

TÜRKİYE
EKMUD

2006

TÜRKİYE ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ UZMANLIK DERNEĞİ

ERİŞKİN BAĞIŞIKLAMA REHBERİ 2019





**TÜRKİYE ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ UZMANLIK DERNEĞİ**
Erişkin Bağışıklama Çalışma Grubu

**ERİŞKİN BAĞIŞIKLAMA REHBERİ
2019**



**AİLE HEKİMLERİ
DERNEKLERİ
FEDERASYONU**



**HALK SAĞLIĞI
UZMANLARI
DERNEĞİ**



**TÜRK GERİATRİ
DERNEĞİ**



**TÜRK HEMATOLOJİ
DERNEĞİ**



**TÜRK İÇ
HASTALIKLARI
UZMANLIK DERNEĞİ**



TÜRK TORAKS DERNEĞİ



**TÜRKİYE AİLE
HEKİMLERİ
UZMANLIK DERNEĞİ**



**VİRAL HEPATİTLERLE
SAVAŞIM DERNEĞİ**

REHBERİN 2019 GÜNCELLENMESİNDE KATKIDA BULUNAN KURUMLAR VE TEMSİLCİLERİ

Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (Türkiye EKMUD)

Prof. Dr. İftihar KÖKSAL, *Koordinatör*

Prof. Dr. Serap GENÇER, *Sekreter*

Prof. Dr. Canan AĞALAR

Prof. Dr. Ediz TÜTÜNCÜ

Prof. Dr. Esragül AKINCI

Prof. Dr. Hande ARSLAN

Prof. Dr. Kenan HIZEL

Prof. Dr. Meltem TAŞBAKAN

Prof. Dr. Nazif ELALDI

Prof. Dr. Sedat KAYGUSUZ

Prof. Dr. Şükran KÖSE

Doç. Dr. Çiğdem KADER

Aile Hekimleri Dernekleri Federasyonu

Dr. Şenol ATAKAN

Dr. Özlem SEZEN

Halk Sağlığı Uzmanları Derneği

Prof. Dr. Caferi Tayyar ŞAŞMAZ

Prof. Dr. Nur AKSAKAL

Türk Geriatri Derneği

Dr. Meltem ŞENGELEN

Türk Hematoloji Derneği

Doç. Dr. Sinem CİVRİZ BOZDAĞ

Uzm. Dr. Güldane CENGİZ SEVAL

Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği

Prof. Dr. Mine DURUSU TANRIÖVER

Doç. Dr. Lale ÖZİŞİK

Türk Toraks Derneği

Prof. Dr. Abdullah SAYINER

Prof. Dr. Hüsnü PULLUKÇU

Türkiye Aile Hekimleri Uzmanlık Derneği

Prof. Dr. Hülya AKAN

Uzm. Dr. Nur Şehnaz HATİPOĞLU

Viral Hepatitle Savaşım Derneği

Doç. Dr. Selma TOSUN

REHBERİN 2016 GÜNCELLENMESİNDE KATKIDA BULUNAN KURUMLAR VE TEMSİLCİLERİ

Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (Türkiye EKMUD)

Prof. Dr. İftihar KÖKSAL, *Koordinatör*

Doç. Dr. Serap GENÇER, *Sekreter*

Prof. Dr. Esmagül AKINCI

Prof. Dr. Canan AĞALAR

Prof. Dr. Kenan HİZEL

Prof. Dr. Meltem TAŞBAKAN

Prof. Dr. Sedat KAYGUSUZ

Doç. Dr. Ediz TÜTÜNCÜ

Doç. Dr. Şükran KÖSE

Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

Dr. Bekir Mutlu GÜNGÖR

Dr. Mehmet ARSLAN

Halk Sağlığı Uzmanları Derneği

Prof. Dr. Caferi Tayyar ŞAŞMAZ

Türk Geriatri Derneği

Dr. Meltem ŞENGELEN

Türk Hematoloji Derneği

Doç. Dr. İrfan YAVAŞOĞLU

Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği

Prof. Dr. Mine DURUSU TANRIÖVER

Uzm. Dr. Lale ÖZİŞİK

Türk Toraks Derneği

Prof. Dr. Abdullah SAYINER

Prof. Dr. Hüsnü PULLUKÇU

Türkiye Aile Hekimleri Uzmanlık Derneği

Doç. Dr. Hülya AKAN

Uzm. Dr. Nur Şehnaz HATİPOĞLU

Viral Hepatitle Savaşım Derneği

Doç. Dr. Selma TOSUN

İLK 2009 REHBERİNİN HAZIRLANMASINDA KATKIDA BULUNAN KURUMLAR VE TEMSİLCİLERİ

Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (Türkiye EKMUD)

Prof. Dr. İftihar KÖKSAL, *Koordinatör*

Doç. Dr. Rahmet GÜNER, *Sekreter*

Doç. Dr. Esragül AKINCI

Uzm. Dr. Mustafa Aydın ÇEVİK

Prof. Dr. Canan AĞALAR, *Türkiye EKMUD Genel Sekreteri*

Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü

Dr. Mehmet Ali TORUNOĞLU

Dr. Ercan BAL

Uzm. Dr. Pervin ÖZELCİ

Uzm. Dr. Ayşegül ERDOĞAN

Uzm. Dr. Aslıhan COŞKUN

Dr. Canan YILMAZ

Geriatri Derneği

Doç. Dr. Dilek ASLAN

Halk Sağlığı Uzmanları Derneği

Yrd. Doç. Dr. Nur AKSAKAL

Türkiye Aile Hekimleri Uzmanlık Derneği

Yrd. Doç. Dr. Erkan Melih ŞAHİN

Türk Hematoloji Derneği

Prof. Dr. Rıdvan ALİ

Türk Toraks Derneği

Doç. Dr. Aykut ÇİLLİ

Viral Hepatitle Savaşım Derneği

Doç. Dr. Selma TOSUN

Çalışma Grubu Üyesi

Doç. Dr. Kenan HİZEL

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----------|
| TABLOLAR İNDEKSİ | xi |
| KISALTMALAR | xiii |
| ÖNSÖZ | xv |
| 2016 REHBERİNİN ÖNSÖZÜ | xvii |
| İLK REHBERİN ÖNSÖZÜ | xix |
| 1. GEREKÇE | 21 |
| 2. GENEL BİLGİLER VE GENEL ÖNERİLER | 25 |
| 2.1. Temel Kavramlar ve Tanımlar | 25 |
| 2.2. Bağışıklama Hedefleri ve Aşıların Ulusal Programlarda Yer Alma Süreçleri | 26 |
| 2.3. Aşılarla İlişkin Genel Bilgiler | 27 |
| 2.4. Aşı Tipleri | 29 |
| 2.5. Pasif Bağışıklama | 33 |
| 2.6. Lojistik ve Soğuk Zincir | 34 |
| 3. ERİŞKİN DÖNEMDE YAPILMASI ÖNERİLEN AŞILAR | 36 |
| 3.1. Difteri, Tetanoz, Boğmaca Aşıları | 36 |
| 3.2. Mevsimsel Grip (İnfluenza) Aşısı | 42 |
| 3.3. Pnömonokok Aşısı | 47 |
| 3.4. Hepatit A Aşısı | 50 |
| 3.5. Hepatit B Aşısı | 53 |
| 3.6. Suçiçeği (Varicella Zoster) Aşısı | 57 |
| 3.7. Herpes Zoster (Zona) Aşısı | 59 |
| 3.8. Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşıları | 60 |
| 3.9. Meningokok Aşısı | 62 |
| 3.10. Human Papilloma Virüs (HPV) Aşısı | 64 |
| 3.11. Haemophilus influenzae tip b (Hib) Aşısı | 65 |
| 3.12. Kuduz Aşısı | 66 |

| | |
|---|------------|
| 3.13. Polio Aşısı..... | 73 |
| 4. ÖZEL ERİŞKİN GRUPLARINDA AŞILAMA | 75 |
| 4.1. Hematolojik Hastalıklarda ve İmmün Sistemi Baskılanmış Hastalarda Aşılama..... | 75 |
| 4.2. Splenektomi Planlanan, Yapılan veya Asplenik Olgularda Aşılama | 83 |
| 4.3. Solid Organ Nakli Alıcılarında Aşılama | 83 |
| 4.4. Romatolojik Hastalıklarda Aşılama | 88 |
| 4.5. HIV ile Enfekte Hastalarda Aşılama..... | 97 |
| 4.6. Gebelikte Aşılama..... | 101 |
| 4.7. Yaşlılık Döneminde Aşılama..... | 103 |
| 4.8. Sağlık Çalışanlarında Aşılama..... | 104 |
| 4.9. Seyahat Aşılması..... | 108 |
| 5. TÜRKİYE’DE GÜNÜMÜZDE AŞI ÜRETİM ÇALIŞMALARI | 117 |
| 6. AŞI KARARSIZLIĞI | 119 |
| 7. AŞILAR HAKKINDA DOĞRU BİLİNEREN YANLIŞLAR | 123 |

TABLolar İNDEKSİ

| | |
|---|-----|
| Tablo 1. Doğurganlık çağı (15- 49 yaş) ve/veya gebe kadınlardaki tetanoz aşı takvimi..... | 39 |
| Tablo 2. Tetanoz şüpheli yaralanmalarda temas sonrası profilaksi | 40 |
| Tablo 3. Kullanımda olan ve FDA tarafından onaylamış grip aşıları | 44 |
| Tablo 4. Perkütan veya mukozal hepatit B virüsü teması sonrası profleksİ | 56 |
| Tablo 5. Sağlıklı bireylerde kuduz aşı takvimi..... | 71 |
| Tablo 6. Miyelom, lenfoma ve kronik lenfositer lösemi hastalarında önerilen aşılar | 76 |
| Tablo 7. İnaktİve aşılar (12.aydan önce aşılama başlanmasİ uygun İse) | 78 |
| Tablo 8. İnaktİve edİlmİş aşılar (12. aydan önce aşılama yapılmayacak İse)..... | 80 |
| Tablo 9. Canlı Aşılar (24.aydan önce başlanmayacak aşılar) | 82 |
| Tablo 10. Solid organ nakli alıcılarında aşılama önerİlerİ..... | 84 |
| Tablo 11. Hastalık modİfİye edİcİ antiromatİzmal İlaçlar..... | 90 |
| Tablo 12. Romatolojik hastalığı olan erİşkinlerde aşılama şeması | 92 |
| Tablo 13. Yüksek doz glukokortİkoid, metotreksat, leflunomid ve biyolojik ajanların canlı aşılardan önce kesİlmesİ ve tekrar başlanmasİ İçin güvenli olan dönem | 94 |
| Tablo 14. Gebelikte aşılama önerİlerİ | 101 |
| Tablo 15. Yaşlılık döneminde pnömokok aşısı uygulamaları. | 103 |
| Tablo 16. Perkütan veya mukozal HBV teması sonrası profilaksi..... | 106 |
| Tablo 17. Seyahat aşıları | 116 |
| Tablo 18. Aşı kararsızlığı örüntüsü..... | 121 |
| Tablo 19. Erişkinlerde yaş gruplarına göre 2019 aşı önerİlerİ ve dozları | 127 |
| Tablo 20. Erişkinlerde risk gruplarına göre 2019 aşı önerİlerİ | 129 |

KISALTMALAR

| | |
|----------|---|
| ABD: | Amerika Birleşik Devletleri |
| ACIP: | Advisory Committee on Immunization Practices (Amerika Aşı Uygulamaları Öneri Komitesi) |
| ART: | Antiretroviral tedavi |
| ASİE: | Aşı sonrası istenmeyen etki |
| BOS: | Beyin-omurilik sıvısı |
| CDC: | Center for Disease Control (Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi) |
| CIN: | Serviks intraepitelyal neoplazileri |
| CMV: | Sitomegalovirüs |
| DBT: | Difteri-boğmaca-tetanoz |
| DNA: | Deoksiribonükleik asid |
| DSÖ: | Dünya Sağlık Örgütü |
| FDA: | Food and Drug Administration (Amerika Gıda ve İlaç Dairesi) |
| GBP: | Genişletilmiş Bağışıklama Programı |
| GVHH: | Graft versus host hastalığı |
| HA: | Hemaglutinin |
| HBIG: | Hepatit B immünglobulin |
| HBV: | Hepatit B virüsü |
| HCV: | Hepatit C virüsü |
| HIV: | Human immunodeficiency virus |
| Hib: | <i>Haemophilus influenzae</i> tip b |
| HPV: | Human Papilloma virüs |
| IDSA: | Infectious Diseases Society of America (Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği) |
| IG: | İmmünglobulin |
| IM: | İntramusküler |
| IVIG: | İntravenöz immünglobulin |
| İPA/IPV: | İnaktif polio aşısı |
| KHN: | Kök hücre nakli |
| KKK: | Kızamık-kızamıkçık-kabakulak |
| MCV: | Meningokokal konjuge aşısı |
| MNT: | Maternal ve Neonatal Tetanoz |
| MPSV4: | Meningokokal polisakkarit aşısı |
| NA: | Nöraminidaz |
| OPA/OPV: | Oral polio aşısı |
| PCV13: | 13 valanlı pnömokokal konjuge aşısı |
| PFU: | Plak oluşturan ünite |
| PPSV23: | 23 valanlı pnömokokal polisakkarit aşısı |
| RSV: | Respiratuar sinsityal virüs |
| SC: | Subkütan |
| Td: | Tetanoz ve erişkin tip difteri toksoidi |
| Tdap: | Tetanoz-difteri-asellüler boğmaca |
| TIG: | Tetanoz immünglobulin |
| TNF: | Tümör nekroz faktörü |
| VIN: | Vulvar intraepitelyal neoplaziler |
| VZIG: | Varisella zoster immünglobulini |
| VZV: | Varicella Zoster virüsü |

ÖNSÖZ

Erişkin Bağışıklama Rehberinin üçüncü baskısından merhabalar. Önceki baskıların önsözlerinde de değindiğimiz üzere, bağışıklama enfeksiyon hastalıklarından korunmanın en etkili, güvenilir ve en kolay yollarından biridir. Günümüzde göçler, mülteciler, turizm başta olmak üzere değişen insan hareketleri, bağışıklamanın küresel ölçekte ele alınmasını gerekli kılmıştır. Bu durum bağışıklama stratejilerinin yeniden gözden geçirilmesine yol açmıştır..

Dünya Sağlık Örgütü'nün Genişletilmiş Bağışıklama Programı önerisi doğrultusunda birçok bulaşıcı hastalık eliminasyon noktasına gelmiştir. Çiçek hastalığının dünyadan eradike edilmesi aşılama sayesinde başarılmıştır. Çiçek hastalığında sağlanan bu başarıya rağmen hala aşılama bakışta birliktelik sağlanamamıştı ve her ülkenin aynı doğrultuda hareket etmediği de bir gerçektir. Ekonomik koşullar, yanlış sağlık politikaları, savaşlar bazı ülkelerde aşılama oranlarının oldukça düşük olmasına neden olmaktadır. Yine son yıllarda adete bir moda olan aşı kararsızlığı ve karşıtlığı birçok enfeksiyon hastalığının yeniden artmasına yol açmaktadır.

Bağışıklama çocuklarda olduğu kadar erişkinler için de enfeksiyon hastalıklarından korunmanın en kolay ve ekonomik yoludur. Ancak erişkinlerde bağışıklama oranlarının ve imkanların çocuklardaki kadar yeterli olmadığı bir gerçektir. Oysa dünyada yaşlı nüfus giderek artmaktadır. Belki erişkinler birçok enfeksiyon hastalığına çocuklar kadar duyarlı değildir ama erişkin hastalıkları çok daha ölümcül seyredebilmektedir. Çocukluk döneminde yapılan aşıların devamı olarak erişkinlerde yapılacak düzenli aşılama ve yanı sıra erişkin yaş gurubuna özgü aşılama ve mortalite ve morbidite bakımından önemli birçok hastalıklardan korunmak mümkün olabilecektir.

Yaşlanmanın yanı sıra son yüzyılda sanayileşmeyle birlikte ticaret, ulaşım ve iletişimin artmasıyla ülkeler ve kıtalar arasında iş ve turistik ziyaretler hızla artmıştır. Bu da enfeksiyon hastalıklarında sınırların ortadan kalkmasına daha kolay yayılmasına zemin hazırlamaktadır. Günümüzde sağlık alanındaki gelişmelere paralel olarak daha önce ölümcül seyreden hastalıklara sahip birçok hasta yaşam şansı kazanmıştır. Ancak bu kişilerin immün sistemlerindeki baskılanma, bazı enfeksiyonlar için yeni risk gruplarının gelişmesine ve bu kişilerin aşı ile korunma gereğini ortaya çıkarmıştır.

Toplumdaki bütün bu değişiklikler bağışıklamada erişkin popülasyonun ne kadar önemli bir hedef kitle olduğunu desteklemektedir.

Bütün bu nedenlerle erişkin ve yaşlılara da bağışıklama hizmetlerinin verilmesi gerekmektedir. Bu hizmetlerin verilebilmesi için yaşamın bütünlüğü ve yaşamın her döneminde sağlık hizmeti anlayışı ile sadece çocuklar için değil, yaşamın bütün dönemlerini içine alacak bir bağışıklama programına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu program 'Yaşam Boyu Bağışıklama Programı' olarak adlandırılabilir.

Erişkin bağışıklamanın başarıya ulaşmasında tüm disiplinlerin birlikte çalışması, benzer yaklaşımlar içerisinde olması önemlidir. Bunu sağlamanın ve tüm paydaşlara ulaşmanın en önemli yolu birlikte hazırlanmış bir yol gösterici, bir rehberdir. 2009 yılında ülkemizde bir ilki başararak, Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD) önderliğinde erişkinlere ait ilk bağışlama rehberi Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Türkiye Aile Hekimleri Uzmanlık Derneği, Türk Geriatri Derneği, Halk Sağlığı Uzmanları Derneği, Türk Hematoloji Derneği, Türk Toraks Derneği ve Viral Hepatitle Savaşım Derneğinin işbirliği ile hazırlanmıştı. 2016 yılında ikinci baskısı ile güncellenen ve Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneğinin de katkı verdiği rehberin 2019 yılında üçüncü güncellemesini sizlerle paylaşmanın mutluluğunu yaşıyoruz. Üçüncü baskıda birlikte çalıştığımız derneklere Aile Hekimleri Dernekleri Federasyonu da eklenmiş, böylece daha geniş bir kitleye ulaşma şansımız olmuştur. Rehberin farklı uzmanlık alanlarında kendilerini ilgilendiren hasta gruplarına yönelik olarak da kullanılıyor olması, erişkin bağışıklama rehberinin ne denli etkin olduğunu göstermektedir. Erişkin Bağışıklama Rehberi ülkemizde önemli bir eksikliği doldurarak sağlık çalışanlarına yol göstermeye devam etmektedir. Güncellenen yeni baskıda önceki rehberlerdeki konuların yanı sıra yeni başlıklara da yer verilmiştir.

Üçüncü baskının hazırlanmasında defalarca bir araya gelerek ve yoğun emek harcayarak birlikte çalıştığımız tüm derneklere ve dernek temsilcilerine teşekkür ederiz. Rehberin hazırlanmasında gerek ev sahipliği gerekse maddi manevi desteğini esirgemeyen Türkiye EKMUD Yönetim Kuruluna ve Başkanı Prof. Dr. Canan Ağalara da teşekkür ederiz.

Tıp camiasına ve meslektaşlarımıza yararlı olması dileği ile

Saygılarımızla...

Prof. Dr. İftihar KÖKSAL

Türkiye EKMUD Erişkin Bağışıklama Çalışma Grubu Başkanı

Mayıs 2019

2016 REHBERİNİN ÖNSÖZÜ

Erişkin Bağışıklama Rehberinin ikinci baskısından merhabalar. Birinci baskının önsözünde de değindiğimiz üzere, bağışıklama enfeksiyon hastalıklarından korunmanın önemli bir yoludur. Ülkemizde bağışıklama çalışmaları 1930'lu yıllarda başlamış olmasına rağmen bağışıklama çalışmaları uzun yıllar sadece çocuklara yönelik olarak uygulanmıştır. Son yıllarda başta risk grupları olmak üzere erişkin bağışıklamasına verilen önemde iyileşme olmasına rağmen maalesef erişkin ve yaşlılardaki aşılama programları, erişkin aşılama bilinci ve aşıya erişebilirlik oldukça düşük düzeydedir. Oysa çocuklarda başlanan aşılama şemalarının bir devamı olarak erişkinlerde yapılacak düzenli aşılama ve erişkin yaş gurubuna özgü aşılama ile mortalite ve morbidite bakımından önemli birçok hastalıklardan korunmak mümkün olabilecektir. Erişkin dönemde de tıpkı çocukluk döneminde olduğu gibi aşılar bireyleri hastalıklardan korur, ekonomik kazanımlar sağlar. Ancak bu başarıların sağlanabilmesi için plan, program, liderlik, uygulamada eşgüdüm ve süreklilik çok büyük önem taşımaktadır.

Ülkemizde yaşam süresinin uzaması yaşlı nüfusun artmasına neden olmuştur. Ayrıca tıptaki gelişmeler sayesinde daha önceleri mortal seyreden birçok hastalık günümüzde şifa ile sonuçlanmaktadır. Transplantasyonlar, medikal cihaz uygulamaları, kanserlerin tedavi edilebilir hastalıklar haline gelmesi erişkin aşılması için özel hasta gruplarının meydana gelmesine neden olmuştur. Toplumdaki bütün bu değişiklikler bağışıklamada erişkin popülasyonun ne kadar önemli bir hedef kitle olduğunu desteklemektedir. Ayrıca, günümüzde çeşitli nedenlerle dünyanın farklı yerlerine yapılan seyahatlerin ve göçlerin artış göstermesi seyahat aşılmasını gündeme getirmiştir.

Birçok ülke kendi toplumu için bağışıklama rehberi hazırlamaktadır. Ülkemizde ise erişkinlere ait bağışıklama rehberi ilk defa 2009 yılında Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD) önderliğinde Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Türkiye Aile Hekimleri Uzmanlık Derneği, Geriatri Derneği, Halk Sağlığı Uzmanları Derneği, Türk Hematoloji Derneği, Türk Toraks Derneği ve Viral Hepatitle Savaşım Derneğinin işbirliği ile hazırlanmıştır.

***“Erişkin Bağışıklama Rehberi”** ülkemizde bir ilk olmuş ve önemli bir eksikliği doldurarak sağlık çalışanlarına yol göstermiştir. Ancak, rehberin yayınlanmasından itibaren geçen süre içerisinde tıp alanındaki hızlı gelişmelerle birlikte “Erişkin Bağışıklama Rehberi”nin de güncellenme ihtiyacı ortaya çıkmış*

ve bu ihtiyaca cevap vermek üzere yeni bir çalışma başlatılmıştır. Yine Türkiye EKMUD önderliğinde daha büyük bir katılımıla, Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Halk Sağlığı Uzmanları Derneği, Türk Geriatri Derneği, Türk Hematoloji Derneği, Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği, Türk Toraks Derneği, Türkiye Aile Hekimleri Uzmanlık Derneği ve Viral Hepatitle Savaşım Derneği temsilcilerinin 2015 yılı başından itibaren birlikte çalışması ile 2016 yılında rehberin ikinci güncellemesi tamamlanmıştır. Bu güncel “Erişkin Bağışıklama Rehberi”nde yeni aşular ve yeni önerilere yer verilmesinin yanında özel grupların kapsamı genişletilerek önceki rehberde olmayan yeni bölümler eklenmiştir. Romatolojik Hastalıklar, HIV ile enfekte hastalar, Gebeler ve Sağlık Çalışanlarına yönelik yeni başlıklar bunlardan bazılarıdır.

“Yaşam Boyu Bağışıklama” hedefi ile ülkemizde erişkin bağışıklaması konusunda farkındalığı arttırmak ve sağlık çalışanlarına yol göstermek amacı ile hazırlanan bu rehberin 2016 güncellenmesinin hazırlanmasında yoğun emek harcayan başta Doç. Dr. Serap GENÇER olmak üzere tüm meslektaşlarıma ve onların şahsında rehberin hazırlanmasında katkı sağlayan tüm derneklere ve Türkiye Halk Sağlığı Kurumuna şahsım ve Yönetim Kurulumuz adına sonsuz teşekkürler.

Yararlı olması dileğiyle...

Prof. Dr. İftihar KÖKSAL

Koordinatör ve Türkiye EKMUD Yönetim Kurulu Başkanı

Mayıs 2016

İLK REHBERİN ÖNSÖZÜ

Enfeksiyon hastalıkları, önlenabilir hastalıklar olup, enfeksiyon hastalıklarından korunmanın bir yolu da bağışıklamadır. Yakın zamana kadar; ülkemizde, aşılama, çocukluk yaş gurubuna özel bir uygulama gibi algılanmış ve erişkin aşılama genel anlamda, bazı istisnai durumlar ve bireysel uygulamalar hariç ihmal edilmiştir. Oysa çocuklarda başlanan aşılama şemalarının bir devamı olarak erişkinlerde yapılacak düzenli aşılama ile erişkin yaş gurubuna has aşılama ile mortalite ve morbidite bakımından önemli birçok hastalıklardan korunmak mümkün olabilecektir. Ülkemizde yaşam sürecinin uzaması yaşlı nüfusun artmasına neden olmuştur. Tıbbi müdahalelerdeki gelişmeler, önceleri mortal seyreden birçok hastalığın şifa ile sonuçlanmasını sağlamaktadır. Transplantasyonlar, medikal cihaz uygulamaları, kanserlerin tedavi edilebilir hastalıklar halini alması, aşılama için özel bir gurubun meydana gelmesine neden olmuştur. Toplumdaki bütün bu değişiklikler bağışıklamada erişkin popülasyonun ne kadar önemli bir hedef kitle olduğunu desteklemektedir. Ayrıca, günümüzde çeşitli nedenlerle dünyanın farklı yerlerine yapılan seyahatlerin artış göstermesi seyahat aşılama gündeme getirmiştir.

Birçok ülke kendi toplumu için bağışıklama rehberi hazırlamaktadır. Ülkemizde ise erişkinlere ait bir bağışıklama rehberi mevcut değildir. 2007 yılında Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (Türkiye EKMUD) Yönetim Kurulu, bu eksikliğı gidermek amacıyla erişkin bağışıklama rehberi hazırlamayı öngörmüştür. Bu amaçla erişkin bağışıklama ile ilgili olabilecek derneklerle ve Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü ile iletişime geçilmiştir. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Türkiye Aile hekimleri Uzmanlık Derneği, Geriatri Derneği, Halk Sağlığı Uzmanları Derneği, Türk Hematoloji Derneği, Türk Toraks Derneği ve Viral Hepatitle Savaşım Derneği bu davete olumlu yanıt vererek birer temsilciyi görevlendirmiş ve rehberi hazırlamak üzere "Erişkin Bağışıklama Rehberi Çalışma Grubu" oluşturulmuştur. Grup üyeleri yaklaşık iki yıl boyunca büyük özveri ile çalışarak rehberin mevcut halini oluşturmuşlardır.

Bu rehberin amacı, ülkemizde erişkin bağışıklaması konusunda basılı kaynak eksikliğini gidermek ve sağlık çalışanlarına yol göstermektir.

Yararlı olması dileği ile...

Erişkin Bağışıklama Rehberi Çalışma Grubu Adına

Prof. Dr. İftihar KÖKSAL

Koordinatör

2009

1. GEREKÇE

Aşılama, bulaşıcı hastalıkları önlemede çevre sağlığı hizmetlerinden sonra, en etkili ve güvenli koruyucu sağlık hizmetidir. Aşılama hizmetleri yeni bir hizmet olmayıp, 1100'lü yıllarda Çin'de çiçek aşısının yapıldığı ve 18. yy'da da çiçek aşısının Osmanlı'dan Avrupa'ya geçtiği bilinmektedir. 19. ve 20. yüzyıl pek çok bulaşıcı hastalığa karşı yeni aşılardan üretildiği ve yaygın olarak kullanılmaya başlandığı bir dönem olmuştur. Bu süreç günümüzde de bütün hızıyla sürmektedir.

Tarihte ilk Uluslararası Sağlık Diploması 1851 yılında Avrupa ülkelerinin katılımıyla kolera, veba ve sarıhumma ile ilgili tartışmaların gerçekleştiği "Birinci Uluslararası Sağlık Konferansı"nda başlamıştır. Daha önceleri "bireysel" ya da bir başka ifadeyle "yerel" düzeylerde yürütülen çalışmalar, bir anlamda uluslararası sağlık çalışmaları yardımıyla "küresel" düzeye taşınabilmiştir.

Küresel düzeyde bağışıklama hizmetlerinin ilk başarısı çiçek hastalığının eradike edilmesidir. Dünya genelinde çiçek hastalığına karşı yapılan bağışıklama çalışmaları sonrasında son çiçek vakası 1977'de Somali'de görülmüştür ve çiçek hastalığı aşılama ile dünyadan eradike edilen ilk hastalık olmuştur. Bu süreç, insanlığı tehdit eden bulaşıcı hastalıklardan korunmada aşı ve bağışıklama hizmetlerini öne çıkarmıştır. Günümüzde bağışıklama hizmetleri ile çocuk felci hastalığı eradikasyon noktasına getirilebilmiş ve diğer aşı ile önlenilen hastalıkların kontrolünde de önemli bir yol alınmıştır. Küresel düzeyde Genişletilmiş Bağışıklama Programının (GBP) uygulanması ile her yıl 2.5 milyon 5 yaş altı çocuk ölümünün önlendiği rapor edilmektedir.

Ülkemizde bağışıklama çalışmalarının tarihçesine bakıldığında 1930'larda çiçek, 1937'de difteri-boğmaca, 1952'de BCG, 1963'de oral çocuk felci, 1968'de difteri-boğmaca-tetanoz ve 1970'de de kızamık aşılmasına başlandığı görülmektedir. Ancak bu döneme ait aşılama oranlarının yüksek olmadığı rapor edilmektedir. Günümüzde hem Dünya hem de Türkiye'de çocuklara yönelik aşılama programlarında giderek artan bir başarı söz konusudur. Özellikle 1974 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) GBP önerisiyle ülkelerde çocukluk çağı aşılama hizmetlerinde hem uygulanan antijen sayısında hem de aşılama kapsayıcılık hızlarında önemli bir artış sağlanabilmiştir. Örneğin, ülkemizde 1981 yılında GBP çerçevesinde altı hastalığa (BCG, Difteri, Boğmaca, Tetanoz, Çocuk felci ve Kızamık) karşı aşı yapılırken, bu sayı günümüzde 13'e çıkmıştır (BCG, Difteri, Boğmaca, Tetanoz, Çocuk felci, Hepatit B, Hepatit A, Pnömonokok, Hemophilus influenza tip b, Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, Suçiçeği). 1986 "Dünya Çocuklarının

Durumu Raporu”nda ülkemizde 1981-83 yılları arasında aşılama oranlarının BCG, DBT-3, Çocuk felci ve Kızamık için sırasıyla %47, %50, %61 ve %64 olduğu bildirilirken, 2000 yılı raporunda %73, %79, %79 ve %76, 2014 yılı raporunda ise %96, %97, %97 ve %98 olduğu bildirilmektedir. 2017 yılı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğünün Sağlık İstatistikleri 2017 Yılığında göre KKK aşısının %96, beşli karma-3 aşısının %96 aşılama oranları bildirilmektedir.

GBP çerçevesinde aşılama oranları yüksek olan ülkelerde aşı ile önlenbilir hastalıkların insidans ve mortalitesinde düşme sağlanarak bu hastalıklar eliminasyon noktasına getirilebilmiştir. Ülkemizde de 1981’de GBP’nin başlatılması ve 1985’de “Aşı Kampanyası” ile bağışıklama hizmetlerine hız verilerek aşı yapılan hastalıkların (Tüberküloz, Difteri, Boğmaca, Kızamık) insidansında ciddi düşüşler sağlanmış, ülkemizin de içinde bulunduğu DSÖ Avrupa Bölgesinde 1998 yılından itibaren vahşi çocuk felci eradike edilmiştir ve bu durum sürdürülmektedir. Bu konudaki programlar ve ilgili yazılı dokümanlar evrensel ve yerel düzeylerde güncel ve süreklilik içinde bireylerin kullanımına sunulmaktadır.

Çocukluk çağında GBP çerçevesinde hem dünyada hem de ülkemizde aşılama kapsayıcılık hızlarının artması aşı ile önlenbilir hastalıkların insidansında dramatik bir düşme sağlarken, bu hastalıkların epidemiyolojinde de değişmeye neden olmaktadır. Aşı ile önlenbilir hastalıkların hem göreceli olarak hem de gerçek vaka artışlarıyla ergenlerde ve erişkinlerde daha fazla görülmeye başlandığı rapor edilmektedir. Bunun başlıca nedeninin aşılarla elde edilen bağışıklığın zamanla azalması, ergen ve erişkinlerde önerilen rapel aşı dozlarının yapılmaması, çocukluk döneminde aşıları eksik kalan ya da hiç aşılanmayan kişilerin varlığı ile açıklanmaktadır. Bu durum ergen, erişkin ve yaşlıları aşı ile önlenbilir hastalıklar açısından riskli bir grup haline getirmektedir.

Yaşlanma bireyde fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden gerilemeye neden olan doğal bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Yaşlanma ile beraber bulaşıcı olmayan hastalık vaka ve ölüm oranlarında artış olurken, diğer yandan gerek yaşlanmaya bağlı gerekse kronik hastalıklara bağlı olarak bağışıklık sisteminin zayıflamasıyla bulaşıcı hastalıklara karşı duyarlılık da artmaktadır. Bu durum yaşlılarda aşı ile önlenilen hastalıkların artmasına ve yaşlıların aşılama için önemli bir hedef nüfus haline gelmesine neden olmaktadır.

Erişkinlik dönemi insanın en sağlıklı olduğu yaşam dönemi olarak kabul edilmektedir. Bu yaş grubunda diğer yaş gruplarına kıyasla bulaşıcı hastalıklar daha seyrek görülmektedir. Bununla beraber, çocukluk döneminde yapılan bazı aşıların koruyuculuklarının ömür boyu sürmemesi (örn. tetanoz, difteri, boğmaca), çocukluk döneminde aşılanamayan kişilerin aşı ile önlenilen hastalıklara karşı duyarlı olması, çalışma ve sosyal yaşam

ortamlarında aşı ile önlenabilir hastalıklarla karşı karşıya kalınması gibi nedenlerle erişkinlik döneminde de bağışıklama hizmetlerinin devam etmesi gerekmektedir. Nitekim ülkemizde 18 yaş üzeri erişkin ve yaşlılarda yapılan bir çalışmada, çalışmaya katılanların %65'inde difteri, %69'unda tetanoz, %90'ında boğmacaya karşı duyarlı olduğu ve çalışmaya katılanların %78'inin tetanoz, %90'ının boğmaca ve %96'sının da difteri aşısına ihtiyacı olduğu rapor edilmektedir.

Son yüzyılda sanayileşmeyle beraber ticaret, ulaşım ve iletişimin artmasıyla ülkeler ve kıtalar arasında iş ve turistik ziyaretler hızla artmıştır. Buna paralel olarak küresel boyutta çevresel bozulma, şiddet, ekonomik baskılar, insan hakları ihlalleri ülke içinde ve ülkeler arasında zorunlu göçlere neden olmaktadır. Günümüzde 214 milyon insanın başka bir ülkede göçmen olarak yaşadığı bilinmekte, bu rakamın 2050'de 405 milyona çıkması beklenmektedir. Bu durum bulaşıcı hastalıkların bir bölgeden başka bir bölgeye taşınmasına neden olurken, diğer yandan da göç edilen yerlerde hem o bölgede yaşayan insanlar hem de göçmenler için bulaşıcı hastalıkların artmasına da zemin hazırlamaktadır. Bu nedenlerle istemli ya da istemsiz olarak göçe maruz kalan kişilerin aşılınması, önemli bir sağlık hizmet ihtiyacı olarak ortaya çıkmaktadır.

Geçmişten bugüne bağışıklama pratiği bize aşılardan beklenen gerçek yararın gözlenebilmesi için, hedef popülasyonda yüksek kapsayıcılık hızlarına ulaşılması gerektiğini göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde bile erişkin ve yaşlılara yapılması önerilen aşılar da kapsayıcılık hızının düşük olduğu bildirilmektedir. Bağışıklama kapsayıcılığının düşük olması enfeksiyon etkeninin popülasyonda dolaşmaya devam etmesine ve duyarlı kişilerde enfeksiyona neden olmaktadır. Bu durum erişkin ve yaşlılarda da aşı ile önlenabilir hastalıklardan korunmak için aşılama kapsayıcılık hızının artırılmasını gerektirmektedir. Buna karşın erişkin ve yaşlıların bağışıklanmasına bakıldığı zaman, bu gruplara aşıların ağırlıklı olarak riskli grupların aşılınması şeklinde yapıldığı görülmektedir. Sadece riskli grupların aşılınmasıyla toplumsal düzeyde bir bağışıklığa ulaşılmayacağından, erişkin ve yaşlıların aşı ile önlenabilir hastalıklara karşı duyarlılıkları devam edecektir. Bu nedenle **Yaşam Boyu Bağışıklama** anlayışıyla bağışıklama programlarının tüm yaşamı kapsaması, finansmanının kamu kaynaklarından sağlanması ve bu hizmetin ağırlıklı olarak birinci basamak sağlık kurumları tarafından verilecek şekilde planlanması gerekmektedir. Bununla beraber tüm yaş gruplarında yapılan aşılar için tüm sağlık kurumlarının aşı kayıtlarının birleştirildiği ortak bir veri tabanı oluşturulması aşılama hızlarının izlenmesi ve kaçırılan fırsatların yakalanması açısından yarar sağlayacaktır.

Kaynaklar:

1. *Bulaşıcı Hastalıklar. Muzaffer Eskiocak, Nur Baran Aksakal, Işıl Maral, C. Tayyar Şaşmaz. Türkiye Sağlık Raporu 2014. Başeditörler: Melikşah Ertem, Gamze Çan, HASUDER 2014.*
2. *Epidemiology&Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book 4th Edition 1997.*
3. *Mine Durusu Tanriover, Canan Soyler, Sibel Ascioğlu, Mustafa Cankurtaran, Serhat Unal. Low seroprevalance of diphtheria, tetanus and pertussis in ambulatory adult patients: the need for lifelong vaccination. European Journal of Internal Medicine 25 (2014) 528–532*
4. *Bilir N, Paksoy Erbaydar N. Yaşlılık Sorunları ve Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Kontrolü. Halk Sağlığı Temel Bilgiler. Editörler: Güler Ç, Akın L. Hacettepe Üniversitesi Yayınları 2012.*
5. *Armbrecht HJ. A Biyological Perspective of Ageing. Pathy's Principles and Practice of Geriatric Medicine (5th Edition). Editors: Sinclair, Alan A, Pathy, John, Morley, John E. Wiley-Blackwell, March 2012 (syfa:13-22)*
6. *Atlas of Global Development, A visual guide to the world's greatest challenges, Fourth Edition, The World Bank, 2013.*
7. *Bağışıklama ve Kemoproflaksi. Toplum Hekimliği (Halk Sağlığı) Dersleri. Prof.Dr. Rahmi Dirican.Hatipoğlu Yayınları Ankara 1990.*
8. *Elif N. Özmert. Dünya'da ve Türkiye'de aşılama takvimindeki gelişmeler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 168-175.*
9. *Vaccines for Adults and Selected Children. The Vaccine Handbook, A Practical Guide for Clinicians. Gray S. Marshall. Lippincott Williams&Wilkins, 2004 USA.*
10. *Bonanni P, Sacco C, Donato R, Capel R. Lifelong vaccination as a key disease-prevention strategy. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 5): 32–36.*
11. *WHO, UNICEF, World Bank. State of the world's vaccines and immunization, 3rd ed. Geneva, World Health Organization, 2009.*
12. *Langa PO, Govind S, Michela JP, Aspinall R, Mitchell WA. Immunosenescence: Implications for vaccination programmes in adults. Maturitas (2011), doi:10.1016/j.maturitas.2011.01.011*

2. GENEL BİLGİLER VE GENEL ÖNERİLER

Bu rehberde yer alan genel bilgiler birkaç alt başlık halinde sunulurak aşılama ve bağışıklama ile ilgili temel kavramlar açıklanmış, aşuların ulusal programda yer alma süreçleri incelenmiş ve aşularla ilgili bazı teknik bilgiler üzerinde durulmuştur.

2.1. Temel Kavramlar ve Tanımlar

Aşı: Organizmaya uygun yolla verildiğinde bağışıklık yanıtı oluşturarak canlının enfeksiyon hastalıklarından korunmasını sağlayan maddelere verilen isimdir. Aşular, virulansı azaltılmış ya da öldürülmüş mikroorganizmaların doğrudan kendisinden ya da belli bölümlerinden hazırlanan süspansiyonlar olup bağışıklık sistemini uyarmak amacı ile aşılama ile çeşitli yollardan (kas içi, cilt altı, ağız, vb.) uygulanmaktadır.

Bağışıklama: Bireyin bağışıklık sistemini yapay yollarla uyararak enfeksiyon hastalıklarına karşı korunmasını sağlama işlemidir. Bağışıklama; aşılamayla **aktif**, immünglobulinle **pasif** şekilde sağlanır.

Eliminasyon: Planlı çabalar sonucunda, belirli bir hastalığın belirlenmiş bir coğrafi alanda yeni vaka görülme sıklığının (insidans) sıfır düzeyine indirilmesidir.

Eradikasyon: Hastalığın etkeni ile birlikte yeryüzünden yok edilmesidir.

Endemi (yaygın): Bir enfeksiyon etkeninin veya hastalığın belirli bir coğrafyada ya da toplulukta sürekli görülmesi durumudur.

Epidemi (salgın): Bir hastalığın ya da sağlıkla ilgili olayın belli bir bölgede beklenenden daha fazla görülmesidir.

Pandemi: Salgının birden çok ülkeye veya kıtaya yayılmasıdır.

Serokonversiyon hızı: Etkene yönelik spesifik antikorları oluşturarak aşıya yanıt veren kişilerin yüzdesidir.

Seroproteksiyon hızı: Aşı uygulandıktan sonra koruma sağlamak için yeterli düzeyde antikor üreten kişilerin yüzdesidir.

Soğuk zincir: Bir aşının üretiminden kişiye uygulanana kadar geçen sürede ışık, ısı ve donmaktan korunarak saklanması ve taşınmasında görev alan insan ve malzemelerden oluşan sistemdir.

2.2. Bağışıklama Hedefleri ve Aşıların Ulusal Programlarda Yer Alma Süreçleri

Aşılama konusunda küresel yaklaşımların bütünselliğini sağlayabilmenin bir yolu da programların ulusal düzeyde uygulanabilirliğinin sağlanmasıdır. Bu kapsamda öncelikle küresel yaklaşımların bilinmesi gereklidir. Küresel düzeyde başarıyı yakalayabilmek için DSÖ tarafından yayımlanan 2011-2020 Küresel Aşı Eylem Planında hedefler beş amaç etrafında yer almaktadır:

Amaç 1. Çocuk felcinden arındırılmış bir dünya

Amaç 2. Küresel ve bölgesel eliminasyon hedeflerinin karşılanması

Amaç 3. Her bölge, ülke ve toplumda aşı kapsayıcılık hedeflerinin karşılanması

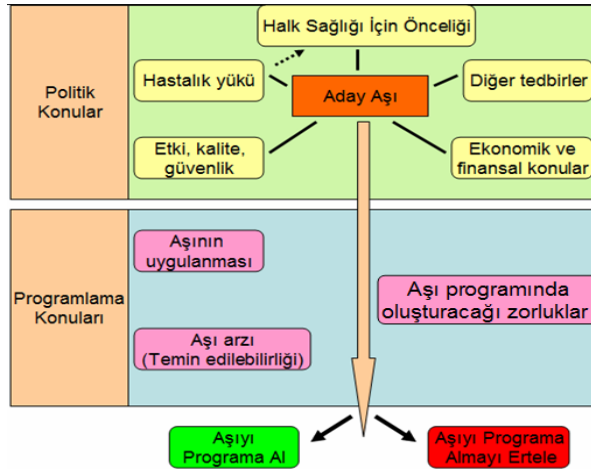
Amaç 4. Yeni ve gelişmiş aşı ve teknolojileri geliştirmek ve sunmak

Amaç 5. Çocuk ölümlerinin düşürülmesi için Binyıl Kalkınma Hedeflerinde Amaç 4 hedefinin aşılması

Bir bulaşıcı hastalığa karşı etkili bir aşının var olması o aşının ulusal aşı şemasına alınma kararı için gerekli olmakla birlikte yeterli değildir. Bu kararın verilebilmesi için etkili bir aşının varlığı yanında o hastalığın öncelikli bir sorun olup olmadığının belirlenmesi, aşı uygulama alt yapısı, lojistik ve sürdürülebilirliğinin sağlanması gerekmektedir. Bu konuda DSÖ'nün yeni bir aşının ulusal aşı şemasına alınması için önerileri aşağıda ve Şekil 1'de görülmektedir.

1. Bir aşının programa alınma kararı:
 - a. Politik konular
 - i. Halk sağlığı açısından önceliği
 - ii. Hastalık yükü (insidans, prevelans, hospitalizasyon, sakatlık, mortalite)
 - iii. Aşının etkinliği, kalitesi ve güvenliği
 - iv. Diğer müdahaleler (diğer aşı ve uygulamalar ile karşılaştırma)
 - v. Ekonomik ve finansal konular (Maliyet etkinlik, mali sürdürülebilirlik)
 - b. Aşı programına ilişkin konular
 - i. Aşının sunumu (monovalan, kombine, tek dozlu, çok dozlu, sulu, sulandırılan, ...)
 - ii. Tedarik edilme şekli
 - iii. Aşı programında oluşturacağı zorluklar
 - c. Aşının programa alınıp alınmayacağına karar verilmesi
2. Kararı uygulama
 - a. İleriye dönük aşılama planının güncellenmesi

- b. Aşının formülasyonu ve sunumu
 - c. Aşının ülke geneline adım adım uygulanması
 - d. Aşı ve güvenli enjeksiyon materyallerinin temini
 - e. Bağışıklama stratejisi (aşılama programı, catch-up bağışıklama ...)
 - f. Soğuk zincir hazırlığı ve aşılardan yönetimi
 - g. Bağışıklama güvenliği (güvenli enjeksiyon araçları ve atık yönetimi, ASİE)
 - h. Personel eğitim ve denetimi
 - i. Savunuculuk, toplumu hazırlama, iletişim
 - j. Destekleyici denetim
 - k. Bilgilendirme sistemi (Takip eden aşılardan hakkında bilgilendirme, kayıt vb)
3. Uygulamanın izlenmesi
 - a. Aşılama oranlarının izlemi
 - b. Hastalık ve ASİE izlemi
 - c. Aşının etkisi ile ilgili spesifik çalışmalar
 - d. 6-24 ay sonra genel uygulamanın değerlendirilmesi



Şekil 1. Bir aşının ulusal aşı şemasına alınma süreci.

2.3. Aşılarla İlişkin Genel Bilgiler

Aşı içeriğinde, aşının üretildiği ortama ilişkin maddeler (yumurta antijenleri, serum proteinleri, hücre kültürü artıkları gibi), bakteri üremesini engellemek ve antijenin stabilitesini korumak için kullanılan koruyucu, stabilizatör antibiyotikler ve adjuvanlar (alüminyum hidroksit, alüminyum fosfat) bulunur. Alüminyum tuzları aşı içeriğinde çok uzun süredir

kullanılmaktadır ve immün cevabı kuvvetlendiren maddelerdir. DSÖ aşılardaki antijenin en azından %80'inin alüminyum ile adsorbe edilmiş olmasını gerekli kılmıştır. Tiyomersal, neomisin, yumurta proteini gibi maddelere karşı allerjik reaksiyonlar gelişebilir. Tiyomersal (sodyum etil-civa tiyosalisilat), organik bir civa bileşiğidir. Tek kullanımlık aşılarda tiyomersal eklenmesi gerekli değildir. Aşıların içerisindeki bu miktar civa toksisitesi yapabilecek düzeyde değildir.

Aşıya yanıt T ve B hücrelerinin ortak çalışması sonucudur. Genelde aşılardan 7-10 gün sonra yanıt gelişmeye başlar. Antijenin kimyasal ve fiziksel yapısının yanı sıra, aşıların saklanması, transfer koşulları, konağın genetik faktörleri, beslenme, yaş, cinsiyet, stres, fiziksel durum (obesite, malnütrisyon), immün yetmezlik (doğal veya kazanılmış) ve enfeksiyon gibi bir çok faktör aşıya yanıtı etkiler.

Aşıların uygulanma bölgesi ve aşılar arasında uyulması gereken süreler aşıların doğru kullanımında önemli olan konulardır. Antikor içeren kan ürünlerinin kullanımı ile canlı aşıların uygulanması arasında geçmesi gereken süre ve aynı aşının dozları arasında bırakılması gereken süreler değişebilmektedir.

2.3.1. Antikor-aşı etkileşimleri

Genel olarak inaktive aşılar antikorlardan etkilenmez, canlı aşılar ise etkilenebilir. Dolaşan antikorlar, bir aşı antijenine karşı oluşacak immün yanıtı azaltabilir, hatta tamamen engelleyebilir. Bu durum, dolaşan antikorların düzeyi ve aşının türü ile doğrudan ilişkilidir. İnaktive aşılar antikorlardan etkilenmediklerinden immünglobulinlerden önce, sonra ya da eş zamanlı olarak uygulanabilir. Bu nedenle kuduz, Hepatit B ve tetanoz gibi hastalıkların temas sonrası profilaksisinde immünglobulin ve aşı eş zamanlı uygulanmaktadır. Canlı aşı ile immünglobulin yakın zamanlı uygulanacaksa, ikisi arasında yeterli sürenin bırakılması önerilir. Eğer canlı aşı önce uygulanmışsa immünglobulin için en az iki hafta (örn. bir inkübasyon periyodu) beklenmelidir. Eğer bu süreye uyulmadıysa aşılanan kişide bağışıklık durumu test edilmeli ya da aşı dozu tekrarlanmalıdır. İmmünglobulin canlı aşıdan önce uygulanmışsa, aşı yapılmadan önce antikorların yıkımı için yeterli süre beklenmelidir. Bu süre, immünglobulindeki antikor düzeyine bağlıdır.

Yakın zamanda kan ürünü alınmış olması kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) ve suçiçeği aşıları için önemlidir. Bu aşılar kan ürününden 14 gün önce uygulanmalı ya da antikor yıkımı sonrasında (ortalama 6 ay) ertelenmelidir. Bu süreler uyulanamış ve daha yakın aralıklı uygulanmışsa aşı sonrası

bağışıklık durumunun serolojik olarak test edilmesi ve gerekli durumlarda aşının yeniden yapılması uygundur.

Oral tifo ve sarıhumma aşıları canlı aşı olmakla birlikte, immünglobulin ya da diğer kan ürünlerinden etkilenmediklerinden eşzamanlı ya da herhangi bir aralıkla uygulanabilirler.

2.3.2. Aşıların eş zamanlı uygulanması

Bu konuda genel kural, her türlü aşının aynı anda uygulanabileceğidir. Kullanımda olan canlı ve inaktive aşıların aynı anda uygulanması antikor cevabını azaltmaz ve yan etki hızlarını etkilemez.

2.3.3. Aşıların farklı zamanlarda uygulanması

Enjekte edilerek uygulanan canlı aşılar aynı anda uygulanmamışsa aralarında en az 4 hafta süre bırakılmalıdır. Bu önlem, önce uygulanan aşının sonrakinin etkinliğini azaltmaması için gereklidir. Eğer bu süreye uyulmamış ve ikinci aşı dört haftadan daha önce uygulanmışsa, ikinci aşı dört hafta sonra yeniden uygulanmalı ya da immün yanıt serolojik olarak kontrol edilmelidir. Bu duruma tek istisna; monovalan kızamık aşısı sonrası dört haftadan daha kısa sürede uygulanan sarıhumma aşısıdır.

Oral yolla uygulanan canlı aşılar (oral polio aşısı [OPA] ve tifo) hem birbirlerinin hem de enjekte edilen canlı aşıların etkinliğini azaltmazlar. Birbirlerinden önce ya da sonra herhangi bir zaman uygulanabilirler.

Diğer tüm iki inaktive aşı kombinasyonu ya da canlı (enjekte edilen ya da oral) ve inaktive aşılar birbirlerinden önce ya da sonra herhangi bir zaman uygulanabilir.

2.3.4. Aşılamaya kalınan yerden devam edilmesi

Bir kişiye daha önce aşı yapılmışsa, bu aşıların yapıldığına dair bir kayıt olması şartıyla, aradan geçen süreye bakılmaksızın aşılamaya kalınan yerden devam edilir.

2.4. Aşı Tipleri

Dünyada ve Türkiye’de halen kullanılmakta olan temel aşı tipleri, **viral aşılar** (attenué canlı viral aşılar, inaktive-ölü aşılar, subunit aşılar) ve **bakteriyel aşılar** (tam hücreli aşılar, toksoid aşılar, subunit aşılar, polisakkarid aşılar)dır. Farklı aşı tiplerinin birbirleriyle kombine formları da vardır.

2.4.1. Viral aşılar

2.4.1.1. Attenüe (zayıflatılmış) canlı viral aşılar: Attenüasyon patojen virüsün anormal kültür koşullarında uzun süre üretilmesi ve seri halinde 50 ya da daha fazla sayıda pasajdan geçirilmesi ile sağlanır. Attenüe canlı viral aşılarda, virülansı zayıflatıldığı için hastalığa yol açmadan bağışık yanıt başlatabilen virüs suşları bulunur. Günümüzde aşı üretmek için kullanılan virüs suşlarının çoğu (örn. Schwarz kızamık virüsü suşu, poliovirüslerinin Salk suşları ve varisella virüsünün Oka suşu) ilk olarak 1960'lerde ve 70'lerde attenüe edilmiş suşlardır. Bu suşlar o tarihten beri soğuk ortamda saklanmaktadır.

Zayıflatılmış canlı aşının önemli bir avantajı, aşılanan kişide çoğalarak doğal enfeksiyonu taklit etmesi ve büyük miktarda antijenik uyarı yaratmasıdır. Bağışıklık sistemini eksiksiz biçimde uyarıp güçlü bir bağışıklık belleğine yol açtığından uzun süren ve kimi zaman da yaşam boyu devam edebilen bağışıklık elde etmek için sıklıkla tek doz aşılama yeterlidir.

Bu aşuların canlı kalabilmeleri için +2 ile +8°C arasındaki ısı ortamında saklanmaları ve taşınmaları gerekir. Kısa bir süre için bile olsa ısıya maruz kaldıklarında etkisizleşebilirler. Ayrıca canlı aşıda kullanılan virüsün bir miktar patojeniteye sahip olabilmesi ya da virülan bir forma dönüşüp hastalığa yol açabilmesi de teorik açıdan olasıdır. Bu durum özellikle bağışıklığı baskılanmış kişilerde risk oluşturabilir. Bu yüzden bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde ve gebelerde canlı aşı uygulaması kontraendikedir.

2.4.1.2. İnaktive (ölü) viral aşılar: İnaktive aşı üretimi sırasında virüs uygun koşullarda çoğaltılır, saflaştırılır ve ısı ya da kimyasallarla inaktive edilerek hastalığa yol açamayacak hale getirilir. Ancak inaktivasyon sırasında koruyucu bağışıklık yanıtına yol açan antijenler zarar görmemelidir, aksi durumda aşı etkisizleşir. İnaktivasyon sırasında hiçbir patojenin canlı kalmadığından emin olunmalıdır.

İnaktive aşılar, vücutta çoğalacak virüs içermediklerinden antijenik uyarıya yol açmazlar ve genellikle zayıflatılmış canlı aşılardan daha az etkilidirler. Bu nedenle, uzun dönemde yeterli bağışıklık ve bağışıklık belleği oluşturabilmek için birden fazla doza gerek duyulabilir. Koruyucu etkiyi sürdürmek için düzenli rapel dozlar da gerekebilir. Ayrıca bu aşılara bağışıklık yanıtını güçlendirmek için bazı adjuvan maddeler de eklenir.

2.4.1.3. Subunit (alt birimli) viral aşılar: Viral nükleik asitlerin serbestleştirilmesi ile elde edilen ve viral antijenler dışında antijen içermeyen saflaştırılmış aşılara subunit (alt birimli) aşı adı verilir. Bu aşılarda, bir virüsün yüksek ölçüde saflaştırılmış bir ya da daha fazla sayıda antijeni vardır. Trivalan veya tetravalan inaktive influenza aşuları bu aşılara en iyi örnektir.

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda güvenle kullanılabilirler. Yan etki insidansı tam virüs aşılara göre daha düşüktür.

2.4.1.4. Rekombinan antijen aşıları: Rekombinan DNA teknolojisi ile bakteri, maya veya memeli hücre kültüründe herhangi bir protein klonlanarak pürifiye edilir ve aşı olarak kullanılabilir. Bu yolla ilk hazırlanan aşı Hepatit B aşısıdır. Bu yöntem ile HIV, EBV, kolera vb. hastalıklar için aşı çalışmaları sürmektedir.

2.4.2. Bakteriyel aşılar

2.4.2.1. Tam hücreli bakteriyel aşılar: Hastalık etkeninin zayıflatılarak bakteriyel aşı elde edilmesi işlemi çok başarılı olamamıştır. Tüberküloza karşı yapılan BCG aşısı genel kullanıma sunulmuş olan tek zayıflatılmış canlı bakteri aşısıdır ve dünyanın bazı ülkelerinde kullanılmasına karşın, etkinliğinin çok değişken olduğu görülmektedir. Bakteriyel aşılar da öldürülmüş, inaktive bakterilerin kullanıldığı teknik daha başarılıdır. Örneğin, boğmaca aşısının üretilmesi sırasında *Bordatella pertussis* hücreleri uygun bir kültür ortamında çoğaltılır, saflaştırılır ve ardından aşı içeriğine eklenmeden önce ısı ile inaktive edilir. Hücrelerin üzerindeki antijenler parçalanmazlar böylece bağışıklık yanıtını uyarabilirler, ancak hücreler ölmüş olduklarından hastalığa neden olamazlar. Tam hücreli bakteri aşılarının başlıca dezavantajı, sıklıkla ateş ve lokal reaksiyona yol açabilen diğer aşı bileşenlerinin varlığıdır.

2.4.2.2. Toksoid aşılar: Toksoid, kimyasal değişiklikler sonucunda zararsız hale getirilmiş, ancak antijenik özelliklerini koruyan bir bakteriyel ekzotoksindir. Toksoid ile yapılan aşılama, toksin ile reaksiyona girip onu etkisizleştirebilen antikorların üretilmesini sağlar. Toksoid aşı üretmek için bakteriler uygun ortamlarda çoğaltılır. Bakteriyel toksin kültür ortamından çıkartılır, saflaştırılır ve genellikle formalinle inaktive edilir. İnaktive ve immünojenik olduğunu kesinleştirmek amacıyla kapsamlı testlerden geçirildikten sonra aşı üretiminde kullanılır. Bakterilerin ürettiği ekzotoksinlerin yol açtığı hastalıklara karşı koruma sağlamakta toksoid aşılar çok etkilidir. Difteri ve tetanoz aşıları buna iyi birer örnektir.

2.4.2.3. Subunit bakteri aşıları: Bakteriyel aşılarla görülen olumsuz reaksiyonlar subunit (alt birimli) aşılar geliştirilerek önlenebilir. Örneğin, asellüler boğmaca aşısında *Bordatella pertussis*'ten üretilen saflaştırılmış antijenler ve pertussis toksoidi bulunur. Bu antijenler küçük ve hücrenin cansız bileşenleri oldukları için, hastalığa yol açma olasılıkları yoktur; böylece reaksiyona yol açma potansiyeli en aza iner. Bu grup içerisinde polisakkarit ve konjuge polisakkarit aşılar da bulunmaktadır.

Polisakkarit aşılar: Polisakkaridler T-hücrelerinden bağımsız antijenler oldukları için yüksek immünojenik potansiyel taşımazlar ve bağışıklık

sistemleri henüz gelişmemiş olan bebeklerde ve küçük çocuklarda ancak kısa süreli bir bağışıklık başlatırlar. Bu durum polisakkaritlerin doğrudan B-hücreleriyle etkileşime girmesine bağlıdır. T hücreleri sürece karışmazlar ve T hücresi uyarısı olmaksızın, bağışıklık belleği ya çok az oluşur ya da hiç oluşmaz. Aşının ikinci bir dozu verildiğinde de rapel etkisi gözlenmez.

Konjuge polisakkarit aşilar: Polisakkarit aşilar ile bağışıklık belleği az olmaktadır. Bu sorunun aşılması için polisakkaritler, tetanoz toksoidi gibi bir taşıyıcı proteine bağlatılır. Bu sayede immünojeniteleri önemli ölçüde artırılmaktadır. "Konjugasyon" adı verilen bu işlem ile polisakkarit antijeninin T hücrelerine bağımlı özellik kazanmaları sağlanarak uzun süreli koruma elde edilir.

2.4.3. Kombine aşilar

Farklı patojenlerden alınan antijenlerin tek aşıda kombine edilmesi gerekli enjeksiyon sayısını azaltabilmektedir. Bu uygulamayla aşılamaya bağlı rahatsızlıklar ve güçlükler en aza inmekte, aşılama programına uyum artmakta ve maliyet düşmektedir. Kombine aşı uygulamalarında yan etkiler daha sık görülebilir. İnterferans olasılığı nedeni ile antikor cevabı etkilenebileceğinden uygun kombinasyonlar hazırlanmalıdır. Uygun kombinasyonlara; BCG-sarıhumma, BCG-DBT-oral polio, BCG-kızamık-sarıhumma-tetanoz, DBT-hepatit B, DBT-sarıhumma, DaBT-İPV-Hib aşiları örnek verilebilir.

2.4.4. Yeni aşı tipleri

2.4.4.1. Rekombinan vektör aşiları: Patojen mikroorganizmanın antijen kodlayan geninin, vektör görevi gören atenüe bir virüs veya bakterinin genomuna yerleştirilmesi ile yapılır. Bu aşilar ile ilgili faz çalışmaları devam etmektedir.

2.4.4.2. Sentetik peptid aşilar: Bu yöntemle polimeraz zincir reaksiyon temelli testlerdeki benzer şekilde antijen olarak işlev gören proteinin aminoasit dizilimi belirlenir ve bu protein laboratuarda sentetik olarak sentezlenir. Ancak henüz ticari bir preparatı yoktur.

2.4.4.3. DNA aşiları: İstenilen antijenik yapıyı kodlayan DNA parçası, uygun bir transkripsiyon başlatıcısı (promotor) ile bir bakteri plazmidine yerleştirilir. Konak hücreye verilen bu plazmid taşıdığı DNA sayesinde özgül proteinlerin konak hücrede eksprese edilmesini sağlar. Bu yöntemle HIV, HBV, HCV, kuduz vb. ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır.

2.4.5. Adjuvanlar

İnaktive ve subunit aşilar canlı aşilar kadar immünojenik değildir. Ancak antijenlerin immünojeniteleri, bağışıklık yanıtını güçlendiren ve “*adjuvan*” adı verilen maddelerle arttırılabilmektedir. Pek çok aşıda adjuvan olarak alüminyum tuzu kullanılır. Aşı enjekte edildikten sonra, alüminyum tuzlarının antijenin enjeksiyon bölgesinden yayılımını azalttığı düşünölmektedir. Bu sayede, adjuvan madde, yüksek ve kalıcı antikor düzeylerini elde etmeyi sağlayan bir antijen deposu gibi görev yapar. Alüminyum tuzları bağışıklık yanıtını da etkileyerek, Th2 tipi bağışıklığa yol açmakta ve yüksek antikor düzeyleri sağlamaktadır. Bazı yeni adjuvan tiplerinin bağlandıkları antijenin antijen tanıtıcı hücrelere ulaştırılmasını sağlayarak immünojeniteyi arttırdıkları ve hücresel bağışıklığı güçlendirdikleri düşünölmektedir. Ayrıca bazı antijenlerin kendileri de adjuvan etkisi gösterebilmektedir.

Adjuvanlar arasında alüminyum tuzları dışında emülsiyonlar (Tween 80, Span 85, skualen), virozomlar, virüs benzeri partiküller bulunabilir. Skualen bunlar içerisinde en fazla tartışılan adjuvandır. Terpenoidler içinde ve triterpen sınıfında yer alan skualen, insanlar dahil tüm yüksek organizmalar tarafından üretilirler. Skualen, 6 izopren ünitesi içeren poli-doymamış lineer bir hidrokarbondur ve kolesterol ile diğer steroidlerin biyokimyasal bir öncülüdür. Doğada özellikle zeytin, köpekbalığı karaciğeri (squalus), karaciğeri yağı, buğday tohumu ve pirinçte yaygın olarak bulunmaktadır. Özellikle zeytinyağında skualen içeriği %0,7 gibi yüksek seviyelere çıkmaktadır. İnsanlarda skualen karaciğeri ve deride sentezlenir, kanda çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) ile düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) tarafından taşındıktan sonra büyük oranda sebese bezler tarafından salgılanırlar.

2009 grip pandemisinin yarattığı en büyük spekülasyonlardan biri grip aşılarının içerdiği skualen bazlı MF59'un neden olabileceği yan etkilerdi. Ancak yapılan çalışmalarda skualen içeren aşilarla içermeyen aşilar arasında yan etkiler açısından fark görülmemiştir.

Skualen içeren formülasyonların kullanıldığı aşilardan sonra anti-skualen antikorların indüklenmesi ve bu durumun bazı otoimmün hastalıklarla korelasyon göstermesi ile ilgili tartışmalar bulunsa da, özellikle son dönemde yürütölen çalışmalarda skualen içeren adjuvanların güvenilir olduğunu ortaya koymuştur.

2.5. Pasif Bağışıklama

Bazı hastalıklarda sistemik enfeksiyonun engellenmesi için hızlı antikor yanıtına ihtiyaç vardır. Aşı ile oluşacak antikor yanıtı uzun sürede oluşacağı için immünglobulinler (IG) acil koruma sağlamak gerektiğinde kullanılır. Bu preparatların etkisi kısa sürelidir, bellek bağışık yanıtı oluşturmazlar.

İmmünglobulinlerin iki formu bulunmaktadır; İnsan kaynaklı standart immünglobulinler/gamaglobülin ve spesifik immünglobulinler.

2.5.1. İnsan kaynaklı immünglobulinler

İnsan kaynaklı IG'ler sterilidir ve 100 g/L – 180 g/L arasında (%10-18) protein ve koruyucu olarak tiamersol içerirler. İnsan plazma havuzlarından elde edilirler ve esas olarak IgG, az miktarda da IgA ve IgM içerirler. IG'ler +2 ile +8°C arasındaki ısı ortamında saklandıklarında son kullanım tarihine kadar stabildir. İntramusküler enjeksiyonu takiben iki gün içerisinde maksimum seviyeye ulaşırlar. Yarılanma süresi 21-27 gün arasında değişmektedir.

2.5.1.1. Endikasyonları ve uygulama şekli: IG'lerin az sayıda klinik kullanım endikasyonu bulunmaktadır.

2.5.1.2. Kontrendikasyonları ve yan etkileri: Trombositopeni veya koagülasyon bozukluğu olan hastalarda, IG'lerin İM olarak uygulanması kontrendikedir. IG'ler canlı aşılarla karşı immün yanıtı geçici olarak etkileyebilirler. Bu nedenle, aşılarla IG'ler arasında önerilen sürelerle uyulmalıdır. Gebelik IG'ler için kontrendikasyon değildir. En önemli yan etkileri, enjeksiyon yerinde kızarıklık ve lokal hassasiyettir. Hafif ateş görülebilir.

2.5.2. Hiperimmünglobulinler (spesifik)

Spesifik bir antijene karşı yüksek düzeyde antikora sahip seçilmiş donörlerden hazırlanan plazma havuzlarından elde edilen spesifik preparatlardır. Spesifik IG'lere, hepatit-B IG, varisella-zoster IG, kuduz IG, tetanoz IG, sitomegalovirüs (CMV) IG, respiratuar sinsityal virüs (RSV) IG ve botulismus IG örnek olarak verilebilir.

2.6. Lojistik ve Soğuk Zincir

Soğuk zincir; bir aşının üretiminden kişiye uygulanana kadar olan aşamada ışık, ısı ve donmaktan korunarak saklanması ve taşınmasında görev alan insan ve malzemelerden oluşan sistemdir. Zamanında ve istenilen miktarda aşı temin edilemediğinde aşı uygulamalarında aksamalar olacaktır. Kullanılan aşılar etkin değilse, %100 aşılama hızlarına ulaşılsa bile bağışık bir toplum oluşturma hedefine ulaşamayacaktır.

Tüm aşılar için ideal soğuk zincir aralığı (+) 2°C ile (+) 8°C'dir. Bu aralık dışındaki sıcaklıklara maruziyet soğuk zincir kırılması olarak değerlendirilmelidir. Soğuk zincirin kırıldığı durumlarda, 0°C'nin (sıfır) altındaki sıcaklıklara maruz kalan aşıların içerisinde geri dönüşümsüz olarak partiküller oluşur ve bu aşıların etkinliğini kaybettiği varsayılır. 0°C'nin (sıfır)

altındaki sıcaklıklara maruz kalan aşılar da çalkalama testi aşı hakkında fikir verse de, testin sonuçları kullanıcılara bağlı olacağından test sonucu menfi bulursa bile aşı hakkındaki tereddüt ortadan kalkmamaktadır. (+) 8°C'nin üstündeki sıcaklıklarda ise aşıların etkinliğini kaybetmesi ısının kümülatif etkisine bağlıdır. (+) 8°C'nin üzerindeki sıcaklıklara maruziyette flakonun üzerinde VVM (Vaccine Vial Monitor, Aşı Flakon İzlemcisi) kartı olan aşılar (Oral Polio aşısı gibi) değerlendirilirken VVM göstergesinin durumuna göre karar verilmelidir. VVM kartı olmayan aşılar da ise tek seferde (+) 25°C'ye kadar olan sıcaklık maruziyetlerinde aşılar birkaç güne kadar etkinliğini korurken, birçok kez yüksek sıcaklığa maruz kaldıklarında (+) 25°C'nin altındaki sıcaklıklarda bile aşılar etkinliğini kaybedebilmektedir. Bu nedenle (+) 8°C'nin üzerindeki soğuk zincir kırılmalarında aşılar hemen imha edilmemeli, maruziyet sıcaklıkları ve süreleri gibi faktörler dikkate alınarak karar verilmelidir.

Aşı dolaplarında en az bir adet güvenilir termometre olmalıdır. Termometrelerin sürekli sıcaklık kaydeden ve belirlenen aralığın dışına çıktığında uyarı veren, DSÖ ön yeterlilik listesinde yer alan veya güvenilirliği akredite kurumlar tarafından kanıtlanmış modeller tercih edilmelidir.

Ülkemizde ulusal aşı takviminde yer alan aşılar Genişletilmiş Bağışıklama Programı kapsamında T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından tedarik edilmekte olup belli kurallar içerisinde ücretsiz olarak sağlık kuruluşlarına (özel sağlık kuruluşları dahil) dağıtılmaktadır. Aşı dağıtımı belli kurallar çerçevesinde gerçekleştirilir. Aşılar T.C. Sağlık Bakanlığı Merkez Aşı Deposundan il depolarına ve il depolarından da aşı uygulama merkezlerine özel olarak hazırlanmış aşı nakil araçları ile dağıtılmaktadır. Aşı transferinde kullanılan yöntemler DSÖ tarafından belirlenmiş olup bu yöntemlerin dışına asla çıkılmamalıdır. Transfer esnasında mutlaka özel olarak hazırlanan aşı nakil araçları veya uygun olarak hazırlanan aşı nakil kapları kullanılmalıdır.

3. ERİŞKİN DÖNEMDE YAPILMASI ÖNERİLEN AŞILAR

3.1. Difteri, Tetanoz, Boğmaca Aşuları

3.1.1. Giriş

Ülkemizde difteri hastalığına karşı aşılama ilk olarak 1937 yılında tek doz aşı uygulaması ile başlamış, aynı yıl Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığında difteri, boğmaca ve tetanoz aşularının üretimi başlatılmıştır. Bu aşuların, difteri-boğmaca-tetanoz (DBT) üçlü karma aşı şeklinde kullanımına ise 1968 yılında geçilmiştir.

Difteri ve tetanoz toksoid, boğmaca inaktive aşıdır. Tek başına tetanoz toksoidi içeren preparatı; tetanoz ile difterinin kombine pediatrik difteri-tetanoz (DT) veya erişkin difteri-tetanoz (Td) formu; tetanoz-difteri ve tam hücre boğmaca aşısı içeren pediatrik difteri-boğmaca-tetanoz (DBT) formu; asellüler boğmaca aşısı içeren pediatrik difteri-tetanoz-asellüler boğmaca (DTaP) veya erişkin tetanoz-difteri-asellüler boğmaca (Tdap) formu mevcuttur. Tdap 2005'de FDA onayı almıştır. Lokal ve sistemik yan etkileri daha az olduğundan asellüler boğmaca aşısı tercih edilmelidir.

3.1.2. Difteri

Difteri, eski yıllarda salgınlara yol açmış olmakla birlikte rutin immünizasyonun başlamasını takiben birçok bölgede hastalığın görülme sıklığında belirgin azalma olmuş ve yaygın aşılama programları sayesinde Avrupa'nın çoğu ülkesinde hemen hemen eliminasyon noktasına gelinmiştir. Bununla birlikte, son yıllarda ilki 1982-1985 yılları arasında diğeri ise 1990-1995 yılları arasında olmak üzere iki epidemiy (Rusya ve Ukrayna başta olmak üzere) yaşanmıştır. Bu epidemilerin bütün yaş gruplarını etkilemiş olması dikkat çekici olup; bu epidemilerde özellikle sağlık personelinin, toplu taşımacılık personelinin, evsizlerin ve alkoliklerin daha yüksek risk altında oldukları gözlenmiştir. Ülkemiz de bu epidemilerden etkilenmiş ve bu tarihlerde önceki yıllarla kıyaslandığında, belirgin vaka artışı olmuştur. Epidemilerden elde edilen veriler göz önüne alındığında difteri bağışıklamasında yüksek risk gruplarının (sağlık çalışanları, askerler, toplumla teması yüksek olan kamu çalışanları, öğretmenler, alkolikler ve evsizler) aşılanmasına dikkat edilmesi gerekmektedir. Gebeler dahil olmak üzere erişkin yaş grubunda erişkin tip difteri-tetanoz aşısı (Td) kullanılabilir. Son yıllarda erişkin yaş grubunda en azından bir dozun asellüler boğmaca aşısı içeren formda (Tdap) yapılması önerilmektedir. Difteri hastalığı bağışıklık bırakmadığı için bu hastalıktan iyileşen kişilere de aşı yapılmalıdır.

3.1.3. Boğmaca

Yaygın bebeklik çağı aşılama programları sonucu tüm dünyada boğmaca olguları belirgin şekilde azalmış olmakla birlikte zaman zaman bazı ülkelerde adolesanlar ve genç erişkinlerde boğmaca olgularının arttığı gözlenmektedir. Boğmaca, erişkin yaş grubunda da görülmekle birlikte çoğunlukla tanı konamamaktadır. Erişkin yaş grubunda bazen sadece uyku bozukluğu ile bile seyredilmekte olup iki haftadan uzun süren öksürük olgularında etkenin boğmaca olabileceği ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Boğmacaya karşı oluşan antikorlar zamanla azaldığı için 2011 yılında dünya genelinde “*Küresel boğmaca girişimi*” başlatılmış; önce adolesan aşılması ve ardından erişkin aşılması yapılması kararı alınmıştır. Ancak “*Koza projesi*” olarak da anılan bu proje ekonomik nedenler ve uygulamanın pratik olmayışı neeniyle ülkemizde yaygın olarak uygulanmamıştır.

Son yıllarda gözlenen boğmaca epidemilerinde en yüksek olgu sayısının ve en fazla hastaneye yatış gereken olguların altı aydan küçük bebekler olması, bunların da çoğunun üç aydan küçük olması nedeniyle gebelikte ve erişkinlere (özellikle bebekle temas eden sağlık çalışanları başta olmak üzere) Tdap önerilmektedir.

Ülkemizde 2007’den beri, boğmaca aşısı bebeklere aselüler aşı şeklinde (DaBT-İPA-Hib beşli karma aşı) uygulanmaktadır.

Sağlık Bakanlığımıza yapılan bildirimlere göre ülkemizde 2004 yılından beri difteri vakası olmadığı, 2011 yılında tek vaka görüldüğü, boğmaca vakalarının da oldukça azaldığı ama halen var olmaya devam ettiği ve özellikle tanıdaki güçlükler nedeniyle aslında daha fazla sayıda erişkin boğmaca olgusunun olduğu ama tanı konamadığı bildirilmektedir.

3.1.4. Tetanoz

Dünyadaki yıllık insidansı bir milyon olguyu bulan ve mortalitesi oldukça yüksek seyreden tetanoz hastalığına yakalanma riski doğumdan itibaren söz konusu olduğu için hem gebelik sırasında anne adayları aşılansarak, hem de bebekler doğumu takiben 2. aydan itibaren rutin aşılama programına alınarak bu enfeksiyondan korunmaya çalışılmaktadır. Bununla birlikte tetanoz aşısıyla oluşan koruyucu antitoksin düzeyleri, ilerleyen yaşla birlikte belirgin olarak azalmaktadır. Yapılan çok sayıda çalışmada tetanoz antitoksin düzeyinin özellikle 50-60 yaş üzeri olgularda oldukça düşük olduğu ve bazen tümüyle negatifleştiği gösterilmiştir. Ülkemizde titizlikle yürütülen “*Maternal Neonatal Tetanoz Eliminasyon Programı*” sayesinde günümüzde artık yenidoğan tetanozu olguları görülmemekle birlikte halen erişkin yaşta

ve özellikle ileri yaşlarda tetanoz olgularına rastlanmakta ve ölümler görülebilmektedir.

Tetanoz aşılması ve gerektiğinde immünglobulin uygulaması genellikle bir yaralanmayı takiben uygulanmaktadır. Yaranın kirlilik durumuna göre ve kişinin (eğer öğrenilebilirse) önceki tetanoz aşı durumuna göre tetanoz aşısı ve/veya immünglobulin yapılmasına karar verilmelidir (Bkz.3.1.8).

Difteri hastalığında olduğu gibi tetanoz hastalığı da bağışıklık bırakmadığı için bu hastalıktan iyileşen kişilere de aşı yapılması ihmal edilmemelidir.

3.1.5. Difteri-Boğmaca Tetanoz aşılarının endikasyonları ve uygulama şekli

Çocukluk çağında rutin olarak yapılması önerilen aşılandıdır. Ülkemizde çocukluk çağı aşı programı kapsamında 2-4-6 ve 18. aylarda DaBT-İPA-Hib şeklinde beşli aşı şeklinde yapılan primer aşılamaı takiben ilköğretim 8.sınıfta bir doz Hib içermeyen dörüü aşı (DaBT-İPA) uygulanmaktadır. Daha önceki yıllarda lise 1.sınıfta yapılan bu rapel, zorunlu eğitim kapsamında yapılabilmesi açısından ilköğretim 8.sınıfa çekilmiştir. Erişkin aşılamaı kapsamında 15-49 yaş doğurganlık çağındaki kadınlara, gebelere, erlere de tetanoz aşısı uygulanmaktadır. Ancak daha sonraki yıllarda erişkinlere 10 yılda bir tekrarlanması önerilen tetanoz aşılması ülkemizde istenen düzeyde değildir ve uygulamalarda bazı hatalar yapıldığı gözlenmektedir. Örneğin çocukluk döneminde aşılı olduğu bilinen çocuk ve adolesanlara, kuduz aşılması sırasında hiç sorgulama yapılmadan hemen tetanoz aşısı uygulanmaktadır. Yine özellikle sanayi işyerlerinde çalışan işçilerin tetanoz aşılamaı son derece düzensiz ve kontrolsüz yapılmakta, aşı aralıklarına özen gösterilmemekte ve çoğu zaman gereksiz yere işçilere sık sık tetanoz aşısı yapıldığı gözlenmektedir. Bununla birlikte ileri yaşlarda tetanoz antikorlarının çok azaldığı hatta kaybolduğı bilindiğı halde yaşlı nüfusun tetanoz aşılması ihmal edilmektedir. Ülke kaynaklarının akılcı kullanılarak zaten aşılı olduğu öngörülen çocuk ve genç popülasyonu tekrar tekrar aşılamaıya yaşlı nüfusun aşılması öncelenmelidir. İşyerindeki işçiler de sadece 10 yılda bir tek doz tetanoz aşısı (veya difteri-tetanoz aşısı) olacak şekilde aşılmalı, metal işinde çalışan ve yaralanma riski olan işçiler için de, eğer önceki aşı durumu bilinmiyorsa üç dozluk primer aşı şeması uygulanıp daha sonra 10 yılda bir doz şeklinde aşılamaıya devam edilmelidir. Elbette gerek bu işçilerde gerekse diğeri erişkinlerde herhangi bir yaralanma durumu söz konusu olduğunda mevcut yaranın durumuna, yaralanma şekline ve kişinin önceki aşılama özelliğine göre aşı ve/veya immünglobulin yapılmasına karar verilmelidir.

Tetanoz ve difteri toksoid aşılarıyla primer aşılamaı tamamlamamış ya da hiç aşılanmamış erişkinlerde, primer aşı şemasına başlanmalı veya eksik dozlar tamamlanmalıdır. Aşılar deltoid kasa IM yoldan uygulanır.

- Erişkinler için primer aşılama üç dozdur: Dört hafta ara ile iki doz, ikinci dozdan 6 ay sonra da üçüncü doz Td aşısı yapılmalıdır (0.,1. ve 7.ay). Üçüncü doz aşı zamanında yapılmamışsa ilk dozdan sonraki 12.aya kadar yapılabilir.

- Primer aşılama serisini tamamlamış olan erişkinlerin her 10 yılda bir Td rapeli ile aşılanması ve bu rapellerden birinin Tdap olması önerilir.

- Td aşısı ile primer üç doz tetanoz aşılama şemasını tamamlamamış olan kişilere ilk dozun Tdap olarak başlanması önerilir, eksik kalan aşı dozları Td olarak tamamlanır.

- Dođurđanlık ağında (15–49 yaş) Tablo 1’de belirtildiği şekilde 5 doz Td uygulanmış olan kadınların da 10 yıl aralıklarla Td aşılmasına devam edilir.

- Gebelere de önceki tetanoz aşı durumlarına bakılmaksızın ve mümkünse bir dozu Tdap olmak üzere Td aşısı yapılması önerilmektedir. Bunun nedeni, postpartum dönemde 12 aydan küçük bebekle yakın temasta bulunmalarıdır. Gebelikte Tdap yapılması için ideal dönem 27-36. gebelik haftalarıdır. Aynı nedenle daha önce Tdap yapılmamış olan ve 12 aydan küçük bebeklerle temas olasılığı yüksek olan sağlık alışanlarınada bir doz Tdap önerilmektedir. Gebelikte tetanoz aşısı yapılma nedeni, anneyi değil esas olarak bebeği tetanozdan korumak olduğu için her gebelikte bu aşı şemasının uygulanması önerilmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Dođurđanlık ağı (15- 49 yaş) ve/veya gebe kadınlardaki tetanoz aşı takvimi.

| Doz sayısı | Uygulama zamanı | Koruma süresi |
|------------|---|--------------------------|
| Td1 | Gebeliğin 4. ayında- İlk karşılaşmada | Yok |
| Td2 | Td1’den en az 4 hafta sonra | 1-3 yıl |
| Td3 | Td2’den en az 6 ay sonra | 5 yıl |
| Td4 | Td3’den en az 1 yıl sonra ya da bir sonraki gebelikte | 10 yıl |
| Td5 | Td4’den en az 1 yıl sonra ya da bir sonraki gebelikte | Dođurđanlık ağı boyunca |

3.1.6. Kontrendikasyonları

Aşılama sonrası ciddi alerjik reaksiyonlar oluşmuş veya nörolojik bulgular gelişmişse aşı kontrendikedir. Orta veya ağır derecedeki akut hastalıklarda

iyileşene kadar aşı ertelenmelidir. Hafif hastalıklar ve emzirme aşılama için kontrendike değildir.

3.1.7. Aşı Sonrası İstenmeyen Etkiler

Aşı sonrası en sık görülen istenmeyen etki enjeksiyon yerinde ağrı, eritem ve şişliktir. Özellikle aşının yapılma yerinin uygunsuz olması durumunda lokal reaksiyonlar daha fazla gözlenmektedir. Önceden çok sayıda aşı yapılmış kişilerde Arthus tipi lokal aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişebilir. Arthus reaksiyonu aşı için kontrendikasyon oluşturmaz, önerilen doz aralıklarına uyulması gerekir.

Tetanoz aşısı ışıktan korunmalı ve dondurulmamalıdır. Buzdolabında +2 ile +8 C° arası ısıda özellikle +4 C°de kalması sağlanmalıdır. Kombine solüsyonların normal görüntüsü; belirgin derecede bulanık ve beyazımsı bir solüsyon şeklindedir. Difteri-tetanoz toksoidinin normal görüntüsü; bulanık, beyaz, hafifçe gri veya pembemsi bir solüsyon şeklindedir. Eğer aşıda partikül varsa ve iyice çalkalamaya rağmen solüsyonun içinde dağılmazsa aşı kullanılmamalıdır.

3.1.8. Temas sonrası tetanoz profilaksisi

Yaralanma sonrasında yara temizliği ve debridman ile birlikte yaranın kirlilik durumu ve kişinin (eğer öğrenilebilirse) önceki tetanoz aşı durumu dikkate alınarak Tablo 2'de önerildiği gibi tetanoz aşısı ve/veya immünglobulin uygulanmalıdır.

Tablo 2. Tetanoz şüpheli yaralanmalarda temas sonrası profilaksi

| Bağışıklama durumu | Temiz minör yaralanmalar | | Diğer bütün yaralanmalar* | |
|------------------------|--------------------------|-------|---------------------------|-------|
| | Td | TIG | Td | TIG |
| Bilinmiyor veya <3 doz | Evet | Hayır | Evet | Evet |
| >3 doz | Hayır** | Hayır | Hayır*** | Hayır |

Td= Tetanoz ve erişkin tip difteri toksoidi

TIG= Tetanoz İmmünglobulini

*Kirli, dışkı ve salya teması olan yaralanmalar, kesi yaraları, yanıklar, yabancı cisim batmaları, ısırıklar, donma, kurşun yarası.

**Evet, son dozun üzerinden geçen süre >10 yıl ise

*** Evet, son dozun üzerinden geçen süre >5 yıl ise (Daha sık boster doza gerek yoktur)

Yaranın patojen mikroorganizmalar tarafından kirlenme durumuna göre yaralar 3 sınıfa ayrılır:

- 1) Temiz, minör yaralar
 - a) Cerrahi insizyonlar
 - b) Yaralanmadan sonra 2 saat içinde başvurulmuş olan temiz yaralar
- 2) Diğer bütün yaralanmalar (kirli, dışkı, toprak veya tükürkle kontamine olmuş, delinme yaralanmaları, sıyrılma veya ezilme yaralanmaları, ateşli silah yaralanmaları, soğuktan donma, yanma, vb)

Profilakside insan tetanoz immünglobulini 250 IU IM yoldan uygulanır. İnsan tetanoz immünglobulini bulunamaz ise heterolog antiserum 3000-5000 IU IM yapılabilir.

Kaynaklar:

1. *Global Vaccine Action Plan 2011-2020. World Health Organization 2013.*
2. *Liang JL, Tiwari T, Moro P, et al. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2018; 67:1.*
3. *Kim DK, Riley LE, Hunter P. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older-United States, 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018;67:158.*
4. *Tejpratap SP, Tiwari MD. Tetanus. In: Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases, 6th ed, Roush SW, Baldy LM (Eds), Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 2008. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt16-tetanus.html> (Accessed on April 22, 2016).*
5. *Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013; 62:131.*
6. *Patricia L Hibberd. Tetanus-diphtheria toxoid vaccination in adults. Bloom (Ed.), UpToDate. Retrieved January 23, 2019, from https://www.uptodate.com/contents/tetanus-diphtheria-toxoid-vaccination-in-adults?search=tetanus%20vaccine&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1*
7. *WHO position paper – February 2017 No 6, 10 February 2017, 92, 53–76. https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/tetanus/en/*
8. *Diphtheria vaccine: WHO position paper – 4 AUGUST 2017, No 31, 2017, 92, 417–436. https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/diphtheria/en/*
9. *Pertussis vaccines: WHO position paper – 28 August 2015, No. 35, 2015, 90, 433–460. <https://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1>*
10. *Tosun S, Batirel A, Oluk AI, Aksoy F, Puca E, Bénézit F, Ural S, et al. Tetanus in adults: results of the multicenter ID-IRI study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017 Aug;36(8):1455-1462. doi: 10.1007/s10096-017-2954-3. Epub 2017 Mar 28.*
11. *Durusu Tanriover M, Soyler C, Ascioğlu S, Cankurtaran M, Unal S. Low seroprevalance of diphtheria, tetanus and pertussis in ambulatory adult patients: the need for lifelong vaccination. Eur J Intern Med, 2014;25:528–532.*
12. *Tosun S, Erkan S, Özdemir HÖ, Arı A, Apak M. Sanayi İşyerlerinde Çalışan İşçilerin Kontrolsüz ve Gereksiz Yere Tetanoz İçeri Aşılama Sorununu Çözebilir miyiz? 7. TÜRKİYE EKMUD ULUSLARARASI KONGRESİ 8-13 MAYIS 2018, Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2018;7:Supplement 1:1-308 [SS-186].*

3.2. Mevsimsel Grip (İnfluenza) Aşısı

3.2.1. Giriş

Grip etkeni influenza virüsleri olup orthomyxoviridae ailesinde yer alan zarflı ve negatif iplikli, segmentli RNA virüsleridir. 1931 yılında hayvanlardan, 1933 yılında ise insanlardan izole edilmiştir. Yapılarında bulunan nükleoprotein ve matris proteinlerinin antijenik özelliklerine bağlı olarak A, B ve C olmak üzere üç ana tipe ayrılırlar. İnfluenza A mevsimsel salgın ve pandemilere, İnfluenza B mevsimsel salgınlara, İnfluenza C ise sporadik olgulara ve kısıtlı bölgesel salgınlara neden olur ve klinik açıdan hafif seyrederek. İnfluenza A virüsleri hücreye bağlanmayı sağlayan Hemaglutinin (HA) ve hücre yüzeyinden ayrılmayı sağlayan Nöraminidaz (NA) yüzey glikoproteinlerine göre alt tiplere ayrılır. 16 HA ve 9 NA tipi belirlenmiştir. İnsanlardan izole edilenlerde ise üç tip HA (H1, H2, H3) ve iki tip NA (N1 ve N2) saptanmıştır. İnfluenza B'nin ise alt tipleri yoktur. İzole edildikleri yere göre adlandırılan İnfluenza B Victoria ve Yamagata suşları dolaşımdadır. İnfluenza virüslerine karşı nötralizan antikorlar gelişse de sürekli mutasyon yapmaları nedeni ile kalıcı bir bağışıklık oluşmaz.

Grip her sene yaptığı mevsimsel salgınlar ve bu salgınların sonucu olarak sağlık kurumlarında artan iş yükü, hastane yatışlarındaki artışlar, iş ve okul kaybı, ekonomik yükü ve riskli gruplarda belli bir oranda ölümlerle sonuçlanması, belki de hepsinden önemlisi yeni mutasyonlarla pandemi ve toplu ölümlere neden olabilmesi nedeniyle sürekli olarak güncelliğini korumaktadır. Grip genellikle bir iki hafta içinde tedavisiz iyileşmekle beraber, çok küçük yaşta kişiler, yaşlılar ve altta yatan kronik hastalığı olanlarda hastane yatışlarında artışa ve ölüme neden olmaktadır.

Gripten korunmanın bilinen en etkin yolu aşıdır. Grip aşısı, mevsimsel salgın sırasında hastane yatışlarını ve ölüm oranlarını azaltmaktadır. Sağlık çalışanlarının da grip aşısı ile aşılanmalarının, iş kayıplarını ve nozokomiyal bulaşı azalttığı, hastanede yatan hastalar arasında mortalite oranlarını düşürdüğü ve sonuçta maliyet etkin olduğu gösterilmiştir. Mevsimsel salgınlarda milyonlarca kişi etkilendiği için grip aşısı ile önlenemeyen hastalıklar arasında ilk sırayı almıştır.

3.2.2. İçeriği

İnfluenza aşısı bir önceki grip sezonunda dolaşan suşlardan tahmin edilir ve Dünya Sağlık Örgütü'nün aşı komitesi tarafından bir sonraki mevsimsel aşının içeriği kuzey yarımküre için şubat, güney yarımküre için eylül ayında açıklanır. Dünyada FDA tarafından onaylanmış inaktif, canlı, yüksek doz içerikli ve rekombinan aşılarda kullanımda olmakla birlikte ülkemizde 2018-

2019 sezonu itibariyle üçlü (trivalan) ve dördlü (tetravalan, kuadrivalan) inaktif aşilar bulunmaktadır (Tablo 3). 2014 yılına kadar standart olarak iki tip A (H3N2 ve H1N1) ve bir tip B (Victoria veya Yamagata suşundan birisi) hemaglutinini içeren inaktive trivalan aşı yaygın olarak kullanılmıştır. 2014 yılından itibaren iki tip A ve iki tip B (Victoria ve Yamagata suşları) içeren kuadrivalan aşının da kullanıma girmesi ile B tipine karşı aşı uyumsuzluğu ortadan kalkmıştır.

İnaktif aşı, saf yumurtada üretilen virüslerden yapılır ve yüzey antijeni olan hemaglutinin ve az miktarda da olsa yumurta proteinleri içerir. Dünyada kullanımda olan ve FDA tarafından onaylanan aşilar tablo 3'de verilmiştir.

3.2.3. Endikasyonları ve uygulama şekli

Grip aşısı kontrendikasyonu olmayan bütün erişkinlere önerilir. Herkesin aşılması ideal olmasına rağmen, aşılama oranlarının artırılması ve yaygınlaştırılması için ülkelerin kapasitesine göre planlama yapabilecekleri, influenza komplikasyonları açısından risk altında olan ve aşıdan yüksek yarar beklenen gruplar öncelikli olan gruplar olarak tanımlanır. DSÖ 2012 yılında öncelikli grupları yeniden tanımlamıştır. Ülkemizde de DSÖ önerilerine paralel olarak öncelikli tanımlanan gruplara ve sağlık çalışanlarına aşı ücretsiz olarak sağlanmaktadır.

İnfluenza ilişkili komplikasyon riski yüksek hasta grupları;

- 5 yaş altındaki çocuklar (özellikle 2 yaşından küçük çocuklar)
- 65 yaş ve üzerindeki kişiler
- Gebe kadınlar (postpartum 2 hafta dâhil)
- Bakımevlerinde ve diğer uzun dönem tedavi merkezlerinde kalanlar
- Kronik hastalığı olanlar
 - Astım
 - Nörolojik hastalıklar (serebral palsi, epilepsi, mental retardasyon, v.b.)
 - Kronik akciğer hastalıkları (kistik fibrozis, KOAH)
 - Kan hastalıkları (orak hücreli anemi v.b.)
 - Kalp hastalıkları (konjenital kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği v.b.)
 - Endokrin hastalıklar (diabet v.b.)
 - Karaciğer hastalıkları
 - Böbrek hastalıkları
 - Metabolik hastalıklar
 - İmmünsüpresyon (HIV/AIDS, kanser, kronik steroid kullanımı, romatizmal hastalık tedavisi-biyolojik ajan kullanımı)
 - 19 yaşından küçük uzun dönem aspirin kullanıcıları
 - Obezite (BMI 40 ve üzeri)

Tablo 3. Kullanımda olan ve FDA tarafından onaylanmış grip aşuları

| Aşı tipi | Hedef Popülasyon | Uygulama yolu | Notlar |
|----------------------------------|---|----------------------|--|
| Trivalan inaktive aşı* | Genel (6 ay ve üstü) | IM | İki influenza A, bir influenza B suşu içerir. Her virüsten 15 mcg HA. |
| Kuadrivalan inaktive aşı* | Genel (6 ay ve üstü) (her aşı için değil) | IM | İki influenza A, iki influenza B suşu içerir. Her virüsten 15 mcg HA. |
| Canlı aşı | Sağlıklı, 2-49 yaş | Nazal sprey | Hamileler, ilaç veya hastalığa bağlı olarak bağışıklık sistemi baskılanmış kişilere önerilmez. |
| MF-59 adjuvanlı inaktif | 65 yaş üstü | IM | İlk adjuvanlı aşı, üçlü aşı. Her virüsten 15 mcg HA. Lokal ve sistemik yan etkileri adjuvansızlara göre daha fazla. |
| Rekombinan aşı | Yumurta alerjisi olanlar (18 yaş üstü için onaylanmıştır) | IM | Yumurta proteini içermez. Üçlü veya dördü aşı. Her virüsten 45 mcg HA. |
| Hücre kültürü bazlı aşı | 4 yaş ve üstü | IM | Pandemi sırasında hızlı aşı üretimine olanak sağlar. Dördü aşı. Her virüsten 15 mcg HA. |
| Yüksek doz aşı | 65 yaş üstü ve bağışıklık sistemi zayıflamış olanlar | IM | Yüksek dozun klinik sonuçlarına ilişkin veriler henüz yetersizdir. Her virüsten 60 mcg HA. Lokal ve sistemik yan etkileri standart doza göre daha fazla. |

*Ülkemizde 2015'den itibaren var olan aşular üçlü ve dördü inaktif aşılardır. Üçlü inaktif aşular 2017-2018'den itibaren ACIP önerilerinden çıkarılmıştır.

Aşının koruyucu etkisi, uygulamadan 1–2 hafta sonra başlar. Bu yüzden, aşının en uygun zamanı, gripin en sık görüldüğü ayların hemen öncesi, yani güz ayları olup ekim ve kasım ayları tercih edilmekle beraber influenza sezonu boyunca aşı yapılabilir. Aşılama zamanı aşının etkinliği açısından önemlidir. Çalışmalar sınırlı olmakla birlikte sağlıklı erişkinlerde koruyuculuk 6-8 ay veya daha uzun sürer. Yaşlılarda ve bağışıklığı baskılanmış kişilerde bu süre daha kısa olabilir ve 100 güne kadar düşebilir. Son yıllarda ülkemiz sürveyans verileri mevsimsel grip salgınının gittikçe daha ileri tarihlere kaydığını göstermektedir. Genellikle aralık ayının sonu ile ocak ayının başında grip salgını başlamakta ve ocak ayının sonu ile şubat ayının ortası arasında tepe yapmaktadır. Nisan ayı ortalarına kadar da grip olguları görülmeye devam etmektedir. Coğrafi bölgeye göre de aşılama zamanı değişebilir. Çok erken yapılan aşılar özellikle yaşlı kişilerde mevsimsel influenza başladığında etkisini yitirmiş olabilir. Bu nedenle çok erken aşılama kaçınılmalıdır. Salgın başlamış olması aşılama engel değildir. Özellikle risk grubunda olan kişilerde aşılama yapılması önerilir. Aşı önerisi sırasında, aynı hanede yaşayan risk grubunda yer alan kişilerin sorgulanması ve bu kişilere ve bakım verenlerine aşılama yapılması koruyucu hekimlik yaklaşımı açısından önemlidir.

3.2.4. İnaktive (ölü) grip aşıları

3.2.4.1. Doz ve uygulama yolları: Ülkemizde bulunan trivalan ve kuadrivalan inaktive aşılar, 6 ayın üzerindeki kişilere yapılır ve her yıl tekrarlanır. Doz ve uygulama yaşları üretici firmalara göre değişebilmektedir. Erişkinler için 0,5 ml tek dozluk flakonlar mevcuttur. Ülkemizde çoklu doz içeren flakonlar kullanılmamaktadır. Mevcut aşılar koruyucu (thiomersal vb) içermez. Uygulama yolu intramuskülerdir. Erişkin ve büyük çocuklarda deltoid kas tercih edilmelidir.

Yüksek doz aşılar, klasik aşıya göre dört kat daha fazla antijen içerir ve özellikle aşıya yanıtın daha düşük olduğu bilinen 65 yaş üstü kişilere önerilmektedir.

3.2.4.2. Kontrendikasyonları: En önemli ve tek kontrendikasyon yumurta proteini dahil olmak üzere aşı içeriğindeki herhangi bir bileşene karşı bilinen ciddi alerjik reaksiyon veya daha önce aşı uygulaması sonrasında alerjik reaksiyon gelişmiş olmasıdır. Yumurta alerjisi olanlarda dikkatle uygulanması önerilmekle birlikte yapılan çalışmalarda yumurta alerjisi olduğunu beyan edenlerde alerjik reaksiyon nadir görülmektedir ve genellikle hafiftir. Yine de ciddi alerjik reaksiyonlar nadir de olsa bildirilmektedir.

ACIP 2018-2019 önerileri yumurta alerjisi öyküsü olanlar için:

- Sadece ürtiker öyküsü var ise aşı yapılması,

- Anjiyoödem, solunum sıkıntısı, ısrarcı kusma, adrenalin ile tıbbi girişim öyküsü olanlarda ise yataklı veya ayaktan sağlık kuruluşunda müdahale edebilecek sağlık ekiplerinin gözetiminde yapılması yönündedir.

Yumurta alerjisi olduğunu beyan eden hastalarda alerjinin niteliği sorgulanmalıdır. Sadece deri döküntüsü veya ürtiker benzeri bir öykü veriliyorsa grip aşısı bir sağlık kuruluşunda uygulanabilir. Gözetim altında yapılanlarda ne kadar süre gözlem gerektiği kesin olmamakla birlikte yatar pozisyonunda ve en az 15 dakika gözlem altında tutulması önerilmektedir.

Hafif üst solunum yolu enfeksiyonu ve alerjik rinit aşı için kontrendikasyon teşkil etmez. Orta/ağır derecede enfeksiyonu olanların aşılama için iyileşene dek beklemeleri gerekir. Daha önce yapılan aşıdan sonra 6 hafta içinde Guillian-Barre sendromu (GBS) gelişenlerde nüks gelişme riski yüksektir, bu nedenle aşılama önerilmez.

3.2.4.3. İstenmeyen etkiler: Grip aşısı güvenli kabul edilen bir aşıdır ve yan etkileri nadirdir. Nadiren allerjik reaksiyonlar gelişebilmektedir. Aşı yan etkileri ciddi olmayıp en çok gözlenen istenmeyen etkiler aşı yapılan kolda birkaç saat veya bir gün kadar süren ağrı, kızarıklık, halsizlik-kırıklık hali, hafif ateş gibi bulgulardır. Bunlar en geç 24-48 saat içinde düzelmektedir. Nadir görülen yan etkilerden biri de oculo-respiratuar sendromdur ve kendiliğinden düzelir.

Grip aşısı ile GBS arasında ilişki kurulamamıştır. Grip aşısından sonra GBS gelişmesi milyonda bir gözlenir ve aşı tekrarı için rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilir. İnfluenza enfeksiyonu ile ilişkili tahmini GBS sıklığı 100.000 de 4-7'dir. Bu açıdan bakıldığında aşının koruyucu olduğu söylenebilir.

3.2.5. Temas sonrası profilaksi

Temas sonrası mevsimsel aşı yaptırmamış kişiler aşılanabilir. Antiviral başlanması inaktive aşı yapılması açısından kontrendikasyon oluşturmaz. Antiviral başlanmışsa canlı aşı yapılmamalıdır.

Kaynaklar:

1. *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Influenza ACIP vaccine recommendations. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/flu.html>*
2. *Baxter R, Bakshi N, Fireman B, Lewis E, Ray P, Vellozzi C, et al. Lack of association of Guillain-Barre syndrome with vaccinations. Clinical Infectious Diseases. 2013;57(2):197-204.*
3. *Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vazquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. Clinical Infectious Diseases. 2010;51(12):1355-61.*

4. *Cassini Alessandro, Colzani Edoardo, Pini Alessandro, Mangen Marie-Josee J, Plass Dietrich, McDonald Scott A, et al, on behalf of the BCoDE consortium. Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. Euro Surveill. 2018;23(16):pii=17-00454. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454>*
5. *Centers for Disease Control and Prevention "Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2018–19 Influenza Season" MMWR; August 24, 2018;67(RR-3);1-20 Available from: <http://www.cdc.gov/flu/about/qa/disease.htm>.*
6. *Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal Influenza Vaccine Safety: a Summary for Clinicians (2015). Available from: http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vaccine_safety.htm.*
7. *European Centre for Disease Prevention and Control. Revised estimates of deaths associated with seasonal influenza in the US 2010. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvise/_layouts/forms/Review_Disposition.aspx?List=a3216f4c-f040-4f51-9f77-a96046dbfd72&ID=394.*
8. *World Health Organisation (WHO). Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/*
9. *TC Sağlık Bakanlığı. Mevsimsel Grip. Kimler risk altındadır? Şuradan ulaşılabilir: <https://grip.gov.tr/tr/kimler-risk-altinda>*
10. *World Health Organisation (WHO). Influenza. Available from: <https://www.who.int/influenza/en/>*

3.3. Pnömonok Aşısı

3.3.1. İçerik

Pnömonokların virülansından kapsül sorumludur. Dış kapsülün yapısındaki farklılıklara bağlı olarak yaklaşık 90'dan fazla farklı pnömonok serotipi tanımlanmıştır. Erişkinlerde en ciddi enfeksiyonlardan sorumlu serotipler 14, 3, 9, 19, 1, 6, 23 ve 7'dir. Biri polisakkarit (PPSV23) diğeri konjuge (PCV13) olmak üzere iki tip pnömonok aşısı bulunmaktadır. 15 valanlı konjuge aşı çalışmaları halen sürmektedir. Polisakkarit aşının içeriğinde, invaziv pnömonok enfeksiyonlarından sorumlu serotiplerin %90'dan fazlasını kapsayan 23 farklı serotip yer almaktadır (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). Polisakkarit pnömonok aşısının invaziv pnömonok enfeksiyonlarına karşı etkinliği çeşitli yayınlarda %50 ila 85 arasında bildirilmektedir. Ancak polisakkarit aşı T lenfosit bağımlı bağışık hafıza oluşturmamaktadır. Konjuge aşı ise toksik olmayan difteri toksinine (CRM197) bağlı on üç (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14,18C, 19A, 19F, 23F) serotip içermektedir. Bu aşı T lenfosit bağımlı bağışık hafıza oluşturabilir. Antikor yanıtının daha geniş olmasını sağlamak amacı ile konjuge aşığı takiben polisakkarit aşı kullanılması en etkin yöntemdir. Konjuge aşının çeşitli çalışmalarda invazif pnömonok

enfeksiyonlarını önlemede %75, pnömokoksik pnömoniye önlemede %45 etkili olduğu bildirilmektedir.

3.3.2. Endikasyonları ve uygulama şekli

Pnömokok aşısının endike olduğu durumlar aşağıda belirtilmiştir:

Riskli hastalık grupları:

- Kronik akciğer hastalığı
- Kronik kardiyovasküler hastalık
- Diabetes mellitus
- Kronik karaciğer hastalığı
- Bakım evinde kalan kişiler

Yüksek riskli hastalık grupları:

• Fonksiyonel veya anatomik aspleni (Örn. Orak hücreli hastalık veya splenektomi) (Eğer elektif splenektomi planlandı ise cerrahiden en az iki hafta öncesinde, acil splenektomi durumunda ise en erken iki hafta sonra aşılmalıdır)

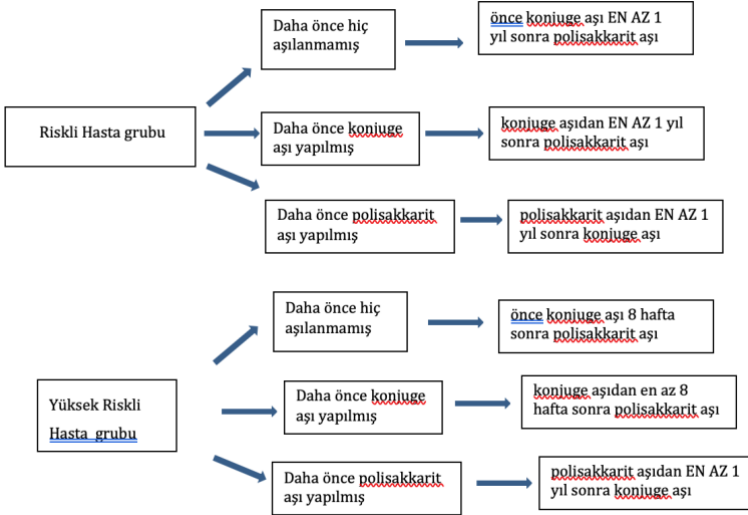
- İmmüsupresif hastalıklar
 - Konjenital ya da kazanılmış immün yetmezlikler (B ve T lenfosit eksiklikleri, kompleman eksiklikleri, fagositik fonksiyon bozuklukları, HIV enfeksiyonu)
 - Kronik böbrek yetmezliği
 - Nefrotik sendrom
 - Lösemi, Hodgkin hastalığı, multiple myelom gibi hematolojik hastalıklar
 - Yaygın malignite
 - Uzun süreli immün supresif tedavi (İmmüsupresif ilaç kullanımı, radyoterapi vb)
 - Solid organ nakli
- Koklear implantlar
- Beyin-omurilik sıvısı (BOS) kaçakları
- HIV enfeksiyonu

Her iki tip aşı da 0,5 ml IM olarak uygulanır. Erişkinlerde konjuge ve polisakkarit aşının her ikisinin de yapılması önerilir. Polisakkarit aşı algoritmalar dahilinde en az 5 yıl ara ile en fazla 3 kez tekrarlanabilir. (son dozun 65 yaşından sonrasında yapılması önerilmektedir). Konjuge aşı ise erişkin yaş grubunda kemik iliği nakil hastaları dışında bir doz olarak uygulanır. Ağır immüsupresyon yaratan durumlar, BOS kaçağı, koklear implant, aspleni gibi antikor titrasyonlarının çabuk yükseltilmesinin istendiği durumlarda konjuge aşı ve polisakkarit aşı arasında 8 hafta olmalıdır. Diğer

endikasyonlarda iki aşı arasındaki uygulama **en az** bir yıl ara ile olmalıdır (Şekil 2). Tek doz konjuge aşı sonrasında, polisakkarit aşının temin edilemediği durumlarda bir yıldan daha uzun bir süre geçmesinde sakınca yoktur. Konjuge aşının yapılması polisakkarit aşıyla bağımlı değildir, bu nedenle kesinlikle atlanmamalı ya da ertelenmemelidir.

- 65 yaş üzeri sağlıklı bireyler
 - Hangi yaşta olursa olsun diyabet hastaları
 - Hangi yaşta olursa olsun kronik akciğer hastalığı olanlar
 - Hangi yaşta olursa olsun kronik kalp hastalığı olanlar
- KONJUGE PNÖMOKOK AŞISI**
- ↓
- EN AZ BİR YIL SONRA**
- ↓
- POLİSAKKARİT AŞI**
- Bağışıklık sistemini zayıflatan durumlarda (Yüksek riskli hasta grubu) önce **KONJUGE PNÖMOKOK AŞISI** **8 hafta sonra** **POLİSAKKARİT AŞI** yapılmalıdır
 - Bu yüksek riskli hasta grubunda önce polisakkarit aşı yapıldıysa **1 yıl sonra** **KONJUGE PNÖMOKOK AŞISI** yapılmalıdır

Şekil 2. Pnömok aşılamaında temel özet program



Şekil 3. Pnömokok aşılama algoritması

Influenza aşısı ile eşzamanlı yapılmasında veya ardışık günlerde yapılmasında birkaç serolojik alt tipe karşı oluşan antikor yanıtında bir miktar azalma olmakla birlikte klinik olarak sakınca yoktur.

3.3.3. Kontrendikasyonlar

Her iki aşı için de benzerdir. Daha önceki dozlarda aşıya veya içeriğindeki karışı anafilaktik reaksiyon gelişenlere aşı uygulanmamalıdır.

3.3.4. İstenmeyen etkiler

Enjeksiyon yerinde ağrı, şişlik, kızarıklık gelişebilir. Aşı uygulananların %2 kadarında orta şiddette ve geçici ateş gözlemlenir. 39°C'den daha yüksek ateş nadirdir. Ateş yükselmesi genellikle, aşıdan hemen sonra olup 24 saat içerisinde kendiliğinden kaybolur. Baş ağrısı, yorgunluk, titreme, iştah azalması, kas ağrısı ve eklem ağrısı, deri döküntüsü, ürtiker, enjeksiyon yerinde Arthus tipi (lokal, alerjik) reaksiyonlar çok ender görülür.

Kaynaklar:

1. Vadlamudi NK, Parhar K, Altre Malana KL, Kang A, Marra F. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent pneumococcal polysaccharide in immunocompetent adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2019 Feb 14;37(8):1021-1029.
2. Leidner AJ, Murthy N, Chesson HW, Biggerstaff M, Stoecker C, Harris AM, Acosta A, Dooling K, Bridges CB. Cost-effectiveness of adult vaccinations: A systematic review. *Vaccine*. 2019 Jan 7;37(2):226-234. doi: 10.1016
3. Hammerquist RJ, Messerschmidt KA, Pottebaum AA, Hellwig TR. Vaccinations in asplenic adults. *Am J Health Syst Pharm*. 2016 May 1;73(9):e220-8. doi: 10.2146/ajhp150270.
4. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/index.html>
5. Dendle C, Stuart RL, Mulley WR, Holdsworth SR, Zaidi SR, Blakey JD. Why are people with asthma susceptible to pneumonia? A review of factors related to upper airway bacteria. *Respirology*. 2019 Mar 18. doi: 10.1111/resp.13528.

3.4. Hepatit A Aşısı

Hepatit A virüsü (HAV) zarfsız bir RNA virüsüdür. Esas olarak fekal-oral yolla; kişiden kişiye temas veya kontamine yiyecek, su/içecek tüketilmesi ile bulaşır. Son yıllarda dünyada ve ülkemizde HAV epidemiyolojisinde olumlu yönde bir değişim gözlenmektedir. Ülkemizde HAV hala endemik olarak ortamda bulunmakla birlikte görülme sıklığı giderek azalmakta, virüsle karşılaşma yaşı, adolesan ve genç erişkin döneme doğru kaymaktadır.

Ülkemizde 2012 sonunda başlayan hepatit A aşısı uygulaması, 1 Mart 2011 ve daha sonra doğan çocuklara 18. ve 24. ayda olmak üzere ve seronegatif sağlık çalışanlarına iki doz olarak uygulanmaktadır. Aşı dozu 0-6 ay şeklindedir.

3.4.1.İçeriği

Günümüzde inaktive ve kombine olmak üzere iki farklı tip aşı mevcuttur.

3.4.1.1. İnaktive hepatit A aşıları: Formalinle inaktive edilen aşular viral kapsid antijenleri ve viral partikülleri içerir. İmmünojenik yanıtı kapsid antijenlerine bağlıdır. Mevcut aşuların erişkin ve pediatrik formları bulunmaktadır.

3.4.1.2. Kombine hepatit A aşıları: Hepatit A ve B aşularını içeren kombine aşuların yanısıra *S. typhi* purifiye Vi polisakarid antijeni ile kombine hepatit A aşuları da bulunmaktadır. Kombine aşular 0, 1 ve 6. aylarda birer doz olmak üzere 3 doz şeklinde uygulanmalıdır. Hepatit A ve B aşularını içeren kombine aşı uygulaması, özellikle hızlı bağışıklama sağlanması istenen durumlarda (seyahat, akut hepatitli hastayla temas vb durumlarda) FDA tarafından onaylanmış olan 0-7-21 veya 28. günlerde olmak üzere hızlı aşılama şeması şeklinde de yapılabilir. Bu seçenek uygulandığına, ilk dozdan 12 ay sonra 4.dozun da mutlaka yapılması gerekmektedir.

3.4.2. Endikasyonları ve uygulama şekli

Hepatit A aşısı ülkemizde seronegatif olan tüm erişkinlere önerilmekle beraber bazı risk gruplarının aşılması önceliklidir:

- Sağlık çalışanları ve stajyer öğrenciler
- Hepatit A'nın yüksek ya da orta derecede endemik olduğu yerlere seyahat eden kişiler
 - Uyuşturucu bağımlıları
 - Mesleki olarak enfeksiyon riski artmış kişiler (Çocuk kliniklerinde, yuva ve kreşlerde çalışan seronegatif personel)
 - Kronik karaciğer hastalığı (HBV, HCV) olan seronegatif kişiler
 - Entellektüel yetenekleri bozulmuş, özel bakıma gereksinim gösteren hastaları barındıran kurumlarda hem hastalar hem de sağlık/bakım personeli
 - Küçük çocukların gündüz bırakıldıkları yuva ve kreşlerde hem personel hem de çocuklar
 - Kanalizasyon işçileri
 - Hijyen uyumunun zayıf olduğu seronegatif temizlik işçileri ve gıda hazırlama işinde çalışanlar
 - Solid organ ve kemik iliği nakli adayları ve alıcıları ile pıhtılaşma faktör konsantreleri alan kişiler
 - HAV ile enfekte primatlarla veya araştırma laboratuvarı şartlarında çalışan kişiler
 - Homoseksüel ve biseksüel erkekler
 - HIV ile yaşayan bireyler

Hepatit A aşıları iki doz olarak 0 ve 6.ayda uygulanmalıdır. Eğer ikinci doz 6.ayda uygulanamazsa 18.aya kadar uygulanabilir. Aşı IM olarak uygulanır. Hepatit A aşısı oldukça immünojenik bir aşı olup aslında tek dozdan sonra bile yüksek oranda korunma sağlamaktadır. Bu nedenle son zamanlarda tek doz aşının bile korunmada yeterli olduğu ancak ikinci doz yapılarak %100 korunma sağlanması açısından ikinci dozun önerildiği şekilde bir yaklaşım vardır.

Aşılama öncesinde erişkin yaş grubunda test yapılması ülkemiz koşullarında maliyet etkili olduğu için önerilmektedir. Genellikle hangi aşı ile başlandı ise onunla devam önerilmekle birlikte başka bir firmanın aşısı ile devam edilmesinin aşı etkinliğinde değişiklik oluşturmadığı gösterilmiştir. Aşılananların hemen hepsinde koruyucu antikorlar geliştiği için aşı sonrası antikor kontrolü yapılması gereksizdir. Aşılama sonrasında inaktive hepatit A aşıları ile koruyuculuğun en az 25 yıl süreceği tahmin edilmektedir.

3.4.3. Kontrendikasyonlar

Aşının herhangi bir bileşenine karşı daha önce aşırı duyarlılık geliştiği bildirilen kişilerde kontrendikedir. Aşının yapılacağı gün ağır geçirilen bir enfeksiyon hastalığı veya yüksek ateşi olan kişilerde aşının yapılması ertelenmelidir.

3.4.4. Aşı sonrası istenmeyen etkiler

Nadir görülmekte olup en çok görülen enjeksiyon yerinde lokal ağrı, deride hassasiyet ve kızarıklıktır. Ayrıca daha az oranda aşı yapılan yerde şişlik, baş ağrısı, yorgunluk, halsizlik, kemik ağrısı, gastrointestinal sistem belirtileri, miyalji ya da asteni gibi sistemik belirtiler bildirilmiştir. Bunların çoğu en geç 24 saat içinde kendiliğinden düzelmektedir.

3.4.5. Pasif bağışıklama

İmmünglobulin (IG), daha önceden Hepatit A'ya karşı bağışıklık geliştirmiş insanlardan elde edilir. Cohn ethanol fraksiyasyon yöntemi ile hazırlanan IG'ler, diğer kanla bulaşabilen virüsler açısından da güvenilir biyolojik preparasyonlardır. IG'in plazma yarı ömrü 14-24 gündür. Virüsle temastan 2 hafta önce ve 2 hafta sonra erken inkübasyon periyodu sırasında uygulandığında, hepatit A enfeksiyonunun klinik tablosunun ortaya çıkışını önlemekte ya da hafif bir klinikle seyretmesine neden olmaktadır. IG temasdan 10 gün sonraya kadar uygulanabilir, bu dönemden sonra etkisiz bulunmuştur. Doz olarak 0.02 ml/kg şeklinde IM yolla uygulanan IG'in koruyuculuk süresi 3 aydır. 0.06 ml/kg dozda uygulandığında ise daha kısa zamanda koruma başlamakta ve 6 ay süre ile devam etmektedir.

DSÖ seyahate çıkacak kişilerin dört hafta önce aşılınmalarını, dört haftadan daha kısa sürede immünizasyonu gereken kişilere de aşı ile birlikte IG uygulanmasını önermektedir. Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda aşının etkinliğinin ilk 10–12 gün içinde ortaya çıkması nedeniyle tek başına aşının da bu amaçla kullanılabilceği bildirilmektedir.

Kaynaklar:

1. *Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2018.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018 Feb 9;67(5):158-160. doi: 10.15585/mmwr.mm6705e3.
2. *CDC. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* MMWR 2011;60(No.RR-02): 1-64.
3. *CDC. Notice to Readers: FDA Approval for a Combined Hepatitis A and B Vaccine.* MMWR 2001;50(37);806-7.
4. *CDC. Update: Prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* MMWR 2007; 56: 1080-4.
5. *WHO position paper on hepatitis A vaccines.* 2012;87(No. 28-29):261–276. https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/hepatitis_a/en/
6. Sanjiv Chopra, Michelle Lai. Hepatitis A virus infection: Treatment and prevention. In Baron EL (Ed.), UpToDate. Retrieved January 23, 2019, from https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-a-virus-infection-treatment-and-prevention?search=hav%20vaccine§ionRank=1&usage_type=default&anchor=H3671502428&source=machineLearning&selectedTitle=2~148&display_rank=1#H3671502428
7. Nelson NP, Link-Gelles R, Hofmeister MG, et al. Update: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Hepatitis A Vaccine for Postexposure Prophylaxis and for Preexposure Prophylaxis for International Travel. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018; 67:1216.
8. Vento S, Garofano T, Renzini C, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998; 338:286.
9. TÜRKİYE VİRAL HEPATİT ÖNLEME ve KONTROL PROGRAMI 2018-2023, Ankara. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/duyurular/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi_TR.pdf
10. SAĞLIK ÇALIŞANLARINA YÖNELİK UYGULANMASI GEREKLİ AŞILAR VE UYGULAMA ŞEMALARI SAYI : 21001706 KONU : Sağlık Çalışanı Aşılama. <https://dosyaism.saglik.gov.tr/Eklenti/20716,saglik-calisanlari-asilamalari.pdf?0>

3.5. Hepatit B Aşısı

Hepatit B aşısı 1982 yılından beri çocuk ve erişkin yaş grubunda milyonlarca kişiye uygulanmış olup oldukça güvenilir ve etkin bir aşıdır

3.5.1. Aşının İçeriği

Hepatit B aşısı ilk kez 1982 yılında plazma kökenli aşı olarak üretilmiş olup günümüzde kullanımdaki hepatit B aşıları, hepatit B virüsünün rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş majör yüzey antijenini içerir. Bu yüzey antijeni

(S antijeni) saflaştırılmış ve alüminyum hidroksit üzerine adsorbe edilmiş bir steril süspansiyon şeklindedir. Antijen, genel olarak HBV majör yüzey antijenini kodlayan s genini taşıyan maya hücreleri (*Saccharomyces cerevisiae*, *Hansenula polymorpha*) kültüründen genetik mühendisliği yoluyla üretilir. Rekombinasyon teknolojisi (genetik mühendisliği) ile üretilen aşılar hiçbir enfeksiyöz parçacık içermedikleri için plazma aşılara göre daha avantajlı ve güvenilirlerdir. Günümüzde genetik mühendisliğinden yararlanarak farklı yöntemlerle yeni hepatit B aşısı üretme çalışmaları devam etmektedir.

3.5.2. Aşının endikasyonları, uygulama şekli ve koruyuculuğu

Hepatit B aşısı ülkemizde seronegatif veya eksik aşıli tüm erişkinlere önerilmekle beraber HBV enfeksiyonu açısından risk altındaki bazı gruplar öncelikle aşılanmalıdır:

- Sağlık çalışanları ve sağlık çalışanlarının yetiştirildiği tıp fakülteleri, diş hekimliği fakülteleri, sağlık meslek yüksekokulları vs. öğrencileri
- Hemodiyaliz hastaları,
- Solid organ nakli ve kemik iliği nakli adayları ve alıcıları,
- Sık kan ve kan ürünü kullanmak zorunda kalan kişiler,
- Madde bağımlıları (özellikle damar içi uyuşturucu kullananlar)
- Hepatit B taşıyıcılarının/hastalarının aile içi temaslılarından aşısız ve seronegatif olanlar,
- HBsAg pozitif annelerin çocukları,
- Aynı evde yaşamasalar bile HBsAg pozitif kişilerin anne-baba-kardeş ve diğer yakınları
- Çok sayıda cinsel partneri olan ve seks işçileri ile /para karşılığı cinsel ilişkide bulunanlar
- Eşcinsel/biseksüel erkekler,
- Hepatit B dışında kronik karaciğer hastalığı olan kişiler,
- Cezaevlerinde ve ıslahevlerinde bulunan hükümlüler ve çalışanlar,
- Piercing, dövme yaptırmayı planlayan kişiler,
- Berberler-kuaförler, manikür-pedikürçüler,
- Zihinsel engelli bakımevlerinde ve yetiştirme yurtlarında bulunan kişiler,
- Güvenlik personeli (kolluk kuvveti, asker, polis, itfaiye personeli vb. arasında kan ve hasta çıkartıları ile temas riski yüksek olanlar),
- Kazalarda ve afetlerde ilk yardım uygulayan kişiler,
- HBV endemisitesinin yüksek olduğu bölgelerden gelen göçmenler.

HBV açısından test edildikten sonra seronegatif olanlar 0,1 ve 6. ayşeması ile üç doz aşı programına alınmalıdır. IM olarak deltoid kasa 0, 1, 6. aylarda olmak üzere 3 doz şeklinde uygulanır. Birinci ve ikinci dozun arasında en az 4 hafta,

ikinci ve üçüncü dozun arasında en az 8 hafta olmalı, ayrıca üçüncü doz ilk dozdan en az 16 hafta sonra uygulanmalıdır. Hepatit B aşısı diğer aşılarla birlikte aynı gün veya birkaç gün ara ile uygulanabilir. Hızlı yanıt elde edilmesi istendiğinde; 0, 1, 2 ve 12. aylar şeklinde de uygulanabilmektedir. Ayrıca 0, 10, 21. günde ve 0, 7, 28. günlerde birer aşının yapıldığı ve 12. ayda bir doz daha rapel aşının uygulandığı hızlandırılmış aşı şemaları da bulunmaktadır.

Aşının koruyuculuğu %90–95 civarındadır. Yaşın 40 yaş üstü olması, sigara içme, şişmanlık, genetik faktörler ve immün baskılanma gibi konağa ait diğer faktörler aşı yanıtını azaltmaktadır. Yüksek risk altındaki erişkinler ve çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda, üçüncü aşıdan sonra 10 mIU/mL veya daha üzerinde anti-HBs yanıtı elde edilmesi durumunda uzun süreli koruyuculuk sağlandığı gösterilmiştir. İmmün sisteminde sorun olmayanlara rapel doz gerekmemekte, zamanla anti-HBs düzeyleri saptanabilir düzeyin altına inse bile immün hafızaya bağlı olarak klinik hastalık tablosu oluşmamaktadır. Aşıları tam olan ve immün sisteminde sorunu olmayan kişilere rapel doza gerek yoktur. İmmünsüpresyonu olan kişilerde (diyaliz hastaları, kemoterapi görenler, HIV/AIDS olguları gibi) çift doz ya da tekrarlayan dozlarda aşılama yapılması gerekebilmektedir.

3.5.3. Kontrendikasyonlar

Aşının herhangi bir bileşenine karşı anafilaktik reaksiyon öyküsü varsa aşı kontrendikedir. Aşının herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık varsa diğer dozlar gerekli önlemler alınarak bir sağlık kurumunda yapılmalıdır.

3.5.4. Yan etkileri

Enjeksiyon yerinde olabilen lokal reaksiyonlara ilaveten, sistemik olarak üşüme, titreme, halsizlik, influenza benzeri semptomlar, artralji ve miyalji de nadiren bildirilmiştir.

3.5.5. Temas sonrası profilaksi

Temas sonrası profilaksinin en sık kullanıldığı kişiler HBsAg pozitif hastayla temas sonucu maruziyet (mesleki yaralanma) yaşayan seronegatif sağlık çalışanları, HBsAg pozitif annenin bebeği ve yine HBsAg pozitif biriyle cinsel ilişkiye giren seronegatif kişilerdir.

Deri ve mukoza yoluyla HBsAg pozitif kişiden seronegatif kişiye temas/bulaş sonrası ilk 6-24 saat içerisinde HBIG 0.06 mL/kg dozda İM olarak uygulanmalı ve eş zamanlı olarak aşılama başlanmalıdır.

HBsAg pozitif annenin bebeğine doğumdan sonra ilk 6-12 saat içerisinde aşıya ek olarak HBIG uygulaması da yapılmalıdır.

Akut veya kronik hepatit B enfeksiyonu olan kişilerle cinsel ilişkiye girilmesi halinde, en geç 14 gün içinde HBIG ve aşı uygulaması yapılmalıdır.

Tablo 4. Perkütan veya mukozal hepatit B virüsü teması sonrası profilaksi

| Temas eden sağlık çalışanı | Profilaksi | | |
|--|---|----------------------|--|
| | Kaynak HBsAg pozitif | Kaynak HBsAg negatif | Bilinmeyen kaynak |
| Aşısız | 1 doz HBIG+ aşılama başlayın | Aşı şeması uygulayın | Aşı şeması uygulayın |
| Önceden aşı ve aşı cevabı yeterli | Profilaksi gerekmez | Profilaksi gerekmez | Profilaksi gerekmez |
| Önceden 3 doz aşı olmuş fakat aşı cevabı olmayan | 1 doz HBIG ve tekrar aşılama başlayın | Profilaksi gerekmez | Eğer yüksek riskli kaynakta, HBsAg pozitif gibi davranın |
| Önceden 6 doz aşı olmuş fakat aşı cevabı olmayan | 2 doz HBIG (1 ay ara ile) | Profilaksi gerekmez | Eğer yüksek riskli kaynakta, HBsAg pozitif gibi davranın |
| Aşı cevabı bilinmeyen* | Temaslıda anti-HBs bakın: Eğer yeterli* ise, profilaksi gerekmez Eğer yetersiz* 1 doz HBIG ve aşı rapeli | Profilaksi gerekmez | Temaslıda anti-HBs bakın: Eğer yeterli* ise, profilaksi gerekmez Eğer yetersiz* tekrar aşılama başlayın |

*Aşı cevabı bilinmeyen temaslı sağlık çalışanında anti-HBs bakılır. Koruyucu (yeterli) antikör düzeyi anti-HBs ≥ 10 mIU/mL olarak tanımlanır.

Kaynaklar:

1. WHO Global hepatitis report, 2017. <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
2. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1>
3. CDC. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2011;60(No.RR-02): 1-64.
4. CDC. Notice to Readers: FDA Approval for a Combined Hepatitis A and B Vaccine. MMWR 2001;50(37):806-7.
5. Eng-Kiong Teo, Anna SF Lok. Hepatitis B virus immunization in adults. In Jennifer Mitty (Ed.), UpToDate. Retrieved January 23, 2019, from https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-immunization-in-adults?search=hbv%20vaccine&source=search_result&selectedTitle=2~146&usage_type=default&display_rank=1

6. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Genisletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi (Daimi Genelge) 2008/14.
7. Tosun S. Dünyada ve Türkiye’de viral hepatit B Epidemiyolojisi. Rahmet Güner, Tabak F. editörler. Viral Hepatit 2018. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık; 2018. p.13-48.
8. Tosun S. Hepatit B aşılması ve ülkemizde hepatit aşılama sonuçları. Tabak F, Tosun S, editörler. Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2013. p.413-39.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı “Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi” 2014, Ankara. <https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/dogumonubakim.pdf>
10. TÜRKİYE VİRAL HEPATİT ÖNLEME ve KONTROL PROGRAMI 2018-2023, Ankara. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/duyurular/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi_TR.pdf

3.6. Suçiçeği (Varicella Zoster) Aşısı

3.6.1. İçeriği

Suçiçeği aşısı Oka soyadındaki varisella enfeksiyonlu bir çocuğun vezikül sıvısından izole edilmiş olan Oka suşunun önce insan embriyonik akciğer fibroblast hücrelerinde, kobay embriyonik hücrelerinde ve son olarak insan diploid hücrelerinde defalarca pasajlanması ve atenuasyonu ile elde edilmiş, hücreden arındırılmış canlı attenüe aşıdır. Erişkin ve çocuklar için aynı doz aşısı kullanılmaktadır. Aşı çok az oranda neomisin ve jelatin içermektedir.

3.6.2. Endikasyonları ve uygulama şekli

Suçiçeğine karşı bağışıklığı olmayan bütün erişkinler aşılanabilir. İki doz uygulanan suçiçeği aşısı %90’dan fazla koruyuculuk sağlamaktadır. Aşı önerilen gruplar:

- Ciddi seyirli suçiçeği açısından yüksek riskli kişilerle yakın teması olan kişiler (Ör. sağlık personeli, immünkompromize bireylerin aile temaslıları)
- Bulaş veya temas riski yüksek olanlar (küçük çocukların öğretmenleri, çocuk bakımı yapan kişiler, kreş personeli, yatılı okul öğrencileri, askeri personel, aynı evde çocukla birlikte kalan ergen ve erişkinler, çocuk doğurma çağındaki hamile olmayan kadınlar ve uluslararası yolculuk yapanlar)

Suçiçeği aşısı en az 28 gün ara ile iki doz olarak uygulanmalıdır. 0.5 ml içerisinde 1350 plak oluşturan ünite (PFU) Varicella Zoster Virüsü (VZV) vardır. Aşı subkutan olarak yapılmalıdır. Rapel önerisi, aşının yapıldığı kişilerde immünitinin azaldığını gösteren bir çalışma olmadığından yoktur.

Hamile kadınlar suçiçeği bağıışıklığı kanıtı açısından değerlendirilmelidirler. Bağıışıklığı olmayan kadınlara gebeliğin tamamlanması ya da sonlandırılmasından sonra bir doz aşı yapılmalı, ilk dozdan 4-8 hafta sonra 2. doz uygulanmalıdır.

3.6.3. Kontrendikasyonları

Jelatin, neomisin veya başka bir aşı bileşenine karşı anafilaktik / anafilaktoid reaksiyon öyküsü olanlarda suçiçeği aşısı kontraendikedir.

Konjenital immünyetmezlik, bazı kan hastalıkları, lösemi, lenfoma gibi hastalıklarda, immünsupresif tedavi alan kanser hastalarında, CD4<200/mm³ olan HIV enfeksiyonlu hastalarda ve gebelerde aşı kontrendikedir. İmmünsupresif tedavi bitiminden sonra en az üç ay varisella aşısı verilmemelidir.

Gebeler ve aşı yapıldıktan sonraki ilk 4 haftada gebe kalma ihtimali olan kadınlar aşılanmamalıdır.

Yüksek doz steroid kullananların aşılanması önerilmemektedir. Steroid tedavisi 14 günden uzun sürmüş olan kişilerin bu tedaviden sonra bir ay geçene kadar aşılanmaması önerilir.

Aşı olduktan sonra immün sistemi baskılanmış bir kişi ile aynı evi paylaşacak olan aşılu kişide aşı sonrası döküntü geliştii ise döküntü geçinceye kadar immün sistemi baskılanmış hasta teması önlenmelidir.

İmmünglobulin verilmiş olan hastalarda, immünglobulinin aşuya bağıışık yanıtı azalttığına dair bir bilgi olmamakla birlikte, diğer canlı aşılar gibi düşünülerek intravenöz immünglobulin (IVIG), VZIG, eritrosit transfüzyonları hariç kan ürünleri veya plazma transfüzyonları verilmesinin üzerinden beş ay geçene kadar aşı yapılmamalıdır. Ayrıca mümkünse aşıdan sonra üç hafta içerisinde immünglobulin verilmemelidir.

Aşıdan sonraki altı hafta içerisinde salisilat verilmemesi genel olarak önerilmektedir.

3.6.4. Yan etkiler

Aşılamadan sonraki bir ay içerisinde nadiren makülopapüler veya suçiçeği benzeri döküntüler görülebilir. Aşılanma sonrası döküntü gelişse bile diğer kişilere hastalık bulaşma riski %1'den azdır. Ayrıca sağlıklı çocuklarda zoster benzeri hafif bir döküntü de aşılama sonrası bildirilmiştir.

3.6.5. Varisella zoster immünglobulini (VZIG)

Varisellanın önemli risk oluşturduğu kişilere temastan sonraki 96 saat içerisinde mümkün olan en kısa sürede VZIG verilmelidir. Suçiçeği aşısı uygulanamayan, suçiçeği veya herpes zoster maruz kalan kişiler için, varisella-zoster immün globulin, suçiçeği hastalığının şiddetini azaltabilir veya önleyebilir.

3.7. Herpes Zoster (Zona) Aşısı

3.7.1. İçeriği

İnsan diploid (MRC-5) hücrelerinde üretilmiş canlı attenüe bir aşıdır. Suçiçeği aşısı gibi Oka suşundan hazırlanmıştır. Aşı 0.65 ml dozda en az 19.400 PFU (plak oluşturan birim) virüs içermektedir. Aşı FDA tarafından 2006 yılında 60 yaş ve üzerine onay almış, 2011 yılında ise yaş sınırı 50'ye çekilmiştir. Rekombinant teknoloji ile geliştirilmiş yeni zona aşıları da henüz ülkemizde bulunmamakla birlikte kullanıma girmiştir.

3.7.2. Endikasyonları ve uygulama şekli

Daha önce suçiçeği ve zona zoster geçirip geçirmemiş olmasına bakılmaksızın 50 yaş üzerindeki tüm bireylere önerilmektedir. Kronik hastalığı olanlar (KBY, diabetes mellitus, romatoid artrit, KOAH) huzurevinde kalanlar zona açısından artmış riske sahip olacaklarından aşılansması uygundur.

Canlı zona aşısı tek doz olarak deltoid bölgeye subkutan olarak uygulanır. Rekombinan aşı ise 2-6 ay ara ile 2 doz yapılır (Aşı aralığı 4 haftadan az olmamalıdır).

Aşının etkinliği yaş ile bir miktar azalmaktadır. 50-59 yaş grubunda %70, 60-69 yaş grubunda %64'dür. Post- herpetik nevralji riskini %5-55 oranında azalttığı bildirilmektedir. Aşının koruyuculuk süresinin ne kadar olduğu ya da rapel doz gerekip gerekmediği bilinmemektedir.

3.7.3. Kontrendikasyonları

Aşının herhangi bir komponentine karşı allerji varlığı; bir önceki dozda allerjik ve anafilaktik reaksiyon; kemik iliği ya da lenfatik sistemin etkilendiği lösemi, lenfoma ve diğer malignitelere görülen immün yetmezlik halleri; 2 haftadan uzun süre immünsüpresif dozda kortikosteroid kullanımı; primer ya da kazanılmış immün yetmezlik halleri; aktif tüberküloz; gebelik ve 38.5°C'nin üzerinde ateşin eşlik ettiği hastalıklar kontraendikedir.

3.7.4. Yan etkileri

En sık enjeksiyon yerinde ağrı, şişme, kaşıntı ve kızarıklık görülmektedir. Nadiren ateş, üşüme, titreme, kırgınlık ve baş ağrısı gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Daha az oranda ise yaşamı tehdit eden anafilaksi, artralji, hipersensitivite reaksiyonları görülebilir.

Kaynaklar:

1. <https://www.cdc.gov/chickenpox/hcp/index.html>
2. Syed YY. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix®): A Review in Herpes Zoster. *Drugs Aging*. 2018 Dec;35(12):1031-1040. doi: 10.1007/s40266-018-0603-x.
3. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/>

3.8. Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşıları

3.8.1. İçeriği

Attenüe canlı aşılardır. Kızamık ve kabakulak aşıları civciv embriyonu hücre kültüründen, kızamıkçık aşısı ise insan diploid hücre kültüründen üretilir. Kombine (kızamık, kabakulak, kızamıkçık; KKK) ya da monovalan aşı formları vardır. Çocukluk çağında rutin olarak yapılan aşılardır.

3.8.2. Endikasyonları ve uygulama şekli

Kızamık aşısı (1980 yılından sonra doğanlar için) veya kızamıkçık aşısı olup olmadığına dair kayıtlı bilgisi ve güvenilir öyküsü olmayan veya hastalığı geçirdiğine dair kayıt olmayan yetişkinlere en az 1 doz subkütan yoldan KKK aşısı yapılmalıdır. Laboratuvar tetkikleriyle her bir antijene karşı immün olduğu gösterilmiş ise aşılmasına gerek yoktur.

Aşağıdaki durumlarda en az 28 gün arayla 2 doz KKK aşısı uygulanmalıdır:

- Yakın zamanda kızamık, kızamıkçık veya kabakulağa maruz kalma ya da salgın durumu
- Bir sağlık kuruluşunda ya da bakım evinde çalışma
- Yükseköğrenim kurumlarında eğitim görme
- Temas riskinin yüksek olduğu uluslararası seyahat planlama

3.8.3. Kontrendikasyonları

Gebeler veya aşı **yapıldıktan** sonra 4 hafta içerisinde gebelik planlayanlar aşılammalıdır. Aşı yapılan kişi bir ay süreyle gebe kalmamalıdır. Gebelik sırasında aşı olanlarda ya da aşı yapıldıktan sonra belirtilen süreden önce gebe kalanlarda aşuya bağlı fetal anomali gösterilemediğinden gebeliğin sonlandırılması önerilmemektedir. Emzirme aşısı için kontrendike değildir. Kızamıkçığa karşı bağışıklığı olmayan gebeler doğumdan hemen sonra KKK ile aşılmalıdır.

Ağır immün yetmezliği olan kişilerde (kansere hastaları, organ nakli yapılanlar, uzun süre kortikosteroid kullananlar, kemoterapi veya radyoterapi alanlar, ağır immünyetmezliği olan HIV pozitif hastalar vb.) canlı aşı olması sebebiyle KKK aşısı kontrendikedir. Orta/ağır şiddette hastalığı olanlarda akut dönem geçinceye kadar aşı ertelenmelidir.

Aşı içeriğinde olması sebebi ile jelatin veya neomisine karşı anafilaktik tipte allerjik reaksiyonu olan kişilere aşı yapılmamalıdır. Yumurta allerjisi olanlarda aşıya bağlı anafilaksi riski oldukça dūřüktür. Kontakt dermatit aşı için kontrendikasyon oluşturmaz.

Aşı ve immünglobulinler aynı anda verilmemelidir. Aşı immünglobulinden en az 2 hafta önce veya en az 3 ay sonra uygulanmalıdır. Bir doz KKK aşısından sonra 6 hafta içerisinde trombositopeni gelişirse ikinci aşı dozu yapılmamalıdır.

3.8.4. Yan etkileri

Aşı sonrası en sık ortaya çıkan yan etkiler enjeksiyon yerinde ağrı, eritem ve şişliktir. KKK aşısı yapıldıktan sonra ateş, geçici döküntü, geçici lenfadenopati, kabakulak aşısına bağlı parotit, allerjik reaksiyonlar, trombositopeni, kızamıkçık aşısına bağlı daha çok kadınlarda artralji ve geçici artrit gibi yan etkiler görülebilir. Ateş, yan etkiler içerisinde en sık görülenen olup diğerleri nadirdir. Aşıya bağlı febril konvülzyon riski 1/3000'dir. İlk doz KKK aşısından sonra anafilaksi görölme hızı 1/100.000, menenjit ve ensefalit görölme hızı 1/1.000.000 olarak bildirilmiştir. Kızamık aşısı SSPE hızını artırmaz, tersine bu komplikasyona karşı koruyucudur. Vaskülit, optik nörit, Guillain-Barre Sendromu, ataksi, pankreas hasarı, diabetes mellitus gibi yan etkilerin ise aşıyla ilişkisi olduğu kanıtlanamamıştır.

3.8.5. Temas sonrası profilaksi

Kızamık geçiren hasta ile temas sonrası duyarlı kişilere ilk 72 saat içerisinde KKK aşısı yapılması korunmada yeterli olabilir. Bir yaş üzerindeki temaslı olgularda immünglobulin yerine KKK aşısı tercih edilmektedir. Ancak, ev içi yakın temaslarda, bu süre içerisinde genellikle tanı konulamadığından, immünglobulin kullanılması gerekmektedir. Kontrendike olduğu için immünsüpresif kişiler ve gebelerde temas sonrası profilaksizde kızamık aşısı kullanılmamalı, immünglobulin yapılmalıdır.

Standart immünglobulin temas sonrası ilk 6 gün içerisinde uygulanırsa etkili olur. İmmünkompetan kişide 0.25 ml/kg, immün sistemi baskılanmış kişide 0.5 ml/kg (maksimum 15 ml) dozunda IM olarak uygulanır. Aşı, immünglobulinden 3-6 ay sonra yapılır.

Kabakulak ve kızamıkçık için temas sonrası profilaksizde KKK aşısı etkili olmaz. Kızamıkçık ile teması olan gebelerde immünglobulin hastalığın hafif geçmesini sağlar, ancak viremi ve fetal enfeksiyonu, dolayısıyla konjenital rubella'yı engellemez.

3.9. Meningokok Aşısı

3.9.1. İçeriği

Serogrup A ve C'yi içeren bivalan, serogrup A, C, Y ve W-135'i içeren tetravalan polisakkarit ve tetravalant konjuge, serogrup C'yi içeren konjuge preparatları vardır. Serogrup B enfeksiyonu ciddi invaziv hastalık nedeni olmasına rağmen, günümüze dek immünojenitesi düşük olduğu için bu serogruba karşı aşı bulunmamaktaydı. 29 Ekim 2014'de ilk, 23 Ocak 2015 tarihinde ikinci serogrup B aşısı FDA tarafından 15-25 yaş aralığında kullanılmak üzere onaylandı.

3.9.1.1. Polisakkarit aşilar: Bivalan ve tetravalan polisakkarit aşilar mevcuttur. Bu aşilar her bir serogruba ait 50 µg pürifiye polisakkarit içermektedir. İki yaşın altında etkisi yoktur. Üç yıl boyunca %85 koruyuculuğu vardır. Risk gruplarında aşının yinelenmesi önerilmektedir. Tetravalan aşı uygulamayı takiben 7-10 gün sonra yeterli antikor yanıtı oluşturabilmektedir. Bu nedenle seyahat öncesi aşı planının bu durum göz önüne alınarak yapılması gerekmektedir.

3.9.1.2. Konjuge aşilar: Meningokokal A, C, Y ve W-135 polisakkaritlerinin difteri toksoid (DT), tetanoz toksoidi (TT) veya CRM 197 gibi taşıyıcı proteinlere kovalent bağlarla bağlanması ile elde edilmiş farklı aşilar kullanımdadır. Bu aşilar erişkinlerde tek doz olarak kullanılmaktadır.

Konjuge meningokokal B aşısı ülkemizde kullanıma girmiştir. İki farklı B tipi meningokok aşısı vardır. MenB-4C bir ay ara ile 2 doz, MenB-FHbp 0, 1-2, 6 aylarda olmak üzere 3 doz uygulanmaktadır.

Polisakkarit aşının aksine konjuge aşı ile hafıza bağışıklık yüksektir ve meningokok taşıyıcılığı önlenmektedir. Ülkemizde sadece konjuge aşı bulunmaktadır.

3.9.2. Endikasyonları ve uygulama şekli

Meningokokal A, C, Y ve W-135 aşısının iki doz önerildiği durum ve kişiler şunlardır:

- Anatomik veya fonksiyonel aspleni
- Orak hücreli anemi
- Geç kompleman (C5-9) komponent yetmezlikleri

- Ekulizumab kullanımı

Meningokokal A, C, Y ve W-135 aşısının tek doz önerildiği durum ve kişiler şunlardır:

- Bakımevlerinde yaşayan kişiler
- Yurtta kalan öğrenciler
- Rutin olarak *N.meningitis* suşları ile karşılaşan laboratuvar çalışanları
- Askeri personel
- Meningokokal hastalığın hiperendemik veya epidemik olduğu

ülkelerde yaşayan veya o bölgeye (Örn. kuru sezonda -Aralık ile Haziran ayları arasında- "Menenjit kuşağı" olarak adlandırılan sahra altı Afrika gibi) seyahat edecek kişilere (öz. bölgesel popülasyonla temasları uzun sürecekse) aşı önerilir.

Meningokok aşısı, Suudi Arabistan hükümeti tarafından yıllık Hac döneminde Mekke'ye gidecek olan herkese yapılması zorunlu tutulmaktadır.

Konjuge meningokok aşısı (MCV4), 55 yaş ve altındaki herhangi bir erişkine yukarıdaki endikasyonlardan herhangi biri olmasa da uygulanabilir. Meningokokal polisakkarit aşı (MPSV4) uygulanabilir diğer bir alternatiftir. Daha önce MPSV4 ile aşılanmış olan ve enfeksiyon için yüksek risk altındaki erişkinlere (örn. hastalığın epidemik olduğu alanlarda yaşayan kişilere) beş yıl sonra yeniden aşılama önerilir.

Ülkemizde rutin olarak hac ziyareti yapacak olan bireylere ülkemizden ayrılmadan yaklaşık bir ay önce meningokok aşısı yapılmaktadır. Ayrıca bu hastalık için riskli olan immünyetmezlikli çocuklara meningokok aşısı uygulanmaktadır. Aşı subkutan veya İM olarak uygulanır.

3.9.3.Kontrendikasyonları

Aşılamanın yapılmamasına sebep olacak kontrendikasyonlara nadir rastlanır. Yüksek ateş ve şiddetli hastalanma hallerinde aşılama tarihi ertelenebilir.

3.9.4. Yan etkileri

Enjeksiyon yerinde iki üç gün süren hafif ağrı ve kızarıklık en sık görülen yan etkidir.

Kaynaklar:

1. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html#note-mening>
2. Serra LC, York LJ, Balmer P, Webber C. Meningococcal Group A, C, W, and Y Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine: A Review of Clinical Data in Adolescents. *J Adolesc Health*. 2018 Sep;63(3):269-279. doi: 10.1016/j.jadohealth
3. Keshavan P, Pellegrini M, Vadivelu-Pechai K, Nissen M. An update of clinical experience with the quadrivalent meningococcal ACWY-CRM conjugate vaccine.

3.10. Human Papilloma Virüs (HPV) Aşısı

3.10.1. Giriş

HPV aşıları HPV'nin neden olduğu genital siğil, prekanseröz genital lezyonlar ve serviks kanserini önlemeye yönelik olarak geliştirilen aşılardır. Serviks kanserine en sık yol açan HPV serotiplerine karşı koruyucu etki sağlayan bu aşıların, serviks kanserini %70-80, genital siğilleri %90 oranında engellediği gösterilmiştir. HPV 16 ve 18'in meydana getirdiği servikal kanserlerin önlenmesinde %100 etkili bulunmuşlardır. 9-13 yaş arası kız çocuklarına yapılan HPV aşılması serviks kanserinin önlenmesinde en maliyet-etkin halk sağlığı korunma önlemdir.

3.10.2. İçeriği

HPV aşıları rekombinasyon tekniği ile elde edilmiş virüs benzeri parçalar içerirler. Piyasaya 3 tip HPV aşısı sürülmüştür. Bivalan aşı HPV 16 ve 18'e; kuadrivalan aşı HPV 6,11,16 ve 18'e; 9 valanlı aşı 6,11,16,18,31,33,45,52 ve 58'e karşı koruyucudur.

3.10.3. Endikasyonları ve uygulama şekli

HPV aşıları, yüksek grade serviks intraepitelyal neoplazileri (CIN), serviks kanseri, yüksek grade vulvar intraepitelyal neoplaziler (VIN) ve genital siğillerin önlenmesinde endikedir. Dört ve dokuz valanlı aşı hem erkek hem kadınlar için, iki valanlı aşı ise kadınlar için önerilmektedir.

DSÖ'nün güncel önerilerine göre HPV aşıları 9-13 yaş arası kız çocuklarına uygulanmalıdır. Seksüel aktivite başlamadan HPV aşısı şemasının tamamlanması etkinliği açısından önemlidir. Bununla birlikte HPV aşısı için bir üst yaş sınırı bulunmamaktadır. HPV ile enfekte olmayan seksüel aktif kadınlar aşıdan tam yarar görürler. Daha önceden HPV ile enfekte olan kadınlarda ise aşı daha az etkilidir. Bununla birlikte seksüel aktivitesi olan kadınların da aşılması önerilmektedir. Aşı farklı HPV tiplerine karşı bağışıklık sağlayabileceğinden genital siğilleri, anormal smear testi ya da HPV DNA testi pozitif olan kadınlara da aşı uygulanması tavsiye edilmektedir. Aşı yapılmış olması tarama testlerinin (smear) yapılmamasını gerektirmez. Aşılı kadınlara da düzenli olarak tarama testi yapılmalıdır. Aşının koruyuculuk süresi tam olarak bilinmemekle birlikte, en az 5 yıl koruyucu olduğu bildirilmektedir.

Aşı şeması 3 dozdan oluşmaktadır. Dört ve dokuz valanlı aşı 0, 2 ve 6 aylarda, iki valanlı aşı ise 0,1 ve 6 aylarda IM yoldan yapılmalıdır. DSÖ, 2 doz aşının 3 doz aşı kadar etkili olduğunu belirtmektedir.

3.10.4. Kontrendikasyonları

Aşı içeriğine karşı allerjik olduğu bilinen kişilere aşı uygulanmamalıdır. Bivalanlı aşı anafilaktik lateks alerjisi olanlarda kullanılmamalıdır.

Gebelikte güvenilir olduğunu gösteren veriler varsa da yeterli sayıda veri oluşmadığı için gebelikte aşılama önerilmemektedir. Aşıya başlandıktan sonra gebelik anlaşılırsa, sonraki aşı dozları doğum sonrasına ertelenmelidir. Gebeliğin sonlandırılması gerekmez.

3.10.5. Yan etkileri

Ciddi yan etkisi olmayan, güvenilir bir aşıdır. Aşı sonrası en sık ortaya çıkan yan etkiler injeksiyon yerinde ağrı, eritem ve şişliktir.

3.10.6. Özel durumlar

Emziren annelere ve immün sistemi baskılanmış hastalara (HIV enfeksiyonu vb.) aşı uygulanabilir. Ancak immün sistemi baskılanmış kişilerde aşının etkinliği daha az olabilir.

Kaynaklar:

1. *de Oliveira CM, Fregnani JHTG, Villa LL. HPV Vaccine: Updates and Highlights. Acta Cytol. 2019 Mar 14;1-10. doi: 10.1159/000497617.*
2. *Gupta G, Glueck R, Patel PR. HPV vaccines: Global perspectives. Hum Vaccin Immunother. 2017 Jun 3;13(6):1-4. doi: 10.1080/21645515.2017.1289301.*
3. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv>

3.11. Haemophilus influenzae tip b (Hib) Aşısı

Üç farklı konjuge Hib aşısı 6 hafta ile 71 ay arası çocuklar için lisans almıştır.

3.11.1. Endikasyonları

Aşağıda belirtilen invaziv Hib hastalığı riski artmış erişkin grubunda aşı önerilmektedir:

- Fonksiyonel ya da anatomik aspleni
- İmmünglobülin yetmezlikleri
- Kompleman eksikliği
- Kök hücre transplantasyonu
- Malignite nedeniyle kemoterapi ve/veya radyoterapi alanlar

Splenektomiden 14 gün veya daha öncesinde tek doz yapılması önerilmektedir. Acil splenektomi durumunda operasyon sonrası en erken 14 gün sonra uygulanabilir. Hematopoietik kök hücre alıcılarına transplantasyondan 6-12 ay sonra en az 4 hafta arayla 3 doz aşı uygulanmalıdır.

3.11.2. Kontrendikasyonları

Aşının herhangi bir komponentine karşı allerji varlığı, bir önceki dozda allerjik ve anafilaktik reaksiyon durumunda aşı kontraendikedir.

3.11.3. Yan etkiler

Aşı yapılan bölgede kızarıklık, kaşıntı, ısı artışı gibi lokal reaksiyonlar dışında ciddi yan etkisi bulunmamaktadır. Son derece nadir olarak alerjik reaksiyon yapabilir.

3.12. Kuduz Aşısı

3.12.1. Giriş

Kuduz için mevcut bir tedavi yaklaşımı olmadığından, korunma ve temas sonrası profilaksinin önemi büyüktür. Bu yüzden, bulaş açısından riskli teması da iyi ayırt etmek gerekir. Erken ve önerilere göre uygulanan temas sonrası profilaksi %100 etkindir.

Tüm sıcakkanlı hayvanlar kuduz virüsü ile enfekte olabilirler, ancak hayvanların kuduz virüsüne duyarlılıkları değişkendir. Aynı zamanda temas sonrası bulaştırma riski açısından da türler arasında fark bulunmaktadır. Ülkemizde kuduz bulaşı açısından riskli olan hayvan türleri arasında köpek, kedi, sığır, koyun, keçi, at, eşek gibi evcil hayvanlar ile kurt, tilki, çakal, domuz, ayı, sansar, kokarca, gelincik gibi yabani hayvanlar sayılabilir. Mevcut bilgilere göre, fare, sıçan, sincap, hamster, kobay, gerbil, tavşan ve yabani tavşan ısırıkları ile kuduz bulaşının söz konusu olmadığı bilinmektedir. Ayrıca memeli olmayan yılan, kertenkele, kaplumbağa, balık, kuşlar ya da kümes hayvanları ısırıkları da kuduz bulaşı açısından riskli kabul edilmez. Yine eldeki verilere göre, ülkemizde eve giren yarasaların ısırığı ya da evde yarasa bulunması durumunda kuduz profilaksisi önerilmemektedir.

Köpeklerin hastalandıktan sonra ortanca 3, maksimum 8 gün içinde öldüğü belirlenmiştir. Dolayısıyla bilinen ve halen sağ olan bir kedi ya da köpek tarafından 10 günden daha önce ısırılmış bireylerde profilaksi gerekmez. Sağlam derinin yalanması, hayvana dokunma, besleme, daha sonra kuduz olduğu anlaşılan bir hayvanı beslemiş olmak ya da kan, süt, idrar ve dışkı ile sağlam derinin temas etmiş olması, pişmiş etini yemiş, kaynatılmış

sütünü içmiş ya da bu sütle yapılan süt ürünlerini tüketmiş olmak profilaksi gerektirmez. Sağlık çalışanları açısından da riskli temas söz konusu olmadıkça kuduz hastasına rutin sağlık bakımı vermek profilaksi ihtiyacı doğurmaz. Kedi temaslarında, çıplak derinin hafifçe sıyrılması (deri altına geçmeyen yaralanmalar), kanama olmadan küçük tırmalama veya zedelenme şeklinde yaralanmaya sebep olan, provokasyon ile olmuş ısırılma dışı kedi temaslarında da profilaksi önerilmemektedir. Ek olarak, son altı ay içinde tam doz kuduz temas sonrası profilaksi uygulanmış kişilerde profilaksi gerekmez. Ancak yüz bölgesinden yaralanma olması ya da bağışıklığı baskılanmış bireylerde süreye bakılmaksızın profilaksi uygulanmalıdır.

3.12.2. İçeriği

Günümüzde kuduz aşılmasında kullanılması önerilen aşilar, diploid hücreleri, Vero hücreleri, civciv embriyo hücreleri ya da embriyonlu ördek yumurtalarında çoğaltılan ve ardından konsantrasyon, pürifikasyon, inaktivasyon süreçlerinden geçen ve liyofilize hale getirilen kuduz virüsünü içerirler. Kuduz aşiları thiomersal gibi koruyucular içermez ve toplam hacim 1 ml olacak biçimde ayarlanmış steril diluent ile birlikte tek dozluk flakonlar halinde kullanıma sunulur.

3.12.3. Endikasyonları ve uygulama şekli

3.12.3.1. Temas öncesi profilaksi: Aşağıdaki riskli gruplara temas öncesi profilaksi uygulanmalıdır:

- Kuduz açısından yüksek riskli işlerde çalışanlar (kuduz araştırma laboratuvarı çalışanları ya da kuduz aşısı üretiminde çalışanlar, vb.)
- Kuduz açısından riskli işlerde çalışanlar (veteriner hekimler, hayvan bakıcıları, hayvan barınaklarında çalışan personel, mağara araştırmacıları, yarasa kolonileri üzerinde çalışanlar)
- Kuduz riski olan hayvanlarla sık temas edenler
- Yaban hayat ile temas riski yüksek olan doğa sporları yapanlar
- Köpek kuduzu görülme oranının yüksek olduğu ve riskli temas halinde uygun tıbbi yaklaşımın verilemeyeceği bölgelere seyahat edenler.

Temas öncesi profilakside 0 ve 7. günlerde birer doz olmak üzere toplam iki doz aşı uygulanır. İmmün sistemi baskılanmış ya da immün yetmezliği olan kişilerde 21. ya da 28. günde bir doz daha uygulanarak toplam üç doz aşı yapılır.

Temas öncesi profilaksiyi tamamlayan bireylere periyodik olarak rapel doz aşı yapılmasına gerek yoktur. Ancak mesleki olarak temas riski yüksek olan kişilerde rapel doz önerilir. Kuduz araştırma laboratuvarı çalışanları ya da kuduz aşısı üretiminde çalışanlar gibi yüksek risk grubunda olan kişilerde

her 6 ayda bir, diğer risk gruplarında ise 2 yılda bir antikor düzeyi ölçülmeli ve rapel doz ihtiyacına buna göre karar verilmelidir. Antikor düzeyinin ölçülemediği durumlarda 2 yılda bir doz rapel yapılabilir.

3.12.3.2. Temas sonrası profilaksi: DSÖ kuduz profilaksisinde hızlı ve etkin bir yara temizliğini takiben kuduz immünglobulin ile pasif immünizasyon ve hücre kültürü aşuları ile aşılamaı önermektedir. Temas sonrası aşılamaıya olabildiğince erken başlanmalıdır. Ancak kuduzda inkübasyon süresi çok değişken olabildiğinden, riskli temas sonrası geçen süreye bakılmaksızın uygun profilaksinin başlanması gerekir.

Temas sonrası profilaksi kararı verilirken, temas edilen hayvanın kuduz olma olasılığına dair epidemiyolojik veriler, temasın ciddiyeti, hayvanın aşılama durumu ve gözlem ya da laboratuvar incelemesi yapma olanağının bulunup bulunmaması dikkate alınmalıdır.

Kuduzla yakalanma olasılığı olan hayvanların ısırıkları, yeri ne olursa olsun, kuduz için risk oluşturur. Açık yara, kesi, müköz membranların tükruk, salya ve diğer nöral doku, hayvanlarda kullanılan canlı oral aşı yemleri gibi potansiyel olarak enfekte olabilecek materyalle teması ve tırmalama da ısırık dışı kuduz riskli temas olarak kabul edilir. Kuduzun enzootik olduğu bölgelerde hayvan temasları şu şekilde sınıflandırılabilir:

Kategori 1: Hayvana dokunma ya da besleme ya da sağlam derinin yalanması,

Kategori 2: Çıplak derinin, deri altına geçmeyecek biçimde, hafifçe sıyrılması ya da kanama olmaksızın küçük tırmalama ya da zedelenme,

Kategori 3: Deriyi zedeleyen ve derialtına geçen tek ya da çok sayıda ısırık ve tırmalamalar; mukozaların, açık yaraların hayvanın salyası ile teması; lezyonun kafa, boyun, parmak uçları gibi sinir uçlarının yoğun olduğu bölgelerde bulunması,

Kategori 4: Kuduzla yakalanma olasılığı olan yabancı hayvan türleriyle temas.

Buna göre, kategori 1 yaralanmalarda temas sonrası profilaksi gerekmezken, kategori 2 yaralanmalarda kuduz aşısı, kategori 3 ve 4 yaralanmalarda ise aşı ve immünglobulin uygulanması gereklidir. Temas sonrası profilakside, yukarıda sözü edilen yara bakımı, antibiyotik ve tetanoz profilaksisi basamakları ihmal edilmemelidir.

Kuduz aşısı uygulaması için T.C. Sağlık Bakanlığı Kuduz Profilaksi Rehberi önerileri doğrultusunda iki farklı takvim izlenebilir.

4 dozluk aşı takvimi: 0, 3, 7 günlerde birer doz ve 14 ile 28. günler arasında dördüncü doz olmak üzere toplam dört doz aşı uygulanır.

2.1.1 aşı takvimi: 0. gün iki doz, 7 ve 21. günlerde birer doz olmak üzere toplam 4 doz aşı uygulanır. 0. günde iki doz aşı, iki farklı anatomik bölgeye uygulanmalıdır.

Kuduz aşısı gebelerde güvenlidir ve erişkinlerde kullanılan dozla bebek ve çocuklarda kullanılan arasında fark yoktur. Aşı erişkinler ile 2 yaş ve üzeri çocuklarda deltoid kas içine, 2 yaşından küçük çocuklarda uyluğun anterolateraline uygulanmalıdır. Yeterli immün yanıt elde edilemeyeceği için, kesinlikle gluteal bölgeye uygulanmamalıdır.

Sağlıklı bireylerde önerilen aşı takvimi tablo 5'de gösterilmektedir.

Aynı ekstremiteye birden fazla aşı uygulanması gereken durumlarda, uygulama yerleri arasında en az 2 cm uzaklık bulunmalıdır. Aşılama sırasında viral ya da bakteriyel enfeksiyon saptanan hastalarda aşılama normal takvimiyle sürdürülür. Temas sonrası bağışıklaması uygun biçimde yapılmış bireylerde rutin olarak antikor testi yapmaya gerek yoktur. Başlanmış olan aşılama başka bir marka ya da tür hücre kültürü aşısı ile devam edilebilir.

Aşılama takvimi sürdürülmekte iken yeniden riskli teması olan bireylerde aşılama şeması aynı şekilde sürdürülür. Bir ya da birkaç doz aşı yapıldıktan sonra aşıya ara vererek tekrar başvuranlarda, aşılama kalındığı yerden devam edilir ve kalan dozlar arasındaki sürelerle uyulur. Örneğin; 7. günde iki doz için 10. gün başvuran hastaya, 7. gün dozu o gün; ardından 14 ya da 28. gün dozları ise 17 ya da 31. günlerde yapılır.

3.12.3.3. Daha önce aşılanmış bireylerde temas sonrası profilaksi: Kuduz aşısı, nötralizan antikor titreleri düştükten sonra dahi bireyi ömür boyu koruyacak immünolojik bellek oluşturur. Buna rağmen, daha önce bağışıklanmış bireylere, temas sonrası kısa bir profilaksi uygulanmalıdır.

Daha önce temas öncesi ya da temas sonrası tam doz aşılması yapılmış ve bunu belgeleyebilen bireylere yeniden riskli hayvan teması olması durumunda, 0 ve 3. günlerde iki doz aşı yapılır. Kuduz immünglobulin endikasyonu yoktur. Bu rejim, daha önce aşılanmış ve nötralizan antikor düzeyi ELISA ile 0,5 IU/ml'nin üzerinde belirlenmiş bireyler için de geçerlidir.

Kategori 3 ve 4 teması olan ve daha önce temas öncesi ya da sonrası profilaksisi tam doz yapılmamış olan bireylerde, yeni riskli temas sonrası immünglobulin dahil normal profilaksi önerilerine uyulmalıdır.

3.12.3.4. İmmün sistemi baskılanmış bireylerde temas sonrası profilaksi: İmmün sistemi baskılayan ilaç kullanan ya da splenektomili hastalar gibi immün sistemi baskılanmış bireylerde ve CD4+ hücre sayısı <200/mm³ olan HIV (+) hastalarda kategori 2, 3 ve 4 yaralanmalarda, 0, 3, 7.günlerde birer doz ve 14-28. Günler arasında bir doz olmak üzere toplam 4 doz aşı ve immünglobulin uygulanmalıdır.

Olanaklı olduğu durumlarda aşılamadan 2-4 hafta sonra nötralizan antikor düzeyi belirlenerek, ek doz aşu gereksinimi olup olmadığına karar verilmelidir.

3.12.4. Yan etkiler

Genel anlamda kuduz aşıları güvenlidir ve iyi tolere edilir. Aşılananların %35-45'inde aşu yerinde hafif ağrı, şişlik, kızarıklık görülebilir. Ateş, baş ağrısı, baş dönmesi, gastrointestinal semptomlar gibi hafif sistemik yan etkilerin görülme sıklığı %5-15 kadardır.

Aşıya bağılı hipersensitivite reaksiyonları genellikle tekrarlayan dozlarla ortaya çıkar. Anafilaksi ya da hayatı tehdit eden şiddetli alerji durumunda, hastane şartlarında, gerekli önlemler alınarak başka bir hücre kültürü aşısı ile aşulamaya devam edilmesi önerilir.

3.12.5. Temas sonrası profilakside yara bakımı ve antibiyotik kullanımı

Temas sonrası ilk yapılması gereken, virüs geçişini azaltmada en etkili yöntem olarak kabul edilen yara bakımındır. Tüm yaralanmalarda yara yeri, en kısa sürede, bol akarsu, tercihen basınçlı su ve sabunla iyice yıkanmalıdır. Virüs uzun süre ısıriık bölgesinde kalabileceğı için, aradan geçen süreye bakılmaksızın etkin yıkama gerçekleştirilmelidir. Yıkama sonrası antiseptik solüsyonlar uygulanabilir, ancak sadece antiseptik uygulanmasının bol su ve sabunla yıkamanın yerini almayacağı unutulmamalıdır. Isıriık yaralarına dikiş atılması tercih edilmez. Ancak derin ve geniş yaralanmalarda, virüsün sinir içine inokülasyon riskini en aza indirmek için, yara çevresine ve içine kuduz immünglobulin yapıldıktan en az iki saat sonra, mümkün olan en az sayıda dikiş atılabilir.

Yüz ve el ısıriıkları, kemik ve eklem penetrasyonu olasılığı olan ısıriıklar, protez ekleme yakın yaralar, genital bölge yaralanmaları, özellikle kedilerle olan derin delinme yaraları, kapatma gerektiren yaralar ile immünyetmezliğı olan kişilerde ve tüm insan ısıriıklarında antibiyotik profilaksisi verilmelidir. Diğere yaralanmalarda ödem ve ezilme varlığında, başvuru ilk sekiz saat içinde gerçekleşmiş ise antibiyotik profilaksisi uygulanır. Sekiz saatten sonraki başvurularda klinik duruma göre karar verilmelidir. Antibiyotik profilaksisinin süresi, belirgin kirli olmayan yaralar için üç gün, kirli yara durumunda beş gündür. Ayrıca tüm hastaların tetanoz profilaksisi yönünden değerlendirilmesi gereklidir.

3.12.6. Temas sonrası pasif bağışıklama

Kuduz aşısına aktif antikor yanıtının gelişmeye başlaması yaklaşık 7-10 gün gerektirir. Aşu sonrası aktif immün yanıt gelişimine dek geçen bu sürede

bağıışıklığın sağlanabilmesi, kuduz immünglobulin ile nötralizan antikorların pasif olarak verilmesiyle olanaklıdır. Kuduz immünglobulin ile hızlı ancak yarı ömrü yaklaşık 21 gün olan kısa süreli pasif immünizasyon sağlanır.

Pasif immünizasyon için kullanılabilir olan biyolojik ürünler, hiperimmünize donörlerin plazmasından elde edilen insan immünglobulini ile at kaynaklı (heterolog) immünglobulindir. İnsan kaynaklı immünglobulinler için önerilen doz 20 IU/kg'dır. Daha yaygın olarak kullanılan at kaynaklı immünglobulinin yarı ömrü daha kısadır ve 40 IU/kg dozda kullanılması önerilir. Uygulama sonrası anafilaktik reaksiyon olasılığı düşüktür (1/150000). Testlerin ciddi yan etkileri belirlemede yetersiz olmaları nedeniyle, at kaynaklı immünglobulin uygulaması öncesinde deri testi yapılması önerilmez. Ancak uygulamanın, anafilaktik reaksiyonların yönetilebileceği uygun koşullara sahip yerlerde yapılması gereklidir. Kuduz immünglobulinin aşının ilk dozu ile birlikte ve tek doz olarak, yara ve yara çevresine uygulanması önerilir. İmmünglobülinin tamamının yara ve çevresine uygulanmasının anatomik olarak olanaklı olmadığı durumlarda, kalan miktar aşının yapıldığı ekstremiteden farklı bir ekstremiteye yapılabilir. Yapılacak immünglobulin tüm yaraya uygulamak için yetersiz kalıyorsa, steril serum fizyolojik ile sulandırılarak hacim artırılabilir. Antikor yanıtını baskılama olasılığı nedeniyle immünglobulinin dozunun artırılması önerilmemektedir. Kuduz immünglobulin asla aşıyla aynı enjektörle ve aynı anatomik bölgeye uygulanmamalıdır. İmmünglobülinin aşının ilk dozuyla yapılması önerilmekle birlikte, hemen uygulanamadığı durumlarda, ilk doz aşından sonra 7 gün içinde yapılabilir.

Tablo 5. Sağlıklı bireylerde kuduz aşı takvimi

| Kategori | Hayvanın durumu | Önerilen yaklaşım |
|-----------------|--|---|
| 1 | | Herhangi bir işleme gerek yoktur. |
| 2 | A. Temas eden evcil hayvanın son bir yılda kuduz aşısı yapılmış | Hayvanın 10 gün gözlemi yapılırı. |
| | B. Temas eden evcil hayvanın son bir yılda kuduz aşısı yapılmamış ya da bilinmiyor | Hayvan sağlıklı ve gözlenebiliyor Hayvan gözlenemiyor Aşılamaya hemen başlanır. 0, 3, 7. günlerde birer doz ve 14-28. günler arasında bir doz daha, toplam 4 doz aşı ya da |

| | | | |
|---|--|-----------------------------------|--|
| | | | 0, 7, 21.günlerde 2.1.1 şeması Not: Provokasyon ile gerçekleşen küçük, kanamasız kedi tırmalaması durumunda aşı önerilmemektedir. |
| 3 | A. Temas eden evcil hayvanın son bir yılda kuduz aşısı yapılmış | | Hayvanın 10 gün gözlemi yapılırz. |
| | B. Temas eden evcil hayvanın son bir yılda kuduz aşısı yapılmamış ya da bilinmiyor | Hayvan sağlıklı ve gözlenebiliyor | Hayvanın 10 gün gözlemi yapılırz. Aşılamaya hemen başlanırz. 0, 3, 7. günlerde birer doz ve 14-28. günler arasında bir doz daha, toplam 4 doz aşı uygulanır. İmmünglobülin ⁴ |
| | | Hayvan gözlenemiyor | Aşılamaya hemen başlanır. 0, 3, 7. günlerde birer doz ve 14-28. günler arasında bir doz daha, toplam 4 doz aşı ve ilk doz aşı ile birlikte immünglobulin uygulanırz. |
| 4 | | | Aşılamaya hemen başlanır. 0, 3, 7. günlerde birer doz ve 14-28. günler arasında bir doz daha, toplam 4 doz aşı ve ilk doz aşı ile birlikte immünglobulin uygulanırz. |

1) Hayvanın hastalık belirtisi göstermesi, kaçması, kaybolması, herhangi bir nedenle ölümü halinde 4 doz aşı ya da 2.1.1 rejimi ile temas sonrası aşı profilaksisi başlanır; immünglobulin uygulanmasına gerek yoktur.

2) Hayvanın hastalık belirtisi göstermesi, kaçması, kaybolması, herhangi bir nedenle ölümü halinde 4 doz aşı ile immünglobulin başlanır.

3) Kedi ve köpekler için, 10 günlük gözlem sonunda hayvan sağlıklı ise aşılama durdurulur.

- 4) Hayvanın hastalık belirtisi göstermesi, kaçması, kaybolması, herhangi bir nedenle ölümü halinde ilk doz aşından sonra 7 gün içinde immünglobulin uygulanır. 7 günlük süre aşılmışsa, aşı 4 doz olarak uygulanır.
- 5) İmmünglobülinin hemen bulunamadığı durumlarda ilk doz aşından sonra 7 gün içinde yapılmalıdır.

Kaynaklar:

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Kuduz Profilaksi Rehberi. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoontik-vektorel-hastaliklar-db/zoontik-hastaliklar/2-Kuduz/6-Rehberler/kuduz_profilaksi_rehberi-20.03.2019.pdf
2. WHO Expert Consultation on Rabies, WHO Technical Report Series 982, 2013 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85346/1/9789240690943_eng.pdf
3. Human Rabies Prevention – United States, 2008 Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57;RR-3:1
4. McKay N, Wallis L. Rabies: A review of UK management. *Emerg Med J* 2005;22:316
5. Use of a reduced (4 dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59;RR-2:1

3.13. Polio Aşısı

Dünya Sağlık Örgütü, 1994 yılında Amerika Bölgesini, 2000 yılında Batı Pasifik Bölgesini, ülkemizde son polio vakasının 1998 yılında görülmesi sonrasında da 2002 yılında Avrupa Bölgesini polio eradikasyonu sağlanmış bölge olarak ilan etmiştir. 2014 yılı itibariyle Güneydoğu Asya'nın da poliiodan arınmış ilan edilmesiyle dünya nüfusunun %80'i poliiodan arınmış bölgelerde yaşar hale gelmiştir. Endemik yayılım halen Afganistan, Nijerya ve Pakistan'da devam etmektedir.

3.13.1. İçeriği

Polio aşısının, canlı attenüe oral (OPA, Sabin) ve inaktive parenteral (IPA, Salk) olmak üzere iki formu bulunmaktadır. Vahşi poliovirüsü tip 2'nin 2015 yılında dünya genelinde eradike edildiği açıklanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün önerileri doğrultusunda ülkemizde de 2016 yılında trivalan OPA aşısı uygulamasından tip 1 ve 3'ü içeren bivalan OPA uygulamasına geçilmiştir.

3.13.2. Endikasyonları ve uygulama şekli

Ulusal aşı takvimimizde çocuklara 2., 4., 6., 18. aylarda DaBT-İPA-Hib aşılması içerisinde dört doz İPA ve İlköğretim 1. sınıfta rapel doz İPA uygulanır. OPA ise 6. ve 18. aylarda iki doz olarak uygulanır. Çocukluğunda temel aşılama (üç doz) tamamlamış turistlere endemik bölgelere gitmeden önce tek doz OPA ya da IPA yapılması yeterlidir.

Erişkin yaşta polio aşısı endikasyonları şu şekilde sıralanmaktadır:

- Polionun epidemik veya endemik olduğu bölgelere seyahat edecek olan daha önce yeterli doz aşı yapılmamış kişiler (Geçmişte üç ya da daha fazla dozda OPA alan kimseler için, dünyadaki hastalıklı bölgelere seyahat eden yolculara tek bir doz polio aşısı verilmesi tavsiye edilir.)
- Göçmenlere hizmet veren ve/veya doğrudan temas halinde olan ve ulusal aşı takvimine göre OPA yapıldığı belgelenemeyen çalışanlar

3.13.3.Kontrendikasyonlar

Daha önceden bilinen aşırı duyarlılığı ya da anafilaksi hikayesi olanlarda polio aşıları kontrendikedir. Bir canlı virüs aşısı olduğu için OPA, bağışıklığı baskılanmış hastalarda ve fekal yolla atıldığı için onlarla yakın temasta olan kişilerde kontrendikedir.

3.13.4. Yan etkileri

OPA uygulaması sonrası nadiren vahşi tip virüsle parolitik polio hastalığı görülebilir. Dünya Sağlık Örgütü OPA uygulanan ülkelerde bu riski her bir milyon doğum kohortunda 2-4 vaka olarak tahmin etmektedir. Bu risk daha çok ilk doz OPA uygulanmasından sonra söz konusudur. Bu nedenle, çocukluk aşılmasına öncelikle İPA ile başlanarak, 3. İPA dozu ile beraber OPA uygulanmaktadır.

Kaynaklar:

1. <https://www.who.int/wer/2016/wer9112.pdf?ua=1>
2. <http://polioeradication.org>
3. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/polio/index.html>

4. ÖZEL ERİŞKİN GRUPLARINDA AŞILAMA

4.1. Hematolojik Hastalıklarda ve İmmün Sistemi Baskılanmış Hastalarda Aşılama

4.1.1. Giriş

Hematolojik hastalıkların tedavisinde her geçen gün sayısı artan yeni tedavi modaliteleri ve hematopoietik kök hücre nakli enfeksiyon riskini de beraberinde getirmektedir. Bu hastalarda hem toplum kaynaklı hem de sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlar gözlenmekte, bu da solunum yetmezliği gelişimi, yoğun bakım ünitesinde yatış, alttaki hastalığın tedavisinde gecikme ve ölüm riskinde artış ile sonuçlanmaktadır.

Bu nedenle enfeksiyonlara karşı korunma prensipleri içinde en etkili yöntemlerden biri olan aşılama dikkat edilmesi gereklidir. Ancak, bu hasta grubunda aynı yaştaki sağlıklı bireylere göre aşıya karşı cevap oranı daha düşük olabilmektedir. Oluşan yanıtın devamlılığı da aynı nedenlerle uzun süreli olamayabilmektedir. Dolayısıyla aşılamanın zamanlaması önemlidir. Canlı aşıların büyük bir çoğunluğu bu hasta grubunda kontrendikedir.

4.1.2. Hematolojik hastalıklarda önerilen aşılar

4.1.2.1. Akut myeloblastik lösemi hastalarında;

- İntensif kemoterapi alan hastalara tedavi sonunda bir doz inaktif influenza aşısı yapılmalıdır.
- Ülkemiz Hepatit B açısından yüksek riskli ülkeler arasında olduğu için tedavi öncesinde başlanıp, tedavi devamında da aşılama devam edilebilir.
- Pnömonokok ve difteri tetanoz aşıları öncelikli olarak mümkünse tedaviden 2 hafta önce yapılmalıdır.
- Tedavi bitiminden 3-6 ay sonrasında rutin sağlıklı aşılama sürecine başlanabilir.

4.1.2.2. Kronik myeloproliferatif hastalıklar grubunda;

- Bcrabl/scr inhibitörü ve ruksolitinib kullanan hastalara influenza ve pnömokok aşısı yapılmalıdır.
- Canlı aşı özellikle ruksolitinib kullanan hastalarda verilmemelidir.

4.1.2.3. Kronik lenfoproliferatif hastalıklar grubunda; Önerilen aşılar tablo 6'da özetlenmiştir.

- Ciddi hipogamaglobulinemisi olan veya aktif olarak rituksimab alan ya da son 12 ay içinde rituksimab tedavisi almış olan hastalarda

inaktif aşılar karşı yanıt oranları düşük olmaktadır. Yine rituksimab dışında kullanılan monoklonal antikorlar, ibrutinib kullanımı ile de yanıt oranları düşük olacaktır.

- Tedavinin aktif fazı tamamlandıktan sonra (örn: plato fazı veya idame tedavisi altında olan hastalarda), tedavi bitiminden 3-6 ay içinde, rituksimab veya diğer monoklonal antikorların bitiminden 6 ay içinde antikor titreleri kontrol edilip tekrar aşılama programı başlatılmalıdır. Canlı aşılar hasta immunsuprese olduğu süreç boyunca önerilmez.

Tablo 6. Miyelom, lenfoma ve kronik lenfositer lösemi hastalarında önerilen aşılar

| Aşı | Zamanlama |
|--------------------------------------|--|
| Pnömonokok PCV veya PPSV23 | Tanı , idame ya da plato fazında |
| İnfluenza | Yıllık |
| Hepatit B | Antikor titrelerine bakılarak tanıda veya tedavi öncesi çift doz Tedavi sonrası 0,1,6.aylarda |
| HPV | Sağlıklı bireylerdekine benzer şekilde |

4.1.2.4. Paroksizmal nokturnal hemoglobinuri tanısı alan hastalarda

- Ekulizimab tedavisinden en az 15 gün önce meningokok başta olmak üzere pnömonokok, *H.influenzae* aşıları yapılması gerekmektedir.

4.1.3. Hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında aşılama

4.1.3.1. Pnömonokok: Nakilin 1.yılında özellikle de steroid alan ve Graft versus host hastalığı (GVHH) olan hastalarda PPSV23 aşısına yanıt oranları düşüktür. PCV13 aşısı PPSV23 aşısına göre daha immunojeniktir. Bu nedenle PPSV23'den daha önce yapılmasında fayda vardır. 3 doz PCV13 aşısı sonrası 1 doz PPSV23 yapılarak yanıt artırılabilir. Her aşı arasında en az 4 hafta olmalıdır. Nakil sonrası ilk 3 ay içinde aşılama başlanması nakil sonrası geç dönem (>9ay)'e göre benzer yanıt oranları ile sonuçlandığı için hastalara erken dönem aşı tavsiye edilmelidir.

4.1.3.2. H.influenzae tip b: Nakilden sonra 3.ayda başlayıp 1 ay arayla 3 doz yapılması önerilir. Aşı sayısı azaltılabilmesi için difteri-tetanoz-boğmaca aşısı ile kombine kullanılabilir. Otolog ve allojeneik nakiller için benzer program kullanılabilir.

4.1.3.3. Meningokok: Nakil sonrası 6.ayda başlayarak en az 2 doz Men C veya Men-B aşısı yapılabilir.

4.1.3.4. Tetanoz-Difteri: Nakil sonrası 6.aydan itibaren başlamak üzere 4-8 hafta ara ile en az 3 doz yapılmalıdır. Yanıt oranları otolog ve allojeneik nakil sonrası benzerdir. Nakil sonrası erken veya geç dönem aşılama benzer yanıt verir.

4.1.3.6. İnfluenza: Aşının etkinliği; nakil ve aşılama arasındaki süreye, aşılama sırasındaki lenfosit sayısına, immunglobulin düzeylerine, kronik graft versus host hastalığı varlığına, son 12 ay içinde rituksimab kullanımına bağlı olarak değişebilir. Nakil sonrası 6.aydan itibaren influenza sezonu başlangıcı ile birlikte ve nakil sonrası birinci yılda başlanmalı, yılda bir tekrar edilmelidir. Salgın durumunda nakilden sonra 3.aydan itibaren yapılabilir

4.1.3.7. Polio: İnaktive polio aşısı nakil sonrası 6-12. aydan başlayarak 1-2 ay ara ile 3 doz yapılmalıdır. Oral polio aşısı önerilmez.

4.1.3.8. Hepatit B: HBs Ag pozitif veya Anti-HBc-IgG pozitif olan vericilerden yapılacak olan nakillerden önce alıcı aşılanmalıdır. Nakil öncesi tüm hepatit B belirteçleri negatif olan veya aşılanıp nakil sonrası 6.ay antikorunu kaybeden hastalara 0,1,6.ay olacak şekilde aşı yapılır. Nakil öncesi HBV ile infekte olmuş, anti-HBc-pozitif olan hastalar anti-HBs için takip edilmelidir ve koruyucu titrede anti-HBs gelişmeyenler tekrar aşılanmalıdır. Hastalar 1.serinin 3.doz aşısından sonrasında başlamak üzere anti-HBs açısından takibe alınır ve titre <10 mIU/ml seyrettiği durumda tekrar aşılama düşünülmelidir.

4.1.3.9. HPV: Nakilden sonra 6-12 ay içinde genel toplum önerileri ile benzer şekilde aşılanabilir.

4.1.3.10. Kızamık/Kızamıkçık/Kabakulak: Nakil sonrası 24.ayda antikor titrelerine bakılır. Seronegatif hastalar GVHH, immunsupresif kullanımı ve altta yatan hastalığın relapsı yoksa 24.aydan sonra aşılanabilirler. Kızamık salgını olması durumunda düşük immunsupresyon altında olan hastalara 1 doz aşı yapılabilir

4.1.3.11. Varicella Zoster: Nakil sonrası 24. Aydan sonra klinik olarak iyi, seronegatif erişkin hastalara 1 doz canlı aşı yapılabilir. Hastalarda GVHH, immunsüpresif tedavi, altta yatan hastalığın nüksü olmaması ve 8 aydır IVIG almamış olması gerekmektedir. HKHN öncesi seronegatif olan veya VZV enfeksiyonu öyküsü olan erişkin hastalara ikinci doz da eklenebilir. HKHN alıcılarına canlı Zoster aşısı önerilmemektedir.

Tablo 7. İnaktif aşılar (12.aydan önce aşılamaya başlanması uygun ise)

| Aşı | ≥3 ay | ≥8 ay | ≥10 ay | ≥12 ay | ≥14 ay | ≥16 ay | ≥18 ay | ≥24 ay | ≥30 ay | Aşılanmalar arası minimum zaman aralığı | |
|--|-----------|-------|--------|----------|--------|--------|-------------------------------|----------|----------------------------|---|--------|
| Influenza(inaktif aşı) (Eylül-Mart) | Influenza | | | | | | | | | | |
| H. Influenza Tip B | HIB | HIB | HIB | titreler | | | | Titreler | | 1-2 ay | |
| Menenjit | MCV4 | | | | | | | | | | |
| Pnömonokok-Konjuge | PCV13 | PCV13 | PCV13 | | | | | | | | 1-2 ay |
| Pnömonokok- Polisakkarit | | | | | | | PCV13 veya PPSV23 *1 | | | | |
| Çocuk Felci (inaktif edilmiş) | | | | IPV | IPV | IPV | | | | | |
| Hepatit A | | | | HAV | | | HAV | | | | 6 ay |
| Hepatit B | | | | HBV | HBV | | | HBV | Titreler *4 | 2 ay | |
| HPV | | | | HPV | HPV | | | HPV | 2 ay sonra ilk; 4 ay | | |

| | | | | | |
|---------------------------------------|------|----|----|----------------|-----------------|
| | | | | | sonra 2. doz |
| Asellüler Boğmaca- Tetanoz-Difteri | Tdap | Td | Td | Titreler *2 | 1-2 ay |

1: Polisakkarid aşıya yanıt vermesi beklenmeyen kronik graft versus host hastalığı olan hastalara, konjuge aşı (PCV13)'ın dördüncü dozu uygulanabilir.

2: Anti-tetanoz toksoid titresini kontrol ediniz.

3: Kombine aşı kullanmak fayda sağlayabilir.

4: Titre 20 ayda tamamlanmadıysa 24 ayı kullanınız. Üçüncü doz aşılama 1-2 ay sonra antikor oluşumu kontrolü için. Hepatit B yüzeyel antijen testi önerilir. Birincil aşı serisine yanıt vermeyen hastalara ikinci bir üç dozluk aşı serisi uygulanır. Bağışıklık sistemi baskılanmış olan yada hemodiyaliz hastalarına, yüksek doz (40 mcg doz) hepatit B aşılması önerilir.

5: İnaktive edilmiş ölü virüs aşılması yapılabilmesi için, son IVIG dozunun üzerinden en az 2 ay geçmesi gerekir.

Tablo 8. İnaktive edilmiş aşular (12. aydan önce aşılama yapılmayacak ise)

| Aşı | ≥12 ay | ≥14 ay | ≥16 ay | ≥18 ay | ≥22 ay | ≥24 ay | ≥30 ay | Aşılanmalar arası minimum zaman aralığı |
|--|-----------|--------|--------|--------|--------|-----------------------|--------|---|
| Influenza (inaktive edilmiş) (Eylül-Mart) | Influenza | | | | | | | |
| H.influenza tip B | HIB | HIB | HIB | | | Titreler | | 1-2 ay |
| Menenjit | | | | MCV4 | | | | |
| Pnömonokok-Konjuge | PCV13 | PCV13 | PCV13 | | | | | 1-2 ay |
| Pnömonokok-Polisakkarit | | | | | | PCV13 polisakkarit *1 | veya | |
| Çocuk Felci (inaktive edilmiş) | IPV | IPV | IPV | | | | | |
| Hepatit A | HAV | | | HAV | | | | 6 ay |
| Hepatit B | HBV | HBV | | HBV | | Titreler *4 | | 2 ay |
| HPV | | HPV | | HPV | HPV | | | 2 ay sonra ilk; 4 ay sonra 2. Doz |

| Asellüler Boğmaca-Tetanoz- Difteri | Tdap | Td | Titreler *2 | 1-2 ay |
|---|------|----|-------------|--------|
| <p>1: polisakkarite yanıt vermesi beklenmeyen kronik graft versus host hastalığı olan hastalara, konjuge (PCV13)'ın dördüncü dozu uygulanabilir.</p> <p>2: Anti-tetanoz toksoid titresini kontrol ediniz.</p> <p>3: Kombine aşı kullanmak fayda sağlayabilir.</p> <p>4: Titre 20 ayda tamamlanmadıysa 24 ayı kullanınız. Üçüncü doz aşılama 1-2 ay sonra antikor oluşumu kontrolü için. Hepatit B yüzeyel antijen testi önerilir. Birincil aşı serisine yanıt vermeyen hastalara ikinci bir üç dozluk aşı serisi uygulanır. Bağışıklık sistemi baskılanmış olan yada hemodiyaliz hastalarına, yüksek doz (40 mcg doz) hepatit B aşılması önerilir.</p> <p>5: İnaktive edilmiş ölü virüs aşılması yapılabilmesi için, son IVIG dozunun üzerinden en az 2 ay geçmesi gerekir.</p> | | | | |

Tablo 9. Canlı Aşılar (24.aydan önce başlanmayacak aşılar)

| Aşı | <24 ay | ≤24 ay | ≥60 ay | Aşılamalar arası minimum zaman aralığı |
|---|----------------------------|--------|--------|--|
| Kızamık/Kabakulak/Kızamıkçık (MMR) *2-1-5 | | MMR *2 | | |
| Kural 2 | Kök hücre nakli sonrası | | | |
| Yüksek titre su çiçeği-Zona | en az 2 yıl geçene ve sol | | *3 | |
| Yalnızca seropozitif ve erişkinler > 60 yaş | sütunda özetlenmiş | | | |
| *5-1-5 Kural 3 | kriterler sağlanana kadar, | | | |
| Su çiçeği ve Zona | canlı aşılar yapılmaz | VZV *2 | | İkinci doz 1 ay sonra |
| Yalnızca seronegatif ve | | | | yapılacak *4 |
| *2-1-5 Kural 2 | | | | |
| İlk doz MMR ile birlikte verilebilir | | | | |

1: Canlı virüs aşılması yapılabilmesi için, son IVIG dozunun üzerinden en az 5 ay geçmesi gereklidir.

2 (2-1-5): Kök hücre naklinden sonra 2 yıldan fazla olmamak şartıyla; 1 yıldan fazla immünsüpresif tedavi alanlarda ve IVIG/VZIG son dozundan veya son plazma naklinden en az 5 ay sonra

3 (5-1-5): Kök hücre naklinden sonra 2 yıldan fazla olmamak şartıyla; 1 yıldan fazla immünsüpresif tedavi alanlarda ve IVIG/VZIG son dozundan veya son plazma naklinden en az 5 ay sonra

4: VZV seronegatif olan hastalarda, serokonversiyonun sağlandığından emin olmak için; aşının ikinci dozundan 1-2 ay sonra Varicella serolojisine bakılmalı.

ACIP ve AAP, hastaların aşılandıktan sonra en az 15 dakika gözlenmelerini önemle önermektedir. Eğer bayılma gelişirse, belirtiler düzeline kadar, hastalar gözlem altında tutulmalıdır.

4.2. Splenektomi Planlanan, Yapılan veya Asplenik Olgularda Aşılama

Splenektomi sonrasında özellikle kapsüllü bakterilerle gelişen enfeksiyonlara duyarlılık artmaktadır. Splenektomili hastalarda enfeksiyonlar sepsisle de seyredilmektedir. Fulminan sepsis açısından; konjenital asplenizm, orak hücre hastalığı, Still hastalığı, sarkoidoz, çöliak hastalığı, ülseratif kolit, sistemik lupus eritematozus, splenik radyasyon yapılmış olgular risk kapsamı içinde değerlendirilmektedirler.

Bugün için otoimmün kökenli hematolojik hastalıklarda (steroid tedavisine refrakter immün trombositopeni ve otoimmün hemolitik anemi gibi), talasemi major ve intermedia, herediter sferositoz ve elliptositoz olgularında, hipersplenizm gelişmiş idiyopatik splenomegali gibi olgularda terapötik splenektomi bir tedavi şekli olarak uygulanmaktadır.

Splenektomi sonrasında gelişen enfeksiyonların başlıcalarını *S.pneumoniae*, *N.meningitidis* ve *H.influenzae* enfeksiyonlarının oluşturduğu bilinmektedir. Bu nedenle, terapötik splenektomi yapılacak olgulara kural olarak splenektomiden en az 2 hafta önce pnömokok, meningokok ve Hib bağışıklanması önerilmekte ve uygulanmaktadır. Acil splenektomilerde ise aşılama 14. gün ve sonrasında yapılabilir. Keza aynı olgulara her 5 yılda bir reimmünizasyon önerilmektedir. Splenektomi sonrasında yapılan bağışıklamanın ise etkinlik ve koruyuculuğu azdır.

Kaynaklar:

1. Hammerquist RJ, Messerschmidt KA, Pottebaum AA, Hellwig TR. Vaccinations in asplenic adults. *Am J Health Syst Pharm.* 2016 May 1;73(9): e220-8. doi: 10.2146/ajhp150270.
2. Boam T, Sellars P, Isherwood J, Hollobone C, Pollard C, Lloyd DM, Dennison AR, Garcea G. Adherence to vaccination guidelines post splenectomy: A five year follow up study. *J Infect Public Health.* 2017 Nov-Dec;10(6):803-808. doi:10.1016/j.jiph.2017.01.006. Epub 2017 Feb 8

4.3. Solid Organ Nakli Alıcılarında Aşılama

4.3.1. Giriş

Solid organ alıcı ve adayları için enfeksiyon hastalıkları, yüksek morbidite ve mortaliteleri nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Antimikrobiyal tedaviler de immünkompetan hastalara göre daha az etkili olmaktadır. Bu enfeksiyonların bir kısmını aşı ile korunabilir hastalıklar oluşturmaktadır. Bu nedenle hem nakil adaylarının hem de yakın temasta oldukları aile bireyleri ve bakımlarını üstlenen sağlık çalışanlarının bağışıklamaları hayati önem

taşımaktadır. Organ yetmezliği durumunda aşı yanıtları sınırlı olduğundan mümkün olan en erken dönemde bağışıklama sağlanmalıdır.

Tablo 10. Solid organ nakli alıcılarında aşılama önerileri

| Aşı | İnaktif/ Canlı atenüe | Nakil öncesi | Nakil Sonrası | Serolojik değerlendirme |
|-----------------------|-----------------------|--------------|---------------|-------------------------|
| İnfluenza | İnaktif | Evet | Evet | Hayır |
| Hepatit B | İnaktif | Evet | Evet | Evet |
| Hepatit A* | İnaktif | Evet | Evet | Evet |
| Td | İnaktif | Evet | Evet | Hayır |
| Tdap** | İnaktif | Evet | Evet | Hayır |
| Inaktif polio | İnaktif | Evet | Evet | Hayır |
| H. influenza tip B*** | İnaktif | Evet | Evet | Evet |
| Konjuge pnömokok | İnaktif | Evet | Evet | Hayır |
| Polisakkarit pnömokok | İnaktif | Evet | Evet | Hayır |
| Kuduz**** | İnaktif | Evet | Evet | Evet |
| HPV | İnaktif | Evet | Evet | Hayır |
| KKK | Canlı atenüe | Evet | Hayır | Evet |
| Suçiçeği | Canlı atenüe | Evet | Hayır | Evet |
| Zoster | Canlı atenüe | Evet | Hayır | Hayır |
| | Subunit | Evet | Evet | Hayır |

*Maruziyet riski varsa monitorizasyon önerilir

**Son 10 yıl içinde Td aşılması yapılmamışsa erişkin dönemde tek doz boğmaca içeren aşı önerilir.

***Splenektomi durumunda önerilir

****Rutin öneri değildir, ancak maruziyet sonrası ya da maruziyet riski durumunda önerilir.

4.3.2. Nakil öncesi dönem

Solid organ alıcı adayları uygun donör bulununcaya kadar öngörülemeyen süreler beklemek durumunda kalırlar. Bu bekleme süreleri tüm yaşlara, maruziyet durumuna ve immün duruma göre uygun aşılarla karşı bağışıklığın sağlanması ya da pekiştirilmesi amacıyla kullanılmalıdır. Geçmişte uygulanan aşılar ve serolojik durum nakil öncesi mutlaka değerlendirilmeli ve sonuçlarla birlikte bağışıklama programı oluşturulmalıdır.

Aşılamının nakil öncesi önerilmesinin bir diğer nedeni de kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği gibi canlı aşıların uygulamasından nakil sonrası dönemde kaçınılmasıdır. Canlı aşılar ile nakil arasında en az dört hafta beklenmesi önerilir.

4.3.3. Nakil sonrası dönem

İnaktif aşılardan nakil sonrası güvenli kabul edilmekle birlikte, nakil sonrası dönemde aşılamanın ne zaman başlayacağı önemli bir konudur. Kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte yüksek doz immünespresif ajanların immun yanıtı engelleyici etkilerinden kaçınmak için en az 2 ay beklenmesi önerilmektedir. En kabul gören yaklaşım 3-6 ay sonra aşılama başlamak yönündedir. Tek istisna influenza salgın dönemleridir; nakil influenza sezonuna denk gelirse influenza aşısı nakil sonrası birinci ayın sonunda yapılır. Pnömonokok aşısı gibi standart yaş grubuna uygun aşılardan solid organ naklini takip eden 2-6 aylarda uygulanır. Nakil öncesi başlanmış ancak tamamlanamayan aşı programlarına nakilden 3-6 ay sonra yeniden başlanabilir.

Bazı transplantasyon hekimleri aşılama takibinden allograft rejeksiyonu vaka bildirimleri nedeniyle aşılama kaçınırken, yapılan birçok çalışmada nakil sonrası uygulanan inaktif aşılardan güvenli olduğunu göstermektedir.

Aşılama sonrası serolojik testler ile minimum 4 hafta sonra aşı yanıtı değerlendirilmeli ve serokonversiyon gösterilmelidir.

4.3.4. Önerilen inaktif aşılardan

4.3.4.1. Tetanoz-difteri: Transplantasyon durumundan bağımsız olarak tetanoz, difteri ve boğmaca aşılardan yetişkin yaşamı boyunca güncel tutulmalıdır.

Hem nakil adaylarının hem de alıcılarının tetanoz ve difteri bağışıklamalarına yanıtı hakkında yeterli çalışmada bulunmamaktadır. Hemodiyaliz hastalarında primer immünizasyona bozulmuş bir cevap olduğu bilinmektedir. Amerikan Toraks Derneği rehberleri, tetanoz titrelerinin, pediatrik solid organ nakli adaylarında ve alıcılarında, aşılama en az dört hafta sonra antikor yanıtının değerlendirilmesini önerirken yetişkin yaş grubunda öneri bulunmamaktadır. Standart önerilere göre rutin ek dozları da en az 10 yılda bir uygulanmalıdır.

Boğmacaya karşı azalan bağışıklık nedeniyle 19 yaş ve üstü tüm yetişkinler için Td yerine bir doz tetanoz toksoid, azaltılmış difteri toksoid ve aselüler boğmaca (Tdap) içeren tek bir aşı önerilmektedir. Primer bağışıklamadan 5-10 yıl sonrasında boğmacaya karşı yanıtın anlamlı derecede azaldığı görüldüğü için Td aşısına aselüler boğmaca bileşeni eklenmiştir.

4.3.4.2. Pnömonokok: *Streptococcus pneumoniae*, solid organ nakli alıcılarında pnömoninin yaygın bir nedenidir. Tüm yetişkin nakil adayları ve alıcılarının pnömonokok bağışıklaması önerilmektedir. Yetişkin yaş grubunda tek doz konjuge pnömonokok aşısı sonrası en az 8 hafta sonra polisakkarit aşı önerisi bulunmaktadır. İkinci polisakkarit aşı dozu ilk dozdan 5 yıl sonra

tekrarlanmalıdır. Pnömonokok titrelerinin seroproteksiyonu temsil ettiği konusunda fikir birliği bulunmadığından aşılama sonrası monitorizasyon önerilmemektedir.

4.3.4.3. Influenza: İnfluenza enfeksiyonları solid organ nakil hastalarında ağır seyirli ve mortalitesi yüksek bir enfeksiyon olduğundan nakilden sonraki ilk yıl dahil olmak üzere, tüm nakil alıcıları için inaktif mevsimsel influenza aşısının yıllık olarak uygulanması önerilmektedir. Hastalığın ağır seyrinin organ reddi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

İmmüsupresyon nedeni ile aşı yanıtları immünkompetan hastalar ile kıyaslandığında daha düşük olsa da özellikle influenza sezonunda nakilden hemen bir ay içinde aşılama ve üç ila 6 ay sonra aşı tekrarı önerilmektedir. İnaktif aşılardan üç ve dört valanlı formülasyonları bulunmaktadır. Canlı atenüe aşı ancak nakil öncesi uygulanabilir ve bu süre nakil önce en az iki hafta olmalıdır.

4.3.4.4. Hepatit B: Solid organ nakli adayları için anti-HBs negatifliği durumunda 0,1 ve 6. aylarda hepatit B aşı serisi uygulanmalıdır. Yirmi yaş üzeri hemodiyaliz uygulanan hastalarda yüksek dozda (40 mcg) aşılama önerilmektedir. Aşılama sonrasında ≥ 10 MIU / mL titresi elde edilmezse, ikinci bir üç-dozluk şema verilmelidir. Buna bir alternatif, aşıya sadece bir ilave doz vermek ve daha sonra anti-HBs titrelerini yeniden kontrol etmektir. İlk aşı serisinden sonra ek doz gerektiren ergenler ve yetişkinlerde, yüksek doz aşı önerilir. Nakil öncesi hızlandırılmış program uygulanan hastalarda (0.,7. ve 21-30. günler sonrası 12. ayda ek doz) aşı yanıtı sınırlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Nakil sonrası aşılama başlandıysa yine yüksek doz uygulanmalı ve son dozdan en az 4 hafta sonra aşı yanıtı kontrol edilmelidir. Yanıtsız kişilerde yeniden yüksek dozda (40 mcg) bir seri uygulanması önerilir.

4.3.4.5. Hepatit A: Hepatit A bağışıklaması, yetişkinlerde karaciğer nakli adayları ve alıcıları için, bu hastalarda fulminan hepatit riskinin artması nedeniyle önerilmektedir. Yetişkin solid organ nakli adayları ve karaciğer dışındaki organ alıcıları, maruziyet riski yüksekse (örn., yüksek riskli alanlarda seyahat veya ikamet (ülkemiz'de olduğu gibi), mesleki veya yaşam tarzı riski veya maruz kalma) aşılanmalıdır. Aşı sonrası serolojik değerlendirme önerilmektedir.

4.3.4.6. İnsan papilloma virüsü (HPV): İnsan papilloma virüsü enfeksiyonu olan kadın solid organ nakli alıcıları, servikal intraepitelyal neoplazi için 20-100 kat artmış risk altındadır ve hem erkek hem de kadın alıcılar diğer anogenital kanserler için risk taşımaktadır. Dokuz ve kırk beş yaş arası kadın ve erkeklerde 0., 1. ve 6. aylarda olmak üzere üç doz aşı

önerilmektedir. Tüm dozlar nakil işleminden önce verilmezse, ek dozlara nakil işleminden üç ila altı ay sonra yeniden başlanabilir.

4.3.5. Önerilen canlı atenüe aşılar

Canlı virüs aşılarının uygulanması sonrası nakil için en az 4 hafta beklenmesi ve genel olarak nakil sonrasında da canlı aşılarının uygulanmasından kaçınılması önerilmektedir.

4.3.5.1. KKK (Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak): Erişkin yaş grubunda kızamık, kızamıkçık ve kabakulak enfeksiyonları nadir görülse de özellikle son yıllarda artan Kızamık salgınları ve seyahatler nedeniyle maruziyet riski artmıştır. Bağışıklığı olmayan solid organ nakil adayları için nakil öncesi en erken dönemde bir doz aşı ve en az dört hafta sonrasında antikör tayini önerisi bulunmaktadır. Koruyucu antikör düzeyi oluşmayan hastalara bir doz daha KKK aşısı önerilmektedir. KKK aşısı canlı aşı olduğundan nakil sonrası dönemde kontrendikedir.

4.3.5.2. Suçiçeği: Primer varicella enfeksiyonu nakil alıcılarında çok ağır seyrettiğinden nakil öncesi dönemde mutlaka serolojik olarak bağışıklık kontrol edilmeli ve kişi bağışık değilse canlı aşı olduğundan en az nakilden 4 hafta önce bir doz aşı yapılmalı, sonrasında serokonversiyon açısından değerlendirilmelidir. Yeterli antikör düzeyi oluşmayan nakil adaylarına ikinci doz önerilmektedir. Yine yanıt gelişmeyen hastalar için maruziyet sonrası antiviral profilaksi gündeme gelmektedir. Eğer aşılama sonrası dört haftalık süre tamamlanmadan acil nakil gerçekleşirse peri- ve post-transplant dönemde intravenöz asiklovir ya da oral valasiklovir profilaksisi endikasyonu bulunmaktadır.

4.3.5.3. Herpes zoster aşılması: Zoster aşısı canlı atenüe ve rekombinant olmak üzere iki formda mevcuttur. Elli yaş üzeri nakil adaylarında her iki aşı da nakilden en az dört hafta önce önerilirken nakil sonrası yalnızca rekombinat aşı uygulanabilir.

4.3.6. Sağlık çalışanları ve yakın temaslı kişiler

Nakil alıcıları ile aynı evi paylaşan yakın temaslı kişiler ile bakımlarından sorumlu sağlık çalışanları da mutlaka riskli, enfeksiyonlar yönünden aşılanmalıdır. Yıllık influenza aşılması, bağışıklıklarının olmaması durumunda vahşi virüse maruziyeti engellemek için KKK ve suçiçeği aşılması önerilmektedir. Hayvan besleme durumunda ev hayvanlarının da tüm aşıları tamamlanmış olmalıdır. Oral polio aşılması yakın temaslı bireyler için kontrendikedir.

4.3.7. Seyahat bağışıklaması

Nakil aday ve alıcılar için riskli bölgelere seyahat durumunda da bağışıklama önerilmektedir. Nakil öncesi dönemde sarı humma, japon ensefaliti, salmonella ve kolera aşılı yapılabılır ancak nakil sonrası canlı aşılı kontrendike olduğundan sadece inaktif olan Japon ensefaliti ve Salmonella aşısının inaktif formu ile yine inaktif olan seyahat ishali/ kolera aşısı uygulanabilir.

Kaynaklar:

1. Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clinical transplantation*. 2019:e13563.
2. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;58(3):e44-100.
3. P.L. H. Immunizations in solid organ transplant candidates and recipients. *uptodate* 2018.
4. Kruger S, Muller-Steinhardt M, Kirchner H, Kreft B. A 5-year follow-up on antibody response after diphtheria and tetanus vaccination in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2001;38(6):1264-70.
5. Girndt M, Pietsch M, Kohler H. Tetanus immunization and its association to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1995;26(3):454-60.
6. Liang JL, Tiwari T, Moro P, Messonnier NE, Reingold A, Sawyer M, et al. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports*. 2018;67(2):1-44.
7. Vilchez RA, McCurry K, Dauber J, Lacono A, Griffith B, Fung J, et al. Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2002;2(3):287-91.
8. Kallinowski B, Benz C, Buchholz L, Stremmel W. Accelerated schedule of hepatitis B vaccination in liver transplant candidates. *Transplantation proceedings*. 1998;30(3):797-9.

4.4. Romatolojik Hastalıklarda Aşılama

4.4.1. Giriş

Romatolojik hastalığı olan erişkinler aşılama endikasyonu olan erişkinlerin arasında özellikli bir yer tutarlar. Romatolojik hastalığın kendisi, eşlik eden başka kronik hastalıklar, immünsüpresif ve immünmodulator ilaç kullanımı nedeniyle enfeksiyonlar artmış morbidite ve mortaliteye sahiptir. Bunun nedenleri arasında romatolojik hastalık ya da komplikasyonlarının immün sistem üzerindeki etkileri (dalak enfarktleri, deri ülserleri gibi), immünsüpresif/immünmodulator ilaçların kullanılması, sık hastaneye yatış

ve cerrahi girişimler sayılabilir. Romatolojik hastalık sadece enfeksiyon riskini değil, enfeksiyonun daha ağır seyretme riskini de arttırır. Örneğin, 46000 romatoid artrit hastasının aynı sayıda kontrol ile eşlendiği çalışmada influenza komplikasyonlarının romatoid artriti olan hastalarda olmayanlara göre 2.75 kat arttığı ve bu riskin kullanılan ilaçtan bağımsız olduğu rapor edilmiştir. İnfluenza aşısının ise hastalık ağırlığı ya da tedaviden bağımsız olarak atak hızını azalttığı gösterilmiştir. Öte yandan enfeksiyonun kendisi ve enfeksiyon dönemlerinde immünsupresif tedavinin kesilmek zorunda kalması da otoimmün hastalığın alevlenmesine yol açabilir. Romatolojik hastalıklarda sık karşılaşılan ve komplikasyonlarla seyreden enfeksiyonların birçoğu aşı ile önlenebilen hastalıklar arasında yer almaktadır. Özellikle influenza, invazif pnömokok hastalıkları, tetanoz-difteri, herpes zoster ve ülkemizdeki prevalans göz önüne alındığında hepatit A ve hepatit B aşılama için uygun hedefler olarak görülmektedir.

Romatolojik hastalığı olan erişkinlere uygulanan aşılar, aşı etkinliğini belirleyen birtakım faktörler mevcuttur: Aşının tipi, immünsupresif veya immünmodulator tedavi, hastalık aktivitesi ve diğer sağlıklı bireyler için de geçerli olan yaş, kronik hastalıklar gibi faktörler.

Son on yılda otoimmün romatolojik hastalıkların tedavisinde birçok yeni ilaç grubu kullanıma girmiştir (Tablo 11). Günümüzde giderek daha sık kullanılmaya başlanan sentetik ve biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar için genellenebilir öneriler mevcut değildir. Biyolojik ajanlarla ilişkili olarak şu anda kesin olarak söylenebilecek tek bilgi, bu ilaçların kullanımı sırasında canlı aşıların kontrendike olduğudur.

Aşıların, var olan otoimmün hastalıkta alevlenmelere yol açıp açmadığıyla ilgili olarak birçok kesitsel ve prospektif kohort mevcuttur ve bu çalışmalarda aşıların güvenliği ortaya konmuştur. Çoğu zaman enfeksiyonun oluşturduğu alevlenme riski, aşının oluşturduğu riskten fazladır. Örneğin, 2009/10 H1N1 pandemisinde juvenil idiopatik artrit nedeniyle izlemde olan 90 hastaya AS03-H1N1 aşısı uygulanmıştır. Hastaların %59'u metotreksat, %24'ü etanersept alırken aşı sonrasında 4 hafta boyunca hastalık aktivitesinde değişiklik olmamış, aylık %4.8 olan alevlenme hızı aşılamadan sonrası %4.4 olarak bulunmuştur. Benzer sonuçlar multiple sklerozlu hasta grubunda da izlenmiştir. Önceki 2 ay içerisinde aşılama oranı relapslar için %2.3 olarak, durağan dönemler için %2.8-4.0 arasında bulunmuştur. Enfeksiyonun relapsa yol açma riski, aşının riskinden çok daha fazladır.

Romatolojik hastalıklarda aşılama ile ilgili en temel ilkeler; hastanın başvuru anında aşılama durumunun değerlendirilmesi, hasta ile fayda ve riskler paylaşarak ve hastanın tedavi sürecini yöneten sorumlu hekim ile birlikte aşı kararlarının verilmesidir. Canlı aşılarından mümkün olduğunca

kaçınılmalıdır, ancak her hasta kendi riskleri (yaş, hastalık, ilaç dozu, vb..) çerçevesinde değerlendirilmelidir. Canlı aşılardan immunosupresyondan en az 4 hafta önce yapılmalıdır. Aşının güvenliği ile ilgili bir çelişkiye düşülmemesi ve yeterli immün yanıt oluşabilmesi için, inaktive aşılardan hastalık aktivitesinin en düşük olduğu dönemde ya da immüsupresifler başlanmadan en az 2 hafta önce ya da düşük dozda verilirken yapılması tavsiye edilir. Seyahat edecek hastaların 6 ay öncesinden bu planlarını söylemeleri aşılama için yeterli zaman kalması için önemlidir.

Tablo 11. Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar

| Etki mekanizması | İlaç |
|---|--|
| Sentetik (oral küçük kimyasal moleküller) | |
| Konvansiyonel | Leflunomid Teriflunomid Metotreksat Sulfasalazin Hidroksiklorokin Siklofosamid Azatiopirin Siklosporin Mikofenolat mofetil |
| Hedeflenmiş (Janus kinaz inhibitörleri) | Tofasitinib Barisitinib |
| (Fosfodiesteraz-4 inhibitörleri) | Apremilast |
| (Sfingozin-1 fosfat reseptör modülatörü) | Fingolimod |
| Biyolojik (parenteral proteinler) | |
| TNF-alfa inhibitörleri | Etanersept Adalimumab İnfliksımab Sertolizumab pegol Golimumab |
| IL-6 reseptör inhibitörleri | Tokilizumab Sarilumab |
| IL-1 antagonistleri | Anakinra Kanakinumab |
| T-hücre ko-stimulasyon blokajı | Abatasept |
| B-hücre depleasyonu | Ritüksımab Belimumab |
| IL 12/23 inhibitörleri | Ustekinumab |
| Kompleman inhibitörü | Ekulizumab |
| Anti-integrin antikorları | Natalizumab |
| Anti-CD52 antikorları | Alemtuzumab |
| Anti-CD20 antikorları | Okrelizumab |

IL, interlökin

Aşılarla ilgili bir diğer önemli konu da hastanın etrafındaki kişilerin aşılmasıdır. Hastayı korumak adına, bir taraftan ailedeki veya çevredeki kişilerin aşı takvimi doğrultusunda aşılması da gerekmektedir. Ancak, bu kişilere canlı aşılar yapılacağı zaman da dikkatli olunmalıdır. Eğer suçiçeği veya zona zoster aşısı ile aşılanmış olan bir kişide veziküller gelişirse, bu kişinin romatolojik hastalığı olan immünsuprese hastaya enfeksiyon bulaştırma riski mevcuttur. Bu durumda, immünsuprese hastaya immünglobulin ya da profilaktik antiviral verilmesi söz konusu olabilir. Biyolojik ajan ya da janus kinaz inhibitörü alan hastaların yakınlarında özellikle rotavirüs aşısından kaçınılmalıdır. Eğer aşılması gereken bir bebek varsa da, immünsupresyonu olan kişi bebeğin bezini değiştirmekten haftalarca kaçınılmalıdır. Çocukluk çağında 2., 4. ve 6. aylarda inaktive polio aşısı zaten yapıldığından, 6. ayda yapılan oral polio aşısı immünsuprese bir bireyle teması olan bir bebekte 18. aya kadar herhangi bir döneme ertelenebilir. Gebeliğinin ikinci yarısında B hücre depresyon tedavisi alan kadınların çocuklarında da ilk 6 ay canlı aşılardan kaçınılması gerektiği belirtilmelidir.

4.4.2. İnaktive aşılarla ilişkin öneriler

Rekombinan ya da inaktive aşıların enfeksiyon oluşturma riski yoktur ancak suboptimal immün yanıt oluşturabilirler ve çoğu zaman adjuvan ya da rapel doz gereksinimi olur. Aşının güvenliği ile ilgili bir çelişkiye düşülmemesi ve yeterli immün yanıt oluşabilmesi için inaktive aşıların hastalık aktivitesinin en düşük olduğu dönemde ya da immünsupresifler başlanmadan ya da düşük dozda verilirken yapılması tavsiye edilir. İmmün yanıtın gelişebilmesi için 2 hafta gerekir. Bu nedenle inaktive aşılar, tedaviyi geciktirmemek kaydıyla, mümkünse tedavi başlanmadan en az 2 hafta önce, mümkünse 4 hafta önce yapılmalıdır. İmmünsupresif/immünmodulator ilaç kesildikten sonra inaktive aşıların yapılması için beklemeye gerek yoktur. Bu kuralın istisnaları belimumab ve rituksimabdır. Bu ajanlar kesildikten sonra aşının uygulanması için en az 6 ay beklenmesi, aşı uygulandıktan sonra da ilacın başlanması için 1 ay beklenmesi önerilir. Ancak influenza aşısı gibi belirli bir zaman aralığında yapılması gereken bir aşı için düşük etkinlik göze alınarak aşı yapılmalıdır.

İntravenöz immünglobulin, inaktive aşılar ve toksoidlerle çok az etkileşmektedir. Bu aşılar ile immünglobulin ürünleri aynı zamanda veya herhangi bir süre aralığında verilebilmektedir. Sadece hepatit A aşısı ile ilgili yanıtta azalmaya yol açtığı gösterildiğinden, hepatit A aşısının immünglobulin verildikten en az 3 ay sonra yapılması önerilmektedir.

4.4.3. Canlı aşılarla ilişkin öneriler

Canlı aşuların kullanımı, aşı suşunun oluşturabileceği enfeksiyon riski nedeniyle immünsupresif/immünmodulatuar tedavi kullanan hastalarda genel olarak kontrendike kabul edilmektedir. Ancak, canlı aşuların uygulanması gereken riskli hastalarda mutlaka bir uzmana danışılarak kullanılmaları mümkün olabilir. Sulfasalazin ve hidroksiklorokin tedavisi sırasında canlı aşular yapılabilir.

Tablo 12. Romatolojik hastalığı olan erişkinlerde aşılama şeması

| Aşı | 18-64 yaş | 65 ≥ yaş |
|---|--|-------------|
| İnfluenza | Yılda 1 doz aşı | |
| Pnömonok 1,2 | 1-2 doz aşı | 1-2 doz aşı |
| Tetanoz, difteri (Td)3 | Her 10 yılda bir rapel doz aşı | |
| Hepatit B | 3 doz aşı (0,1,6. aylar) (biyolojik ajan veya orta-yüksek doz kortikosteroid alan yüksek riskli hastalarda seroloji durumuna göre yüksek doz aşı 0,1,2 ve 6. aylarda çift doz- uygulanabilir) | |
| Hepatit A | 2 doz aşı (0,6. aylar) | |
| Suçiçeği/Herpes zoster4 | *İmmünsupresyonu olan hastalarda ve gebelerde kontrendike- özel durumlarda uzman görüşü alınarak aşı uygulanabilir. | |
| Kızamık, kızamıkçık, kabakulak (KKK)4 | *İmmünsupresyonu olan hastalarda ve gebelerde kontrendike- özel durumlarda uzman görüşü alınarak aşı uygulanabilir | |
| Meningokok (kuadrivalan konjuge meningokok aşısı)2 | *En az 2 ay arayla 2 doz aşı. Risk devam ediyorsa 5 yılda bir tekrarlanabilir. | |
| Haemophilus influenzae tip B2 | *1 doz | |
| Human papillomavirüs (HPV)5 | 2 veya 3 doz | |

1Polisakkarit ve konjuge pnömokok aşularına özgü zamanlama şemasına uyulmalıdır.

2Aspleni (elektif splenektomi ve persistan kompleman eksiklikleri dahil) durumlarında

3Tetanoz aşısı için primer immünizasyonu tamamlamış kişilerdeki şema (Adölesan yaştan itibaren 10 yılda bir yapılan Td dozlarından birinin tetanoz-difteri-aselüler boğmaca aşısı olması önerilmektedir)

4Risk faktörü olan ve kontrendikasyonu olmayan bireyler için.

5Mümkünse cinsel aktivite başlamadan önce tamamlanmalıdır.

Kortikosteroidlerin canlı aşular için kontrendikasyon oluşturacak dozu tanımlanmıştır: 2 haftadan uzun süreli ≥20 mg/gün prednizon veya eşdeğeri

(İngiltere dahil bazı ülkelerde daha güvenli bir strateji ile 2 haftadan uzun süreli ≥ 10 mg/gün prednizon veya eşdeğeri kontrendikasyon oluşturacak doz olarak kabul edilmektedir).

Bunun yanında romatolojik hastalardaki artmış zona riski için özellikle Herpes zoster aşısının düşük doz immünsupresif tedavi altında uygulanabileceğini savunan uzman görüşü de mevcuttur. Herpes zoster ve suçiçeği aşılarının düşük doz immünsupresif tedavide güvenli olabileceği düşünülmektedir. Ancak düşük dozda kullanılan birden çok immünsupresif ilacın birlikte etkisinin, canlı aşılarla kontrendikasyon oluşturabileceği unutulmamalıdır. Düşük doz immünsupresif tedavi aşağıdaki şekilde tanımlanabilir:

- düşük doz kortikosteroid (kısa ya da uzun süreli ya da gün aşırı 20 mg/gün prednizon veya eşdeğerinden az),
- adrenal yetmezlikte glukokortikoid replasman tedavisi,
- topikal veya eklem/bursa/tendon içi steroid enjeksiyonu,
- düşük doz metotreksat (<0.4 mg/kg/hafta ve <20 mg/hafta),
- düşük doz azotiyopirin (<3 mg/kg/gün),
- düşük doz 6-merkaptopürin (<1.5 mg/kg/gün)

Kızamık-kabakulak-kızamıkçık aşısı yukarıda belirtilen tedavilerden azotiyopirin ve 6- merkaptopürin dışındakilerde güvenilir kabul edilmektedir.

Canlı aşıların yapılabilmesi için immünsupresif/immünmodulator ilaçlar kesildikten sonraki güvenli zaman aralığı, ilacın farmakodinamik özelliklerine bağlı olarak değişkendir.

Yüksek doz glukokortikoid ve bazı konvansiyonel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçların kullanıldığı hastalarda canlı aşılar için güvenli zaman aralığı Tablo 13'de özetlenmiştir. Biyolojik ajanlar için 5 yılın ömrü kadar beklenmesi önerilir. Bazı biyolojik ajanların canlı aşılarından önce kesilmesi ve tekrar başlaması için güvenli olan dönem Tablo 14'de özetlenmiştir.

Canlı aşılar, immünglobulin ürünleri ile aynı zamanda, immünglobulinden hemen önce veya sonra verildiği zaman aşuya karşı yanıt azalabilir. Bu etkileşimin süresi verilen immünglobulin dozuna bağlıdır. Kızamık-kabakulak-kızamıkçık ve varisella zoster aşıları, immünglobulinden ya 2 hafta önce yapılmalıdır ya da verilen immünglobulin dozuna göre en az 8 ay sonraya ertelenmelidir. Aşı yapıldıktan sonra immünglobulin endikasyonu doğarsa ve bu süre 14 günden kısaysa, serolojik olarak antikor yanıtı ispatlanmadıkça, verilen immünglobulin dozuna bağlı olarak en az 8 ay sonra tekrar aşı yapılmalıdır.

Tablo 13. Yüksek doz glukokortikoid, metotreksat, leflunomid ve biyolojik ajanların canlı aşılarından önce kesilmesi ve tekrar başlanması için güvenli olan dönem

| | Aşıdan önce kesilmesi gereken zaman | Aşı yapıldıktan sonra başlanması için geçmesi gereken zaman |
|--|--|--|
| Glukokortikoid tedavi ≥ 20 mg/gün, ≥ 14 gün | 1 ay | 2-4 hafta |
| Glukokortikoid bolus tedavi | 3 ay | 2-4 hafta |
| Metotreksat ≥ 0.4 mg/kg/hafta | 3 ay | 2-4 hafta |
| Leflunomid | 6-12 ay | 2-4 hafta |
| Etanersept | 2-12 hafta | 3 hafta |
| Adalimumab | 10-12 hafta | 3 hafta |
| Certolizumab | 10-12 hafta | 3 hafta |
| Golimumab | 8-12 hafta | 3 hafta |
| İnfliksımab | 6-12 hafta | 3 hafta |
| Abatasept | 10-12 hafta | 3 hafta |
| Tokilizumab | 10-12 hafta | 3 hafta |
| Ustekinumab | 12-15 hafta | 2 hafta |
| Anakinra | 2 gün-3 ay | 3 hafta |
| Kanakinumab | 3 ay | 3 hafta |
| Rituksımab | 6 ay | 1 ay |
| Belimumab | 3 ay | 1 ay |

4.4.4. Romatolojik hastalıklarda aşılarla özgü öneriler

4.4.4.1. Mevsimsel influenza aşısı: İnaktive influenza aşısı kullanılmalı ve tüm erişkinlerde olduğu gibi her yıl tekrarlanmalıdır. Pandemi döneminde pandemik influenza aşısı ile beraber yapılabilir.

Metotreksat, TNF inhibitörleri, rituksımab ve abataseptin aşı yanıtını azalttığı gösterilmiştir. Tokilizumab ve tofasitinib ile yapılan çalışmalarda aşı yanıtında bozulma izlenmemiştir.

4.4.4.2. Pnömonokok aşısı: 65 yaş üstü tüm erişkinlere ve rehberin ilgili bölümünde belirtilen endikasyonları olan hastalara ilgili şema dahilinde PCV13 ve PPSV23 aşıları önerilir.

Behçet hastalarında patogeneizde de yer alan streptokok duyarlılığına bağlı olduğu düşünülen şekilde PPSV23 aşısı sonrası ciddi inflamatuvar sendrom geliştiği bildirilmiştir. Bu nedenle Behçet hastalarında pnömokok aşısı planlanırken dikkatli olunmalıdır.

Metotreksat, rituksimab ve abataseptin aşı yanıtını azalttığı gösterilmiştir, TNF inhibitörleri ile çelişkili sonuçlar alınmıştır.

Tokilizumab, tofasitinib, belimumab ve ustekinumab alan hastalarda ise pnömokokal aşı yanıtında bozulma izlenmemiştir.

4.4.4.3. Tetanoz-difteri (Td)/Tetanoz-difteri-aselüler boğmaca (Tdap): Erişkin aşı şeması geçerlidir. Şüpheli maruziyet durumunda, hasta geçmiş 24 hafta içinde rituksimab aldıysa tetanoz IG ile pasif bağışıklama gereklidir.

4.4.4.4. Hepatit B aşısı: Romatolojik Hastalarda Biyolojik İlaç Kullanımı Öncesi Viral Hepatit Tarama Kılavuzu'na başvurulması önerilir.

4.4.4.5. Hepatit A aşısı: Erişkin aşı şeması geçerlidir. Romatoloji hastalarında hepatit A ilişkili makrofaj aktivasyon sendromu ve kronik nonsteroid antiinflamatuvar kullananlarda fulminant hepatit riski artmaktadır. Bu yüzden korunma ve aşılama önemlidir.

Seyahat öncesi bağışıklama amacıyla tek doz yapılan hepatit A aşısı TNF inhibitörü ve/veya metotreksat alan hastalarda yeterli koruyuculuk sağlamadığı için 6 ay arayla 2 doz tamamlanmalıdır.

4.4.4.6. Suçiçeği ve herpes zoster aşısı: İmmünsupresif /immünmodulatuvar tedavi alan hastalarda kontrendikedir. Ancak, bu hastalardaki zona zoster riskinin yüksekliğini göz önüne alarak, seçilmiş, düşük doz immünsupresyon alan hastalarda herpes zoster aşısının yapılabileceği son yıllarda belirtilmektedir. Özellikle janus kinaz inhibitörü alan hastalar herpes zoster reaktivasyonu açısından yüksek risklidirler. Amerikan Romatoloji Cemiyeti, 50 yaş üzerindeki immünkompetan romatoid hastalarında zoster aşısını önermektedir.

Düşük doz immünsupresyon alan hastalarda herpes zoster aşılması için bir zaman görüşü alınabilir. Zoster aşısı biyolojik ajan, siklosporin A, siklofosamid, yüksek doz sistemik steroid (2 haftadan uzun süre ≥ 20 mg/gün prednizon veya eşdeğeri), yüksek doz metotreksat, yüksek doz azotiyopirin, yüksek doz merkaptopürin, leflunomid, mikofenolat mofetil kullananlarda kontrendikedir.

Ekim 2017'de FDA onayı alan rekombinan zoster aşısının 50 yaş üzerindeki immünkompetan insanlarda zona zoster ve komplikasyonlarının önlenmesi için 2-6 ay arayla iki doz halinde kullanılması önerilmektedir.

Bununla birlikte, düşük doz immünsupresif tedavi alan, immünsuprese olması beklenen ya da immünbaskılayıcı bir hastalıktan düzelmiş olan hastalarda da aynı ilkelerin geçerli olduğu belirtilmiş, rekombinan aşı için daha kapsayıcı bir öneri henüz yapılmamıştır.

4.4.4.7. Kızamık-kabakulak-kızamıkçık (KKK) aşısı: İmmünsupresif /immünmodulator tedavi alan hastalarda kontrendikedir. Risk faktörleri olanlarda uzman görüşü alınarak aşılama değerlendirilmelidir.

4.4.4.8. Human papillomavirüs (HPV) aşısı: Erişkin aşı şeması geçerlidir, ancak HPV aşısının otoimmüniteyi tetikleme potansiyeli nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Özellikle sistemik lupus eritematozuslu hastalarda HPV enfeksiyonu insidansı ve ilişkili serviks kanseri riski belirgin olarak artmıştır. Bu yüzden, aşılama önemli olabilir.

Kuadrivalan aşı ile venöz tromboemboli riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

4.4.4.9. Meningokok aşısı: Erişkin aşı şeması geçerlidir. Aspleni (elektif splenektomi ve persistan kompleman eksiklikleri dahil) durumlarında kuadrivalan konjuge meningokok aşısı yapılmalıdır. Ekulizumab alacak olan hastalarda meningokokal hastalık riski belirgin şekilde artmıştır. Bu nedenle MenACWY ve MenB aşıları yapılmalıdır.

4.4.4.10. BCG aşısı: Erişkinde tüberküloz vakalarının büyük çoğunluğu latent tüberkülozun aktivasyonu ile ilişkili olduğu için BCG aşısının yeri yoktur. Daha önceden uygulanmamış olsa bile 6 yaşından büyük çocuklarda ve erişkinlerde BCG aşısı uygulanmaz. TNF inhibitör tedavisi öncesi tüberküloz tarama ve profilaksi algoritması için Türkiye Romatoloji Derneği Kılavuzu'ndan yararlanılabilir.

Kaynaklar:

1. Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*, **2012**; 13: 158.
2. van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*, **2011**; 10: 341–52.
3. van Assen S, Holvast A, Benne CA, Posthumus MD, van Leeuwen MA, Voskuyl AE, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum*, **2010**; 62: 75–81.
4. Bühler S, Eperon G, Ribi C, Kyburz D, van Gompel F, Visser LG, Siegrist CA, Hatz C. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly*, **2015**; 145: w14159.
5. Karadağ Ö, Kaşifoğlu T, Özer B, Kaymakoğlu S, Kuş Y, İnanç M, Keser G, Kiraz S. Viral hepatitis screening guideline before biological drug use in rheumatic patients. *Eur J Rheum*, **2015**; DOI: 10.5152/eurjrheum.2015.150072

6. McMahan ZH, Bingham III CO. Effects of biological and non-biological immunomodulatory therapies on the immunogenicity of vaccines in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*, **2014**; 16: 506.
7. Papadopoulou D, Tsoulas C, Tragiannidis A, Sipsas NV. Role of vaccinations and prophylaxis in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, **2015**; 29: 306-18.
8. Bryant PA, Baddley JW. Opportunistic Infections in Biological Therapy, Risk and Prevention. *Rheum Dis Clin N Am*, **2017**; 43: 27-41.
9. European League Against Rheumatism (EULAR) Congress 2018: Abstract SP0158. *Ann Rheum Dis*, **2018**; Suppl: A41doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.7622.
10. Morel J, et al. Vaccinations in adults with chronic inflammatory joint disease: Immunization schedule and recommendations for patients taking synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Joint Bone Spine*, **2016**; 83: 135-141.

4.5. HIV ile Enfekte Hastalarda Aşılama

4.5.1. Giriş

HIV ile enfekte hastalarda hücresel immün yetmezlik, B hücre fonksiyonunda bozukluk ve yetersiz humoral immün cevap hastanın immünsupresyon durumunu belirler. İmmünsupresyon ilerledikçe enfeksiyonlara yatkınlık artar ki, bunların bir kısmı aşı ile önlenebilir hastalıklardır. Bu yüzden, bu hastalarda aşılama önemlidir. Ancak, enfeksiyonlara yatkınlığı arttıran immünsupresyon, ne yazık ki, aşıya cevabı da olumsuz yönde etkiler. HIV ile enfekte hastalarda aşı önerisinde bulunurken hem hastanın immünsupresyon durumu hem de uygulanacak aşının tipini dikkate almak gerekir.

Hastalığın ilerlemiş immünsupresyon (erişkinler için CD4 sayısı <200/mm³ veya 5 yaşın altındaki çocuklar için <%15) evresinde aşılarda immünojenitesi ve etkinliği düşüktür ve antikor cevapları daha kısa sürer. Üstelik, bu evrede canlı aşılarda kontraendikedir. İnaktive aşılarda ise güvenlidir ve uygulanması geciktirilmemelidir ancak ilk aşıya suboptimal antikor cevabı alınır, immün rekonstrüksiyon ve virolojik supresyon sağlandıktan sonra tekrar aşılama önerilir.

Öte yandan, hastalığın henüz CD4 sayıları düşmeye başlamadan önceki erken evresinde (CD4 sayısı ≥200/mm³) veya antiretroviral tedavi (ART) altında virolojik supresyon ve immün rekonstrüksiyon sağlandıktan sonra aşı uygulandığında yeterli koruyucu antikor cevapları elde edilebilir. Bu evrede canlı aşılarda da güvenle uygulanabilir. İmmün rekonstrüksiyon sağlandıktan sonra aşılama durumunun bir kez daha gözden geçirilmesi, gerekirse belli aşılarda tekrarı sağlanmalıdır.

HIV ile enfekte hastaya uygulanan aşılarda hücresel immüniteyi aktive etme riski, aşılardan 1-3 hafta sonra HIV replikasyonunu artırma ve

enfeksiyonu tetikleme potansiyeli konusunda endişeler ortaya çıkmıştır. Ancak, bu geçici durum klinik ve immünolojik olarak anlamlı değildir ve aşılardan sonra viral yük kontrolüne gerek yoktur.

Diğer immünsupresif hastalarda olduğu gibi yakın temaslarının da aşılama ve bağışıklık durumları hastanın korunması açısından önemlidir. Yakın temaslarının canlı aşı ile aşılamaından kaçınılmalıdır.

4.5.2. HIV ile enfekte tüm erişkin hastalara uygulanması önerilen aşılar

Bu grupta önerilen aşılardan bir kısmı tüm erişkin yaş grubu için önerilen, bir kısmı da tek başına HIV enfeksiyonu endikasyon oluşturduğu için önerilen aşılardır.

4.5.2.1. İnfluenza aşısı: HIV ile enfekte tüm hastalara inaktif influenza aşısı önerilir, canlı intranasal influenza aşısı kontraendikedir. Bazı çalışmalar standart doz inaktif aşı ile normal bireylere göre daha düşük antikor cevabı görüldüğünü ve etkinliğinin %27-78 arasında değiştiğini göstermektedir. Yüksek doz grip aşısı standart doz ile karşılaştırıldığında daha yüksek titrede antikor oluşturmaktadır, ancak rehberin yayınlandığı dönem itibarıyla ülkemizde yüksek doz grip aşısı bulunmamaktadır.

4.5.2.2. Tetanoz toksoid ve azaltılmış difteroid toksoid aşısı (Td veya aselüler boğmaca ile beraber-Tdap): Rehberin ilgili bölümünde bahsedilen rutin önerilere göre uygulanır. Daha önce Tdap almamış olan 11 yaş üzeri kişilere tek doz Tdap önerilir. Her 10 yılda bir Td rapelleri tekrarlanır. Tetanoza karşı oluşan antikorlar aynı seviyededir fakat difteri immünitesi daha düşüktür. Tetanoz toksoidi ile bağışıklama sonrası HIV-1 RNA seviyeleri geçici olarak artış gösterebilir.

4.5.2.3. Pnömonokk aşısı: Konjuge aşı polisakkarit aşılardan daha immünojeniktir. Bir doz 13 valanlı konjuge aşı (PCV13) ve ardından en az 8 hafta sonra bir doz polisakkarit aşı (PPSV23) uygulanmalıdır. Eğer önceden PPSV23 yapılmışsa, PCV13 yapılabilmesi için PPSV23'ün uygulanmasının üstünden en az 12 aylık bir zaman geçmiş olmalıdır. PCV13 herhangi bir CD4 sayısında yapılabilir, fakat PPSV23 CD4 sayısı $\geq 200/\text{mm}^3$ olana kadar ertelenmesi tercih edilebilir. PPSV23'ün 5 yıl sonra ikinci rapeli uygulanmalıdır. Eğer bu iki doz aşı 65 yaşından önce tamamlanmışsa ikinciden en az 5 yıl sonra olmak üzere 65 yaşından sonra da tek bir doz rapel yapılır.

4.5.2.4. Hepatit B aşısı: HBV'ye karşı serolojik olarak bağışıklık kanıtı olmayan hastalara önerilir. Hepatit B aşısı güvenli fakat HIV-negatif bireylere kıyasla immünojenitesi düşüktür. HIV ile enfekte hastaların sadece %18-72'sinde koruyucu antikor titresi elde edilir. Bu oran, ART alan hastalarda %60-70'e kıyasla ART almayanlarda sadece %30-50'dir. Standart primer

aşılama serisinin 3.dozu tamamlandıktan 1-2 ay sonra anti-HBs bakılmalıdır. Eğer negatifse (anti-HBs titresini <10 mIU/mL), 3-doz seri aşılama tekrarlanmalıdır. Bu standart doz ile veya çift doz olarak (standart 20 µg yerine 40 µg) uygulanabilir. Her iki strateji de, özellikle ART altındaki hastalarda koruyucu antikor cevabını elde etmekte başarılı olmaktadır. Hepatit A ile kombine hepatit B aşısı da daha immünojeniktir.

HIV ile enfekte hastalarda koruyucu antikor titreleri çok uzun süre devam etmeyip negatifleşebilir, fakat bir kez antikor oluşmuşsa daha sonra negatifleşse bile anamnestik cevap sayesinde koruyuculuğun devam ettiği kabul edilir.

HBsAg ve anti-HBs negatif fakat izole anti-HBc pozitifliği olan hastalarda nasıl bir strateji izleneceği tartışmalıdır. Öncelikle, gizli bir HBV enfeksiyonu olmadığı HBV-DNA negatifliği ile ekarte edilmelidir. Gizli HBV enfeksiyonu yoksa, tam bir seri aşılama yapılması önerilmektedir.

4.5.2.5. Hepatit A aşısı: Seronegatif olmaları durumunda önerilir. CD4 sayısı düşmeden erken dönemde yapılır. ART alan hastalarda aşırı cevap daha iyidir. İkinci doz aşırıdan bir ay sonra antikor cevabına bakılır. Negatifse, CD4 \geq 200/mm³ olduğunda tekrarlanır. İki doz aşırıdan 6-10 yıl sonra HIV ile enfekte hastaların %85'inde seropozitiflik devam ederken, yaklaşık %10 hasta aşılama 2 yıl sonra seronegatif olmaktadır. Bunlara uygulanacak 3.doz aşı güvenlidir ve yüksek antikor titreleri oluşturur.

4.5.2.6. HPV aşısı: HIV ile enfekte kişilerin daha sık HPV enfeksiyonuna maruz kaldıkları düşünüldüğünde bu aşı önemlidir. Yirmialtı yaş altı HIV ile enfekte erişkinlere daha önce HPV aşılması yapılmamışsa HPV aşısı önerilir. Yapılan çalışmalar nedeniyle üst yaş sınırı 26 olmakla beraber daha yukarı yaşlardaki MSM (male who have sex with male, erkek ile seks yapan erkekler) hastaları için aşılama önemli olabilir. Dört-valanlı aşı genital siğillere karşı da koruma sağladığı için iki-valanlıya tercih edilmelidir. Rehberin yayına hazırlandığı sırada ülkemizde olmamakla beraber dokuz-valanlı aşı da ülkemize gelirse tercih edilebilir.

4.5.3. Spesifik bir endikasyon olması durumunda önerilen aşılar

4.5.3.1. Meningokok aşısı: HIV enfeksiyonu tekbaşına meningokok aşısı için bir endikasyon değildir. Rehberin ilgili bölümünde belirtilen endikasyonlar varsa aşılama önerilir. Polisakkarit aşı yerine konjuge aşı tercih edilmelidir.

4.5.3.2. *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) aşısı: Rehberin ilgili bölümünde belirtilen endikasyonlardan biri yoksa (ör. aspleni gibi) önerilmez. Yetişkinlerde Hib enfeksiyonu sıklığı düşük olmasına rağmen HIV enfeksiyonunun ilerleyen dönemlerinde Hib enfeksiyonu artış gösterir. Ancak

bu enfeksiyonların çoğu aşının koruyucu olmadığı tiplendirilemeyen suşlarla meydana geldiği için sadece HIV enfeksiyonunun varlığı Hib aşısı için endikasyon oluşturmaz.

4.5.3.3. Kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) aşısı: Kızamık olgularının sayısının artması kızamığın önlenmesini önemli kılmaktadır. Kızamık, kızamıkçık, kabakulağa karşı bağışıklık kanıtı olmayan hastalara önerilir. Ciddi immüsupresyonu ($CD4 < 200/mm^3$) olan hastada ise yapılmamalıdır. HIV enfeksiyonundan önce aşı ile oluşan koruyucu antikor seviyeleri HIV enfeksiyonunun immüsupresyonundan etkilenmez.

4.5.3.4. Varisella (suçiçeği) aşısı: $CD4$ sayısı $>200/mm^3$ olan ve bağışıklık kanıtı olmayan hastalarda varisella aşısı önerilir. Ciddi immüsupresyonda yapılmaz. Önceden bağışıklık kanıtı olmayan hastaya VZV teması olduğunda temas sonrası profilaksi endikedir.

4.5.3.5. Zona aşısı: Zona aşısı $CD4 > 200/mm^3$ olan bireylerde güvenilir ve immünojeniktir. $CD4$ sayısı $>350/mm^3$ olan bireylerde en yüksek zoster antikorları oluşur. $CD4$ sayısı $\geq 200/mm^3$ olan ve 60 yaşın üzerindeki bireylerin aşılınması önerilir. $CD4 < 200/mm^3$ olan bireylere önerilmez.

4.5.3.6. Sarı humma aşısı: Eğer endike ise $CD4$ sayısı $\geq 200/mm^3$ olan hastalara uygulanır.

4.5.4. Pasif bağışıklama

HIV ile enfekte hastaların suçiçeği, kızamık veya hepatit A gibi yüksek temas riskleri olursa, rehberin ilgili bölümlerinde belirtildiği şekilde immünglobulin uygulanmalıdır. Hiperimmünglobulin uygulanmasından sonraki 3 ay içinde canlı aşılar yapılmamalıdır.

Kaynaklar:

1. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 58:e1.
2. EACS Guidelines version 9.1, October 2018. <http://www.eacsociety.org>.
3. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 5):93-9.
4. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed (22nd March, 2019)
5. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014 Feb;58(3):309-18.

4.6. Gebelikte Aşılama

Esas olan, bireylerin hamile kalmadan önce rutin olarak yapılması gereken erişkin tipi aşıları yaptırmasıdır. Tam aşıli olmak hem erişkinin hem de doğacak olan bebeğin korunmasını sağlar.

Tablo 14. Gebelikte aşılama önerileri

| Aşılar | Öneriler |
|---|---|
| Tetanoz-difteri (Td) | 16. hafta ile 36. Hafta arası yapılır. Uygulama şeması; İlk doz gebeliğin 16.haftasında, 2.doz ilk dozdan en az bir ay sonra, 3.doz 2.dozdan en az 6 ay sonra 4.doz 3.dozdan en az bir yıl sonra 5.doz 4.dozdan en az bir yıl sonra |
| İnfluenza | Beş doz aşısı tamamlanmış kadınlarda her gebelikte bir doz aşı tekrarı önerilir. Mümkünse, Tdap olarak uygulanması uygundur.* |
| Hepatit A | Gebeleri korumasının yanı sıra, oluşan maternal antikolar plasentadan geçerek bebeği korur. |
| Hepatit B | Gebelik esnasında rutin uygulama yapılmaz. Yüksek risk altında olanlara uygulanır. Uygulama şeması; 0,6-12. ay. |
| Pnömonokok | Hepatit B'ye bağışıklığı yoksa uygulanabilir. Aşı hem anneyi, hem de doğumdan sonra bebeği korur. Uygulama şeması; 0,1,6. ay. |
| Meningokok | Fetüs açısından güvenilirliği net değil. Yüksek risk altındaki kişilere zorunlu ise uygulanır. 23 Valanlı tip uygundur. 13 Valanlı ile ilgili bilgi henüz yok. |
| Inaktive polio | Tıbbi endikasyon yoksa rutin olarak önerilmez. |
| Oral polio | Tıbbi endikasyon yoksa rutin olarak önerilmez. |
| Kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) | Canlı virüs içerir, önerilmez. Yapılmışsa 4 hafta gebe kalmaması önerilir. Gebelik durumu bilinmeden yapılmışsa takip edilir, tıbbi küretaj endikasyonu yoktur.* |
| Zona | Canlı atenüe aşı önerilmez. Yapılmışsa 4 hafta gebe kalmaması önerilir. |
| Suçiçeği | Canlı atenüe aşı önerilmez. Yapılmışsa 4 hafta gebe kalmaması önerilir. |
| Human Papilloma Virüs (HPV) | Gebelerde yapılmış çalışma azdır. Güvenli olduğu görülmüş olmasına rağmen hamilelik döneminde önerilmez. |

*CDC önerisi

Canlı aşuların fetusa geçebilme potansiyeli olduğundan ve abortus, erken doğum veya sekelli doğumlarla sonlanabileceğinden hamile bireylere uygulanmamalıdır. Canlı aşular gerekli ise planlanan hamilelikten en az bir ay önce uygulanmalıdır. İnaktive aşular ise hem hamilelikten önce hem de hamilelik döneminde uygulanabilir

Çocukluk çağında Td aşılması yapılmamış ya da eksik aşılanmış veya son 10 yıl içerisinde rapel doz aşı yaptırmamış gebelere Td aşısı önerilir. Hiç aşılanmamış gebelerin 4 hafta arayla en az iki doz Td aşısı almaları sağlanmalıdır. İkinci doz, doğumdan en az iki hafta önce tamamlanmalıdır. Td2'den en az 6 ay sonra üçüncü doz aşı yapılarak primer seri tamamlanmalıdır. Aşı kayıtlarından primer serisi tamamlandığı anlaşılan bir kadına, gebe kaldığında Sağlık Bakanlığı "Maternal ve Neonatal Tetanoz (MNT) Eliminasyon Programı"na uygun olarak 1 doz Td, sonraki gebeliğinde de 1 doz Td yapılarak 5 doz Td şeması tamamlanır. Bu program sonucunda 2008 yılında ülkemizde yenidoğan tetanozu toplam 7 vaka olarak bildirilmiştir. Bu sayının her 1000 canlı doğumda 1'in altında olması gerekmektedir. Yapılan bu çalışmalar sonucunda yenidoğan tetanozu 2009 yılında elimine edilmiş ve DSÖ Şubat 2009'da bunu deklare etmiş, belgelemiştir.

Kaynaklar:

1. CDC. *Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR. 2006; 55 (No. RR-7): 15.
2. CDC. *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) part 2: immunization of adults*. MMWR. 2006; 55 (No. RR-16): 13.
3. CDC. *Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2013–2014*. MMWR. 2013; 62 (No. RR-7): 30.
4. CDC. *Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR. 2013; 62 (No. RR-4): 13.
5. CDC. *General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR. 2011; 60 (No. 2).
6. CDC. *Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012*. MMWR. 2013; 62 (07):131-5.
7. CDC. *Closure of varicella-zoster virus-containing vaccines pregnancy registry — United States, 2013*. MMWR. 2014; 63 (No. 33): 732-33.
8. [CDC's Fact Sheet on BCG](#).
9. CDC. *Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older — United States, 2017*. MMWR. 2017; 66 (No. 5):136–138.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı. *Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Genişletilmiş Başışıklama Programı Genelgesi (Daimi Genelge) 2008/14*

4.7. Yaşlılık Döneminde Aşılama

Yaşlılık döneminde özellikle yapılması önerilen üç aşı pnömokok, influenza ve herpes zoster aşılardır. Ayrıca yaşlıların aşıyla önlenebilir hastalıklar ve komplikasyonlarından korunabilmesi için çevrelerindeki bireylerin aşılama da önerilmektedir.

İnfluenzaya bağlı solunum yetmezliği yaşlılarda gençlere göre 10-30 kat daha fazla görülür. Altmışbeş yaş üzeri bireylere sadece inaktive influenza aşısı uygulanmalıdır. Aşının her yıl tek doz uygulanması önerilmektedir. Yumurta alerjisine karşı aşı uygulanan birey 30 dakika gözlenmelidir. Anjioödem gibi ciddi alerji öyküsü varsa bir alerji uzmanına konsülte edilmelidir.

Pnömokokkal hastalık insidansı ve mortalitesi 50 yaş, belirgin olarak da 65 yaş üzerinde artış gösterir. Bu nedenle 65 yaş üzeri bireylere pnömokok aşısı yapılması önerilmektedir. Mümkünse, önce konjuge aşı (PCV13) ve daha sonra polisakkarid aşının (PPSV23) ardışık olarak uygulanması önerilmektedir. 65 yaşından sonra tek doz PCV13 ve tek doz PPSV23 uygulanması yeterlidir, rapel dozlara gerek yoktur. Uygulama önerileri Tablo 15'de gösterilmektedir.

Konjuge ya da polisakkarid pnömokok aşısı, ayrı bölgelere olmak kaydıyla inaktive influenza aşısı ile eş zamanlı olarak uygulanabilir.

Yeni bir aşı olan herpes zoster aşısı 60 yaş üzerindeki immünokompetan erişkinlere, herpes öyküsü olup olmamasına bakılmaksızın, herpes zoster ve post-herpetik nevraljiden koruma amacıyla tek doz olarak önerilmektedir. Ciddi immün yetmezliği olanlarda kontrendikedir.

Gerektiği zaman yaşlılara, erişkin dönemde olduğu gibi başka aşılardan (tetanoz, difteri, boğmaca, suçiçeği, hepatit, meningokok, kuduz, tifo, kolera) yapılması da önerilebilir.

Tablo 15. Yaşlılık döneminde pnömokok aşısı uygulamaları.

| ≥65 yaş immünkompetan birey | Öneri |
|---|---|
| Pnömokok aşılama öyküsü yok | Önce PCV13, en az 1 yıl sonra PPSV23* |
| 65 yaş sonrasında PPSV23 yapılmış 65 yaş öncesinde PPSV23 yapılmış | İlk aşından en az 1 yıl sonra PCV13 Son aşından en az 1 yıl sonra PCV13; PCV13'den en az bir yıl sonra, son PPSV23'den en az 5 yıl sonra PPSV23 |

*Fonksiyonel ya da anatomik aspleni, BOS kaçağı, kohlear implant ve immün yetmezlik gibi riskli durumlarda PCV13 sonrası PPSV23 uygulaması için önerilen süre en az 8 haftadır.

4.8. Sağlık Çalışanlarında Aşılama

4.8.1. Giriş

Erişkin aşılması kapsamında, aşılama önerileri olan risk gruplarından birisi de sağlık çalışanlarıdır. Sağlık çalışanları; sağlık eğitimi almış olsun ya da olmasın, hasta ile teması olan tüm personel olarak da tanımlanabilir. Birçok uluslararası kuruluş sağlık çalışanlarının aşılama için ayrı kılavuzlar yayınlamakta, sağlık hizmet kurumları kalite ve hasta güvenliği akreditasyon standartları gereği sağlık çalışanlarının aşılama oranlarını izlemekte ve aşılama politikaları geliştirmektedir. Tıbbın temel prensibi '*hastaya zarar vermemek*'tir. Bu bakış açısı ile bir sağlık çalışanının aşılama oranının düşük olması sebebiyle bir hastadan kapıldığı bulaşıcı bir hastalığı diğer hastalara bulaştırıyor olması tıbbın en temel ilkesinin ihlali anlamına gelmektedir. Sağlık çalışanlarının aşılama oranlarının gerekliliği öncelikle bu anlayışla ele alınmalıdır. Sağlık çalışanlarının hastaların davranışlarını değiştirmek adına da önemli etkileri vardır ve rol model olmaktadır. Sağlık çalışanlarında ortaya çıkan aşı ile önlenemeyen enfeksiyonlar, tıbbi sonuçlarının yanı sıra doğrudan ve dolaylı maliyetlere de neden olabilirler.

4.8.2. Tüm sağlık çalışanları için önerilen aşılar

4.8.2.1. İnfluenza aşısı: Rehberin ilgili bölümünde bahsedilen kontrendikasyonları olmayan tüm sağlık çalışanları yıllık olarak aşılmalıdır.

4.8.2.2. Hepatit B aşısı: Bağışık olmayan tüm sağlık çalışanları için endikedir. Aşılama öncesinde HBsAg, anti-HBc-IgG, antiHBc-total ve anti-HBs bakılmalıdır.

Primer üç doz aşılama sonrası yeterli koruyucu düzeyde (≥ 10 mIU/ml) antikor oluşmayan kişilere ikinci aşı serisi (üç doz) uygulanmalıdır. İkinci aşı serisi sonunda anti-HBs tekrar negatif bulunursa bu kişiler hepatit B enfeksiyonuna duyarlı kabul edilmeli, bu konuda bilgilendirilmeli ve riskli temas durumunda hepatit B immünglobulini (HBIG) ile profilaksi önerilmelidir.

.Bağışıklık durumu normal olan bireylerde işe başlarken bakılması dışında anti-HBs bakılması şu an için önerilmemekle birlikte sağlık personeli bu önerinin dışındadır.

Sağlık çalışanlarında Hepatit B koruyuculuğu için antikor kontrolü kontamine kan ve vücut sıvıları ile temas riskine ve toplumdaki hepatit B enfeksiyon sıklığına göre işe başlarken veya temas sonrası bakılması önerilmektedir. Normal bağışıklığı olanlarda rapel dozu önerilmemektedir

ancak daha önce aşılanmış olup yeterli antikor olmayan sağlık personeline bir hatırlatma dozu aşı önerilmektedir. Bu hatırlatma, anti-HBs antikor seviyesinde yükselme sağlayarak koruyuculuğu arttırmaktadır. Hatırlatma dozuna yeterli antikor yanıtı olanlarda temas olsa bile ek öneri yoktur. Hatırlatma dozuna yanıtı olmayanların bir seri daha aşı (ikinci ve üçüncü doz) olması ve sonrasında tekrar kontrol anti-HBs ölçülmesi önerilmektedir.

Halen güvenlik ve etkinlik çalışmaları devam eden yeni bir immünostimülatör adjuvan (HepB-CpG) içeren rekombinant hepatit B aşısı mevcuttur. Klinik kullanıma girmesi halinde, Standart aşı dozlarına cevap vermeyen veya ikinci bir tek veya çift doz yeniden aşılama girişiminde başarısız olan sağlık çalışanları için gündeme gelebilir.

4.8.2.3. Kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) aşısı: Bağışık olmayan tüm sağlık çalışanları için endikedir. Kızamık kabakulak ve kızamıkçığa karşı bağışıklık kanıtı olmayan bütün sağlık personeli, en az 28 gün ara ile 2 doz KKK aşısı olmalıdır.

Aşağıdakilerin en az birisinin bulunması KKK'ye karşı bağışık olduğunu gösterir:

- Dokümente edilmiş olarak, 28 gün arayla 2 doz canlı kızamık aşısı olmuş olmak veya 2 doz KKK aşısı olmuş olmak (kızamıkçık için tek doz KKK aşısı olmak yeterlidir)
- Laboratuvar olarak KKK'ya karşı bağışıklık kazanıldığının gösterilmiş olması
- Geçirilmiş hastalığın laboratuvar olarak kanıtlanmış olması.

4.8.2.4. Tetanoz-difteri aşısı (Td/Tdap): Rehberin ilgili bölümünde bahsedilen güncel erişkin aşılama önerileri geçerlidir. 10 yılda bir Td rapeli önerilir. Bunlardan birinin Tdap olması önerilir.

4.8.2.5. Suçiçeği aşısı: Suçiçeğine karşı bağışıklığı olmayan tüm sağlık personeli 4-8 hafta arayla iki kez aşılanmalıdır.

Sağlık personeli için suçiçeğine karşı bağışıklık kanıtını gösteren durumlar:

- Dokümente edilmiş olarak 2 doz suçiçeği aşısı olmak,
- Bağışıklığın laboratuvar olarak kanıtlanmış olması veya hastalığın laboratuvar olarak kanıtlanmış olması,
- Suçiçeği enfeksiyonu tanısı veya öyküsünün bir sağlık personeli tarafından doğrulanmış olması,
- Herpes zoster enfeksiyonu tanısı veya öyküsünün bir sağlık personeli tarafından doğrulanmış olması.

4.8.2.6. Hepatit A aşısı: Rehberin ilgili bölümünde bahsedilen güncel erişkin aşılama önerileri geçerlidir.

Polio, meningokok, tifo, kuduz aşuları sadece mikroorganizma ile temas riski olan mikrobiyolog gibi laboratuvar çalışanlarına önerilmektedir.

4.8.3. Temas sonrası profilaksi

4.8.3.1. Influenza: Temas sonrası profilaksi amacıyla oseltamivir ve zanamivir gibi antiviral ilaçlar kullanılabilir ancak hiçbir zaman aşılamanın yerini alamaz. Riskli teması olan sağlık çalışanına kemoprofilaksi ile eş zamanlı olarak inaktive influenza aşısı uygulanabilir. Ancak antiviral profilaksi veya tedavi, canlı atenuue influenza aşısı ile birlikte uygulanmamalıdır.

4.8.3.2. Hepatit B: Temas sonrası profilaksi önerileri Tablo 16'da görülmektedir.

Tablo 16. Perkütan veya mukozal HBV teması sonrası profilaksi

| Temas eden sağlık çalışanı | Profilaksi | | |
|---|---|----------------------|--|
| | Kaynak HBsAg-pozitif | Kaynak HBsAg-negatif | Bilinmeyen kaynak |
| Aşısız | 1 doz HBIG, aşılamaya başlayın | Aşı şeması uygulayın | Aşı şeması uygulayın |
| Önceden aşı ve aşı cevabı yeterli | Profilaksi gerekmez | Profilaksi gerekmez | Profilaksi gerekmez |
| Önceden 3 doz aşı olmuş fakat aşı cevabı olmayan | 1 doz HBIG ve tekrar aşılamaya başlayın | Profilaksi gerekmez | Eğer yüksek riskli kaynağa, HBsAg pozitif gibi davranın |
| Önceden 6 doz aşı olmuş fakat aşı cevabı olmayan | 2 doz HBIG (1 ay ara ile) | Profilaksi gerekmez | Eğer yüksek riskli kaynağa, HBsAg pozitif gibi davranın |
| Aşı cevabı bilinmeyen* | Temaslıda anti-HBs bakın: Eğer yeterli* ise, profilaksi gerekmez Eğer yetersizse* 1 doz HBIG ve aşı rapeli | Profilaksi gerekmez | Temaslıda anti-HBs bakın: Eğer yeterli* ise, profilaksi gerekmez Eğer yetersizse* tekrar aşılamaya başlayın |

*Aşı cevabı bilinmeyen temaslı sağlık çalışanında anti-HBs bakılır. Koruyucu (yeterli) antikör düzeyi, anti-HBs ≥ 10 mIU/mL olarak tanımlanır. Anti-HBs < 10 mIU/mL ise yetersiz olarak tanımlanır ve koruyuculuğun güvenli bir göstergesi değildir.

4.8.3.3. Kızamık: Kızamıktan şüphelenilen hasta başvurduğu zaman solunum yolu izolasyonuna alınmalıdır ve tüm temaslılar kızamık bağışıklığı için test edilmelidir. Bağışıklığı olmayanlara ilk doz KKK aşısı uygulanmalıdır, 0.25 mL/kg (40 mg IgG/kg) intramusküler immünglobulin tedavisi ve temas sonrası 5. ve 21. günler arasında bulaş riskine karşı önlemler alınmalıdır. Aşı olmayanların da immünglobulin tedavisi uygulanmış olsa da temas sonrası 5. ve 21. günler arasında bulaş riskine karşı önlemler alınmalıdır. Tek doz aşı almış olanların 2. dozu alması yeterlidir. Temaslı bir sağlık çalışanına eğer immünglobulin verilmişse, 28 gün gözlenmesi önerilir. Veriler, 72 saat içerisinde yapılan canlı virus kızamık aşısının hastalığı koruduğunu veya modifiye ettiğini göstermektedir.

4.8.3.4. Kabakulak: Hastayı solunum yolu izolasyonuna almak ve standart korunma önerilerine uymak gerekir. Tüm temaslılar bağışıklık durumu açısından değerlendirilmelidir. Kabakulağa karşı bağışıklığı olmayan sağlık personeline temas sonrası KKK ilk dozu yapılmalı ve temas sonrası 12. ve 25. günler arasında bulaş riskine karşı önlemler alınmalıdır. Tek doz aşı yapılmış olanlara bir doz daha yapılması ve bu kişilerin işe devam etmesi önerilir. Temas sonrası profilaksi aşının antikor cevabının geç çıkması sebebiyle önerilmez ancak temas sonrası bağışıklık yanıtı olmayanlara aşı önermek iyi bir fırsat olabilir. Kabakulak semptomları ortaya çıkan sağlık personeli 5 gün boyunca hastalığı bulaştırabileceği için bu riske karşı önlemler alınmalıdır.

4.8.3.5. Kızamıkçık: Hasta semptomların başlangıcından itibaren 7 gün boyunca, standart koruma önlemleri yanında solunum izolasyonuna alınmalıdır. Kızamıkçığa karşı bağışıklık kanıtı olmayan sağlık personeline, temas sonrası 7. ve 23. günlerde diğer kişilere bulaş riskine karşı önlemler alınmalıdır. Aşının ve immünoglobulinin temas sonrası profilakside koruyuculuğu yoktur. Ancak temas sonrası 72 saat içinde intramusküler immünoglobulinin verilmesinin rubella riskini azalttığı gösterilmiştir.

4.8.3.6. Boğmaca: Hastayı uygun antibiyotik tedavisinin 5. günü tamamlanana kadar solunum yolu izolasyonuna almak ve standart korunma önerilerine uymak gerekir. Tdap aşısı olmuş olmak temas sonrası bulaşıcılığı engellemeyebilir. Korumasız şekilde hastaya temas eden ve boğmaca için risk taşıyan hastalara (yenidoğan, gebeler) bulaştırma ihtimali olan tüm sağlık personeli antibiyotik profilaksisi almalıdır. Diğer sağlık personeli temas sonrası ya antibiyotik profilaksisi almalı ya da 21 gün izlenmelidir.

4.8.3.7. Suçiçeği: İki doz aşı yapılmış olan personel temas sonrası 8-21 gün izlenmelidir. Tek doz aşısı olan sağlık personeli temas sonrası 3-5 gün içerisinde aşılanmalı ve 2 doz aşısı olanlar gibi izlenmelidir. Aşı olmayanların veya 5 günden sonra olanların temas sonrası 8. ve 21. günler arasında işten

uzaklaştırılması önerilmektedir. Bağışıklığı olmayan sağlık personelinin temas sonrası 8. ve 21. günler arasında bulaş riskine karşı önlemler alınmalı ve aşı yapılması önerilmelidir. Aşı için kontrendikasyonu olanlara varisella-zoster immünoglobulin ile profilaksi önerilmektedir.

4.8.3.8. Hepatit A: Aşılınmamış olanlara temas sonrası 2 hafta içinde en kısa sürede, tek doz Hepatit A aşısı yapılmalıdır.

Kaynaklar:

1. Dash GP, Fauerbach L, Pfeiffer J, et al. APIC position paper: Improving health care worker influenza immunization rates. *Am J Infect Control*, **2004**; 32: 123-5.
2. Advisory Committee on Immunization P, Centers for Disease C, and Prevention. Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, **2011**; 60: 1-45.
3. Schillie S, Murphy TV, Sawyer M, et al. CDC guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. *MMWR Recomm Rep*, **2013**; 62: 1-19.
4. Kim DK, Hunter P. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older — United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:115-118. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6805a5>.
5. Fiore AE, Fry A, Shay D, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, **2011**; 60: 1-24.
6. Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA, Reef S, and Phillips L. Measles, mumps, and rubella--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). *MMWR Recomm Rep*, **1998**; 47: 1-57.
7. Kutty PK, Kyaw MH, Dayan GH, et al. Guidance for isolation precautions for mumps in the United States: a review of the scientific basis for policy change. *Clin Infect Dis*, **2010**; 50: 1619-28.
8. Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. *MMWR Recomm Rep*, **2001**; 50: 1-23.
9. Update: Prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, **2007**; 56: 1080-4.
10. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of a Hepatitis B Vaccine with a Novel Adjuvant. Schillie S, Harris A, Link-Gelles R, Romero J, Ward J, Nelson N, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. **2018**;67(15):455. Epub 2018 Apr 20.

4.9. Seyahat Aşılması

4.9.1. Giriş

Seyahat öncesi bağışıklamada genel kural, gezi tarihinden en az 10-14 gün önce aşıların tamamlanmış olmasıdır. Bu süre hem yeterli bağışıklığın ortaya çıkabilmesi hem de gelişebilecek yan etkilerin gözlenebilmesi açısından önemlidir. Seyahat aşılması hakkında gidilecek ülkelere göre detaylı bilgi

Hudut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğü'ne bağlı seyahat sağlığı merkezlerinden alınabilir.

İmmünglobulin verilmiş bir kişiye aldığı doza göre 3-6 ay (11 aya kadar uzayabilir) canlı aşı yapılmamalıdır, ancak sarı humma ve oral tifo (Ty21a) aşısı için bu zaman aralığına uyulması gerekmez. Canlı aşı uygulandığında ise immünglobulin için beklenmesi gereken süre en az 2 haftadır. Canlı aşilar aynı anda ya da en az 4 hafta arayla yapılmalıdır. Canlı ile inaktive ya da iki inaktive aşı arasında zaman sınırlaması yoktur. Kızamık aşısı ile PPD aynı anda ya da aşidan en az 4 hafta sonra PPD uygulanmalıdır. Aşılama şemasındaki düzensizlikler şemanın yeniden başlanmasını gerektirmemektedir. Sarı humma aşısı yapılmış olsa bile gerekli durumlarda sıtma kemoprofilaksisi de yapılmalıdır.

4.9.2. Hepatit A aşısı

4.9.2.1. Endikasyonları: Hepatit A, aşıyla önlenebilir seyahat enfeksiyonlarının başında gelmektedir. Özellikle kötü koşullarda hazırlanmış gıdalar, sokaklarda satılan ev yapımı yiyecek ve içecekler belli başlı enfeksiyon kaynaklarıdır. Bu nedenle kırsal kesimlere giden, kötü hijyenik koşullarda yaşayan turistlerde görülme olasılığı daha fazladır. Kuzey Amerika, Batı Avrupa, Japonya, Avustralya ve Yeni Zelanda dışındaki yerlere gidecek olanlara önerilmektedir. Enfeksiyon riski özellikle Güney Doğu Asya ya da Afrika'ya gidenlerde fazladır. Aşı uygulanmadan önce sarılık hikayesi olanlarda ya da endemik bölgede en az bir yıl kalanlarda anti-HAV IgG bakılması önerilmektedir. Diğer aşilar ile birlikte uygulanabilir.

4.9.2.2. Uygulama şekli: Seyahatten bir ay önce yapılması gerekmektedir birlikte ondört gün sonra da %90 üzerinde koruyuculuk sağladığı gösterilmiştir (Bkz. Hepatit A aşısı).

4.9.3. Hepatit B aşısı

4.9.3.1. Endikasyonları: Orta endemisite alanı (HBsAg prevalansı %2-10) içine Türkiye ile birlikte Orta Doğu, eski Sovyetler Birliği ve Kuzey Afrika girmektedir. Coğrafik olarak enfeksiyonun en yaygın olduğu bölgeler Güneydoğu Asya, Güney Amerika ve Orta-Güney Afrika'dır. Yüksek riskli bölgelerdeki yerel halkla yakın temas kuracak olan öğretmen, sağlık çalışanı gibi kişilere özellikle önerilmektedir. DSÖ 1989'dan beri tropikal ülkelere gidecek tüm turistlere önermektedir, ancak gelişmekte olan ülkelerde yaşayan homoseksüel veya sağlık personeli gibi riskli gruplarda bağışıklamadan önce serolojik inceleme yapılması uygundur. Hepatit B aşısı altı aydan kısa süren gezilerde zorunlu değildir.

4.9.3.2. Uygulama şekli: Seyahat öncesi klasik aşı çizelgesinin tamamlanmasına yeterli zaman yoksa 0, 7, 21. gün ve 12. ay gibi hızlandırılmış semalar önerilebilir. Aşının yinelenmesine gerek yoktur.

4.9.4. Çocuk Felci (Polio) aşısı

4.9.4.1. Aşı içeriği: Polio aşısının iki formu bulunmaktadır. Bunlar, canlı oral (OPV, Sabin) ve inaktive parenteral (IPV, Salk) aşısıdır. Tüm aşılar polio'nun üç serotipini de içermektedir.

4.9.4.2. Endikasyonları: Gelişmiş ülkelerin hepsinde polio eradike edilmiş, gelişmekte olan ülkelerde de hastalık oldukça sınırlandırılmıştır. Amerika kıtası 1994'te polio eradikasyon belgesini almıştır. Batı Avrupa'da da hastalık eradike edildikten sonra günümüzde hastalığın halen görüldüğü üç büyük bölge kalmıştır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre günümüzde en az üç ülkede (Hindistan, Pakistan ve Afganistan) enfeksiyon durdurulamamıştır. Günümüzde artan turizm nedeniyle gelişmiş ülkeler de hala tehlike altında olduklarından kendi vatandaşlarına 10 yılda bir rapel doz yapılmasını gündeme getirmişlerdir.

Çocukluğunda temel aşılama (üç doz) tamamlamış turistlere endemik bölgelere gitmeden önce tek doz OPV ya da IPV yapılması yeterlidir. Daha önce aşılanmamış erişkinlerin ise IPV ile temel aşılama tamamlamaları önerilmektedir. Yeterli bağışıklığın oluşması için en az iki dozun yapılmış olması akılda tutulmalıdır. Daha önceden polio geçirenlerin de aşılanmaları (diğer serotiplerle enfeksiyonu önlemek için) gerekmektedir.

4.9.4.3. Kontrendikasyonlar ve uyarılar: OPV, bağışıklığı baskılanmışlar ve onlarla yakın temasta olanlarda kontrendike olmakla birlikte salgın sırasında gebelerde kullanılabilir. Akılda tutulması gereken diğer bir durum, OPV alanların %30'unda aşı suşunun çevreye yayılarak aşılanmamışlarda salgınlara neden olabileceğidir. Bu nedenle Polio'nun hala görüldüğü ülkeler dışında, Polio eradikasyon programı uygulayan ülkelerde uzun süre kalacak turistlere de IPV yapılması önerilmektedir.

4.9.5. Difteri-tetanoz aşısı

Seyahat rapel doz için iyi bir fırsat olmaktadır. Yüksek riskli bir bölgeye gidilecekse aşılama aralığı beş yıla düşürülebilmektedir.

4.9.6. Tifo aşısı

4.9.6.1. Aşı içeriği: Dünyada Ty21a antijeninin kullanıldığı oral, Vi kapsüller polisakkarid parenteral ve inaktive tüm hücre olmak üzere üç farklı aşı kullanılmaktadır. Yalnız *S. typhi*'ye karşı bağışıklık sağlarlar.

4.9.6.2. Endikasyonu: *Salmonella typhi*'nin neden olduğu hastalık dışkı-ağız yoluyla bulaşmakta olup kötü hijyenik koşullar ve özellikle temiz olmayan gıda ve içecekler hastalığın bulaşmasındaki ana kaynaklardır. Hindistan, Mısır, Fas, Batı Afrika ve Peru hastalığın en çok görüldüğü ülkelerdir. Endemik bölgede bir aydan uzun süre kalacak ve dirençli bakteriyelle karşılaşma riski olanlarda endikasyon daha fazladır. Meksika, Haiti, Kuzey Afrika ve İran ise orta riskli bölgelerin başlıcalarıdır. Riskli bölgelere gitmeden 10-14 gün önce uygulanmalıdır.

4.9.6.3. Uygulama şekli ve dikkat edilmesi gereken durumlar: Tüm aşuların koruyuculuğu yaklaşık %50-60'tır. Oral aşı ikişer gün aralarla üç kez verilir. Oral aşı antibiyotikler, meflokin ya da proguanille birlikte verilmemeli, en az üç gün beklenmelidir. Yemeklerden en az bir saat önce alınması gerekmektedir. Gebelerde fetal hasara yol açıp açmadığı bilinmemektedir. İmmün yetmezliklilere uygulanması önerilmemektedir. Vi kapsüller polisakkarid parenteral aşı 2 yaş üzerindekiilerde tek doz kas içine 0.5 mL uygulanabilir. Gerekli durumlarda oral aşı her yıl, polisakkarid aşı 3 yılda bir yinelenmelidir. İnaktive tüm hücre aşısı dört hafta arayla 2 kez uygulanmakta, ancak ucuz olması nedeniyle bazı ülkelerde hala kullanılmasına karşın düşük etkinliği ve yüksek yan etki riski nedeniyle tercih edilmemektedir.

4.9.7. İnfluenza ve pnömokok aşuları

Bağışıklanacak turistlerin o yılın aşısını kullanmaları gerekmektedir. İnfluenza sezonu Kuzey yarım kürede Aralık ayında başlayıp kış mevsimi boyunca devam etmektedir. Bağışıklamanın özellikle bu dönemden önce yapılması önerilmektedir. İnfluenzanın özellikle tropikal kuşakta olmak üzere yıl boyu görülebileceği ve güney yarım küreye gideceklerin yaz aylarının orada kış mevsimine denk geldiğini akıllarında tutmaları gerekmektedir. Risk altındaki kişilerin polisakkarid yada konjuge pnömokok aşularını da seyahatten en az 10 gün önce yaptırmaları uygundur (Bkz. İnfluenza ve Pnömokok aşısı).

4.9.8. Japon Ensefaliti aşısı

4.9.8.1. Giriş: Japon ensefaliti etkeni *Culex* cinsi sivrisineklerle geçen bir flavivirüsdür. Evcil domuzlar ise aracı konumundadır. Sivrisinekler daha çok gün batımı ve doğuşunda sokmaktadırlar ve ısırıkları ağrılıdır. Hastalık 1/300 olguda semptomatik seyretmektedir. Semptomatik olgularda 6-16 gün içinde genel enfeksiyon tablosunu izleyen ateş, meningismus, konvulziyon ve daha sonra kranial sinir felçleri, üst motor nöron paralizileri ve komaya kadar giden bilinç değişiklikleri ortaya çıkmaktadır. Nörolojik sekel kalma hızı %70-80 olarak saptanmıştır. Hastalığa özgü bir tedavi henüz bilinmemektedir.

4.9.8.2. Aşı içeriği ve uygulama şekli: Japon ensefaliti için inaktive fare beyininden hazırlanan aşı, günümüzde tüm hücre kültürü aşılarının yerini almaktadır. Canlı attenüe (SA 14-14-2 suşu) aşı Asya ülkelerinde kullanılmaktadır. Vero hücrelerinde hazırlanan inaktive bir aşı da ABD, Avustralya ve bazı Avrupa ülkelerinde satışa sunulmaktadır. İnaktive aşı dört hafta arayla iki doz ve sonrasında yılda bir rapel önerilmektedir. Avustralya ve Tayland'da kullanılmaya başlanan canlı- sarı humma ile kimerik yapıda hazırlanan aşının tek doz uygulaması mevcuttur.

4.9.8.3. Endikasyonları: Japon ensefaliti Asya'daki (Çin, Kore, Japonya, Güney Doğu Asya ve Hindistan'ın bazı bölgeleri) viral ensefalitlerin çoğundan sorumlu bulunmuştur. Enfeksiyon riski pirinç tarlaları gibi tarımsal kesimlerde artmaktadır. Hastalık Çin, Japonya ve Kore'de özellikle muson mevsiminde (Mayıs- Ekim arası) sık görülürken Güney Doğu Asya, Hindistan, Nepal gibi tropikal Asya ülkelerinde yıl boyunca insidansı çok değişmemektedir. Turistlerin bağışıklanması genelde önerilmemektedir. Ancak kırsal kesime gidecek turistler seyahatin endemik mevsimde olması ve endemik alanda 30 günden uzun kalış durumlarında aşılmalıdır.

4.9.8.4. Yan etki, kontrendikasyonlar ve uyarılar: Aşıya bağlı %20 lokal, %10 ciddi sistemik yan etki (ürtiker, anjiödem, anaflaksi) bildirilmiştir. Bu yan etkiler injeksiyondan bir hafta sonra dahi ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle aşının seyahat tarihinden 10 gün önce yapılması önerilmektedir. Canlı aşı gebelere önerilmemektedir.

4.9.9. Kene kaynaklı ensefalit aşısı

4.9.9.1. Giriş: Kene kaynaklı ensefalit, ixodes cinsi kenelerin insanlardan kan emerken bulaştırdıkları viral bir hastalıktır. Hastalık ateş, baş ağrısı, kusma ile aniden başlamakta kısa zamanda meninks irritasyon belirtileri, konvülsiyonlar tabloya eklenmektedir. Asemptomatik seyredebildiği gibi %1-2 oranında ölümle sonuçlanabilmektedir.

4.9.9.2. Aşı içeriği: Batı Avrupa ve Rusya kökenli iki farklı inaktive aşısı bulunmaktadır. Batı Avrupa aşısı virüsün tüm subtiplerine etkili iken, Rusya aşısında özellikle Doğu Avrupa subtipleri yer almaktadır. Aşı ve özgül immünglobulin hastalığın görüldüğü ülkelerde ticari olarak bulunmaktadır.

4.9.9.3. Endikasyonları: Özellikle Orta ve Doğu Avrupa'nın (İskandinavya, eski Sovyetler Birliği, Avusturya vb.) ormanlık alanlarında endemik olan enfeksiyon için en riskli dönem Nisan-Ağustos aylarıdır. Aşı, özellikle kene temasının sık görüldüğü aylarda endemik bölgelerin kırsal kesiminde bulunacaklara (dağcı, kampçı, tarım işçileri vb.) önerilmektedir.

4.9.9.4. Uygulama şekli: Batı Avrupa aşıları 1-3 ay arayla iki doz ve ikinci dozdan 9-12 ay sonra üçüncü doz olmak üzere üç kez uygulanmaktadır. Rusya

aşısı 0,1-7 ve 13-19.aylar olmak üzere üç doz uygulanmaktadır. Gerekirse üç yılda bir yinelenabilir. Bu şemayı uygulayacak zamanı olmayan turistlere 0,14. gün ve 5-7.ay ya da 0,7,21.günler olmak üzere iki farklı hızlandırılmış şema önerilmektedir. Aşıdan iki hafta sonra %95 serokonversiyon sağlanmakta ve koruyuculuk en az bir yıl sürmektedir.

4.9.9.5. Kontrendikasyon ve uyarılar: Aşı yalnız yüksek riskli kişilere yapılmalı ve ikinci doz seyahatten en az 2 hafta öncesinde uygulanmış olmalıdır.

4.9.10. Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, Suçiçeği aşıları

Riskli bölgelere (sağlık, yardım organizasyonları, göçmen kampları vb) gidecek olan seronegatif olguların bağışıklanması önerilmektedir.

4.9.11. Kolera aşısı

4.9.11.1. Giriş: *Vibrio cholerae* enfekte içecek ve iyi yıkanmamış çiğ yiyeceklerden bulaşarak ciddi ishal sonucu dehidratasyon, şok ve hatta ölüme varan tablolara neden olmaktadır. Su ve gıda hijyeninin iyi olmadığı ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada zaman zaman salgınlar yapılabilmektedir.

4.9.11.2. Aşı içeriği: Günümüzde ticari olarak, rekombinant B kolera toksin subunit (WC-rBS) ile birleştirilmiş ölü tüm hücre *V.cholerae* O1 ve oral ölü O1 ve O139 olmak üzere iki aşısı bulunmaktadır.

4.9.11.3. Endikasyonları: Kolera aşısı göçmen kampları gibi yerlerde uzun süre kalacaklara, aklorhidrisi olan, mide rezeksiyonlu ya da antiacid kullanan hastalara önerilebilir. Hindistan-Pakistan, Kenya-Tanzanya sınırları gibi bir kaç küçük bölgede aşı belgesi halen sorulabilmektedir.

4.9.11.4. Uygulama şekli: Kombine aşı 1-6 hafta arayla iki kez, oral aşı 2 hafta arayla iki kez önerilmektedir. Koruyuculuk altı ay süresince %85-90'dır, üç yıl içinde %50'ye düşmektedir.

4.9.11.5. Kontrendikasyon ve uyarılar: Oral aşı yemekten en az bir saat önce alınmalıdır. Mide rahatsızlığına neden olabilir. Koruyuculuğunun sekiz günde başladığı ve farklı kolera suşlarına karşı %62 ile %100 arasında olduğu bildirilmiştir. Altıncı ayda rapel önerilmektedir.

4.9.12. Kuduz aşısı

4.9.12.1. Endikasyonları: Avustralya, Yeni Zelanda, İngiltere, İspanya, Portekiz, İskandinavya, Japonya gibi birkaç ülke dışında dünyada yaygın bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Özellikle Güney Amerika, Afrika ve Güney Doğu Asya'da endemiktir. Hindistan, Nepal, Tayland ve Filipinler dünyadaki en riskli bölgelerdir. Hindistan'da kuduzdan yılda 30 000 kişi ölmekte,

Tayland'da 100 000 kişiye temas sonrası profilaksi yapılmaktadır. Dünyadaki olguların çoğu köpek ısırığı sonrası gelişmektedir. Köpek ısırığına bağlı kuduz Hindistan, Güney Doğu Asya, Çin, eski Sovyetler Birliği, Afrika ve Güney Amerika'da sık bulunmuştur. Batı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde ise rakun, tilki, yarasa gibi vahşi hayvan ısırılmaları önemli yer tutmaktadır. Gelişmiş ülkelerde evcil hayvanlardaki kuduz büyük ölçüde eradike edilmiştir. Son zamanlarda Avustralya ve Amerika kıtasında yarasa ısırıklarına bağlı kuduz olguları görülmektedir. Enfeksiyon riski özellikle doğa ve mağara gezginlerinde artmaktadır.

4.9.12.2. Uygulama şekli: Bkz. Kuduz aşısı bölümü

4.9.12.3. Uyarılar: Turistlere sıtma profilaksisi için verilen klorokin ve benzeri kimyasal yapıdaki ilaçlar (meflokin) cilt içine yapılan kuduz aşısının etkinliğini azaltmaktadır. Gebelik kuduz aşısı için kontrendikasyon oluşturmaz.

4.9.13. Meningokok aşısı

4.9.13.1. Endikasyonları: Meningokokal enfeksiyonlar bazı bölgelerde endemik ya da periyodik epidemik salgınlara yol açmaktadır. Afrika'da Sahra çölünün altında kalan, batıda Moritanya doğuda Etyopya'ya kadar uzanan bölge dünyanın menenjit kuşağı olarak adlandırılmaktadır. Asya'da Nepal, Hindistan ve Pakistan, Güney Amerika'da Arjantin, Brezilya salgınların görüldüğü başlıca ülkelerdir. Salgınlar özellikle kış ve bahar başlangıcında görülmektedir. İnsanlarda invaziv hastalık yapan beş serogrup (A, B, C, Y ve W135) arasında Avrupa'da en sık B, Sahra altı Afrika'da A ve W-135, Suudi Arabistan ve ABD'de B, C ve Y en yaygın türlerdir.

Hastalık turistlerde seyrek görülmekle birlikte riskli bölgelere özellikle salgın zamanında gideceklerin bağışıklanması önerilmektedir. Buna en güzel örnek, Suudi Arabistan devletinin 1987'deki hac sırasında görülen epidemiden sonra hacı adaylarına getirdiği aşılama zorunluluğudur. Aspleni ya da kompleman bozukluğu gibi humoral bağışıklık yetersizliği diğer aşı endikasyonlarıdır

4.9.13.2. Uygulama şekli: Bkz. Meningokok aşısı bölümü

4.9.14. Sarı Humma aşısı

4.9.14.1. Giriş: Özellikle gündüzleri ısırarak Aedes ve Haemagogus cinsi sivrisineklerin tek bir ısırıkları hastalığın bulaşması için yeterlidir. Orman ve kent sarıhumması olmak üzere iki formu bulunan hastalığın orman formunda sivrisinekler aracılığıyla maymunlardan bulaş olurken kent formunda aynı tür sivrisinekler insandan insana hastalığı taşımaktadır. Bu iki formun kliniği aynıdır. Hastalık %5-20 olguda sarılık ve ateş ile başlar, kısa süreli bir iyilik

halinden sonra yakınmalar yineler ve kanama, böbrek yetmezliği, delirium ve koma gelişebilir. Olguların yarıya yakını 7-10 gün içinde kaybedilebilir. Hastalığın özgül tedavisi yoktur.

4.9.14.2. Aşı içeriği: Sarıhumma 17D suşu aşısı canlı-attenüe virüs içermektedir.

4.9.14.3. Endikasyonları: Sarıhumma aşısı uluslararası belge gerektiren bir aşıdır. Hastalık Tropikal Afrika ve Amazon'da endemik olup özellikle Nijerya ve Peru'da görülme sıklığı giderek artmaktadır. Riskli bölgelere gidecek dokuz aydan büyüklere uygulanır. Endemik zondaki ülkelerin büyük kısmı bu belgeyi şart koşarken bazı ülkeler ise bu belgeyi istememektedir. Ancak DSÖ, endemik bölgelerdeki tüm turistlere kendi sağlıkları açısından bağışıklanmayı önermektedir.

4.9.14.4. Uygulama şekli: Tek doz 0,5 mL ciltaltı uygulanmaktadır. Bağışıklık 10 gün sonra başlar ve 30 günde olguların %99'unda koruyucu antikolar gelişir. Ömür boyu koruyucu olduğu düşünülmektedir.

4.9.14.5. Yan etkileri: Aşının en sık yan etkisi %10 olguda görülen 4-7. günlerdeki ateştir. Özellikle yaşlılarda olmak üzere seyrek olarak ensefalit ve çoklu organ yetmezliklerine yol açabileceği belirtilmekte, ancak gerektiğinde bu riske girilmesi belirtilmektedir.

4.9.14.6. Kontrendikasyonlar ve uyarılar: Aşının yapılmaması gereken durumlar, yumurta allerjisi, gebelik ya da laktasyondaki kadınlar, altı aydan küçük bebekler ve immün yetmezliktir. Bu durumları hekimin aşı sertifikasına belirtmesi şarttır. Dikkat edilmesi gereken diğer bir nokta ise aşının ısı ile kolayca inaktive olması nedeniyle soğuk zincire kesinlikle uyulması gerektiğidir. Ülkemizde aşı hudut ve sahiller genel müdürlüğüne bağlı seyahat sağlığı merkezlerinde bulundurulmaktadır.

4.9.15. Tüberküloz aşısı

BCG aşısı ülkemizde de altı yaş üzerine uygulanmamaktadır.

4.9.16. Hepatit E aşısı

Son yıllarda Çin'de lisans alan rekombinan bir aşı geliştirilmiştir. Altı ay içinde üç doz şeklinde önerilmekte olup koruyuculuğunun en az iki yıl olduğu bildirilmektedir. Güvenlik ve gebelerde kullanımı ile ilgili veriler henüz yetersizdir.

Tablo 17. Seyahat aşıları

| Aşılar | Öneriler |
|---|---|
| <i>Rutin aşılar</i> | |
| Hepatit A | Seyahate 2 haftadan kısa zaman kalmışsa aşı yerine Ig (0.02- 0.06 ml/kg) önerilir. |
| Hepatit B | Seyahat öncesi yeterli zaman yoksa 0,7,21.gün ve 12. ayda yapılabilir. |
| Polio | Polio'nun eradike edilemediği bölgelere gidecek olan ve önceden aşılanmamışlara önerilir. |
| Tetanoz-Difteri | Seyahat, rapel doz için fırsattır. |
| Tifo | Oral aşı; antibiyotikler, oral polio aşısı ya da meflokinle birlikte verilmemelidir. |
| <i>Özel risk durumunda uygulanacak aşılar</i> | |
| İnfluenza | İnfluenza sezonundan (kuzey yarımkürede aralık-mart ayları arası) önce yapılması önerilir. |
| Japon ensefaliti | Endemik mevsimde kırsal kesime gidecek ve bir aydan fazla kalacaklara önerilir. |
| Kene kaynaklı ensefalit | Kene teması riskinin arttığı Nisan-Ekim aylarında endemik bölgelerin kırsal kesiminde kalacaklara önerilir. |
| Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak Suçiceği | Sağlık, yardım organizasyonları, göçmen kampları gibi riskli bölgelere gidecek seronegatiflere önerilir. |
| Kolera | DSÖ zorunlu görmemekle birlikte bazı ülkeler aşı sertifikası istemektedir. |
| Kuduz | Bisiklet ya da sırt çantasıyla gezen serüvenciler, bir yaşından büyük çocuklar ve mağara gezginlerinde enfeksiyon riski fazladır. |
| Pnömonok | Riskli gruplara önerilir. |
| Şarbon | Genelde önerilmez. Şüpheli hayvan ürünlerinden uzak durulması önerilir. |
| Veba | Aşının etkisi ve endikasyonları oldukça sınırlıdır |
| <i>Özel belge gerektiren aşılar</i> | |
| Meningokok | Gidilecek bölgede salgın riski varsa önerilir. Suudi Arabistan tüm hacı adaylarından istemektedir. |
| Sarı humma | Riskli bölgeye gidecekler için önerilir. Riskli bölgeden gelenlerden de bazı ülkeler girişte belge istemektedir. |

5. TÜRKİYE'DE GÜNÜMÜZDE AŞI ÜRETİM ÇALIŞMALARI

İlk aşısını 1800'li yılların sonlarında üreten Türkiye yıllarca tifo, dizanteri, kolera, veba, meningokok, stafilokok, boğmaca, bruselloz, nezle, kuduz, verem, tetanoz, difteri, kızıl, karma aşı, tifüs, çiçek ve grip aşısı gibi birçok aşının üretimini gerçekleştirmektedirken, teknolojik gelişmelere ayak uyduramayınca 1996'da önce DBT, 1998 yılında ise BCG aşısı üretimini durdurarak ihtiyacın yurt dışından karşılanması yoluna gidilmiştir. Ancak alım sürecindeki aksamalar yüzünden sık sık aşı sıkıntısı baş gösterdiği bildirilmektedir. Bugün itibarıyla ülkemizde insanlara uygulanmak üzere antijenden itibaren aşı üretimi yoktur. Aşılar 20 yıldan fazla bir süreden beri sadece ithalat yolu ile temin edilmekte ve bunlara giderek artan miktarlarda döviz ödenmektedir. Bütçeden günümüzde yıllık en az 1 Milyar TL'nin aşı ithalatına ayrıldığı (2016 yılında 883 Milyon TL) belirtilmektedir. Bulk olarak getirilip formülasyonu, dolun ve paketleme işlemi ülkemizde yapılan aşılar bulunmaktadır. Halen Beşli Karma Aşı, Dörtlü Karma Aşı, DT ve 13 bileşenli Pnömonokok Aşısı formülasyon, enjektöre dolun, etiketleme ve paketleme aşamaları Türkiye'de gerçekleştirilmektedir.

Ülkemizde 2009-2018 yılları arasında Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA)'ne yönelik aşı geliştirilmesiyle ilgili olarak iki farklı TÜBİTAK projesi yürütülmüş, letal enfeksiyondan %100 koruma sağlamasına rağmen hayvan modellerinde oluşan antikörlerin in vitro olarak virüsü nötralize edemediği bildirilmiştir. Halen ülkemizden iki üniversitenin (Sivas Cumhuriyet Üniversitesi ve Kars Kafkas Üniversitesi) de aralarında bulunduğu ve toplam 9 ülkeden 13 merkez ve enstitüden onlarca bilimadamı tarafından yürütülen bir Avrupa Birliği Horizon2020 projesi (No: 732732) de CCHFVaccine başlığı ile KKKA virüsüne karşı aşı geliştirmeye çalışmaktadır. Bu projede aralarında DNA ve virus benzeri partikül (VLP) aşı tipleri olmak üzere toplam 6 farklı aşı tipi üstünde çalışılmaktadır. Henüz bilimsel çıktılarının yayınlanmadığı proje 2017 yılı Ocak ayında başlamış olup 2023 yılı sonunda bitirilmesi planlanmaktadır.

Herhangi bir nedenle ileride ithal edemeyeceğimiz düşünüldüğünde ülke sağlığı için çok önemli olan bu biyolojik ürünlerin kendi ülkemizde ve kendi bilim insanlarımız tarafından üretilmesi önem arz etmektedir.

Kaynaklar:

1. Deniz G. Türkiye'de Aşı Üretimi. Available from: <https://www.medimagazin.com.tr/authors/gunnur-deniz/tr-turkiyede-asi-uretimi-72-107-3370.html> 15 Mart 2019 tarihinde erişildi.

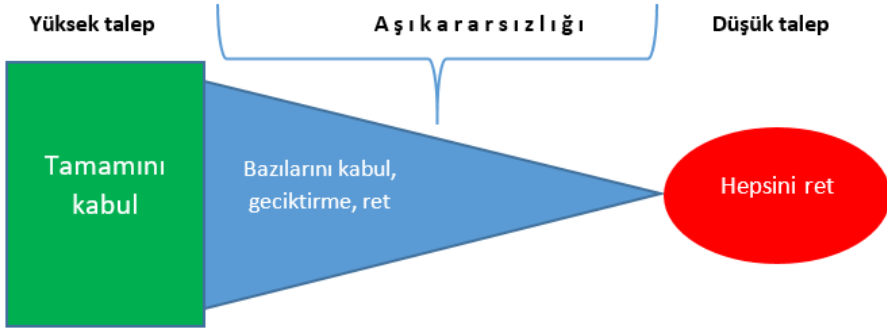
2. Dilek N. Türkiye neden aşı üretmiyor? Available from: <http://www.haber7.com/saglik/haber/471909-turkiye-neden-asi-uretemiyor> 16 Mart 2019 tarihinde erişildi.
3. Anonymus. Türkiye'de ilk kez yerli morfin geliştirerek ruhsat alan Hacettepe Üniversitesi (HÜ), yerli aşı konusunda da çalışmalarını tamamlayarak Hepatit B aşısı üretti. Available from: <http://www.hurriyet.com.tr/kelebek/saglik/turkiyede-ilk-yerli-hepatit-b-asisi-uretildi-40112259> 16 Mart 2019 tarihinde erişildi.
4. Gökdağ Y. Aşı üretimi Türkiye'ye milyarlar kazandıracak! Available from: <https://www.aksam.com.tr/ekonomi/asi-uretimi-turkiyeye-milyarlar-kazandiracak-c2/haber-739876> 16 Mart 2019 tarihinde erişildi.
5. Sarıkaya E. Türkiye aşı üretim tarihçesi. Türkiye Anne, Çocuk ve Ergen Sağlığı Enstitüsü yayınları. Available from: https://www.tuseb.gov.tr/enstitu/tacese/yuklemeler/ekitap/ASI/turkiye_asi_uretim_tarihcesi.pdf 22 Mart 2019 tarihinde erişildi.
6. Canakoglu N, Berber E, Tonbak S, Ertek M, Sozdutmaz I, Aktas M, Kalkan A, Ozdarendeli A. Immunization of knock-out α/β interferon receptor mice against high lethal dose of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus with a cell culture based vaccine. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9(3):e0003579.
7. Farzani TA, Földes K, Hanifehnehzad A, Ilce BY, Dagalp SB, Khiabani NA, Ergünay K, Alkan F, Karaoglu T, Bodur H, Ozkul A. Bovine Herpesvirus Type 4 (BoHV-4) vector delivering nucleocapsid protein of Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus induces comparable protective immunity against lethal challenge in IFNAR-/- mice model. *Viruses* 2019, 11, 237. DOI: 10.3390/v11030237. Preprint.
8. Available from: <http://www.cchfvaccine.eu/> 22 Mart 2019 tarihinde erişildi.

6. AŞI KARARSIZLIĞI

Dünyada bulaşıcı hastalıkların kontrolünde çevre sağlığı hizmetleri hariç, aşılar kadar etkili, güvenli ve maliyet ekin başka bir sağlık hizmeti bulunmamaktadır. Günümüzde dünya genelinde çocuklarda genişletilmiş bağışıklama programının yaygın olarak uygulanmasıyla, her yıl 2.5 milyon çocuk ölümünün önleildiği ve ulaşlamayan ya da aşıları eksik bırakılan çocukların da aşılamaıyla bu sayıya 2 milyon daha ekleneceği rapor edilmektedir.¹ Çocukluk çağında bağışıklama hizmetlerinin başarısı, aşılama sadece çocukluk döneminde değil, bütün yaş grubuna yayılması gerektiği, yaşam boyu bağışıklama anlayışını beraberinde getirmiştir. İnsanlık olarak aşılarla teşekkür etmek ve saygı duymak bir vefa borcudur.

Aşı ve bağışıklamanın toplum sağlığında başarısına karşın, çocuklarına ya da kendilerine aşı yaptırmada isteksiz davranan ya da aşı yaptırmak istemeyen kişilerin sayısı da son yıllarda artmaya başlamıştır. Bu durum aşı kararsızlığı olarak tanımlanmaktadır. Aşı kararsızlığı Dünya Sağlık Örgütü tarafından aşılama servislerine ulaşılabilmesine karşın aşılama ret edilmesi veya kabulünde gecikme olarak tanımlanmaktadır. Aşılama tutum ve davranışları aşılama tamamının kabulünden tamamının ret edilmesine kadar değişen geniş bir yelpazede bulunmaktadır. Aşı kararsızlığı içinde bulunan bu kişiler yelpazenin ortasında bulunan heterojen bir gruptur. Nedensel örüntüsü kompleks olan aşı kararsızlığı bölgeye, zamana ve aşılar göre değişir. Aşı kararsızlığı olan kişiler bazı aşılama ret ederken diğerlerini kabul edebilirler, bu konudaki düşünceleri, tutum ve davranışları değişebilir (Şekil 4).

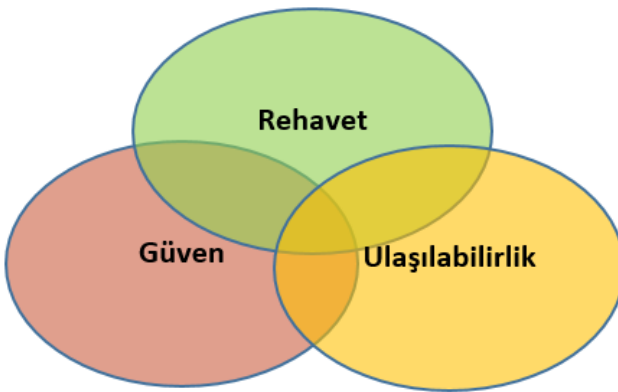
Aşılamaı reddeden kişilerin coğrafi olarak bir araya geldiği durumlarda, aşı ile önlenbilir hastalıkların riskinde bir artış olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Çalışmalardan görüldüğü kadarıyla, ebeveynler arasında en iyi ihtimalle %10 civarında aşı kararsızlığının olduğu ve bu oranın %28'e kadar çıktığı anlaşılmaktadır. Diğer bir ifadeyle en iyi ihtimalle ebeveynler arasında her on kişiden birinin aşı kararsızlığı içinde olduğu görülmektedir. Bu aşı ve bağışıklama hizmetleri açısından ciddiye alınması gereken bir konu olup, üzerinde hassasiyetle durulması gerektiğini göstermektedir. Türkiye'de de aşı kararsızlığı son yıllarda artmaktadır.



Şekil 4. Aşı tutum ve davranış yelpazesi

DSÖ'nün aşı kararsızlık nedenleri Tablo 18'da özetlenmektedir.

Aşı kararsızlığı birden çok faktörle ilişkili olabilir. Bu konuda aşı kararsızlığının belirleyicileri Aşıya güven (**Vaccine Confidence**; aşının güvenli ve etkili olmasına, sağlık profesyonellerine ve servislerine ve aşı ihtiyacını belirleyen politika yapıcılara güvenme), Aşı rehaveti (**Vaccine Complacency**; aşı ile önlenebilir hastalık riskinin düşük olduğu, aşılanmanın gerekli bir önleyici eylem olmadığı düşünülmesi) ve Aşı ulaşılabilirliği (**Vaccine Convenience**; aşılar erişim, aşı yapılan yerde iletişim, konfor, aşı yapılan yere ulaşım vb faktörler) başlıkları altında toplanıp, 3Cs modeli olarak değerlendirilmektedir (Şekil 5).



Şekil 5. Aşı kararsızlığının belirleyicileri

Tablo 18. Aşı kararsızlığı örüntüsü

| | |
|---|---|
| Bağlamsal etkiler: Tarihsel, sosyokültürel, çevresel, sağlık sistemi ve kurumsal, ekonomik ve politik faktörler | a. İletişim ve medya çevresi b. Etkili liderler, bağışıklama programı savunucuları, karşıt ya da lehinde lobiler c. Tarihsel etkiler d. İnanç, kültür, cinsiyet, sosyoekonomik e. Politikalar f. Coğrafik engeller g. İlaç endüstrisinin algılanması/kabulü |
| Bireysel ve Grup Etkileri | a. Kişi, aile ve veya toplum üyelerinin aşılama deneyimleri b. Sağlık ve korunma hakkında tutum ve inanışlar c. Bilgi ve farkındalık d. Sağlık sistemi ve güven sağlama ve çalışan deneyimi e. Risk, yarar f. Toplumsal bir ilke olarak bağışıklama |
| Aşı ve aşılama spesifik konular: Aşı ve aşılama ile direkt ilişkili | a. Risk / fayda (epidemiolojik ve bilimsel kanıtlar) b. Yeni bir aşının sunumu veya var olan bir aşının yeni bir formülasyon veya yeni önerileri c. Uygulama yolu d. Aşılama programının planlanması/ Uygulama yolu (Rutin program veya baskın aşılama vb) e. Güvenilirlik ve veya aşı araçları için kaynak ve veya aşılama ekipmanları için f. Aşılama şeması g. Maliyetler h. Sağlık personellerinin bilgi tutum davranış ve önerilerinin gücü |

Aşı kararsızlığının oluşmasında birden çok faktör rol almakta, bölgesel ve yerel farklılıklar öne çıkmaktadır. Bu nedenle aşı kararsızlığı ile mücadele edilmesinde bölgesel ve yerel düzeyde nedenlerin belirlenerek, mücadele araçlarının yerele uyarlanarak kullanılması önerilmektedir. Bu konuda The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) aşı kararsızlığı ile mücadele alanını üç grupta değerlendirmektedir:

1. Aşı kararsızlığının anlaşılmasına, onun belirleyicileri ve hızla değişen sorun alanlarına odaklanması

2. Aşı kararsızlığını düşürmek için örgütlenme kapasitesi ve kurumlarına odaklanması, küresel, bölgesel ve yerel düzeyde aşı kabulünün artırılmasına odaklanması
3. Farklı ülkelerde bu konuda başarılı olmuş örnek uygulamaların değerlendirilmesine, kararsızlığı önlemek için yeni araçların geliştirilmesi ve uyarlanması, aşı kararsızlığıyla ilişkili araştırmaların teşvik edilmesi ve desteklenmesine odaklanması

Sonuç olarak; aşı kararsızlığının nedenlerinin belirlenmesi, SAGE tarafından oluşturulan önerilerin bölgesel düzeyde adaptasyonu ile birden çok müdahale aracının bir arada kullanılması önerilmektedir.

Kaynaklar:

1. WHO, UNICEF, World Bank. *State of the world's vaccines and immunization, 3rd ed.* Geneva, World Health Organization, 2009.
2. *Report Of The SAGE Working Group On Vaccine Hesitancy. 12 November 2014.*
3. *Vaccine hesitancy among parents in a multi-ethnic country, Malaysia. Mohd Azizi FS, Kew Y, Moy FM. Vaccine. 2017 May 19; 35(22):2955-2961. Epub 2017 Apr 20.*
4. *Giambi C et al. Parental vaccine hesitancy in Italy Vaccine. 2018 Feb 1;36(6):779-787. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.12.074. Epub 2018 Jan 8.*
5. *O. Oladejo, K. Allen, A. Amin, P.M. Frew, R.A. Bednarczyk, S.B. Omer, et al. Comparative analysis of the parent attitudes about childhood vaccines (PACV) short scale and the five categories of vaccine acceptance identified by Gust Vaccine, 34 (2016), pp. 4964-4968*
6. *Omer SB, Enger KS, Moulton LH, Halsey NA, Stokley S, Salmon DA. Geographic clustering of nonmedical exemptions to school immunization requirements and associations with geographic clustering of pertussis. Am J Epidemiology 2008; 168:1389-96.*
7. *Dube E, Gagnon D, MacDonald NE. Strategies intended to address vaccine hesitancy: Review of published reviews. Vaccine 2015;33:4191-4203.*
8. *Eskola J, Ducloux P, Schuster M, MacDonald NE. How to deal with vaccine hesitancy? Vaccine 2015;33:4215-4217.*

7. AŞILAR HAKKINDA DOĞRU BİLİLEN YANLIŞLAR

7.1. Aşılar otoimmün hastalıklara neden olur mu?

Aşılar ile etiyojisi bilinmeyen otoimmün hastalıklar arasında bir ilişki bulunmamaktadır. Viral aşılar ve otoimmün hastalıklar arasındaki olası nedensel ilişkiyi inceleyen bilimsel makalelerde bugüne kadar otoimmün hastalıklar ve viral aşılar arasında bilimsel bir ilişkisi bulunmadığı vurgulanmaktadır.

Aşılama sonucu otoimmün hastalıkların tetiklenebileceğine dair ilk veriler, 1976 yılında ABD’de domuz gribi salgını sırasında gerçekleştirilen aşılama sürecinde saptanan Guillain-Barre sendromu (GBS) olgularına dayanmaktadır. Bu dönemde söz konusu aşının uygulandığı kişiler arasında 1/100,000 oranında GBS sorunu yaşandığı rapor edilmiş, ancak daha sonraki araştırmalar aşı sonrası saptanan bu patolojinin toplumdaki GBS rastlanma sıklığının altında olduğunu, aşılınmamış olup grip geçirenlerde daha yüksek oranda GBS sorunu yaşandığını ortaya koymuştur. Benzer bir tablo kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK, MMR) aşılması sonrasında idiyopatik trombositopeni gelişimi konusunda da ortaya atılmış, ancak aşı sonrası 1/30,000 oranında saptanan bu sorunun doğal kızamıkçık ya da kızamık enfeksiyonları sonrasında daha sık biçimde gerçekleştiğinin (1/3,000 ve 1/6,000) gösterilmesi ile önemini yitirmiştir.

7.2. Aşılar otizm yapar mı?

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) sosyal iletişim ve etkileşimde bozukluk ve tekrarlayıcı davranış, sınırlı ilgi ve aktivitelerin olduğu nörogelişimsel bir bozukluktur. Son yıllarda OSB tanılı çocukların sayısında hızlı bir artış olmuştur. Bozukluğun etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, çevre ve genetik ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Toplumun çevresel etkenler ve otizm arasındaki ilişkiye dair dikkatini çeken son yüzyılın en büyük bilimsel aldatmacısı ve sahtekarlığı Wakefield ve arkadaşlarının 1998 yılında Lancet dergisinde yayımladıkları bir makale ile olmuştur. Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak (KKK) aşılması sonrasında bağırsaklarda inflamasyon ve otizm arasındaki ilişkiyi işaret eden 12 olguyu içeren çalışmasının bilimsel sınırlılıkları, çalışma daha ilk yayınlandığı zaman ortaya çıkmıştır. Bunlardan en önemlisi çalışmanın kohortunun KKK aşısının alınmasından sonra otizmin ortaya çıkmasının nedensel mi yoksa rastlantısal mı olup olmadığını belirleyecek bir kontrol grubuna sahip olmamasıdır. Wakefield’in öne sürdüğü iddialar, sayısı milyonları bulan çocuğu içeren yüzlerce çalışma ile

tekrar incelenmiş, hiçbiri aşilar ile otizm arasında bir ilişki gösterememiştir. Wakefield'in iddialarını geçersiz kılan başka bulgular da mevcuttur. Danimarka'da 1992 yılında tiomersal içeren aşiların kullanımına son verildikten sonra otizm insidansında bir azalma olmamış ve tiomersal içeren aşilar ile otizm arasında bir korelasyonun saptanmadığı bildirilmiştir.

2010 yılında Wakefield'in çalışmasındaki otistik çocukları tehdit ile korkutarak onlardan zorla kan aldığı, ayrıca otistik çocukların aşı üreticilerine dava açan avukatları ile para ilişkisi içinde olduğunun anlaşılması üzerine Lancet Dergisi makaleyi geri çekmiştir ve İngiliz Tıp Konseyi Wakefield'i etik dışı araştırma ve yalan yayın yapma dahil olmak üzere 18 ayrı başlıkta suçlu bularak hekimlik yetkisini iptal etmiştir. Ancak makalenin yayımlandığı 1998'den 2000'li yılların ortalarına kadar konu İngiltere'de gündemde kalır, aşı karşıtı kampanyalara "sözde bilimsel" bir malzeme olur ve çok sayıda aile otizm korkusu ile çocuklarına KKK aşısı yaptırmaz.

2000'li yıllarda ortaya atılan bir hipotez de şu olmuştur; "Eğer aşilar ile otizm arasında bir ilişki varsa bağışıklama hızı ile otizm görülme sıklığı arasında bir korelasyon olmalıdır." Bu hipotezi ileri süren araştırmacılar 1980-1994 yılları arasında otizm görülme oranının %373 arttığını ancak bağışıklama oranlarının sadece %14 artış gösterdiğini bildirmişlerdir.

Çok sayıda bilimsel çalışma ile otizm ile aşilar arasındaki ilişki çürütülmüş durumdadır.

7.3. Bazı aşiların içerisinde bulunan koruyucu maddeler sağlığa zararlı mıdır?

İlk rutin aşilama programlarının geliştirildiği 20. yüzyılın başlarında çoğu aşı büyük bir ampul içinde üretiliyor, kullanan doktorlar ampülü bir kez açtıktan sonra dolapta muhafaza ediyor ve gelen hastalara aynı ampuldeki aşiyı küçük dozlar halinde uyguluyorlardı. Ancak her türlü özene rağmen bazen bu ampüller dolapta beklerken içerisinde muhtelif bakteriler üüyor ve aşilanan kişilerde ciddi hatta ölümcül enfeksiyonlara neden olabiliyordu. 1930'larda bu sorunu çözmek için aşilara, içerisinde bakteri üremesini engelleyen anti-mikrobiyal özelliği olan organik civa türevi olan tiomersal eklenmeye başlandı.

Çoklu dozlu flakon aşilara eklenen tiomersalin vücutta birikmediği gösterilmesine ve güvenilirliği kanıtlanmış olmasına rağmen aşı uyumu ve güvenini artırmak amacıyla 2001 yılında aşı içeriğinden tiomersal çıkarılmıştır. Günümüzde çok dozlu flakon aşı tipi yerine tiomersal içermeyen tek dozlu aşilar kullanılmaktadır.

7.4. Aşiların içinde bulunan alüminyum zararlı mıdır?

Alüminyum tuzları aşılarda içerisine adjuvan olarak eklenmektedir. Adjuvan maddeler daha az aktif antijen kullanarak daha yüksek bağışıklık cevabı oluşturmak için kullanılan moleküllerdir. Aşıların içerisindeki antijenlerin dozunu düşük tutmak için kullanılan alüminyum tuzları 1930'larda aşılar eklenmeye başlanmıştır. Alüminyumun yüksek dozlarda muhtelif toksik etkileri olduğu yolunda kanıtlar mevcuttur fakat aşılar ile alınan alüminyum miktarı bu etkileri oluşturacak dozun çok çok altındadır.

Alüminyum, dünyada en çok bulunan metaldir ve yeryüzünde en çok bulunan elementler arasında üçüncü sıradadır. Bu nedenle de soluduğumuz havadan içtiğimiz suya kadar pek çok yerde ve hatta pek çok besin maddesinde her gün kayda değer miktarda alüminyum vücudumuza girmektedir.

Aşılar ile alınan düşük miktardaki alüminyumun insan sağlığına negatif bir etkisi tespit edilmemiştir.

Kaynaklar:

1. Badur S. Aşı Karşıtı Gruplar ve Aşılar Karşı Yapılan Haksız Suçlamalar. ANKEM Derg 2011;25(Ek 2):82-86
2. Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ et al. Guillan-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. Am J Epidemiol 1979;110(2):105-23.
3. Chen RT, Pless R, Destefano F. Epidemiology of autoimmune reactions induced by vaccination. J Autoimmun 2001;16(3):309-18.
4. Schattner A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. Vaccine. 2005 Jun 10;23(30):3876-86.
5. Gerber JS, Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. Clin Infect Dis. 2009 Feb 15;48(4):456-61.
6. Eggertson L. Lancet retracts 12-year-old article linking autism to MMR vaccines. CMAJ. 2010 Mar 9; 182(4): E199-E200.
7. Keenan A, et al. Measles outbreaks in the UK, is it when and where, rather than if? A data base cohort study of childhood population susceptibility in Liverpool, UK. BMJ Open. 2017; 7(3): e014106.
8. Karakaya I. Otizm ve Aşılar Arasında Bir İlişki Var mı? Toplum ve Hekim 2018; 33-3: 213-216
9. Arıcan I. Sık Rastlanan Aşı Karşıtı İddialara Yanıtlar. Toplum ve Hekim 2018; 33-3: 195-206
10. Madsen et al. A Population-Based Study of Measles, Mumps, and Rubella Vaccination and Autism. N Engl J Med 2002; 347:1477-1482.
11. Smith MJ, Woods CR. On-time Vaccine Receipt in the First Year Does Not Adversely Affect Neuropsychological Outcomes. Pediatrics. 2010 Jun;125(6):1134-41.
12. Mitkus RJ. Updated aluminum pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination. Vaccine. 2011; 28;29(51):9538-43
13. <http://www.immunize.org/talking-about-vaccines/porcine.pdf>

Tablo 19. Erişkinlerde yaş gruplarına göre 2019 aşı önerileri ve dozları

| Aşı | 19-26 yaş | 27-39 yaş | 40-49 yaş | 50-64 yaş | ≥65 yaş |
|------------------------------|---|-----------|-----------|--------------|--------------------------|
| Td/Tdap^{1,2} | Her 10 yılda bir rapel doz² | | | | |
| İnfluenza | Her yıl 1 doz | | | | |
| PCV13³ | 1 doz | | | | 1 doz⁴ |
| PPSV23³ | 2 doz (5 yıl arayla) | | | | 1 doz⁴ |
| Hepatit B⁵ | 3 doz (0,1,6.ay) | | | | |
| Hepatit A⁵ | 2 doz (0,6.ay) | | | | |
| Zoster | | | | 1 doz | |
| Suçiçeği⁵ | 2 doz (1 ay arayla) | | | | |
| KKK⁶ | 1 veya 2 doz⁷ | | | | |
| Meningokok | 1 veya 2 doz⁸ | | | | |
| Hib | 3 doz (4 hafta arayla) | | | | |
| HPV | 3 doz (0,1-2,6.ay)⁹ | | | | |

Td: Tetanoz-difteri; Tdap: Tetanoz-difteri-aselüler boğmaca; Hib: *Haemophilus influenzae* tip b aşısı; HPV: Human papilloma virus aşısı; KKK: Kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı; PCV13: Konjuge pnömokok aşısı; PPSV23: Polisakkarit pnömokok aşısı.

- Tüm erişkinlere uygulanması önerilir.
- Risk faktörü veya endikasyonu olan erişkinlere uygulanması önerilir.
- Özel bir öneri olmayıp hastanın ve hekimin isteğine göre uygulanabilir.

Tablo 19'un açıklamaları:

1 Primer aşılamaı tamamlamamış erişkinlere 4 hafta ara ile 2 doz ve 6-12 ay sonra 3.doz Td önerilir.

2 Rapellerden birinin Tdap olması önerilir.

3Erişkin yaş grubunda her iki pnömokok (PCV13 ve PPSV23) aşısının da yapılması önerilir.

- Tercihen önce tek bir doz PCV13, en az bir yıl sonra PPSV23 ve 5 yıl sonrasında PPSV23 rapeli. PPSV23'ün üçüncü rapelinin de 65 yaş ve sonrasında yapılması önerilir.
- Riskli grupta yer almayan erişkinlerde her iki pnömokok aşısı (PCV13 ile PPSV23) arasında en az 1 yıl süre olmalıdır. Ancak, risk grubunda olanlara ilk önce PCV13 uygulanmışsa en az 8 hafta sonra PPSV23 uygulanabilir.
- Her iki PPSV23 dozunun arasında en az 5 yıl süre olmalıdır.

5Serolojik olarak bağışık olduğu gösterilemeyenlere önerilir.

61980 yılından sonra doğan ve KKK aşısı olduğuna dair kayıtlı bilgisi ve güvenilir öyküsü olmayan veya hastalığı geçirdiğine dair kayıt olmayan yetişkinlere kontraendikasyon (gebelik veya immün yetmezlik) yoksa en az 1 doz subkütan yoldan KKK aşısı önerilir. 1980 yılından önce doğanlar bağışık kabul edilebilir.

7 Yakın zamanda kızamık, kızamıkçık veya kabakulağa maruz kalma ya da salgın durumunda, bir sağlık kuruluşunda ya da bakım evinde çalışma, yükseköğrenim kurumlarında eğitim görme, temas riskinin yüksek olduğu uluslararası seyahat planlaması durumunda en az 28 gün arayla 2 doz aşı önerilir.

8Meningokok A,C,Y,W135 endikasyon durumuna göre bir veya 2 doz uygulanmalıdır. Risk devam ediyorsa 5 yılda bir rapel yapılmalıdır. Konjuge meningokokal B aşısı MenB-4C ise bir ay ara ile 2 doz, MenB-FHbp ise 0, 1-2, 6 aylarda olmak üzere 3 doz uygulanmaktadır.

9HPV, kuadrivalan ve dokuz valanlı aşılar 0,2,6.ay; bivalan aşı 0,1,6.ay şeklinde uygulanır.

Tablo 20. Erişkinlerde risk gruplarına göre 2019 aşı önerileri

| Aşı | KHN ₁ | İmm. Komp. Hasta. | Aspleni ₂ | SOT ₃ | Romato. hast. ₄ | HIV enf. ₅ (CD4<200 /mm ³) | HIV enf. ₅ (CD4≥200 /mm ³) | Sağlık çalışanı ₆ | Gebe ₇ |
|------------|------------------|-------------------|----------------------|------------------|----------------------------|---|---|------------------------------|-------------------|
| Td/Tdap | | | | | | | | | |
| İnfluenza | | | | | | | | | |
| PCV13 | | | | | | | | | |
| PPSV23 | | | | | | | | | |
| Hepatit B | | | | | | | | | |
| Hepatit A | | | | | | | | | |
| Zoster | | | | | | | | | |
| Suçiçeği | | | | | | | | | |
| KKK | | | | | | | | | |
| Meningokok | | | | | | | | | |
| Hib | | | | | | | | | |
| HPV | | | | | | | | | |

Td: Tetanoz-difteri; Tdap: Tetanoz-difteri-aselüler boğmaca; Hib: *Haemophilus influenzae* tip b aşısı; HPV: Human papilloma virus aşısı; KHN: Kök hücre nakli; KKK: Kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı; PCV13: Konjuge pnömokok aşısı; PPSV23: Polisakkarit pnömokok aşısı; SOT: Solid organ transplantasyonu

- Uygulanması önerilir.
- Diğer risk faktörleri, endikasyonlar ve yaş faktörüne göre uygulanması önerilir.
- Kontrendikedir.
- Özel bir öneri olmayıp hastanın ve hekimin isteğine göre uygulanabilir.

Tablo 20'nin açıklamaları:

1Allojeneik ve otolog KHN sonrası;

- 4-6.aylarda yıllık 1 veya 2 doz İnfluenza (inaktive) aşısı
- 6-12.aylar arasında 3 doz Td/Tdap aşısı
- 6-12.aylar arasında 3 doz konjuge Hib (3 doz), 1 doz konjuge meningokok, 3 doz rekombinan Hepatit B aşıları önerilir.
- 3.-6.aylar arasında 3 doz PCV13'ü takiben 12. ve 24.ayda PPSV23 ile rapel yapılır.
- 24.ayda 1 veya 2 doz KKK uygulanabilir. Daha erken yapılması kontraendikedir.

2Terapötik splenektomi yapılacak olgulara splenektomiden en az 2 hafta önce pnömokok, meningokok ve Hib bağışıklanması önerilir. Acil splenektomilerde ise aşılama 14. gün ve sonrasında yapılabilir.

3Nakil öncesi ve sonrasında aşılama önerilir. Genel kural olarak primer bağışıklamanın transplant öncesinde yapılması önerilir. Transplant sonrası ilk 6 ayda bağışıklanmaya immün cevabın yetersiz olduğu kabul edilmektedir.

4İmmüsupresif/immünmodulator ajanları kullanan hastalarda canlı aşılar (KKK, Suçiçeği, Zona aşıları) kontraendikedir, bu yüzden tedavi başlanmadan en az 4 hafta önce yapılmış olmalıdır. Tedavi sonrası canlı aşı uygulayabilmek için de biyolojik ajanın yarı ömrünün en az 5 katı zaman geçmelidir. İnaktive aşılardan daha etkin olabilmesi için tedavi başlanmadan en az 2 hafta önce yapılması önerilir. İlaç kesildikten sonra 2 istisna dışında beklemeye gerek yoktur. Sadece rituksimab ve belimumab kesildikten sonra en az 6 ay beklenmelidir.

5PCV13 herhangi bir CD4 sayısında yapılabilir, fakat PPSV23 CD4 sayısı $\geq 200/\text{mm}^3$ olana kadar ertelenmesi tercih edilebilir. İmmün rekonstrüksiyon sağlandıktan sonra aşılama durumunun bir kez daha gözden geçirilmesi, gerekirse belli aşılardan tekrarı sağlanmalıdır.

6Polio, meningokok, tifo, kuduz aşıları sadece mikroorganizma ile temas riski olan mikrobiyolog gibi laboratuvar çalışanlarına önerilmektedir.

7Gebelikte canlı aşılar kontraendikedir. Canlı aşılar, planlanan gebelikten en az bir ay önce uygulanmalıdır.

