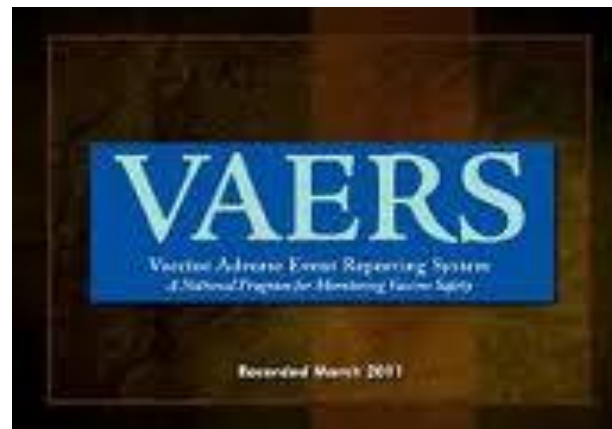


AŞI YAN ETKİLERİ VE YÖNETİMİ

Prof. Dr. Firdevs Aktaş
Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Dünyada ve ülkemizde aşı yan etki izleme sistemleri

- WHO, Adverse events following immunization (AEFI)
- CDC,Vaccine Advers Event Raporting System (VAERS)
- ECDC, Vaccine Safety, Attitudes, Training and Communication (VACSATC)
- ECDC , Vaccine Adverse Events Monitoring and Communication (VAESCO)
- TC.Aşı Sonrası İstenmeyen Etki (ASİE) izleme sistemi



 **World Health Organization** **ADVERSE EVENT FOLLOWING IMMUNIZATION**

AIDE-MÉMOIRE ON CAUSALITY ASSESSMENT

Purpose: This aide-mémoire serves as a guide to a systematic, standardized process of assessing whether serious adverse events following immunization (AEFI) are causally linked to vaccines/immunization or not.

Definition: AEFI causality assessment determines if a causal relationship exists between a vaccine (and/or vaccination) and an adverse event.

Rationale: Safety requirements for vaccines are stricter than those for drugs since vaccines are biological products that are more prone to lot variation and instability. They are used in healthy populations, and the target groups are vulnerable. Vaccines therefore require a causality assessment process that responds in a timely manner and with scientific rigour to AEFI.

Who should assess AEFI causality? Ideally, an AEFI review committee should be in place, backed by a team of experts. It should consist of independent experts who have no conflicts of interest. As far as possible, the experts should cover a broad range of:

At what levels is AEFI causality assessed?
AEFI causality assessment could be performed:

- At population level (is there a causal association between usage of a vaccine and a particular AEFI in the population?)
- For an individual (is the adverse event in the individual patient causally linked to the vaccine/vaccination?)

Considerations for assessing causality of a solitary AEFI:

- **Temporal relationship:** is it certain that the vaccination preceded the adverse event?
- **Alternative explanations:** is the event coincidental, i.e. is it due to something other than the vaccine (product, immunization error or immunization anxiety)?
- **Proof of association:** is there clinical or laboratory proof that the vaccine caused the event?

 **Vaccine Adverse Event Reporting System**

 **FDA and CDC Update Information on Menactra Meningococcal Vaccine and Guillain Barre Syndrome**

-  **Resources for adverse events after the Yellow Fever vaccine**

VAERS Data is up to July 7, 2013

Description	Male	Female	Gender Unknown	Total
Disabled	13	939	11	963
Deaths	7	112	21	140
Did Not Recover	192	5825	68	6085
Abnorm. Pap Smear	-	534	-	534
Cervical Dysplasia	-	216	-	216
Cervical Cancer	-	65	-	65
Life Threatening	25	537	4	566
Emergency Rm. Visit	515	10014	97	10626
Hospitalized	94	2980	24	3098
Extended Hosp. Stay	6	229	-	235
Serious	114	3960	58	4132
Adverse Events	1759	27674	1241	30674

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü

Sayı: B100TSH 011 0000
Konu: Aşı Sonrası İstenmeyen Etkiler (ASİE) Genelgesi

13.03.2009/7943

GENELGE
2009/18

Bağışıklamanın amacı, kişiler ve toplumu aşı ile önlenebilir hastalıklara karşı korumaktır. Aşılama çalışmaları, Ülkemizde aşı ile korunulabilir hastalıkları ve buna bağlı ölümleri büyük oranda önlemiştir.

Aşılar oldukça güvenli ürünlerdir. Bununla birlikte; aşılama sonrası genellikle hafif ve nadir olarak önemli istenmeyen etkiler gözlenebilir. Aşılama sonrası gelişen istenmeyen etki, ebeveynleri çocuklarının daha sonraki aşılarını yaptırmak konusunda tereddüte sevk edebilmektedir. Çocuklar, aşı ile korunmaları mümkün iken; böylesi davranış eğilimleri sonucunda, hastalıklara yakalanabilir, ciddi şekilde hastalanabilir ve hatta hayatlarını kaybedebilirler. Bu arada, başka nedenlere bağlı olup aşıya bağlı bir yan etki şeklinde algılanabilen durumlarla da yaygın şekilde karşılaşılabilir. Bu nedenle, Aşı Sonrası İstenmeyen Etki (ASİE) sürveyansı, halkın bağışıklama programına olan güveninin korunması açısından da önem taşımaktadır.

Aşı Sonrası İstenmeyen Etki İzleme Sistemi, aşılama hızlarının, aşının kabul edilebilirliğinin ve hizmet kalitesinin artırılması için bağışıklama programlarının vazgeçilmez bir parçasıdır. Bu sistemin temel amacı, meydana gelen istenmeyen olguları düzenli olarak izlemek, analiz etmek ve yorumlayarak aşılama programının iyileştirilmesini sağlamaktır.

Aşı sonrası istenmeyen etkilerin il ve ülke düzeyinde izlenebilmesi için sağlık personelinin bilgilerinin geliştirilmesi ve bu konuda sağlık personelinin yönlendirilmesi amacıyla; ASİE Danışma Kurulu'nun tavsiyeleri de dikkate alınarak hazırlanan Daimi Genelge ekte gönderilmektedir. Söz konusu Genelge ile Kasım 2008 tarihinde Çocukluk Dönemi Ulusal Aşı Takvimimize eklenen Konjuge Pnömonokok Aşısı (KPA) uygulaması sonrasında beklenen istenmeyen etkiler ASİE İzleme Sistemi kapsamına alınmış, ayrıca ASİE vaka sınıflamasında bazı değişiklikler yapılmıştır. Bu Genelge ile 11.04.2008 tarihli ve 2008/27-11750 sayılı Daimi Genelge yürürlükten kaldırılmıştır.

Genelgenin çoğaltılarak tüm sağlık kurum ve kuruluşlarına (özel sağlık kuruluşları ve muayenehaneler dahil) imza karşılığı tebliğini, il düzeyinde yapılan uygulamaların Genelgeye uygun olarak yürütülmesi ve yeni Genelge doğrultusunda personelin bilgilendirilmesini hedefleyen hizmet içi eğitim programları düzenlenmesi hususlarında gereğini önemle rica ederim.

Prof. Dr. Recep AKDAĞ
Bakan

EK: Daimi Genelge (27 sayfa)

DAĞITIM:
A Planı

Aşı Sonrası İstenmeyen Etki (ASİE) Nedir?

“Aşı sonrası ortaya çıkan, bilinen aşı yan etkisi ya da aşıya bağlı olduğu düşünülen herhangi bir istenmeyen tıbbi olay”

ASİE Gruplaması

- Aşı yan etkisi (aşının içerdiği bileşenlere bağlı)
- Program uygulama hatası (aşının hazırlanması, dağıtımı ya da uygulanması sırasında yapılan hatalar)
- Rastlantısal (aşıdan sonra ortaya çıkan ama aşıya bağlı olmayan)
- Enjeksiyon reaksiyonu (anksiyete veya ağrı)
- Bilinmeyen

ASİE Sürveyansı neden gereklidir?

- Modern aşılar güvenilir olmakla birlikte, **hiçbir aşı tamamen risksiz değildir**
- Aşılama sonrası hafiften, çok nadir olmakla birlikte, yaşamı tehdit edecek kadar ağıra dek değişen yan etkiler gözlenebilir
- Bazı vakalarda istenmeyen etkiler aşının kendisine, bazılarında aşının uygulanması sırasındaki hatalara bağlı olabileceği gibi **çoğunlukla da aşı ya da uygulama ile ilgisiz olabilir**

- Bağışıklama sonrası gelişen istenmeyen etki, daha sonraki **aşılamaları olumsuz etkiler**
- Aşıya bağlı istenmeyen etki sürveyansı, halkın **bağışıklama programına güveninin** korunması açısından önemlidir

ASİE sürveyansı

- Bağışıklama oranlarının
- Aşının kabul edilirligi
- Hizmet kalitesinin arttırılmasına katkı saglayan bir sistem

ASİE sürveyansı bağışıklama programlarının vazgeçilmez bir parçasıdır.

ASİE İzlem Sisteminin Amaçları Nelerdir?

- Araştırılması ve çözümü için harekete geçilmesi gereken **acil durumların tespiti ve tanımlanması**
- **Ciddi ASİE'lerin görülme sıklıklarının tahmin edilmesi** (ürün karşılaştırmaları, bağışıklamanın yarar ve risklerinin belirlenmesi, ithal izninin gözden geçirilmesi)
- **Program uygulama hatalarının** ve seri problemlerinin tanımlanması
- Olası risk hakkında sağlık personelinin bilgilendirilmesi

Sık görülen, hafif reaksiyonlar

Aşı	Lokal reaksiyon (Ağrı, şişlik, kızarıklık)	38 °C'yi geçen ateş	Huzursuzluk, kırgınlık ve sistemik belirtiler
BCG	% 90- 95	-	-
DBT (Boğmaca)	%50'ye varan	%50'ye varan	%50'ye varan
TT	~%10*	~%10	~%25
OPV	-	<%1	<%1**
Hepatit-B	Erişkinde %15 Çocukta %5	-	%1-6
Kızamık	%10	%5-15	%5 döküntü

* Lokal reaksiyonlar rapel dozlarda %50-85'e kadar çıkabilir

**Sistemik belirtiler ishal, baş ağrısı ve/veya kas ağrısı şeklinde olabilir

Nadir Görülen, Ciddi Reaksiyonlar- 1

Aşı	Reaksiyon	Ortaya Çıkış Süresi	1 milyon dozda görülme sıklığı
BCG	Süperatif Lenfadenit	2-6 ay	100-1000
	BCG Osteiti		
	Yaygın BCG enfeksiyonu	1-12 ay 1-12 ay	1-700 2
DBT (Boğmaca)	3 saatten fazla süren çığlık tarzında durdurulamayan ağlama	0-24 saat	1000-60 000
	Konvülsiyon	0-3 gün	570
	Hipotonik, hiporesponsif atak	0-24 saat	570
	Anaflaksi/şok	0-1 saat	20
	Ensefalopati	-0-3 gün	0-1
TT/Td	Brakial nevrit	2-28 gün	5-10
	Anaflaksi	0-1 saat	1-6
	Steril apse	1-6 hafta	6-10

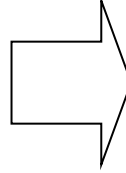
Nadir Görülen, Ciddi Reaksiyonlar- 2

Aşı	Reaksiyon	Ortaya Çıkış Süresi	1 milyon dozda görülme sıklığı
OPV	Aşıya bağlı paralitik poliomyelit (ilk dozda risk daha yüksek)	4-30 gün (temaslılarda 4-75 gün)	0-70 (ilk doz) 0.11-0.16 (sonraki dozlarda) 0.13 (temaslılarda)
Hepatit-B	Anaflaksi Guillain-Barré Sendromu	0-1 saat 1-6 hafta	1-2 5
Kızamık	Febril konvülsiyon Trombositopeni Anaflaksi	5-12 gün 15-35 gün 0-1 saat	333 33 1-50

Program hatası

Steril olmayan enjeksiyon:

- Steril olmayan enjektör ya da enjektör iğnesi
- Kontamine aşı ya da sulandırıcı
- Aşının imha edilmesi istenen süreden fazla kullanılması



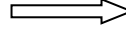
ASİE

Enfeksiyon

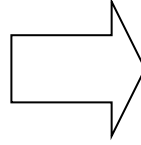
(enjeksiyon yerinde lokal süpürasyon, apse, selülit, sistemik enfeksiyon, sepsis, toksik şok sendromu, kan yoluyla bulaşan virüslerin bulaşması).

Aşının yanlış hazırlanması

- Kullanılmadan önce yeterince çalkalanmaması
- Yanlış sulandırıcı kullanılması
- Aşı ya da sulandırıcının yerine başka madde (ilaç) kullanılması

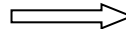


Lokal reaksiyon veya abse



Kullanılan maddenin (ilacın) etkisi

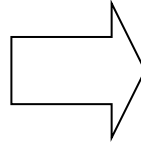
Kontrendikasyonlara dikkat edilmemesi



Önlenebilir ciddi hastalık

Yanlış yere enjeksiyon

- BCG aşısının intradermal yerine subkütan uygulanması
- Toksoid aşıların (DaBT / Td / DT / TT) yüzeysel uygulanması



Lokal reaksiyon ya da apse

Program Uygulama Hataları

Steril olmayan enjeksiyon

- Steril olmayan enjektör ya da enjektör iğnesi
- Kontamine aşı ya da sulandırıcı
- Aşının imha edilmesi istenen süreden fazla kullanılması





Program Uygulama Hataları

Aşının yanlış hazırlanması

- Kullanılmadan önce yeterince çalkalanmaması
- Yanlış sulandırıcı kullanılması
- Aşı ya da sulandırıcının yerine başka madde (ilaç) kullanılması



Program Uygulama Hataları

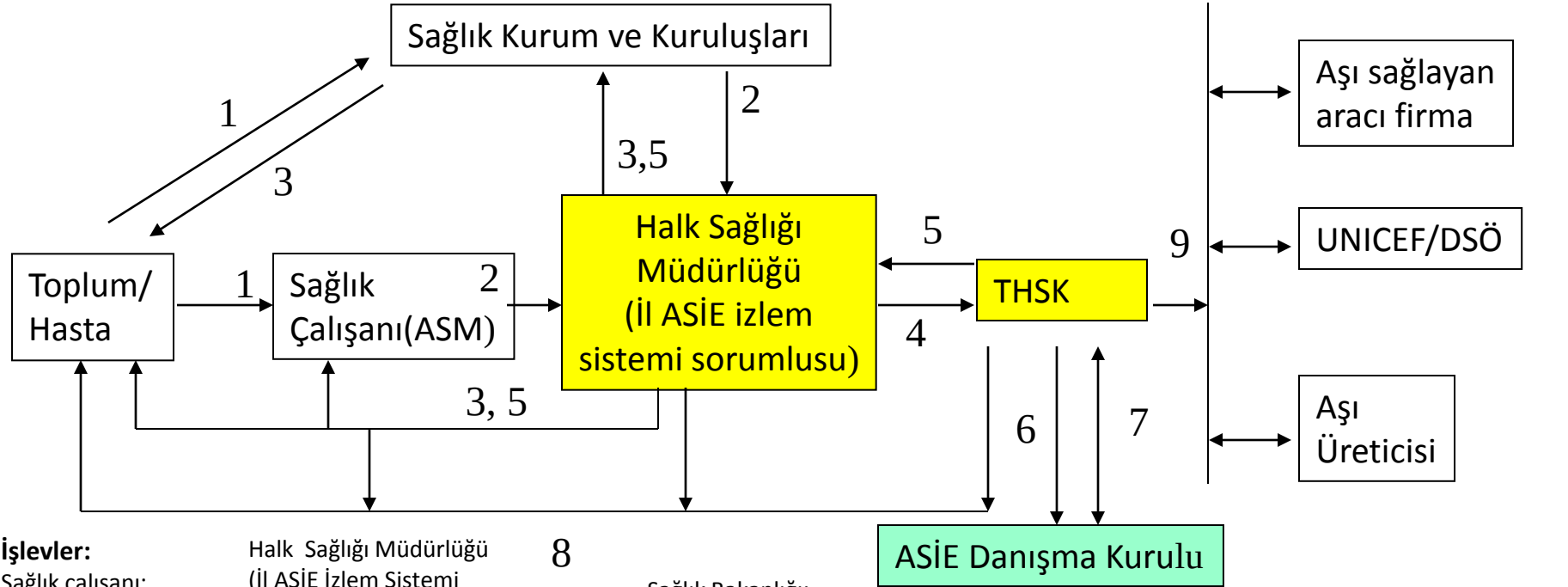
Kontrendikasyonlara
dikkat edilmemesi

Yanlış yere enjeksiyon

- BCG aşısının intradermal yerine subkütan uygulanması
- Toksoid aşıların (DaBT / Td / DT / TT) yüzeysel uygulanması



Aşı Sonrası İstenmeyen Etki Bildirim Sistemi



İşlevler:

Sağlık çalışanı:
•ASİE'yi saptar
•Bildirim yapar

Halk Sağlığı Müdürlüğü
(İl ASİE İzlem Sistemi sorumlusu):
•Bildirimleri alır, değerlendirme ve sınıflama yapar
•İnceleme ve Bildirim formlarının birer örneğini Bakanlığa gönderir
•Acil durumlar için araştırma yapar, rapor hazırlar ve merkeze gönderir
•Acil durumlara uygun müdahaleyi yapar, denetler
•Geri bildirim yapar

Sağlık Bakanlığı:
•Bildirimleri alır
•Raporları inceler
•Acil durumları değerlendirir
•Uygun cevabı değerlendirir/verir
•Değerlendirme ve sınıflandırma yapılamayan vakaları danışma kuruluna sunar
•Geri bildirim yapar
•İlgili yerlere bildirim yapar

1. İlk Başvuru
2. Uygun cevap için bildirim
3. Araştırma
4. Bildirim formu,vaka raporları gönderme
5. Geribildirim
6. Konsultasyon için bildirim
7. Karar verme için iletişim
8. Toplum bilgilendirmesi
9. Bilgi paylaşımı

ASİE İzlem Sisteminde Bildirilmesi İstenen Durumlar

Lokal Reaksiyonlar	
Aşıdan sonra 48 saat içinde ortaya çıkan	Ciddi Lokal Reaksiyon
Aşıdan sonra 2-7 gün içinde ortaya çıkan	Enjeksiyon yerinde apse (Bakteriyel/steril)
Aşıdan sonra 2 hafta – 6 ay içinde ortaya çıkan	Lenfadenit

ASİE İzlem Sisteminde Bildirilmesi İstenen Durumlar

Sinir Sistemi ile İlgili İstenmeyen Etkiler	
OPA'dan sonra 4-30 gün (temaslılarda 4 -75 gün) içinde ortaya çıkan	Paralitik poliomyelit
Kızamık bileşenli aşıları takiben 5-12 gün , DaBT-IPA-Hib, KPA aşılarını takiben 72 saat içinde ortaya çıkan	Konvülsiyon
Kızamık bileşenli aşıları takiben 5-15 gün içinde ortaya çıkan	Ensefalopati/Ensefalit
DaBT-IPA-Hib aşısını takiben 7 gün içinde ortaya çıkan	Ensefalopati
Tetanoz bileşenli aşılarından sonra 2-28 gün içinde ortaya çıkan	Brakial Nevrit
Aşıdan sonra 0-6 hafta içinde ortaya çıkan	Diğer paraliziler
Kabakulak bileşenli aşıları takiben 15-21 gün içinde ortaya çıkan	Aseptik menenjit

ASİE İzlem Sisteminde Bildirilmesi İstenen Durumlar

3. Diğer İstenmeyen Etkiler	
Aşıdan sonra 1 saat içinde ortaya çıkan	Anaflaksi
Aşıdan sonra birkaç saat içinde ortaya çıkan	Toksik Şok Sendromu
Aşıdan sonra 4 saat içinde ortaya çıkan (deri bulguları daha geç görülebilir)	Akut allerjik reaksiyonlar
DaBT-IPA-Hib aşısından sonra 24 saat içinde ortaya çıkan	Hipotonik-hiporesponsif atak
Aşıdan sonra 1 hafta içinde ortaya çıkan	Sepsis
Kızamıkçık bileşenli aşılarından sonra 1-3 hafta içinde ortaya çıkan	Artrit
Kızamık bileşenli aşılarından sonra 1-6 hafta içinde ortaya çıkan	Trombositopeni
DaBT-IPA-Hib aşısından sonra 24 saat içinde ortaya çıkan	Apne - Bradikardi
BCG aşısından sonra 1 – 12 ay içinde ortaya çıkan	Yaygın BCG enfeksiyonu
BCG aşısından sonra 1-12 ay içinde ortaya çıkan	BCG Osteiti

ASİE İzlem Sisteminde Bildirilmesi İstenen Durumlar

Zaman sınırı olmaksızın	Yukarıda sunulan hastalıklar haricinde sağlık personeli ya da toplum tarafından aşılamayla ilgisi olduğu düşünülen; a) Ciddi olgular* b) Kümelenme c) Toplumda ciddi kaygı ya da olumsuz propaganda nedeni olan durumlar ASİE kapsamında incelenmelidir.
-------------------------	---

*Ciddi ASİE: Ölüm, sakatlık, konjenital anomali ile sonuçlanan veya hastanede yatış gerektiren ASİE'dir

ASİE İzleme Sistemi Kapsamında Bildirimi Gerekmeyen İstenmeyen Etkiler

Hafif etkiler:

- Sağlık personeli döküntü, hafif ateş, enjeksiyon yerinde hafif kızarıklık, ağrı, parotit gibi ASİE'lerle karşılaştığında aileyi bilgilendirir,

Semptomatik tedavi

- Enjeksiyon yerine soğuk uygulama
- Hafif ateş ve/veya ağrı için parasetamol

Enjeksiyon Reaksiyonu

ENJEKSİYON REAKSİYONU

Aşı ya da içeriği ile ilgisiz olarak sadece enjeksiyona karşı reaksiyon gösterebilirler.

- Bayılma (beş yaş üzeri grupta sık görülebilir)
- Anksiyeteye bağlı hiperventilasyon
- Baş dönmesi, kulak çınlaması, ağız çevresinde ya da ellerde titreme gibi spesifik semptomlar ortaya çıkabilir.
- Konvülsiyon (çok nadir)



ACİL DURUMLAR

- Aşı uygulamasından sonra ortaya çıkan
- Aile ya da hekim tarafından aşıya bağlı olabileceği düşünülen
- Aşı dışında başka bir nedenin gösterilemediği
- Aşı yan etkisi ya da program uygulama hatası olmayan durumlar bu kapsamda incelenir

ACİL DURUMLAR

- Hastaneye yatırılmasını gerektirecek ciddi hastalık
- Nedeni belirlenemeyen ve aile ya da sağlık personeli tarafından aşıya bağlı olabileceği düşünülen ölümler
- Görülme zamanı, aşının uygulandığı birim veya ikamet yeri açısından benzer özellikler gösteren veya aynı aşının uygulandığı iki ya da daha fazla kişide aynı bildirimi zorunlu ASİE'nin ya da beklenmeyen durumun ortaya çıkması
(kümelenme)

ASİE'lerin Saptanması

- Aşılama çalışmalarında görev alan sağlık personeli
- Hastaneler, sağlık merkezleri veya özel kuruluşlardaki sağlık çalışanları
- Aileler ve toplumun diğer üyeleri yan etki saptayabilir

ASİE'lerin Saptanması

- Aile veya hekim dışı sağlık personelinin ASİE'den şüphelendiği durumlarda değerlendirme hekim tarafından yapılır.
- Hekim dışı personel bu tip bir vaka ile karşılaştığında birlikte çalıştığı hekime haber verir ve vaka birlikte değerlendirilir.

Bildirim kapsamına girmeyen durumlarda yapılacaklar

- Aile bilgilendirilir
- Hastayı rahatlatmak için tedavi önerileri verilir
- ✓ Enjeksiyon yerine soğuk uygulama
- ✓ Ateş varsa ılık pansuman
- ✓ Ateş ve ağrının hafifletilmesi için parasetamol türevi ağrı kesici-ateş düşürücü kullanımı

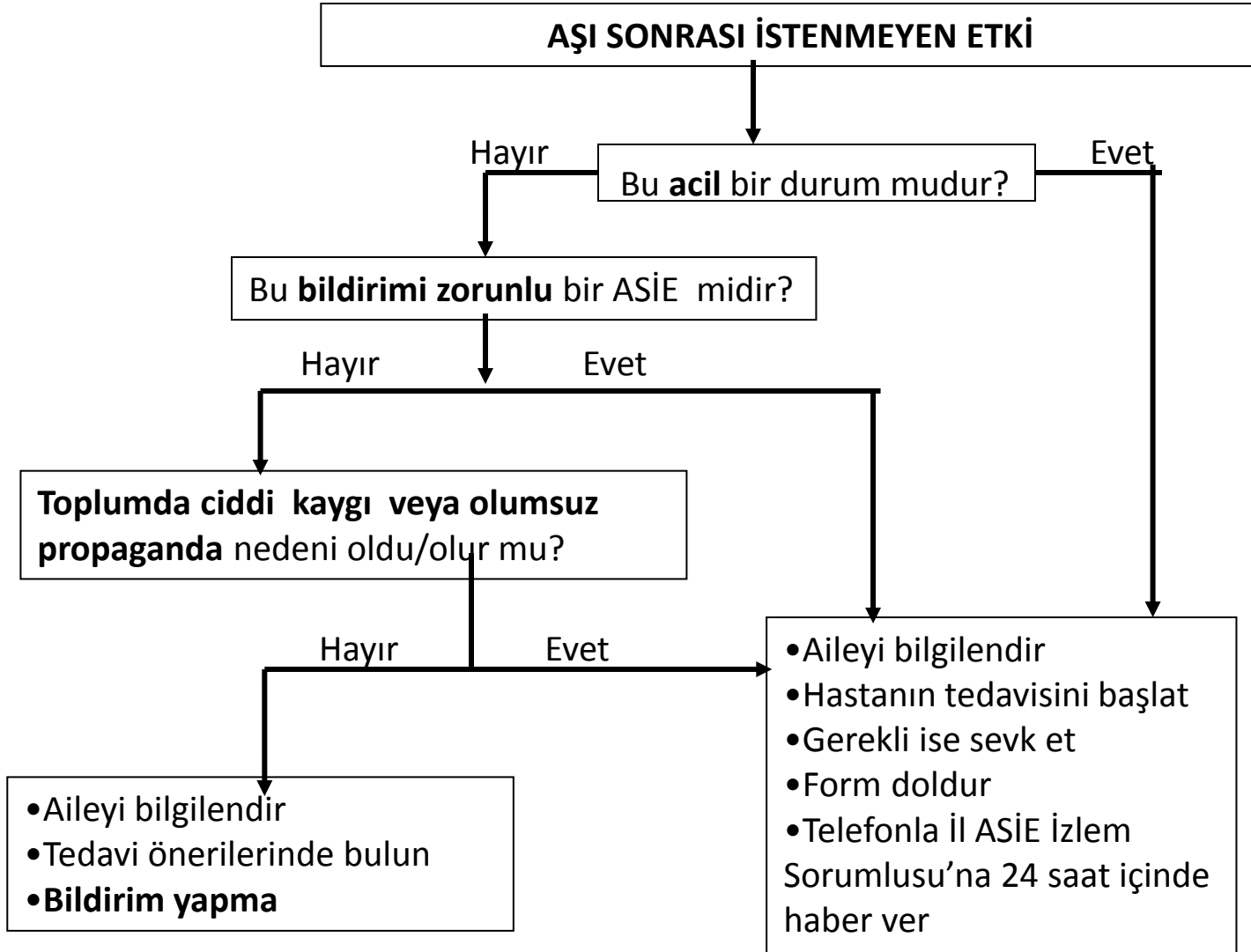
Bildirimi gereken bir ASİE ile karşılaşıldığında yapılacaklar

- Hasta ya da ailesi bilgilendirilir
- Hastanın tedavisi başlatılır
- Gerekli ise sevk edilir
- ASİE Vaka İnceleme ve Bildirim Formu doldurulur
- İl ASİE İzlem Sistemi sorumlusuna 24 saat içinde haber verilerek ve form gönderilir

Acil Durumlar ile Karşılaşıldığında yapılması gerekenler

- Hastanın tedavisi başlatılır, gerekli ise sevk edilir
- Vakit kaybetmeden İl ASİE İzlem Sorumlusuna haber verilir
- ASİE İnceleme ve Bildirim Formu doldurulup ve gönderilir
- Aileye durumun araştırılacağı açıklanır

Sağlık Personelinin ASİE ile Karşılaştığında Yapması Gerekenler



AŞI SONRASI İSTENMEYEN ETKİ BİLDİRİM VE İNCELEME FORMU

Bu form, aşı uygulanan bir kişiye, aşı sonrası ortaya çıkan bilinen aşı yan etkileri ya da aşı uygulamasından sonra ortaya çıkan ve aşıya bağlı olduğu düşünülen herhangi bir istenmeyen tıbbi olay için doldurulacaktır. CİDDİ, KÜMELENME, TOPLUMDA KAYGI YA DA OLUMSUZ İROPAGANDA NEDENİ OLAN DURUMLARDA TELEFONLA ACİLEN İL ASİE İZLEM SİSTEMİ SORUMLUSUNA BİLDİRİM YAPILMALIDIR.

İl:		Bildirim Yapan Sağlık Kuruluşunun Adı:	
Vakanın Adı-Soyadı:		Adresi:	
Doğum Tarihi:		Tel:	
Cinsiyeti: ? ? E ? K			
Baba Adı:			
TC Kimlik No:			
Bilinen bir kronik hastalığı var mı?	Aşılama sırasında bir hastalığı var mıydı?	Aşılama sırasında kullandığı ilaç var mıydı?	Allerji öyküsü var mı?
? Hayır ? ? Evet (yazınız).....	? Hayır ? ? Evet (yazınız).....	? Hayır ? ? Evet (yazınız).....	? Hayır ? ? Evet (yazınız).....

Daha Önce Aşılanma Hikayesi (Form 012 A/B kaydı eklenebilir)							
DBT I	OPA I	Hep B I	Hib I	Td 1			
DBT II	OPA II	Hep B II	Hib II	Td 2			
DBT III	OPA III	Hep B III	Hib III	Td 3			
DBT R	OPA R	BCG	Hib R	Td 4			
	OPA Okul			Td 5			
DaBT-İPA-Hib I	KPA I	KKKI	Diğer				
DaBT-İPA-Hib II	KPA II	KKK II					
DaBT-İPA-Hib III	KPA III	Kızamık					
DaBT-İPA-Hib R	KPA R	Kızamık çık					

Daha önce uygulanan aşılarından sonra benzer bir tablo görülmüş mü? ? Hayır ? Evet (Açıklayınız).....

ASİE Görülme Döneminde Yapılan Aşılar					
Adı- kaçıncı doz olduğu (örn.DaBT-İPA-Hib I)	Aşının Uygulanma Şekli	Uygulanan Vücut Bölgesi	Üretici Firma	Lot Numarası*	Son Kullanma Tarihi*
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					

Kullanılan Sulandırıcı(lar)		
Adı	Üretici Firma	Lot Numarası*
1.		
2.		
3.		

* Formu dolduran hekim aşının uygulandığı birimde çalışmıyorsa, İl ASİE İzlem sorumlusu tarafından ilgili sağlık ocağı /sağlık kuruluşu ile görüşülerek doldurulacaktır.

Aşı(lar)nın Uygulandığı Tarih (Saat):

Aşı(lar)nın uygulandığı yer (isim ve yer belirtiniz):

? Sağlık Ocağı.....	? AÇSAP	? VSD.....
? Hastane	? Aşı istasyonu	? Aile hekimi
? Evde gezici ekip tarafından	? Muayene hane	? Diğer (yazınız).....

Aşı Sonrası İstenmeyen Etki		
? Bakteriyel abse	? Lenfadenit	? Ensefalopati / Ensefalit
? Steril abse	? Yaygın BCG Enfeksiyonu	? Konvülsiyon
? Ciddi lokal reaksiyon	? BCG Osteiti	? Akut paralizisi
? Akut allerjik reaksiyon	? Sepsis	? Trombositopeni
? Anafilaksi	? Toksik Şok Sendromu	? Hipotonik-Hiporesponsif Atak
? Artrit	? Aseptik Menenjit	? Apne -Bradikardi
? Diğer (.....)		

Yukarıda işaretlenen İstenmeyen Etkiyi(leri) tarif ediniz (klinik gidiş, varsa tedavi dahil vs.) (Ek bir sayfa kullanabilirsiniz).

İstenmeyen etkinin ortaya çıkış tarihi: / /		
İstenmeyen Etki Nedeniyle		
Vaka sevk edildi mi?	? Hayır	? Evet (hangi sağlık kuruluşuna?)
Vakaya tedavi gerekti mi?	? Hayır	? Evet (nerece?)
Vaka hastaneye yattı mı?	? Hayır	? Evet (hangi hastane?)
Vaka öldü mü?	? Hayır	? Evet (nerece?)

Formu Düzenleyen Kişinin:		
Adı- Soyadı, Ünvanı:	Çalıştığı yer:	
Adresi:	Tel:	e-posta:
Tarih:	İmza:	
Formu en kısa sürede (24 saati geçmeyecek şekilde) İl ASİE İzlem Sorumlusuna iletiniz.		

İl Sağlık Müdürüğü (İl ASİE İzlem Sistemi Sorumlusu) Tarafından Doldurulacaktır				
Bildirimün ulaştığı tarih: / /		İncelemenin başlatıldığı tarih: / /		
Aşı/ Sulandırıcı/Enjektör Numunesi alındı ise				
Numunenin tipi	Alınış tarihi	Gönderilme tarihi	Gönderildiği yer	Sonuç
1.				
2.				
3.				

İnceleme sonucu konulan tanı:
Toplum araştırması yapıldı mı? ? Hayır ? Evet ise Aşılı vaka sayısı Aşısız vaka sayısı

ASİE Nedeni:				
☐ Program Hatası	☐ Aşı Yan Etkisi	☐ Rastlantısal	☐ Enjeksiyon reaksiyonu	☐ Bilinmeyen
? Steril Olmayan Enjeksiyon	? Aşı lot problemi	? Aşılanmamış olanlarda da benzer tablonun olması ya da aynı zamana denk gelen başka bir hastalık		
? Aşının yanlış hazırlanması	? Beklenen aşı yan etkisi	? Diğer.....		
? Yanlış yoldan uygulama				
? Yanlış yere uygulama				
? Aşının taşıyıcısı/depolama hatası				
? Diğer.....				

ASİE nedeninin sınıflaması
 ? Kesin/kuvvetle olası ? Olası ? Zayıf Olası ? Uyumsuz değil ? İlgisiz ? Sınıflandırılmayan
 (?a ?b) (?a ?b)

(ASİE nedeni rastlantısal değilse) İstenmeyen etkiye neden olan aşı/aşılar:

Herhangi bir önlem alındı mı? ? Hayır ? Evet (açıklayınız).....

ASİE'nin tekrarlamaması için yapılanlar:

İl ASİE İzlem Sorumlusunun:	
Adı- Soyadı, Ünvanı:	Çalıştığı yer:
Adresi:	Tel:
Tarih:	İmza:
	e-posta:

Merkez ASİE Danışma Kurulu

- Değerlendirme ve sınıflamanın yapılamadığı durumlar

VE

- Ciddi, kümelenme ya da toplumda kaygı ya da olumsuz propaganda nedeni olan

ASİE'leri inceler ve vaka sınıflandırmasını yaparak son kararı verir.

Merkez ASİE Danışma Kurulu

- Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları
- Epidemiyolog/ halk sağlığı uzmanları
- Erişkin ve çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanları
- İmmünologlar
- Virologlar
- Mikrobiyoloji uzmanları
- Çocuk ve erişkin nöroloji uzmanları
- Sosyal pediatri uzmanları
- Allerji uzmanları
- Patoloji uzmanları
- Adli tıp uzmanları
- Temel sağlık hizmetleri genel müdürlüğünden konu ile ilgili personelden oluşur

Merkez ASİE Danışma Kurulu

- Vaka inceleme formları
- Araştırma raporları
- Hastane kayıtları
- Epikriz, mevcut laboratuvar verilerini değerlendirerek son sınıflamayı yapar.
- Kurulun gerekli gördüğü durumlarda ilden ileri araştırma ve yardımcı testlerin yapılması istenebilir.

ASİE Vaka Sınıflaması

Kesin /Kuvvetle Olası	Aşının uygulanmasından uygun süre sonra ortaya çıkan ve diğer hastalık, ilaç/madde kullanımının olmadığı durumlar
Olası	Aşının uygulanmasından uygun süre sonra ortaya çıkan ve diğer hastalık, ilaç/madde kullanımı ile açıklanamayan durumlar
Zayıf olası	a. Aşının uygulanmasından uygun süre sonra ortaya çıkan ancak aynı zamanda diğer hastalık veya ilaç/madde kullanımı ile de ortaya çıkabilecek durumlar
	b. Aşının uygulanmasından uygun süre sonra ortaya çıkan ancak aşı ile ilişkilendirilemeyen, sonucun başka bir nedenle açıklanabildiği durumlar

ASİE Vaka Sınıflaması

Uyumlu değil	Aşı uygulanması ile hastalığın başlangıcı arasındaki süre açısından uyumlu olmayan ancak aynı zamanda altta yatan diğer hastalık veya ilaç/madde kullanımı ile de ortaya çıkabilecek durumlar
İlgisiz	Aşı uygulanmasından sonra uygun sürede ortaya çıkmamış ve altta yatan hastalık veya ilaç kullanımı ile açıklanabilen durumlar
Sınıflandırılamayan	a. Aşı uygulanması ile hastalığın başlangıcı arasındaki süre açısından uyumlu olmayan ancak altta yatan hastalık, ilaç kullanımı vs. ile de açıklanmayan durumlar. b. Nedenin değerlendirilebilmesi ve belirlenebilmesine yeterli olacak düzeyde bilgiye ulaşamayan durumlar

OLGU 1

SD,35 Y,E

16.11.2012 tarihinde sarı humma aşısı yaptırıyor.

Aşı yapıldıktan bir hafta sonra 38° C ateş
yüksekliği ve şiddetli baş ağrısı ile Cerrahpaşa
Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları
servisine yatırılıyor

MR yaygın meningeal kontrast tutulum saptanıyor

BOS bulguları (140 lökosit/mm³)

21 12 2012 iyileşme ile taburcu ediliyor

OLGU 2

- Hastanın tanısı aseptik menenjit
- Sarı humma aşısının ciddi yan etkilerinden biri aşı virusuna bağlı sinir sistemi hastalığı (yaklaşık 125,000 de bir kişide görülüyor)
- Aşıya bağlı hastalık kanıtı için laboratuvar verisi gerekli
- Mevcut verilere göre bu hastanın ASİE tanımı

ZAYIF OLASI A Aşının uygulanmasından uygun süre sonra ortaya çıkan, ancak aynı zamanda diğer hastalık veya ilaç/madde kullanımı ile de ortaya çıkabilecek durumlar

Olgu 2

- 00 3 aylık , erkek bebek
- Oral polio aşı kampanyası sırasında 20 11.2013 tarihinde evinde gezici ekip tarafından aşılanıyor
- 22. 11.2013 te vücudundaki peteşiyal döküntüler nedeniyle hastaneye yatırılıyor
- IVIG veriliyor

Olgu 2

- Trombositopeni OPV nin bildirilen bir yan etkisi değil.
- Bebeđin solunum sistemi bulguları olması, kullandığı bazı ilaçlar olması nedeniyle
- Bu olgunun ASİE sınıflandırması

ZAYIF OLASI B. Aşının uygulanmasından uygun süre sonra ortaya çıkan, ancak aşı ile ilişkilendirilemeyen, sonucun başka bir nedenle açıklanabildiği durumlar

AŞI YAN ETKİLERİ

SIK SORULAN SORULAR

Aşıların kontrendike olmadığı durumlar

- Ateşli ya da ateşsiz akut hafif seyirli hastalıklar
- Önceki aşıdan sonra ateş görülmesi veya hafif veya orta düzeyde lokal reaksiyon
- Antimikrobiyal tedavi
- Prematürite
- Bir enfeksiyon hastalığı ile yeni temas
- Penisilin allerjisi, diğer allerjiler ,immünoterapi, ailede allerji öyküsü
- Laktasyon

Vaccines,6th Edition

By Stanley A. Plotkin, MD, Walter A. Orenstein, MD and Paul A. Offit, MD

DTaP

- Önceki aşıda $<40.5^{\circ}\text{C}$ ateş, huzursuzluk ya da uykuya meyil (Epilepsi öyküsü olanlara asetaminofenle premedikasyon önerilir)
- Ailede epilepsi öyküsü
- Ailede ani bebek ölümü öyküsü
- Stabil nörolojik hastalıklar (serebral palsi, kontrollü epilepsi, gelişme geriliği)

AŞI VERİLEBİLİR

Vaccines, 6th Edition

By Stanley A. Plotkin, MD, Walter A. Orenstein, MD and Paul A. Offit, MD

Tdap

Daha önceki DTP/Dtap aşısından sonra

- 48 saat içinde başka bir nedene bağlanamayan >40.5 °ateş olması
- 48 saat içinde hipotonik hiporesponsif atak olması
- 3 gün içinde epileptik atak
- 48 saat içinde 3 saat veya daha uzun süreli persistan ağlama

AŞI YAPILABİLİR

Vaccines, 6th Edition

By Stanley A. Plotkin, MD, Walter A. Orenstein, MD and Paul A. Offit, MD

Tdap

Daha önceki DTP/Dtap aşısından sonra

- Ekstremitelerde yoğun şişme olması
- Stabil nörolojik hastalık
- Brakial nörit öyküsü
- Anafilaksi dışında lateks allerjisi
- İmmünsüpresyon

AŞI YAPILABİLİR

Vaccines, 6th Edition

By Stanley A. Plotkin, MD, Walter A. Orenstein, MD and Paul A. Offit, MD

Kızamık Kızamıkçık Kabakulak

- Pozitif tüberkülin testi
- Evde gebe ya da doğurganlık yaşında biri olması
- Evde ya da birlikte olduğu immün yetmezlikli bir hasta olması

AŞI YAPILABİLİR

Vaccines, 6th Edition

By Stanley A. Plotkin, MD, Walter A. Orenstein, MD and Paul A. Offit, MD

Suçiçeği

- Evde gebe ya da doğurganlık yaşında biri olması
- Evde ya da birlikte olduğu immün yetmezlikli bir hasta olması
- Humoral immünyetmezlik(agamaglobulinemi)

Replasman amaçlı IG uygulaması ile uygun aralıkta olmak koşulu ile

AŞI YAPILABİLİR

Vaccines, 6th Edition

By Stanley A. Plotkin, MD, Walter A. Orenstein, MD and Paul A. Offit, MD

Diğer aşılar

- Otoimmün hastalığı olanlara
HEPATİT B AŞISI YAPILABİLİR
- İmmünsüpresyonu olan, HPV enfeksiyonu olan, genital siğil öyküsü olan, emzirenlere, şüpheli ya da anormal PAP smear testi olanlara

HPV AŞISI YAPILABİLİR

Vaccines, 6th Edition

By Stanley A. Plotkin, MD, Walter A. Orenstein, MD and Paul A. Offit, MD

Vaccine Advers Event Raporting System (VAERS)

www.vaers.hhs.gov

YAN ETKİ BİLDİRİMİ

Tetanoz toksoidi içeren aşılar

AŞI/TOKSOİD	YAN ETKİ
DTaP	Anafilaksi veya anafilaktik şok (4 saat)
DTP	Brakial nörit (2-28 gün)
DTP-Hib	Akut gelişen herhangi bir komplikasyon veya
DT	sekel (ölüm dahil)
Td	
TT	
Tdap	
DTaP-IPV	
DTaP-IPV/Hib	
DTaP-HepB-IPV	

Vaccine Advers Event Raporting System

www.vaers.hhs.gov

Boğmaca aşısı

AŞI/TOKSOİD	YAN ETKİ
DTaP	Anafilaksi veya anafilaktik şok (4 saat)
DTP	Ensefalopati veya ensefalit (72 saat)
DTP-Hib	Akut gelişen herhangi bir komplikasyon veya
Tdap	sekel (ölüm dahil)
P	
DTaP-IPV	
DTaP-IPV/Hib	
DTaP-HepB-IPV	

KIZAMIK KIZAMIKÇIK KABAKULAK AŞISI

AŞI/TOKSOİD	YAN ETKİ
MMR	Anafilaksi veya anafilaktik şok (4 saat)
MR	Ensefalopati veya ensefalit (5-15 gün)
M	Akut gelişen herhangi bir komplikasyon veya sekel (ölüm dahil)
MMRV	Üreticinin aşının sonraki dozu için belirttiği
R	kontrendikasyonlar

Vaccine Advers Event Raporting System

www.vaers.hhs.gov

KIZAMIKÇIK AŞISI

AŞI/TOKSOİD	YAN ETKİ
MMR	Kronik artrit (7-42 gün)
MR	Akut gelişen herhangi bir komplikasyon
M	veya sekel (ölüm dahil)
MMRV	
R	

KIZAMIK AŞISI

AŞI/TOKSOİD	YAN ETKİ
MMR MR M MMRV	Trombositopenik purpura (7-30 gün) İmmünyetmezliği olan konakta kızamık aşı suşu ile viral enfeksiyon (6 ay) Akut gelişen herhangi bir komplikasyon veya sekel (ölüm dahil)

AŞI/TOKSOİD	YAN ETKİ
OPV	Paralitik polio ■İmmün yetmezlikli konakta (30 gün) ■İmmün kompetan konakta (6 ay) Aşı suşu ile viral enfeksiyon ■İmmün yetmezlikli konakta (30 gün) ■İmmün kompetan konakta (6 ay) Akut gelişen herhangi bir komplikasyon veya sekel (ölüm dahil)

İnaktif polio

AŞI/TOKSOİD	YAN ETKİ VE AŞILAMA SONRASI İNTERVAL
IPV	Anafilaksi veya anafilaktik şok (4 saat)
DTaP-IPV	Akut gelişen herhangi bir komplikasyon veya sekel (ölüm dahil)
DTaP-IPV/HIB	
DTaP-HepB-IPV	

Hepatit B

AŞI/TOKSOİD	YAN ETKİ VE AŞILAMA SONRASI İNTERVAL
HepB HepA-Hep B DTaP-HepB-IPV Hib-HepB	Anafilaksi veya anafilaktik şok (4 saat) Akut gelişen herhangi bir komplikasyon veya sekel (ölüm dahil)

Aşılama konusunda 6 yanlış

- Aşı uygulamasından önce görülen hastalıklar hijyen ve sanitasyonun daha iyi olması nedeniyle artık az görülüyor
- Aşılananlar da hasta oluyor
- Aşıların bazı serileri daha çok yan etkiye hatta ölüme neden oluyor. Bu aşı lot numaralarını içeren aşıları olmamalıyız

Aşılama konusunda 6 yanlış

- Aşılar pek çok yan etkiye yol açıyor(ani bebek ölümü, otizm, Guillain Barre sendromu) Uzun vadede ne gibi etkileri olacağı bilinmiyor
- Aşı ile önlenebilir hastalıklar artık ülkemizde görülüyor bu nedenle aşılanmaya gerek yok
- Farklı hastalıklara karşı uygulanan karma aşılar yan etkileri arttırıyor ve immün sistemi aşırı zorluyor

AŞI GÜVENLİĞİ İLE İLGİLİ BAŞLIKLAR

- Bebeklikte birçok aşı yapılması çocuğun immün sistemini aşırı bir yük oluşturarak işlevini bozar mı?
- İnfluenza aşısı/Guillain Barré Sendromu
- Dörtlü konjuge meningokok aşısı/GBS
- Hepatit B aşısı / nörolojik hastalıklar
- Aşılanma sonrası bayılma /MCV4,HPV ve Tdap
- Aşılar-Adjuvan maddeler/otizm

Aşı yan etkisi mi/rastlantı mı?

- Aşılama sonrası görülen bir tıbbi olay aşı yan etkisi olabileceği gibi; rastlantısal olarak ortaya çıkan başka bir nedene de bağlı olabilir
- Ancak, bu durum genellikle aşıya atfedilir ve yanlış olarak aşı suçlanabilir.
- Bu olayların özellikle fazla sayıda kişinin aşılandığı kampanyalarda ortaya çıkma ihtimali yüksektir.

- **Bebeklikte birçok aşı yapılması çocuğun immün sistemini aşırı bir yük oluşturarak işlevini bozar mı?**
- Bu savı destekleyen hiçbir kanıt yoktur
- Bebekler her gün pek çok virüs ve bakteri ile karşılaşır
- Soğuk algınlığında 4-10 antijenle, streptokoksik farenjitte 25-50 antijenle tanışır
- İmmünsistemin çok antijenle karşılaşması immünbaskılamaya yol açmaz

İnfluenza aşısı/Guillain Barré Sendromu

- 1976 da ABD de uygulanan domuz influenza aşısının GBS ile ilişkisi “The Instituted of Medicine Immunization Safety Review Committee”yeniden incelenmiş
- Mevcut verilerin ilişkiyi kabul veya reddedecek nitelikte olmadığına karar vermiştir

www.cdc.gov.vaccine_safety/Consems/Index.html

Dörtlü konjuge meningokok aşısı/GBS

- Guillain-Barré sendromu aşısı yapılan birkaç kişide bildirilmiştir
- Bu hastaların hepsi iyileşmiş veya iyileşmektedir
- Aşısı ilişkisi gösteren yeterli kanıt bulunmamaktadır

www.cdc.gov.vaccine_safety/Consems/Index.html

Hepatit B aşısı / nörolojik hastalıklar

- 2002'de , ABD Institute of Medicine (IOM) mevcut verileri inceleyerek hepatit B aşısı ile MS ve diğer demiyelinizan nörolojik hastalıklar arasında herhangi bir ilişki olmadığı sonucuna vardı

www.cdc.gov.vaccine_safety/Consems/Index.html

Aşılanma sonrası bayılma /MCV4,HPV ve Tdap

- Tüm aşılarla bu etki bildirilmiştir
- Vaccine Advers Event Reporting System(VAERS) 1 Ocak 2005-31 Haziran 2007 kayıtlarına göre adolesan aşılamasında bu üç aşı ile en sık görüldüğü saptanmıştır
- Ancak bayılmanın aşılarla mı, adolesan çağda olmakla mı ilişkili olduğu bilinmemektedir

Timerosal/civa /otizm

- İlişki gösterilmemekle birlikte 2001 de çocukluk aşılarından bu madde çıkarıldı
- Timerosalden bağımsız olarak otizm vakaları artmaya devam ediyor



Adjuvan içeren aşılar

En sık kullanılan adjuvan alüminyum

- Hepatit A
- Hepatit B
- DTaP, Tdap
- *Haemophilus influenzae* type b (Hib)
- Human papillomavirus (HPV)
- Pnömonokok

Adjuvan içermeyen aşılar

Canlı atenüe aşılar

- Kızamık
- Kızamıkçık
- Kabakulak
- Suçiçeği
- Rota virus

İnaktif polio

Mevsimsel influenza

TABLE: Summary of Causality Conclusions

Vaccine	Adverse Event	Causality Conclusion
Varicella	Disseminated varicella infection (widespread chickenpox rash shortly after vaccination)	Convincingly Supports
Varicella	Disseminated varicella infection with subsequent infection resulting in pneumonia, meningitis, or hepatitis	Convincingly Supports ^a
Varicella	Vaccine strain viral reactivation (appearance of chickenpox rash months to years after vaccination)	Convincingly Supports
Varicella	Vaccine strain viral reactivation with subsequent infection resulting in meningitis or encephalitis (inflammation of the brain)	Convincingly Supports
MMR	Measles inclusion body encephalitis	Convincingly Supports ^{a,b}
MMR	Febrile seizures (a type of seizure that occurs in association with fever and is generally regarded as benign)	Convincingly Supports
MMR	Anaphylaxis (a very rare but sudden allergic reaction)	Convincingly Supports
Varicella	Anaphylaxis	Convincingly Supports
Influenza	Anaphylaxis	Convincingly Supports
Hepatitis B	Anaphylaxis	Convincingly Supports ^c
Tetanus Toxoid	Anaphylaxis	Convincingly Supports
Meningococcal	Anaphylaxis	Convincingly Supports
Injection-Related Event	Deltoid bursitis (frozen shoulder, characterized by shoulder pain and loss of motion)	Convincingly Supports
Injection-Related Event	Syncope (fainting)	Convincingly Supports
HPV	Anaphylaxis	Favors Acceptance
MMR	Transient arthralgia (temporary joint pain) in women	Favors Acceptance ^d
MMR	Transient arthralgia in children	Favors Acceptance
Influenza	Oculorespiratory syndrome (a mild and temporary syndrome characterized by conjunctivitis, facial swelling, and upper respiratory symptoms)	Favors Acceptance ^e
MMR	Autism	Favors Rejection
Influenza	Inactivated influenza vaccine and Bell's palsy (weakness or paralysis of the facial nerve)	Favors Rejection
Influenza	Inactivated influenza vaccine and asthma exacerbation or reactive airway disease episodes in children and adults	Favors Rejection
MMR	Type 1 diabetes	Favors Rejection
DT, TT, or aP containing	Type 1 diabetes	Favors Rejection

^a The committee attributes causation to individuals with demonstrated immunodeficiencies.

^b The committee attributes causation to the measles component of the vaccine.

^c The committee attributes causation to yeast-sensitive individuals.

^d The committee attributes causation to the rubella component of the vaccine.

^e The committee attributes causation to two particular vaccines used in three particular years in Canada.

All other causality conclusions are the evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship.

SOURCE: Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality

TABLE: Summary of Causality Conclusions

Vaccine	Adverse Event	Causality Conclusion
Varicella	Disseminated varicella infection (widespread chickenpox rash shortly after vaccination)	Convincingly Supports
Varicella	Disseminated varicella infection with subsequent infection resulting in pneumonia, meningitis, or hepatitis	Convincingly Supports ^a
Varicella	Vaccine strain viral reactivation (appearance of chickenpox rash months to years after vaccination)	Convincingly Supports
Varicella	Vaccine strain viral reactivation with subsequent infection resulting in meningitis or encephalitis (inflammation of the brain)	Convincingly Supports
MMR	Measles inclusion body encephalitis	Convincingly Supports ^{a,b}
MMR	Febrile seizures (a type of seizure that occurs in association with fever and is generally regarded as benign)	Convincingly Supports
MMR	Anaphylaxis (a very rare but sudden allergic reaction)	Convincingly Supports
Varicella	Anaphylaxis	Convincingly Supports
Influenza	Anaphylaxis	Convincingly Supports
Hepatitis B	Anaphylaxis	Convincingly Supports ^c
Tetanus Toxoid	Anaphylaxis	Convincingly Supports
Meningococcal	Anaphylaxis	Convincingly Supports
Injection-Related Event	Deltoid bursitis (frozen shoulder, characterized by shoulder pain and loss of motion)	Convincingly Supports
Injection-Related Event	Syncope (fainting)	Convincingly Supports
HPV	Anaphylaxis	Favors Acceptance
MMR	Transient arthralgia (temporary joint pain) in women	Favors Acceptance ^d
MMR	Transient arthralgia in children	Favors Acceptance
Influenza	Oculorespiratory syndrome (a mild and temporary syndrome characterized by conjunctivitis, facial swelling, and upper respiratory symptoms)	Favors Acceptance ^e
MMR	Autism	Favors Rejection
Influenza	Inactivated influenza vaccine and Bell's palsy (weakness or paralysis of the facial nerve)	Favors Rejection
Influenza	Inactivated influenza vaccine and asthma exacerbation or reactive airway disease episodes in children and adults	Favors Rejection
MMR	Type 1 diabetes	Favors Rejection
DT, TT, or aP containing	Type 1 diabetes	Favors Rejection

^a The committee attributes causation to individuals with demonstrated immunodeficiencies.

^b The committee attributes causation to the measles component of the vaccine.

^c The committee attributes causation to yeast-sensitive individuals.

^d The committee attributes causation to the rubella component of the vaccine.

^e The committee attributes causation to two particular vaccines used in three particular years in Canada.

All other causality conclusions are the evidence is inadequate to accept or reject a causal relationship.

Dr. Andrew Wakefield'in etkilediği kitleler aşı olmayıp kızamık oldular

CMAJ

NEWS

Lancet retracts 12-year-old article linking autism to MMR vaccines

Published at www.cmaj.ca on Feb. 4

Twelve years after publishing a landmark study that turned tens of thousands of parents around the world against the measles, mumps and rubella (MMR) vaccine because of an implied link between vaccinations and autism, *The Lancet* has retracted the paper.

In a statement published on Feb. 2, the British medical journal said that it is now clear that "several elements" of a 1998 paper it published by Dr. Andrew Wakefield and his colleagues (*Lancet* 1998;351[9103]:637-41) "are incorrect, contrary to the findings of an earlier investigation."

Dr. Richard Horton, editor of *The Lancet*, declined through a spokesperson to speak to *CMAJ* about this issue.

In the original paper, Wakefield and 12 coauthors claimed to have investigated "a consecutive series" of 12 children referred to the Royal Free Hospital and School of Medicine with chronic enterocolitis and regressive developmental disorder. The authors reported that the parents of eight of the 12 children associated their loss of acquired skills, including language, with the MMR vaccination. The authors concluded that "possible environmental triggers" (i.e. the vaccine) were associated with the onset of both the gastrointestinal disease and developmental regression.

In fact, as Britain's General Medical Council ruled in January, the children that Wakefield studied were carefully selected and some of Wakefield's research was funded by lawyers acting for parents who were involved in lawsuits against vaccine manufacturers. The council found Wakefield had acted unethically and had shown "callous disregard" for the children in his study, upon whom invasive tests were performed.

When the original article was picked up by the general media, the findings



Dr. Andrew Wakefield speaks to media in London, England on Jan. 28 after the General Medical Council ruled that he acted unethically in doing his research into a link between Measles Mumps Rubella vaccinations and autism.

were fuelled by speeches and public appearances in which Wakefield recommended single vaccines rather than the combined MMR. Many parents seeking a cause for their children's illness seized upon the apparent link between the routine vaccination and autism, say Canadian researchers who laud the retraction.

"I think a lot of families were looking for a reason, so they were extremely vulnerable (to this explanation)," says Jeanette Holden, a geneticist at Queen's University in Kingston, Ontario. Holden, whose brother is autistic, heads the Autism Spectrum Disorders — Canadian-American Research Consortium.

"The problem is that this had dramatic health consequences, which was that people just didn't vaccinate their children," she adds.

In the United Kingdom, the Health Protection Agency attributed a large

measles outbreak in 2008 and 2009 to a concurrent drop in the number of children receiving the MMR vaccine. Pockets of measles — which can be fatal — have also cropped up in Canada and the United States as a result of parents' refusal to vaccinate.

"In the course of my discussions with families it's almost invariable that the measles question comes into play," says Dr. Suzanne Lewis, a pediatrician and clinical professor of medical genetics at the University of British Columbia in Vancouver.

"I was quite thankful to see the retraction — it's long overdue," she adds.

Both Holden and Lewis, who is also a member of the Autism Spectrum Disorders — Canadian-American Research Consortium, questioned the article's original heft, given its small sample size.

"Why *The Lancet* published it is completely beyond me," Lewis says.

Early report

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

A J Wakefield, S H Murch, A Anthony, J Linnell, D M Casson, M Malik, M Berelowitz, A P Dhillon, M A Thomson, P Harvey, A Valentine, S E Davies, J A Walker-Smith

Summary

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

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

Findings Onset of behavioural symptoms was associated by the parents, with measles, mumps, and rubella vaccination in eight of the 12 children, with measles infection in one child, and otitis media in another. All 12 children had intestinal abnormalities ranging from lymphoid nodular hyperplasia to granuloid ulceration. Histology showed patchy chronic inflammation in 11 children and reactive ileal-lymphoid hyperplasia in seven, but no granulomas. Behavioural disorders included autism (nine), disintegrative psychosis (one), and possible postviral or vaccinal encephalitis (two). There were no focal neurological abnormalities and MRI and EEG tests were normal. Abnormal laboratory results were significantly raised urinary methylmalonic acid compared with age-matched controls ($p=0.03$), low haemoglobin in four children, and a low serum IgA in four children.

Interpretation We identified associated gastrointestinal disease and developmental regression in a group of previously normal children, which was generally associated in time with possible environmental triggers.

Lancet 1998; **351**: 637–41

See Commentary page

Inflammatory Bowel Disease Study Group, University Departments of Medicine and Histopathology (A J Wakefield FRCS, A Anthony MB, J Linnell PhD, A P Dhillon MRCPsych, S E Davies MRCPsych) and **the University Departments of Paediatric Gastroenterology** (S H Murch MB, D M Casson MRCP, M Malik MRCP, M A Thomson FRCP, J A Walker-Smith FRCP), **Child and Adolescent Psychiatry** (M Berelowitz FRCPsych), **Neurology** (P Harvey FRCP), and **Radiology** (A Valentine FRCP), **Royal Free Hospital and School of Medicine, London NW3 2QG, UK**

Correspondence to: Dr A J Wakefield

Introduction

We saw several children who, after a period of apparent normality, lost acquired skills, including communication. They all had gastrointestinal symptoms, including abdominal pain, diarrhoea, and vomiting and, in some cases, food intolerance. We describe the clinical findings, and gastrointestinal features of these children.

Patients and methods

12 children, consecutively referred to the department of paediatric gastroenterology with a history of a pervasive developmental disorder with loss of acquired skills and intestinal symptoms (abdominal pain, bloating and food intolerance), were investigated. All children were admitted to the ward for one week, accompanied by their parents.

Clinical investigations

We took histories including details of immunisations and exposure to infectious diseases, and assessed the children. In 11 cases the history was obtained by the senior clinician (JW-S). Neurological and psychiatric assessments were done by consultant staff (PH, MB) with HMS-4 criteria.¹ Developmental records included a review of prospective developmental records from parents, health visitors, and general practitioners. Four children did not undergo psychiatric assessment in hospital; all had been assessed professionally elsewhere, so these assessments were used as the basis for their behavioural diagnosis.

After bowel preparation, ileocolonoscopy was performed by SHM or MAT under sedation with midazolam and pethidine. Paired frozen and formalin-fixed mucosal biopsy samples were taken from the terminal ileum; ascending, transverse, descending, and sigmoid colons, and from the rectum. The procedure was recorded by video or still images, and were compared with images of the previous seven consecutive paediatric colonoscopies (four normal colonoscopies and three on children with ulcerative colitis), in which the physician reported normal appearances in the terminal ileum. Barium follow-through radiography was possible in some cases.

Also under sedation, cerebral magnetic-resonance imaging (MRI), electroencephalography (EEG) including visual, brain stem auditory, and sensory evoked potentials (where compliance made these possible), and lumbar puncture were done.

Laboratory investigations

Thyroid function, serum long-chain fatty acids, and cerebrospinal-fluid lactate were measured to exclude known causes of childhood neurodegenerative disease. Urinary methylmalonic acid was measured in random urine samples from eight of the 12 children and 14 age-matched and sex-matched normal controls, by a modification of a technique described previously.² Chromatograms were scanned digitally on computer, to analyse the methylmalonic-acid zones from cases and controls. Urinary methylmalonic-acid concentrations in patients and controls were compared by a two-sample *t* test. Urinary creatinine was estimated by routine spectrophotometric assay.

Children were screened for antiendomysial antibodies and boys were screened for fragile-X if this had not been done

AŞILARIN EN ÖNEMLİ YAN ETKİSİ AŞI KORKUSU

