

Dünya Literatüründen Özetler

Abstracts from World Literature

Ateş Kara

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara, Türkiye

Konjuge pnömokok aşısının pnömokokkal menenjit üzerine etkisi var mı?

Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, Farley MM, Jorgensen JH, Lexau CA, Petit S, Reingold A, Schaffner W, Thomas A, Whitney CG, Harrison LH. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med.* 2009; 360: 244-56.

Konjuge pnömokok aşısının pnömokokkal menenjit üzerine etkisi var mı? Sorusuna New England Journal of Medicine'nin 15 Ocak 2009 sayısında yer alan çalışmada araştırmacılar, Amerika Birleşik Devletleri'nde konjuge pnömokok aşısının 2000 yılından itibaren rutin uygulandığını ve o tarihten sonrada pnömokokkal menenjit vakalarının çok belirgin şekilde azaldığını belirterek, kısaca evet diyorlar.

Aslında bu çalışma yayınlanana kadar 7 valanlı pnömokok aşısının pnömokok memenjitleri üzerine etkisi net olarak bilinmiyordu. Pittsburgh Üniversitesi'nden araştırmacılar ABD'de pnömokok aşısının rutin uygulanmaya başlandığı 2000 yılından sonraki etkisini değerlendirmek için 1998'den 2005 yılları arasında aktif popülasyon izlemine dayalı takip yöntemi ile Amerika Birleşik Devletleri'nin 8 bölgesini değerlendirmişler. Çalışma bölgeleri Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) "Emerging Infections Programs Network" kapsamındaki bölgelerden seçilmiş. Pnömokok serotiplerini; 7 valanlı pnömokok aşısı içerisinde yer alan serotipler (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, and 23F), aşı ile ilişkili serotipler (6A, 9A, 9L, 9N, 18A, 18B, 18F, 19B, 19C, 23A, and 23B), ve tamamen aşısının dışında kalan serotipler olarak ayırarak incelemişler. Pnömokok menenjittin sayılarında görülen değişimi de 1998-1999 verileri ile karşılaştırmışlar.

Araştırmacılar sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede ($p < 0.001$), menenjit sayılarında düşme gözlenmiş, oran olarak da düşme %30.1 olarak tespit edilmiş.

Aşı serotipleri olarak değerlendirildiğinde azalma %73.3 olarak bulunmuş.

Çalışma dönemi içerisinde 18 milyon kişiyi içeren çalışma alanında 1379 pnömokokkal menenjit vakası tespit edilmiş. Aşının rutin uygulanması ile pnömokokkal menenjit insidansı 100.000'de 1.13'ten 0.79'a inmiş. Ayrıca aşı serotipleri ile gelişen menenjit vakaları ise 100.000'de 0.66'dan (1998-1999), 0.18'e (2004-2005) düşmüş, aşı ile ilişkili serotiplerde ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte %32.1'lik bir azalma tespit edilmiş. Ancak aşı serotipleri dışında kalan pnömokok serotiplerinde ise 100.000'de 0.32 olan insidans 100.000'de 0.51'e yükselmiş.

Araştırmacılar özellikle aşının 2 yaş altında çok daha avantajlı olduğunu da çalışmalarının tartışma bölümünde belirtiyorlar.

Yorum olarak bizim ekleyebileceğimiz ise; ülkemizde de Sağlık Bakanlığı tarafından Kasım 2008 tarihinden itibaren rutin olarak uygulanmaya başlanmış olmasının bir avantaj olduğudur. Ancak aşının ülkemizde zatüre aşısı olarak tanınmış olması ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan menenjit üzerinde etkisinin bir az daha geriplanda kalmasına neden olmuştu. Özellikle Haemophilus influenzae tip b aşısının rutin uygulanması ile hemen tüm yaş gruplarında menenjit etkeni olarak ilk sıraya yerleşen pnömokoklarda ciddi bir azalmaya neden olması konjuge pnömokok aşısının yapılması gerekliliğini bir kez daha vurgulamaktadır. Bugün için Sağlık Bakanlığı'nın pnömokok aşı önerisi 2, 4, 6. aylarda ve 12. ayda uygulanması şeklindedir.

Varisella aşısı ile çocuklarda iskemik strok: Aralarında bir ilişki var mı?

Donahue JG, Kieke BA, Yih KW, et al *Pediatrics* 2009; 123: 228-34.

Aslında inme çocukluk çağında çok nadir görülen bir morbidite ve mortalite nedenidir. Genellikle, poliklinik hizmeti veren doktorların

ayırıcı tanısında akla gelen bir durumda değildir. Ancak bu araştırmanın giriş bölümünde de belirtildiği gibi toplum bazlı yapılmış çalışmalarda çocukluk çağında immenin insidansı 100.000'de 1.3 ila 13 vaka olarak verilmektedir, yani rakam çok büyük olmamakla birlikte çok nadir bir tabloda olmaması beklenmelidir. Vakaların yarısından fazlasında da vasküler olay sonrasında sekel kalmaktadır. Çocukluk çağında santral sinir sistemi vasküler olaylarının yarısından fazlası iskemik ve kalan kısmı da hemorajik olarak gerçekleşmektedir. En önemli risk faktörü olarak kardiyak ve vasküler hastalıklar gösterilirken, enfeksiyonların, uzun yıllardır suçiçeği enfeksiyonlarının da santral sinir sistemi vasküler olaylarına neden olduğu bilinmektedir. Primer varisella enfeksiyonları sonrasında ve herpes zoster sonrasında (özellikle herpes zoster oftalmikus) inme gelişebileceği literatürde yer almaktadır ve sıklıkla akut klinik tablodan 4 ila 12 hafta sonra ortaya çıkması beklenmektedir. Bununla birlikte 1 hafta ile 12 aylık bir süreçte ilişkilendirilebilmektedir.

Bu çalışmada da, suçiçeği aşısı canlı varisella zoster virüsü içerdiği için çocukluk çağında inme ile ilişkilendirilip ilişkilendirilemeyeceği incelenmek istenmiş. Marshfield Klinik Araştırma Kurumu (Marshfield Clinic Research Foundation) tarafından 1991 ile 2004 tarihleri arasında Aşı Güvenliği Bilgi Bankası (Vaccine Safety DataLink- ki Amerika Birleşik Devletleri'nde 8 tıbbi bakım organizasyonu verilerini düzenli olarak burada aşılardan güvenliliği ve yan etkilerini belirlemek için toplamaktadır) verileri üzerinde gerçekleştirilen bu araştırma ile çocukların yaklaşık %35'inin varisella aşısı ile aşılandığı tespit edilmiş. Verilerin değerlendirildiği toplam çalışma grubu 3.25 milyon 11 ay ile 17 yaş arasındaki çocuğu içermekte ve bu dönem içerisinde toplam 203 yeni inme vakası görülmüş. Bu vakalardan sekizinde inme, suçiçeği aşısı oldukları yıl içerisinde ortaya çıkmış. Ayrıca toplam 243 ensefalit ve santral sinir sistemi inflamasyonu tespit edilen vaka bildirimini olmuş, hiç birisi suçiçeği aşısı uygulamasını takip eden bir aylık süre içerisinde değilmiş. Tüm verilerin incelenmesi ile suçiçeği aşısı ile inme veya santral sinir sistemi inflamasyonu veya ensefalit arasında bir ilişki bulunmadığı kesin olarak gösterilmiş.

Aşılarla elde edilen büyük başarılar ile doğal enfeksiyonları azaltılması sonucunda, toplum genelinde hastalıklardan korku azalırken aşılardan çok nadir görülen istenmeyen etkileri ve bazı durumlarda da aşı ile ilgili olmadığı halde aşılarla ilişkilendirilen tablolar, aşılardan uygulanmasında isteksizliklere ve immünizasyon oranlarında düşmelere neden olabilmektedir. Bu bakımdan önem taşıyan bu çalışmada primer suçiçeği ve herpes zoster ile ilişkilendirilen inmenin aşılardan sonra olmadığını göstermesi oldukça önemlidir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın rutin aşı şeması olmamasına rağmen uzun yıllardır klinik kullanıma sunulmuş olan suçiçeği aşısının olanaklar dahilinde çocuklarımıza önerilmesi gereklidir. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin 2008-2009 yılı aşı önerisinde de bu şekilde 15. ayda ve ilköğretim 8.sınıfta olmak üzere iki doz olarak önerilmektedir.

Bebeklik döneminde kullanılan asetaminofen astım için risk faktörü olabilir mi?

Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme

Beasley R, Clayton T, Crane J, et al. *Lancet* 2008; 372: 1039-48.

Lancet'in 2008, 20 Eylül tarihli yayınlanan sayısında yer alan, Yeni Zelanda Tıbbi Araştırmalar Enstitüsü'nden Prof. Dr. Richard Beasley ve arkadaşlarının çalışmasına göre altı ile yedi yaşındaki çocuklar, eğer bir yaşından önce asetaminofen kullanırlarsa, kullanmamış olanlara göre 1.46 kez daha fazla (%95 CI 1.36 ile 1.56) astım geliştirme riskine sahiplermiş. Ayrıca araştırmacılar benzer risk artışını ekzema için 1.35 (%95 CI aralığı için 1.26 ile 1.45) ve rinokonjoktivit için ise 1.48 (%95 CI aralığı için 1.38 ile 1.60) olarak hesaplamışlar.

Araştırmacıların gerçekleştirdikleri bu çalışma kısaca ISAAC programı olarak adlandırılan Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Allerji Çalışma ("International Study of Asthma and Allergies in Childhood) programının üçüncü basamağı sırasında elde edilen verilerin değerlendirilmesi ile gerçekleştirilmiş. 73 ülkeden toplam 205.000 6 ile 7 yaşındaki çocuğun dahil edildiği bu çalışmada ebeveynlere iki ayrı soru formu verilerek cevaplamaları istenmiş ve bu şekilde astım, ekzema ve rinokonjoktivit semptom ve bulguları sorgulanırken, pek çok olası risk faktörünün varlığı da ayrıca incelenmiş. Bu olası risk faktörlerinin değerlendirilmesi sırasında cinsiyet, ailenin birey sayısı, doğum ağırlığı, doğum sırası (kaçıncı çocuk olduğu), anne sütü alıp almadığı, antibiyotik kullanımı, evin ısıtma şekli, yemek pişirirken kullanılan ısıtma kaynağı, egzersiz, evcil hayvan bulunması, sosyoekonomik durum, göç, ebeveynlerin sigara içimi ve traik yoğunluğu ve yarattığı kirlilik sorgulanmış. Asetaminofen bir diğer bilinen ismi ile parasetamol kullanımına yönelik sorgulama ise;

- Çocuğunuza ilk bir yaşı içerisinde ateş nedeni ile sık olarak parasetamol verir miydiniz?
- Son oniki ay içerisinde, çocuğunuza ortalama olarak ne sıklıkla parasetamol verdiniz?

Araştırmacılar son bir yıl içerisinde de sık parasetamol kullanımının astım ve diğer iki klinik tablo ile ilişkili olduğunu bulduklarını ifade etmişler ve son bir yıl içerisinde sık asetaminofen kullanımının (ki; her ay bir veya daha fazla kullanım olarak tanımlamışlar) ağır astım için 3.54 katlık (%95 CI aralığında 3.05 ile 4.11) bir risk artışına neden olduğunu hesaplamışlar.

Araştırmacılar, yazılarını bitirirken; çalışmalarının sonucunda bir neden sonuç ilişkisi kurmanın uygun olmayacağını ancak bu yönde verilere sahip olduklarını ifade etmişler.

Yorum

Araştırmacılar çalışmalarında hayatın bir yılı içerisinde ve 6-7 yaş öncesindeki bir yıllık periyod içerisinde asetaminofen veya bir diğer ifade şekli ile parasetamol kullanımı

nın astım, ekzema ve rinokonjoktivite açısından risk teşkil ettiğini göstermiş olduklarını iddia etmelerine rağmen çalışmanın çok önemli zayıf noktalarının da olduğu mutlaka dikkate alınmalıdır.

1. Bu çalışmada çocukların hangi nedenle ateş düşürücü kullanmaları gerektiği belirtilmediği için altta yatan hastalığın asıl risk faktörü olabileceğinin unutulmaması gerekmektedir.

Aslında araştırmacılar tartışma da bu konuya değinmekte ve çalışma dizayn nedeni ile çocukların rahatsızlıkları ile ilgili detaylı bilgiye ulaşamadığını da belirtmektedirler.

2. Çok önemli olan bir diğer nokta da, ebeveynlerden yıllar öncesine ait ve göreceli olarak daha az hatırlanabilecek ilaç kullanımına ait bilgi sorgulandığı da dikkate alınması gerektiğidir. Astım veya bir başka rahatsızlığı olan ailelerin çocuklarının yaşamlarının ilk bir yılında verdikleri ilaçları daha iyi hatırlamaları da şaşırtıcı olmayacak bir beklenti olmalıdır.

Parasetamol, ilk kez 1878 yılında sentezlenmiş ve 1950'lerin ortasından itibaren de rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu tarihten itibaren de ateş düşürücü olarak en sık ve en çok tercih edilen farmasütik olmuştur. Bunun bir göstergesi olarak İngiltere'de 2001-2002 yılları arasında 580 milyon tabletlik satışı örnek verilebilir (1). Dünya genelinde de bu kadar yaygın kullanılıyor olmasına rağmen, önerilen doz ve süre kullanımında, bugüne kadar kesin olarak gösterilmiş bir olumsuz etkisi olmadığı için asetaminofen veya bir diğer adı ile parasetamol çocukluk çağında diğer alternatiflerine göre antipiretik olarak tercih edilen ajan olma özelliğini devam ettirmektedir.

Kaynaklar

1. Hawton K, Simkin S, Deeks J, et al. UK legislation on analgesic packs: before and after study of long term effect on poisonings BMJ 2004; 329: 1076.