



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN ÇOCUK
HASTALARDA AŞILANMA ORANLARI, AŞILARA KARŞI
OLUŞAN ANTİKOR YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE
SAĞLIKLI ÇOCUKLAR İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Merve BOYRAZ
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Mayıs, 2021

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN ÇOCUK
HASTALARDA AŞILANMA ORANLARI, AŞILARA KARŞI
OLUŞAN ANTİKOR YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE
SAĞLIKLI ÇOCUKLAR İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Merve BOYRAZ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nilüfer GÖKNAR

İSTANBUL
Mayıs, 2021

ONAY

Istanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitmi gören Dr. Merve BOYRAZ'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu 'KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN ÇOCUK HASTALARDA AŞILANMA ORANLARI, AŞILARA KARŞI OLUŞAN ANTİKOR YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE SAĞLIKLI ÇOCUKLAR İLE KARŞILAŞTIRILMASI' başlıklı tez BAŞARILI Kabul edilmiş

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nilüfer GÖKNAR

.....

Üyeler

Tez Savunma Tarihi: 21 / 05 / 2021

Yazar Bildirimi

“KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN ÇOCUK HASTALARDA AŞILANMA ORANLARI, AŞILARA KARŞI OLUŞAN ANTİKOR YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE SAĞLIKLI ÇOCUKLAR İLE KARŞILAŞTIRILMASI” tezinde Dr. Merve BOYRAZ;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığı “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığı “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynaklar açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Mayıs, 2021

Dr. Merve BOYRAZ

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Doç. Dr. NİLÜFER GÖKNAR katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Merve BOYRAZ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Eğitim Sorumlusu Sn. Prof. Dr. Fahri OVALI'ya,

Avrupa Anne Sütü Bankaları Birliğinin Kurucusu ve Başkan Yardımcısı, İstanbul Medeniyet üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği İdari Sorumlusu Sn. Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU'na,

Pediatrist olma yolunda her daim yoluma ışık tutan, beni her zaman yüreklendiren ve yapabileceklerim konusunda yol gösteren değerli hocam Sn. Prof. Dr. Cengiz CANDAN 'a

Pediatric Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her daim yol gösterici bir hoca olmasının yanı sıra, her sıkıntıda destek olan ve her sevincimi paylaşan, benim için bir hocadan daha ötesini hissettiren değerli danışman hocam Sn. Doç. Dr. Nilüfer GÖKNAR'a

Bulutların en güzel yerinden bizi izleyen anneciğim Olcay BOYRAZ'a

Benim her daim yanımda olan ve desteğini üzerimden asla çekmeyen biricik babam Orhan BOYRAZ, sevgili kardeşim Mehmet BOYRAZ'a

Eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum bilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen İstanbul Medeniyet üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde çalışmış ve halen çalışmakta olan; Ekip şefleri ve Eğitim Sorumlularına, Baş Asistan ve Uzmanlarına,

Bu hastanedeki eğitimime başladığım ilk günden itibaren hoşgörü ve desteklerini esirgemeyen tüm eşkıdemlerime, asistan doktor arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız hemşire arkadaşlarıma ve tüm hastane personelimize,

Teşekkür ederim.

Dr. Merve BOYRAZ

boyrazmerve87@gmail.com

Özet

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN ÇOCUK HASTALARDA AŞILANMA ORANLARI, AŞILARA KARŞI OLUŞAN ANTİKOR YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE SAĞLIKLI ÇOCUKLAR İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Giriş ve Amaç: Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan çocuklarda, bakteriyel ve viral enfeksiyonlara yakalanma riski yüksektir. Ancak, KBH'lı hastaların aşılanma oranları ve aşı sonrası serokonversiyon düzeyleri sağlıklı çocuklara göre daha düşük izlenmektedir. Bu çalışmada KBH'lı çocukların aşılanma oranları, aşılarla karşı oluşan antikor yanıtlarının değerlendirilmesi ve sağlıklı çocuklar ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya 2019-2020 yılları arasında Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniğinden takip edilen 90 KBH'lı çocuk hasta ile 36 herhangi bir hastalığı olmayan aşıları tam sağlıklı çocuk dahil edildi.

Bulgular: Ulusal aşı takvimi göz önüne alındığında KBH'lı çocuklarda, en yüksek aşılanma oranı, %93.4 (84/90) ile Hepatit B aşısına aittir. Ardından, sırasıyla Kızamık %92.2 (83/90), OPV %91.1 (82/90), DaBT %90 (81/90), BCG %87.8 (79/90), Kızamıkçık %84.4 (76/90), Kabakulak %84.4 (76/90), beşli karma yani DaBT-IPV-HiB aşısı %77.8 (70/90), KPA %67.8 (61/90) aşıları gelmektedir. En düşük aşılanma oranı ise %53.3 (48/90) ile su çiçeği ve %54.4 (49/90) ile hepatit A aşılara aittir. Hepatit B aşısı uygulanan 84 KBH'lı hastanın 46'sının (%57.6), sağlıklı kontrol grubundan 36 çocuktan ise 22'sinin (%61.1) pozitif antikor yanıtı oluşturduğu görüldü. Hepatit B aşısına pozitif antikor yanıtı yüzdesi açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.09$). Ancak aşı antikor seviyelerinin serumdaki yükseklikleri ölçüldüğünde renal replasman tedavisi grubunda olan hastaların sağlıklı kontrollere ve evre 3-4 KBH'lı çocuklara göre anlamlı oranda düşük antikor titreleri gözlemlendi ($p=0.034$). Kontrol grubunda kızamık aşısına pozitif antikor yüzdesi ve antikor titresini KBH'lı hastalara göre anlamlı oranda yüksek bulundu ($p=0.02$,

$p=0,0001$). Kızamıkçık aşısına pozitif antikor yüzdesi açısından sağlıklı çocuklar KBH'lı hastalara göre daha iyi yanıt oluşturabilmektedir ($p=0.03$). Ancak antikor titresi açısından bakıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.59$). Kabakulak aşısına pozitif antikor yanıt yüzdesi ve antikor titrelerinin serumdaki düzeyleri açısından KBH'lı hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.29$, $p=0.386$). Su çiçeği aşısına pozitif antikor yanıt yüzdeleri, KBH'lı hastalar ve kontrol grubunda istatistiksel olarak fark oluşturmaz iken ($p=0.13$), Hepatit A aşında, pozitif antikor yanıt yüzdelерinin kontrol grubunda KBH'lı hastalardan anlamlı oranda yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.03$).

Sonuç: KBH'lı çocukların aşılarının yaygın aşılama programına ve aşılarda bu çocuklardaki önemine rağmen tam olmadığı görüldü. Özellikle su çiçeği, pnömokok ve hepatit A için aşılanma oranları düşüktü. KBH'lı çocukların çoğunda aşı için antikor yanıtının oluştuğu, ancak bu değerlerin sağlıklı çocuklara göre bazı aşılarda düşük olduğu ve bu nedenle izlemde takip edilmesi gerektiği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kronik Böbrek Hastalığı, Aşılar, Hepatit B

Abstract

EVALUATION OF VACCINATION RATES AND ANTIBODY RESPONSE AGAINST VACCINES IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND COMPARISON WITH HEALTHY CHILDREN

Background and Aim: Children with chronic kidney disease have an increased risk of developing bacterial and viral infections. However, vaccination rates and post-vaccination seroconversion levels of patients with CKD are lower than healthy children. In this study, it is aimed to evaluate the vaccination rates of children with CKD and the antibody responses against vaccines and to compare them with healthy children.

Material and Methods: In this retrospective study, 90 pediatric patients with CKD who were followed up in the Pediatric Nephrology outpatient clinic of Istanbul Medeniyet University Medical Faculty Hospital between 2019-2020 and 36 healthy children as controls were included.

Results: According to the national vaccination schedule, the highest vaccination rate in children with CKD was obtained with hepatitis B vaccination with 93.4% (84/90). Subsequently, high vaccination rates are as follows: Measles 92.2% (83/90), OPV 91.1% (82/90), DaBT 90% (81/90), BCG 87.8% (79/90), Rubella 84.4% (76/90) Mumps 84.4% (76/90), DaBT-IPV-HiB vaccine 77.8% (70/90), and PCV 67.8% (61/90). The lowest vaccination rate was seen in chickenpox with 53.3% (48/90) and hepatitis A vaccination with 54.4% (49/90). It was determined that 46 (57.6%) of 84 CKD patients who were administered hepatitis B vaccine and 22 (61.1%) of 36 children from the healthy control group have positive antibody response. There was no significant difference between the two groups in terms of the percentage of positive antibody response to hepatitis B vaccine ($p = 0.09$). However, when the serum levels of vaccine antibodies were measured, significantly lower antibody titers were observed in patients in the renal replacement treatment group compared to healthy controls and children with stage 3-4 CKD ($p = 0.034$). In the control group, the percentage of positive antibodies to measles vaccine and antibody titer were found as significantly higher than the patients with CKD ($p = 0.02$ and $p =$

0.0001, respectively). Healthy children can produce a better response to Rubella vaccine and higher positive antibody titer than patients with CKD ($p = 0.03$). However, no statistically significant difference was found between the two groups in terms of antibody titer ($p = 0.59$). No statistically significant difference was found between the patients with CKD and the control group in terms of the percentage of positive antibody response to mumps vaccine and serum levels of antibody titres ($p = 0.29$ and $p = 0.386$, respectively). Positive antibody response percentages to chickenpox vaccine were not statistically different in patients with CKD and control group ($p = 0.13$). Positive antibody response percentages with hepatitis A vaccine were found as significantly higher in the control group than the patients with CKD ($p = 0.03$).

Conclusion: Despite national vaccination schedule, children with CKD has missing vaccinations. It was observed that the vaccination rates of children with CKD were low for Chickenpox, pneumococcus and hepatitis A. It has been shown that antibody response to vaccine occurs in most children with CKD, but these values were lower for some vaccines compared to healthy children and therefore these children should be followed closely.

Keywords: Chronic Kidney disease, Vaccines, Hepatitis B

İçindekiler

Tablo Listesi.....	xiii
Şekil Listesi	xv
Kısaltmalar	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ TANIMI VE SINIFLANDIRMASI	3
2.2 KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ.....	5
2.3 KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ ETİYOLOJİ	5
2.4 KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA KLİNİK BULGULAR	6
2.5 KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ LABARATUVAR BULGULARI..	8
2.6 KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ KOMPLİKASYONLARI VE TEDAVİSİ	8
2.6.1. Büyüme Geriliği.....	8
2.6.2. Anemi.....	8
2.6.3. Renal ostedistrofi (Kemik Mineral Bozuklukları)	9
2.6.4. Hipertansiyon.....	9
2.6.5. Sıvı, Elektrolit ve Asit-Baz Dengesi.....	10
2.7 SON DÖNEM BÖBREK HASTALIĞINA GEÇİŞ VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ.....	10
2.7.1. Periton diyalizi	11
2.7.2. Hemodiyaliz	11
2.7.3. Böbrek Nakli.....	11
2.8 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLAR ENFEKSİYONLAR VE AŞILAR.....	12
2.8.1. Enfeksiyonlara karşı karşı artmış risk.....	12
2.8.1.1. Böbrek hastalığının nedeni ve bağışıklık sistemini baskılayıcı tedaviler	13
2.8.1.2. Bozulmuş bağışıklık yanıtı.....	13
2.8.1.3. Hemodiyaliz ve peritonel diyaliz	13
2.8.1.4. Enfeksiyonlara artmış maruziyet.....	14
2.8.2. Aşı ile Önlenebilir Hastalık Riski	14

2.8.3. Aşıların Güvenilirliği	15
2.8.4. Aşıların İmmünojenitesi.....	15
2.8.5. Aşıların Klinik Etkililiği	16
2.9 ÇOCUKLUK ÇAĞI AŞILARI VE KBH'LI ÇOCUKLARDA AŞILAMA	17
2.9.1. Aşı tipleri	17
2.9.2. Kronik Böbrek Hastalarında Aşı Klavuzlarının Uygulanması	18
2.10 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA SPESİFİK AŞILAR	19
2.10.1. Hepatit B Aşısı.....	19
2.10.2. Tüberküloz Aşısı (BCG).....	21
2.10.3. DaBT-İPA-Hib (Difteri, aselüler Boğmaca, Tetanoz-İnaktif polio virüsü-hemophilus influenza tip b aşısı).....	22
2.10.4. Oral Polio Aşısı.....	24
2.10.5. Pnömonokok Aşıları (KPA ve Polisakkarit Pnömonokok Aşıları).....	24
2.10.6. KKK (kızamık –kabakulak –kızamıkçık) Aşısı:.....	26
2.10.7. Hepatit A Aşısı.....	27
2.10.8. Su Çiçeği Aşısı.....	28
2.11 ÜLKEMİZDE ULUSAL AŞI PROGRAMINDA YER ALMAYAN ÖZEL AŞILAR.....	29
2.11.1. Rotavirus Aşısı (RV).....	29
2.11.2. İnfluenza Aşısı	29
2.11.3. İnsan (Human) Papillomavirus Aşısı (HPV) Aşısı	30
2.11.4. Meningokok Aşıları	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1 ÇALIŞMAYA ALINMA ÖLÇÜTLERİ	33
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilen KBH li Hastaların Özellikleri	33
3.1.2. Kontrol Grubunun Özellikleri.....	34
3.2 HASTA VERİLERİNİN KAYDEDİLMESİ VE DEĞERLENDİRME YÖNTEMİ	34
3.3 LABORATUVAR ANALİZİ	34
3.3.1. Anti-HBS ve Kızamıkçık Ig G Düzeyleri Ölçüm Tekniği.....	34
3.3.2. Anti HAV Ig G, Su Çiçeği Ig G Ölçüm Tekniği	34

3.3.3. Kabakulak Ig G ve Kızamık IgG Ölçüm Tekniği	35
3.4 LABORATUVAR ANTİKOR DÜZEYLERİ	35
3.4.1. Anti-HBS Antikor Titresi	35
3.4.2. Kızamık Ig G Antikor Titresi.....	35
3.4.3. Kızamıkçık Ig G Antikor Titresi.....	35
3.4.4. Kabakulak Ig G Antikor Titresi	36
3.4.5. Anti HAV Ig G ve Su Çiçeği IgG	36
3.5 İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER	36
4. BULGULAR	37
4.1 ÇALIŞMA GRUPLARI VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	37
4.2 HEPATİT B (HBV) AŞISININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	40
4.2.1. Hepatit B (HBV) Aşılama oranları ve Antikor Titresi Sonuçları	40
4.3 HEPATİT B (HBV) ANTİKOR TİTRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	41
4.4 KIZAMIK AŞISININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	42
4.4.1. Kızamık Aşılama Oranları ve Antikor Titresi Sonuçları	42
4.4.2. Kızamık Antikor Titrelerinin Değerlendirilmesi	43
4.5 KIZAMIKÇIK AŞISININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	44
4.5.1. Kızamıkçık Aşılama Oranları ve Antikor Titresi Sonuçları	44
4.5.2. Kızamıkçık Aşısı Antikor Titrelerinin Değerlendirilmesi	45
4.6 KABAKULAK AŞISININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	46
4.6.1. Kabakulak Aşılama Oranları ve Antikor Titresi sonuçları	46
4.6.2. Kabakulak Aşısı Antikor Titrelerinin Değerlendirilmesi	47
4.7 HEPATİT A AŞISININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	48
4.8 SU ÇİÇEĞİ AŞISININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	49
4.9 TÜBERKÜLOZ (BCG) AŞILANMA DURUMU	49
4.10 PNÖMOKOK (KPA) AŞILANMA DURUMU	49
4.11 DİFTERİ-BOĞMACA-TETANOZ (DaBT) AŞILANMA DURUMU	50
4.12 DBT- IPV-HİB AŞILANMA DURUMU.....	50
4.13 ORAL POLİO (OPV) AŞILANMA DURUMU	50
4.14 MENENJIT, İNFLUENZA VE HPV AŞILARI	50
4.15 KONTROL GRUBU DEĞERLENDİRMESİ.....	51

5. TARTIŞMA ve SONUÇ	54
5.1 SONUÇ ve ÖNERİLER	62
Kaynaklar	64
Etik Kurul Onay Formu.....	77



Tablo Listesi

2.1: Kronik Böbrek Hastalığı İçin Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (KDOQI) Tanı Kriterleri	3
2.2: Böbrek Hasarı Belirteçleri	4
4.1: Hasta Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri.....	37
4.2: Grupların Tanımlayıcı Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi.....	38
4.3: Çalışmaya Alınan KBH Hastalarının Etyolojisi	38
4.4: Çalışmaya Alınan KBH'lı 90 Hastanın Aşılama Oranları.....	39
4.5: Hasta ve Kontrol Grubunun Hepatit B Aşısı Antikor Oranlarının Karşılaştırılması	40
4.6: Aşıları Tamamlanmış KBH'lı Hastalar ile Kontrol Grubunun Anti-HBS Titrelerinin Karşılaştırılması.....	41
4.7: Kızamık Aşısı Yapılmış Olan KBH'lı Hastalar ile Kontrol Grubu Antikor Titresi Pozitif/Negatif Olanların Yüzdesinin Karşılaştırılması	43
4.8: Aşıları Tamamlanmış KBH'lı Hastalar ile Kontrol Grubunun Kızamık Antikor Titresi Değerlendirmesi.....	43
4.9: Kızamıkçık Aşısı Yapılmış Olan KBH'lı Hastalar ile Kontrol Grubu Antikor Titresi Pozitif/Negatif Olanların Yüzdesinin Karşılaştırılması	45
4.10: Aşıları Tamamlanmış KBH'lı Hastalar ile Kontrol Grubunun Kızamıkçık Antikor Titresi Değerlendirmesi.....	45
4.11: Kabakulak Aşısı Yapılmış Olan KBH'lı Hastalar ile Kontrol Grubu Antikor Titresi Pozitif/Negatif Olanların Yüzdesinin Karşılaştırılması	47
4.12: Kabakulak Aşıları Tamamlanmış KBH'lı Hastalar ile Kontrol Grubunun Kabakulak Antikor Titresi Değerlendirmesi	47
4.13: Hepatit A Aşısı Yapılmış Olan KBH'lı Hastalar ile Kontrol Grubu Antikor Titresi Pozitif/Negatif Olanların Yüzdesinin Karşılaştırılması	48
4.14: Su Çiçeği Aşısı Yapılmış Olan KBH'lı Hastalar ile Kontrol Grubu Antikor Titresi Pozitif/Negatif Olanların Yüzdesinin Karşılaştırılması	49
4.15: KBH Evreleri ve Kontrol Grupları Arasında Antikor Titrelerinin İstatistiksel Karşılaştırılması	52

4.16: Çalışmaya Alınan Aşılı Tamamlanmış KBH'lı Hastalar ve Kontrol Grubunun Antikor Yanıtlarının Değerlendirilmesi	52
4.17: Aşılı Tamamlanmış KBH'lı ve Kontrol Grupları Arasında Aşıya Pozitif Antikor Yanıtlarının Karşılaştırılması	52



Şekil Listesi

2.1: Kronik böbrek hastalığının evreleri [9]	4
2.2: Türkiye’de uygulanan rutin çocukluk ve adolesan çağı aşılama takvimi.....	18
4.1: KBH li çocukların aşılama oranları	40
4.2. Anti-HBS değerlerinin KBH evreleri ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırması.	42
4.3. Kızamık antikor değerlerinin KBH evreleri ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırması.	44
4.4. Kızamıkçık antikor değerlerinin KBH evreleri ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırılması.....	46
4.5. Kabakulak antikor titrelerinin hasta ve kontrol grubu arasında karşı.....	48
4.6: KBH’lı hastalar ve kontrol gruplarının aşıya antikor yanıtları pozitif olan çocukların yüzdelerinin karşılaştırılması	53

KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
CFU	Colony forming unit (koloni oluşturan birim)
IU	Uluslararası birim
S/CO.....	Sample/cutoff (labaratuar çalışma parametresi)
OPA.....	Oral polio aşısı
DTB.....	Difteri-Tetanoz-Boğmaca
IPA	İnaktif polio aşısı
HİB.....	Haemophilus influenza b
HBsAg.....	B hepatitis yüzey antijeni
KKK	Kızamık, Kabakulak, Kızamıkçık
VZV	Varicella zoster virus (sü çiçeği)
SDBH	Son dönem böbrek hastalığı
KMA	Konjuge meningokok aşısı
KPA(PCV)	Konjuge Pnömonokok Aşısı
BCG	Bacillus Calmette-Guerin suşu
PFU	Plak oluşturuıcı birim
İİA	İnaktif influenza aşısı
ATK	Avrupa Tıp Kurumu
IS	İmmünsüpressif tedavi
CSF.....	Serebrospinal sıvı
PD.....	Periton diyalizi
HD	Hemodiyaliz
CDC	Hastalık kontrol ve önleme merkezi (Centers for Disease Control and Prevention)
FDA.....	Amerika Birleşik Devletleri gıda ve ilaç idaresi

CAKUT	Böbrek ve Üriner Sistemin Konjenital Anomalisi (congenital anomalies of the kidney and urinary tract)
ORPKBH	Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı
ODPKBH	Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
MKDB.....	Medüller Kistik Böbrek Hastalığı
ATN	Akut Tübüler Nekroz
NF-1	Nörofibramatozis tip 1
NF-2	Nörofibramatozis tip 2
CREDİT	Chronic Renal Disease in Turkey
NHBPEP	Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı Çalışma Grubu (The National High Blood Pressure Education Program)
SDBH.....	Son Dönem Böbrek Hastalığı
RRT	Renal replasman tedavisi
USRDS.....	ABD Renal Veri sistemi(The United States Renal Data System)
NHANES	Amerika’da Ulusal Sağlık ve Beslenme Anketi (Health and Nutrition Examination Survey)
ACIP.....	Aşılama Uygulamaları Danışma Komiteleri (The Advisory Committee on Immunization Practices)
KDOQI.....	Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.)

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı, böbrek fonksiyonlarının ilerleyici ve geri dönüşümsüz olarak kaybıdır. Böbrek fonksiyonlarının değerlendirmesinde kullanılan serum kreatinin artışı ya da glomeruler filtrasyon hızının (GFR) azalması, genellikle nefron sayısının %50'den fazlasının kaybı ile olur

Kronik böbrek hastalığı (KBH) olan kişilerde kullanılan ilaçlara, üremik toksinlere ve malnutrasyon gibi nedenlere bağlı olarak enfeksiyonlara yatkınlığı artmıştır (1). Kronik böbrek hastalarında hücrel ve humoral immunitede meydana gelen bozulmalar ve immün sistem hücrelerinin (B-hücre, T-hücre, monosit, makrofaj) azalmış aktivitesi; aşılar düşük serokonversiyon yanıtına ve buna bağlı olarak kısa süreli ve yetersiz aşı korumasına sebep olmaktadır (2). Bundan dolayı diyaliz tedavisi alan, transplant öncesi ve transplant sonrası dönemde olan KBH'lı çocukların aşı ile önlenemeyen hastalıklara karşı koruyucu antikor titrelerinin takip ve izlemi önemlidir (3).

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklara, mümkün olan her durumda standart aşı şemasına göre önerilen bütün aşılar uygulanmalıdır (4). Özellikle transplant adayı olan çocuklarda nakilden önce aşılama durumu ile koruyucu antikor seviyeleri hakkında değerlendirme yapılmalıdır. Bu hastalarda ayrıca nakilden sonra titreler düştüğünde, gerektiği durumlarda aşı tekrarı göz önünde bulundurulmalıdır. Aşı kayıtları, KBH hastaları için yazılı ve elektronik hasta kayıtlarının rutin bir parçası olmalıdır. Aşı takviminin nakil planlamasından önce tamamlanması özellikle önemlidir (4-6)

Yapılan çalışmalarda KBH'lı ve nakil adayı olan çocuk hastaların özellikle su çiçeği, influenza, Hepatit B ve pnömokok açısından aşılama önerilmektedir. Yerel aşı takviminde bu aşılar eksik ya da isteğe bağlı olabilir, bu nedenle takip eden hekimin bu açıdan çocuğu değerlendirmesi gerekmektedir (4, 6, 7).

Ayrıca, çocuk hastaların yaşı büyüdüğünde ve erişkin nefroloji tarafından takip edilecek yaşa geldiklerinde, takip dosyasının devredilmesinden önce aşıların tamamlanması önerilmektedir. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda aşılama politikaları rutin olarak gözden geçirilmeli ve ideal bir aşılama programı oluşturulmalıdır (3).

Yapılan çalışmalarda; KBH'lı hastaları takip eden multidisipliner ekip üyelerinin aşılanmanın önemi konusunda eğitilmiş olmaları, aşı takibini yakından ve sıkı bir şekilde yapmaları ve aşılanmanın önemi ile ilgili olarak aileyi ve hastayı tekrarlayan şekillerde bilgilendirmenin aşılama oranlarını oldukça etkili bir şekilde arttırabileceği bildirilmiştir (7).

Bu çalışmada amaçlarımız;

1. Kronik böbrek hastası olan çocukların aşılanma oranlarını belirlemek,
2. Bu çocuklarda aşıya karşı oluşan antikor yanıtlarını KBH evrelerine göre değerlendirmek,
3. Kronik böbrek hastası olan çocuklarda aşı koruyuculuğunu ve antikor titrelerini sağlıklı çocuklar ile karşılaştırmak olarak belirlenmiştir

GENEL BİLGİLER

2.1 KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ TANIMI VE SINIFLANDIRMASI

Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, ilerleyici ve geri dönüşü olmayan böbrek hasarıdır. ‘Kidney Disease Outcomes Quality Initiative’ (KDOQI) tarafından 2002’de tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır (Tablo 2.1.) (8).

Tablo 2.1: Kronik Böbrek Hastalığı İçin Ulusal Böbrek Vakfı Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (KDOQI) Tanı Kriterleri

Aşağıdaki kriterlerden herhangi birisi varsa hastada KBH vardır:

1. GFR de düşüklük olsun ya da olmasın böbreğin yapısal ve fonksiyonel anormallığı olarak tanımlanan 3 ay ve daha uzun süre devam eden böbrek hasarı; aşağıdakilerden bir veya daha fazlasıyla ortaya konan;
 - a) Patolojik anormallikler (Böbrek biyopsisinde anormallikler),
 - b) Kan veya idrar içeriğinde anormallikler,
 - c) Görüntüleme testlerinde saptanan anormallikler gibi böbrek hasarının belirteçleri
2. Böbrek hasarı olsun ya da olmasın, glomerüler filtrasyon hızının 3 ay veya daha uzun süreyle $60 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ ’den düşük olması

Çocuk yaş grubu için bu tanımlamanın iki istisnası vardır: Birincisi; 3 ay ve daha uzun süre kriteri küçük bebekler için geçerli değildir. İkincisi $60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ ’den düşük glomerüler filtrasyon hızı (GFR) kriterleri iki yaşın altındaki çocuklarda kullanılamaz, çünkü bu yaş grubunda GFR daha düşüktür. Bu nedenle, bu iki grupta azalmış GFR için tanı kriterleri, yaşa uygun normal değerlerle karşılaştırılmalıdır. Çocuklarda GFR, serum kreatinini ve çocuğun boyunu kullanan çok sayıda matematiksel formülle tahmin edilebilir [tahmini (estimated) GFR: eGFR].

Çocuklarda GFR ölçümünde en sık Schwartz formülü kullanılır. Schwartz formülüne göre;

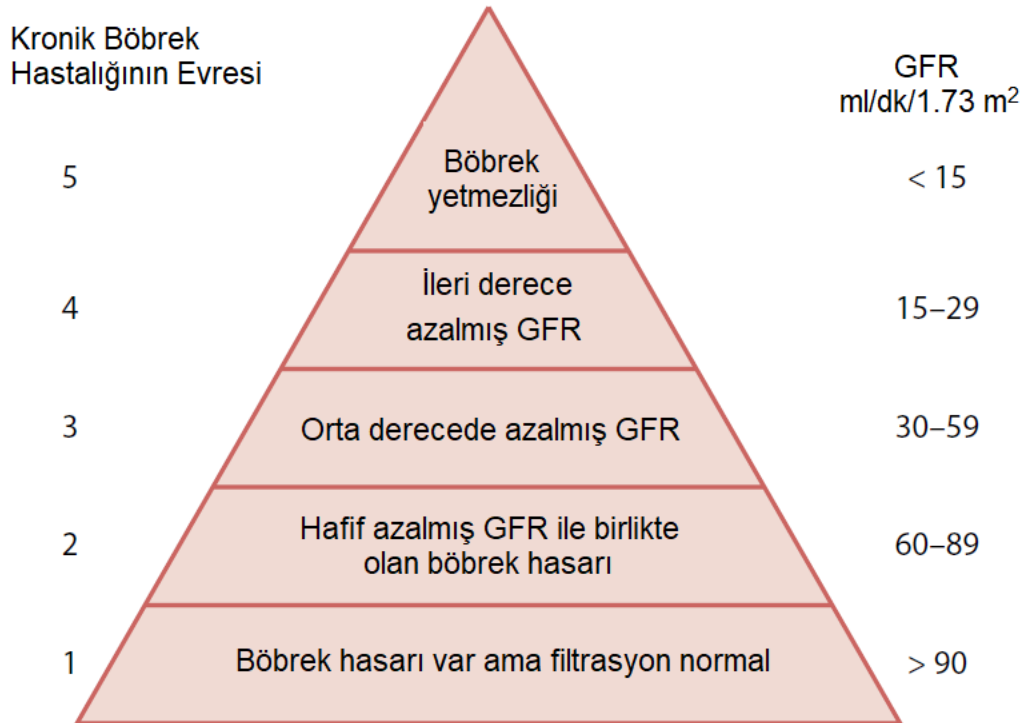
$$eGFR = k \text{ sabiti} \times \text{cm cinsinden boy} / \text{serum kreatinin düzeyi}' \text{ dir (8)}$$

Kronik böbrek hastalığı, başlangıçta GFR düşüklüğü olmadan da tanımlanabilir. Böbrek hasarını öngören kan, idrar, görüntüleme testleri ve böbrek biyopsisindeki anormalliklerle de tanı konulabilir. Tablo 2’de bu anormallikler özetlenmiştir (8)

Tablo 2.2: Böbrek Hasarı Belirteçleri

Kan Biyokimyası	Serum kreatinin seviyesinin yaşa göre yüksek olması, kan üre azotunun (BUN) artması, hipoalbuminemi, hiperürisemi, hipo/hipernatremi, hipo/hiperkalemi, hipo/hiperfosfatemi, metabolik asidoz
İdrar Biyokimyası	Mikroalbuminüri, proteinüri, hematüri, eritrosit silindirleri, piyüri, lökosit silindirleri, tübüler hücreler, granüler silindirler, lipid damlacıkları
Görüntüleme	Ekojenite artışı, küçük hiperekoik böbrek, bir böbreğin yokluğu, akut pyelonefrit, böbrekte skar, böbrek boyutlarının yaşa göre büyük olması ve/veya boyut farklılıkları, hidronefroz, idrar yollarında tıkanma, renal arter stenozu, nefrokalsinozis, taş hastalığı, kistik böbrek hastalıkları, medüller sünger böbrek.

Kronik böbrek hastalığının GFR’ ye göre evrelendirmesi **Şekil 1’** de verilmiştir.



Şekil 2.1: Kronik böbrek hastalığının evreleri [9]

GFR ölçümüne dayalı geliştirilen renal disfonksiyon evreleri şu şekildedir;

Evre 1 – Normal ya da artmış GFR ile birlikte böbrek hasarı: $GFR \geq 90$ olduğu halde böbrek hasarı mevcuttur. Bu hastalarda tedavinin esası, ilerlemenin yavaşlatılması ve KBH gelişim riskinin azaltılmasıdır.

Evre 2 – Hafif böbrek hastalığı: GFR 60-89 arasındadır. Bu evrede progresyonun tahmini ve yavaşlatılması önemlidir.

Evre 3 – Orta derece böbrek hastalığı: Bu aşamada GFR 30-59 arasındadır ve hastalarda artık komplikasyonlar gelişmeye başlamıştır. Bu evre ikiye ayrılmaktadır. Evre3a’da GFR 45-59 arası, 3b’ de 30-44 arasındadır. Komplikasyonların tespiti ve tedavisi bu aşamanın yönetiminde önemlidir.

Evre 4 – Ağır böbrek hastalığı: GFR’nin 15-29 arasında olduğu bu dönemde artık renal replasman tedavileri gündeme gelmeli ve hazırlık yapılmalıdır

Evre 5 – Son Dönem Böbrek Hastalığı: GFR artık 15’in altına düşmüştür veya diyaliz almaktadır.

Böbrek hastalığı; gelişim süresine ve sebeplerine göre akut veya kronik olabilmektedir. Akut böbrek hasarında genellikle sebep olan hızlı gelişen bir durum vardır ve bu durum tedavi edildiğinde ya da ortadan kalktığında böbrek fonksiyonları hızlıca geriye dönebilmektedir. Buna karşın kronik böbrek hastalığına sebep olan durumlar genellikle uzun vadeli etkileri olan sistemik hastalıklar olduğundan, bu hastaların %90 kadarı son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerlemektedir (10).

Kronik böbrek hastalığı; asemptomatik olarak böbrek fonksiyonlarında azalma ile gidebileceği gibi, ileri evrelerde üremik semptomlar ile de başvurabilmektedir. Bu nedenle KBH’nın başvuru yelpazesi son derece geniştir.

2.2 KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Kronik böbrek hastalığının insidansı ve prevalansı ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Amerika’da Ulusal Sağlık ve Beslenme Anketi (NHANES) sonuçlarına göre toplumun (hem çocuk hem erişkin) %10,8’inde, yani yaklaşık 19,2 milyon Amerikalı’da kronik böbrek hastalığı (KBH) mevcuttur (11).

Çocukluk çağı için yapılan en güvenilir çalışmalardan biri İtalya’daki ‘ItalKid Project’dir. Bu çalışmaya, eGFR değeri $75 \text{ ml/dk/1.73 m}^2$ ’den düşük olan 20 yaşından küçük çocuk ve genç erişkinler dahil edilmiştir. Ortalama KBH

insidansının 12,1 vaka, nokta prevelans değerinin ise 74,7/1.000.000 vaka olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada erkek/kız oranı 2.03 olarak raporlanmıştır (12). Bunun dışında Avrupa verilerine bakıldığında, Harambat ve arkadaşları yaşa bağlı popülasyonda Evre III-V KBH insidansını milyonda 11-12, Evre IV-V insidansını ise milyonda 8 vaka olarak bildirmişlerdir. Latin Amerika’da bu insidans milyonda 2,8-15,8, Ortadoğu ve Güney Doğu Asya’da milyonda 38 olarak raporlanmıştır (13). Türkiye’de Kronik Böbrek Hastalığı Prevalans araştırması amacıyla yapılan CREDIT (Chronic Renal Disease in Turkey) çalışması sonuçlarına göre, ülkemizde genel erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansının %15,7 olduğu saptanmış, yaşla birlikte riskin belirgin bir şekilde arttığı, kırsal kesimde yaşayanlarda riskin daha fazla olduğu bildirilmiştir (14).

Yine ülkemizde Bek ve ark. 2009 yılında yayınladıkları çalışmalarında 19 yaş altında olan çocuklarda GFR’nin 75 ml/dk/1.73 m² olan ve KBH tanısı konan vaka insidansının milyonda 10.9 olduğunu bildirmişlerdir (15).

2.3 KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ ETİYOLOJİ

Birçok neden kronik böbrek hastalığına yol açabilir. Bunların sıklığı ve sıralaması ülkelere göre değişkenlik gösterir. Bazı hastalarda altta yatan sebep belirlenemeyebilir. Çocuklarda görülen KBH nedenleri erişkinlere göre farklılık göstermektedir. Erişkinlerde diyabet (DM), hipertansiyon (3) glomerülonefritler en sık nedenlerdir. Çocuklarda ise KBH, konjenital ya da kazanılmış renal hastalık sonucunda meydana gelebilir. KBH nedenleri yaşlara göre de değişkenlik göstermektedir. Beş yaş altındaki çocuklarda böbreklerin ve idrar yollarının doğuştan anormallikleri KBH’nın en sık nedenidir. Bu doğuştan anormalliklerin önde gelen sebepleri de renal hipoplazi, displazi, obstrüktif üropati, konjenital nefrotik sendrom, Prune Belly sendromu, kortikal nekroz, FSGS, polikistik böbrek hastalığı, renal ven trombozu ve hemolitik üremik sendrom olarak sıralanabilir. Beş yaşından büyük çocuklarda ise edinsel hastalıklar ön plana çıkmaktadır. Özellikle lupus nefriti gibi değişik formda glomerülonefritler ön planda yer alsa da, diğer kalıtsal hastalıklar da (nefronofitizi, Alport sendromu) bu yaş grubunda görülebilmektedir. Metabolik hastalıklarla (sistinozis, hiperoksalüri) ilişkili KBH ve kistik böbrek hastalıkları

(otozomal resesif ve otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı gibi) yine çocukluk çağı KBH'nin etiyolojisinde yer almaktadır (16).

Amerika Birleşik Devletleri'nde çocuklarda KBH ile ilgili verilerin toplandığı North American Pediatric Renal Transplantation Cooperative Study (NAPRTCS) çalışmasında 21 yaş altı 7000'den fazla hasta incelenmiş ve elde edilen verilere göre böbrek ve idrar yollarının doğuştan anormallikleri (%48) ve kalıtsal nefropatilerin (%10) en sık KBH nedeni olduğu raporlamıştır (17). Türkiye'de yapılan bir çalışmada da Bek ve arkadaşları, çocuklarda KBH'nin en sık nedenlerinin böbrek ve idrar yollarının doğuştan anormallikleri (%44,3), ve kistik böbrek hastalıkları (%12,3) ile birincil glomerülonefritler (%11,6) olduğunu bildirmişlerdir (15).

Bu çalışmada, NAPRTCS'den farklı olarak üropatilerin hipodisplazilerden daha sık olarak görüldüğü dikkati çekmektedir. Ayrıca ülkemizde halen nörojenik mesane %15 ile KBH'nin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir (15).

2.4 KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA KLİNİK BULGULAR

Kronik böbrek hastalığının klinik bulguları üremik toksinlerin birikmesi ile birlikte meydana gelen metabolik bozuklukların sonucudur. Yetersiz boy uzaması ve boy kısalığı, uzun süren KBH'nin en iyi bilinen klinik özelliklerinden biridir. KBH'lı çocukların bazılarında renal osteodistrofi asemptomatik olabileceği gibi, kemik ağrıları, yürüme zorlukları, iskelet deformiteleri ile de başvurabilirler. Anemiye bağlı çabuk yorulma, dikkat dağınıklığı ve konjestif kalp hastalığına bağlı semptomlar görülebilir. Poliüri ise konjenital üriner anormallikler ve tübülointerstisyel bozukluğu olan hastalarda siktir. Yeni başlayan enürezis, KBH'da ortaya çıkan konsantrasyon bozukluğunun erken bulgusu olabilir ve daima araştırılması gerekir. Glomerüler hastalıklara bağlı KBH'da ise genellikle oligüri vardır. Protein-enerji malnütrisiyonu ile sonuçlanan yetersiz beslenme bazı çocuk hastalarda önemli sorunlara yol açabilir.

Üremik ensefalopati, gastrit, perikardit ve nöropati ise ileri evre üremik hastalarda görülür. Bu komplikasyonlar, diyaliz tedavisi geciktiğinde veya üremik toksinlerin diyalizle temizlenmesi yetersiz olduğunda belirginleşir (8).

2.5 KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ LABARATUVAR BULGULARI

Laboratuvar bulguları olarak KBH'da kan üre azotu ve serum kreatinini artmıştır. Hiperkalemi, hiponatremi (volüm yüklenmesi olduğunda), hipernatremi, asidoz, hipokalsemi, hiperfosfatemi ve ürik asitte yükselme görülebilir. Ağır proteinürlü hastalarda hipoalbüminemi vardır. Tam kan sayımı, normokromik normositik anemiye gösterir. Serum kolesterol ve trigliserid düzeyleri sıklıkla yükselmiştir. Glomerülo nefritlerin neden olduğu KBH'lı çocuklarda idrar tahlilinde hematüri ve proteinüri görülebilir. Renal displazi gibi konjenital lezyonlardan kaynaklanan KBH'ya sahip çocuklarda idrar analizi düşük spesifik dansiteye sahiptir.

2.6 KRONİK BÖBREK HASTALIĞININ KOMPLİKASYONLARI VE TEDAVİSİ

2.6.1. Büyüme Geriliği

Büyüme geriliği KBH olan çocukların yaklaşık %35'ini etkileyen önemli bir komplikasyondur (18).

Büyüme geriliği infantlar, çocuklar ve ergenlerdeki KBH'nın en sık karşılaşılan en belirgin klinik bulgularından birisi olarak kabul edilmiştir. Büyüme geriliğine katkıda bulunan faktörler arasında KBH başlangıç yaşı, primer böbrek hastalığının tipi, eşlik eden metabolik asidoz, kalori yetersizliğinden kaynaklanan malnutrisyon, anemi, renal osteodistrofi, büyüme hormonu ve insulin benzeri büyüme faktörü (IGF) aksındaki bozukluklar yer almaktadır (19). KBH'nın evresi ilerledikçe büyüme geriliğine neden olan faktörlerin etkisi artmaktadır. Evre V KBH olan çocuklar bu komplikasyondan en fazla etkilenen grubu oluşturmaktadır (20). Kesin bir eşik değer olmamakla birlikte GFR 25 ml/dk/1.73m²'nin altına düşene kadar büyüme normal seyretmektedir (21).

2.6.2. Anemi

Anemi KBH'nın en sık görülen komplikasyonlarından biridir. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda anemi; K/DOQI tarafından, National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III verilerine göre yaşa ve cinsiyete göre

belirlenmiş olan normal hemoglobin (3) değerinin 5.persentilinin altında olması şeklinde tanımlanmıştır (22).

Kronik böbrek hastalığının evresi ilerledikçe anemi sıklığı artar (23). NAPRTCS anemi sıklığını KBH Evre III'de %73, Evre IV'de %87 ve Evre V'de %93'ün üzerinde olarak bildirmiştir (24).

2.6.3. Renal ostedistrofi (Kemik Mineral Bozuklukları)

Kronik böbrek hastalığı olanlarda kemik ve mineral metabolizması bozuklukları Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) tarafından aşağıdaki bozukluklardan birinin varlığı veya birlikteliği olarak tanımlanmaktadır (25).

1. Ca, P, PTH veya D vitamini metabolizması bozuklukları
2. Kemik histolojisinde ve boy uzamasındaki sorunlar
3. Damarlar ya da diğer yumuşak dokularda kalsifikasyonlar

Renal osteodistrofi KBH olanlarda komplikasyon olarak ortaya çıkan kemik patolojilerini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Yüksek döngülü kemik hastalığı (ikincil hiperparatiroidizm, osteitis fibrosa sistika) serum PTH fazlalığına bağlı olarak ortaya çıkan, sıklıkla tedavisiz kronik böbrek hastalarında görülen bir tablodur. Düşük döngülü kemik hastalığı (adinamik renal osteodistrofi) ise yoğun ve uzun süreli Ca ve D vitamini desteği alıp serum PTH'sı baskılanan kronik böbrek hastalarında görülen bir durumdur.

2.6.4. Hipertansiyon

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklar için mevcut KDOQI kılavuzları ve tüm çocuklar için Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı Çalışma Grubu'nun (NHBPEP) önerileri, kan basıncını <90. persentil veya <120/80 mm Hg (hangisi daha düşükse) hedeflemek şeklindedir (26).

Bu hastalarda hipertansiyon sıklığı %20-80 arasındadır. Patogenez multifaktöriyeldir ve primer böbrek hastalığı, ekstraselüler sıvı volümünde artış, sodyum alımı, renin-anjiyotensin-aldesteron sistem aktivasyonu, obezite, endotelial ilişkili faktör değişiklikleri, eritropoetin uygulanması ve artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonunu içermektedir (27).

Etkili kan basıncı kontrolü, yetişkinlerde KBH' nin ilerlemesini geciktirir. RAAS' ı inhibe eden antihipertansif ajanlar; antiproteinürik, antiinflamatuvar ve antifibrotik özelliklerinden dolayı üstün koruma sağlar. ESCAPE çalışmasında, evre 2 ila 4 KBH (eGFR 15 ila 80 mL/dak/1.73m²) olan çocuklarda 24 saatlik ortalama arteriyel kan basıncını <50.persentil olarak hedefleyen agresif kan basıncı kontrolünün, GFR'de kötüleşmeyi, 50-90.persentil arasını hedefleyen tedavilere kıyasla daha iyi geciktirdiğini ortaya koymuştur (28).

2.6.5. Sıvı, Elektrolit ve Asit-Baz Dengesi

Glomerüler filtrasyon hızındaki düşmeyle birlikte fonksiyon gören nefronlarda ve tübüllerde ekskresyon işlevi artarak solüt dengesi korunmaya çalışılmaktadır. Bu nedenle sıvı ve elektrolit dengesi böbrek fonksiyonlarının %75'i kayboluncaya kadar sağlanabilmektedir (29). Yine KBH hastalarında hipo/hipernatremi, hiperürisemi, hiperfosfatemi görülebilir.

Metabolik asidoz GFR normalin %50' sine düşünce ortaya çıkar. Glomerüler filtrasyon hızının azalması ile birlikte amonyak, fosfat ve titre edilebilir asit atılımı ve bikarbonat emilimi azalır. Sonuç olarak metabolik asidoz gelişir. Kronik asidoz protein yıkımında artış ve albümin sentezinde azalma, kemik mineralizasyonunda bozukluk ve büyüme hormonu salınımında azalmaya yol açar. Bu nedenle KBH olan çocuklarda ağızdan bikarbonat desteği verilerek serum bikarbonat düzeylerinin >22 mEq/L olması sağlanmaya çalışılır.

2.7 SON DÖNEM BÖBREK HASTALIĞINA GEÇİŞ VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Kronik böbrek hastalığının erken ve yeterli tedavisi hastalığın ilerlemesini yavaşlatsa da KBH olan çocukların çoğunda SDBH gelişmektedir. K/DOQI Evre IV KBH (GFR <30 mL/dk/1.73m² olan çocukların ailelerinin SDBH ve tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirilmesini önermektedir. Glomerüler filtrasyon hızı 15 mL/dk/1.73m² altına inince renal replasman tedavisi için hazırlıklara başlanmalıdır (30).

Çocuk hastalarda başlangıç RRT seçimini hastanın yaşı, ailenin tercihi, hastanın merkeze uzaklığı, sosyal durumu, rezidüel böbrek fonksiyonu varlığı etkilemektedir.

SDBH' da ilk tercih renal transplantasyondur. Nakil yapılamayan çocuklarda başlangıç RRT olarak öncelikle periton diyalizi tercih edilmekte ve teknik nedenlerden dolayı özellikle 2 yaş altı çocukların hepsinde, 5 yaş altı çocukların %80'de ilk olarak PD seçilmektedir (31).

Hemodiyaliz damar yolu erişim problemlerden dolayı daha büyük çocuklarda tercih edilen ve genellikle PD sürdürülemediğinde geçilen RRT seçeneğidir.

2.7.1. Periton diyalizi

Periton diyalizi hastanın periton membranını diyalizer olarak kullanan bir tekniktir. Artıklar difüzyon yoluyla periton kapillerden diyalizata aktarılır. Periton boşluğa erişim cerrahi olarak yerleştirilmiş katater ile sağlanır. Periton diyalizi sürekli ambulator periton diyaliz olarak yada döngüsel (sürekli siklik periton diyaliz, intermitan periton diyaliz yada noktöurnal intermitan periton diyaliz) olarak kullanılabilir. Periton diyalizinin avantajları; değişimlerin uyku esnasında otomatik olarak yapılabilmesi ile günlük aktivitenin aksamaması, diyet kısıtlamasının daha az olması, sosyal hayatını ve okula gitmesini engellemesidir (16).

2.7.2. Hemodiyaliz

Hemodiyaliz (HD), çocuk hastalarda PD'ye göre daha az tercih edilse de son yıllarda kullanımı artmıştır. Çocuklarda HD uygulama sıklığı %27-100 ile ülkeden ülkeye ciddi değişim göstermektedir (32). Türk Nefroloji Derneği verilerine göre ülkemizde 2010 yılı sonu itibarıyla 101 çocuk hastanın kronik HD programında izlendiği, 465 çocuk hastanın kronik PD programında takip edildiği bildirilmiştir (33).

2.7.3. Böbrek Nakli

Böbrek transplantasyonu SDBH' lı çocuklar için en uygun tedavi olarak kabul edilmektedir. 2007 de yayınlanmış ABD Renal Veri sistemi (USRDS) verilerine göre böbrek transplantasyonu yapılan çocuklarda 5 yıllık sağkalım oranı, HD ya da PD' ye göre daha fazladır. Başarılı transplantasyon lineer büyümede düzelmeyi, sosyal hayata katılmayı ve diyet kısıtlamalarının azalmasını sağlar (16).

2.8 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLAR ENFEKSİYONLAR VE AŞILAR

2.8.1. Enfeksiyonlara karşı karşı artmış risk

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklar, aynı yaştaki çocuk popülasyonuna göre, daha fazla enfeksiyona bağlı hastaneye yatış oranlarına ve üç-dört kat artmış komplikasyon riskine sahiptir. Amerika’ da SDBH’lı yetişkinler ve çocuklarda, enfeksiyonla ilişkili morbiditenin araştırıldığı 3 yıllık bir çalışma sonuçlarına göre; enfeksiyonla ilişkili hastaneye yatışın kümülatif insidansları yetişkin HD hastalarında %52,6, PD hastalarında %51,8 ve transplant alıcılarında %39,8 olup çocuklarda bu oranlar sırasıyla %39,9, %51,2 ve %47,4 olarak bildirilmiştir (34).

Enfeksiyonlar, KBH’lı çocuklarda morbidite ve mortalitenin ikinci önde gelen nedenidir ve diyalize giren 2 yaşından küçük hastalar en yüksek morbidite ve mortalite riskine sahiptir (35).

Çocuklar, immün sistemlerinin immatür olmasından dolayı, özellikle yaşamlarının ilk yıllarında enfeksiyonlar için artmış risk altındadır (36). KBH olan pediatrik hastalardan özellikle evre 3–5 KBH’lılar, diyaliz tedavisi görenler veya böbrek nakli yapılmış olanlarda bu risk daha yüksektir (7, 37).

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda konak savunma kusurları çok sayıda sebebe bağlı olabilmekte ve birçok farklı şekilde ortaya çıkabilmektedir. Konak savunmasındaki bozukluklar; (a) doğrudan üremik toksinlerden, (b) altta yatan hastalıktan veya (c) diyaliz ve transplantasyon dahil kronik böbrek hastalığının tedavisinde kullanılan müdahalelerden kaynaklanabilir. Kronik böbrek hastalığının kendisine ve/veya kullanılan tedavilerine bağlı olarak meydana gelen anemi, kronik malnütrisyon, ve transfüzyonlar enfeksiyonlara yatkınlığı artırır (38).

Üremi; T ve B hücre fonksiyonlarını ve monosit hücre fonksiyonlarını bozabilir. Bu da antijenlerin immün tanınma süreçlerini ve enfeksiyöz ajanlara verilen yanıtı etkiler. Lenfositlerin fonksiyonel kapasitesindeki bu değişiklikler, bir çok bulaşıcı hastalığa karşı duyarlılık artışına neden olur ve ayrıca aşı yanıtı azalır (38-40).

KBH’lı çocuklarda artmış enfeksiyon risklerinin nedenlerini aşağıda ayrıntıları ile verdik..

2.8.1.1. Böbrek hastalığının nedeni ve bağışıklık sistemini baskılayıcı tedaviler

Çocukluk çağıının sık görülen kronik hastalıklarından olan nefrotik sendromda, periferik ödeme ve proteinüriye bağlı olarak immunoglobulin ve kompleman kaybı görülür (41). Ayrıca, bir çok idiyopatik glomerüler hastalıkta ve otoimmünite ilişkili böbrek hastalıklarında sistemik immünosupresif tedavi verilir (42). Aynı durum uzun süre immünsüpresif ilaçlar alan renal nakilli hastalar için de geçerlidir (43).

2.8.1.2. Bozulmuş bağışıklık yanıtı

Kronik böbrek hastalarının çoğunda yetersiz beslenme vardır. Ayrıca hücre içi kalsiyum artışına, aşırı demir yüküne ve üremik toksinlere maruz kalırlar. Bozulmuş doğal bağışıklık, monositlerin, makrofajların ve nötrofillerin azalmış fagositik aktivitesinin (44, 45) yanı sıra, dendritik hücrelerin azalmış ve işlevsiz popülasyonu ile ilişkilidir(46). Bozulmuş adaptif bağışıklık, anormal B ve T hücreleri, özellikle CD4+ T hücrelerinin Th hücre popülasyonu ile ilişkilendirilir. CD28 ve CD69 gibi azalmış (down-regüle) antijen reseptörleri, mikroorganizmalara karşı zayıflamış T hücre yanıtlarına da yol açabilir (47). Th hücrelerinin alt popülasyonlarında değişiklikler de meydana gelebilir; artmış Th1/Th2 oranı; interlökin (IL)-4 ve IL-10 sekresyonunu artırır, bu da hücrel immün yanıtları inhibe eder (48). Ek olarak, son dönem böbrek hastalığına hem CD4+ hem de CD8+ T hücre popülasyonlarının yaşlanması eşlik eder. Azalmış T hücre üretimi ve timustaki artan apoptoz nedeniyle T hücrelerinin sayısındaki azalmalarla ilişkili birincil durum sıklıkla görülen lenfopenidir. Son olarak, B hücre popülasyonu da tükenebilir ve bu da humoral bağışıklığın bozulmasına yol açabilir (49).

2.8.1.3. Hemodiyaliz ve peritoneal diyaliz

Diyaliz, enfeksiyon için bir dizi potansiyel riske katkıda bulunur. Hem periton diyalizi hem de hemodiyaliz, enfeksiyöz ajanlara karşı kutanöz bariyeri bozar ve bakteriyemi, çıkış yeri enfeksiyonları veya peritonit için artmış risk ile ilişkilidir. Ayrıca, diyalizattaki (diyaliz sıvısı) immünoglobulin kaybına bağlı olarak, diyaliz sıklıkla şiddetli hipogamaglobulinemiye neden olur (7, 37, 50).

2.8.1.4. Enfeksiyonlara artmış maruziyet

KBH hastalarında sık hastane başvurularının akut enfeksiyonlar için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını doğrudan ele alan hiçbir çalışma olmasa da, böbrek fonksiyonu kötüleştikçe hastaneye yatış oranlarının ve doktor ziyaretlerinin önemli ölçüde arttığı belirtilmektedir (51, 52). Diyaliz indüksiyonu ve diyaliz merkezlerine düzenli ziyaretler, hastaların enfeksiyonlara maruz kalma oranını artırır.

Etkili aşılama ile sistemik viral ve bakteriyel enfeksiyonların önlenmesi, bir çocuk doktorunun iş yükünün önemli bir bölümünü oluşturur. Bütün çocukların takibinde aşılar önemli olsa da, özellikle KBH olan ve hastalığının son evresinde böbrek nakli gerektirebilecek olan çocukların yönetiminde aşılarda özel bir önemi olduğu düşünülmektedir. Bu bölümde KBH olan ve/veya diyaliz ihtiyacı olan çocuk hastalarda şu konular ele alınacaktır:

- (1) Aşı ile önlenebilir hastalık riski,
- (2) Mevcut aşılarda güvenilirliği, immünojenitesi ve klinik etkinliği,
- (3) Önerilen aşılama kılavuzlarının uygulanması.

2.8.2. Aşı ile Önlenebilir Hastalık Riski

Sağlıklı çocuklar ile bağışıklığı zayıf çocuklarda aşılama önerileri; farklı ülkeler ve bölgelerde değişiklik gösterebilmektedir. Genellikle KBH'lı çocuklarda aşılama önerileri; sağlıklı çocuklarda uygulanan aşı şemalarına benzerdir(30, 36, 41); ek olarak, KBH'lı çocuklar özellikle suçiçeği, grip, Hepatit B ve *Streptococcus pneumoniae*'ye karşı aşılanmalıdır. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklar için özel kılavuzlar ve öneriler sürekli olarak güncellenmektedir(42-48). Aşılarda, birçok yaygın şiddetli enfeksiyonun riskini azaltmak için en güvenli ve en etkili yöntemdir (6, 7). Tavsiyelere rağmen, KBH olan çocuklarda aşılama oranları istenenden çok daha düşüktür (53).

Kronik böbrek hastalığı olup konservatif tedavi ya da diyaliz alan çocuklarda, birkaç özel durum (nefrotik sendrom ve sistemik lupus gibi) hariç, immün sistemde önemli bozukluk olmadığı düşünülmektedir. Periton diyalizi tedavisi uygulanan çocuklarda ise, IgG kaybı ya da IgG üretimindeki bozukluk nedeniyle, hipogamaglobulinemi beklenir (54-61).

Böbrek nakli olan çocuklarda ise; immunsupresif tedavi uygulandığı için genellikle iyi seyirli olan çocukluk çağı enfeksiyonları bile ciddi ve hayatı tehdit edici düzeyde olabilmektedir (62, 63). Hepatit B, özellikle yaygın aşılama programları sonrasında, bazı batı ülkelerinde çok nadir gözlenmektedir (6). Ancak dünyanın diğer bölgelerinde hala yaygındır ve diyalize giren çocukların üçte bir kadarını etkilemektedir (64). Enfeksiyon veya aşılama öyküsü olmaksızın böbrek nakli uygulanan çocukların yaklaşık %50'sinde su çiçeği enfeksiyonu geçirebilmekte ve bu da önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir. Ancak aşılanmış çocuklarda su çiçeği insidansı daha azdır ve daha hafif seyretmektedir (63). Böbrek nakli sonrası morbidite ve mortaliteden sorumlu en sık enfeksiyon etkenleri; suçiçeği (63), kızamık (65-67) ve influenza (68) olarak bildirilmektedir. Periton diyalizi alan çocuklarda özellikle H. influenza tip b ve S.pneumoniae'nın peritonite yol açabildiği bildirilmiştir (6).

2.8.3. Aşıların Güvenilirliği

KBH'lı çocuklarda aşılamaların güvenilirliği ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında; genellikle böbrek nakli yapılan hastalarda canlı virüs aşılarının risk taşıdığı ve önerilmediği görülmektedir. Buna karşın konservatif tedavi ya da diyaliz alan hastalarda ise canlı virüs aşılarının güvenilir olduğu birçok çalışma ile bildirilmiştir(6, 63, 69-71). İmmün-ilişkili renal hastalığı olan çocuklarda, aşılamının hastalığı reaktifte ettiğine, ya da böbrek nakilli çocuk hastalarda aşılamının greft reddine yol açtığına dair herhangi bir kanıt yoktur. Buna ek olarak, aşılama, çoğu zaman korkulduğu gibi, KBH'lı hastalarda hastalığın ilerlemesine ya da renal fonksiyonlarda hızlı bir bozulmaya yol açmaz (7).

2.8.4. Aşıların İmmünojenitesi

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda aşıların immünojenitesine bakıldığında; literatürdeki verilere göre, ölü ya da komponent aşılar ile canlı virüs aşılarının uygulanması sonucunda KBH'lı çocuk hastalarda serumda tespit edilebilir ve koruyucu niteliği yeterli olan serum antikorları üretilmektedir. KBH'lı çocuklar ulusal aşı şemasına göre aşılanmalıdır. Bununla beraber; optimal aşı korumasının önünde iki önemli bariyer mevcuttur. İlk olarak; diyaliz tedavisi alan, böbrek nakli olmuş veya konservatif tedavi alan çocukların bir kısmında, özellikle bazı aşılarla

(Hepatit B, İnfluenza ve S.pneumoniae) karşı daha düşük spesifik serum antikorü üretimi olabilmektedir (72-74). Bu problem, tekrarlayan aşılannalar (ve artan dozlarla) ile aşılabilir (6, 72). İkinci olarak, KBH'lı çocuklarda aşı serum antikorları, kısa bir süre içinde, yani 6-12 ay içinde azalma eğilimindedir (6, 71, 72, 75-79). Bu nedenle, uygun yeniden aşılama ile serum antikorlarının tekrarlanan ölçümü önerilmektedir (6, 59, 72, 77, 79).

2.8.5. Aşıların Klinik Etkililiğı

KBH'lı çocuklarda aşıların klinik etkinliğinin değeriendirilmesinde çeşitli metodolojik zorluklar vardır. Aşı etkinliğinin kanıtı, hastalığın gelişmemesidir, ki bu da yalnızca büyük kohort çalışmalarında doğrulanabilir. Spesifik aşıların klinik etkililiğini araştıran, yalnızca birkaç ileriye dönük veya gözlemsel çalışma mevcuttur. Broyer ve ark.(63), böbrek naklinden önce su çiçeğı aşısının faydasını net bir şekilde göstermiş ve bu veri, diğer çalışmalarla da doğrulanmıştır (6, 69, 71). Aşılanmış birkaç çocuk hastada, nakil sonrası su çiçeğı enfeksiyonu gelişmesine rağmen, hastalığın klinik seyri daha hafiftir ve böbrek greft fonksiyonu etkilanmemiştir. Hepatit B, aşıya kolaylıkla ulaşılabilen ülkelerde neredeyse eradike edilmiştir(6). Bu gözlemler, çeşitli aşıların uygulanmasının, KBH'lı çocuklarda aşı ile önlenabilir hastalıkların prevalansının azaltılmasına önemli ölçüde katkıda bulunduğuna dair kanıtlar sağlamaktadır. Hastalar arasındaki düşük prevalansın bir başka açıklaması, batı dünyasındaki sağlıklı çocuklar (ve hastaların kardeşleri) arasında su çiçeğı dışında bu enfeksiyonların düşük prevalansıdır(80). Bununla birlikte, genel popülasyonda azalmış aşılama oranıyla birlikte kızamık gibi enfeksiyonlar yeniden ortaya çıkmaktadır(67) Ayrıca aşı konusunda aşı başarısızlıkları da bir diğer önemli konudur. Periton diyalizindeki çocuklarda serum antikor titrelerinin varlığına rağmen S.pneumoniae veya *Hemophilus influenzae* tip b'nin neden olduğu peritonit gelişmiştir(6). Sağlıklı çocuklar için koruyucu olduğu düşünülen serum antikor titreleri, KBH'lı periton diyalizi uygulanan çocuklarda enfeksiyonları önleyemeyebilir ve periton sıvısında spesifik antikorların konsantrasyonu yeterli olmayabilir.

2.9 ÇOCUKLUK ÇAĞI AŞILARI VE KBH'LI ÇOCUKLARDA AŞILAMA

Canlılarda belirli bir hastalığa neden olan mikrobiyolojik etkene karşı aktif olarak bağışıklık geliştirmek için antijen ya da antijenler karışımının uygun bileşimine aşı; bu bileşimin çeşitli metotlarla vücuda uygulanması işlemine de aşılama denir.

Aşılama en etkili koruyucu sağlık önlemlerinden biridir (81). Aşı programları aşılanan çocuğa doğrudan fayda sağlar. Ayrıca dolaylı olarak toplum ("sürü") bağışıklığı yoluyla bağışıklık kazanmamış kişilere de fayda sağlar. Toplum bağışıklığı, popülasyonun enfeksiyona bağışık olan bölümü, bulaşma riskini azaltacak kadar çok olduğunda sağlanmış olur(82). Toplum bağışıklığı aşılama için çok küçük olan çocukları ve aşılara kontrendikasyonları olan kişileri korur. Düzenli olarak önerilen aşıları toplumun çoğunluğunun yaptırmaları esasına dayanır.

2.9.1. Aşı tipleri

Aşılar başlıca canlı-atenüe ve inaktive aşılar olmak üzere iki şekilde sınıflandırılabilir. Canlı atenüe aşılar, bir virüs ya da bakterinin hastalık yapma özelliğinin ortadan kaldırılması, ancak vücutta çoğalma ve bağışıklık oluşturma yeteneğinin korunmasına dayanır (kızamık, kızamıkçık, kabakulak, OPV, suçiçeği, BCG aşıları gibi). İnaktive aşılar ise virüs ya da bakterinin tamamı (boğmaca, influenza, hepatit A, IPV gibi) veya bir kısmı (Hepatit B, influenza, aselüler boğmaca, difteri, tetanoz gibi) kullanılarak hazırlanırlar.

- Ülkemizde Sağlık Bakanlığı' nın belirlediği aşılar aşı takvimine göre tüm çocuklara ücretsiz olarak uygulanmaktadır. 2020 yılı Temmuz ayı itibariyle güncel aşı takvimi şekil 2.2' de verilmiştir.

T.C. Sağlık Bakanlığı Ulusal Çocukluk Dönemi Aşılamaya Takvimi (2020)

	Doğumda	1.ayın sonu	2.ayın sonu	4.ayın sonu	6.ayın sonu	12.ayın sonu	18.ayın sonu	24.ayın sonu	48.ay ³	13 yaş
Hep-B	I	II			III					
BCG			I							
KPA			I	II		R				
DaBT-İPA-Hib			I	II	III		R			
OPA					I		II			
Suçiçeği ¹						I				
KKK						I			II	
Hep-A ²							I	II		
DaBT-İPA									R	
Td										R

¹ 1 Ocak 2012 ve sonrasında doğan çocuklara uygulanacaktır.

² 1 Mart 2011 ve sonrasında doğan çocuklara uygulanacaktır.

³ 1 Temmuz 2016 tarihinde doğanlardan başlamak üzere 48.ayına girmiş olan tüm çocuklara uygulanacaktır. 1 Temmuz 2016 tarihinden önce doğmuş ve halen ilköğretime başlamamış olan çocukların KKK ikinci dozu ve DaBT-İPA aşısı ise 2020-2021, 2021-2022 ve 2022-2023 eğitim ve öğretim dönemlerinde okul aşılamaları şeklinde uygulanacaktır.

Hep-B: Hepatit B Aşısı
BCG: Bacille Calmette-Guerin Aşısı
KPA: Konjuge Pnömonokok Aşısı
DaBT-İPA-Hib: Difteri, aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio, Hemofilus influenza tip b Aşısı (Beşli Karma Aşı)
OPA: Oral Polio Aşısı
Suçiçeği: Suçiçeği Aşısı
KKK: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı
Hep-A: Hepatit A Aşısı
DaBT-İPA: Difteri, aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio Aşısı (Dörtlü Karma Aşı)
Td: Erişkin Tipi Difteri-Tetanoz Aşısı
R: Rapel (Pekiştirme)

Şekil 2.2: Türkiye’de uygulanan rutin çocukluk ve adolesan çağı aşılamaya takvimi

2.9.2. Kronik Böbrek Hastalarında Aşı Klavuzlarının Uygulanması

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa’nın bazı ülkelerinde, genel pediatrik popülasyonda aşılamaya oranları orta düzeyde, yani %80 ve altında olarak bildirilmektedir (80, 83).

Ülkemizde Genişletilmiş Bağışıklama Programı sayesinde aşı ile önleneyen bir çok hastalık eradike edilmiş olup, son on yıldır her bir aşı için aşılanma oranı %95’in üzerinde seyretmektedir(84). KBH’lı çocukların yönetimi ve takibi genellikle multidisipliner bir ekip (pratisyen hekim, pediatrik, nefrolog, ürolog vb.) tarafından yürütülmektedir. KBH’lı çocukların büyüme, beslenme, diyaliz ve sosyal problemlerinin yanında aşılamaya, bazen ‘küçük’ bir sorun gibi görülebilmektedir.

Buna ek olarak hasta ve ebeveynler bazen aşı karşıtlığı, aşının olası yan etkileri ve özellikle renal nakil olan hastalarda aşılamanın nakil reddini tetikleyebileceğine dair korkuları nedeniyle aşı yaptırmak istemeyebilmektedir. KBH'lı hastaları takip eden multidisipliner ekip üyelerinin aşılamanın önemi konusunda eğitilmiş olmaları, aşı takibini yakından ve sıkı bir şekilde yapmaları ve aşılamanın önemi ile ilgili olarak aileyi ve hastayı tekrarlayan şekillerde bilgilendirmesinin aşılama oranlarını oldukça etkili bir şekilde arttırabileceği bildirilmiştir(6).Yine çalışmalarda; sadece KBH'lı çocuğun aşılmasının yeterli olmadığı, aile bireylerinin ve evde teması olan hane halkının da aşılama programına dahil edilmesi ve tüm bu bireylerin özellikle su çiçeği, influenza ve S.pneumoniae için aşılama önerilmiştir (1, 7).

2.10 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA SPESİFİK AŞILAR

Sağlıklı çocuklardaki ulusal aşılama şemasının, bazı istisnalarla birlikte KBH'lı çocuklara da uygulanması önerilmektedir.

2.10.1. Hepatit B Aşısı

1. Aşının özellikleri:

Tipi: Hepatit B aşısı Rekombinan DNA teknolojisi ile üretilen ve yalnızca Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) içeren ölü (inaktif) bir aşıdır.

İçeriği: Pediatrik Doz 10 Mcg/0,5ml 1 Enjektör

Bir 10 µg'lık aşı dozu (0.5 ml süspansiyonda) 10 µg HBsAg yüzey antijeni içerir.

2. Aşının uygulama özellikleri:

Uygulama şekli: Kas içi (intramusküler)

Uygulama: “0, 1 ve 6. ay” ya da “0, 1-2 ve 6. ay” çizelgesiyle 3 kez uygulanır.

Uygulama zamanı: İlk aşı bebeğin doğduğu gün yapılmalıdır. İkinci B hepatiti aşısı birinciden en az 4 hafta, üçüncü HBV aşısı ilkinden en az 16 hafta, ikincisinden en az 8 hafta sonra yapılmalıdır. Son (3 ya da 4.) B hepatiti aşısı, en erken 24. hafta (164 gün) bitiminde yapılabilir.

Dozaj: 0.5 ml

Rapel: Yok

3.KBH li hastalarda Hepatit B aşılması :

Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda Hepatit B aşılması protokolü ülkelere göre değişmektedir (3). İngiltere NHS (Ulusal sağlık hizmeti) sistemine göre Hepatit B uygulama şeması şu şekilde olmalıdır (85).

Diyaliz öncesi hastalar için;

- Engerix B® (Glaxo Smith Kline) intramüsküler enjeksiyon:
 - 1 ay ile 15 yaş arası: 0.5 ml (10 mikrogram) 3 doz;
 - 16-18 yaş arası: 1 mL (20 mikrogram) 3 doz;

Diyaliz hastaları için;

Dozlar iki kat ve 0, 1, 2 ve 6.ayda 4 doz olarak verilir.

- Engerix B® aşağıdaki dozlarda verilebilir:
 - 1 ay ile 15 yaş arası: 0.5 ml (10 mikrogram) 4 doz;
 - 16-18 yaş arası: 2 mL (40 mikrogram) 3 doz;
 - Üçüncü dozdan 2-3 ay sonra anti-Hbs Ag antikorlarını kontrol edilir.
 - Diyaliz hastaları yıllık olarak izlenmeli ve gerekirse tekrar aşı yapılmalıdır.
 - 100 IU/L: koruyucu, her 5 yılda bir güçlendirici (booster) verilir
 - 10-100 IU/L: zayıf cevap, 1 ve 5 yılda güçlendirici verilir
 - <10 IU/L: cevapsız, aşı kürü tekrarlanır.

Diyaliz ve özellikle hemodiyaliz, Hepatit B enfeksiyonu için önemli ölçüde artmış risk ile ilişkili olduğundan, aşılama ile bu riski en aza indirmek için her türlü çaba gösterilmelidir (86, 87). Ne yazık ki, yetişkin diyaliz hastalarında Hepatit B aşısına suboptimal yanıt geliştiği ve aşılamadan sonra anti-Hepatit B antikor düzeylerinde daha hızlı bir düşüş olduğu net bir şekilde gösterilmiştir ve bu nedenle, Advisory Committee on Immunization Practices-Aşı Uygulamaları Danışma Komiteleri (ACIP) diyalize giren yetişkin hastaların 40 µg artırılmış doz olarak Recombivax HB (Merck & Co. Whitehouse Station, NJ) veya Engerix-B (GlaxoSmithKline, Londra, İngiltere) uygulanmasını önermektedir (86, 87)

Yukarda bahsedilen veriler, pediatrik KBH hastalarının artmış dozda Hepatit B aşısından fayda göreceğini iddia etse de; şu anda ACIP, 20 yaşından küçük KBH ve diyaliz hastalarının standart programa uygun şekilde Hepatit B aşısını almalarını önermektedir. Sadece pediatrik hemodiyaliz hastalarında, önerilen programdan daha yüksek dozda aşı uygulanmasının daha immünojenik olabileceği düşünülmektedir (87-89). Koruyucu antikor seviyelerine (>10 mIU/mL) ulaşamadığında, aşılama sonrası test, ilk aşı seti tamamlandıktan 1-2 ay sonra önerilmektedir, burada en fazla 3 ek doz yapılabileceği bildirilmektedir (87, 88) Antikor seviyeleri daha sonra yıllık olarak ölçülmeli ve antikor seviyeleri koruyucu seviyenin altına düşen hastalara takviye dozları uygulanmalıdır (87).

2.10.2. Tüberküloz Aşısı (BCG)

1. Aşının özellikleri:

Tipi: Canlı zayıflatılmış (atenüe) aşı BCG (Bacillus Calmette-Guerin) suşu

İçerik: Çözündürülen aşının her 0.1 mL'lik dozu, 1×10^5 ile 33×10^5 CFU BCG Aşısı (Bacillus Calmette-Guerin suşu) içerir (Canlı zayıflatılmış BCG suşları).

2. Aşının uygulama özellikleri:

Uygulama şekli: Deri içine (özel enjektör ile)

Uygulama: Tek doz

Uygulama zamanı: Ulusal aşı takvimimizde Doğumdan sonraki 2. Ayda uygulanmaktadır. 5 yaş altındaki çocuklara uygulanabilir.

Dozaj: İlk 1 yaşta 0,05ml uygulanır, 1 yaş üstünde 0,1 ml intradermal yapılır. İlk 3 ayda PPD deri testi yapılmadan, 3 aylıktan büyük çocuklara yapılacaksa PPD testine göre karar verilerek test negatif bulunursa uygulanır. BCG aşısı yapıldığı biliniyorsa ya da skar izi varsa PPD ye gerek yoktur. 6 yaş üzeri çocuklara BCG aşısı gerekmez (90).

Rapel: Yok

2.10.3. DaBT-İPA-Hib (Difteri, aselüler Boğmaca, Tetanoz-İnaktif polio virüsü-hemophilus influenza tip b aşısı)

1. Aşının özellikleri:

Tipi: Difteri ve Tetanoz bileşeni toksoid, Boğmaca bileşeni toksoid ve aselüler antijen, Polio bileşeni inaktive (ölü) virüs, Hemofilus İnfluenza Tip B bileşeni proteinle konjuge polisakkarit kapsül aşısıdır.

İçerik: Sulandırıldıktan sonra her 0,5 mL'lik tek doz için,

>30 IU Difteri toksoidi;

>40 IU Tetanoz toksoidi;

Bordetella pertussis antijenleri: 25 mikrogram Boğmaca toksoidi;

İnaktif çocuk felci virüsü tip 1;.....40 DU

İnaktif çocuk felci virüsü tip 2;.....8 DU

İnaktif çocuk felci virüsü tip 3;32 DU

Hemofilus influenza tip b polisakkarid tetanoz proteini ile bir arada;10 mikrogram

2. Aşının Uygulama Özellikleri:

Uygulama şekli: 90 derecelik açıyla kas içine (intramusküler) uygulanır

Uygulama: 3 doz

Uygulama zamanı: Beşli karma aşısı 2, 4, 6. ayda uygulanmakta, 18. ayda ise ilk rapel dozu olarak yapılmaktadır. Bu aşılar ile birlikte 6. ve 18. ayda olmak üzere 2 kez de oral polio aşısı (canlı aşı) uygulanmaktadır. 48.ayda difteri-pediyatrik tip asellüler boğmaca- tetanoz-inaktif polio aşısı ve 13 yaşında da bir doz erişkin tip difteri-tetanoz aşısı (91) uygulanır ve 10 yılda bir rapeli önerilir. aBDT-İPA-Hib aşısının üst sınırı 6 yaştır (90).

Dozaj: 0.5 ml.

Rapel: 18. ayın sonunda ve 48. ayda Hib aşısının olmadığı 4'lü aşı (DaBT-IPA) uygulanır.

3. KBH li hastalarda DaBT-İPA-Hib aşılması:

Sağlıklı çocuklar için difteri, tetanoz ve boğmacaya karşı aşılama uzun süredir tavsiye edilmektedir (92, 93). Aşılama serisi, ilk dördü 2, 4, 6 ve 15-18 aylarda ve beşincisi 4-6 yaşlarında verilen toplam beş dozu içermektedir (92, 93). Amerikan Pediatri akademisi ve CDC; KBH olan bebek ve çocuklarda, difteri-tetanoz ve aselüler boğmaca aşısının normal aşı takvimine göre uygulanmasını önermektedir (4). Diyaliz tedavisi alan KBH li hastalarda, aşı serokonversiyon oranlarının sağlıklı çocuklara göre daha düşük olabildiğini gösteren çalışmalar vardır (91, 94). Bu sebep ile immünizasyonun tam olduğundan emin olmak için titre ölçümü ve gerekiyorsa rapel doz uygulaması önerilmektedir (95).

4. KBH hastalarında hemophilus influenza tip b (Hib) aşısı:

Sağlıklı çocuklarda 4 doz olarak uygulanan Hib aşısının, diyaliz alan KBH hastalarında incelendiği bir araştırmada, hastaların %90'ında, aşılama sonrası 22 aya kadar koruyucu antikor titrelerinin yeterli düzeyde olduğu bildirilmiştir (78). Bir başka çalışmada da, diyaliz alan 42 çocuk hastanın tamamında Hib konjuge aşısının aşılama sonrası 2.ayda bakılan antikor titrelerinin yeterli koruyuculukta olduğu bildirilmiştir(6).Sonuç olarak KBH'lı çocuk hastalara Hib aşısı, normal aşılama takvimine göre uygulanmalıdır (4).

5. KBH hastalarında inaktive polio aşısı (IPV)

1999'dan bu yana, AAP ve ACIP tavsiyeleri, canlı zayıflatılmış oral polio aşısı yerine sadece inaktive edilmiş polio virüsü (IPV) aşısının uygulanması ve 2 aylıkken ilk doz, 4.ayda ikinci doz, 6-18 aylar arasında üçüncü doz ve 4-6 yaşları arasında da dördüncü ve son dozun uygulanması yönündedir (92, 93, 96). IPV aşısının rutin olarak KBH olan bebeklere uygulanması gerekmesine rağmen, bu hasta popülasyonunda bu aşıya yanıtı gösteren hiçbir çalışma yoktur. Daha büyük yaşlarda olan ve diyaliz alan çocuklarda yapılan bir çalışma, IPV aşısı ile aşılamadan sonra antikor seviyelerini değerlendirmiş ve 49 hastanın 42'sinde (%86) aşılamadan önce her üç serotipe karşı koruyucu antikor seviyelerine sahip olduğunu veya aşılamadan sonra antikor seviyelerinde en az dört kat artış olduğunu bildirmiştir (97). Bu aşı sadece inaktive edilmiş virüs içerdiğinden, aynı zamanda immünosupresif ilaçlar kullanan KBH hastalarına ve ev içi temaslarına da uygulanabilir.

2.10.4. Oral Polio Aşısı

1. Aşının özellikleri:

Tip: Bivalent oral polio virus aşısı (16); canlı zayıflatılmış aşı İnaktif aşı

İçerik: Poliomyelitis virüs tip 1, LS – c2ab suşu (canlı zayıflatılmış) ve Poliomyelitis virüs tip 3 Leon – I2a1b suşu (canlı zayıflatılmış) içerir.

2. Aşının uygulama özellikleri:

Uygulama şekli: Ağızdan verilir.

Uygulama: 2 doz (0.1 ml)

Uygulama zamanı: 6. ve 18. ayda olmak üzere 2 doz uygulanır. OPA aşısı salgın riski durumlarında doğumda bile yapılabilir ama 6. haftadan önce yapılan doz uygulanmamış sayılarak aşılamaya devam edilir

Dozaj: 2 damla

Rapel: Yok

3. KBH hastalarında oral polio aşısı:

Oral polio virus (OPV) aşısı zayıflatılmış canlı virus aşısıdır. OPV' nin diyaliz tedavisi gören çocuklarda kullanımı ile ilgili fazla veri yoktur (88). Fakat teorik olarak bu hastaların virüs replikasyonunu sınırlandıramıyacağı düşünüldüğünden diyalizdeki çocuklarda dahil immüno-compromize çocuklarda kullanılması tavsiye edilmemektedir (98).

Keza, bu hastaların temasta olduğu sağlık personeli ve ev halkı da OPV ile aşılanmamalıdır(98). Bunun yerine inaktif polio virus (IPV) aşısı kullanılması tavsiye edilmektedir.

2.10.5. Pnömonokok Aşıları (KPA ve Polisakkarit Pnömonokok Aşıları)

Ülkemiz aşı takviminde KPA 13 aşısı tüm çocuklara rutin olarak uygulanmakta olup, polisakkarit pnömonokok aşısı (pneumo 23) özel aşı kapsamına girmektedir.

a) Konjuge pnömokok aşısı (KPA)

1. Aşının özellikleri

Tip: İnaktif, konjüge (KPA)

İçerik:

Prevenar 13 (Konjuge aşı):

2.2 mikrogram sakkarid şeklinde 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ve 23F ve 4.4 mikrogram sakkarid şeklinde 6B serotipi *Streptococcus pneumoniae* serotipleri ve yaklaşık 32 mikrogram CRM197 taşıyıcı protein

2. Aşının Uygulama Özellikleri.

Uygulama şekli: Bebek ve çocuklarda kas içi (IM)

Uygulama: 2 doz

Uygulama zamanı: KPA-13, 2, 4 ve 6. aylarda temel aşılama dizisi olarak 3 kez, 12. ayda (12-15 ay arasında yapılabilir) pekiştirme aşısı olarak 4. kez uygulanır iken temmuz 2020 ile Sağlık bakanlığı yeni aşı çizelgemizde 2. ve 4. aylarda 2 kez, 12. ayda (12-15 ay arasında yapılabilir) pekiştirme aşısı olarak 3. kez uygulanmaya başlanmıştır. En erken yaşamın ilk 6 haftasından sonra uygulanabilir, pekiştirme dozu 12. aydan önce yapılmamalıdır.

Dozaj: 0.5 ml.

Rapel: 12-15 ay arasında 1 kez;

3. KBH li hastalarda pnömokok aşısı:

Streptococcus pneumoniae'ya karşı 23 valanlı polisakkarid pnömokok aşısı (PPSV23) kullanılarak aşılama yapılması, yüksek pnömokok riski nedeni ile 1989'dan beri nefrotik sendromlu çocuklar ve 1997'den beri KBH'lı çocuklar için önerilmektedir (99, 100). Ancak bu aşı 24 ay ve altında zayıf immünojeniktir ve bu nedenle kullanımı 24 aydan daha büyük çocuklarla sınırlıdır (99, 100). Bu nedenle, daha önce aşılanmamış ya da üç dozdan az pnömokok aşısı yapılmış, böbrek hastalığı olan 24-71 ay arasındaki çocuklarda iki doz PCV13 uygulanması önerilmektedir (93, 101). İki yaşın üzerindeki KBH ve nefrotik sendromlu çocukların PPSV23 ile ek aşılama almaları önerilmeye devam etmektedir (102, 103). Aşı, PCV13'ün son dozundan en

erken 8 hafta sonra verilmelidir (102, 103). PPSV23 ile yeniden aşılama, daha önce, ilk PPSV23 aşılması sırasında 10 yaşından küçük çocuklarda 3 yıl sonra ve daha büyük çocuklarda ilk aşılamadan 5 yıl sonra önerilmişti, ancak yeni kılavuzlar, KBH olan tüm çocuklar için 5 yıl sonra ikinci bir PPSV23 dozu önermektedir (102, 103).

Yeni öneriler, KBH olan 6-18 yaş arası çocuklar için, önceki PCV7 veya PPSV23 geçmişlerine bakılmaksızın tek doz PCV13 verilmesi gerektiğini önermektedir (102) (103).

Daha önce PPSV23 yapılmamış KBH'lı çocuklar PCV13'ten en az 8 hafta sonra PPSV23 ile aşılamalı ve 5 yıl sonra tekrar PPSV23 dozu uygulanmalıdır (102, 103).

b) Polisakkarit pnömokok aşısı

1. Aşının özellikleri

Tip: İnaktif, Polisakkarit aşı

İçerik: Etkin madde(ler): Her 0.5 ml'lik doz, aşağıdaki 23 pnömokok serotiplerinin her birinden 25 mikrogram içerir: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F.

2. Aşının Uygulama Özellikleri.

Uygulama şekli: Kas içine veya deri altına uygulanır

Uygulama:

Altta yatan tıbbi sorunları olan (Fonksiyonel aspleni, bağışıklığın baskılandığı durumlar ,kohlear implant veya BOS sızıntısı) çocuklarda, 2-18 yaşta önerilen PCV-13 dozlarını tamamladıktan sonra PPVS-23 almalıdırlar (102).

Uygulama zamanı: Çocuklara PPVS -23 aşısı yapılmamışsa, son yapılan KPA13 ten en erken 8 hafta sonra PPVS-23 yapılması önerilmektedir (87).

Dozaj: 0.5 ml.

Rapel: 5 yıl sonra rapel dozu

2.10.6. KKK (kızamık –kabakulak –kızamıkçık) Aşısı:

1. Aşının özellikleri

Tip: Canlı güçsüzleştirilmiş (atenüe) aşıdır.

İçerik:

M-M-R II :

Kızamık virüsü, kabakulak virüsü, kızamıkçık virüsü suşu (canlı, atenüe)

2. Aşının Uygulama Özellikler

Uygulama şekli: Subkutan (cilt altına) olarak yapılır.

Uygulama: 2 doz

Uygulama zamanı: 1. doz 12 aylık bebeklere uygulanır.

Dozaj: 0.5 ml

Rapel: 4-6 yaşta pekiştirme aşısı olarak yapılmakta iken temmuz 2020 ulusal aşı takvimimizde pekiştirme dozu 48.ayda yapılmaya başlanmıştır.

3. KBH hastalarında kızamık kızamıkçık kabakulak (KKK) aşısı:

Kızamık, kabakulak ve kızamıkçık (KKK) aşısının, 12 ile 15 ay arası tüm çocuklara uygulanması önerilmektedir, ikinci doz 48. ayda önerilir. KKK aşısı, canlı, zayıflatılmış bir viral aşıdır ve bu nedenle, kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda 2 mg/kg veya günde toplam 20 mg'dan daha yüksek bir dozda kortikosteroidler dahil immünosüpresif tedavi (14 günden fazla) görüyorlarsa bu aşıdan kaçınılmalıdır (104). Kortikosteroidler kesildikten sonra, genellikle KKK aşılamaının en az 1 ay ertelenmesi önerilir (104). Ek olarak, bu canlı viral aşı, böbrek nakli sonrası immün sistemi baskılanmış hastalarda kontrendikedir (104).

2.10.7. Hepatit A Aşısı

1. Aşının özellikleri

Tip: İnaktif aşı

İçerik:

Pediyatrik aşı; her bir doz (0.5 mL) aşı 720 ELISA ünitesi inaktif hepatit A virüsü içermektedir.

2. Aşının Uygulama Özellikler

Uygulama şekli: Kas içi (intramusküler)

Uygulama: 12-24 ay arasında çocuklarda rutin olarak iki doz hepatit A aşısı önerilmektedir. İki aşı dozu arasında en az 6 aylık aralık bırakılmalıdır.

Uygulama zamanı: 1. doz, 18. ayın sonunda 2. doz, 24. ayın sonunda uygulanır

Dozaj: 0,5 ml

Rapel: Yok

3. KBH'lı hastalarda hepatit A:

KBH'lı erişkinlerde yapılan bir çalışmada, hepatit A aşısının güvenli olduğu ve iyi tolere edildiğini gösterilmiştir. Dahası, aşıya verilen bağışıklık yanıtının, normal sağlıklı deneklerde görülene benzer olduğu bildirilmiştir (105).

2.10.8. Su Çiçeği Aşısı

1. Aşının özellikleri

Tip: Varisella Zoster Virüsün sebep olduğu su çiçeği hastalığı için uygulanan VZV aşısı zayıflatılmış (attenüe) canlı virüs aşısı

İçerik: Canlı Su çiçeği Virüs Aşısının her 0.5 mL'si minimum 1350 PFU su çiçeği virüsü (canlı, atenüe) içermektedir

2. Aşının uygulama özellikleri:

Uygulama şekli: Subkutan uygulanır.

Uygulama: Tek doz

Uygulama zamanı: 1-12 yaş arasındaki çocuklara bir ya da iki doz aşı uygulama tercihi ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Son yıllarda aşılanmanın 12-15. aylarda (>1 yaş) ve 4-6. yaşta, toplam 2 kez yapılması önerilmektedir. Ülkemizde su çiçeği aşısı ulusal aşı çizelgemize göre 12.ayda tek doz olarak uygulanmaktadır ancak 13 yaşından büyüklerde aşı uygulanacağına, en az bir ay ara ile 2 doz şeklinde uygulanması önerilmektedir.

Dozaj: 0,5 ml

Rapel: Yok

3. KBH li hastalarda Su çiçeği aşısı:

VZV aşısı, canlı, zayıflatılmış viral aşıdır ve bu nedenle, böbrek transplantasyonu sonrası durumlar da dahil olmak üzere, immünosupresif ilaç kullanan KBH hastalarında kontrendikedir (106). Böbrek nakli sonrası suçiçeği enfeksiyonundan kaynaklanan önemli morbidite ve mortalite riski göz önüne alındığında, vahşi tip enfeksiyon öyküsü olmayan herhangi bir hastada böbrek transplantasyonundan önce antikor düzeylerini ölçmek ve pozitif antikor titreleri gösterilemiyorsa ek doz aşı uygulamak önerilmektedir (4). Amerika Birleşik Devletleri'nde, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) yetişkin aşılama programı, SDBH'lı hastalar ve hemodiyaliz alıcıları için iki doz su çiçeği aşılama rejimi önermektedir (107, 108).

2.11 ÜLKEMİZDE ULUSAL AŞI PROGRAMINDA YER ALMAYAN ÖZEL AŞILAR

2.11.1. Rotavirus Aşısı (RV)

Rotavirüs aşısı ağız yoluyla uygulanan canlı aşıdır (69). Ülkemizde rutin aşılama programında olmamasına rağmen piyasada mevcuttur ve şiddetli ishal etkeni olan rotavirüse karşı özellikle 2, 4 ve 6 aylarda uygulanması önerilmektedir. KBH'lı çocuklarda uygulanması ile ilgili literatürde veri bulunmamaktadır.

2.11.2. İnfluenza Aşısı

Uygulamada kas içine uygulanan ölü (inaktif), burun yoluyla uygulanan canlı güçsüzleştirilmiş ve deri içine uygulanan ölü (inaktif) influenza aşıları vardır. Canlı güçsüzleştirilmiş burun içi, hücre kültürü ve rekombinan hemaglutinin temelli influenza aşıları ülkemizde yoktur.

İlk kez uygulanacak çocuklarda influenza virüs enfeksiyonu mevsimi başlamadan ya da başlangıcında (Eylül-Ekim ayları) uygulanması önerilmektedir. Mevsimsel grip aşılması, ilk kez aşılanacak olan 6 ay - 8 yaştaki çocuklarda en az 4 hafta arayla 2 kez, sonraki yıllarda yılda 1 kez; 8 yaşından büyüklerde ilk uygulama ve sonraki yıllarda yılda bir kez yapılır.

6 ay - 3 yaştaki çocuklara pediatrik aşı yapılması önerilir. Ülkemizde influenza aşılarının pediatrik tipi olmadığından, aşılama 6-36 ayda yarım erişkin aşısı (0,25 mL), 3 yaş ve üstünde tam erişkin aşısı (0,5 mL) kullanılarak yapılır.

KBH’da influenza aşıları:

KBH’lı çocuklar, influenza enfeksiyonları için yüksek riskli oldukları için, rutin aşılama önerilmektedir. İnfluenza aşısı, inaktive aşı veya canlı, zayıflatılmış aşı formlarında mevcuttur. Bununla birlikte, CDC şu anda diyalize giren ve böbrek nakli sonrası olan kişilere canlı, zayıflatılmış aşı uygulanmamasını önermektedir. Bu nedenle, diyalize giren veya böbrek nakli yapılmış çocuklara sadece inaktive edilmiş aşı uygulanmalıdır (109).

2.11.3. İnsan (Human) Papillomavirus Aşısı (HPV) Aşısı

HPV ölü (inaktif) aşısıdır, kas içine uygulanır. Başta rahimağzı (serviks) kanseri olmak üzere, vajen, vulva, anüs, penis kanserleri ve genital siğil oluşumunda büyük yer tutan insan papilloma virüsüne karşı geliştirilen HPV aşılarının, özellikle serviks kanseri ve siğillere karşı koruyucu etkisi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Ülkemizde de onaylı olan bu aşılar henüz ulusal çizelgemizde yer almamaktadır:

- 2 bileşenli HPV aşısı (HPV2): Rahimağzı kanserlerinin %70’inden sorumlu 2 HPV tipine (16, 18) karşı bağışıklık sağlar.

- 4 bileşenli HPV aşısı (HPV4): Rahimağzı kanserlerinin %70’inden (16, 18) ve genital siğillerin %90’ından sorumlu (6, 11) 4 HPV tipine karşı bağışıklık sağlar.

HPV aşıları 9-26 yaş için onaylıdır. HPV aşıları, ağırlıklı 9-26 yaşlar arasındaki kızlar ve kadınlara önerilir, öncelikle 11-12 yaştaki kızların, ayrıca 13-18 yaşta olup öncesinde aşılanamayanların aşılanması önerilir. HPV aşıları, “0, 1-2, 6 ay çizelgesi” ile 3 kez uygulanır. Üç kez aşı yapıldığında, 2. HPV aşısı 1. aşıdan en az 4 hafta, 3. HPV 2. aşıdan en az 12 hafta, 1. aşıdan en az 24 hafta sonra yapılmalı, aşı dizisi 1 yıl içinde tamamlanmalıdır.

HPV aşıları 9-13 yaşta ‘0 ve 6 ay’ çizelgesiyle toplam 2 kez uygulanabilir.

KBH’ de HPV aşılması:

HPV aşısının önerildiği kız çocuklarda düşük HPV aşılanma oranları endişe vericidir. İmmünsüpresif tedavileri nedeniyle, solid organ transplant alıcıları, sağlıklı

bireylere göre HPV ile ilişkili maligniteler, örneğin servikal ve diğer anogenital kanserler için 10 ila 100 kat daha yüksek risk taşımaktadır (110-114). Aşıların immünojenitesi genellikle transplantasyondan sonra azaldığından (115, 116) transplantasyondan önce HPV aşılması yapılması, pediatrik transplant alıcılarında HPV ile ilişkili malignite riskini potansiyel olarak azaltmak için daha da önemlidir (117).

2.11.4. Meningokok Aşları

Meningokok aşları ölü (inaktif) aşıdır, kas içine uygulanır.

1-Meningokok polisakkarit aşısı (MPA): En sık hastalık nedeni olan 4 meningokok serotipinin (A, C, W135, Y) saflaştırılmış kapsül polisakkaritlerini kapsar. Ülkemizde Meningokok C aşısı bulunmaktadır. Hac, umre ve askerlik görevine gidenlere ve yatılı okullarda okuyanlara uygulanmaktadır. Sağlıklı bireylere yapılması önerilmez.

2-Konjuge meningokok aşısı (15): A, C, Y, W135 serotip kapsül polisakkaritlerine karşı geliştirilen üç tip konjuge meningokok aşısı (KMA4) ülkemizde onaylıdır:

KMA4-TT (nimenrix®): Kullanımı eğer ilk altı ayda başlanacak ise; 2, 4 ve 12. aylarda uygulanması, 6-12 ay arasında 6-8 ve 12. aylarda uygulanması, 12. aydan sonra ise tek doz kullanımı önerilmektedir.

-KMA4-CRM (menveo®):

Menveo®'nun erken süt çocukluğu döneminde 2, 4, 6 ve 12. aylarda olmak üzere 4 doz, geç süt çocukluğu döneminde ise 7. ve 12. aylarda olmak üzere 2 doz yapılması önerilmiştir.

-KMA4-D (menectra®): İki yaşından büyüklerde tek doz, 9-23 ay arası bebeklerde ise en az 3 ay arayla 2 doz yapılması önerilmektedir.

3-Serogrup B aşısı(bexero®):Kullanım şekli; 2-6 ay arası bebeklerde aşılar arasında en az 1 ay olacak biçimde 3 doz ve 12-23 ay arasında bir rapel doz; 6-11 aylık bebeklerde aşılar arasında en az 2 ay olacak biçimde 2 doz ve primer seri ile rapel doz arasında en az 2 ay olacak biçimde 2 yaşında bir rapel doz; 12-23 aylık bebeklerde en az 2 ay arayla 2 doz ve primer seri ile rapel doz arasında en az 2 ay

olacak biçimde 2 yaşında bir rapel doz; 2-10 yaş arasında en az 2 ay arayla 2 doz ve 11 yaşından büyüklerde en az 1 ay arayla 2 dozdur.

KBH'lı çocuklarda meningokok aşısı kullanımı ile ilgili yeterli literatür verisi bulunmamaktadır. İnaktif aşı olduğu için, sağlıklı çocuklara önerildiği gibi KBH'lı çocuklara da önerilmesinin doğru olacağını düşünmekteyiz.



GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 01 Temmuz 2019 – 01 Ağustos 2020 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Şehir Hastanesi Çocuk Nefroloji Polikliniği'ne başvuran; öncesinde KBH tanısı almış ve takip edilen çocuk hastalarda aşılama oranlarının belirlenmesi, aşı antikor yanıt yüzdelerinin ve titrelerinin değerlendirilmesi ve sağlıklı çocuklar ile karşılaştırılması amacıyla yapılmıştır. Çalışma tek merkezli ve retrospektif olarak planlanmıştır.

Çalışma öncesi Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 01.07.2020 tarihli 2020/0420 sayılı kararı ile onay alındı (EK-1).

3.1 ÇALIŞMAYA ALINMA ÖLÇÜTLERİ

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilen KBH li Hastaların Özellikleri

1. Çalışmamıza kronik böbrek hastalığı tanısı ile çocuk nefroloji kliniğimizden takip edilen yaşları 2-18 arası olan hücresel ve/veya humoral immün hastalık tanısı olmayan toplam 90 çocuk dahil edilmiştir.
2. KDIGO 2012 rehberinin tanı kriterlerine göre KBH tanısı alan hastalar: Tehmini GFR modifiye Schwartz formülüne göre hesaplanmıştır ($eGFR = k \text{ sabiti} \times \text{cm cinsinden boy} / \text{serum kreatinin düzeyi}$)
3. Kronik böbrek hastalığı evrelemesi GFR' ye göre yapılmıştır. Evre 1 KBH' da $GFR \geq 90$ olduğu halde böbrek hasarı mevcuttur. Evre 2 KBH' da GFR 60-89 arasındadır. Evre 3 KBH' da GFR 30-59 arasındadır. Evre 4 KBH' da GFR'nin 15-29 arasındadır. Evre 5 KBH' da GFR artık 15'in altına düşmüştür veya diyaliz almaktadır.

3.1.2. Kontrol Grubunun Özellikleri

Çalışmamızın amaçlarından biri de, KBH'lı çocukların verilerini sağlıklı çocuklarla karşılaştırmak olduğundan; 36 kişilik bir kontrol grubu oluşturduk. Kontrol grubuna seçilen çocuklar; hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğimize rutin kontrol için başvuran ve ek kronik hastalığı olmayan aşıları tam 2-18 yaş arası çocuklardan seçilmiştir.

3.2 HASTA VERİLERİNİN KAYDEDİLMESİ VE DEĞERLENDİRME YÖNTEMİ

Kronik böbrek hastalığı olan çocukların aşılama oranları elektronik kayıtlardan ve aşı kartlarından; aşı titreleri ise alınan kanlardan yapılan laboratuvar analizleri ile elde edilmiştir. Aşı kartı olmayan çocuklarda aile beyanı esas alınmıştır. Kontrol grubunun aşılama oranları elektronik kayıtlardan ve aşı kartlarından, aşı titreleri ise laboratuvar verilerinden elde edilmiştir. Kontrol grubundaki tüm çocukların elektronik kayıt ve/veya aşı kartı bulunmaktaydı.

3.3 LABORATUVAR ANALİZİ

3.3.1. Anti-HBS ve Kızamıkçık Ig G Düzeyleri Ölçüm Tekniği

Hasta ve kontrol grubunda bakılan aşı antikor titrelerinden Anti-Hbs, Anti HAV Ig G, ve kızamıkçık Ig G düzeyleri, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Mikrobiyoloji laboratuvarında ARCHITECT i2000SR Abbott cihazı ile kemilüminesans mikropartikül immünolojik (CMIA) yöntemi bakılmıştır.

3.3.2. Anti HAV Ig G, Su Çiçeği Ig G Ölçüm Tekniği

Kemilüminesans mikropartikül immünolojik test (CMIA) yöntemi insan serumunda ve plazmasında virüse karşı antikorların kalitatif tespiti için tasarlanmış 2 adımlı otomatik immünolojik test kullanılmıştır. Önceden seyreltilmiş hasta numunesi, tahlil seyreltici ve virüs kaplı paramanyetik mikropartiküller ilk olarak bir reaksiyon kuyusunda birleştirilir. Hasta örneğinde bulunan antikorlar virus kaplı paramanyetik mikropartiküllere bağlanır. Yıkandıktan sonra virüse karşı oluşmuş antikor

bağlamak için akridinyum etiketli insan antikor konjugatı reaksiyon kuyusuna eklenir. Başka bir yıkama döngüsünün ardından, reaksiyon karışımına ön tetikleyici ve tetikleyici çözeltiler eklenir. Ortaya çıkan kemilüminesan reaksiyon, bağlı ışık birimleri (RLU'lar) olarak ölçülür. Hasta örneğinde bulunan virüse karşı oluşmuş antikor miktarı ile ARCHITECT sistem optiği tarafından tespit edilen RLU'lar arasında doğrudan bir ilişki vardır. Hasta örneğinde antikor varlığı veya yokluğu, reaksiyondaki kemilüminesan sinyalin, aktif bir ARCHITECT sistemi kalibrasyonundan belirlenen kesme sinyali ile karşılaştırılmasıyla belirlenir. Hepatit A ve su çiçeği için referans aralığı laboratuvarımızda 0-0.99 S/Co(sample/cutoff) olarak verilmiş olup 0.99 altındaki değerler negatif ,üzerindeki değerler ise pozitif olarak alınmıştır (118).

3.3.3. Kabakulak Ig G ve Kızamık IgG Ölçüm Tekniği

KBH'lı hastalar ve kontrol grubunda kabakulak Ig G ve kızamık IgG İMMUNOLAB marka cihaz ile enzimimmünosay bağımlı mikroELİSA yöntemi ile aynı cihazda, aynı kit kullanılarak İstanbul Medeniyet Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılmıştır.

3.4 LABORATUVAR ANTİKOR DÜZEYLERİ

3.4.1. Anti-HBS Antikor Titresi

Anti-Hbs birimi mIU/mL olup >10 mIU/ML değeri pozitif olup, koruyucu olarak kabul edilmiştir

3.4.2. Kızamık Ig G Antikor Titresi

Kızamık IgG birimi mIU/mL (referans aralığı: 150-200 mIU/mL) olup 150 mIU/mL nin altı negatif, 200 mIU/mL'nin üzeri pozitif ve 150-200 mIU/mL arasındaki değerler gri zon olarak kabul edildi.

3.4.3. Kızamıkçık Ig G Antikor Titresi

Kızamıkçık IgG birimi IU/ml' dir. Rreferans aralığı: 5-9.99 IU/ml dir. 5 IU/ml' altındaki değerler negatif, 5 ile 9.99 IU/ml' arası gri zon ve 9.99 IU/ml' üzeri ise pozitif olarak kabul edilmiştir.

3.4.4. Kabakulak Ig G Antikor Titresi

Kabakulak Ig G için birim U/ml (referans değeri:70-100 mIU/mL) olup 70 mIU/mL nin altı negatif, 100 mIU/mL nin üzeri pozitif ve 70-100 mIU/mL arasındaki değerler gri zon olarak kabul edildi.

3.4.5. Anti HAV Ig G ve Su Çiçeği IgG

Anti HAV Ig G ve Su çiçeği IgG için S/Co (sample/cutoff) olan kalitatif değer birimler verilmiş olup, referans değeri: 0-0.99 olarak kabul edilmiştir. 0.99 S/Co değeri üzerindeki sonuçlar pozitif kabul edilmiştir.

3.5 İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

Hastaların dosyalarından ve tıbbi kayıtlarından elde edilen verileri, hasta ve kontrol grubundaki her hasta için ayrı ayrı kaydedildi ve elde edilen veriler istatistiksel olarak analize tabi tutuldu.

İstatistiksel analizler, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) program versiyon 26.0 aracılığı ile gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ve ortanca değerler kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değerler iki grup arasında değerlendirilirken, Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken de Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

4.1 ÇALIŞMA GRUPLARI VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmamıza KBH nedeniyle çocuk nefroloji kliniğimizden takipli toplam 90 çocuk ile genel pediatri polikliniğine sağlıklı çocuk takibi için başvuran, yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile uyumlu toplam 36 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir.

Kronik böbrek hastalıklı çocukların 45'i (%50) erkek, 45'i (%50) ise kızdı. Evrelerine göre yapılan değerlendirmede hastaların 31'i (%34,4) evre 1-2 KBH, 40'ı (%44,4) evre 3-4 KBH, biri renal transplant, biri periton diyalizi alan, 17'si de hemodiyaliz alan toplam 19 hasta (%21,1), renal replasman tedavisi (RRT) grubu olarak sınıflandırılmıştır. Kronik böbrek hastalığı evrelerinin daha detaylı değerlendirmesinde; evre 1'den 5'e kadar bütün evrelerdeki hastalar incelenmiş olup; 11 hasta evre 1, 20 hasta evre 2, 19 hasta evre 3, 21 hasta evre 4 ve 19 hasta ise RRT grubu olarak kaydedilmiştir (Tablo 4.1).

Hastalarımızın demografik verileri Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Hasta Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

	Kategori	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Erkek/Kız	45/45	50/50
KBH* Evresi	1	11	12,2
	2	20	22,2
	3	19	21,1
	4	21	23,3
	5	19	21,1
KBH Sınıflandırılmış Evre	Evre 1-2	31	34,4
	Evre 3-4	40	44,4
	RRT	19	21,1

*KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

Bulgular

Tanımlayıcı özelliklerine göre karşılaştırıldığında çalışma grubundaki KBH'lı 90 hasta ile kontrol grubundaki 36 sağlıklı cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.77$). Ayrıca yaş dağılımı da benzer bulunmuştur ($p=0.23$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Grupların Tanımlayıcı Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi

	KBH grubu (n=90)	Kontrol grubu (n=36)	p değeri
Yaş, yıl Ort±SD (ortanca)	11,59±5,47 (11)	10,86±4,94 (8,25)	0,23*
Cinsiyet Kız/Erkek (n)	45/45	19/17	0,77**

*Mann-Whitney u testi, **Pearson-ki kare testi

Çalışmamıza dahil edilen hastaların KBH Etyolojileri, Tablo 4.3.'de gösterilmektedir.

Tablo 4.3: Çalışmaya Alınan KBH Hastalarının Etyolojisi

KBH hastalarının Etyolojik sınıflandırılması	Sayı(n)	Yüzde%
(CAKUT) Aplazi / Hipoplazi / Displazi	14	15,5
Nörojen mesane + Spina bifida	20	22,1
Üropatiler	13	14,4
PUV(posterior üretral valv)	8	
Hidronefroz	2	
Hidroüreteronefroz	1	
Hinmann+didmoad	2	
Kistik Böbrek Hastalığı	10	11,1
ORPKBH(Otozomal Resesif Polikistik Böbrek Hastalığı)	4	
ODPKBH(Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı)	3	
MKDB(Multikistik Displastik Böbrek Hastalığı)	2	
Medüller kistik hastalık	1	
Reflü Nefropatisi	6	6,6
Glomerüler Hastalıklar	8	8,8
Alport	1	
FSGS	3	
Konjenital nefrotik sendrom	1	
HÜS(hemolitik üremik sendrom)	3	
Ürolitiazis	6	6,6
Sistinozis	3	
Hiperoksalüri	1	
Nefrolitiazis	2	
Nedeni bilinmeyen KBH	7	7,7
Diğer*	6	6,6

*Metilmalonik asidemi, Huppra, ATN, asfiksi, NF1-2

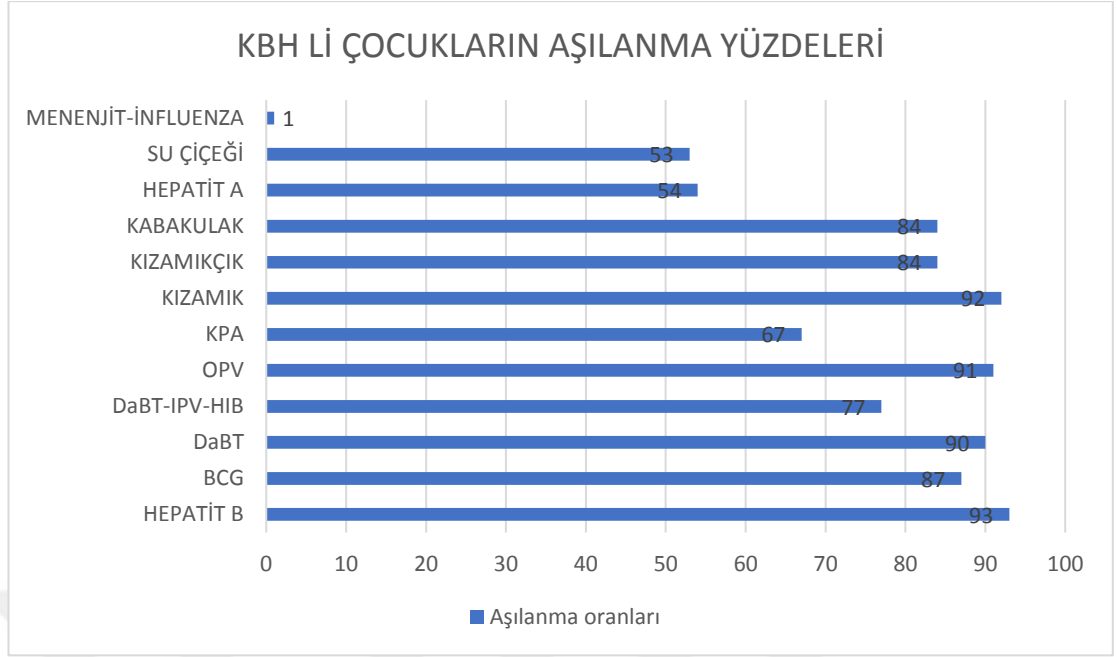
Çalışmamıza alınan hastaların aşılanma oranları incelenmiştir (Tablo 4.4). Bu değerlendirmede 67 hastanın resmi kayıtları görülmüş, 23 hasta ise resmi beyanda bulunamamış olup aile beyanına göre değerlendirme yapılmıştır. Ulusal aşı takvimi göz önüne alındığında en yüksek aşılanma oranı, %93,4 (84/90) ile Hepatit B aşısına aittir. Ardından, sırasıyla kızamık %92,2 (83/90), OPV %91,1 (82/90), DaBT %90 (81/90), BCG %87,8 (79/90), kızamıkçık %84,4 (76/90), kabakulak %84,4 (76/90), beşli karma (DaBT-IPV-HiB aşısı) %77,8 (70/90), KPA %67,8 (61/90) aşıları gelmektedir. En düşük aşılanma oranı ise %53,3 (48/90) ile su çiçeği ve %54,4 (49/90) ile hepatit A aşılarına aittir.

Hastaların aşılanma durumlarının resmi kayıtları 2016 yılı itibari ile elektronik sisteme kayıt edilmeye başlanmıştır. 2016 yılı öncesi için hastalarımızın aşılanma durumları aşı kartlarına ulaşarak elde edilmiştir.

Aşılanma oranlarına ait detaylı veriler Tablo 4.4 ve Şekil 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.4: Çalışmaya Alınan KBH’lı 90 Hastanın Aşılanma Oranları

	Aşı Uygulanmamış n (%)	Aşı Uygulanmış n (%)
Hepatit B	6 (6,6)	84 (93,4)
BCG	11 (12,2)	79 (87,7)
DaBT	9 (10)	81 (90)
DaBT-IPV-HiB	20 (22,2)	70 (77,8)
OPV	8 (8,9)	82 (91,2)
KPA	29 (32,2)	61 (67,8)
Kızamık	7 (7,8)	83 (92,2)
Kızamıkçık	14 (15,6)	76 (84,4)
Kabakulak	14 (15,6)	76 (84,4)
Hepatit A	41 (45,6)	49 (54,4)
Su Çiçeği	42 (46,7)	48 (53,3)



Şekil 4.1: KBH li çocukların aşılanma oranları

4.2 HEPATİT B (HBV) AŞISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

4.2.1. Hepatit B (HBV) Aşılanma oranları ve Antikor Titresi Sonuçları

Hepatit B aşılanma oranları ve antikor (Anti-HBS) düzeyleri değerlendirildiğinde 90 hastamızın 6'sının aşısının eksik, 84'ünün (%93.4) ise aşısının tam olduğu belirlenmiştir. Hastaların hiç birinde daha önceden Hepatit B enfeksiyon öyküsü bulunmamaktadır. Hepatit B aşısı tam olan 84 hastanın 46 (%54.7)'si pozitif antikor titresi gösterirken, 38 (%45.2)'i aşıya rağmen antikor yanıtı oluşturamamıştır. Kontrol grubunda aşıları tam olan 36 çocuğun ise 22 sinde (%61,1) pozitif antikor titresi gösterilmiştir. Kronik böbrek hastalıklı çocuklar ve kontrol grubu arasında Hepatit B aşısında antikor yanıtı oluşturma açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.09$) (Tablo 4.5)

Bulgular Tablo 4.5 da gösterilmektedir.

Tablo 4.5: Hasta ve Kontrol Grubunun Hepatit B Aşısı Antikor Oranlarının Karşılaştırılması

	KBH Grubu (n:84)	Kontrol Grubu (n:36)	<i>p değeri</i>
Antikor titresi pozitif, n (%)	46 (54,7)	22 (61,1)	0,09
Antikor titresi negatif, n (%)	38 (45,2)	14 (38,9)	

Grupların karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır
 $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4.3 HEPATİT B (HBV) ANTİKOR TİTRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

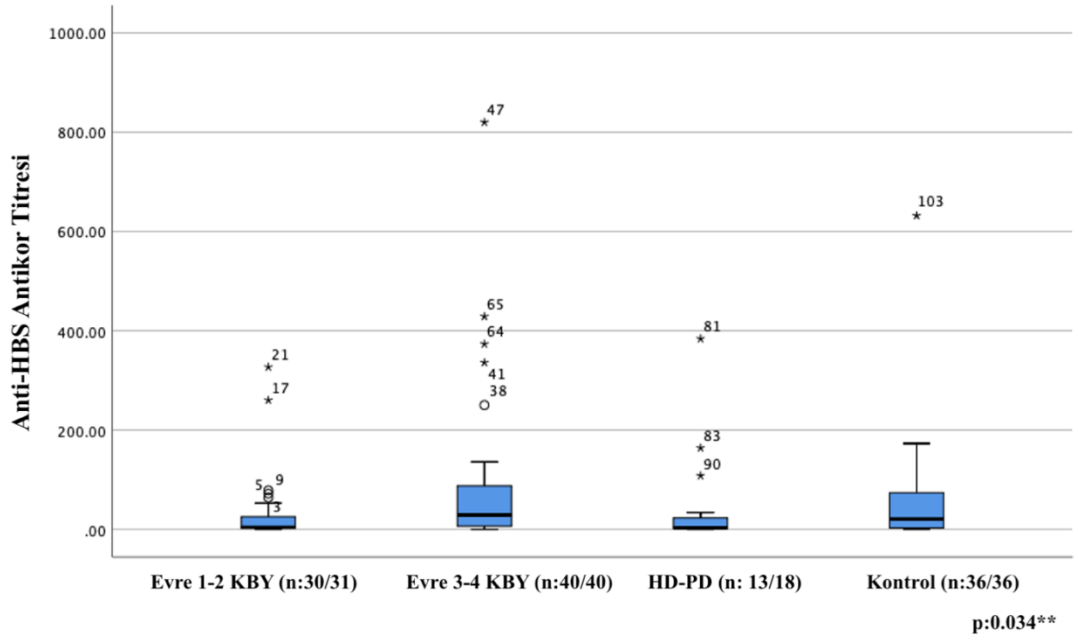
KBH'lı 90 hastanın aşıları tam olan 84'ünün Hepatit B antikor titreleri değerlendirildi. Evre 1-2 KBH olan 31 hastanın 30 unun (%96) aşıları tam olup ortalama Anti-HBS değeri 35,31 mIU/mL iken, Evre 3-4 KBH olan 40 hastanın (%100) aşıları tam olup ortalama değeri 89,6 mIU/mL ve RRT alan 18 hastanın ise 13 ünün (%72) aşıları tam olup bu değer ortalama 49,79 mIU/mL olarak kaydedilmiştir. En yüksek antikor titresi evre 3-4 KBH grubunda olup, sırasıyla RRT grubu ve evre 1-2 KBH grubu takip etmekteydi ($p=0.034$). Kronik böbrek hastalığı evre 3-4 ile evre 1-2 arasında, KBH evre 3-4 ile RRT grupları arasında anlamlı fark vardı. Ancak, KBH evre 3-4 ile kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmedi (Şekil 4.1) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Aşıları Tamamlanmış KBH'lı Hastalar ile Kontrol Grubunun Anti-HBS Titrelerinin Karşılaştırılması

	Evre 1-2 (n)	Evre 3-4 (n)	RRT (n)	Kontrol grubu (n)	<i>p</i> <i>değeri</i>
Anti-Hbs titresi (mIU/mL)	35,31 (30/31)	89,6 (40/40)	49,79 (13/18)	60,3 (36)	0,034

Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.
 $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Anti-HBS antikor titresi için KBH'lı çocuklar ve kontrol grubunun ortalama değerleri şekil 4.2' de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Anti-HBS değerlerinin KBH evreleri ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırması.

RRT grubunun ortalama anti-HBs değeri, KBH evre 3-4 ve kontrol grubundan anlamlı oranda daha düşük bulunmuştur. KBH evre 3-4 ile kontrol grubu arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır.

4.4 KIZAMIK AŞISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

4.4.1. Kızamık Aşılama Oranları ve Antikör Titresi Sonuçları

Toplam 90 KBH'lı hastanın 83 ünün (%92,2) aşıları tamdı. Kontrol grubu ile antikör titre birim farkından dolayı 34 hasta karşılaştırmaya dahil edilemedi. Aşıları tam 50 KBH'lı çocuğun 24'ünde (%48) antikör titresi pozitif, 24 (%48) hastada ise negatif saptandı. İki hastada ise antikör titreleri gri zonda bulundu. Kontrol grubundaki 36 çocuğun hepsi aşılanmış olup kızamık aşısına karşı pozitif antikör yanıtı %63,9 olarak görüldü ve KBH'lı çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,02$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Kızamık Aşısı Yapılmış Olan KBH'lı Hastalar ile Kontrol Grubu Antikor Titresi Pozitif/Negatif Olanların Yüzdesinin Karşılaştırılması

	KBH Grubu (n:50)	Kontrol Grubu (n:36)	<i>p değeri</i>
Antikor titresi pozitif, n (%)	24 (118)	23 (63,9)	0,02
Antikor titresi negatif, n (%)	24 (118)	13 (33,3)	
Antikor titresi gri zon, n (%)	2	1 (2,8)	

Grupların karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır.
p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

4.4.2. Kızamık Antikor Titrelerinin Değerlendirilmesi

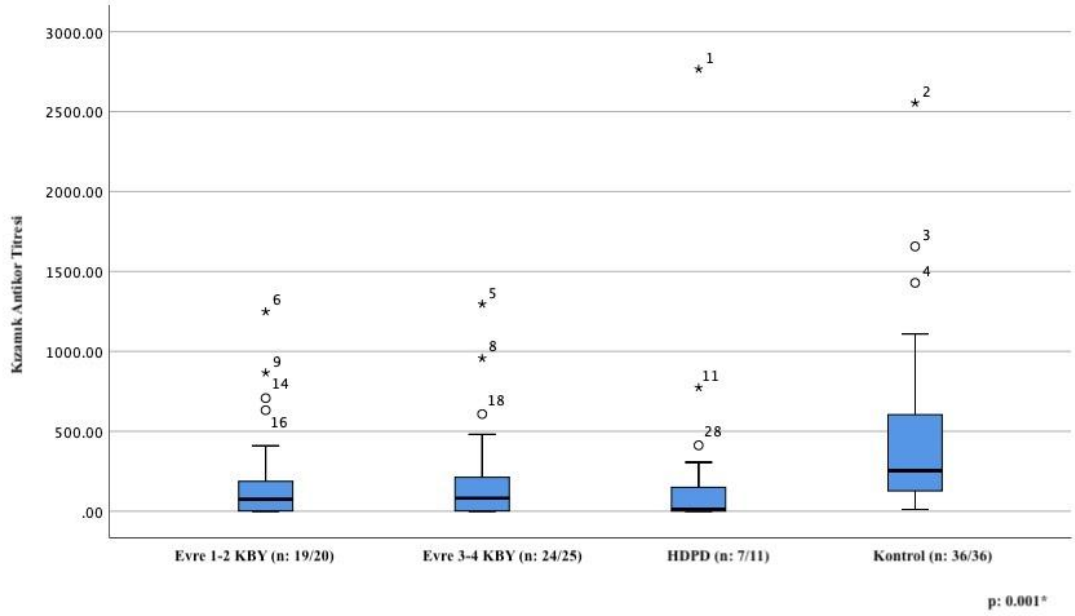
Kızamık aşısı yapılmış evre 1-2 KBH olan 19 hastada kızamık ortalama antikor titresi 298,97 mIU/mL, evre 3-4 KBH'lı 24 hastada 246,43 mIU/mL ve RRT alan evre 5 KBH'lı yedi hastada 616,2 mIU/mL olup tüm KBH evreleri arasındaki en yüksek titreyi oluşturmaktadır. Kontrol grubundaki 36 çocuğun antikor titre değeri 764,1 mIU/mL olup KBH'nin tüm evrelerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.0001). RRT grubundaki çocukların antikor titreleri, evre 1-2 ve evre 3-4 olan çocuklar ile karşılaştırıldığında anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Aşıları Tamamlanmış KBH'lı Hastalar ile Kontrol Grubunun Kızamık Antikor Titresi Değerlendirmesi

	Evre 1-2 (n)	Evre 3-4 (n)	RRT (n)	Kontrol grubu (n)	<i>p değeri</i>
Kızamık Antikor Titresi (mIU/mL)	298,97 (19/20)	236,43 (24/25)	616,2 (7/11)	764,1 (36/36)	0,0001

Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.
p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Kızamık antikor değerleri için KBH'lı grupların ve kontrol grubunun ortalama değerleri şekil 4.3' de gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Kızamık antikor değerlerinin KBH evreleri ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırması.

Kızamık antikor titresi sağlıklı çocuklarda KBH grubuna göre yüksek bulunmuştur.

4.5 KIZAMIKÇIK AŞISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

4.5.1. Kızamıkçık Aşılama Oranları ve Antikor Titresi Sonuçları

Hasta ve kontrol grubunda kızamıkçık aşısı ile aşılama oranları incelenmiştir. Toplam 90 KBH'lı hastanın 76'sına (%84,4) kızamıkçık aşısının yapılmış olduğu görüldü. Aşısı tam olan 76 hastanın 53'ünde (%69,7) antikor titresi pozitif saptanırken, 12 hastada (%15,7) antikor titresi negatif ve 11 hastada ise (%14,6) gri zon olarak bulunmuştur. Kontrol grubuna bakıldığında ise 36 (%100) çocuğun aşıları tam olup %94,4'ünde aşıya karşı pozitif antikor yanıtı görüldü ve pozitiflik oranı KBH'lı hastalardan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.03$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Kızamıkçık Aşısı Yapılmış Olan KBH'lı Hastalar ile Kontrol Grubu Antikor Titresi Pozitif/Negatif Olanların Yüzdesinin Karşılaştırılması

	KBH Grubu (n:76)	Kontrol Grubu (n:36)	<i>p değeri</i>
Antikor titresi pozitif, n (%)	53 (69,7)	34 (94,4)	0,03
Antikor titresi negatif, n (%)	12 (15,7)	2 (5,6)	
Antikor titresi gri zon, n (%)	11 (14,6)	0 (10)	

Grupların karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır.
p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

4.5.2. Kızamıkçık Aşısı Antikor Titrelelerinin Değerlendirilmesi

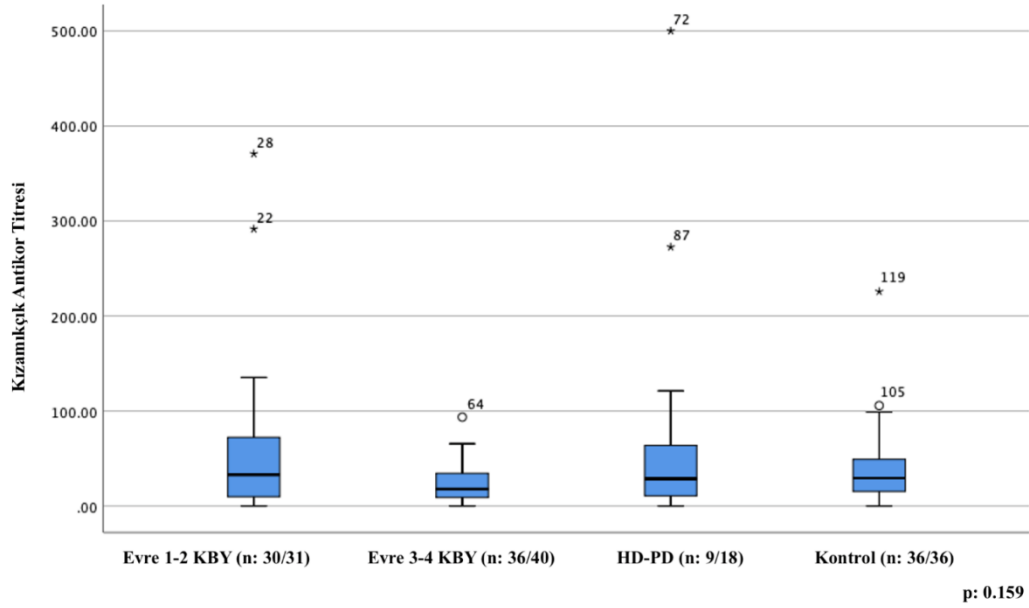
Kızamıkçık aşılama durumları ile antikor titre ortalamaları değerlendirildi. Buna göre, KBH Evre 1-2 olan 31 hastanın 30'unda kızamıkçık aşısının yapıldığı ve bu hastalarda ortalama antikor titresinin 61,08 IU/mL, evre 3-4 KBH li 40 hastanın 36'sının aşıları tam olup ortalama antikor titresi 21,22 IU/mL ve son olarak RRT alan evre 5 KBH li 18 hastadan 9'unun aşıları tam olup ortalama antikor titresi 53,89 IU/mL olarak bulundu. Kontrol grubundaki 36 hastanın ortalama antikor titre değeri 41,13 IU/mL olarak bulundu. KBH'nın tüm evreleri ve kontrol grubu arasındaki antikor titre değerleri arasından anlamlı istatistik fark bulunmadı (p=0,159) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Aşıları Tamamlanmış KBH'lı Hastalar ile Kontrol Grubunun Kızamıkçık Antikor Titresi Değerlendirmesi

	EVRE 1-2 (n:30/31)	EVRE 3-4 (n: 36/40)	RRT (n: 9/18)	KONTROL GRUBU (n:36/36)	<i>P değeri</i>
Kızamık Antikor Titresi (IU/mL)	61.08	21.22	53.89	41.13	0.159

Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.
p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Kızamıkçık antikor değerleri için KBH'lı grupların ve kontrol grubunun ortalama değerleri şekil 4.4' de gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Kızamıkçık antikor değerlerinin KBH evreleri ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırılması.

Gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel anlamlı saptanmamıştır.

4.6 KABAKULAK AŞISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

4.6.1. Kabakulak Aşılama Oranları ve Antikor Titresi sonuçları

Çalışmamıza alınan 90 KBH'lı hastanın 76' sına (%84,4) kabakulak aşısı yapılmıştı. Toplam 90 KBH'lı hastanın 38'inde kabakulak antikor titreleri sağlıklı kontrol grubu ile aynı ölçü biriminde olmadığından, bu hastaların sonuçları karşılaştırma için dahil edilememiştir. Aynı ölçü birimi olan 52 KBH'lı hastanın aşılama durumlarına bakıldığında, 43' ünün kabakulak aşısının tam olduğu, buna karşın 9 hastanın ise aşısının eksik olduğu görüldü. Aşısı tam olan 43 hastanın 30'unda (%69,7) antikor titreleri pozitif saptanırken, 9 hastada (%20,9) aşı tam olmasına rağmen antikor titreleri negatif ve 4 hastada ise (%9,4) aşılama tam olmasına rağmen antikor titresi gri zon olarak kaydedilmiştir. Kontrol grubunun aşıları tam olup kabakulak aşısı sonrası antikor yanıtları 36 hastanın 28' inde pozitif olarak sonuçlanmıştır. KBH'lı çocuklar ve kontrol gruplarının aşı sonrası antikor yanıtlarında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fak bulunmamıştır ($p=0,29$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.11: Kabakulak Aşısı Yapılmış Olan KBH'lı Hastalar ile Kontrol Grubu Antikor Titresi Pozitif/Negatif Olanların Yüzdesinin Karşılaştırılması

	KBH Grubu (n:43)	Kontrol Grubu (n:36)	<i>p değeri</i>
Antikor titresi pozitif, n (%)	30 (69,7)	28 (77,8)	0,29
Antikor titresi negatif, n (%)	9 (20,9)	8 (22,2)	
Antikor titresi gri zon, n (%)	4 (9,4)	0 (10)	

Grupların karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır.
 $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4.6.2. Kabakulak Aşısı Antikor Titrelerinin Değerlendirilmesi

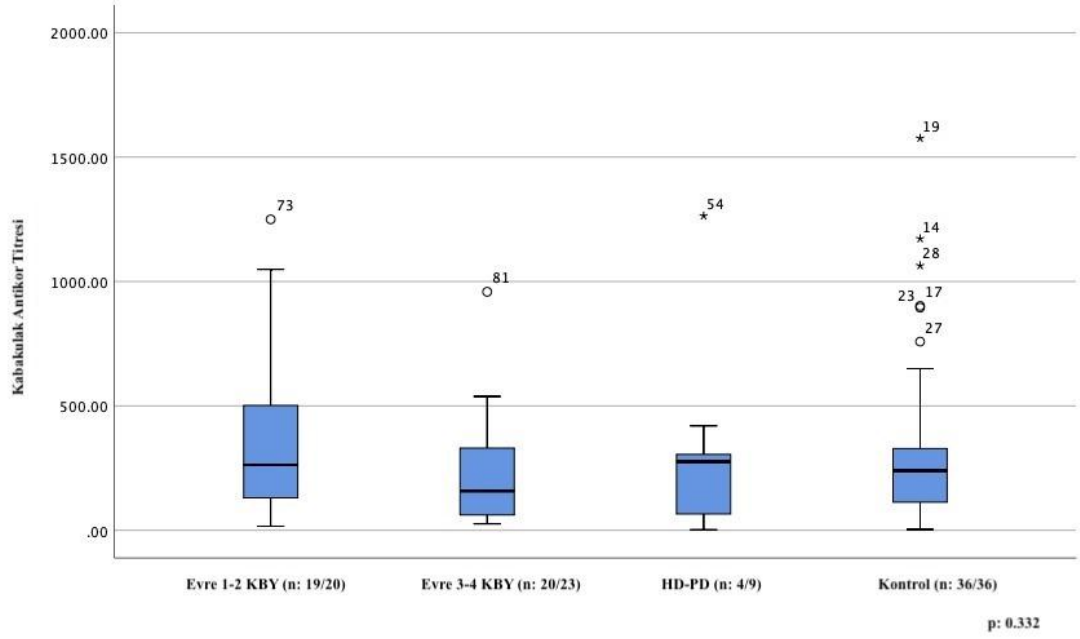
KBH Evre 1-2 olan 20 hastanın 19' unda kabakulak aşısının yapıldığı ve bu hastalarda ortalama antikor titresinin 371,64U/mL, evre 3-4 KBH'lı 23 çocuktan 20'sinin aşısı tam olup antikor titresi 229,99 U/mL, RRT alan 9 hastadan 4'ünün aşıları tam ve antikor titresi ise 307,29 U/mL olarak görüldü. Kontrol grubundaki 36 çocuğun antikor titre değeri ise 334,27 U/mL olup KBH'nin tüm evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,332$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Kabakulak Aşıları Tamamlanmış KBH'lı Hastalar ile Kontrol Grubunun Kabakulak Antikor Titresi Değerlendirmesi

	Evre 1-2 (n)	Evre 3-4 (n)	RRT (n)	Kontrol Grubu(n)	<i>p değeri</i>
Kabakulak					
Antikor	371,64	229,99	307,29	334,27	0,332
Titresi	(19/20)	(20/23)	(4/9)	(36/36)	
(U/mL)					

Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.
 $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Kabakulak antikor değerleri için KBH'lı grupların ve kontrol grubunun ortalama değerleri şekilde gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Kabakulak antikor titrelerinin hasta ve kontrol grubu arasında karşı

KBH'nin evreleri arasında ve KBH evreleri ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,332$).

4.7 HEPATİT A AŞISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda incelenen 90 KBH'lı hastanın 49'unun Hepatit A aşısının yapıldığı, 41 hastanın ise aşısının eksik olduğu belirlenmiştir. Aşısı yapılan 49 hastanın 28'inin (%57,2) HAV antikor titresi pozitif kalmaya devam ederken, 21 (%42,8) hastanın ise antikor titresinin negatif olduğu görülmüştür. Kontrol grubundaki aşıları tam olan 36 hastanın ise 23'ünün (%63,9) Hepatit A antikor titresi pozitif bulunmuş olup KBH'lı çocuklar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,03$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Hepatit A Aşısı Yapılmış Olan KBH'lı Hastalar ile Kontrol Grubu Antikor Titresi Pozitif/Negatif Olanların Yüzdesinin Karşılaştırılması

	KBH Grubu (n:49)	Kontrol Grubu (n:36)	<i>p değeri</i>
Antikor titresi pozitif, n (%)	28 (57,2)	23 (63,9)	0,03
Antikor titresi negatif, n (%)	21 (42,8)	13 (36,1)	

Grupların karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır.
 $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4.8 SU ÇİÇEĞİ AŞISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Toplam 90 KBH'lı hastanın 48' inin su çiçeği aşılması yapılmıştır. Aşısı tam olan 48 hastanın 27' sinde (%56,25) antikor titreleri pozitif saptanırken, 18 (%37,5) hastada antikor titreleri negatif ve 3 (%6,7) hastada ise gri zon olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki çocukların hepsinin su çiçeği aşısı yapılmış olup, 26' sında (%72,2) antikor titresi pozitif olarak saptanmıştır. KBH'lı çocuklar ile Kontrol grubu arasında aşıya antikor yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,13$) (Tablo 4.14)

Tablo 4.14: Su Çiçeği Aşısı Yapılmış Olan KBH'lı Hastalar ile Kontrol Grubu Antikor Titresi Pozitif/Negatif Olanların Yüzdesinin Karşılaştırılması

	KBH Grubu (n:48)	Kontrol Grubu (n:36)	<i>p değeri</i>
Antikor titresi pozitif, n (%)	27 (56,25)	26 (72,2)	0,13
Antikor titresi negatif, n (%)	18 (37,5)	10 (27,8)	
Antikor titresi gri zon, n (%)	3 (6,70)	0 (10)	

Grupların karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır.
 $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4.9 TÜBERKÜLOZ (BCG) AŞILANMA DURUMU

Çalışmamıza alınan 90 KBH'lı hasta için BCG aşılama oranlarına da bakılmıştır. Kontrol grubunun tamamının BCG aşısı yapılmıştır. KBH'lı hasta grubumuzda BCG aşılama oranının %87,8 olduğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki 90 hastanın 11'inde (%12,2) ise KBH varlığına rağmen aşılamanın yapılmadığı tespit edilmiştir.

4.10 PNÖMOKOK (KPA) AŞILANMA DURUMU

Çalışmamıza alınan 90 KBH'lı hasta için konjuge pnömokok (KPA) aşılama oranlarına da bakılmıştır. KPA aşılama oranının %67,8 olduğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki 90 hastanın 29'unda (%32,2) ise KBH varlığına rağmen KPA aşılamanın yapılmadığı tespit edilmiştir. Kontrol grubunun tamamının aşısı yapılmıştır.

2011 yılında KPA-13 aşısı takvime girmiştir. Bu nedenle 2011 yılı öncesi doğan çocuklarda KPA-13 aşısı yapılmamıştır. Çalışmamızdaki sadece 1 hastaya *pneumo-23* aşısı yapılmıştır.

4.11 DİFTERİ-BOĞMACA-TETANOZ (DaBT) AŞILANMA DURUMU

Çalışmamıza alınan toplam 90 KBH'lı hastanın DBT aşılama oranı %90' dır. Ulusal aşı takvimimize 2008 yılında beşli karma aşısı girmiş olup bu tarihten önce aşılanan hastalarımız beşli karma yerine sadece DBT aşısı olmuşlardır. Çalışmamızdaki 90 hastanın 9'unda (%10) ise KBH varlığına rağmen dörtlü karma aşılamasının yapılmadığı tespit edilmiştir. Çalışma katılımcılarımızın çok büyük bir kısmında ise 2008 yılı itibariyle beşli karma aşısının takvime girmesi ile beraber, bu aşılar birleştirilerek beşli karma aşı şeklinde yapılmıştır.

4.12 DBT- IPV-HİB AŞILANMA DURUMU

Çalışmamıza alınan 90 KBH'lı hasta için Beşli Karma (DBT-IPV-HİB) aşılama oranının %77,8 olduğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki 90 hastanın 20 sinde (%22,2) ise KBH varlığına rağmen Beşli Karma (DBT-IPV-HİB) aşılamasının yapılmadığı tespit edilmiştir. Kontrol grubunun tamamının aşısı yapılmıştır.

4.13 ORAL POLİO (OPV) AŞILANMA DURUMU

Çalışmamıza alınan 90 KBH'lı hasta için oral polio aşısı (15) aşılama oranlarına da bakılmıştır. Sağlıklı kontrol grubunda oral polio aşısı (15) aşılaması da tamdır. KBH'lı hasta grubumuzda ise Oral Polio Aşısı (15) aşılama oranının %91,10 olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızdaki 90 hastanın 8'inde (%8.9) ise Oral Polio Aşısı (15) yapılmadığı tespit edilmiştir.

4.14 MENENJİT, İNFLUENZA VE HPV AŞILARI

KBH'lı 90 hastamızın 2 tanesinde menenjit aşısının yapıldığı, 3 hastada influenza aşısının yapılmış olduğu resmi kayıtlardan öğrenilmiştir. Hiçbir hastamızda HPV aşısı yapıldığına dair resmi kayıtlara ulaşamamıştır

4.15 KONTROL GRUBU DEĞERLENDİRMESİ

Çalışmamıza, yaş ve cinsiyet yönünden KBH'lı hasta grubu ile benzer 36 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Hastanemiz Genel Pediatri poliklinikliğinden takipli hastalardan seçilen kontrol grubundaki bütün katılımcıların aşıları tam olup; daha önce herhangi bir kronik hastalık tanısı ya da immünsupresif tedavi almamış olmaları şartı aranmıştır.

Kontrol grubundaki 36 hastanın 19'u kız, 17'si erkek olup ortalama $10,86 \pm 4,94$ yıl olarak belirlenmiştir. Kontrol grubundaki aşıları tam olan çocukların ortalama antikor titre değerlerine bakıldığında, Anti-HBS antikoruna açısından yapılan değerlendirmede 22 hastada (%61,1) pozitif saptanırken, 14 hastada ise (%38,9) negatif olduğu belirlenmiştir. Tüm hastalarda ortalama Anti-HBS titresi ise 60,03 mIU/mL olarak belirlenmiştir. Kızamık aşısı antikorlarına da bakıldığında 23 hastada pozitif (%63,9), 12 hastada negatif (%33,3) saptanırken, 1 hastada ise (%2,8) gri zonda olarak belirlenmiştir. Tüm hastalarda ortalama kızamık antikor titresi ise 764,1 mIU/mL olarak belirlenmiştir. Kızamıkçık antikor titrelerine bakıldığında; 34 hasta (%94,4) pozitif iken sadece 2 hasta (%5,6) negatif saptanmıştır. Ortalama Kızamıkçık antikor titresi ise 41,13 IU/mL olarak kaydedilmiştir. Kabakulak aşısı için antikor titrelerine bakıldığında; 28 hastada (%77,8) pozitif saptanırken, 8 hastada (%22,2) negatif antikor titresi saptanmıştır. Tüm hastaların ortalama antikor titreleri ise 334,27 U/mL olarak kaydedilmiştir. Anti-HAV IgG için değerlendirme yapıldığında; 36 hastanın 23'ünde (%63,9) pozitif iken 13 hastada (%36,1) negatif saptanmıştır. Son olarak Su çiçeği antikor titresi sonuçlarına bakıldığında, 26 hastada (%72,2) pozitif, 10 hastada (%27,8) ise negatif olarak görüldü.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ile KBH hastalarının, KBH evresine göre antikor titre değerleri karşılaştırılmıştır. Antikor titresi bakılan 4 parametrenin her biri için yapılan karşılaştırmalarda; KBH evre 1-2, evre 3-4, RRT ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı farklılık olup olmadığı incelenmiştir. KBH evrelerinin her biri kendi arasında, ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Anti-HBS ve kızamık antikor titresi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu tespit edilirken, Kızamıkçık ve kabakulak ise gruplar arasında benzer saptanmıştır (Tablo 4.15).

Tablo 4.15: KBH Evreleri ve Kontrol Grupları Arasında Antikor Titrelerinin İstatistiksel Karşılaştırılması

	Evre 1-2 KBH	Evre 3-4 KBH	RRT Grubu	Kontrol	P
Anti HBS (mIU/mL)	35,31	89,6	49,79	60,02	0,034*
Kızamık (mIU/mL)	298,97	236,43	616,2	764,1	0,001*
Kızamıkçık (IU/mL)	61,08	21,22	53,89	41,13	0,159
Kabakulak (U/mL)	371,64	229,99	307,29	334,27	0,332

Grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.
p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmaya alınan aşıları tamamlanmış KBH'lı hastalar ve kontrol grubunun antikor yanıtlarının pozitiflik/negatiflik açısından değerlendirilmesinde her iki grup arasında kızamık, kızamıkçık ve hepatit A açısından kontrol grubunun KBH'lı çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek yanıtları olduğu görüldü. Hepatit B, kabakulak ve su çiçeği aşılarına antikor yanıtları açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.16, tablo 4.17, şekil 4.6).

Tablo 4.16: Çalışmaya Alınan Aşıları Tamamlanmış KBH'lı Hastalar ve Kontrol Grubunun Antikor Yanıtlarının Değerlendirilmesi

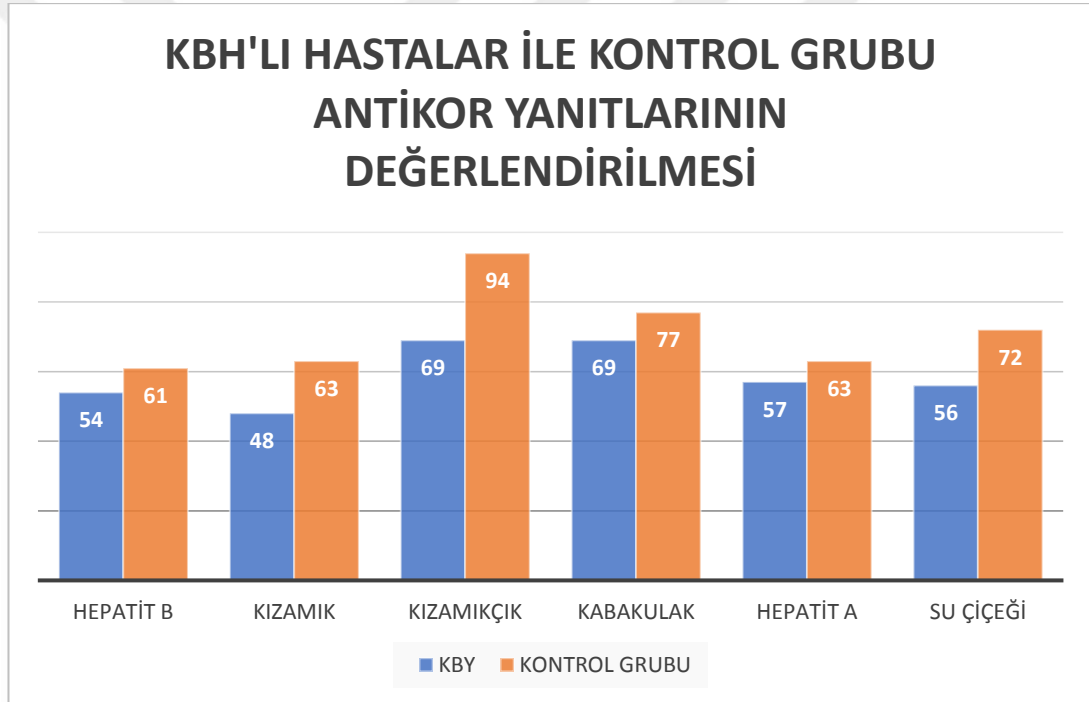
Antikor titre sonuçları		KBH'lı hastalar		Kontrol grubu		p değeri
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Hepatit B	Negatif	38	45,2%	14	38,90%	0,09
	Pozitif	46	54,7%	22	61,10%	
Kızamık	Gri zon	2	4%	1	2,80%	0,02*
	Negatif	24	48%	12	33,30%	
	Pozitif	24	48%	23	63,90%	
	Gri zon	11	14,6%	0	0%	0,03*
	Negatif	12	15,7%	2	5,60%	
	Pozitif	53	69,7%	34	94,40%	
	Gri zon	4	9,4%	0	0%	0,29
	Negatif	9	20,9%	8	22,20%	
	Pozitif	30	69,7%	28	77,80%	
Hepatit A	Negatif	21	42,8%	13	36,10%	0,03*
	Pozitif	28	57,2%	23	63,90%	
Su çiçeği	Gri zon	3	6,7%	0	0%	0,13
	Negatif	18	37,5%	10	27,80%	
	Pozitif	27	56,25%	26	72,20%	

Grupların karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır.
p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.17: Aşıları Tamamlanmış KBH'lı ve Kontrol Grupları Arasında Aşıya Pozitif Antikor Yanıtlarının Karşılaştırılması

	KBH	KONTROL	<i>p değeri</i>
AntiHBS	54,7%	61,1%	0,09
Kızamık	48,0%	63,9%	0,02*
Kızamıkçık	69,7%	94,4%	0,03*
Kabakulak	69,7%	77,8%	0,29
HAV	57,2%	63,9%	0,03*
Su çiçeği	56,25%	72,2%	0,13

Grupların karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır.
 $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 4.6: KBH'lı hastalar ve kontrol gruplarının aşıya antikor yanıtları pozitif olan çocukların yüzdelerinin karşılaştırılması

TARTIŞMA ve SONUÇ

Kronik böbrek hastalığı olan çocuklar ve böbrek nakli yapılmış hastalar, aşı ile önlenebilecek olan enfeksiyonlar açısından artmış risk altındadırlar. Kronik böbrek hastalığı olan çocukların standart aşı şemasına uygun şekilde aşılantmaları önerilmektedir. Bununla birlikte KBH'lı çocuklarda; üremik toksinler, malnütrisyon ve immünsupresif tedaviler gibi nedenlerle hücresele ve humoral immunitede azalmalar, enfeksiyonlara karşı duyarlılığın artmasına neden olur (5, 119). Böylece KBH'lı hastalarda aşılarale karşı serokonversiyon oranı düşük ve daha kısa süreli aşı koruması görülebileceğı için bu hastalarda aşıya karşı gelişen antikor titrelerinin takip ve izlemi önem kazanmaktadır (37). Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda son döneme girilmeden önce aşı şemasının tamamlanması bu nedenle önem taşımaktadır. Bazı çalışmalarda KBH'lı ve özellikle nakil adayı hastaların; -eğer aşı şemasında yoksa- standart aşı şemasına ek olarak su çiçeğı, influenza, Hepatit B ve *Streptococcus pneumoniae*'ya karşı aşılantmalarının hayati önem arz ettiğı bildirilmiştir (4, 6, 7). Çalışmamızda KBH'lı hastaların aşılantma oranları ve bazı aşıların antikor titreleri değerdendirilmiş olup, kontrol grubu ile karşılaştırmaları yapılmıştır. Çoğı aşı için yeterli serokonversiyon oluştuğı ancak aşılantma oranlarının bazı aşılar için çok düşük olduğı görüldü.

KBH'lı hastalardan SDBH grubunda, özellikle hemodiyaliz hastalarında Hepatit B enfeksiyonu riskinin arttığı bilinmektedir. Literatürde, erişkin hastalarda KBH varlığında Hepatit B aşısı tam doz ve uygun şemada yapılmış olsa bile, anti-HBS antikor titresinin hızlı bir şekilde düştüğü için ACIP, erişkinler için Hepatit B doz sayısının veya miktarının arttırılmasını önermektedir (86). Buna karşın pediatrik hemodiyaliz hastalarında ACIP'in aşı dozlarını yükseltmek ya da ek aşı dozu uygulamak gibi spesifik bir ek önerisi bulunmamaktadır (87-89). ACIP kılavuzlarında, KBH'lı hastaların diyaliz ihtiyacı ortaya çıkmadan önce yüksek

serokonversiyon oranlarına ve antikor titrelerine sahip oldukları söylenmektedir. Bu nedenle son dönem böbrek hastalığı olan hastaların diyaliz öncesi aşılantmaları önerilir. Yine aynı kılavuzlara göre, Hepatit B aşılantmasına yanıt oranlarının çocuk hastalarda daha da iyi olduğu belirtilmektedir. ACIP; diyaliz hastalarında primer aşılantma serisi tamamlandıktan 1-2 ay sonra anti-HBS titrelerinin kontrol edilmesini ve daha sonra da antikor titreleri süratle azalabileceği için 12 aylık aralıklarla antikor titrelerinin takibini önermektedir (88). Avrupa Pediatrik Nefroloji Diyaliz Çalışma Grubu'nun (CERTAIN) yapmış olduğu aşılantma pratiği çalışmalarında; 12 Avrupa ülkesindeki toplam 18 pediatrik nefroloji merkezinden elde edilen veriler analiz edilmiştir. Bu çalışmalara göre, Polonya hariç 12 ülkenin 11'inde hemodiyaliz alan çocuk hastalarda, rutin uygulama olarak Hepatit B aşısının çift doz yapıldığı belirlenmiştir (120). İngiltere 'National Health Service' aşılantma önerilerinde, hemodiyaliz olan KBH hastalarında Hepatit B aşısının çift doz olarak uygulanması önermektedir (85). Bizim ülkemizde de kendi kliniğimiz dahil çoğu merkezde rutin uygulama bu şekildedir.

Çalışmamıza alınan KBH hastalarının %93.4'ünün Hepatit B aşılantması uygun doz şemasında yapılmış olup, %54.7'sinde pozitif antikor titresini saptanmıştır. CERTAIN grubunun verilerine bakıldığında Avrupa'da aşılantma oranının %88.6 olduğu görüldü (117). Çalışmamızda KBH hastalarında ve sağlıklı kontrollerde anti-HBS antikor düzeyleri benzer bulunmuştur. Kronik böbrek hastalığı alt grupları incelendiğinde, diyaliz olan hastalarımızın antikor titresini, sağlıklı kontrollerden ve evre 3-4 KBH hastalarından daha düşük olduğu belirlenmiştir. Kamath ve ark. KBH'lı çocuklarda serokonversiyonun %72 oranında oluştuğunu belirtmişlerdir (121). Çalışmaya katılanlar 0-1-6 aylarda 10 µg HbsAg içeren aşı ile aşılantmıştır. Bizim çalışmamızda serokonversiyon oranı %54.7 olup daha düşük bulunmuştur.

Bir başka çalışmada diyalize giren ya da böbrek nakli yapılmış 62 çocuk hastaya üç doz aşı serisi içeren 5 µg (yaşı <10 yıl) ya da 10 µg (yaşı >10 yıl) Hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) ile aşılantma yapılmıştır. Son aşılantmadan 2 ay sonra elde edilen antikor seviyelerine göre 60/62 (%97) hastada bağışıklama olduğu görülmüştür (6). Güney Batı Pediatrik Nefroloji Çalışma grubu tarafından gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada, diyaliz tedavisi görmekte olan veya böbrek nakli yapılmış 78 pediatrik hastaya 20 µg HbsAg içeren üç doz aşılantma yapılmış ve ardından hastaların %91'inde >10 mIU/ml koruyucu titre varlığı tespit edilmiştir (72). Nakil yapılan

hastalardaki serokonversiyon oranının, diyaliz almakta olan ya da diyaliz öncesi dönemde olan KBH hastalarına kıyasla daha düşük oranda (%66.7'ye karşı %96.4) olduğu belirlenmiştir (72). Ek olarak, üç doz aşılama sonrası ortalama antikor titreleri, pre-diyaliz hastalarında, diyaliz alan hastalardan veya nakil sonrası dönemde olan hastalardan daha yüksek olma eğilimindedir (72). Bunu dikkate alan yazarlar; KBH'lı hastalarda diyaliz veya nakil gerekmeden önceki zaman diliminde en az 2 tercihen 3 doz aşı yapılmasını önermişlerdir (72). Drachman ve ark. diyaliz tedavisi alan 21 çocuk hastanın koruyucu antikor titrelerine enjeksiyon dozu ve sayısı artırılarak ulaşılmıştır. İmmünsüpresif tedavi alan 3 hastanın toplam 6-7 aşı dozlarına rağmen antikor yanıt vermediği saptanmıştır. Bu çalışma diyaliz hastalarında bozulmuş bağışıklık tepkisinin enjeksiyon sayısı ve dozlarının artımı ile aşılabileceğini göstermiştir (122). Bizim çalışmamızda Hepatit B aşısının rutin aşılama programında olmasına rağmen 6 hastada yapılmamış olduğunu gördük. Aşı serokonversiyon oranları da literature göre düşük saptandı. Kronik böbrek hastalığı tanımlı hastaların Hepatit B aşılması açısından rutin kontrolleri sırasında sorgulanması ve serokonversiyon açısından izlenmesi gerekmektedir. Literatür verileri ile de değerlendirildiğinde Hepatit B aşısının pre-diyaliz dönemde yapılması ve sonrasında antikor titrelerinin koruyucu düzeyde olduğunun takibi özellikle önem kazandığı sonucuna varılmıştır.

Kronik böbrek hastalarında bir diğer aşı ile önlenabilir hastalık grubu olan kızamık, kızamıkçık ve kabakulak aşı yanıt oranları incelendiğinde KBH'lı hastalarımızın %92,2'si kızamık, %84,4'ü ise kızamıkçık ve kabakulak aşısı olmuştu. Avrupa CERTAIN grubu verilerine bakıldığında bu oran %83,7 olup bizim oranlarımıza benzerdi (117). Çalışmamızda KKK aşısının bileşenlerinden olan kızamık aşısı tam yapılmış 56 KBH hastasından %48'inde antikor oluşumu görülmüştür. Buna karşın tüm aşıları tam olan sağlıklı kontrol grubumuzdaki 36 hastanın antikor oluşumu oranı %63.9 olarak belirlenmiştir. Kızamıkçık aşısına bakıldığında ise aşısı tam olan KBH'lı hastalarda %69.7, tüm aşıları tam olan sağlıklı kontrol grubunda ise %94.4 kızamıkçık antikor gelişme oranı olduğu belirlenmiştir. Kabakulak aşısı için yapılan değerlendirmede ise aşısı tam olan KBH'lı hastaların %69.7'sinde antikor pozitifliği saptanmışken, tüm aşıları tam olan sağlıklı çocuklarda ise bu oran %77.8 olarak belirlenmiştir. Kızamık ve kızamıkçık aşılara antikor oluşturabilmesi açısından KBH'lı çocuklarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük yüzdeye sahip

olduğu görüldü. Kabakulak aşısı açısından ise her iki grupta istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi.

Kronik böbrek hastalarında kızamık aşısına karşı oluşan antikor titresi, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşüktü. Kızamıkçık aşısı için ise pozitif antikor yüzdesi düşük olsa da, antikor titresi KBH'lı hastalar ile sağlıklı çocuklar benzerdi. Kabakulak aşısına her iki grup istatistiksel olarak hem benzer koruyucu antikor yanıtları geliştirdi hem de serumda saptanan antikor titreleri düzeyleri KBH'nin tüm evreleri ve kontrol grubunda istatistiksel olarak benzer saptandı. Bu durum, KBH'lı çocukların sağlıklı çocuklar gibi aşılarla yanıt oluşturabileceğini gösterse de; aşı titrelerinin istatistiksel olarak sağlıklı çocuklara kıyasla düşük olması nedeniyle KBH izleminde koruyucu antikor titre takibi önem taşımaktadır.

Literatüre bakıldığında, pediatrik KBH hastalarında KKK'ya yanıtı değerlendiren birkaç çalışma vardır. KKK ile 15-33 aylık iken aşılanmış 10 diyaliz hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, aşılama takiben %70 hastada kızamık için, %50 hastada kabakulak için, %80 hastada kızamıkçık için bağışıklık yanıtı olduğu ortaya konmuştur. Aynı çalışmada, her üç viral etkene karşı antikor yanıtı oluşan hasta oranı sadece %30 (3/10 hasta) olarak bildirilmiştir (70). Bir başka çalışmada altı tanesi diyaliz tedavisi alan toplam 9 bebeğe ortalama bir yaşında iken KKK aşısı yapılmış, bu hastaların sekizine ortalama 16 aylık iken transplant yapılmış ve transplantasyon esnasında bebeklerin %89'unda kızamığa, %88'inde kabakulağa ve %100'ünde kızamıkçığa karşı antikor varlığı saptanmıştır. Aynı çalışmada her üç virüse karşı koruyucu titreye sahip hastaların oranı ise %88 olarak kaydedilmiştir (123). Üçüncü bir çalışmada, KKK ile aşılama yapıldıktan 2 ay sonra, diyaliz alan 62 çocuk hastanın tamamında pozitif antikor titreleri saptanmıştır (6). Toplam 42 KBH'lı çocuk hastaya kızamık aşısı yapıldıktan sonra değerlendirilen bir çalışmada da, serokonversiyon oranı %97.6 bulunmuş ve aşı serokonversiyon yanıtları sağlıklı çocuklarınkine eşit olarak bulunmuştur (124). Bu veriler, diyaliz tedavisi alan çocuk hastaların çoğunun KKK aşısına iyi yanıt verebileceğini düşündürse de, transplant sonrası aşılama kontrendike olduğundan, antikor titreleri, transplant aşamasına geçmeden önce ölçülmeli ve titreleri negatif olan hastalara tekrar aşılama yapılmalıdır.

Hepatit A aşısı, çocuk böbrek nakli adayları veya alıcıları için Amerikan Transplantasyon Derneği tarafından önerilmektedir ve her yaştaki evredeki KBH hastasında aşı planlaması yapılmalıdır (105, 125, 126). Diyaliz yapılan 43 erişkin hasta ile yapılan bir çalışmada, hepatit A aşısının sağlıklı bireylerle eşit serokonversiyon oluşturduğu ve aşının güvenilir olduğu gösterilmiştir (105). Bizim çalışmamızda KBH'lı 90 hastamızın 49'u (%54.4) aşıli iken, 41'i aşısızdır. CERTAIN verilerine bakıldığında Avrupa'da bu oran %39 olup ülkemize göre oldukça düşüktür (117). Aşısı tam olan 49 hastanın 28'inin (%57.2) hepatit A antikor yanıtı pozitif olup, kontrol grubundaki çocukların 23'ünün (%63.9) antikor yanıtı pozitif. KBH'lı çocuklarda aşıya karşıya pozitif antikor yanıtı oluşturma açısından ise sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklük görüldü. Bir çalışmada 22 hemodiyaliz alan erişkin hasta ile 20 sağlıklı kontrol grubunun hepatit A ve Hepatit B aşılara yanıtları karşılaştırıldı. Hepatit B aşısına yanıt diyaliz alan hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük iken hepatit A aşısına yanıt her iki grupta benzer bulundu (127). Bir başka çalışmada 43 hemodiyaliz hastasına hepatit A aşısı sonrası yanıtlar incelenmiş diyaliz hastalarının sağlıklı kontrollere benzer yanıtlar gösterdiği görülmüştür (105, 127) Sonuç olarak, KBH hastalarında HAV aşılması iyi tolere edilir ve immünojeniktir (105, 127).

Hem bizim çalışmamızda hem de literatürdeki benzer çalışmalarda gösterildiği üzere, KBH'lı hastalarda, hatta nakil olup immunsupresan tedavi alan hastalarda bile hepatit A aşısının standart şemada uygulanması, hastalığa karşı koruyucu antikor titrelerinin oluşmasını güvenli bir şekilde sağlıyor gibi görünmektedir. Bu hasta grubunda HAV için aşı dozu arttırımı ya da ekstra doz uygulaması ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Ancak antikor titre takibi gereklidir.

Su çiçeği aşısı, canlı aşıdır ve bu nedenle böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda ve diğer immünosupresif ilaç kullanan KBH hastalarında kontrendikedir (106). Bu aşının KBH'lı çocuklarda immünojenisitesini değerlendiren birkaç çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde, daha önce önerildiği üzere tek aşı dozu ile aşılanan çocuklarda serokonversiyon oranının %85-88 olduğu, buna karşın sağlıklı çocuklarda ise bu oranın %99 olduğu bildirilmiştir (128, 129). Çok merkezli ve prospektif iki çalışmada, KBH'lı çocuklarda iki doz suçiçeği aşısını takiben antikor düzeylerine bakıldığında %98 ve %100 oranlarıyla, hemen hemen tüm hastaların serokonversiyon gösterdiğini ortaya koymuştur (69, 71). Bir çalışmada da diyaliz

olan 16 KBH'lı çocuk hastanın 14'üne suçiçeği aşısı yapılmış ve aşıya karşı saptanabilir serum antikorları görülmüştür. Ayrıca aşı iyi tolere edilmiştir (6). KBH'lı hastalar, tüm canlı aşıları güvenli bir şekilde uygulanması için yeterli bağışıklık fonksiyonuna sahiptir (87). Böbrek nakli sonrası suçiçeği enfeksiyonundan kaynaklanan önemli morbidite ve mortalite riski göz önüne alındığında, doğal tip enfeksiyon öyküsü olmayan herhangi bir hastada böbrek transplantasyonundan önce antikor düzeylerini ölçmek ve pozitif antikor titreleri gösterilemiyorsa ek doz aşı uygulamak mantıklıdır (4). Bizim ülkemizde ulusal aşı programında su çiçeği aşısı tek doz olarak uygulanmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların %53.3'üne su çiçeği aşısı yapılmıştı. Avrupa CERTAIN grubu verilerinde bu oran %58.9 olup bizim sonuçlarımız ile benzerdir (117). Çalışmamızda aşıları tam KBH'lı çocukların %56.25'i, kontrol grubunun ise %72.2'sinin serokonversiyonunun pozitif olduğu görüldü. KBH'lı hastalar ve kontrol grubu arasında antikor yanıtları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Kronik böbrek hastalıklı çocuklarda, sağlıklı çocuklar ile benzer şekilde difteri, boğmaca ve tetanoz aşısı yapılmaktadır (92, 93). Kronik böbrek hastalığı olan çocukların ve genç erişkinlerin, sağlıklı çocuklar ile karşılaştırıldığında, optimalin altında serokonversiyon oranlarına sahip olduklarını öne süren birkaç çalışma vardır (88, 94). Bununla birlikte, DTP ile aşılanan bebeklerde diyalizdeyken yapılan çok merkezli bir çalışmada, sekiz hastanın yedisinde (%88) hem difteri hem de tetanoz toksoitlerine karşı koruyucu antikor titreleri ortaya çıktı (130). CERTAIN çalışmasında Avrupa'daki KBH'lı çocuklarda aşılanma oranı %70 olarak saptanmıştır (117). Çalışmamızda antikor yanıtları değerlendirilememiş olup hastaların genel aşılanma oranı %90'dır.

H.influenza'nın KBH'lı hastalar için özel bir önemi vardır. Özellikle diyaliz alan çocuk hastalarda HiB'in potansiyel olarak letal olabilen peritonit enfeksiyonlarına yol açabildiği bilinmektedir (6, 131). Bu nedenle KBH'lı olan hastaların HiB'e karşı aşılamalarının tam olması ayrıca önemlidir. Kronik diyaliz alan çocuklarda HiB aşısının kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. ACIP; kronik diyaliz hastalarında bu aşının sağlıklı çocuklarda olduğu gibi 2 aylıktan başlayarak aynı dozda ve aynı şema ile kullanılmasını tavsiye etmektedir (88). Diyaliz alan KBH hastalarının incelendiği bir araştırmada, hastaların %90'ında, aşılanma sonrası 22 aya kadar koruyucu antikor titrelerinin yeterli düzeyde olduğu bildirilmiştir (78).

Bir başka çalışmada da, diyaliz alan 42 çocuk hastanın tamamında HiB konjuge aşısının aşılama sonrası 2.ayda bakılan antikor titrelerinin yeterli koruyuculukta olduğu bildirilmiştir (6)

Sonuç olarak KBH'lı çocuk hastalara Hib aşısı, normal aşılama takvimine göre uygulanmalıdır. Bizim çalışmamızda HiB için antikor titrelerine bakılmamıştır. Ancak 90 KBH hastasının 70'inin (%77.8) HiB'e karşı aşısının tam olduğu belirlenmiştir. Avrupalı çocukların olduğu CERTAIN çalışmasında bu oran %71.5 olarak bulunmuştur (117). Oral Polio virüs aşısı canlı aşı olup diyaliz olan çocuk hastalarda uygulanması ile ilgili yeterli veri yoktur (98). Ancak IPV aşısı KBH hastalarında kuvvetli immünojendir ve güvenle kullanılabilir (98). Diyaliz olan KBH hastalarında yapılan bir çalışmada, hastaların %86'sında her üç serotipe karşı dört kata kadar artmış koruyucu antikor titresi elde edildiği bildirilmiştir (97). Çalışmamızda antikor titresi bakılamamış olup KBH'lı 90 hastanın 82'sinde (%91.1) OPV aşısının tam olduğu belirlenmiştir. IPV oranı ise %77.8' dir. Avrupalı çocuklarda poliovirus aşılama oranı %80.8 olarak bildirilmiştir.

Çalışmadaki KBH'lı çocuklardan üçü influenzaya ikisi meningokoka karşı aşılanmıştır. Bu aşılardan ulusal aşı takviminde yer almadığı düşünüldüğünde bu oran anlaşılabilir, ancak KBH'lı hastaların hemen hemen tüm enfeksiyonlara yatkınlıklarının sağlıklı çocuklara kıyasla daha yüksek olduğu düşünüldüğünde, bu hasta grubunun aşılanmaya teşvik edilmelerinin doğru bir yaklaşım olacağı düşünülebilir.

Human Papilloma Virüs (HPV) bilindiği gibi insanlarda siğil, anogenital ve servikal kanser gelişimi ile ilişkilendirilmektedir. HPV özellikle kız çocuklarına önerilse de, erkeklerde de kanser gelişimine yol açabildiği gösterildiğinden; aşılanmanın her iki cinsiyette de kanser gelişimini önlemede önemli rolü olduğu düşünülmektedir. CDC; bütün ergenlere 11-12 yaşlarında 2 doz olacak şekilde HPV aşısı yapılmasını önermektedir (131).

Çalışmamızda HPV aşısının hiçbir hastada yapılmadığı belirlenmiştir. Bununla beraber, KBH hastalarının en azından bir kısmının immünsupresif tedavi aldıkları ya da alabilecekleri düşünüldüğünde; HPV ile ilişkili maligniteler açısından sağlıklı bireylere kıyasla bu hasta grubunun artmış risk altında olduğu düşünülmektedir. Bu risk artışı, literatürde 10 ila 100 kat arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (110,

114). KBH hastalarında özellikle transplant sonrası aşıların immünojenitesinde anlamlı azalmalar meydana geldiği bilinmektedir. Bu sebeple, HPV ile ilişkili malignitelerin gelişme riskinin azaltılması için, KBH'lı hastalarda transplant ihtiyacı meydana gelmeden önce HPV aşılmasının tamamlanması önerilmektedir (115-117)

Bizim çalışmamızda KBH'lı hastalarımızın çok düşük meningokok, influenza ve HPV aşılama oranları görüldü. Çok uluslu ,çok merkezli , retrospektif olarak yapılmış 254 KBH'lı çocuk hastanın meningokok ,influenza ve kız çocuklarında HPV aşılama oranları sırasıyla %47,9 , %43,3 ve %27,3 olarak gözlenmiştir (117). Pnömonokok enfeksiyonları KBH'lı hastalarda sağlıklı kişilere kıyasla daha fazla görülür. ACIP, iki yaş ve üzeri bütün diyaliz hastalarına 23-valanlı polisakkarid pnömonokok aşısının yapılmasını tavsiye etmektedir (88).

Pnömonokok aşısı yapılmamış KBH hastalarının aşı olan KBH hastalarına kıyasla üç yıllık takiplerinde dört kata kadar artmış alt solunum yolu enfeksiyonu gelişme riski altında oldukları bildirilmiştir (117). Diyaliz hastalarının %75'ten fazlasının pnömonokok aşısına yeterli yanıt geliştirdiği bilinmektedir. Ancak antikor seviyeleri, sağlıklı kişilere kıyasla daha hızla düşer (79, 132). Bu nedenle on yaşından küçük çocuklarda üç yıl, diğerlerinde beş yıl ara ile aşılama önerilmektedir.

Çalışmamızda pnömonokok antikor titre tayini yapılamamış olup aşılama oranları araştırılmıştır. Toplam 61 hastada (%67.8) KPA aşısının yapılmış olduğu görüldü. Avrupa verilerine bakıldığında bu oran %42'dir. Kendi verilerimizi ayrıntılı incelediğimizde 2011 yılından önce doğan KBH'lı hastalarımızın aşıları KPA-7 ile yapılmış olup sonrasında hiçbir hasta KPA-13 ile aşılammamış olduğunu gördük. Hastalarımızdan sadece 1 tanesi 18 yaş kız hasta olup 1 doz KPA-13 aşısı ardından pneumo-23 aşısı olmuştur. ACIP Pediatrik KBH hastalarının, 13 valanlı konjuge ve 23 valanlı polisakkarit pnömonokok aşılarıyla tamamlayıcı immünizasyon almayı önermektedir. Bu tamamlayıcı aşıların sayısı ve zamanlaması hastanın yaşına ve aşı geçmişine bağlıdır. Ek olarak, PPSV23 ile yeniden aşılama, ilk aşılamadan 5 yıl sonra yapılmalıdır (92).

5.1 SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Kronik böbrek hastalıklı çocuklarda, en yüksek aşılama oranı, %93,4 (84/90) ile Hepatit B aşısına aitti. Ardından, sırasıyla Kızamık %92,2 (83/90), OPV %91,1 (82/90), DaBT %90 (81/90), BCG %87,8 (79/90), Kızamıkçık %84,4 (76/90), Kabakulak %84,4 (76/90), beşli karma yani DaBT-IPV-HiB aşısı %77,8 (70/90), KPA %67,8 (61/90) aşıları gelmekteydi. En düşük aşılama oranı ise %53,3 (48/90) ile su çiçeği ve %54,4 (49/90) ile hepatit A aşılara aitti.
2. Hepatit B aşısı için KBH'lı hastalar ile kontrol grubu arasında aşıya pozitif antikor yanıtı açısından anlamlı fark bulunmasada diyaliz alan grupta antikor titreleri sağlıklı kontrol grubuna göre ve evre 3-4 KBH'ya göre anlamlı düşük bulunmuştur. Bu nedenle diyaliz alan çocuklarda antikor titre izlemi gerekmektedir.
3. Hepatit A aşısına pozitif antikor yanıtı oluşturma yüzdeleri açısından değerlendirildiğinde KBH grubunun kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü.
4. Su Çiçeği aşısına pozitif antikor yanıtı oluşturma yüzdesi açısından değerlendirildiğinde KBH'lı çocuklar ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark bulunmadı.
5. Kızamık aşısına serumda koruyucu antikor yanıtı oluşturma ve antikor titrelerinin yüksekliği açısından KBH'lı çocuklar kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.
6. Kızamıkçık aşısına koruyucu düzeylerde antikor yanıtı oluşumu KBH'lı çocuklarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük izlense de, serumdaki antikor titrelerinin düzeyleri her iki grupta benzer olarak görüldü.
7. Kabakulak aşısına karşı serokonversiyon oranı KBH ve sağlıklı kontrol grubunda benzerdi.
8. Nakil olmuş ve immunsupresif tedavi alan hastalarda aşı ile önlenebilen hastalık etkenlerine bağlı gelişen enfeksiyonlar ölümcül seyredebildiği için mümkün olabilen en erken zamanda diyaliz ve transplant ihtiyacı gelişmeden önce aşı şeması tamamlanmalıdır. Bozulmuş immün yanıtları sebebi ile aşı

koruyuculuğunun sağlıklı kişilere göre daha az ve koruyuculuk süresinin daha kısa olduğu düşünülecek olursa hastaların aşı ile önlenebilen hastalıklar açısından 6 ay -1 yıl arayla serum antikor titrelerinin ölçülmesi önerilebilir.

9. Kronik böbrek hastalarımızın rutin aşı şemaları dışındaki meningokok, HPV ve pneumo 23 aşısı ,influenza aşı oranları oldukça düşüktür. Ailelerin rutin aşılama şeması dışındaki aşılar konusunda bilgilendirilmesi ve teşvik edilmesi önemlidir.
10. Kronik böbrek hastalığı olan çocuklarda önleyici stratejiler, serum antikorlarının tekrarlanan ölçümlerini ve titreler düşerse uygun yeniden aşılamayı içerir. Sonuçlarımız, KBH'lı çocukların güvenli bir şekilde aşılanabileceği ve çoğu aşı için sağlıklı çocuklara benzer serokonversiyon oluşturabileceğini göstermektedir. Yeterli serokonversiyon olup olmadığı antikor titresi ile izlenebilir ve tekrar aşılama ile serokonversiyon sağlanabilir.

Kaynaklar

1. Bitsori M, Galanakis E. Vaccine-preventable infection morbidity of patients with chronic kidney disease and cocoon vaccination strategies. Expert review of vaccines. 2015;14(10):1385-95.
2. Johnson DW, Fleming SJ. The use of vaccines in renal failure. Clinical pharmacokinetics. 1992;22(6):434-46.
3. Bakkaloglu SA, Ozdemir Atikel Y, 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. Epub 2017/12/13. doi: 10.1159/000485398. PubMed PMID: 29232664.
4. Neu AM. Immunizations in children with chronic kidney disease. Pediatric Nephrology. 2012;27(8):1257-63.
5. Chua AN, Neu AM. Immune function and immunizations in dialyzed children. Pediatric Dialysis: Springer; 2012. p. 569-79.
6. Laube GF, Berger C, Goetschel P, Leumann E, Neuhaus TJ. Immunization in children with chronic renal failure. Pediatric Nephrology. 2002;17(8):638-42. doi: 10.1007/s00467-002-0869-3.
7. Neuhaus TJ. Immunization in children with chronic renal failure: a practical approach. Pediatric Nephrology. 2004;19(12):1334-9.
8. Kher K, Schnaper HW, Makker SP. Clinical pediatric nephrology: CRC Press; 2006.
9. Chapter 1: Definition and classification of CKD. Kidney Int Suppl (2011). 2013;3(1):19-62. doi: 10.1038/kisup.2012.64. PubMed PMID: 25018975.

10. Lazarus JM BBCTFA, Braunwald E, Issenbacher KJ, editors. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 1513– 20.
11. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. JAMA. 2007;298(17):2038-47. doi: 10.1001/jama.298.17.2038.
12. 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.
13. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. Pediatric Nephrology. 2012;27(3):363-73. doi: 10.1007/s00467-011-1939-1.
14. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(6):1862-71. Epub 2010/11/06. doi: 10.1093/ndt/gfq656. PubMed PMID: 21051501; PubMed Central PMCID: PMC3107767.
15. Bek K, Akman S, Bilge I, Topaloğlu R, Çalışkan S, Peru H, et al. Chronic kidney disease in children in Turkey. Pediatr Nephrol. 2009;24(4):797-806. Epub 2008/10/22. doi: 10.1007/s00467-008-0998-4. PubMed PMID: 18936979.
16. Kliegman R, Stanton B, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, Nelson WE. Nelson textbook of pediatrics. 2020.
17. Ho M, Stablein D. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) Annual Report. 2003.
18. 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. Pediatric Nephrology. 2010;25(6):1125-30.
19. Tönshoff B, Blum WF, Mehls O. Derangements of the somatotrophic hormone axis in chronic renal failure. Kidney International Supplement. 1997(58).

20. Rees L, Mak RH. Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(11):615-23. Epub 2011/09/29. doi: 10.1038/nrneph.2011.137. PubMed PMID: 21947116.
21. Rees L, Jones H. Nutritional management and growth in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(4):527-36. Epub 2012/07/25. doi: 10.1007/s00467-012-2258-x. PubMed PMID: 22825360.
22. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target. *American Journal of Kidney Diseases.* 2007;50(3):471-530. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.06.008.
23. Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: diagnosis and management. *Blood reviews.* 2010;24(1):39-47.
24. Atkinson MA, Martz K, Warady BA, Neu AM. Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients: a report of NAPRTCS. *Pediatric Nephrology.* 2010;25(9):1699-706.
25. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69(11):1945-53. Epub 2006/04/28. doi: 10.1038/sj.ki.5000414. PubMed PMID: 16641930.
26. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(5 Suppl 1):S1-290. Epub 2004/04/29. PubMed PMID: 15114537.
27. Chavers BM, Herzog CA. The spectrum of cardiovascular disease in children with predialysis chronic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease.* 2004;11(3):319-27.
28. Group ET. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *New England Journal of Medicine.* 2009;361(17):1639-50.
29. Van De Voorde RG WC, Warady BA. Chapter 66, In Ellis D. Avner, William E Harmon, Patrick Niaudet, Norishige Yoshikawa, Francesco Emma and Stuart L. Goldstein (eds.) 2016:2207-2251. . Management of chronic kidney disease. .

- Pediatric Nephrology (7th ed) Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016:2207-51.
30. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Annals of internal medicine*. 2003;139(2):137-47.
 31. Schröder CH, Geary DF. Dialysis modality choice and initiation in children. *Comprehensive pediatric nephrology*: Elsevier; 2008. p. 817-22.
 32. Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Johansen K, et al. 'United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States. 2012.
 33. SERDENGECİ K. Türk Nefroloji Derneği ve Dünya Böbrek Günü Turkish Society of Nephrology and World Kidney Day.
 34. Chavers BM, Solid CA, Gilbertson DT, Collins AJ. Infection-related hospitalization rates in pediatric versus adult patients with end-stage renal disease in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(3):952-9. Epub 2007/01/26. doi: 10.1681/asn.2006040406. PubMed PMID: 17251389.
 35. Mitsnefes MM, Laskin BL, Dahhou M, Zhang X, Foster BJ. Mortality risk among children initially treated with dialysis for end-stage kidney disease, 1990-2010. *Jama*. 2013;309(18):1921-9.
 36. Holt P, Jones C. The development of the immune system during pregnancy and early life. *Allergy*. 2000;55(8):688-97.
 37. Janus N, Vacher LV, Karie S, Ledneva E, Deray G. Vaccination and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(3):800-7. Epub 2007/12/11. doi: 10.1093/ndt/gfm851. PubMed PMID: 18065804.
 38. Pesanti EL. Immunologic defects and vaccination in patients with chronic renal failure. *Infectious disease clinics of North America*. 2001;15(3):813-32.
 39. Descamps-Latscha B, Chatenoud L. T cells and B cells in chronic renal failure. *Semin Nephrol*. 1996;16(3):183-91. Epub 1996/05/01. PubMed PMID: 8734461.

40. Descamps-Latscha B. The immune system in end-stage renal disease. Current opinion in nephrology and hypertension. 1993;2(6):883-91.
41. McIntyre P, Craig JC. Prevention of serious bacterial infection in children with nephrotic syndrome. Journal of paediatrics and child health. 1998;34(4):314-7.
42. Pani A. Standard immunosuppressive therapy of immune-mediated glomerular diseases. Autoimmunity reviews. 2013;12(8):848-53.
43. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2006;13(3):199-204. Epub 2006/07/04. doi: 10.1053/j.ackd.2006.04.004. PubMed PMID: 16815225.
44. Chonchol M, editor HEMATOLOGY: ISSUES IN THE DIALYSIS PATIENT: Neutrophil Dysfunction and Infection Risk in End-Stage Renal Disease. Seminars in dialysis; 2006: Wiley Online Library.
45. Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, Norris K. Effect of uremia on structure and function of immune system. Journal of Renal Nutrition. 2012;22(1):149-56.
46. 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. Nephrology Dialysis Transplantation. 2010;25(3):737-46.
47. Lisowska KA, Dębska-Ślizień A, Jasiulewicz A, Heleniak Z, Bryl E, Witkowski JM. Hemodialysis affects phenotype and proliferation of CD4-positive T lymphocytes. Journal of clinical immunology. 2012;32(1):189-200.
48. Libetta C, Rampino T, Dal Canton A. Polarization of T-helper lymphocytes toward the Th2 phenotype in uremic patients. American journal of kidney diseases. 2001;38(2):286-95.
49. 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). Experimental & molecular medicine. 2012;44(8):465-72.
50. Paglialonga F, Esposito S, Edefonti A, Principi N. Catheter-related infections in children treated with hemodialysis. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2005;19:1324-33. doi: 10.1007/s00467-004-1596-8.

51. Dalrymple LS, Go AS. Epidemiology of acute infections among patients with chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(5):1487-93.
52. Kausz AT, Gilbertson DT. Overview of vaccination in chronic kidney disease. *Advances in chronic kidney disease*. 2006;13(3):209-14.
53. Esposito S, Mastrolia MV, Prada E, Pietrasanta C, Principi N. Vaccine administration in children with chronic kidney disease. *Vaccine*. 2014;32(49):6601-6. Epub 2014/10/03. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.09.038. PubMed PMID: 25275950.
54. Drachman R, Schlesinger M, Shapira H, Drukker A. The immune status of uraemic children/adolescents with chronic renal failure and renal replacement therapy. *Pediatric Nephrology*. 1989;3(3):305-8.
55. Rubin-Tolkoff N, Rubin N. Uremia and host defense. *N Engl J Med*. 1990;322:7770-1.
56. Hisano S, Miyazaki C, Hatae K, Kaku Y, Yamane I, Ueda K, et al. Immune status of children on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pediatric Nephrology*. 1992;6(2):179-81.
57. Haag-Weber M, Hörl WH. Uremia and infection: mechanisms of impaired cellular host defense. *Nephron*. 1993;63(2):125-31.
58. Fivush BA, Case B, May MW, Lederman HM. Hypogammaglobulinemia in children undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pediatric Nephrology*. 1989;3(2):186-8.
59. Bouts AH, Davin J-C, Krediet RT, Van Der Weel MB, Schröder CH, Monnens L, et al. Immunoglobulins in chronic renal failure of childhood: effects of dialysis modalities. *Kidney international*. 2000;58(2):629-37.
60. Ensari C, Ekim M, İkinciogulları A, Tümer N, Ensari A. Are uraemic children immunologically compromised? *Nephron*. 2001;88(4):379-81.
61. Kemper M, Meyer-Jark T, Müller-Wiefel D. IgG2 deficiency in uremic children is not restricted to peritoneal dialysis treatment. *Pediatric nephrology*. 1997;11(6):684-6.

62. Harmon WE. Opportunistic infections in children following renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 1991;5(1):118-25. Epub 1991/01/01. doi: 10.1007/bf00852868. PubMed PMID: 1851032.
63. Broyer M, Tete MJ, Guest G, Gagnadoux MF, Rouzioux C. Varicella and zoster in children after kidney transplantation: long-term results of vaccination. *Pediatrics.* 1997;99(1):35-9.
64. Zwolińska D, Inglot M, Makulska I, Gładysz A, Szprynger K, Szczepańska M, et al. Epidemiology of HBV infections and possibilities for therapeutic actions in children and adolescents with end-stage renal failure treated with dialysis. *Polski Merkurusz Lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego.* 2001;10(58):267-70.
65. Kalman S, Bakkaloglu SA, Özkaya O, Buyan N, Söylemezoglu O. Measles: a rare communicable disease in a child with renal transplantation. *Pediatric transplantation.* 2002;6(5):432-4.
66. Klapper P, Cleator G, Clarke M, Postlethwaite R. Measles immunisation. *Archives of disease in childhood.* 1991;66(3):369.
67. Kidd IM, Booth CJ, Rigden SP, Tong CW, MacMahon EM. Measles-associated encephalitis in children with renal transplants: a predictable effect of waning herd immunity? *The Lancet.* 2003;362(9386):832.
68. Mauch TJ, Myers T, Kashtan CE, Bratton S, Krane E, Gentry SR. Influenza B virus infection in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatrics.* 1994;94(2):225-9.
69. Furth SL, Hogg RJ, Tarver J, Moulton LH, Chan C, Fivush BA. Varicella vaccination in children with chronic renal failure. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(1):33-8. Epub 2002/12/19. doi: 10.1007/s00467-002-1006-z. PubMed PMID: 12488988.
70. Schulman SL, Deforest A, Kaiser BA, Polinsky MS, Baluarte HJ. Response to measles-mumps-rubella vaccine in children on dialysis. *Pediatric Nephrology.* 1992;6(2):187-9.

71. 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. *Archives of disease in childhood*. 2000;82(2):141-3.
72. 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. Epub 2002/07/31. doi: 10.1053/ajkd.2002.34521. PubMed PMID: 12148110.
73. Brydak LB, Roszkowska-Blaim M, Machala M, Leszczyńska B, Sieniawska M. Immunological response to influenza vaccination in children with renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(3):643-4. Epub 2001/03/10. doi: 10.1093/ndt/16.3.643-a. PubMed PMID: 11239053.
74. Anoro MR, Bracons LC, Carmona MC, de Gracia Roldán J, Fernández MM, Martí MC, et al., editors. Inmunogenicidad de la vacuna antineumocócica de 23 polisacáridos en niños con enfermedad renal crónica. *Anales de Pediatría*; 2000: Elsevier.
75. Pedrazzi C, Ghio L, Balloni A, Panuccio A, Foti M, Edefonti A, et al. Duration of immunity to diphtheria and tetanus in young kidney transplant patients. *Pediatric transplantation*. 1999;3(2):109-14.
76. Balloni A, Assael BM, Ghio L, Pedrazzi C, Nebbia G, Gridelli B, et al. Immunity to poliomyelitis, diphtheria and tetanus in pediatric patients before and after renal or liver transplantation. *Vaccine*. 1999;17(20-21):2507-11.
77. Fivush BA, Case B, Warady BA, Lederman H. Defective antibody response to *Haemophilus influenzae* type b immunization in children receiving peritoneal dialysis. *Pediatric Nephrology*. 1993;7(5):548-50.
78. Neu AM, Lederman HM, Warady BA, Fivush BA. *Haemophilus influenzae* type b immunization in infants on peritoneal dialysis. *Pediatric Nephrology*. 1996;10(1):84-5.
79. Fuchshuber A, Kühnemund O, Keuth B, Lütticken R, Michalk D, Querfeld U. Pneumococcal vaccine in children and young adults with chronic renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1996;11(3):468-73.

80. Lang P, Zimmermann H, Piller U, Steffen R, Hatz C. The Swiss national vaccination coverage survey, 2005–2007. Public health reports. 2011;126(2_suppl):97-108.
81. Maciosek MV, LaFrance AB, Dehmer SP, McGree DA, Flottesmesch TJ, Xu Z, et al. Updated Priorities Among Effective Clinical Preventive Services. Ann Fam Med. 2017;15(1):14-22. Epub 2017/04/05. doi: 10.1370/afm.2017. PubMed PMID: 28376457; PubMed Central PMCID: PMC5217840.
82. Rashid H, Khandaker G, Booy R. Vaccination and herd immunity: what more do we know? Current opinion in infectious diseases. 2012;25(3):243-9.
83. Yawn BP, Kurland M, Boloton R, Martin AR. Immunization compliance outside the health plans. A non-HMO report card. Minnesota medicine. 1995;78(8):25-32.
84. Gür E. Aşı kararsızlığı-aşı reddi. Türk Pediatri Arşivi. 2019;54(1):1-2.
85. Rees L. Vaccination schedule for children. Oxford University Press. 2019:451-7.
86. Control CfD, Prevention. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. MMWR. 2001;50:1-43.
87. 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.
88. Rangel MC, Coronado VG, Euler GL, Strikas RA, editors. Vaccine recommendations for patients on chronic dialysis. The Advisory Committee on Immunization Practices and the American Academy of Pediatrics. Seminars in dialysis; 2000.
89. 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. 2005.

90. Arısoy ES, Çiftçi E, Hacımustafaoğlu M, Kara A, Kuyucu N, Somer A, et al. Clinical practical recommendations for Turkish National Vaccination Schedule for previously healthy children (National Vaccination Schedule) and vaccines not included in the Schedule-2015. *J Pediatr Inf.* 2015;9:1-11.
91. Girndt M, Pietsch M, Köhler H. Tetanus immunization and its association to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure. *American journal of kidney diseases.* 1995;26(3):454-60.
92. Policy statement--recommended childhood and adolescent immunization schedules--United States, 2011. *Pediatrics.* 2011;127(2):387-8. Epub 2011/02/03. doi: 10.1542/peds.2010-3203. PubMed PMID: 21285334.
93. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years and adults aged 19 years and older--United States, 2013. *MMWR Suppl.* 2013;62(1):1. Epub 2013/02/01. PubMed PMID: 23364301.
94. Ghio L, Pedrazzi C, Assael BM, Panuccio A, Foti M, Edefonti A. Immunity to diphtheria and tetanus in a young population on a dialysis regimen or with a renal transplant. *The Journal of pediatrics.* 1997;130(6):987-9.
95. Modarresi M, Gheissari A, Sattari M. Protective status of end-stage renal disease children against tetanus and diphtheria vaccination. *International journal of preventive medicine.* 2013;4(4):420.
96. Abramson J, Baker C, Fisher M, Gerber M, Meissner H, Murray DL, et al. Prevention of poliomyelitis: Recommendations for use of only inactivated poliovirus vaccine for routine immunization. *Pediatrics.* 1999;104(6):1404-6.
97. Sipilä R, Hortling L, Hovi T. Good seroresponse to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in patients on chronic dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1990;5(5):352-5.
98. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. *MMWR Recomm Rep.* 1993;42(Rr-4):1-18. Epub 1993/04/09. PubMed PMID: 8474421.

99. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 1997;46(Rr-8):1-24. Epub 1997/04/04. PubMed PMID: 9132580.
100. Prevention CfDCa. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. Pneumococcal polysaccharide vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1989;1989;42: 64-8,73-6.
101. Control CfD, Prevention, Control CfD, Prevention, Control CfD, Prevention. ACIP provisional recommendations for HPV vaccine. 2010.
102. Nuorti JP, Whitney CG. Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2010;59(Rr-11):1-18. Epub 2010/12/15. PubMed PMID: 21150868.
103. Diseases AAoPCoI. Recommendations for the prevention of Streptococcus pneumoniae infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). Pediatrics. 2010;126(1):186-90.
104. Watson J, Hadler S, Dykewicz C, Reef S, Phillips L. Vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and mortality weekly report. 1998;47(8):1-57.
105. Fleischmann EH, Kruppenbacher J, Bock HL, Weber M. Active immunization against hepatitis A in dialysis patients. Nephrology Dialysis Transplantation. 2002;17(10):1825-8.
106. Control CfD, Prevention. Prevention of varicella: recommendation of the Advisory Committee on Immunization Pediatrics (ACIP). MMWR Morb Mort Wkly Rep. 1996;45:1-36.
107. Soni R, Horowitz B, Unruh M, editors. Immunization in end-stage renal disease: opportunity to improve outcomes. Seminars in dialysis; 2013: Wiley Online Library.

108. Kim DK, Hunter P. Recommended adult immunization schedule, United States, 2019. *Annals of internal medicine*. 2019;170(3):182-92.
109. Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA. Prevention and Control of Influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(Rr-10):1-42. Epub 2006/07/29. PubMed PMID: 16874296.
110. Reusser NM, Downing C, Guidry J, Tying SK. HPV carcinomas in immunocompromised patients. *Journal of clinical medicine*. 2015;4(2):260-81.
111. Tedeschi SK, Savani BN, Jagasia M, Engelhardt B, Anasetti C, Barrett AJ, et al. Time to consider HPV vaccination after allogeneic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(8):1033-6.
112. Avery R, Michaels M. Update on immunizations in solid organ transplant recipients: what clinicians need to know. *American journal of transplantation*. 2008;8(1):9-14.
113. Penn I. Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients: analysis of 65 cases. *Cancer*. 1986;58(3):611-6.
114. Francis A, Johnson D, Craig J, Wong G. Incidence and predictors of cancer following kidney transplantation in childhood. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(10):2650-8.
115. Esposito S, Principi N. Immunization against pertussis in adolescents and adults. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22:S89-S95.
116. Prelog M, Pohl M, Ermisch B, Fuchshuber A, Huzly D, Jungraithmayr T, et al. Demand for evaluation of vaccination antibody titers in children considered for renal transplantation. *Pediatric transplantation*. 2007;11(1):73-6.
117. Höcker B, Aguilar M, Schnitzler P, Pape L, Strologo LD, Webb NJ, et al. Incomplete vaccination coverage in European children with end-stage kidney disease prior to renal transplantation. *Pediatric Nephrology*. 2018;33(2):341-50.
118. İnternet adresi: <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Performance/48064> Erişim tarihi: 10.03.2021.

119. Donmez O, Akaci O, Albayrak N, Altas A. Safety and effectiveness of a 2009 H1N1 vaccine in chronic kidney disease children. *Nephron Clinical Practice*. 2014;128(3-4):341-4.
120. Fleming SJ, Moran DM, Cooksley WG, Faoagali JL. Poor response to a recombinant hepatitis B vaccine in dialysis patients. *J Infect*. 1991;22(3):251-7. Epub 1991/05/01. doi: 10.1016/s0163-4453(05)80007-6. PubMed PMID: 1830073.
121. Kamath N, Vasudevan A, Iyengar A. Seroconversion following hepatitis B vaccination in children with chronic kidney disease. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2019;30(2):334.
122. Drachman R, Isacsohn M, Rudensky B, Drukker A. Vaccination against hepatitis B in children and adolescent patients on dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1989;4(5):372-4.
123. 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.
124. Mori K, Kawamura K, Honda M, Sasaki N. Responses in children to measles vaccination associated with perirenal transplantation. *Pediatrics International*. 2009;51(5):617-20.
125. Danziger-Isakov L, Kumar D, Practice AIDCo. Vaccination in solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(s4):311-7.
126. Li PK, Chow KM. Infectious complications in dialysis--epidemiology and outcomes. *Nat Rev Nephrol*. 2011;8(2):77-88. Epub 2011/12/21. doi: 10.1038/nrneph.2011.194. PubMed PMID: 22183504.
127. Kuramoto I, Fujiyama S, Matsushita K, Sato T. Immune response after hepatitis A vaccination in haemodialysis patients: comparison with hepatitis B vaccination. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 1994;9(3):228-31.
128. Broyer M, Boudailliez B. Varicella vaccine in children with chronic renal insufficiency. *Postgraduate medical journal*. 1985;61:103-6.

129. 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. Epub 1994/04/01. doi: 10.1007/bf00865476. PubMed PMID: 8018498.
130. Neu AM, Warady BA, Furth SL, Lederman HM, Fivush B. 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.
131. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination—updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2016;65(49):1405-8.
132. Furth SL, Neu AM, Case B, Lederman HM, Steinhoff M, Fivush B. Pneumococcal polysaccharide vaccine in children with chronic renal disease: a prospective study of antibody response and duration. *The Journal of pediatrics.* 1996;128(1):99-101.

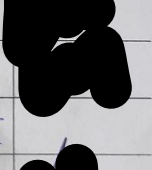
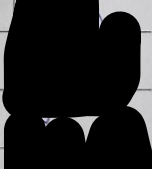
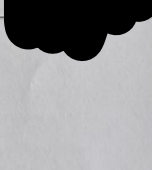
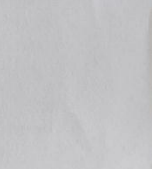
Etiz Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI: _____
 KONU: Etik Kurulu Kararı _____ Tarih: 01.07.2020

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Aşılama Oranları, Yapılan Aşılarda Antikor Yanıtının Değerlendirilmesi ve Sağlıklı Çocuklar ile Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı:  Şükrü Sadık ÖNER
 Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
 İmza: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
 Tıbbi Farmakoloji
 Dip. Tes. No: 1001/025

Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 01.07.2020

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kronik Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Aşılama Oranları, Yapılan Aşıların Antikor Yanıtının Değerlendirilmesi ve Sağlıklı Çocuklar ile Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI
	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:
	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON
	216 570 91 90
	FAKS
	216 565 55 26
	E-POSTA
	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Nilüfer Gökner		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐ FAZ 2 ☐ FAZ 3 ☐ FAZ 4 ☐ Gözlemsel ilaç çalışması ☐ Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐ In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐ İlaç dışı klinik araştırma ☐ Retrospektif ☒		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐		
	DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası
ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ				Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU				Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
OLGU RAPOR FORMU				Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ				Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/0420	Tarih: 01.07.2020		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı:
İmza: