



Enfeksiyon ve Aşılar: Rutin Aşılamamanın Solunum Yolu Enfeksiyonları Üzerine Etkisi Nedir?



**Zeynep Seda Uyan
Koç Üniversitesi Hastanesi
Çocuk Göğüs Hastalıkları**



Konuşma Planı

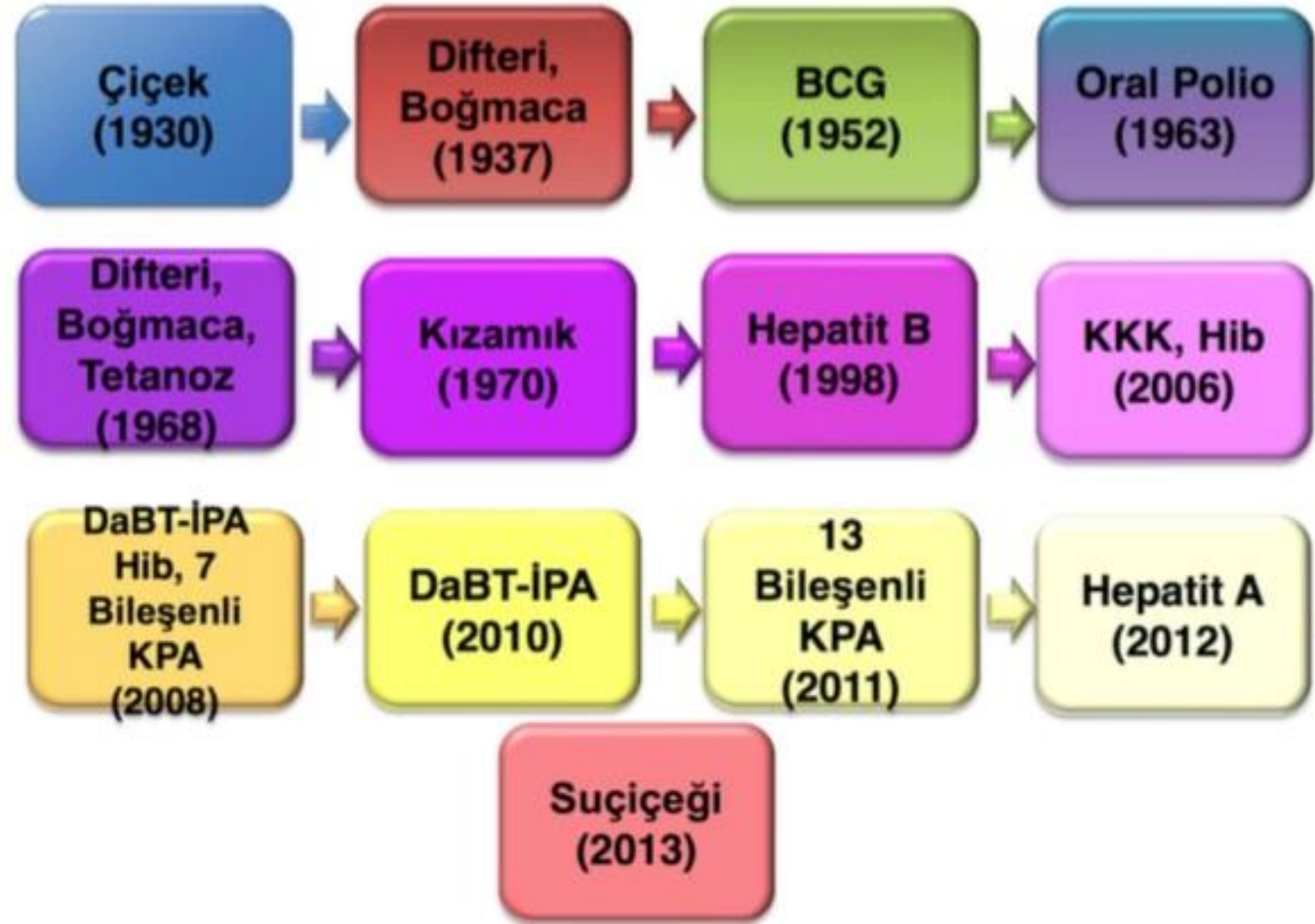
- Pnömonokok aşısı
- H. İnfluenza tip B aşısı
- Boğmaca aşısı
- Difteri aşısı
- Kızamık aşısı

Aşılar	Doğumda	1. ayın sonu	2. ayın sonu	4. ayın sonu	6. ayın sonu	12. ayın sonu	18. ayın sonu	24. ayın sonu	İlköğretim 1. sınıf	İlköğretim 8. sınıf
Hepatit B	I	II			III					
BCG (Verem)			I							
DaBT - İPA - Hib			I	II	III		R			
KPA			I	II	III	R				
KKK						I			R	
DaBT - İPA									R	
OPA					I		II			
Td										R
Hepatit A							I	II		
Suçiçeği						I				

DaBT-İPA-Hib: Difteri, Aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio, Hemofilus İnfluenza Tip b Aşısı (Beşli Karma Aşı)
KPA: Konjuge Pnömonokok Aşısı
KKK: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı
DaBT-İPA: Difteri, Aselüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio Aşısı (Dörtlü Karma Aşı)
OPA: Oral Polio Aşısı (Çocuk Felci Aşısı)
Td: Erişkin Tipi Difteri-Tetanoz Aşısı
R: Rapel (Pekiştirme)



Aşı Tarihçemiz





Aşı ile önlenabilir hastalıklar

- DSÖ; aşıyla önlenabilir 27 hastalık listelemiştir
- Solunum sistemi ile ilişkili aşıyla önlenebileceği düşünülen hastalıklar:
 - S pneumonia
 - H influenza tip B (Hib)
 - Boğmaca
 - Influenza
 - Kızamık
 - Tüberküloz

<http://www.who.int/immunization/diseases/en/>



Pnömoni



- Pnömoni, uzun yılladır 5 yaşından küçük çocuklarda önde gelen ölüm nedeni olmuştur
- Pnömoniden ölümleri önlemenin en etkin yolu rutin aşılama
- Konjuge H influenza ve S pneumonia aşıları radyolojik, klinik ve komplike pnömoni vakalarının azalmasına katkıda bulunmakta ve hastane yatışı ve mortaliteyi azaltmaktadır

le Roux DM, Zar HJ. *Pediatr Radiol* (2017) 47:1392–1398 .

Oliwa JN, Marais BJ. *Paediatric Respiratory Reviews* 22 (2017) 23–30.



Pnömoni

- Dünyadaki çocuk popülasyonu artmasına rağmen çocukluk çağı pnömonisi azalmakta - Pnömoni insidansında %25 azalma var
- Düşük ve orta gelirli ülkelerde 2000 yılında çocuk yılı başına 0.29 pnömoni atağı görülürken 2010 yılında 0.22 pnömoni atağı görülmüştür
- Pnömoniden ölümler 2000 yılında 1.8 milyon iken 2013 yılında 900000'e azalmıştır



Pnömoni

- Yüksek gelir düzeyi olan ülkelerde 66 çocuktan birinde pnömoni görülürken; düşük ve orta gelir düzeyi olan ülkelerde 5 çocuktan birinde pnömoni görülür
- Düşük ve orta gelir düzeyi olan ülkelerde pnömoniden ölüm oranının da yüksek gelir düzeyi olan ülkelere göre 10 kat fazla olduğu tahmin edilmektedir
- Yüksek gelir düzeyi olan ülkeler ile düşük ve orta gelir düzeyi olan ülkeler arasında farklılıklar var – Sorun sağlık imkanlarına ulaşmakta yaşanan sıkıntılar



**Konjuge pnömokok (KPA) ve
Konjuge H influenza tip B
(Hib) Aşıları**



Pnömokok aşısı

- 1977 - İlk pnömokok aşısının lisans alması (14 farklı suşa etkin polisakkarid aşı - PPA)
- 1984 – 23 suşa karşı etkin aşı (PPA) – 2 yaş altındaki çocuklarda koruyucu bağışıklık sağlamıyor
- Pnömokok enfeksiyonlarına bağlı ölümlerin daha sık olarak 2 yaş altı çocuklarda görülmesi konjuge aşılar geliştirilmesini zorunlu kılmıştır
- 2000 – 2 yaşından küçük çocuklarda etkin konjuge aşı (KPA7) ABD’de onay aldı



Pnömokok aşısı

- KPA7 – ABD ve gelişmiş ülkelerde en fazla hastalığa neden olan 7 suşa karşı (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) – Aşıdaki serotiplerin neden olduğu invaziv pnömokok enfeksiyonlarınınin %90'dan fazla oranda azalması
- 2007 – DSÖ pnömokok aşılarının dünya genelinde çocukluk çağı aşılama programına alınmasını önerdi
- Zamanla, aşıda yer almayan serotiplerin neden olduğu invaziv pnömokok enfeksiyonlarında artma
- 2010 - KPA10 ve KPA13'ün onay alması



Konjuge pnömokok (KPA) ve Konjuge H influenza tip B (Hib)

- Yaygın kullanımı ile DSÖ tarafından tanımlanmış olan radyolojik pnömoni insidansında azalma bildirilmiştir

le Roux DM, Zar HJ. *Pediatr Radiol* (2017) 47:1392–1398 .

Theodoratou E, et al. *International Journal of Epidemiology* 2010;39:i172–i185 .



Konjuge Hib aşısı

- Loboratuvar tarafından doğrulanmış invaziv hastalığa karşı $> \%90$ koruyuculuğu gösterilmiştir
- Konjuge Hib aşısı ile
 - radyolojik pnömonide $\%18$ azalma,
 - klinik olarak şiddetli pnömonide $\%6$ azalma

Gaude GS. Indian Journal of Health Sciences Jan-Apr 2016 Vol 9 Issue 1:1-4.

le Roux DM, Zar HJ. Pediatr Radiol (2017) 47:1392–1398 .

Theodoratou E, et al. International Journal of Epidemiology 2010;39:i172–i185 .



- KPA aşısı ile
 - klinik olarak şiddetli pnömonide %7 azalma,
 - radyolojik pnömonide
 - ✓ Kaliforniya'da %26,
 - ✓ Gambiya'da %37,
 - ✓ Güney Afrika'da %25,
 - ✓ Filipinler'de %26 azalma



KPA ve hastane yatışı

- KPA10 ve KPA13 aşılarının rutin aşılama programına girmesi sonrası 5 yaş altındaki çocuklarda TKP nedeni ile hastane yatışı azalmıştır
- 12 çalışmayı içeren bir meta-analizde;
 - 24 aydan küçük çocuklarda klinik pnömoni nedeni ile hastane yatışının %17, radyolojik pnömoni nedeni ile hastane yatışının %31 azaldığı
 - 25-59 aylık çocuklarda klinik pnömoni nedeni ile hastane yatışının %9, radyolojik pnömoni nedeni ile hastane yatışının %34 azaldığı gösterilmiştir



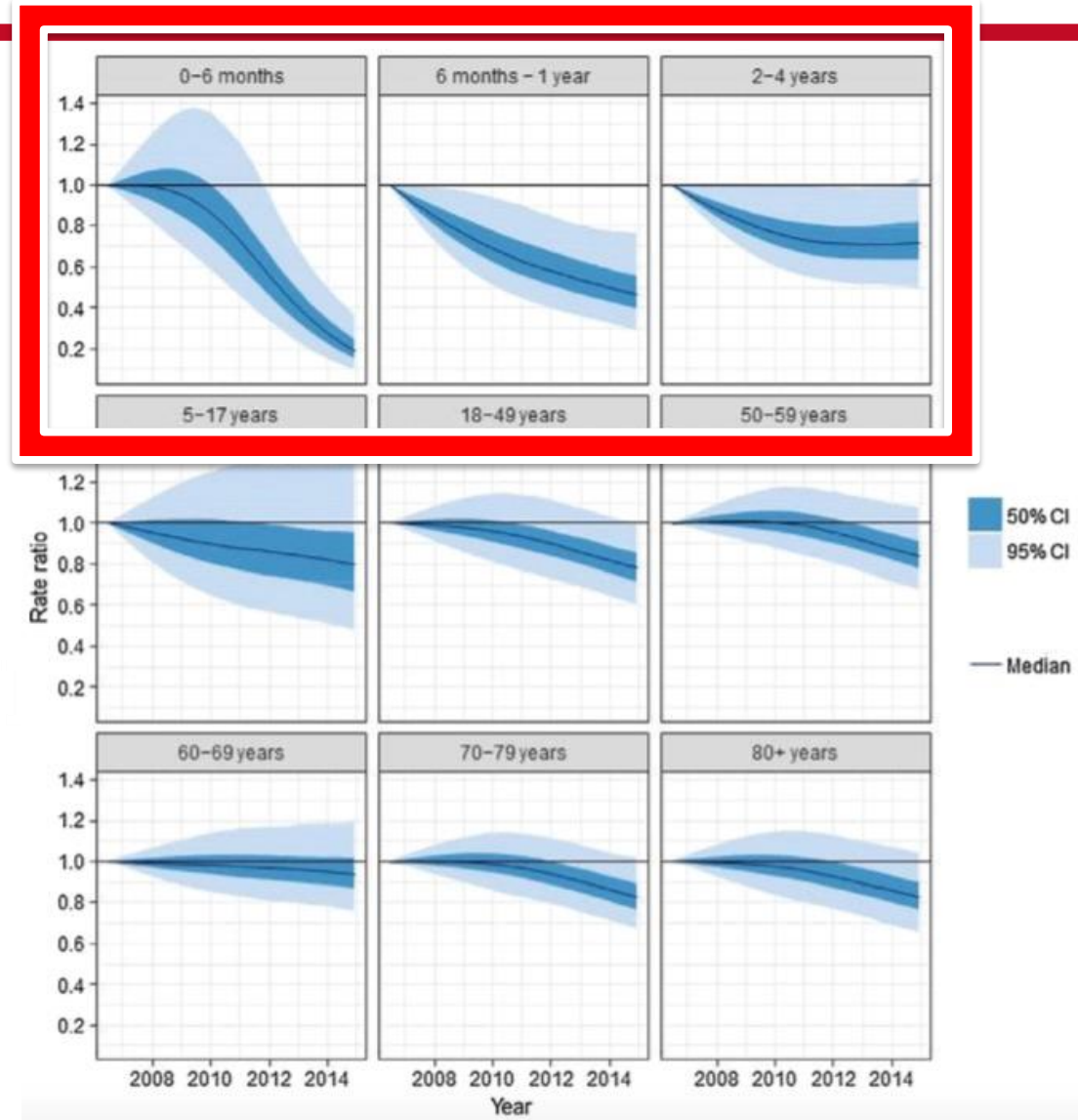
KPA ve hastane yatışı

- KPA7 aşısı sonrasında pnömoni nedeni ile hastane yatışında %15-65 oranında azalma
- KPA13 aşısı sonrası %17 daha fazla azalma ve aşılanmamış erişkinlerin hastane yatışında %12 azalma
- Viral pnömoni nedeni ile hastane yatışında da azalma – bakteriyel-viral enfeksiyon birlikteliğini azaltarak



KPA ve hastane yatışı

- Holanda'da 2006'da KPA7 ulusal aşı takvimine girmiş, 2011'de de KPA10'a geçilmiş
- TKP nedeni ile hastane yatış oranlarının özellikle küçük yaş grubunda azaldığı görülmüş





- KPA7 ve KPA13 sonrası İsveç'te solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığındaki değişiklikler

Table 1 Incidence of respiratory tract infections before and after vaccine introduction

Age (years)	Incidence (2004–2008)	Incidence (2014)	Change (absolute)	Change (relative, %)	p-value
Acute otitis media (all-cause)					
0–4	275 (272–279)	161 (155–167)	–108 (–105 to 124)	–41.5 (–38.5 to 44.5)	<0.01
5–17	51 (50–52)	40 (38–42)	–11 (–7.5 to 14)	–20.9 (–15.1 to 26.5)	<0.01
18–39	12 (11–12)	11 (10–12)	–0.6 (+0.6 to 1.7)	–4.8 (+5.1 to 13.9)	0.19
40–64	9.0 (8.7–9.3)	7.4 (6.8–8.0)	–1.6 (–0.7 to 2.5)	–17.6 (–7.8 to 26.8)	<0.01
65 or older	8.2 (7.7–8.6)	5.2 (4.6–5.8)	–3.0 (–2.0 to 4.0)	–36.7 (–25.5 to 46.8)	<0.01

Bakteriyel enfeksiyon sıklığının azalması
ile birlikte
antibiyotik reçeteleme sıklığının azaldığı
da görülmüş

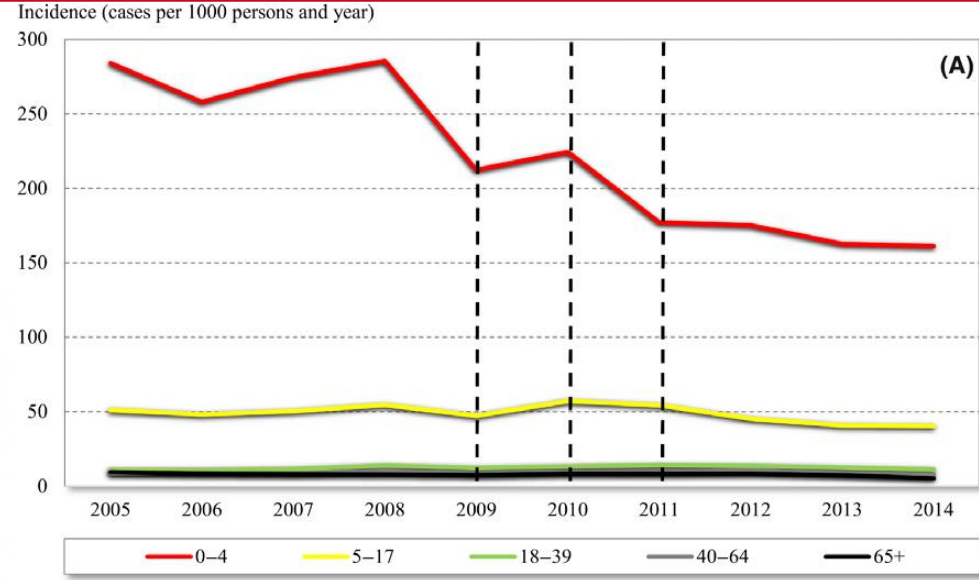
0–4	15 (14–16)	10 (8.8–12)	–4.2 (–1.3 to 6.8)	–28.6 (–11.1 to 43.8)	<0.01
5–17	4.7 (4.3–5.0)	4.6 (3.9–5.3)	–0.1 (+1.0 to 1.1)	–1.6 (–22.1 to 22.2)	0.86
18–39	4.8 (4.6–5.0)	6.2 (5.6–6.7)	+1.4 (+0.6 to +2.2)	+28.2 (+11.1 to +47.3)	<0.01
40–64	10 (10–11)	12 (11–13)	+1.7 (+0.6 to +2.8)	+16.1 (+5.3 to +27.6)	<0.01
65 or older	37 (36–37)	38 (37–40)	+1.8 (–0.7 to +4.2)	+4.8 (–1.9 to +11.9)	0.06

This table shows incidence of respiratory tract infections divided into age groups in Västerbotten County, Sweden, during the prevaccination period of 2005–2008 compared to the last included year postvaccination, 2014. Incidences and absolute changes are presented as cases per 1000 persons and years, whereas relative changes are presented as percentage, all with 95% confidence interval within brackets.

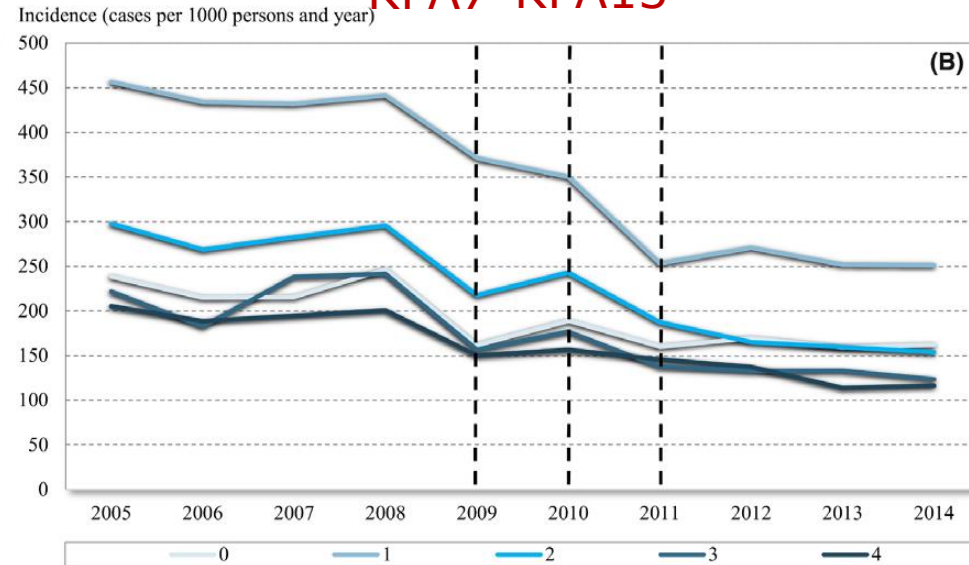


KPA

- KPA7 ve KPA13 sonrası İsveç'te AOM sıklığındaki değişiklikler



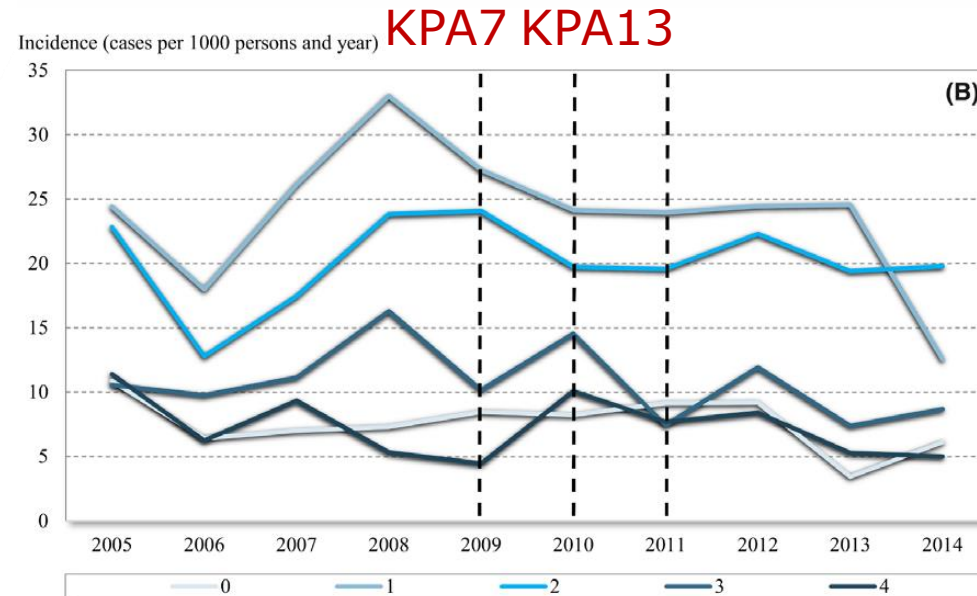
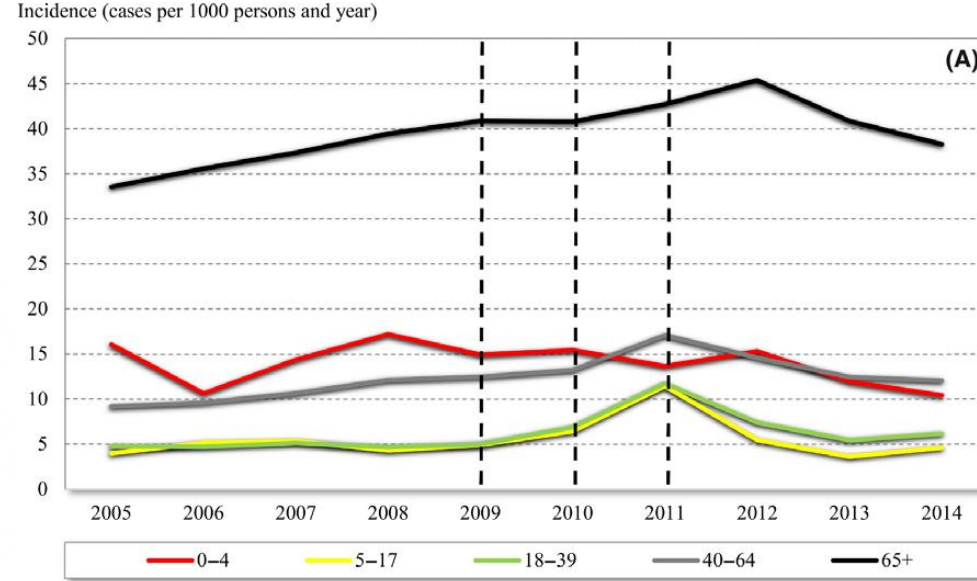
KPA7 KPA13





KPA

- KPA7 ve KPA13 sonrası İsveç'te pnömoni sıklığındaki değişiklikler

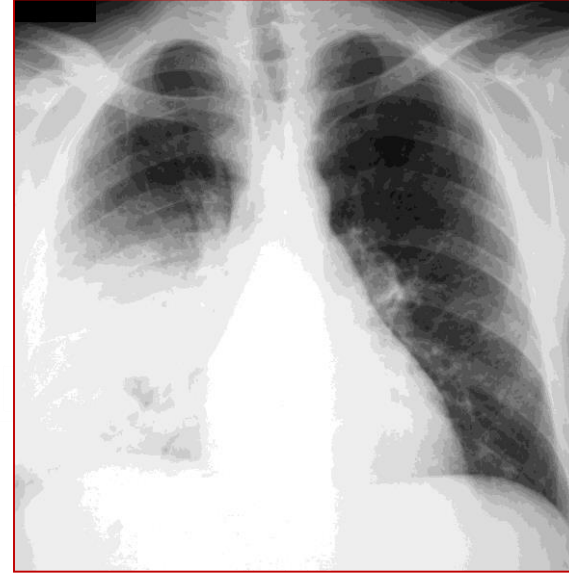




Pnömoni etkenleri

- Yeni konjuge aşılar öncesi en sık bakteriyel pnömoni etkenleri:
 - ✓ S pneumonia
 - ✓ H influenza tip B
 - ✓ S aureus
 - ✓ K pneumonia

- En sık viral etkenler:
 - ✓ RSV (%15-40 vakada)
 - ✓ Influenza A ve B
 - ✓ Parainfluenza
 - ✓ Human metapneumovirus
 - ✓ Adenovirus





Pnömoni etkenleri

- Etyolojiye yönelik yakın zamanlı meta-analizlerde kinik pnömoninin birden fazla mikroorganizmanın sıralı ya da birlikte görülmesi ile ortaya çıktığı görülmektedir
- Özellikle ağır vakalarda birden fazla mikroorganizma etken
- Özellikle viral etkenler öne çıkmakta – RSV
 - ABD'den çok merkezli bir çalışmada radyolojik pnömoni tanısı ile hastaneye yatırılan çocukların %73'ünde viral patojen, %15'inde bakteri tespit edilmiştir

le Roux DM, Zar HJ. Pediatr Radiol (2017) 47:1392–1398 .

Sly PD, Zar HJ. Am J Respir Crit Care Med 2017 Jan 1;195(1):13-15.



KPA ve konjuge Hib aşıları

- Pnömoni
 - insidansını,
 - şiddetini ve
 - mortalitesini azaltır
- Bununla birlikte; çoklu patojenlerle ko-enfeksiyonların önemi ve viral ilişkili hastalıklar artabilmektedir



KPA ve konjuge Hib aşıları

- İndirekt etkileri:
 - Patojenik organizmaların taşıyıcılığını azaltır
 - Toplumdaki enfekte çocukların sayısını azaltarak küçük bebekler dahil aşılanmamış çocukların korunmasına yardımcı olur – ABD’de 2 aydan küçük bebeklerde invaziv pnömokok enfeksiyonunun azaldığı gösterilmiştir
 - Solunum yolu hastalıklarını azaltarak antibiyotik kullanımını azaltır, böylece antibiyotik direnci gelişimini de azaltır



KPA ve antibiyotik direnci

- KPA7 aşısı sonrası ilaca dirençli S pneumonia azalmıştır
- KPA7 klinik önemi olan 7 ilaca dirençli S pneumonia serotipinden beşini kapsıyor (6B, 9V, 14, 19F, 23F)
- KPA7 ilaca dirençli S pneumonia taşıyıcılığını azaltarak yayılımını önüyor, aşılanmamış bebek ve çocuklarda ve erişkinde de hastalığı azlatıyor

	Huang et al ⁸⁸	Moore et al ⁶⁵	Grivea et al ⁶⁹	Park et al ⁷⁰
Overall carriage	No change	No change	No change	No change
Vaccine serotypes	Decrease	Decrease	Decrease	Decrease
Vaccine-related serotypes	No change	No change	No change	Decrease in 6A; increase in 19A
Non-vaccine serotypes	Increase	Increase	No change	Increase
Penicillin non-susceptible	No change	No change	No change	No change
Penicillin intermediately resistant	Increase	--	No change	Increase
Penicillin resistant	Decrease	No change	Decrease	Decrease
Erythromycin resistant	No change	--	--	--
Clindamycin resistant	No change	--	--	--
Co-trimoxazole resistant	Decrease	Decrease	--	Decrease
Multidrug resistant	No change	--	--	--

--not done.

Table 5: Studies comparing drug-resistant proportions of *S pneumoniae* carried before versus after PCV7 introduction in the USA



KPA ve antibiyotik direnci

- ABD'de konjuge pnömokok aşısının rutin aşılama programına girmesi sonrası 2 yaşından küçük çocuklarda penisiline dirençli invaziv pnömokok hastalığı insidansı %81 azalmıştır
- Güney Afrika'da ise konjuge pnömokok aşısının kullanımı sonrasında 4 yıl içerisinde penisilin, seftriakson ve çoklu ilaç dirençli serotipler ile invaziv pnömokok hastalığında %80'den fazla azalma raporlanmıştır



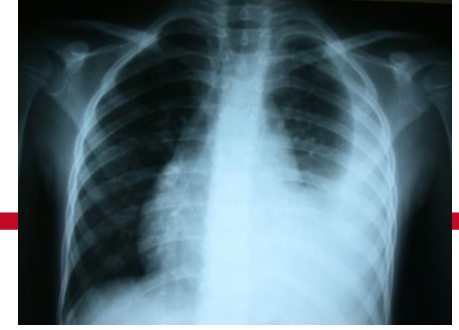
KPA'nın negatif indirekt etkisi

- Aşıda bulunmayan farklı serotiplerin öne çıkması
- Diğer serotipler azalırken KPA7 aşısında bulunmayan 19A serotipine bağlı invaziv pnömokok enfeksiyonu ABD'de rutin aşılama programı sırasında görülmüştür





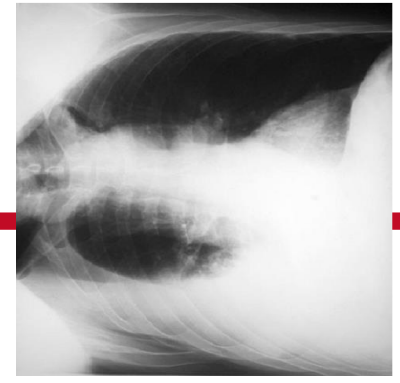
KPA7 ve ampiyem



- Bazı yüksek gelirli ülkelerde KPA7 aşısı sonrasında ampiyem insidansında artış bildirilmiştir – Bu durum, özellikle 3 ve 19A gibi KPA7'nin kapsamadığı pnömokok serotiplerine bağlanmıştır
- ABD ulusal hastane kayıtlarına göre 1996-2008 yılları arasında ampiyem insidansı 1.9 kat artmıştır
- Avustralya'da ise KPA7 sonrası dönemde (2005-2010) KPA7 öncesi döneme (1998-2004) göre 1.4 kat artış olmuştur
- İskoçya'da ise ampiyem insidansı 1981-1998 döneminde milyonda 6.5 iken 2005'te milyonda 66'ya artmıştır



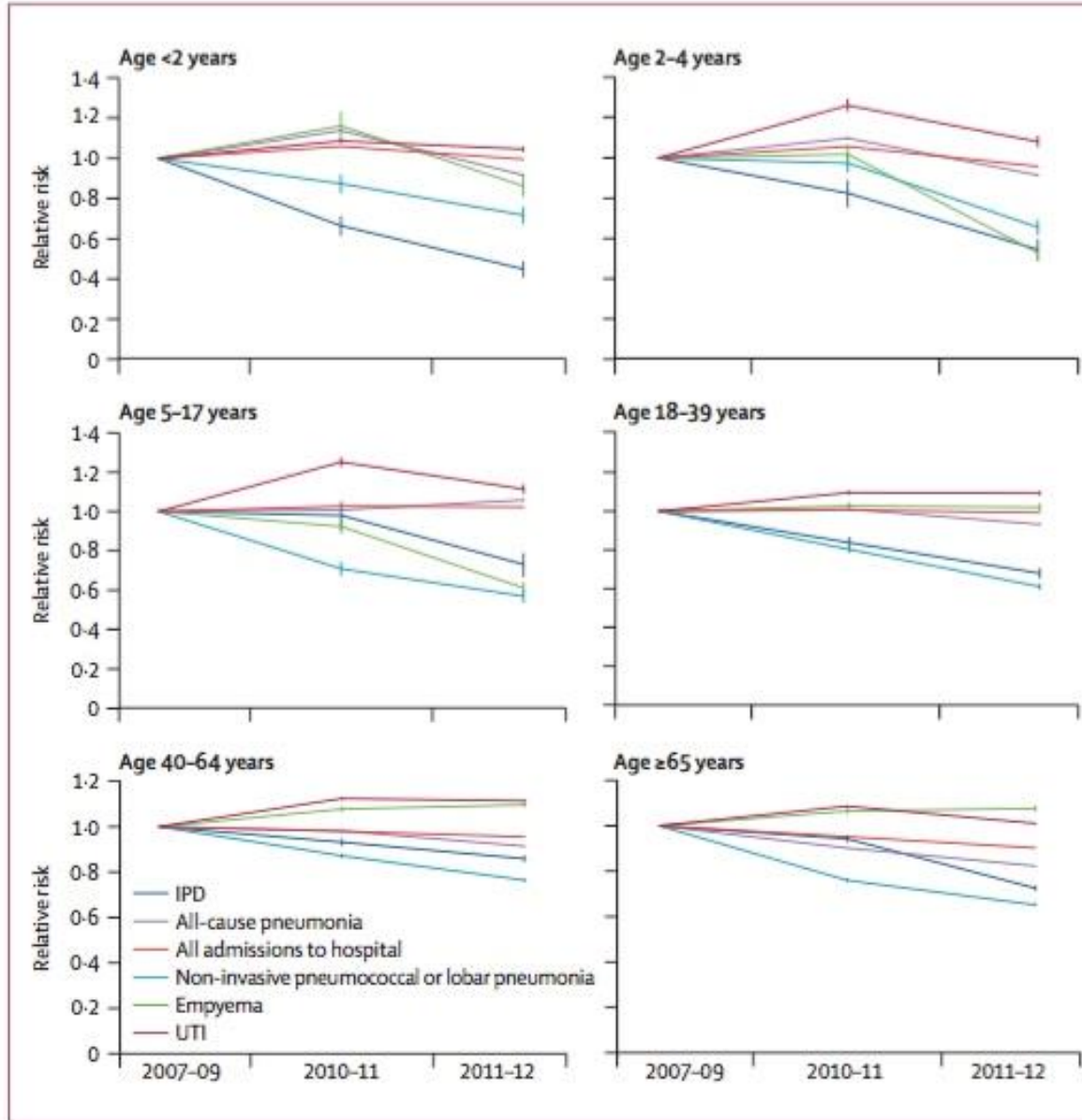
KPA13 ve ampiyem



- Bu durum; KPA13 aşısının çıkmasından sonra tersine çevrilmiştir
 - 6 ek pnömokok serotipi içeriyor:
1,3,5,7F,19A ve 6A
- ABD verilerine göre 5 yaş altı çocuklarda ampiyem %50 oranında azalmıştır
- Benzer şekilde, İngiltere ve İskoçya'dan gelen veriler de KPA13 aşılamasından sonra pediatrik ampiyemde önemli bir azalma göstermiştir



KPA7 ve KPA13



KPA13 ABD'de
2010'da KPA7
yerine kullanılmaya
başlanmıştır

Hastaneye yatan 5
yaşından küçük
çocukların bilgileri
kayıtlardan alınmıştır

KPA13 kullanımının
ilk 2 yılı
değerlendirilmiştir

2007-2009
arasında KPA7

2010-2012
arasında KPA13



Boğmaca aşısı



Boğmaca aşısı

- Bronkopnömoni boğmacanın yüksek ölüm oranına neden olan en sık rastlanan komplikasyonu
- DSÖ yılda yaklaşık 200000 çocuğun boğmaca nedeni ile kaybedileceğini öngörmekte
- İki tip boğmaca aşısı var: Tam hücreli aşı ve aselüler aşı
- Tam hücreli aşılar etkin, ucuz ancak aşı yerinde lokal şişlik, ağrı ve yüksek ateş gibi yan etkileri var



Boğmaca aşısı

- Boğmaca aşısı; boğmaca sıklığını ve mortalitesini %90'dan fazla oranda azaltmıştır
- Aşı etkinliği tam hücreli aşılar için %96, aselüler aşılar için %85 olarak bildirilmiştir
- Son yıllarda gelişmiş ülkelerde boğmaca yeniden artmaktadır





Boğmaca aşısı

- 1934-1943 yılları arasında, DTP aşısı öncesinde ABD'de;
 - Yılda ortalama 200752 boğmaca vakası
 - 4034 boğmaca ilişkili ölüm raporlanmış
- Aşı sonrası 1976'da raporlanan boğmaca vakası sayısı 1010

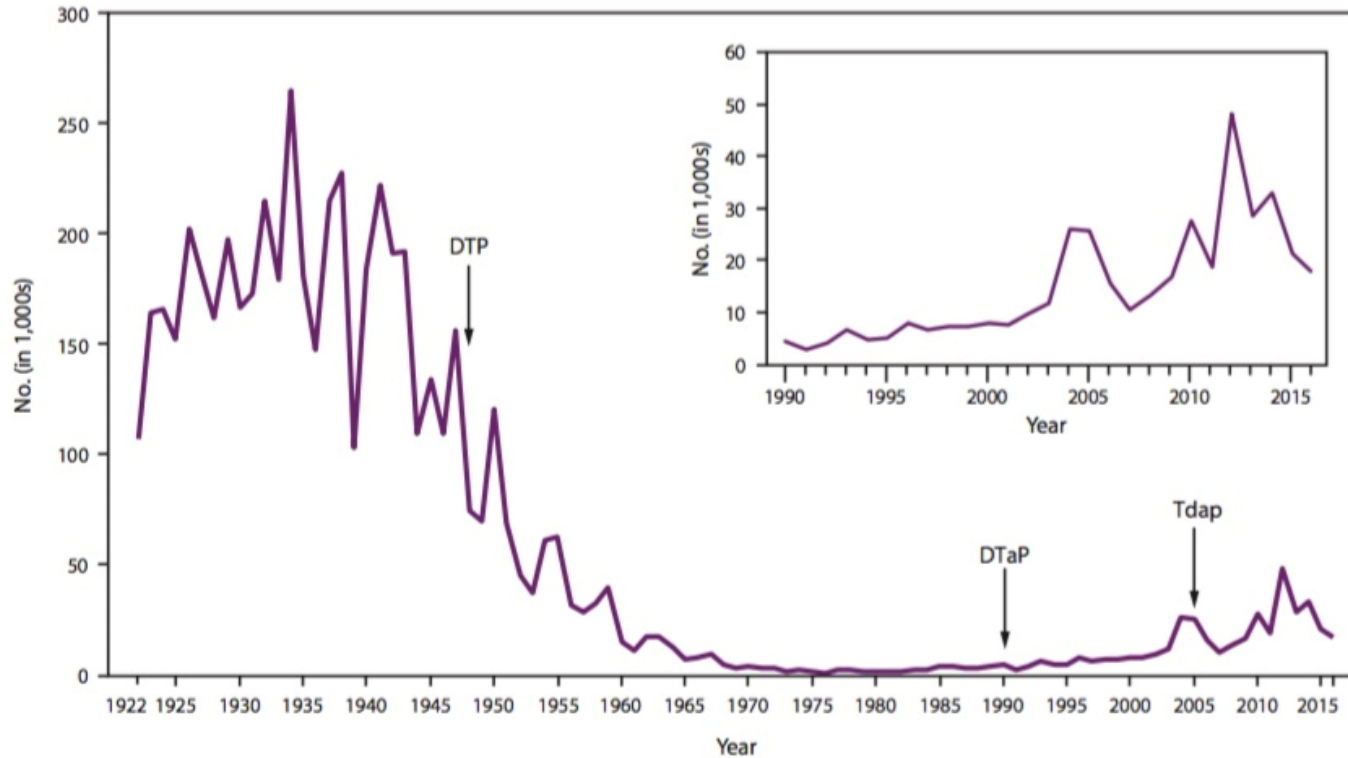




Boğmaca aşısı

- 1940'lı yıllardan 1990'lı yıllara kadar DTP aşısı uygulanırken 1997'den itibaren DTaP aşısı rutin kullanıma giriyor

FIGURE 1. Number of reported pertussis cases — United States, 1922–2016





Boğmaca aşısı

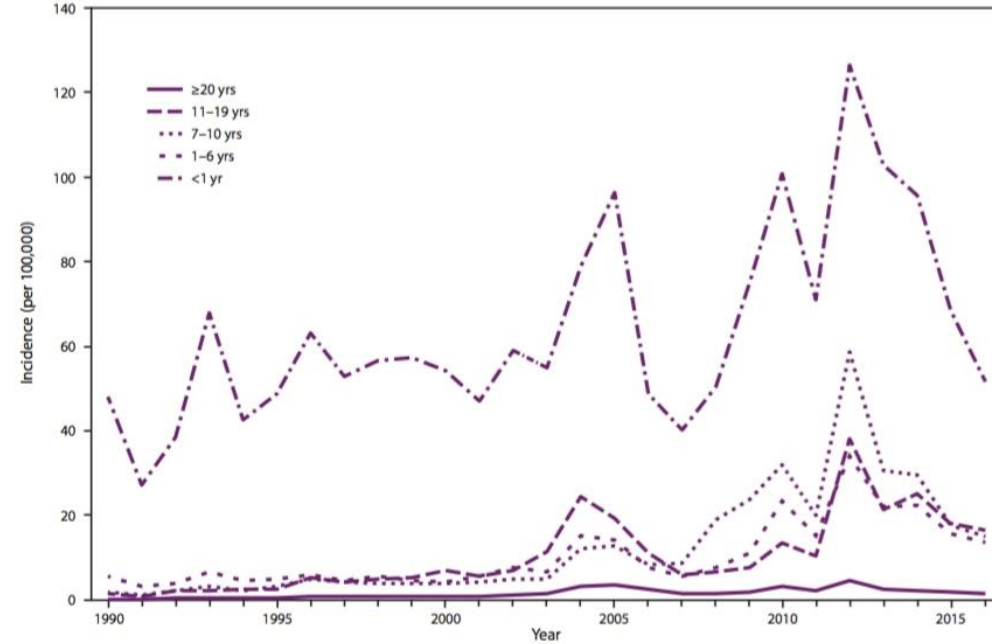
- 2000'li yıllardan sonra boğmaca vakası sayısında artış var
 - Tanı yöntemlerinde gelişme
 - Sağlık çalışanlarının ve toplumun boğmaca farkındalığının artması
 - Vakaların daha iyi raporlanması
 - 1990'lı yılların sonlarında tam hücreli aşıdan aselüler boğmaca aşısına geçilmesi – 7-10 yaş grubunda azalan bağışıklık nedeni ile boğmaca insidansında artış olması



Boğmaca aşısı

- Boğmaca ilişkili hastane yatışı ve ölümler en çok 2 aydan küçük bebeklerde görülür
- DTP'den DTaP'ye geçiş 1997'de olduktan sonra 2000'li yılların ortalarından itibaren boğmaca sıklığında artış en çok 7-10 yaş grubunda, 2012 yılında ise 13-14 yaş grubunda görülmüş – aselüler boğmaca aşısı ilişkili bağışıklığın azalması???

FIGURE 2. Annual incidence* of pertussis, by age group — United States, 1990–2016





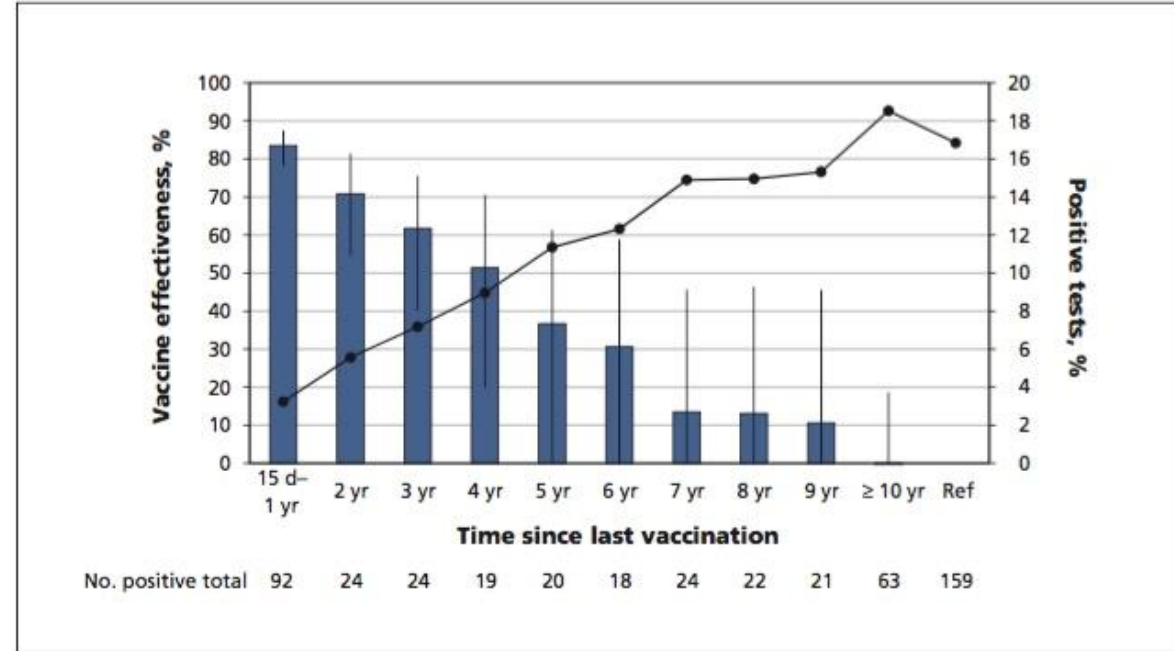
Boğmaca aşısı

- Aselüler boğmaca aşısının bağışıklığı daha kısa sürüyor
- Doğurganlık yaşındaki kadınların boğmaca antikor düzeyi azalmış oluyor
- Bebekler daha düşük düzeyde transplental geçmiş olan boğmaca IgG düzeyleri ile doğuyorlar, bu da onları primer aşılama süreci tamamlanana kadar boğmacaya yatkın hale getiriyor



Boğmaca aşısı

- Kanada'dan bir çalışma
- Son aşılamadan sonra geçen süre arttıkça aşının etkinliği azalıyor ve *Bordetella pertussis* için test pozitifliği (PCR) artıyor
- Son aşılamadan 7 yıl geçtikten sonra aşının etkinliği belirgin azalmış oluyor





Boğmaca aşısı

- DSÖ aselüler boğmaca aşısı kullanıldığında 6-8 haftalıktan itibaren başlanan ve 4-8 hafta ara ile tekrar edilen 3 doz aşı sonrası 2 yaşında booster, 6 yaşında tekrar booster öneriyor
- Koza stratejisi de önemli



le Roux DM, Zar HJ. Pediatr Radiol (2017) 47:1392–1398 .

World Health Organisation. Revised guidance on the choice of pertussis vaccines: July 2014.



Annenin gebelikte aşılması

- Annenin boğmacaya karşı aşılmasının bebekte enfeksiyonu önlemede etkin olduğu gösterilmiştir
- Tüm gebelere daha önceki aşı durumuna bakılmaksızın 27-36 haftalar arasında boğmaca aşısı (Tdap) yapılması doğacak bebeği koruması açısından önerilmektedir





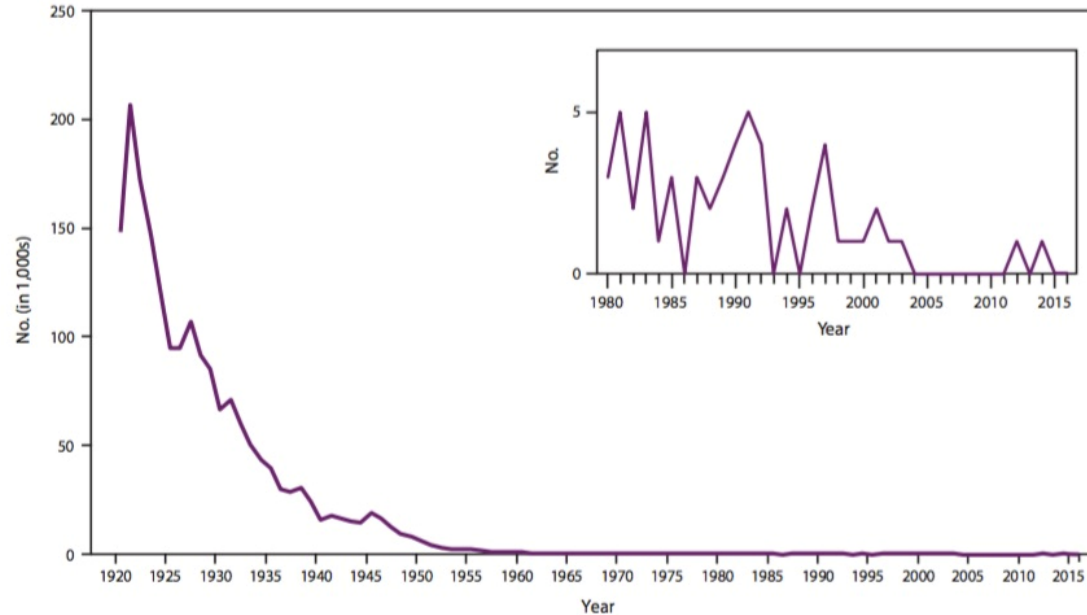
Difteri aşısı



Difteri aşısı

- Difteri toksini ile aşılama (DTaP, DT, Tdap, Td) difteri enfeksiyonunu önler
- 1940'lı yıllarda aşının kullanımı ile birlikte sayı belirgin olarak azalmış, 1996-2016 arasında ABD'de 13 vaka bildirilmiştir

FIGURE 4. Number of reported diphtheria cases — United States, 1920–2016





Difteri aşısı

- Bağışıklık; rapel dozlar yapılmazsa yaşla birlikte azalır
 - 6-11 yaş grubunda %91
 - 12-19 yaş grubunda %80
 - 60-69 yaş grubunda %30 bağışıklık
- DSÖ, difterinin endemik olmadığı ülkelerde ilk aşılama serisi tamamlandıktan sonra 10 yılda bir tekrarlayan dozların (Td) uygulanmasını öneriyor



Kızamık aşısı



Kızamık aşısı

- Kızamık aşısı 1960'lı yıllardan itibaren kullanımdadır
- Kızamık virüsü alt solunum yolu epitelini etkilediğinde ve akciğer içerisindeki lokal bağışıklığı ortadan kaldırdığında pnömoni görülebilir
- Pnömoni kızamıkta bir komplikasyon olarak da, sekonder enfeksiyon olarak da görülebilir
- Bakteriyel pnömoniye kızamıkta sık rastlanır
 - Toplum kaynaklı çalışmalarda çocukların %2-27'sinde,
 - Hastaneye yatırılan çocukların %16-77'sinde görülebilmektedir



Kızamık aşısı

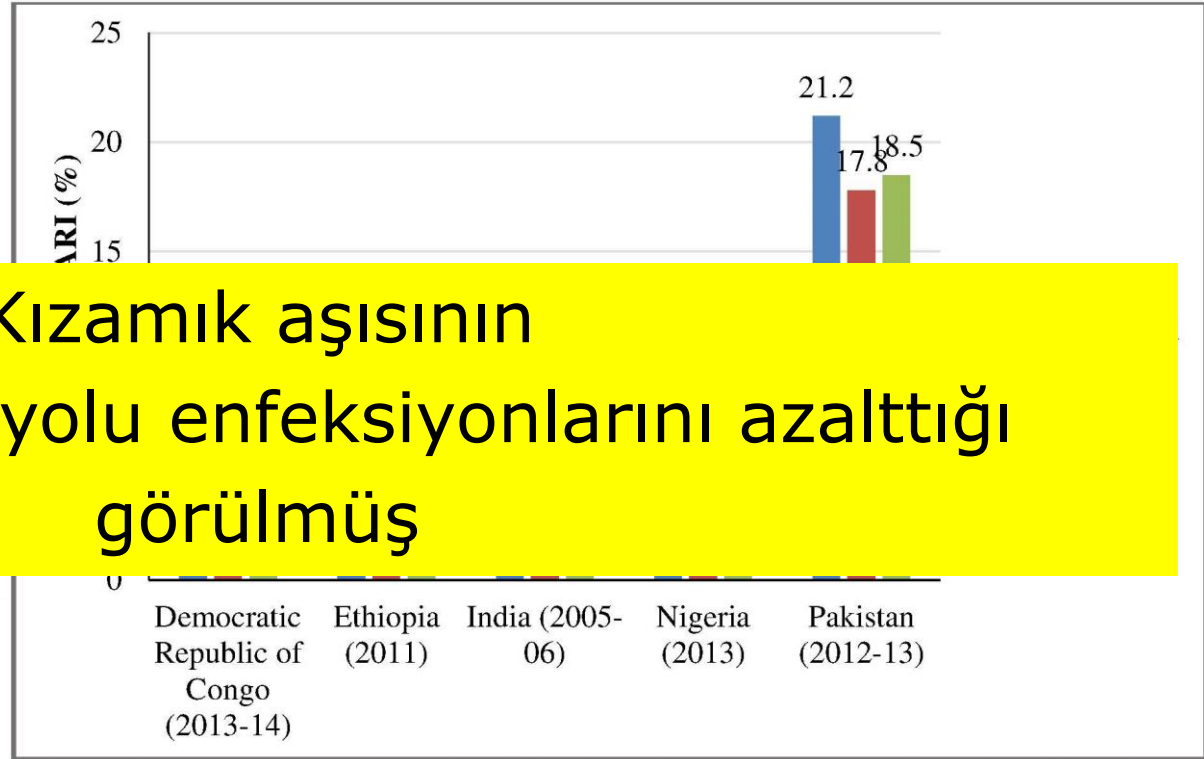
- Pnömoninin kızamıktan ölümlerin %56-86'sına katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir
- Kızamıkta en sık rastlanan pnömoni etkeni S pneumonia'dır
- DSÖ 2000-2013 yılları arasında kızamık aşısının 15 milyon ölümü engellediğini tahmin etmektedir





Kızamık aşısı

- Kızamık aşısının akut solunum yolu enfeksiyonu ve ishal üzerine etkisinin araştırılması amacıyla



Kızamık aşısının akut solunum yolu enfeksiyonlarını azalttığı görülmüş

pnomoni ve ishalden ölüm oranlarının yüksek olduğu ülkeler) yapılmış bir çalışma

- 12-59 ay arası çocuklar - %60'tan fazlası MMR ile aşılanmış



Kızamık aşısı

- İtalya'dan bir çalışma MMR aşısının kızamık

Canlı MMR aşısı

hem hedef enfeksiyonlar,

hem de solunum yolu enfeksiyonları için

hastane yatış oranlarında azalma ile

ilişkili bulunmuş

aşı uygulanmış

Table 1. Hospitalizations for measles and mumps, all infectious diseases and respiratory diseases for all MMR vaccine doses.

Vaccine	Measles N (%)	Mumps N (%)	Measles and Mumps N (%)	All infectious diseases N (%)	All respiratory diseases N (%)
No dose	9 (0.4)	1 (0.04)	10 (0.4)	262 (11.4)	424 (18.4)
1 dose	3 (0.06)	1 (0.01)	4 (0.1)	82 (1.5)	202 (3.7)
2 doses	0 (0)	0 (0)	0 (0)	70 (2.1)	183 (5.5)
Total	12 (0.1)	2 (0.01)	14 (0.1)	414 (3.8)	809 (7.4)
<i>p</i>	<0.001	<i>Ns</i>	<0.001	<0.001	<0.001



Sonuç olarak...



Sonuç olarak...

- Rutin aşılama programı içerisinde yer alan aşılar pnömoni insidansını ve şiddetini azaltır
- AOM ve sinüzit sıklığını da azaltır
- Pnömoniden ölümleri önlemenin en etkin yolu rutin aşılamadır
- Solunum yolu hastalıklarını azaltarak antibiyotik kullanımını azaltır - antibiyotik direnci gelişimini azaltır
- Çoklu patojenlerle ko-enfeksiyonlar, farklı serotiplerle enfeksiyonlar ve viral ilişkili hastalıklar görülebilmektedir



Dikkatiniz için teşekkürler...

