

BCG Aşılmasının Deęeri

Doç. Dr. Ahmet Yaramış

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

BCG Aşısının Keşfi

İlk kez 1908 yılında Fransa'nın Lille şehrindeki Pasteur Enstitüsünde Calmette ve Guerin adlı iki Fransız bilim adamı bacille-Calmette and Guérin (BCG) adını verdikleri aşığı Mycobacterium bovis ile infekte mastitli bir sığırdan gliserinli sığır eti, safra sıvısı ve patatesten oluşturmuş oldukları bir besi yerinde kültüre etmeyi başarmışlardır. Daha sonraki 13 yıl süre zarfında üç haftalık periyotlarla toplam 230 seri pasaj yapılarak zayıflatılan bu bakteri insanlarda tüberküloza (TB) karşı aşı olarak ilk kez 1921 yılında kullanılmaya başlanmıştır. BCG o tarihten şu ana dek yaklaşık üç milyardan fazla insanda, adenit ve osteit gibi nadir görülen yan etkilerine rağmen, intradermal gibi kolay bir yolla uygulanabilen son derece güvenli çok ucuz bir aşı olmuştur.

M. bovis'den türetilen bu ilk Pasteur suşu halen uluslar arası referans suş kabul edilmesine rağmen bugün tüm dünyada kullanılan BCG aşı suşları kültürde üretilme teknikleri ve tüberküline karşı oluşturdukları immün yanıt açısından bir diğerinden farklıdır. Bunlar arasında Glaxo, Japon, Kopenhag ve Montreal suşlarını sayabiliriz. Bu farklılığın nedeni zaman içinde yapılan seri pasajlarda farklı teknik ve besi yerlerinde

üretilmeleri sonucu bakterinin orijinal genetik yapısının değişmesi ile ilgili olabilir.

Günümüzde TB: Global Tehlike!

BCG aşısının bu kadar yaygın kullanılmasına rağmen global bir problem olan TB hastalığı halen yükselen bir oranda artmaktadır. Dünya nüfusunun başta Asya (> 4 milyon yeni vaka/yıl) ve Afrika kıtasında (≥ 1.5 milyon yeni vaka/yıl) olmak üzere yaklaşık % 33'ünün (yaklaşık 1.7 milyar insan) TB basili ile enfekte olduğu sanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) ileriye dönük yaptığı tahminlere göre 2000 ile 2020 yılları arasında yaklaşık bir milyar yeni TB ile enfekte vakanın görüleceği, 35 milyonunun aktif hastalığa yakalanacağı ve her yıl aktif hastalığa yakalanmış bu vakaların yaklaşık olarak da 2.5-3 milyonun maalesef kaybedileceği tahmin edilmektedir. Tüm bu rakamlar dünya genelinde enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölüm nedenleri arasında TB'ü birinci sıraya taşımaktadır.

Bu veriler TB'un tanınabilir, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olmasına rağmen utanç vericidir. DSÖ ve Uluslar arası Tüberküloza karşı Savaşım Örgütü (IUAT) gibi bazı kuruluşlar dar bütçelerle TB'a karşı yıllarca büyük savaşım vermişlerdir. DSÖ tarafından başlatılan ve halen dünyadaki tüm

TB vakalarının % 80'nin yaşadığı ve toplam 119 ülkede de desteklenen kısa süreli direk gözlem tedavisinin (DOTS) bazı başarılı sonuçlarına rağmen TB'a karşı savaşta kesin çözüm sağlayamayacağı rahatlıkla görülmektedir. Örneğin dünya nüfusunun şu ana dek yaklaşık % 43'ünün DOTS programına (vaka tespiti ve başarılı tedavi) ulaştığı ve Afrika'da bu başarı oranının ancak % 62'lerde kaldığı ve yine TB'ın yaygın olduğu ülkelerden sadece ikisinde DSÖ'nün öngördüğü hedeflere ulaşıldığı tespit edilmiştir.

Tarihsel BCG Deneyimi: İyi, Kötü ve Çirkin!

Uluslar arası BCG ile ilgili kontrollü çalışmaların ilki 1935 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Phipps BCG aşı suşu ile yapılmış ve % 75 oranında etkinlik, % 82 oranında mortaliteyi azaltması ile iyi sonuçlar alınmıştır. Daha sonraları aşı ile ilgili bu iyi sonuçlar 1952'de İngiltere'deki okul çocuklarında da (% 77-84 etkinlik) desteklenmiş ve bundan sonra aşının ülke çapında yaygın bir şekilde kullanıma girmesi kararlaştırılmıştır.

Bu sonuçlar ile yakalanan umutlar yerini Porto Rico, Hindistan ve ABD'nin Illinois eyaletindeki çalışmalardan gelen sonuçlar ile ilk kez karamsarlığa bırakmıştır. Daha sonra 1969 yılında Hindistan'ın güneyinde 265,172 gibi büyük bir vaka sayısı ile yapılan ünlü Madras (Chingleput) çalışması ile BCG aşının çocukluk çağı TB'nun menenjit ve milier gibi ağır formları dışında koruyuculuğunun olmadığı görüşü ortaya atılmıştır. Hem çocuklarda hem de erişkinlerde akciğer TB'na karşı BCG

aşısının etkinliğinin olmadığını gösteren bu çalışmaların aksine Colditz ve arkadaşlarının o tarihe kadar yapılmış bir çok çalışmaları dikkate alarak sundukları 2 meta-analiz raporlarında BCG'nin TB'a yakalanma riskini % 50, ölüm riskini % 71, menenjit formuna yakalanma riskini % 64 oranında azalttığını, yenidoğan ve bebeklik dönemlerinde ise % 52-74 oranında hastalıktan, % 65 oranında ölümden, % 64 oranında ise menenjitten koruduğunu belirtmişlerdir. Ülkemizde şu ana dek BCG aşısının etkinliği ve koruyuculuğu ile ilgili geniş çaplı ve kontrollü bir çalışma henüz yapılmamıştır. Kliniğimizde takip ettiğimiz TB hastalarının aşılama durumlarına baktığımızda, 1988-1996 yılları arasında yatırılarak takip ve tedavisi yapılan toplam 214 TB menenjitli hastanın (% 44 < 2 yaş) yalnızca 25'de (%12), yine aynı serviste 1990-1997 yılları arasında takip ve tedavi edilen (% 95 < 5 yaş) 23 milier tüberkülozlu hastanın da sadece birinde (% 4) BCG anamnezi ve skarı mevcuttu. BCG aşısının yapılma zamanı 18 TB menenjitli hastada 5 yıldan, milier tüberkülozlu hastada ise 4 yıldan önceydi. Ayrıca son 6 yıl içerisinde yine aynı servisin polikliniğinde takip ve tedavisi yapılan 102 akciğer TB'lu çocuk hastanın 24'de (% 24) bir BCG skarı, 8'de (% 8) ise iki adet BCG skarı mevcuttu.

Hastalığın en yaygın formu olan erişkin akciğer TB'da BCG aşısının koruyuculuğunun İngiltere'de % 80'lerde Hindistan'da ise % 0'larda olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Teorik olarak bunun nedeninin ılıman ve tropikal iklim altında çevresel yoğun Mycobakterium'lara maruz kalan insanlarda BCG aşısının koruyuculuğunun azalması yanında,

helmintik enfeksiyonlar gibi diğer patojenler ile ko-enfeksiyon varlığı ve aşının genetik değişikliğinden kaynaklanabileceği sanılmaktadır. İlginç olan diğer bir konu aşıya bağlı oluşan deri testi reaktivitesinin derecesi ile hastalığa karşı aşının koruyuculuğu arasında korelasyonun olmadığıdır.

Bu sonuçlar yeni, etkili, ucuz ve uzun süre koruyuculuğu olan bir aşının ne kadar gerekli olduğunu göstermektedir. Etkinliği % 50 oranlarında bile olsa TB'a karşı bugün yeni bulunacak bir aşının 2030'larda beklenen yaklaşık 9 milyon insanın hastalığa bağlı ölümünü önleyeceği tahmin edilmektedir.

Tüm bu verilerden sonra büyük hayaller ile başlatılan ve tüm dünyada BCG aşısının TB insidansını dramatik olarak düşürülemeyeceğinin anlaşılması ile bir çok araştırmacı yeni aşı çalışmalarına başlamışlardır. BCG aşısının bu haliyle çocukluk çağı TB'nun menenjit ve milier gibi bazı formlarından koruduğu ancak bilinmeyen nedenlerden dolayı erişkinlerde koruyuculuğunun olmadığı gösterilmiştir. Üstelik son zamanlarda yapılan kontrollü geniş çaplı çalışmalarda BCG aşısının etkinliğinin bilinenin aksine 10 yıldan sonra kaybolduğu ile ilgilidir.

BCG Aşısı Sonrası Tüberkülin Deri Testinin Yorumlanması

BCG'ye bağlı tüberkülin deri testi (PPD) reaksiyonu aşının suşu ve dozuna, uygulanan şahısın yaşına, beslenme durumuna, aşılardan sonra geçen süreye ve deri testinin sıklığına bağlı değişir. Aşılı çocuklarda deri testinin endürasyon çapı genelde 3-19 mm arasında değişmektedir. Aşı sonrası PPD deri testinin endürasyon

çapı ile TB hastalığından korunma arasında bir ilişki yukarıda da belirtildiği gibi tespit edilememiştir.

Aşılanmış birinde pozitif PPD deri testinin aşıya veya Mikobakterial enfeksiyonuna bağlı olup olmadığını tam olarak söylemek mümkün değildir. Burada özellikle tüberküloz ile uyumlu şikayet ve bulgular yanında TB hastası ile yakın temas öyküsünün varlığı, daha önceden yapılmış BCG aşısının üzerinden uzun bir süre geçmiş olması ve deri testinin endürasyon yanıtının beklenenden fazla olması TB hastalığına bağlı sayılabilir.

Tüberküloz ile enfekte şahıslarda BCG aşısının cevabı da farklıdır. Bunlarda genelde 1-2 gün içinde 5 mm'nin üstünde endürasyon, 5-7 gün içinde pustül ve 10-15 gün içinde de skar ve iyileşme görülür. Bu cevap normal şahıslarda 2-3 hafta içinde skar, 3 ay içinde de iyileşme şeklinde oluşmaktadır

Sağlık Çalışanlarında BCG Aşısı

Sağlık çalışanlarına eskiden olduğu gibi artık BCG aşısı önerilmemekte onun yerine PPD deri testi ile ara ara kontrol edilmelerini, deri testinin pozitif olduğu ve TB hastalığı ile yakın teması olan veya diabet, dializ ve immün yetmezlikli hastalarla ilgilenen yüksek riskli sağlık çalışanlarına izoniazid profilaksisi önerilmektedir.

BCG Aşısının Yan Etkileri

Aşının ciddi komplikasyonları oldukça nadirdir. Farklı aşı suşuna bağlı yan etkiler değişmekte hatta aynı suşa bağlı yan etkiler zamanla yapılan pasajlardan sonra farklı

olabilmektedir. En sık görülen yan etki % 1-10 oranında aşı yerinde görülen ve uzun süren ülserasyon, lenfadenit ve lupus vulgaristir. Yan etki riski, diğerlerine göre daha güçlü olan aşı suşlarında daha fazla görülmektedir. Daha çok immün yetmezliği olan hastalarda görülmesine rağmen aşuya bağlı osteomyelit yaklaşık milyonda bir, ölümcül dissemine TB hastalığı ise 10 milyonda bir vakada görülmektedir.

BCG Aşısının Kontrendikasyonları

BCG aşısının konjenital immün yetmezliği, semptomatik HIV enfeksiyonu, lösemi ve lenfoması olan hastalar yanında steroid, antineoplastik ve radyasyon tedavisi alan hastalara verilmemesi gerektiği söylenmektedir. HIV'li bir erişkin hastada aşı sonrası dissemine M. bovis hastalığı, semptomatik HIV enfeksiyonlu üç süt çocuğunda ise adenit geliştiği bildirilmiştir. Ancak şu ana dek asemptomatik HIV enfeksiyonlu hiçbir hastada dissemine TB enfeksiyonu geliştiği tespit edilememiştir. Bu nedenle DSÖ, BCG aşısının hastalığın prevalansının yüksek olduğu bölgelerde asemptomatik çocuklara yapılmasını tavsiye etmekte ancak semptomatik çocuklara yapılmasını önermemektedir. Fetus üzerinde olumsuz bir yan etkisi gösterilmemesine rağmen BCG aşısının hamilelerde kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Sonuç olarak mevcut BCG aşısının etkinliği ve güvenliği ile ilgili endişelerden dolayı tüberküloza karşı yeni bir aşının ne kadar gerekli olduğu ortaya çıkmıştır. Bu amaçla hayvan modelleri üzerinde denenen ve şu ana dek rekombinant, attenue, subunit ve DNA aşılarını kapsayan yaklaşık 200 aşı

adayı içinde sadece rekombinant olan bir aşının etkinliğinin BCG aşısından daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu aşının etkinliğinin, içindeki 30-k Da majör sekretuar proteini de denen 85B antijen konsantrasyonunun BCG aşısından daha fazla olmasına bağlanmıştır. Bu aynı zamanda araştırmacılara mevcut BCG aşısında bu antijenik proteinin konsantrasyonunu artırarak aşının etkinliğinin artırılacağı düşünmüştür. Bu konudaki çalışmalar halen devam etmektedir. Ancak gelecek 20 yıl içinde uzun süre etkili, ucuz ve yan etkisi az bir aşının bulunamayacağı tahmin edilmektedir. TB hastalığının menenjit ve milier gibi en ağır formlarındaki vakalarımızın çoğunun aşısız ve yaş ortalamalarının da 4 yaşın altında olması, bölgemizde doğumdan hemen sonra olmak üzere ülkemiz genelinde BCG aşısının yukarıda anlatılan tüm eksikliklerine rağmen uygulanması gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1.Aronson JD, Aronson CF, Taylor HC: A twenty year appraisal of BCG vaccination in the control of tuberculosis. Arch Intern Med 1958;101:881.
- 2.Blanche S, Le Deist F, Fischer A, et al. Longitudinal study of 18 children with perinatal LAV/HTLV III infection: attempt at prognostic evaluation. J Pediatr 1986;109:965-70.
- 3.CDC. Disseminated Mycobacterium bovis infection from BCG vaccination of a patient with acquired immunodeficiency syndrome. MMWR 1985;34:227-8.
- 4.Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta analysis of the published literature. JAMA 1994;271:698-702.

5. Colditz GA et al. The efficacy of Bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: Meta-analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995;96:29-35.
6. Elias D, Wolday D, Akuffo H, Petros B, Bronner U, Britton S. Effect of deworming on human T cell responses to mycobacterial antigens in helminth exposed individuals before and after bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination. *Clin Exp Immunol* 2001;123:219-25.
7. Fine, P. E. M. BCG vaccination against tuberculosis and leprosy. *Br Med Bull* 1988; 44:691-703.
8. Fine, P. E. M. The BCG story: lessons from the past and implications for the future. *Rev Infect Dis*. 1989;11: S353-S359.
9. Fine PEM, Vynnycky E. The effect of heterologous immunity upon the apparent efficacy of (eg, BCG) vaccines. *Vaccine* 1998;16:1923-8.
10. Fine PEM, Ponnighaus JM, Maine NP. The relationship between delayed type hypersensitivity and protective immunity induced by mycobacterial vaccines in man. *Lepr Rev* 1986;57(suppl 2):275-83.
11. Grange JM, Gibson J, Osborn TW: What is BCG? *Tubercle* 1983; 64:129.
12. Hart, P. I. D. A, I. Sutherland, and J. Thomas. The immunity conferred by effective BCG and vole bacillus vaccines, in relation to individual variation in induced tuberculin sensitivity and to technical variations in the vaccine. *Tubercle* 1967;48:201-210.
13. Horwitz MA, et al. Recombinant BCG expressing the M.tbc. 30-kDa major secretory protein induce greater protective immunity against tb than conventional BCG vaccines in a highly susceptible animal model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:13858-68.
14. Murray CJL, Salomon JA. Modeling the impact of global tuberculosis control strategies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:13881-6.
15. Myint TT, Yin Y, Yi MM, Aye HH. BCG test reaction in previously BCG vaccinated children. *Ann Trop Paediatr* 1985;5:29-31.
16. Sterne JAC, Rodrigues LC, Guedes IN: Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2:200.
17. Orefici G, Scopetti F, Grandolfo ME, Annesi I, Kissopoulos A. Study of a BCG vaccine: influence of dose and time. *Boll Ist Sieroter Milan* 1982;61:24-8.
18. Snider DE Jr, Cauthen GM. Tuberculin skin testing of hospital employees: infection, "boosting," and two-step testing. *Am J Infect Control* 1984;12:305-11.
19. Snider DE Jr. Bacille Calmette-Guérin vaccinations and tuberculin skin tests. *JAMA* 1985;253:3438-9
20. Tuberculosis Handbook, Communicable Diseases World Health Organization. Available at <http://www.who.int/gtb/publications/tbhandbook/index.htm>. Accessed February 26, 2001
21. Tripathy SP: Fifteen-year follow-up of the Indian BCG prevention trial. *Bull Int Union Tubercle Lung Dis* 1987; 62:69.
22. Wilson, M. E., H. V. Fineberg, and G. A. Colditz. Geographic latitude and the efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccine. *Clin Infect Dis* 1995; 20:982-991.
23. Yaramis A, Gurkan F, Elevli M, Soker M, Haspolat K, Kirbas G, Tas MA. Central nervous system tuberculosis in children: a review of 214 cases. *Pediatrics*. 1998 Nov;102(5):E49.
24. Gurkan F, Bosnak M, Dikici B, Bosnak V, Yaramis A, Tas MA, Haspolat K. Miliary tuberculosis in children: a clinical review. *Scand J Infect Dis*. 1998;30(4):359-62.