A, Principi N. Catheter-related infections in children treated with hemodialysis. Pediatr Nephrol 2004;19(12):1324-33.
102. Güven AG, Akman S, Bahat E, Senyurt M, Yüzbey S, Uguz A, et al. Rapid decline of anti-pneumococcal antibody levels in nephrotic children. Pediatr Nephrol 2004;19(1):61-5.
103. Esposito S, Mastrolia MV, Ghio L, Paglialonga F, Terranova L, Scala A, et al. Influenza immunization in hemodialyzed or kidney transplanted adolescents and young adults. Expert Rev Vaccines 2014;13(8):1059-66.

104. Esposito S, Principi N, Cornaglia G, Group EVS. Barriers to the vaccination of children and adolescents and possible solutions. Clin Microbiol Infect 2014;20:25-31.
105. Michael M, Helm E, Van Graafeiland B, Malinoski F, Bauman J. Influenza Vaccination: with a Live Attenuated Vaccine: The role of the pediatric nurse in immunization compliance. Am J Nurs 2009:44-8.
106. Karataş H. Sağlık personelinin parenteral aşı uygulama tekniği ve bölge seçimi konusunda bilgilerinin incelenmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Yüksek Lisan Tezi. İzmir; Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2007.
107. Arvas A. Aşılamada yapılan hatalar. Türk Pediatri Arşivi 2004;39(1):9-13.
108. Chow KM, Law MC, Leung CB, Szeto CC, Li PK-T. Antibody response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease patients. Nephron Clin Pract 2006;103(3):c89-c93.
109. Watkins SL, Alexander SR, Brewer ED, Hesley TM, West DJ, Chan IS, et al. Response to recombinant hepatitis B vaccine in children and adolescents with chronic renal failure. Am J Kidney Dis 2002;40(2):365-72.
110. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Dulai G. Meta -analysis: the effect of age on immunological response to hepatitis B vaccine in end -stage renal disease. Aliment Pharmacol Ther 2004;20(10):1053-62.
111. Kara IH, Yilmaz ME, Suner A, Kadiroglu AK, Isikoglu B. The evaluation of immune responses that occur after HBV infection and HBV vaccination in hemodialysis patients. Vaccine 2004;22(29-30):3963-7.
112. McNulty C, Bowen J, Williams A. Hepatitis B vaccination in predialysis chronic renal failure patients a comparison of two vaccination schedules. Vaccine 2005;23(32):4142-7.
113. Marin M, Broder KR, Temte JL, Snider DE, Seward JF. Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2010;59:1-12
114. Neu AM. Immunizations in children with chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 2012;27(8):1257-63.

115. Flynn JT, Frisch K, Kershaw DB, Sedman AB, Bunchman TE. Response to early measles-mumps-rubella vaccination in infants with chronic renal failure and/or receiving peritoneal dialysis. Advances in Peritoneal Dialysis. 1999;15:269-72.
116. Schulman SL, Deforest A, Kaiser BA, Polinsky MS, Baluarte HJ. Response to measles-mumps-rubella vaccine in children on dialysis. Pediatr Nephrol 1992;6(2):187-9.
117. Kalman S, Bakkaloglu SA, Özkaya O, Buyan N, Söylemezoglu O. Measles: a rare communicable disease in a child with renal transplantation. Pediatr Transplant 2002;6(5):432-4.
118. Furth SL, Hogg RJ, Tarver J, Moulton LH, Chan C, Fivush BA. Varicella vaccination in children with chronic renal failure. Pediatr Nephrol. 2003;18(1):33-8.
119. Webb NJ, Fitzpatrick MM, Hughes DA, Brocklebank TJ, Judd BA, Lewis MA, et al. Immunisation against varicella in end stage and pre-end stage renal failure. Arch Dis Child. 2000;82(2):141-3.
120. Zamora I, Simon JM, Da Silva ME, Piqueras AI. Attenuated varicella virus vaccine in children with renal transplants. Pediatr Nephrol 1994;8(2):190-2.
121. Fleischmann EH, Kruppenbacher J, Bock HL, Weber M. Active immunization against hepatitis A in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2002;17(10):1825-8.
122. Vieira S, Baldacci ER, Carneiro-Sampaio M, Doria Filho U, Koch VH. Evaluation of antibody response to the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric chronic kidney disease. Pediatr Nephrol 2009;24(1):83-9.
123. Bridges CB, Cox N, Fukuda K, Singleton JA, Uyeki TM. Prevention and control of influenza; recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2002;20:1-12
124. Harper SA, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Bridges CB. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR; 2005;54:1-41

125. Wilmore SM, Philip KE, Cambiano V, Bretherton CP, Harborne JE, Sharma A, et al. Influenza and pneumococcal vaccinations in dialysis patients in a London district general hospital. Clin Kidney J. 2013;7(1):27-32.
126. Scheuerman O, Zilber E, Davidovits M, Chodick G, Levy I. Nephrologists need to play a key role in improving annual influenza vaccination rates in children with kidney disease. Acta Paediatrica. 2017;106(5):812-8.
127. Edvardsson V, Flynn J, Deforest A, Kaiser B, Schulman S, Bradley A, et al. Effective immunization against influenza in pediatric renal transplant recipients. Clin Transplant 1996;10(6 Pt 1):556-60.
128. Furth SL, Neu AM, McColley SA, Case B, Steinhoff M, Fivush B. Immune response to influenza vaccination in children with renal disease. Pediatr Nephrol 1995;9(5):566-8.
129. Mauch TJ, Crouch NA, Freese DK, Braunlin EA, Dunn DL, Kashtan CE. Antibody response of pediatric solid organ transplant recipients to immunization against influenza virus. J Pediatr 1995;127(6):957-60.
130. Donmez O, Akaci O, Albayrak N, Altas A. Safety and effectiveness of a 2009 H1N1 vaccine in chronic kidney disease children. Nephron Clin Pract 2014;128(3-4):341-4.
131. Salles MJ, Sens YA, Boas LS, Machado CM. Influenza virus vaccination in kidney transplant recipients: serum antibody response to different immunosuppressive drugs. Clin Transplant 2010;24(1):17-23.
132. Lee SS-J, Chou K-J, Dou H-Y, Huang T-S, Ni Y-Y, Fang H-C, et al. High prevalence of latent tuberculosis infection in dialysis patients using the interferon-γ release assay and tuberculin skin test. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5(8):1451-7.
133. Fairieyt C, Chen S, Tabrizi S, McNeil J, Becker G, Walker R, et al. Prevalence of HPV DNA in cervical specimens in women with renal transplants: a comparison with dialysis-dependent patients and patients with renal impairment. Nephrol Dial Transplant 1994;9(4):416-20.
134. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. Am J Transplant 2004;4(6):905-13.

135. Nelson DR, Neu AM, Abraham A, Amaral S, Batisky D, Fadrowski JJ. Immunogenicity of human papillomavirus recombinant vaccine in children with CKD. Clin J Am Soc Nephrol 2016;11(5):776-84.
136. Kumar D, Unger E, Panicker G, Medvedev P, Wilson L, Humar A. Immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus vaccine in organ transplant recipients. Am J Transplant 2013;13(9):2411-7.
137. Gomez S, Torres C, Mota T, Kaufman L. Immunogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus L1 virus -like particle vaccine in male and female adolescent transplant recipients. Pediatr Transplant 2014;18(3):310-5.

10. EK-1

MERKEZ DEĞERLENDİRİLMESİ-FORM 1

1. Tarih:
2. Merkez:
3. Doktor adı:
4. Merkezinizdeki PD hasta sayısı:
5. Merkezinizdeki HD hasta sayısı:
6. Merkezinizde **çocuklar için ayrı periton diyalizi** ünitesi bulunuyor mu?
   - o Yok
   - o Var ise Pediatrik periton diyaliz hemşiresi -Var -Yok
7. Merkezinizde **çocuklar için ayrı hemodiyaliz ünitesi** bulunuyor mu?
   - o Yok
   - o Var ise Pediatrik hemodiyaliz hemşiresi -Var -Yok
8. Merkezinizde pediatrik nefroloji hemşiresi bulunuyor mu?
   - o Var
   - o Yok
9. Aşı kayıtları tutuluyor mu; aşı kartı var mı?
   - o Evet ise kim tutuyor? -Hemşire
     - Pediatrik Nefrolog
     - Sağlam Çocuk Birimi
     - Diğer: ……..
   - o Hayır
10. Aşılama öncesinde kan ve kan ürünleri transfüzyonu öyküsü sorgulanıyor mu?
    - o Evet (yıkanmış eritrosit süspansiyonu dışında diğer kan ürünleri transfüzyonu ile canlı aşılar arasında 3-7 ay süre geçmesine dikkat ediliyor)
    - o Hayır
11. Diyaliz süresince veya RTx öncesinde VZV antikor titresi kontrolü yapılıyor mu?
    - o Evet
    - o Hayır
12. VZV titresi negatif ise kaç doz aşı yapılıyor?
    - o Tek doz
    - o 2 doz

13. VZV için aşılama yapılacaksa yaşa göre doz aralıklarına dikkat ediliyor mu? (13 yaş altında 3 ay arayla iki doz, 13 yaş üstünde en az dört hafta arayla iki doz)
    - Evet
    - Hayır
14. VZV için aşılama yapıldıysa, sonrasında su çiçeği antikor titresi kontrolü yapılıyor mu?
    - Evet
    - Hayır
15. Evet ise zamanlaması nasıl?
    - Aşılamadan dört hafta sonra
    - Aşılamadan sonra diyaliz süresince herhangi bir zaman
    - RTx hemen öncesinde
16. Diyaliz süresince veya RTx öncesinde MMR antikor titresi kontrolü yapılıyor mu?
    - Evet
    - Hayır
17. Kızamık antikoru negatif ve aşılama yapılacaksa kaç doz yapılıyor?
    - Tek doz
    - İki doz
18. İki doz arasında en az 4 hafta olmasına dikkat ediliyor mu?
    - Evet
    - Hayır
19. MMR için aşılama yapıldıysa, sonrasında kızamık antikor titresi kontrolü yapılıyor mu?
    - Evet
    - Hayır
20. Evet ise zamanlaması nasıl?
    - Aşılamadan dört hafta sonra
    - Aşılamadan sonra diyaliz süresince herhangi bir zaman
    - RTx hemen öncesinde
21. MMR, Varicella gibi canlı aşıları takiben renal transplantasyon yapmadan önce en az 4 hafta bekleniyor mu?
    - Evet
    - Hayır
22. Diyaliz süresince veya RTx öncesinde HAV antikor titresi kontrolü yapılıyor mu?
    - Evet
    - Hayır

23. Antikor negatif ve aşılama yapılacaksa 0. gün ve 6. ay şemasına dikkat ediliyor mu?
    - Evet
    - Hayır
24. HBV aşısı için merkezinizde hangi aşı serisi uygulanıyor?
    - 0, 1, 2, 12. aylar
    - 0, 1, 6. aylar
25. HBV aşısı ilk seri sonrası antikor yanıtı oluşmamışsa tekrar aşılama için hangi aşı şeması kullanılıyor?
    - 0, 1 ,2,12. ay
    - 0, 1, 6. ay
    - Tek doz
26. HBV aşısı için ilk veya tekrar aşı serisinde yaşa göre doz değişikliği yapılıyor mu?
    - 15 yaş ve altı 3 pediatrik doz ile Hepatit B aşı şeması - 10 mcg (çocuk dozu)
    - 16 yaş -18 yaş arasında erişkin doz ile Hepatit B aşı şeması - 20 mcg (yetişkin doz)
    - 16 yaş -18 yaş arasında iki erişkin doz ile Hepatit B aşı şeması - 40 mcg (çift yetişkin doz)
27. HBV ilk veya tekrar aşı serisinde yaşa dikkat edilmiyorsa hangi aşı dozunu kullanıyorsunuz?
    - 10 mcg (çocuk dozu)
    - 20 mcg (yetişkin doz)
    - 40 mcg (çift yetişkin doz)

28. HBV aşısı için düzenli antikor titresi kontrolü yapılıyor mu?
    - Hayır
    - Evet ise
        - Hemodiyaliz hastası için rutin bakılma periyodu: -Yılda -İki yılda -Beş yılda
        - Periton diyaliz hastası için rutin bakılma periyodu:-Yılda -İki yılda -Beş yılda
29. Anti-HBs titresi 10 IU/ml nin altına düşünce ek doz (Booster) yapılırken kaç doz ve kaç mcg yapılıyor?
    - 0, 1, 6 şemasını 10 mcg ile
    - 0, 1, 6 şemasını 20 mcg ile
    - 0, 1, 6 şemasını 40 mcg ile
    - Tek doz 10 mcg
    - Tek doz 20 mcg
    - Tek doz 40 mcg

30. İnaktif influenza aşısı yıllık yapılıyor mu?
    - Evet
    - Hayır
31. İnfluenza aşısını uygularken yaşı dikkate alıyor musunuz?
    - Evet
    - Hayır
32. Evet ise
    - 9 yaşından daha küçüklerde bir ay ara ile iki doz aşı
    - 9 yaşından büyükler tek doz aşı
33. Hastalarınıza pnömokok aşısı öneriyor musunuz?
    - Hayır
    - Evet
34. Evet ise hangi şema ile aşılama yapıyorsunuz?
    - PPSV23 tek doz
    - PCV13 tek doz
    - 5 yıl arayla iki doz PPSV23
    - PCV13 ve 8 hafta sonra PPSV23 ve 5 yıl sonra tekrar PPSV23 önerisi
35. Hastalarınızda BCG skarının olup olmadığını kontrol ediyor musunuz?
    - Evet
    - Hayır
36. Aşısı ve BCG skarı olmayan çocuklarda uygulamanız hangisidir?
    - 6 yaş üstünde ise aşılama yapılmaz
    - 6 yaş altında PPD testine göre aşılama planı yapılır: BCG skarı olmayan ve PPD <5 mm ise aşılama yapılır; PPD 5-10 mm arasındaysa PPD tekrarlanır ve <10 mm ise aşılama yapılır. BCG skarı yok ve PPD >10 mm ise tetkik ve koruyucu tedavi için araştırma yapılır
37. Hastalara HPV aşısı hakkında bilgi veriyor musunuz?
    - Evet
    - Hayır
38. Hastalara HPV aşısını öneriyor musunuz?
    - Evet Hayır

11. ETİK KURUL ONAYI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	**ETİK KURULUNUN ADI**	**Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**
	AÇIK ADRES	**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara**
	TELEFON	**0312 202 69 58**
	FAKS	**0312 202 46 73**
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Pediatrik Diyaliz Hastalarında İmmunizasyon Önerileri- Çok Merkezli Türkiye Verisi**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	**Prof.Dr. Sevcan Azime BAKKALOĞLU EZGÜ**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Çocuk Sağ. ve Hast. AD / G.Ü.T.F.			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Anket çalışmaları – Uzmanlık tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☒	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	27.12.2018	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	27.12.2018		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ

Karar No: 39 **Toplantı tarihi: 14.01.2019**

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Canan ULUOĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Birol DEMİREL BAŞKAN YARD.	Adli Tıp AD.	G.Ü.T.F	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Bülent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	

12. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı soyadı: Elif Kübra ÖZTÜRK

Doğum tarihi ve yeri: 07.02.1990 / Ankara

Yabancı Dili: İngilizce

E-posta adresi: elifkubraozturk@gmail.com

Telefon: 0536 826 72 04

Eğitim/İş Bilgileri

Mezun olduğu üniveriste/fakülte: Başkent Üniversitesi Tığ Fakültesi

Mezuniyet tarihi: 2014

Görev yeri: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü (2014-2019)

Akademik Ünvanı: Araştırma Görevlisi