



Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği
Erişkin Bağışıklama Rehberi Çalışma Grubu

ERİŞKİN BAĞIŞIKLAMA REHBERİ

2023





TÜRKİYE ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ UZMANLIK DERNEĞİ

ERİŞKİN BAĞIŞIKLAMA REHBERİ 2023

ERİŞKİN BAĞIŞIKLAMA REHBERİNİN OLUŞTURULMASINA KATKIDA BULUNAN DERNEKLER (Alfabetik sırayla)



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı
Genel Müdürlüğü



Aile Hekimleri
Dernekleri
Federasyonu



Halk Sağlığı Uzmanları
Derneği



Klinik Mikrobiyoloji
Uzmanlık Derneği
(KLİMUD)



Türk Cerrahi Derneği

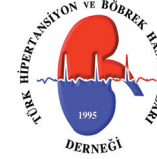


Türk Geriatri Derneği



Türk Hematoloji Derneği
55. Yılı
www.thd.org.tr

Türk Hematoloji Derneği



Türk Hipertansiyon ve
Böbrek Hastalıkları
Derneği



Türk İç Hastalıkları
Uzmanlık Derneği



Türk Kolon ve Rektum
Cerrahi Derneği



Türk Mikrobiyoloji
Cemiyeti



TÜRK TORAKS DERNEĞİ

Türk Toraks Derneği



**TÜRKİYE
ACİL TIP
DERNEĞİ**

Türkiye Acil Tıp Derneği
(TATD)



TAHUD
Türkiye Aile Hekimleri
Uzmanlık Derneği

Türkiye Aile Hekimleri
Uzmanlık Derneği



Türkiye Diyabet
Derneği



Türkiye Romatoloji
Derneği



Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Derneği
(UJOD)



Viral Hepatitle
Savaşım Derneği

Yayıncı Kuruluş: BİLİMSEL TIP YAYINEVİ

Genel Koordinatör: Ecz. İbrahim ÇEVİK

“Erişkin Bağışıklama Rehberi 2023” kitabının basım ve yayın hakları BİLİMSEL TIP YAYINEVİ'ne aittir. Bu kitabın hiçbir bölümü yayıncının yazılı izni olmaksızın basılamaz, fotokopi, kayıt, tekrar çoğaltma gibi yöntemlerle elektronik ve mekanik bir şekilde çoğaltılamaz, ancak kaynak gösterilerek kısa alıntılar yapılabilir.

Ankara, 2023

e-ISBN: 978-605-4488-91-9

bilimsel tıp
yayınevi

www.bilimseltipyayinevi.com

Yayıncı Kuruluş: BİLİMSEL TIP YAYINEVİ
Bükreş Sokak No: 3/20 Kavaklıdere/ANKARA
Tel: 0312 426 47 47 • 0312 466 23 11
Faks: 0312 426 93 93
e-posta: bilimsel@bilimseltipyayinevi.com
www.bilimseltipyayinevi.com

REHBERİN 2023 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. Meltem TAŞBAKAN, *Sekreter*

Prof. Dr. Canan AĞALAR

Prof. Dr. Yaşar BAYINDIR

Prof. Dr. Çiğdem KADER

Prof. Dr. Sedat KAYGUSUZ

Prof. Dr. Şükran KÖSE

Prof. Dr. Hüsnü PULLUKÇU

Prof. Dr. Özge TURHAN

Prof. Dr. Ediz TÜTÜNCÜ

Doç. Dr. Sabahat ÇEKEN

Doç. Dr. Emine PARLAK

Doç. Dr. Şebnem ŞENOL AKAR

Aile Hekimleri Dernekleri Federasyonu

Dr. Orhan AYDOĞDU

Dr. Şenol ATAKAN

Halk Sağlığı Uzmanları Derneği

Prof. Dr. Caferi Tayyar ŞAŞMAZ

Prof. Dr. F. Nur BARAN AKSAKAL

Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (KLİMUD)

Prof. Dr. Selim BADUR

Türk Cerrahi Derneği

Prof. Dr. Settar BOSTANOĞLU

Türk Geriatri Derneği

Dr. Meltem ŞENGELEN

Türk Hematoloji Derneği

Doç. Dr. Sinem CİVRİZ BOZDAĞ

Dr. Öğr. Üyesi Güldane CENGİZ SEVAL

Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği

Prof. Dr. Gülsüm ÖZKAN

Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği

Doç. Dr. Lale ÖZİŞİK

Dr. Öğr. Üyesi Oğuz Abdullah UYAROĞLU

Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği

Doç. Dr. Erman AYTAÇ

Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti

Prof. Dr. İ. Mehmet Ali ÖKTEM

Türk Toraks Derneği

Prof. Dr. Füsun EYÜPOĞLU

Uz. Dr. Nursel TÜRKOĞLU SELÇUK

Türkiye Acil Tıp Derneği (TATD)

Dr. Öğr. Üyesi Gül PAMUKÇU GÜNAYDIN

Türkiye Aile Hekimleri Uzmanlık Derneği

Prof. Dr. Hülya AKAN

Doç. Dr. Memet Taşkın EGİCİ

Uzm. Dr. Nur Şehnaz HATİPOĞLU

Türkiye Diyabet Derneği

Doç. Cem HAYMANA

Doç. Dr. İlknur ÖZTÜRK ÜNAL

Türkiye Romatoloji Derneği

Prof. Dr. Server AKAR

Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (UJOD)

Prof. Dr. Aslı GÖKER

Viral Hepatitle Savaşım Derneği

Prof. Dr. Selma TOSUN

Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü

Dr. M. Tarkan YAMANOĞLU

Dr. Çağrı Emin ŞAHİN

REHBERİN 2019 YILINDA 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. F. 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. Hüsnu 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 YILINDA 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. Esragül AKINCI

Prof. Dr. Canan AĞALAR

Prof. Dr. Kenan HİZEL

Prof. Dr. Meltem TAŞBAKAN

Prof. Dr. Sedat KAYGUSUZ

Doç. Dr. Ediz TÛTÛNCÛ

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 YILI 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 HIZEL

2023 YILI REHBERİNİN ÖN SÖZÜ	A-III
2019 YILI REHBERİNİN ÖN SÖZÜ	A-V
2016 YILI REHBERİNİN ÖN SÖZÜ	A-VII
İLK REHBERİN ÖN SÖZÜ	A-VIII
Tablolar İndeksi	A-XI
Kısaltmalar	A-XII
1. GEREKÇE	1
2. GENEL BİLGİLER VE GENEL ÖNERİLER	4
2.1. Temel Kavramlar ve Tanımlar	4
2.2. Bağışıklama Hedefleri ve Aşıların Ulusal Programlarda Yer Alma Süreçleri.....	4
2.3. Aşılarla İlişkin Genel Bilgiler	7
2.4. Aşı Tipleri	8
2.5. Pasif Bağışıklama.....	15
2.6. Lojistik ve Soğuk Zincir	15
3. ERİŞKİN DÖNEMDE YAPILMASI ÖNERİLEN AŞILAR	18
3.1. Difteri, Tetanoz, Boğmaca Aşıları.....	18
3.2. Mevsimsel Grip (İnfluenza) Aşısı	24
3.3. Pnömonokok Aşısı.....	30
3.4. Hepatit A Aşısı	34
3.5. Hepatit B Aşısı.....	37
3.6. Suçiçeği (Varicella Zoster) Aşısı	41
3.7. Herpes Zoster (Zona) Aşısı.....	42
3.8. Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşıları.....	45
3.9. Meningokok Aşısı.....	47
3.10. Human Papilloma Virüs (HPV) Aşısı	50

3.11. Haemophilus Influenzae Tip B (Hib) Aşısı.....	54
3.12. Kuduz Aşısı	56
3.13. Polio Aşısı	60
3.14. COVID-19 Aşıları.....	63
4. ÖZEL ERİŞKİN GRUPLARINDA AŞILAMA	76
4.1. Hematolojik Hastalıklarda ve İmmün Sistemi Baskılanmış Hastalarda Aşılama.....	76
4.2. Splenektomi Planlanan, Yapılan veya Asplenik Olgularda Aşılama ...	78
4.3. Solid Organ Nakli Alıcılarında Aşılama	80
4.4. Romatolojik Hastalıklarda Aşılama.....	85
4.5. HIV ile Yaşayan Bireylerde Aşılama	94
4.6. Kronik Hastalıklarda Aşılama	98
4.7. Gebelikte Aşılama.....	101
4.8. Yaşlılık Döneminde Aşılama	104
4.9. Sağlık Çalışanlarında Aşılama.....	107
4.10. Seyahat Aşılması.....	111
4.11. Acil Servise Başvuran Hastalarda Aşılama	118
5. ERİŞKİN AŞI POLİKLİNİĞİ NASIL KURULUR?	124
6. AŞI KARARSIZLIĞI.....	126

TABLolar İNDEKSİ

Tablo 1. Aşı tipleri	14
Tablo 2. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından verilmiş enfeksiyon etkenleri ile ilgili pasif bağışıklama onayları	16
Tablo 3. Tetanoz şüpheli yaralanmalarda temas sonrası profilaksi	21
Tablo 4. Kullanımda olan ve FDA tarafından onaylamış grip aşıları	25
Tablo 5. Perkütan veya mukozal hepatit B virüsü teması sonrası profilaksi	39
Tablo 6. İnvaziv meningokokal hastalık riski artmış kişiler	47
Tablo 7. Meningokok aşısı önerileri	49
Tablo 8. HPV aşısı önerileri	53
Tablo 9. Sağlıklı bireylerde kuduz aşısı takvimi	62
Tablo 10. Miyelom, lenfoma ve kronik lenfositik lösemi hastalarında önerilen aşılar	81
Tablo 11. Solid organ nakli alıcılarında aşılama önerileri	84
Tablo 12. Hastalık modifiye edici (DMARD) ve immünespresif/immünmodülatör ilaçlar	90
Tablo 13. Romatolojik hastalığı olan erişkinlerde aşılama şeması	92
Tablo 14. Yüksek doz glukokortikoid, metotreksat, leflunomid ve biyolojik ajanların canlı aşılarından önce kesilmesi ve tekrar başlanması için güvenli olan dönem	93
Tablo 15. Gebelikte aşılama önerileri	106
Tablo 16. Perkütan veya mukozal HBV teması sonrası profilaksi	113
Tablo 17. Seyahat aşıları	121
Tablo 18. Aşısı kararsızlığı örüntüsü	131
Tablo 19. Erişkinlerde yaş gruplarına göre 2023 aşısı önerileri ve dozları	134
Tablo 20. Erişkinlerde belirli risk gruplarına göre 2023 aşısı önerileri	136

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACIP: *Advisory Committee on Immunization Practices* (Amerika Aşı Uygulamaları Öneri Komitesi)

ART: Antiretroviral tedavi

ASİE: Aşı sonrası istenmeyen etki

AST: *American Society of Transplantation* (Amerikan Organ Nakli Derneği)

BOS: Beyin-omurilik sıvısı

CDC: *Centers for Disease Control* (Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi)

CIN: Serviks intraepitelyal neoplazileri

CMV: Sitomegalovirüs

DBT: Difteri-boğmaca-tetanoz

DNA: Deoksiribonükleik asit

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: *Haemophilus influenzae* tip b

HPV: *Human Papilloma virus*

IDSA: *Infectious Diseases Society of America* (Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)

IG: İmmünglobulin

IM: İntramüsküler

IVIG: İntravenöz immünglobulin

İPA/IPV: İnaktif polio aşısı

KHN: Kök hücre nakli

KKK: Kızamık-kızamıkçık-kabakulak

MCV: Meningokokal konjuge aşı
MNT: Maternal ve neonatal tetanoz
MPSV4: Meningokokal polisakkarit aşı
NA: Nöraminidaz
NMR: Nükleer manyetik rezonans
OPA/OPV: Oral polio aşısı
PCV13: 13 valanlı pnömokokal konjuge aşı
PCV15: 15 valanlı pnömokokal konjuge aşı
PCV20: 20 valanlı pnömokokal konjuge aşı
PFU: Plak oluşturan ünite
PPSV23: 23 valanlı pnömokokal polisakkarit aşı
RSV: Respiratuvar 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

2023 REHBERİNİN ÖN SÖZÜ

Erişkin Bağışıklama Rehberinin dördüncü baskısından merhabalar. Önceki baskıların ön sözlerinde de değindiğimiz üzere, bağışıklama enfeksiyon hastalıklarından korunmanın en etkili, güvenilir ve en kolay yollarından biridir. COVID-19 pandemisindeki süreç bu gerçeği bir kez daha bizlere yaşatmış oldu. Kullanıma sunulması bakımından COVID-19 aşılı şimdiki kadar geliştirilen aşılarda en hızlısı oldu. COVID-19 vakalarını, aşı öncesi ve sonrası olarak değerlendirdiğimizde aşı sonrası hastaneye yatış oranlarının düşmesi ve mortalitenin azalması aşılarda koruyucu etkisini bir kez daha kanıtladı. Bu arada savaşlar nedeniyle göçler, kontrolsüz bir şekilde insan hareketliliğinin artmasına neden oldu. Her ülkenin aşılama stratejisi farklı olduğundan göçmenler geldikleri ülkelere hastalıkları taşıdılar. Ekonomik koşullar, yanlış sağlık politikaları ve savaşlar bazı ülkelere aşılama oranlarının oldukça düşük kalmasına neden olmaktadır. Diğer taraftan son yüzyılda sanayileşmeyle birlikte ticaret, ulaşım ve iletişimin artmasıyla ülkeler ve kıtalar arası iş ve turistik ziyaretler hızla artmıştır. Bu da enfeksiyon hastalıklarında sınırların ortadan kalkarak daha kolay yayılmasına zemin hazırlamaktadır. Bu sorunlar bağışıklama stratejilerinin yeniden gözden geçirilmesini ve küresel bakış açısıyla hareket etmeyi gerekli kılmıştır. Yine son yıllarda adeta bir moda olan aşı kararsızlığı ve karşıtlığı birçok enfeksiyon hastalığının yeniden artmasına yol açmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün Genişletilmiş Bağışıklama Programı önerisi doğrultusunda birçok bulaşıcı hastalık eliminasyon noktasına gelmiştir. Çiçek hastalığının dünyadan eradike edilmesi aşılama sayesinde başarılmıştır. 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 aşılarda devamı olarak erişkinlerde yapılacak düzenli aşılamaların yanı sıra erişkin yaş grubuna özgü aşılamalarla mortalite ve morbidite bakımından önemli birçok hastalıklardan korunmak mümkün olabilecektir.

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 yol açarak bu kişilerin aşıyla korunma gereksinimini ortaya çıkarmıştır.

Toplumdaki bütün bu değişiklikler bağışıklamada erişkin popülasyonunun ne kadar önemli bir hedef kitle olduğunu desteklemektedir. Geçen baskıda da belirttiğimiz üzere "Yaşam Boyu Bağışıklama" stratejimizi sürdürmeye devam etmekteyiz.

Ülkemizde önemli bir eksikliği dolduran ve tüm sağlık çevrelerince referans alınan Erişkin Bağışıklama Rehberi ülkemizde önemli bir eksikliği doldurarak sağlık çalışanlarına yol göstermeye devam etmektedir. Erişkin bağışıklamanın başarıya ulaşmasında tüm disiplinlerin birlikte çalışması, benzer yaklaşımlar içerisinde olması inancı ile her yenilenen baskıda daha fazla uzmanlık derneği ile iş birliği halinde çalışmaya devam ediyoruz. Dördüncü baskı 19 uzmanlık derneğinin

birlikte çalışmasıyla hazırlanmış ve bu baskıya önceki rehberlerdeki konuların yanı sıra yeni konular da eklenerek iki ana farklı kısım halinde sunulmuştur. Dördüncü baskının hazırlanması sırasında, yoğun iş temposuna rağmen defalarca çevrim içi ve yüz yüze bir araya gelerek ve yoğun emek harcayarak birlikte çalıştığımız tüm derneklere ve dernek temsilcilerine, Prof. Dr. Serap GENÇER ve Prof. Dr. Meltem TAŞBAKAN'a teşekkür ederiz. Rehberin hazırlanmasında gerek ev sahipliği yapan gerekse maddi-manevi desteğini esirgemeyen Türkiye EKMUD Yönetim Kurulu Başkanı Prof. Dr. İrfan ŞENCAN'a ve yeni Yönetim Kurulu Başkanı Prof. Dr. Hüsnü PULLUKÇU'ya teşekkür ederiz.

Tıp camiasına ve meslektaşlarımıza yararlı olması dileği ile
Saygılarımızla...

Prof. Dr. İftihar KÖKSAL
Türkiye EKMUD Erişkin Bağışıklama Çalışma Grubu Başkanı
Temmuz 2023

Erişkin Bağışıklama Rehberinin üçüncü baskısından merhabalar. Önceki baskıların ön sözlerinde 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 adeta 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 aşılamaların yanı sıra erişkin yaş grubuna özgü aşılamalarla 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 anlayışıyla 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 bağış-lama 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 iş birliği ile hazırlanmıştı. 2016 yılında ikinci baskısıyla güncellenen ve Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneğinin de katkı verdiği rehberin 2019 yılın-da 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 kul-lanılıyor olması, erişkin bağışıklama rehberinin ne denli etkin olduğunu göstermek-tedir. Erişkin Bağışıklama Rehberi ölkemizde 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 Ağalar'a da teşekkür ederiz.

Tıp camiasına ve meslektaşlarımıza yararlı olması dileğiyle

Saygılarımızla...

Prof. Dr. İftihar KÖKSAL

Türkiye EKMUD Erişkin Bağışıklama Çalışma Grubu Başkanı

Mayıs 2019

Erişkin Bağışıklama Rehberinin ikinci baskısından merhabalar. Birinci baskının ön sözünde 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 düzeylerde. Oysa çocuklarda başlanan aşılama şemalarının bir devamı olarak erişkinlerde yapılacak düzenli aşılama ve erişkin yaş grubuna 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 eş güdüm 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 hâlini alması 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 katılımı, 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 aşılar 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 ÖN SÖZÜ

Enfeksiyon hastalıkları, önlenabilir hastalıklar olup, enfeksiyon hastalıklarından korunmanın bir yolu da bağışıklamadır. Yakın zamana kadar; ülkemizde, aşılama, çocukluk yaş grubuna 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 aşılamalarla ve erişkin yaş grubuna has aşılamalarla 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 hâlini alması, aşılanma için özel bir urubun 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 aşılmasını 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 eksikliği 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 hâlini 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

Gerekçe

Aşılama, bulaşıcı hastalıkları önlemede çevre sağlığı hizmetlerinden sonra, en etkili ve en güvenli koruyucu sağlık hizmetidir. Aşılama hizmetleri yeni bir hizmet olmayıp, 11. yüzyılda Çin’de çiçek aşısının yapıldığı ve 18. yüzyılda da çiçek aşısının Osmanlı’dan Avrupa’ya geçtiği bilinmektedir. 19 ve 20. yüzyıl pek çok bulaşıcı hastalığa karşı yeni aşılama ürettiği 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 görülmüş 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 hizmetleriyle çocuk felci hastalığı eradikasyon noktasına getirilebilmiş ve diğer aşıyla önlenemeyen hastalıkların kontrolünde de önemli bir yol alınmıştır. Küresel düzeyde Genişletilmiş Bağışıklama Programı’nın (GBP) uygulanması ile her yıl 2,5 milyon beş yaş altı çocuk ölümünün önlenmesi rapor edilmektedir.

Ülkemizde bağışıklama çalışmalarının tarihçesine bakıldığında 1930’larda çiçek, 1937’de difteri-boğmaca, 1952’de BCG (Bacillus Calmette-Guerin), 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, pnömokok, hemophilus influenza tip B, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği). 1986 “Dünya Çocuklarının Durumu Raporu”nda ülkemizde 1981-83 yılları arasında aşılama oranlarının BCG, DBT-3 (difteri-boğmaca-tetanoz), 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. 2020 yılı Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yılına göre aşı kapsayıcılık hızlarının KKK (kızamık-kızamıkçık-kabakulak) aşısında %95, BCG aşısında %96, Hepatit B-3 aşısında %98 ve beşli karma-3 aşısında da %98 olduğu rapor edilmektedir.

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 aşısı 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 aşıyla 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 varlığıyla 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. Yaşlanmayla 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 aşıyla 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 (örneğin; tetanoz, difteri, boğmaca), çocukluk döneminde aşılanamayan kişilerin aşı ile önlenilen hastalıklara karşı duyarlı olması, çalışma ve sosyal yaşam ortamlarında aşıyla önlenilen hastalıklarla karşı karşıya kalınması gibi nedenlerle erişkinlik döneminde de bağışıklama hizmetlerinin devam etmesi gerekmektedir. 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 aşılanması, 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 ge-

rektiğini göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde bile erişkin ve yaşlılara yapılması önerilen aşılarda 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 önlenilebilir hastalıklardan korunmak için aşılama kapsayıcılık hızlarının artırılmasını gerektirmektedir. Buna karşın erişkin ve yaşlıların bağışıklanmasına bakıldığı zaman, bu gruplara aşılardan ağırlıklı olarak riskli grupların aşılama şeklinde yapıldığı görülmektedir. Sadece riskli grupların aşılmasıyla toplumsal düzeyde bir bağışıklığa ulaşılmayacağından, erişkin ve yaşlıların aşı ile önlenilebilir hastalıklara karşı duyarlılıkları devam edecektir. Bu nedenle Yaşam Boyu Bağışıklama anlayışıyla bağışıklama programlarının tüm yaşamı kapsamı, finansmanının kamu kaynaklarından sağlanması ve bu hizmetin ağırlıklı olarak birinci basamak sağlık kurumları tarafından verilecek şekilde planlanması gerekmektedir. Bununla beraber bütün yaş gruplarında yapılan aşılardan için tüm sağlık kurumlarının aşı kayıtlarının birleştirildiği ortak bir veri tabanı oluşturulması aşılama hızlarının izlenmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Eskioçak M, Aksakal NB, Maral I, Şaşmaz T. *Bulaşıcı Hastalıklar. 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. Tanriover MD, Soyler C, Ascioğlu S, et al. Low seroprevalence of diphtheria, tetanus and pertussis in ambulatory adult patients: The need for lifelong vaccination. *Eur J Intern Med* 2014;25(6):528-32. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.04.010>
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 Biological Perspective of Ageing. Pathy's Principles and Practice of Geriatric Medicine (5th Edition). Editors: Sinclair A, John P, Morley J, John E. Wiley-Blackwell, 2012 (s:13-22)*
6. *Atlas of Global Development, A visual guide to the world's greatest challenges, Fourth Edition, The World Bank, 2013.*
7. Dirican R. *Bağışıklama ve Kemoproflaksi. Toplum Hekimliği (Halk Sağlığı) Dersleri. Hatipoğlu Yayınları Ankara, 1990.*
8. Özmert EN. *Dünya'da ve Türkiye'de aşılama takvimindeki gelişmeler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg* 2008;51:168-75.
9. Marshall GS. *Vaccines for Adults and Selected Children. The Vaccine Handbook, A Practical Guide for Clinicians. Lippincott Williams&Wilkins, 2004.*
10. Bonanni P, Sacco C, Donato R, et al. Lifelong vaccination as a key disease-prevention strategy. *Clin Microbiol Infect* 2014;20 (Suppl. 5):32-6. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12537>
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, et al. *Immunosenescence: Implications for vaccination programmes in adults. Maturitas* 2011. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.01.011>
13. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2020. Sağlık Bakanlığı yayın no 1240, 2020.

Genel Bilgiler ve Genel Öneriler

2.1. TEMEL KAVRAMLAR VE TANIMLAR

Aşı: Organizmaya uygun yolla verildiğinde bağışıklık yanıtı oluşturarak canlılık enfeksiyon hastalıklarından korunmasını sağlayan maddelere verilen isimdir. Aşılar, virülsüz azaltılmış ya da öldürülmüş mikroorganizmaların doğrudan kendisinden ya da belli bölümlerinden hazırlanan süspansiyonlar olup bağışıklık sistemini uyarmak için vücuda 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 etkeniyle 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 ışıık, ısı ve donmadan korunarak saklanması ve taşınmasında görev alan insan ve malzemelerden oluşan sistemdir.

Toplumsal bağışıklık (Herd immunity): Toplumda bulaşıcı hastalık etkeninin salgın yapamayacağı bağışıklık düzeyi. Bu düzey bulaşıcı hastalık etkeninin bulaştırıcılık düzeyi arttıkça artar.

2.2. BAĞIŞIKLAMA HEDEFLERİ VE AŞILARIN ULUSAL PROGRAMLARDA YER ALMA SÜREÇLERİ

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

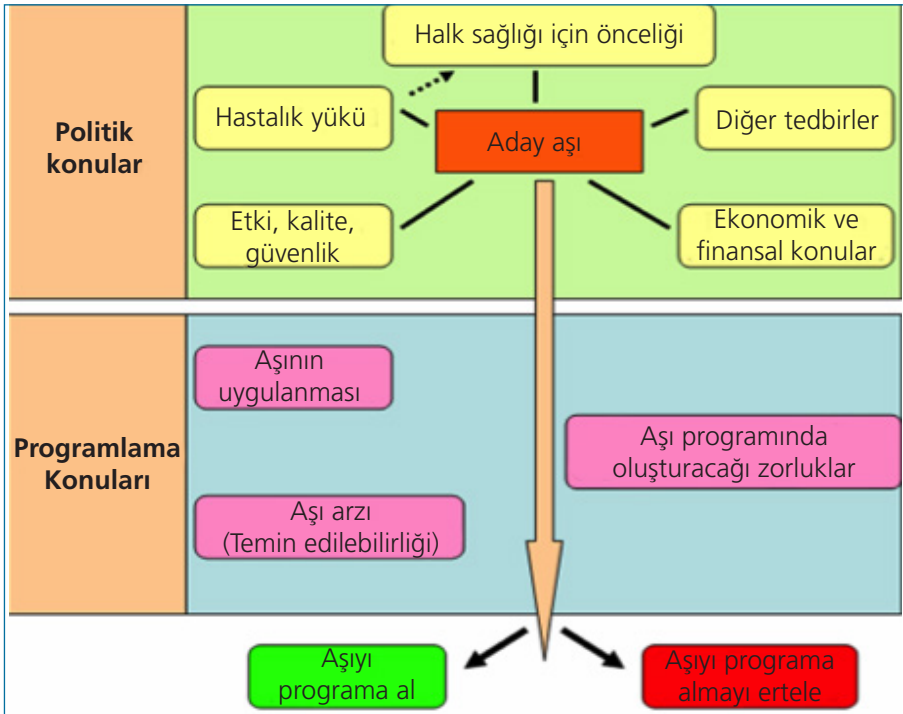
Amaç 3. Her bölge, ülke ve toplumda aşı kapsayıcılık hedeflerinin karşılanması

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

Amaç 5. Çocuk ölümlerinin düşürülmesi için Binyıl Kalkınma Hedefleri'nde amaç dört hedefinin aşılması.

COVID-19 pandemisi etkisinde geçen 2020 yılı içerisinde Dünya Sağlık Asamblesi, ülkelerin ve ortakların desteğiyle, önümüzdeki on yılda aşılama ile ilgili zorlukları ele almak ve 50 milyondan fazla hayat kurtarmak için 2030 Aşı Gündemi adı verilen yeni bir küresel vizyon ve stratejiyi onaylamıştır. Herkesin, her yerde, her yaşta, sağlığını iyileştirmek için aşılarından tam olarak yararlandığı bir dünya öngörülmektedir. 2030 Aşı Gündemi bağışıklamada zor kazanılan kazanımları korumayı, COVID-19'un neden olduğu aksaklıklardan kurtulmayı ve hiçbir durumda veya yaşamın herhangi bir aşamasında kimseyi geride bırakmadan küresel bağışıklanmayı destekliyor.

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



Şekil 1. Bir aşının ulusal aşı şemasına alınma süreci.

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 aşılamanın yönetimi
 - g. Bağışıklama güvenliği (güvenli enjeksiyon araçları ve atık yönetimi, aşı sonrası istenmeyen yan etki)
 - h. Personel eğitim ve denetimi
 - i. Savunuculuk, toplumu hazırlama, iletişim
 - j. Destekleyici denetim
 - k. Bilgilendirme sistemi (Takip eden aşılar hakkında bilgilendirme, kayıt vb.)
3. Uygulamanın izlenmesi
 - a. Aşılama oranlarının izlemi
 - b. Hastalık ve ASİE izlemi
 - c. Aşının etkisi ile ilgili spesifik çalışmalar
 - d. Altı-24 ay sonra genel uygulamanın değerlendirilmesi

2.3. AŞILARA İLİŞKİN GENEL BİLGİLER

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. Dünyaya Sağlık Örgütü aşılardaki antijenin en azından %80'inin alüminyum ile adsorbe edilmiş olmasını gerekli kılmıştır. Tiyomersal, neomisin, yumurta proteini gibi maddelere karşı alerjik reaksiyonlar gelişebilir. Tiyomersal (sodyum etil-cıva tiyosalisilat), organik bir cıva bileşiğidir. Tek kullanımlık aşılarla tiyomersal eklenmesi gerekli değildir. Aşıların içerisindeki bu miktar cıva 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, aşılarda saklanması, transfer koşulları, konağın genetik faktörleri, beslenme, yaş, cinsiyet, stres, fiziksel durum (obezite, malnütrisyon), immün yetmezlik (doğal veya kazanılmış) ve enfeksiyon gibi birçok 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 türüyle 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 (örneğin; 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 aşılı için önemlidir. Bu aşılar kan ürününden 14 gün önce uygulanmalı ya da antikor yıkımı sonrasında (ortalama altı ay) ertelenmelidir. Bu süreler uyulamamış 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 eş zamanlı 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 dört 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.

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. AŞI TİPLERİ

Dünyada ve ülkemizde kullanılmakta olan aşı tipleri; canlı atenüe veya inaktive aşılar gibi daha klasik yöntemlerle üretilen aşılarından, rekombinan yöntemler ve nükleik asit temelli aşılar gibi daha yeni teknolojiyle üretilen aşılar kadar geniş bir çeşitliliktedir. Birkaç aşının birlikte kullanıldığı kombine aşı formları da mevcuttur. Bu bölümde farklı aşı üretim tekniklerinin özellikleri ele alınacaktır.

2.4.1. Canlı-atenüe aşı

Canlı-atenüe aşının esasını, genellikle konakta kendi kendine çoğalan veya hücreleri enfekte eden ancak hastalığa neden olmadan bir immünojen olarak işlev gören mikroorganizma oluşturur. Bazı canlı aşılar, bir veya iki dozla ömür boyu koruma sağlayabilir. Bu tür aşılar, doğal enfeksiyon veya hastalığın konakçıya ömür boyu koruma sağladığı durumlarda uygulanabilir.

Canlı aşılar, konakta doğal mikroorganizmanınine benzer bir şekilde sınırlı bir dereceye kadar çoğalan virüsler veya bakterilerden oluşur. Böylece doğal enfeksiyon tarafından ortaya çıkarılana benzer bir bağışıklık yanıtı oluşturur. Canlı aşılarla hem hümoral hem de hücresel bağışıklık (örneğin; sitotoksik T lenfositleri) sağlanır.

Atenüasyon için doğal bir insan enfeksiyonu sırasında izole edilen vahşi tip virüs, bir veya daha fazla hücre tipinden oluşan hücre kültüründe pasajlanır. Örneğin; oral poliovirüs ve rotavirüs aşıları ve parenteral kızamık, kabakulak, kızamıkçık (KKK) ve suçiçeği aşıları bu şekilde üretilir. Dünyada çok yaygın kullanılan Bacille Calmette-Guérin (BCG) *Mycobacterium bovis*'in seri pasajlarla çoğaltılarak (231 pasaj-13 yıl) elde edilen canlı atenüe suşundan elde edilmiştir.

Reassortment ile elde edilen soğuğa duyarlı influenza aşısı intranasal kullanım için lisans almış ilk aşıdır.

Rekombinan teknoloji kullanılarak viral genlerde spesifik modifikasyonlar veya silmeler yapılarak virüs daha kararlı bir şekilde atenüe edilebilir.

2.4.2. İnaktive aşı

İnaktive edilmiş bir aşı, hastalığa neden olan mikroorganizmanın uygun koşullarda çoğaltılıp kimyasallar, ısı veya radyasyonla öldürülmesiyle elde edilir ve konakçıda replike olmayan bir immünojen içerdiği için oldukça güvenilirdir. İnaktivasyonda kullanılan yöntem mikroorganizmanın koruyucu bağışıklık yanıtına yol açan antijenik yapılarına zarar vererek veya değiştirerek, vücutta oluşturduğu yanıtta farklılık meydana getirebilir. İnaktive aşılarda vücutta oluşturduğu uyarım genellikle zayıf olduğundan içeriğine adjuvan eklenerek hazırlanır. Uzun süre bağışıklık için aşının tekrarlayan dozlarla yapılması gerekir.

İnaktive aşının avantajları; enfeksiyon oluşturma riski bulunmaması, etrafa bulaşma ve yayılma riski olmaması, farklı dozlarda aşı materyali verilebilmesi ve aşı kombinasyonlarının mümkün olmasıdır.

Dezavantajları ise; bağışıklığın kısa süreli olması, lokal reaksiyonlara yol açabilmesi, iyi bir inaktivasyon yapılmamışsa enfeksiyonlara yol açabilmesi, büyük dozlar halinde kullanılması ve adjuvanlara gereksinim olmasıdır.

2.4.3. Subunit (alt birimli) aşılarda

Tam virüs/bakteri aşılarda görülen olumsuz reaksiyonların azaltılması için saf-laştırılmış aşılarda kullanılabilir. Bu aşılarda bağışıklık yanıtı oluşturan bir ya da daha fazla sayıda antijen bulunur. Örneğin; asellüler boğmaca aşısında *Bordetella pertussis*'ten üretilen saf-laştırılmış antijenler ve pertussis toksoidi bulunur.

Subunit aşı, patojenin antijenik olan veya koruyucu bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarmak için gerekli olan saf-laştırılmış kısımlarını içeren bir aşıdır. Bu aşı, canlı atenüe veya inaktive aşının aksine tüm patojeni içermez, sadece proteinler, polisakkaritler veya peptitler gibi antijenik kısımları içerir. İmmün sistemi baskılanmış bireyler için de uygundur. Üretim zor olması, adjuvanlar ve rapel dozlar gerektirmesi ve hangi antijenik kombinasyonların en iyi sonucu verebileceğini incelemek için zaman gerektirmesi dezavantajları arasında sayılabilir. Subunit aşılarda protein, polisakkarit ve peptid aşılarda bulunmaktadır.

2.4.3.1. Protein subunit aşılarda: Bir bakteri veya virüsten belli bir proteinin saf-laştırılması veya bir vektörde (virüs, bakteri, maya) rekombinan olarak elde edilmesidir.

2.4.3.2. Polisakkarit aşılarda: Bakteri kapsülündeki polisakkaritlerden elde edilir. B hücre aracılığıyla bağışıklık yanıtı oluşturur, T hücre cevabı düşüktür. Bu nedenle bağışıklık belleği ya çok az oluşur ya da hiç oluşmaz. Bu polisakkarit preparatları genellikle yetişkinlerde ve iki yaşından büyük çocuklarda immünojeniktir.

2.4.3.3. Sentetik peptid aşılarda: Peptid aşılarda, kısa peptid parçalarının kullanımına dayanan, az alerjik yanıtla yüksek bağışıklık yanıtı hedefleyen bir aşı stratejisidir. Aynı

aşıda birden fazla antijenik peptit kullanılabilir. Peptitlerin nispeten küçük boyutlu olması nedeniyle, genellikle kendi başlarına zayıf immünojeniklerdir ve yeterli uyarı sağlaması için taşıyıcı moleküllere, uygun bir immün yanıtın indüklenmesi için de adjuvanlara ihtiyaç duyulur. HIV, HCV, HPV, sıtma terapötik kanser aşı çalışmaları bu yöntem uyarınca devam etmektedir. Rusya'da "EpiVacCorona" adında spike proteininin peptitlerinden geliştirilmiş bir COVID-19 aşısı Ekim 2020'de onay almıştır.

2.4.4. Toksoid aşılar

Toksoid, kimyasal değişiklikler sonucunda zararsız hale getirilmiş ancak antijenik özelliklerini koruyan bir bakteriyel ekzotoksindir. Toksoid aşı üretmek için bakteriler uygun ortamlarda çoğaltılır. Bakteriyel toksin kültür ortamından çıkartılır, saflaştırılır ve genellikle formalinle inaktive edilir.

2.4.5. Konjüge aşılar

Polisakarit aşuların taşıyıcı bir proteine konjüge edilmesi ile T hücre yanıtının indüklenmesi sağlanabilir. Bu protein tetanoz toksoidi, difteri toksoidi, *N. meningitidis*'in dış membran proteini olabilir.

2.4.6. Rekombinan DNA (rDNA) teknolojisi ile hazırlanan aşılar

rDNA teknolojisiyle bakteri, maya veya memeli hücre kültüründe herhangi bir protein klonlanarak pürifiye edilir ve aşı olarak kullanılabilir. rDNA teknolojisinin ilk uygulaması HBsAg geninin *Saccharomyces cerevisiae*'de ekspresyonu yoluyla hepatit B aşısı için gerçekleştirilmiştir. rDNA teknolojisi ile pek çok viral, bakteriyel ve parazit enfeksiyonu ile aşı adayı geliştirilmeye çalışılmaktadır.

2.4.7. Kombine aşılar

Aynı preparasyonda iki veya daha fazla antijenden oluşan aşılardır. Bu yaklaşım difteri-boğmaca-tetanoz veya kızamık-kızamıkçık-kabakulak için yıllardır kullanılmaktadır. Kombinasyon ürünleri, aşı uygulamasını basitleştirir, sağlık merkezine geliş sayısını azaltır ve fazla enjeksiyon gerektirmeden yeni aşuların uygulanmasına izin verir.

Kombine aşı uygulamalarında yan etkiler daha sık görülebilir. İnterferans olasılığı nedeniyle antikor cevabı etkilenebileceğinden uygun kombinasyonlar hazırlanmalıdır. Üretici firma önerileri dışında kombinasyon yapılmamalıdır.

2.4.8. Virüs benzeri partikül (VBP; *virus-like particule-VLP*) aşıları

Virüs benzeri partikül, etkenin yapısal viral proteinlerinin kendiliğinden bir araya gelmesiyle oluşan, nükleik asit içermedikleri için enfeksiyöz olmayan yapılardır. Söz konusu viral proteinlerin ekspresyonu için memeli hücreleri, bakulovirüs, maya hücreleri, rekombinan vaksinya, *Salmonella* spp., *E. coli*, alfavirus replikonları ve bitkiler kullanılmaktadır. Günümüzde kullanımda olan iki VBP aşısından hepatit B aşısı mayalarda, HPV aşuları ise maya ya da bakulovirüs sistemlerinde üretilmektedir. Virüs benzeri partiküller yapısal olarak virüs partiküllerine benzer olduğundan konformasyonel B hücre epitoplari içerirler ve nötralizan antikorların oluşmasına neden olurlar. Diğer yandan, VBP'ler sitotoksik ve yardımcı T hücre yanıtlarını da uyarma yeteneğindedir. Virüs benzeri partiküller deneysel aşı çalışmalarında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bunlar arasında influenza, rotavirüs ve norovirüs aşı çalışmaları sayılabilir. COVID-19 aşısı için farklı ekipler bu yöntemi kullanarak aşı geliştirmeye çalışmaktadır.

2.4.9. Revers vaksinojoloji tekniği ile hazırlanan aşılar

Ampirik olarak kullanılan klasik aşı teknolojilerinde inaktivasyon ya da atenüasyon sonrasında mikroorganizmanın hangi antijeninin koruyucu yanıtı uyandırdığı ve oluşacak yanıtı ait hangi parametrelerin koruyuculuğu belirlediği tam olarak bilinmemektedir. Son gelişmeler ışığında etkene ait tüm genomun dizi analizi (sekanslanma) ve biyoformatik yöntemleri bir arada kullanılarak farklı gen bölgelerinin ayrı ayrı incelenebilmesi mümkün olmuş; sonuçta klasik yaklaşımın aksine, çok daha rasyonel antijen seçimi mümkün olmuştur. Böylece revers vaksinojoloji yöntemi, klasik aşı hazırlamada gen ürününden, genin saptanmasına yönelik yaklaşımı tersine çevirmiş ve gen dizisinden yola çıkılarak ürünün ve işlevlerinin belirlenmesini sağlamıştır. İlk olarak meninkokok B aşısının hayata geçirilmesini takiben, revers vaksinojoloji yaklaşımları ile hazırlanmış birçok aşı klinik deneme aşamasındadır. Bu yaklaşımla hazırlanan deneysel aşılar arasında grup B streptokoklar, *Bacillus anthracis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Poryphromonas gingivalis* ve pnömokok aşıları yer almaktadır.

2.4.10. Gen/nükleik asit tabanlı aşılar

2.4.10.1. Vektör aşıları: Aşı olarak kullanılacak immünojenin bir taşıyıcı (vektör) aracılığıyla kişiye verilerek, aşılananlarda istenen immünojene karşı yanıt oluşturulması esasına dayanır. Aşı vektörü olarak virüslerin kullanımı, bu mikroorganizmaların konak hücrelerini enfekte ederek viral genoma transgen şeklinde yerleştirilen protein yapısındaki antijenlere karşı hücresel mekanizmayı başlatabilmelerini sağlar. Canlı atenüe virüs ve bakteriler kendilerine karşı aşı olarak kullanılabilirler gibi farklı antijenlere karşı bağışık yanıtları uyarmak için taşıyıcı bir platform olarak da kullanılabilirler. COVID-19 pandemisi sürecinde farklı vektör (özellikle adenovirüs) aşıları geliştirilmiş ve kullanıma girmiştir.

Vektör olarak denenmekte olan virüslerin çoğu defektif virüslerdir. Bunlar arasında poksvirüsler, adenovirüsler, Alphavirüs, herpes simpleks virüsü, veziküler stomatit virüsü, lentivirüsler ve CMV gibi farklı virüsler yer almaktadır.

Bakteriler de aşı vektörü olarak çalışmalarda yer almaktadır. Bakteriler yabancı antijeni ekspresye edecek biçimde tasarlanabildiği gibi aşı antijenini kodlayan plazmid için taşıyıcı olarak da kullanılabilirler. En sık kullanılan bakteri vektörleri arasında *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Mycobacterium bovis* BCG, *Listeria* spp., *Vibrio cholera* ve *Yersinia enterocolitica* yer almaktadır. Enterik bakteriyel vektörlerin oral yoldan verilebilmeleri ve mukozal bağışıklığı uyarmaları önemli avantajlardır. Bu amaçla en sık kullanılan vektörler *Salmonella typhi* ve *Salmonella typhimurium*'dur.

2.4.10.2.DNA aşıları: Nükleik asit tabanlı DNA aşıları, hedef proteini kodlayan ökaryotik bir promoterin kontrolünde transgen içeren plazmidlerdir. Viral vektörler örneğinde olduğu gibi hücrelerin transfeksiyonu sonucu, istenen transgenin hücre içi üretimi, antijenin işlenerek MHC molekülleri ile birleşmeleri sürecini başlatır. Bu süreçte antijenin immün sisteme doğal konformasyonunda sunumu, oluşacak antikorların optimal işlevsellik özelliklerini de sağlamaktadır.

Kuramsal olarak basit ve ucuz bir üretim yaklaşımı olan DNA aşılarının standart uygulamasında çıplak DNA plazmidi miligram düzeyinde ya kas içi ya da deri içi yollar-
dan uygulanır; bu amaçla farklı fiziksel yaklaşımlar (elektroporasyon, gen tabancaları,
mikroenjeksiyon gibi), kimyasal yöntemler (emülsiyonlar) ya da biyolojik yöntemler
kullanılabilir.

Plazmidlerin hangi yolla ve nasıl verildiği DNA aşılarında başarıyı etkileyen önemli
bir unsurdur. Plazmidlerin hücre içine sokulmasında *Salmonella typhi*, *Shigella flexne-
ri*, *Listeria monocytogenes* gibi atenué hücre içi bakteri vektörleri de kullanılabilmek-
tedir. Son yıllarda denenen yöntemlerden biri de nano parçacıklar aracılığıyla plazmi-
din hücre içine alınmasıdır.

DNA aşılarında kullanılan plazmidlerde iki temel yapı bulunur; plazmid omurgası
ve transkripsiyonel birim. DNA aşılarının üstünlüklerinden biri tek bir plazmid üze-
rinde birden fazla proteinin kodlanabilmesidir. Bu yöntemle hazırlanarak insanlarda
yaygın kullanıma giren bir aşı henüz yoktur.

2.4.11. RNA aşıları

Bu konu ile ilgili çalışmalar son yıllarda mRNA temelli aşılar üzerine yoğunlaşmıştır.
Viral vektörler ya da DNA temelli aşılar gibi RNA aşıları da antijenin uygun konformas-
yonda hücre içi üretimini sağlamaktadır. DNA aşılardan farklı olarak RNA'nın direkt
olarak hücre sitoplazmasına sokulması önemli bir üstünlük sağlamaktadır. Ayrıca ya-
bancı bir DNA'nın kullanımından kaynaklanacak olası olumsuzluklar RNA aşılarında
söz konusu değildir.

Günümüzde, translyasyon özellikleri farklı olan iki tip mRNA aşısı üzerinde çalış-
malar devam etmektedir; bu aşılardan biri konvansiyonel, küçük boyutta, amplifiye
olmayan mRNA molekülleri, diğeri ise self-amplifying mRNA (SAM) olarak tanımla-
nan, daha büyük moleküllerdir. Günümüzde SAM aşılarının platform teknolojisinin
en somut örneği olduğu, çok sayıda virüs aşısının (Influenza, Ebola, HIV, CMV, RSV,
kuduz gibi) hazırlanmasında kullanılabileceği ve nihayet bir salgın durumunda sürat-
le aşı üretimini mümkün kılan bir yaklaşım olduğu kabul edilmektedir. Teknolojinin
hazır olması durumunda sadece sentetik gen bölgesinin süstitüsyonunu yaparak,
aynı platformu farklı etkenler için de kullanmak mümkündür. Bu bağlamda mRNA aşı
hazırlama yaklaşımı uyarınca COVID-19 aşısı geliştirilmiş ve kullanıma girmiştir.

2.4.12. Yapısal vaksinoloji

Yapısal vaksinoloji, yeni terapötiklerin geliştirilmesinde geniş çaplı bir kullanım ala-
nı bulmuştur. Bunlara örnek olarak HIV-1 ve HCV proteaz inhibitörleri verilebilir. Nük-
leer manyetik rezonans (NMR), kütle spektroskopisi, X-ışını kristallografi gibi molekül-
lerin üç boyutlu yapılarının belirlenmesini sağlayan teknolojilerin gelişmesi ile yapısal
vaksinoloji olarak adlandırılan yeni bir alan oluşturulmuştur. HIV ve tüberküloz gibi
farklı patojenlere karşı aşı çalışmalarında yapısal vaksinoloji yaklaşımları kullanılmaya
başlanmıştır. Yeni teknolojiler, konak ile patojen arasındaki karşılıklı etkileşimlerin ge-
nomik ve proteomik düzeyde ayrıntılı biçimde incelenmesini sağlamıştır.

Bu incelemeler bir yandan enfeksiyon patogenezi, diğer yandan da aşı geliştirme çalışmaları için çok değerli veriler sağlamaktadır. Örneğin; 17D sarıhumma aşısına bağlı ölüm de dahil ciddi birtakım yan etkilerin aşıları bireylerdeki CCR5 kemokin reseptörü ve RANTES kemokin gen polimorfizmleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yakin gelecekte RSV aşısının eldesinde yapısal vaksinoloji yaklaşımından yararlanılacağı gösterilmiştir.

2.4.13. Nanopartikül aşılar

Nanopartiküllerin aşı formülünde kullanılmasının, antijenin dayanıklılığının ve uyarı yetisinin artması, hedefe yönlendirilmesi ve yavaş salınımı gibi avantajları vardır. Günümüzde, değişik biçimde, şekilde ve yüzey özellikleri olan nanopartikül içeren bazı aşılar deney hayvanlarında ve insanda kullanılmaktadır ve olası adayların sayıları gün geçtikçe artmaktadır. Ancak nanopartiküllerin in-vivo davranışları tam olarak bilinmemektedir. Nanopartiküller ya antijen sunan hücreleri hedeflemek ve antijenin işlenmesini hızlandırmak için ya da doğrudan bağışıklık yanıtı arttırmada adjuvan olarak kullanılabilir.

2.4.14. Adjuvanlar

Adjuvanlar bir antijene karşı non-spesifik immün yanıt oluşumunu sağlayan maddeler ve formülasyonlardır. Zayıf antijenlerin immünojenitesiyle immün yanıtın hızını ve süresini arttırmaları, yalnızca minimal lokal ve sistemik yan etkilere neden olmaları, stabilite ve üretim kolaylığıyla çok çeşitli aşılarla uygulanabilir olmaları adjuvanların sahip olması gereken özelliklerdir. Adjuvanların etkili olabilmeleri, organizmanın doğal savunma sistemine ait antijen sunan hücreler (dendritik hücreler ve makrofajlar) ile T ve B lenfositlerini uyabilme özelliklerine bağlıdır.

Adjuvanların etki mekanizmaları; antijenin hücre içine alınımını artırmak, yüzey veya hücre-içi TLR'i uyararak, inflamozomları uyararak, sitokin ve kemokinler aracılığıyla ortamda bağışıklık hücre toplanmasını sağlamak ve antijen sunumunu arttırarak Th1 veya Th2 uyarımına erişmek olarak özetlenebilir.

Adjuvanlar etki mekanizmalarına göre iki sınıfa ayrılır; aşı salınım sistemleri (emülsiyonlar, mikropartiküller, ISCOMS ve lipozomlar) ve immünoestimülatör adjuvantlar [lipopolisakarit (LPS), monofosforil lipid A (MLA), sitokinler, saponinler (Quil A) ve CpG].

TLR'ler ve bunları uyaran moleküller, adjuvan olarak yeni umutlar uyandırmıştır. TLR agonistlerinin yakın bir gelecekte koruyucu veya tedavi edici aşılama da kullanılabileceği umudu da vardır.

Oluşacak edinsel immün yanıtın kalitatif ve kantitatif özelliklerini arttırmada, son yıllarda tek bir adjuvan yerine, adjuvan sistemleri olarak tanımlanan çoklu adjuvan kombinasyonlarının (bir ya da birkaç partikül özellikli adjuvan ile immünoestimülatör adjuvan birlikteliği) kullanımı gündemdedir.

Tablo 1. Aşı tipleri	
Aşı tipi	Örnek
Canlı-atenüe aşı	Oral poliovirüs, rotavirüs, KKK, suçiçeği, BCG
İnaktive aşı	İnaktive boğmaca aşısı, poliovirüs, influenza, kuduz, Japon ensefaliti aşıları
Subunit (alt birimli) aşılar	
Protein subunit aşıları	Asellüler boğmaca aşısı, Hepatit B aşısı, trivalan ve tetravalan influenza
Polisakkarit aşılar	<i>Haemophilus influenzae</i> tip b, <i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> aşıları
Sentetik peptid aşıları	EpiVacCorona (COVID-19 aşısı)
Toksoid aşılar	Difteri, tetanoz aşıları
Konjüge aşılar	<i>Haemophilus influenzae</i> tip b, <i>S. pneumoniae</i> aşıları
Rekombinan DNA (rDNA) teknolojisi ile hazırlanan aşılar	Araştırma aşamasında
Kombine aşılar	DBT-hepatit B, DBT-sarıhumma, DaBT-İPV-Hib
Virüs benzeri partikül (VBP; <i>virus-like particule</i> -VLP) aşıları	HPV
Revers vaksinoloji tekniğiyle hazırlanan aşılar:	Araştırma aşamasında
Gen/Nükleik asit tabanlı aşılar	
Vektör aşıları	Sputnik-V, Oxford/AstraZeneca (COVID-19)
DNA aşıları	ZyCoV-D (COVID-19)
RNA aşıları	Biontech/Pfizer, Moderna (COVID-19)

KAYNAKLAR

1. Plotkin SA, Orenstein WA, OffitPA, Edwards KM. Plotkin'sVaccines (eds). 7th edition. Philadelphia. Elsevier;2018:489-510.
2. Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: From basic principles to new developments. Nat Rev Immunol 2021;21(2):83-100. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7>
3. Methods and Protocols. Vaccine Design, Sunil Thomas. Volume 1: Vaccines for Human Diseases. Springer New York Heidelberg Dordrecht London; 2016.

2.5. PASİF BAĞIŞIKLAMA

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; insan kaynaklı standart immünglobulinler/gamaglobülin ve spesifik immünglobulinler.

2.5.1. İnsan kaynaklı immünglobulinler

İnsan kaynaklı IG'ler sterildir ve 100 g/L-180 g/L arasında (%10-18) protein ve koruyucu olarak thiomersal 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: Günümüzde sınırlı 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 süreler 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. Başlıca kullanım alanları; temas sonrası profilaksi, antitoksin aktivitesi, antivenom aktivitesi ve çeşitli immünolojik sendromların tedavisidir. Günümüzde özellikle acil nötralizasyon gerektiren klinik olgularda kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmış pek çok hiperimmünglobulin preparatı vardır. Tablo 2'de enfeksiyon ajanları ile ilgili olarak Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Gıda ve İlaç Dairesinden onay almış pasif bağışıklamada kullanılan hiperimmünglobulinler ve kullanım endikasyonları sunulmuştur.

2.6. LOJİSTİK VE SOĞUK ZİNCİR

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. Soğuk zincirinde kırılma olan ürünlerin etkinliği bozulmaktadır. 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 varsa-

Tablo 2. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından verilmiş enfeksiyon etkenleri ile ilgili pasif bağışıklama onayları

Grup	Etken adı	Köken	Endikasyon
Antiviral profilaksi	Sitomegalovirüs immünglobulini (IV)	İnsan	Solid organ transplantasyonları sonrasında oluşabilecek sitomegalovirüs hastalığının profilaksisi.
Antiviral profilaksi	Hepatit A immünglobulini (IV)	İnsan	Hepatit A enfeksiyonuna maruz kalınmasından sonra korunma. Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde varicella zoster hiper immünglobulinine ulaşılamayan durumlarda varicelladan korunma.
Antiviral profilaksi	Hepatit B immünglobulini (IV)	İnsan	Karaciğer nakli hastalarında hepatit B virüs rekürrensinden korunma. HBsAg pozitif kan, serum, plazma vb. vücut sıvıları ile temas sonrası profilaksi. HBsAg pozitif annenin bebeğinin perinatal maruziyeti sonrası profilaksi. Aşısız bireyin, HBsAg pozitif birey ile cinsel teması sonrası profilaksi. Akut hepatit B enfekte bireyle aynı evde yaşayanların profilaksisi.
Antiviral profilaksi	Kuduz immünglobulini	İnsan	Kuduz veya olası kuduz hayvan ile maruziyetten sonra derhal profilaksi yapılmalı ve tam doz aşılama ile eş zamanlı profilaksi sağlanmalı.
Antiviral profilaksi	Vaccinia immune globulin (IV)	İnsan	Vaccinia aşılması sonrasında ortaya çıkan komplikasyonların tedavisi (Ekzema vaccinatum, progresif vaccinia, ciddi generalize vaccinia, deri bulguları ile giden vaccinia olguları, vaccinia virüs ile tetiklenmiş atipik enfeksiyonlar)
Antiviral profilaksi	Varicella zoster immunoglobulin	İnsan	Yüksek riskli bireylerde (bağışıklık sistemi baskılanmış çocuk veya erişkinler, varicella enfeksiyonu olan anneden doğan bebek, hamileler, bağışıklığı olmayan erişkinler) maruziyet sonrası korunma.
Antitoksin aktivite	Anthrax immunoglobulin (IV)	İnsan	Solumun yolu şarbonunda erişkin ve çocuklarda uygun antibiyotiklerle kombine edilmiş tedavi
Antitoksin aktivite	Botulizm immünglobulini (IV)	İnsan	C. <i>botulinum</i> 'a (A ve B) bağlı bir yaşın altındaki botulizm olgularının tedavisi
Antitoksin aktivite	Botulizm heptavalan antitoksini (A, B, C, D, E, F, G) (IV)	İnsan	<i>Botulinum</i> nörotoksinlerinden serotip A, B, C, D, E, F veya G'ye maruziyet veya maruziyet şüphesi sonrasında ortaya çıkan semptomatik botulizmin erişkin veya çocuklarda tedavisi
Antitoksin aktivite	Tetanus immunoglobulin	İnsan	Tetanus bakımından bağışıklık durumu eksik veya şüpheli bireylerin yaralanmalarında profilaksi ve etkinliği ile ilgili sınırlı veri olmasına karşın aktif tetanus olgularının tedavi rejimlerinde önerilmektedir.

yılır. 0°C'nin (sıfır) altındaki sıcaklıklara maruz kalan aşılarda çalkalama testi aşı hakkında fikir verse de testin sonuçları kullanıcılara bağlı olacağından test sonucu negatif bulunsa bile aşı hakkındaki tereddüt ortadan kalkmamaktadır. (+) 8°C'nin üstündeki sıcaklıklarda ise aşılarda etkinliğini kaybetmesi ısının kümülatif etkisine bağlıdır. (+) 8°C'nin üzerindeki sıcaklıklara maruziyette flakonun üzerinde VVM (*Vaccine Vial Monitor*, Aşı Flakon İzlemcisi) kartı olan aşılarda (Oral Polio aşısı gibi) değerlendirilirken VVM göstergesinin durumuna göre karar verilmelidir. Vaccine Vial Monitor kartı olmayan aşılarda ise tek seferde (+) 25°C'ye kadar olan sıcaklık maruziyetlerinde aşılarda birkaç güne kadar etkinliğini korurken, birçok kez yüksek sıcaklığa maruz kaldıklarında (+) 25°C'nin altındaki sıcaklıklarda bile aşılarda etkinliğini kaybedebilmektedir. Bu nedenle (+) 8°C'nin üzerindeki soğuk zincir kırılmalarında aşılarda 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 ücretsiz aşı uygulanan tüm merkezlerde Sağlık Bakanlığı tarafından ücretsiz kurulmuş 7/24 sıcaklığı takip eden cihazlar bulunmaktadır. Ülke genelinde soğuk zincire tabi aşı ve antiserumların merkezden en uç noktaya kadar saklandıkları depo ve dolap, nakledildikleri araç ve nakil kabında sıcaklık, stok, miad ve uygulama bilgisi takibini kesintisiz bir şekilde yapan ve bunları gerçek zamanlı raporlayabilen, kırılmalarda kullanıcıyı uyararak Aşı Takip Sistemi (ATS) kullanılmaktadır.

Ülkemizde ulusal aşı takviminde yer alan aşılarda Genişletilmiş Bağışıklama Programı kapsamında T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından tedarik edilmekte olup ücretsiz olarak sağlık kuruluşlarına (özel sağlık kuruluşları dahil) dağıtılmaktadır. Aşı dağıtımını belli kurullar çerçevesinde gerçekleştirilir. Aşılarda 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.

Erişkin Dönemde Yapılması Önerilen Aşılar

3.1. DİFTERİ, TETANOZ, BOĞMACA AŞILARI

3.1.1. Giriş

Ülkemizde ilk olarak 1937 yılında difteri-boğmaca aşısı uygulaması başlamış, aynı yıl Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü difteri, boğmaca ve tetanoz aşılarının üretimini başlatmıştır. 1968 yılından itibaren üçlü karma aşısı (DBT) şeklinde kullanılmaya geçilmiştir. 2004 yılından itibaren de tetanoz toksoid aşısı yerine Td uygulanmaya başlanmıştır. Ülkemizde yürütülmekte olan Maternal Neonatal Tetanoz Eliminasyon programı sayesinde DSÖ tarafından 2009 yılında yenidoğan tetanozunun elimine edildiği onaylanmıştır.

Difteri ve tetanoz aşısı toksoid, boğmaca inaktif aşısıdır. Ülkemizde bulunan formları aşağıda yer almaktadır:

- Tetanoz ile difteri aşılarını içeren kombine pediatrik difteri-tetanoz (DT)
- Erişkin tip difteri-tetanoz (Td)
- Asellüler boğmaca aşısı içeren pediatrik difteri-tetanoz-asellüler boğmaca (DaBT)
- Erişkin tetanoz-difteri-asellüler boğmaca (TdaB)
- *Haemophilus influenzae* tip b konjuge aşısı ve erişkin difteri, tetanoz, boğmaca ile inaktif çocuk felci kombine aşısı (DaBT- İPA-Hib)
- Erişkin difteri, tetanoz, boğmaca (asellüler), çocuk felci (inaktif) kombine aşısı (DaBT- İPA)

3.1.2. Difteri

Difteri etkeni *Corynebacterium diphtheria*, 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 yakın geçmişte, ilki 1982-1985 yılları arasında diğeri ise 1990-1995 yılları arasında olmak üzere iki epidemi (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) aşılmasına dikkat edilmesi gerekmektedir. Ülkemizde en son 2011’de, Avrupa bölgesinde ise en son 2014 yılında 38 vaka görüldüğü bildirilmiştir. Gebeler dahil olmak üzere erişkin yaş grubunda erişkin tip difteri-tetanoz aşısı (Td) uygulanmaktadır. 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 yüksek maliyet ve uygulama güçlüğü nedeniyle ülkemiz dahil çoğu ülkede istenen düzeyde yaygınlaşamamıştır.

Dünya Sağlık Örgütü dünya genelinde 2018 yılında 151.000’den fazla boğmaca vakası olduğunu bildirmiştir; bunların 35.627’si Avrupa Birliği (AB) ülkelerinde görülmüştür. Avrupa Birliği’ndeki vakaların %62’si 15 yaş üzerindedir ancak en çok etkilenen yaş grubu bir yaş altı (100.000’de 44.4) olmuştur ve üç vaka kaybedilmiştir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığımıza yapılan bildirimlere göre boğmaca vakaları 2016-2017 yıllarında oldukça azalmışken 2018 yılında 207, 2019 yılında da 60 vaka bildirimi vardır. Görüldüğü üzere boğmaca vakaları halen var olmaya devam etmektedir ve özellikle tanıdaki güçlükler nedeniyle aslında daha fazla sayıda erişkin boğmaca olgusunun olduğu ama tanı konamadığı düşünülmektedir.

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 gebelere ve erişkinlere (özellikle bebekle temas eden sağlık çalışanları başta olmak üzere) TdaB önerilmektedir.

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 aşılanarak, hem de bebekler doğumu takiben ikinci 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 bazen ölümler görülebilmektedir.

Ülkemizdeki tetanoz vaka bildirimleri incelendiğinde 1980-1984 yılları arasında toplam 550 vaka görülürken, 2013-2017 yılları arasında 77 vaka saptanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün ülkemize ait kayıtlarında 2018 yılına ait veri bulunmamakla birlikte 2019 yılında toplam 18 vaka görülmüş olup bunların hepsi erişkin tetanoz vakalarıdır.

Tetanoz aşılması ve gerektiğinde immünglobulin uygulaması genellikle bir yaralanmayı takiben yapılmaktadır. Yaranın kirlilik durumuna göre ve kişinin (eğer öğrenilebilirse) önceki tetanoz aşı durumuna göre tetanoz aşısı ve/veya immünglobulin yapılmasına karar verilmelidir. Ayrıca 2016 yılından beri kullanılmakta olan Aşı Takip Sistemi'nden (ATS) önceki aşı kayıtlarının incelenerek aşı/aşı+immünglobulin karar verilmesi uygun olacaktır.

Difteri hastalığında olduğu gibi tetanoz hastalığı da bağışıklık bırakmadığı için bu hastalıktan iyileşen kişilere de aşı yapılmalı ve şema tamamlanmalıdır.

3.1.5. Difteri-Boğmaca Tetanoz Aşılarının Endikasyonları ve Uygulama Şekli

Çocukluk çağına rutin olarak yapılması önerilen aşılarıdır. Ülkemizde tetanoz aşısı üretimine 1931 yılında başlanmış, üçlü karma aşı olarak kullanımına ise 1968 yılında geçilmiştir; 1981 yılından beri Genişletilmiş Bağışıklama Programı'nın bir parçası olarak uygulanmaktadır. Ulusal aşı programımızda çocukluk çağı aşılması kapsamında 2-4-6 ve 18. aylarda DaBT-İPA-Hib şeklinde beşli aşı ile primer aşılanma uygulanmaktadır. Td rapeli 48. ayda ve 13 yaşında yapılmaktadır.

Çocukluk dönemi aşı programı tamamlandıktan sonra 10 yılda bir Td rapeli (mümkünse en az bir dozu TdaB olmak üzere) şeklinde devam edilmelidir. Sağlık Bakanlığı'nın erişkin aşı programı kapsamında gebelere ve erlere tetanoz aşısı uygulanmaktadır.

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

Erişkinler için primer aşılanma üç dozdur: Dört hafta ara ile iki doz, ikinci dozdan altı ay sonra da üçüncü doz Td aşısı yapılmalıdır (sıfırıncı, birinci ve yedinci ay). Üçüncü aşı zamanında yapılmamışsa ilk dozdan sonraki 12. aya kadar yapılabilir.

- Primer aşılanma serisini tamamlamış olan erişkinlerin her 10 yılda bir Td rapeli ile aşılanması ve bu rapellerden birinin TdaB olması önerilir.
- Td aşısı ile primer üç doz tetanoz aşılanma şemasını tamamlamamış olan kişilere ilk dozun TdaB olarak başlanması önerilir, eksik kalan aşı dozları Td olarak tamamlanır.
- Ülkemizde başarıyla yürütülen "Maternal Neonatal Tetanoz Önleme Programı" kapsamında 2006 ve 2007 yıllarında 15-49 yaş arası doğurganlık çağındaki kadınlara beş doz Td uygulanmış olup daha sonra 10 yıl aralıklarla Td aşılanmasına devam edilmesi önerilmiştir.

- Hiç aşılanmamış gebelerin en az iki doz Td aşısı olmaları sağlanmalıdır. İkinci doz doğumdan en az iki hafta önce tamamlanmalıdır (Gebelikte tetanoz ve difteri aşılması için bakınız gebelik bölümü).

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 yapıma yerinin uygunsuz olması durumunda lokal reaksiyonlar daha fazla gözlenmektedir. Bu reaksiyon esas olarak aşı içeriğindeki alüminyum adjuvandan kaynaklanmaktadır. 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 aşısı durumu dikkate alınarak Tablo 3'te önerildiği gibi tetanoz aşısı ve/veya immünglobulin uygulanmalıdır.

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

1. Temiz, minör yaralar
 - a. Cerrahi insizyonlar

Tablo 3. 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 immünglobulini.

*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 booster doza gerek yoktur)

- b. Yaralanmadan sonra iki saat içinde başvurulmuş olan temiz yaralar
2. Şüpheli yaralar (yaralanmadan 6-12 saat sonra müdahale edilen yaralar)
3. Diğer bütün yaralanmalar (kirli, dışkı, toprak veya tükürükle kontamine olmuş yaralanmalar; delinme-kesik yaralanmaları; sıyrıma, ezilme veya parçalanma yaralanmaları; ateşli silah yaralanmaları; soğuktan donma ve yanma, vb) ve yaralanmadan 12 saat sonra müdahale edilen yaralanmalar

Profilaksizde insan tetanoz immünglobulini 250 IU IM yoldan uygulanır. İnsan tetanoz immünglobulini bulunamaz ise heterolog antiserum 3.000-5.000 IU IM yapılabilir.

Sonuç olarak difteri ülkemizde ve dünyada daha kontrol altına alınmış gibi görünürken, boğmaca özellikle ilk yaştaki (ilk üç ay) bebekler için halen sorun olmaya devam etmektedir. Tetanoz aşılmasında yenidoğanların korunmasında oldukça başarılı olmamıza rağmen erişkin ve özellikle yaşlıların tetanoz aşılmasında katedilmesi gereken çok yol olduğu anlaşılmaktadır. Yine bazı iş yerlerinde genç erişkinlere gereksiz tetanoz aşılamaındaki sorun, yapılacak yasal düzenlemelerle (örneğin; iş yeri aşılamalarının sadece ATS kaydı yapılarak uygulanabilmesi gibi) kolaylıkla halledilebilecek gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization Global Vaccine Action Plan 2011-2020. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/global-vaccine-action-plan-2011-2020>
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;67:1-44. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6702a1>
3. Murthy N, Wodi AP, Bernstein H, et al. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(7):229-33. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7107a1>
4. 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.
5. Patricia L Hibberd. Tetanus-diphtheria toxoid vaccination in adults. Mitty J (Ed.), UpToDate. Retrieved January 23, 2022. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/tetanus-diphtheria-toxoid-vaccination-in-adults?search=tetanus&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
6. Diphtheria vaccine: WHO position paper-2017;31:417-36. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/WER9231>
7. Pertussis vaccines: WHO position paper 2015;35:433-60. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/WER9035>
8. Tetanus vaccines: WHO position paper 2017;6:53-76. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/WER9206>
9. ECDC. Pertussis Annual Epidemiological Report for 2018. Erişim adresi: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/pertussis-annual-epidemiological-report-2018>
10. World Health Organization pertussis reported cases. Erişim adresi: https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidencepertussis.htm
11. ECDC. Tetanus-Annual Epidemiological T_Report for 2018 Erişim adresi: <https://www.ecdc>

- europa.eu/en/publications-data/tetanus-annual-epidemiological-report-2018
12. WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals. Vaccine preventable diseases Vaccines monitoring system. Tetanus 2018. Erişim adresi: https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/incidences?c=TUR
 13. Tosun S, Batirel A, Oluk AI, et al. Tetanus in adults: Results of the multicenter ID-IRI study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36(8):1455-62. <https://doi.org/10.1007/s10096-017-2954-3>
 14. Tanriover MD, Soyler C, Ascioğlu S, et al. Low seroprevalence of diphtheria, tetanus and pertussis in ambulatory adult patients: The need for lifelong vaccination. *Eur J Intern Med* 2014;25(6):528-32. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.04.010>
 15. Tosun S, Erkan S, Özdemir HÖ, et al. Sanayi iş yerlerinde çalışan işçilerin kontrolsüz ve gereksiz yere tetanoz içi aşılama sorunu çözebilir miyiz? *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2021;10:45. <https://doi.org/10.4274/mjima.galenos.2021.2021.45>
 16. Sağlık Bakanlığı, Ulusal Çocukluk Dönemi Aşılama Takvimi. 2020 Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/haberler/asilama-takviminde-degisiklik-yapildi.html>
 17. Halil Erkan, Uzmanlık tezi. Acil servise yaralanma ile başvuran hastalarda tetanoza karşı bağışıklığın belirlenmesi için tetanoz hızlı kaset testinin etkinliğinin araştırılması. İzmir 2021.
 18. TC Sağlık Bakanlığı. Maternal ve neonatal tetanos eliminasyon programı saha rehberi. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı; 2006.
 19. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Erişim adresi: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2018/06/maternal-immunization>
 20. World Health Organization. The immunological basis for immunization series: Module 3: Tetanus update 2018. The WHO Reproductive Health Library. Geneva: 2018. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/275340>

3.2. MEVSİMSEL GRİP (İNFLUENZA) AŞISI

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 matriks proteinlerinin antijenik özelliklerine bağlı olarak A, B ve C olmak üzere üç ana tipe ayrılırlar. İnfluenza A mevsimsel salgın ve pandemilere, influenza B mevsimsel salgınlara, influenza C ise sporadik olgulara ve kısıtlı bölgesel salgınlara neden olur ve klinik açıdan hafif seyredir. İnfluenza A virüsleri hücreye bağlanmayı sağlayan hemaglutinin (HA) ve hücre yüzeyinden ayrılmayı sağlayan nöraminidaz (NA) yüzey glikoproteinlerine göre alt tiplere ayrılır. On altı HA ve dokuz NA tipi belirlenmiştir. İnsanlardan izole edilenlerde ise en sık 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 influenza 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 ölümle sonuçlanması, belki de hepsinden önemlisi yeni mutasyonlarla pandemi ve toplu ölümlere neden olabilmesi nedeniyle sürekli olarak güncelliğini korumaktadır. Grip genellikle bir iki hafta içinde tedavisisiz 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 aşısıyla önlenebilen hastalıklar arasında ilk sırayı almıştır.

3.2.2. İçerik ve Aşı Tipleri

Grip aşıları bir önceki grip sezonunda dolaşan suşlardan belli bir algoritma çerçevesinde öngörülür. Dünya Sağlık Örgütü'nün aşı komitesi bir sonraki mevsimsel aşının içeriğini kuzey yarım küre için şubat, güney yarım küre için eylül ayında açıklar. İnaktif aşının, hassas popülasyonlarda etkinliğini arttırmak için yüksek doz ve adjuvan içeren; yumurta alerjisi olanlar için rekombinan DNA teknolojisi ile üretilen formları da FDA onayı almıştır. 2-49 yaş arasındaki sağlıklı kişilere nazal sprey şeklinde uygulanabilen canlı aşı da mevcuttur. Bu aşılar ülkemizde bulunmamaktadır. Ülkemizde 2020-2021 sezonu itibarıyla dörtlü (kuadrivalan) inaktif aşılar bulunmaktadır (Tablo 4). 2014 yılına kadar standart olarak iki tip A (H3N2 ve H1N1) ve bir tip B (Victoria veya Yamagata suşundan birisi) hemaglutininini içeren 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.

Tablo 4. Kullanımda olan ve FDA tarafından onaylanmış grip aşıları

Aşı tipi	Hedef Popülasyon	Uygulama Yolu	Notlar
Kuadrivalan inaktif aşı	Genel (≥6 ay) (her aşı için değil)	IM	İki influenza A, iki influenza B suşu içerir. Her virüsten 15 mcg HA.
Canlı aşı Nazal sprey dördütlü	Sağlıklı, 2-49 yaş	Nazal sprey	Hamileler, ilaç veya hastalığa bağlı olarak bağışıklık sistemi baskılanmış kişilere önerilmez.
MF-59 adjuvanlı inaktif Üçlü	≥65 yaş	IM	İlk adjuvanlı aşı Her virüsten 15 mcg HA. Lokal ve sistemik yan etkileri adjuvansızlara göre daha fazla.
Rekombinan aşı Üçlü veya dördütlü	Yumurta alerjisi olanlar ≥18 yaş	IM	Yumurta protein içermez. Her virüsten 45 mcg HA.
Hücre kültürü bazlı aşı Dördütlü	≥2 yaş	IM	Pandemi sırasında hızlı aşı üretimine olanak sağlar. Her virüsten 15 mcg HA.
Yüksek doz aşı Dördütlü	≥65 yaş 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 kullanılan inaktif aşı, saf yumurtada üretilen virüslerden yapılır ve yüzey antijeni olan hemaglutinin ve az miktarda da olsa yumurta proteinleri içerir.

3.2.3. Endikasyonları ve Uygulama Şekli

Dünya Sağlık Örgütü altı aydan büyük herkese grip aşısı önermektedir. Herkesin aşılanması ideal olmasına rağmen ülkelerin kapasitesine göre planlama yapabilmeleri için grip komplikasyonları açısından risk altında olan ve aşıdan yüksek yarar beklenen kişiler öncelikli grup olarak tanımlanmıştır.

Grip ilişkili komplikasyon riski yüksek hasta grupları;

- Beş yaş altındaki çocuklar (özellikle iki yaşından küçük çocuklar)
- Altmış beş yaş ve üzerindeki kişiler
- Gebe kadınlar (postpartum iki hafta dahil)

- Bakımevlerinde ve diğer uzun dönem tedavi merkezlerinde kalanlar
- Kronik hastalığı olanlar
 - o Astım
 - o Kalp hastalıkları (konjenital kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği vb.)
 - o Endokrin hastalıklar (diyabet vb.)
 - o Kronik akciğer hastalıkları (kistik fibrozis, KOAH)
 - o Kan hastalıkları (orak hücreli anemi vb.)
 - o Karaciğer hastalıkları
 - o Böbrek hastalıkları
 - o Metabolik hastalıklar
 - o Nörolojik hastalıklar (serebral palsi, epilepsi, mental retardasyon vb.)
 - o İmmüsupresyon (HIV/AIDS, kanser, kronik steroid kullanımı, romatizmal hastalık tedavisi-biyolojik ajan kullanımı)
 - o On dokuz yaşından küçük uzun dönem aspirin kullanıcıları
 - o Obezite (vücut kitle indeksi 40 ve üzeri)

Sağlık çalışanları ve yüksek riskli bireylere bakım veren kişiler de öncelikli grup olarak tanımlanmaktadır.

Literatürde yapılan çalışmalar tutarlı olarak sağlık çalışanlarının mevsimsel grip aşısıyla aşılanmalarının sağlık hizmeti verilen yerlerdeki influenza bulaşını, sağlık personelinin hasta olma oranlarını ve iş gücü kaybını ve risk grubundaki kişilerde mortalite ve morbiditeyi azalttığını göstermektedir. Hem doğrudan hem de dolaylı olarak aşıdan yarar sağlayan bir grup olarak öncelikli olarak tanımlanmaktadır.

Aşının koruyucu etkisi, uygulamadan 1-2 hafta sonra başlar. Bu yüzden, aşının en uygun zamanı, gribin en sık görüldüğü ayların hemen öncesi, yani güz ayları olup ekim ve kasım ayları tercih edilmekle beraber grip mevsimi 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 surveyans 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 aşılanma zamanı değişebilir. Çok erken yapılan aşılar özellikle yaşlı kişilerde mevsimsel grip başladığında etkisini yitirmiş olabilir. Bu nedenle çok erken aşılamadan kaçınılmalıdır. Salgın başlamış olması aşılamaya engel değildir. Özellikle risk grubunda olan kişilerde aşılanma yapılması önerilir. Aşı önerisi sırasında, aynı hane yaşıyan risk grubunda yer alan kişilerin sorgulanması ve bu kişilere ve bakım verenlerine aşılanma yapılması koruyucu hekimlik yaklaşımı açısından önemlidir.

3.2.4. İnaktif (Ölü) Grip Aşıları

3.2.4.1. Doz ve uygulama yolları: Ülkemizde bulunan kuadrivalan aşılar, altı 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 intramüskülerdir. 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 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 ayakta 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 altı 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 alerjik 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 okulo-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.

3.2.4.4. COVID-19 pandemisinde grip aşısı

İnaktif grip aşuları ile COVID-19 aşuları aynı anda uygulanabilir. İnaktif grip ve COVID-19 aşuları aynı anda uygulanmadı ise arada belli bir süre bırakılmasına gerek yoktur.

Grip aşısı sonrası gelişebilecek ateş, titreme, baş ağrısı ve vücut ağrılarını içeren sistemik reaksiyonlar COVID-19 semptomları ile karışabilir. Bu nedenle, aşıdan sonra ateş yakınması gelişirse, ateş düşürücü ilaç almadan ateşsiz 24 saat geçirene kadar evde kalınmalıdır. Grip aşısı, öksürük ve nefes darlığı gibi COVID-19'da sık görülen solunum semptomlarına neden olmaz. Aşılanan kişide COVID-19 semptomları (örneğin, öksürük ve/veya nefes darlığı) gelişirse veya aşıya bağlı sistemik yan etkiler 72 saat içinde geçmezse kişi derhal acil tıbbi yardım almalıdır.

3.2.5. Temas Sonrası Profilaksi

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

KAYNAKLAR

1. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Influenza ACIP vaccine recommendations. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/flu.html>
2. Baxter R, Bakshi N, Fireman B, et al. Lack of association of Guillain-Barre syndrome with vaccinations. *Clin Infect Dis* 2013;57(2):197-204. <https://doi.org/10.1093/cid/cit222>
3. Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, et al. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin Infect Dis* 2010;51(12):1355-61. <https://doi.org/10.1086/657309>
4. Cassini A, Colzani E, Pini A, et al. 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):17-00454. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454>
5. Grohskopf LA, Alyanak E, Ferdinands JM, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of the advisory committee on immunization practices, United States, 2021-22 Influenza Season *MMWR Recomm Rep* 2021;70(RR-5):1-28 Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/flu.html> <https://doi.org/10.15585/mmwr.r7005a1>
6. Centers for Disease Control and Prevention. Seasonal Influenza Vaccine Safety: A Summary for Clinicians (2021). Erişim adresi: https://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. Erişim adresi: http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvicel_layouts/forms/Review_DispForm.aspx?List=a3216f4c-f040-4f51-9f77-a96046dbfd72&ID=394
8. World Health Organisation (WHO). Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). Erişim adresi: https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/
9. TC Sağlık Bakanlığı. Mevsimsel Grip. Kimler risk altındadır? Erişim adresi: <https://grip.gov.tr/tr/kimler-risk-altinda>
10. Li T, Qi X, Li Q, et al. A systematic review and meta-analysis of seasonal influenza vaccination of health workers. *Vaccines (Basel)* 2021;9(10):1104 <https://doi.org/10.3390/vaccines9101104>

3.3. PNÖMOKOK AŞISI

3.3.1. Giriş

COVID-19 pandemisinden hemen önceki Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2019 verilerine bakıldığında pnömone ve diğer solunum yolu enfeksiyonları ölüme yol açan bulaşıcı hastalıklar arasında ilk sırada, tüm ölümler içinde dördüncü sırada yer almıştır. Pnömonokok olarak bilinen *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) toplum kaynaklı pnömone, akut menenjit ve sinüzitin en sık bakteriyel etkenidir. Toplumdan kazanılmış pnömone etkenleri arasında yaklaşık %20-25'i oluşturmaktadır. Vakaların %50'sinde etken organizma ortaya konamadığı için gerçek prevalansın bu oranların da üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. Yetişkinlerde pnömokok bakteriyemisi sıklıkla (>%80) pnömoneye sekonder gelişir. İnvaziv pnömokok enfeksiyonlarının insidansı 65 yaş üzeri yetişkinler ve iki yaş altı çocuklarda en yüksektir. Belirli komorbid durumlarda da sıklık artar.

3.3.2. İçerik

Pnömonokokların virülansından kapsül sorumludur. Dış kapsülün yapısındaki farklılıklara bağlı olarak yaklaşık 90'dan fazla farklı pnömokok serotipi tanımlanmıştır. Pnömonokok aşılması ile bu polisakkarit kapsüllerine karşı antikor oluşumu sağlanır.

Dünyada ve ülkemizde klinik kullanımda olan iki çeşit pnömokok aşısı bulunmaktadır; pürifiye kapsüller polisakkaritlerden oluşan "polisakkarit aşısı (PPSV)" ve bir proteine kovalent olarak bağlı kapsüller polisakkaritlerden oluşan "konjuge aşısı (PCV)". Her ikisinin de aktif komponenti en sık invaziv hastalık yapan pnömokok serotiplerinin kapsül polisakkaritleridir. Tek mevcut PPSV aşısı 23 serotipe ait polisakkaritleri içeren PPSV23 aşısıdır. Konjuge aşılar difteri toksinine benzer bir proteine (Difteria CRM197 protein) kovalen bağlı pnömokokal kapsül polisakkaritlerinden oluşur. Farklı sayıda serotipe özgü konjuge polisakkaritleri içeren formülasyonları (PCV13, PCV15, PCV20) bulunmaktadır. Ülkemizde halen PCV13 uygulanmaktadır.

Polisakkarit aşısı T lenfositte bağımlı bağışık hafıza oluşturmamaktadır. Konjuge ise T lenfositte bağımlı bağışık hafıza oluşturabilir. PCV 13, PCV 15 ve PCV 20 aşısının kullanılmasıyla daha immünojenik bir temel sağlar.

3.3.3. Endikasyonları ve uygulama şekli

Pnömonokok aşısının endike olduğu durumlar aşağıda belirtilmiştir:

- Kronik akciğer hastalığı
- Kronik kardiyovasküler hastalık
- Diyabetes mellitus
- Kronik karaciğer hastalığı
- Bakımevinde kalan kişiler
- Fonksiyonel veya anatomik aspleni (Örneğin; 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 aşılanmalıdır.)

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

Her iki tip aşı da 0.5 ml IM olarak uygulanır. Erişkinlerde PCV20 valanlı aşının tek başına uygulanması yeterlidir. Ancak PCV13 ve PCV15 aşılarından biri uygulanırsa polisakkarit aşının yapılması da önerilir. Polisakkarit aşı algoritmalar dahilinde en az beş yıl ara ile en fazla üç 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 immünsupresyon yaratan durumlar, BOS kaçağı, kohlear implant, aspleni gibi antikor titrasyonlarının çabuk yükseltilmesinin istendiği durumlarda konjuge aşı ve polisakkarit aşı arasında sekiz hafta olmalıdır. Diğer endikasyonlarda iki aşı arasındaki uygulama en az bir yıl ara ile olmalıdır (Şekil 1). 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.

Konjuge 20 valanlı aşının (PCV20) kullanıma girmesi durumunda yeterli seroalan kapsayıcılığı sağlanacağı için polisakkarit aşı ile ikinci bir aşılamaya gereksinimi kalmayacaktır. Daha önce hiç pnömokok aşısı yapılmamış kişilere tek doz 20 valanlı aşı yapılması yeterli olacaktır. Bu aşıların ülkemizde kullanıma girme zamanı henüz belli olmadığı için 13 valanlı konjuge aşı uygulaması ertelenmemelidir. Üstelik daha önce 13 valanlı konjuge aşı yapılmış olanlara tek doz 20 valanlı aşı yapılması önerilmektedir.

İnfluenza aşısıyla eş zamanlı yapılmasında veya ardışık günlerde yapılmasında birkaç serolojik alt tipe karşı oluşan antikor yanıtında bir miktar azalma olmakla birlikte klinik olarak sakınca yoktur.

3.3.4. Özel Durumlarda Pnökokok Aşısı

İmmünsupresif tedavi verilmesi planlanan hastalarda aşılamının tedavi başlanmadan önce yapılması önerilmektedir. Pnökokok aşısı bu hastalarda immünsupresif tedaviden en az iki hafta önce yapılmalıdır.

Solid organ nakli ve hematopoietik kök hücre nakli sonrası aşılama takvimine 4-6 ay sonra başlamak antijenik yanıtı arttırmaktadır. Bu nedenle bu hastalarda pnömokok aşısı nakil sonrası en erken dördüncü ayda yapılmalıdır.

Splenektomi planlanan hastalarda en az iki hafta önce pnömokok aşısı yapılması önerilmektedir. Aşısız splenektomi yapılmış hastalarda ise aşı en erken splenektomiden iki hafta sonra uygulanmalıdır.

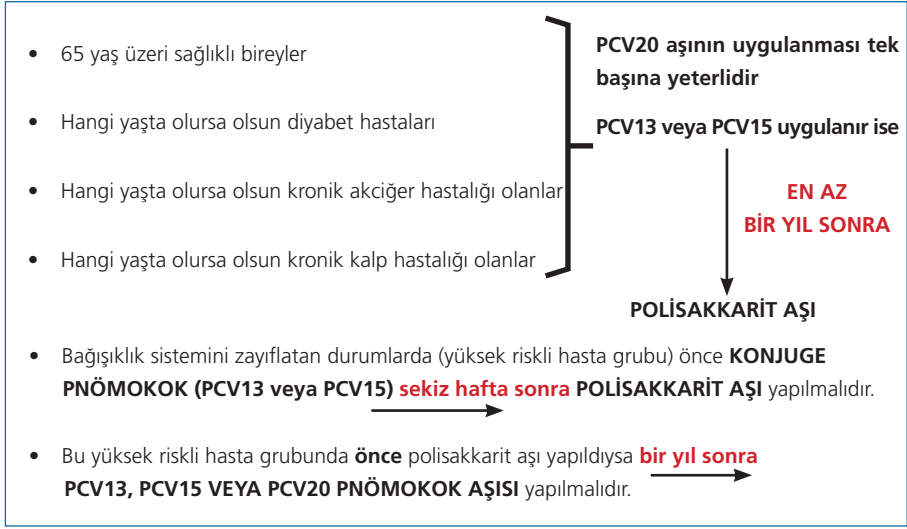
Romatolojik hastalıklarda immünsupresif veya immünmodülatör tedavi başlanmadan en az iki hafta önce aşılama tamamlanmalıdır. Eğer tedavi başladıysa hastalık aktivasyonunun en düşük olduğu zaman veya düşük doz immünsupresif tedavi zamanında aşı yapılmalıdır. Sulfosalazin, hidroklorokin, kortikosteroidler ve metotrekstat dışındaki non biyolojik hastalık düzenleyici ilaçlar pnömokok aşısına karşı immün yanıtı etkilemezler. Ancak metotrekstat ve TNF- α blokerleri pnömokok aşısına karşı immün yanıtı belirgin olarak azaltmaktadır. Rituximab gibi hücresel immün yanıt üzerine baskılayıcı olan tedavilerde pnömokok aşısı tedavi verildikten en az altı ay sonra yapılmalı ve bir sonraki tedavi aşılamaadan en az dört hafta sonraya planlanmalıdır.

3.3.5. Kontrendikasyonlar

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

3.3.6. İstenmeyen Etkiler

Enjeksiyon yerinde ağrı, şişlik, kızarıklık gelişebilir. Aşı uygulananların %2 kadarında orta şiddette ve geçici ateş gözlemlenir. Otuz dokuz dereceden 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 nadir görülür. Behçet hastalarında patogeneze de yer alan streptokok duyarlılığına bağlı olduğu düşünülen şekilde PPSV23 aşısı sonrası ciddi enflamatuvar sendrom geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca kriyopirin ilişkili periyodik sendromlu (CAPS) hastalarda da PPSV23 ile ciddi lokal ve sistemik reaksiyon gözlenmiştir. Bu nedenle Behçet ve CAPS hastalarında pnömokok aşısı planlanırken dikkatli olunmalıdır.



Şekil 2. Pnömok aşılmasında temel özet program.

KAYNAKLAR

1. Vadlamudi NK, Parhar K, Altre Malana KL, et al. 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;37(8):1021-9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.01.014>
2. Leidner AJ, Murthy N, Chesson HW, et al. Cost-effectiveness of adult vaccinations: A systematic review. *Vaccine*. 2019;37(2):226-34. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.11.056>
3. Hammerquist RJ, Messerschmidt KA, Pottebaum AA, et al. Vaccinations in asplenic adults. *Am J Health Syst Pharm* 2016;73(9):e220-8. <https://doi.org/10.2146/ajhp150270>
4. Centers for Disease Control and Prevention. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/index.html>
5. Zaidi SR, Blakey JD. Why are people with asthma susceptible to pneumonia? A review of factors related to upper airway bacteria. *Respirology* 2019;24(5):423-30. <https://doi.org/10.1111/resp.13528>
6. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58(3):309-18. <https://doi.org/10.1093/cid/cit816>
7. Chong PP, Avery RK. A comprehensive review of immunization practices in solid organ transplant and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Ther* 2017;39(8):1581-98. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.07.005>
8. Tannöver MD, Akar S, Türkçapar N, et al. Vaccination recommendations for adult patients with rheumatic diseases. *Eur J Rheumatol* 2016;3(1):29-35. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2016.16100>
9. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):39-52. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215882>

3.4. HEPATİT A AŞISI

3.4.1. Giriş

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 dünyadakine benzer şekilde ülkemizde de HAV epidemiyolojisinde olumlu yönde bir değişim gözlenmekte; vaka sıklığı giderek azalmakta, virüsle karşılaşma yaşı ise adölesan ve genç erişkin döneme doğru kaymaktadır.

3.4.2. İçeriği

Günümüzde inaktive, kombine ve canlı atenüe olmak üzere üç farklı tip aşı mevcuttur.

3.4.2.1. İnaktive hepatit A aşıları: İnaktive aşıların erişkin ve pediatrik formları bulunmaktadır. Tek antijen içeren inaktive hepatit A aşıları iki doz şeklinde IM yolla uygulanır. Aşı aralıkları en az 6-12 ay olmalıdır.

3.4.2.2. Kombine hepatit A aşıları: Hepatit A ve B aşılarını içeren kombine aşı bulunmaktadır. Kombine aşı şeması 0-1-6. aylarda toplam üç doz şeklindedir.

3.4.2.3. Canlı atenüe hepatit A aşıları: Çin’de ruhsatlı beş canlı atenüe aşı bulunmaktadır, esas olarak Çin ve Hindistan’da kullanılmaktadır.

3.4.3. Endikasyonları ve Uygulama Şekli

Hepatit A aşısı ülkemizin ulusal aşı programına 2012 yılında dahil edilmiş olup 1 Mart 2011 ve daha sonra doğan çocuklara 18. ve 24. ayda olmak üzere uygulanmaya başlanmıştır. Ayrıca seronegatif sağlık çalışanlarına da ücretsiz olarak yapılmaktadır.

Risk altındaki gruplar (kronik karaciğer hastalığı olan kişiler, pıhtılaşma faktör bozukluğu olan hastalar, eşcinsel erkekler, madde bağımlılığı olan bireyler, hepatit A hastalığının sık olduğu ülkelere seyahat edecek seronegatif kişiler, HIV/AIDS olguları, solid organ ve kemik iliği nakli adayları ve alıcıları ile kanalizasyon işçileri) başta olmak üzere bağışık olmayan herkesin aşılınması önerilmektedir.

Aşılama öncesinde erişkin yaş grubunda test yapılması ülkemiz koşullarında maliyet etkili olduğu için önerilmektedir. Başka aşılarla birlikte veya aralık bırakılarak uygulanmasının antikor yanıtını etkilemediği gösterilmiştir. Aşılananların hemen hepsinde koruyucu antikorlar geliştiği için aşı sonrası antikor kontrolü yapılması gereksizdir.

Hızlı bağışıklık sağlanması istenen durumlarda (endemik bölgeye seyahat, akut hepatitli hastayla aynı ortamda bulunma vb. durumlarda) 0, 7-21, 28. günlerde üç doz ve 12. ayda son doz olmak üzere toplam dört dozluk hızlı aşı uygulama seçeneği de mevcuttur. Bu seçenek uygulandığında, ilk dozdan 12 ay sonra dördüncü dozun da mutlaka yapılması gerekmektedir.

3.4.4. 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. İnaktive bir aşı olduğundan

gebe için riskli bir durum varsa (aynı ortamda akut HAV ile enfekte hasta varlığı, endemik bölgeye seyahat gibi) gebeliğin ikinci trimestirinden itibaren yapılabilir, emziren annelerde kullanımında sakınca yoktur, riskli bir durum yoksa doğum sonrasına ertelenebilir.

3.4.5. Aşı Sonrası İstenmeyen Etkiler

Nadir görülmekte olup en çok görülen istenmeyen etkiler; 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 24-48 saat içinde kendiliğinden düzelmektedir.

3.4.6. Pasif Bağışıklama

HAV aşılması hem temas öncesi hem de temas sonrası korunma açısından etkindir ve giderek immünglobulinle yapılan pasif bağışıklamanın yerini almaktadır.

KAYNAKLAR

1. CDC. *General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2011;60(No.RR-02):1-64.*
2. CDC. *Noticeto Readers: FDA approval for a combined hepatitis A and B vaccine. MMWR 2001;50(37):806-7.*
3. 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.*
4. WHO position paper on hepatitis A vaccines. Erişim adresi: https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/hepatitis_a/en/ 2012;87(No.28-29):261-76.
5. Murthy N, Wodi AP, Bernstein H, et al. *Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(7):229-33. Erişim adresi: https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7107a1*
6. 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. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6743a5*
7. Türkiye viral hepatit önleme ve kontrol programı 2018-2023, Ankara. Erişim adresi: 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
8. Sağlık çalışanlarına yönelik uygulanması gerekli aşilar ve uygulama şemaları Tarih: 03.02.2020 Sayı: 21001706 Konu: Risk Grubu ve Sağlık Çalışanı Aşilamaları.
9. Andani A, van Damme P, Bunge EM, et al. *One or two doses of hepatitis A vaccine in universal vaccination programs in children in 2020: A systematic review. Vaccine. 2022;40(2):196-205. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.038*
10. Lin KY, Chen GJ, Lee YL, et al. *Hepatitis A virus infection and hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-positive patients: A review. World J Gastroenterol 2017;23(20):3589-606. https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i20.3589*

11. Prasoppokakorn T, Vanichanan J, Chaiteerakij R, et al. A randomized controlled trial of comparative effectiveness between the 2 dose and 3 dose regimens of hepatitis a vaccine in kidney transplant recipients. *Sci Rep* 2021;11(1):50. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80052-3>
12. Miguères M, Lhomme S, Izopet J. Hepatitis A: Epidemiology, high-risk groups, prevention and research on antiviral treatment. *Viruses* 2021;13(10):1900. <https://doi.org/10.3390/v13101900>
13. Victor JC, Monto AS, Surdina TY, et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med* 2007;357:1685-94. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070546>
14. Shouval D. Immunization against Hepatitis A. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2019;9:a031682. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031682>
15. 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(43):1216-20. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6743a5>
16. Ojeda-Martinez HI, McGowan JP, Fine SM, et al. Prevention and Management of Hepatitis A Virus in Adults With HIV [Internet]. Baltimore (MD): Johns Hopkins University; 2021.

3.5. HEPATİT B AŞISI

3.5.1. Giriş

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

3.5.2. İçeriği

Hepatit B aşısı ilk kez 1982 yılında plazma kökenli aşı olarak üretilmiş, günümüzde yerini rekombinan aşılar bırakmıştır. Rekombinan aşılar *Saccharomyces cerevisia* veya *Hansenula polimorpha* gibi maya kökenli aşılar ya da fare over hücresinden (*Chinese hamster ovarian cell*) yararlanılarak üretilen aşılar şeklinde kullanımdadır. Ayrıca hepatit A + hepatit B kombine aşısı da vardır.

Rekombinasyon teknolojisi (genetik mühendisliği) ile üretilen aşılar enfeksiyöz parçacık içermedikleri için plazma aşılarına göre daha avantajlı ve güvenilirlerdir. Günümüzde genetik mühendisliğinden yararlanarak farklı yöntemlerle yeni hepatit B aşısı üretme çalışmaları devam etmektedir.

3.5.3. Endikasyonları, Uygulama Şekli ve Koruyuculuğu

Türkiye viral hepatit önleme ve kontrol programı 2018 yılında yürürlüğe girmiş olup HBV enfeksiyonu açısından risk altındaki bazı gruplar şu şekilde belirtilmiştir:

- 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 islahevlerinde bulunan hükümlüler ve çalışanlar,
- Piercing, dövme yaptırmayı planlayan kişiler,
- Berberler-kuaförler, manikür-pedikürcüler, zihinsel engelli bakımevlerinde ve yetiştirme yurtlarında bulunan kişiler,

- Güvenlik personeli (kolluk kuvvetleri, 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 ve onlarla temas riski yüksek olan kişiler.

Mümkünse serolojik değerlendirme yapıldıktan sonra aşı planlanması uygun olur.

Hepatit B aşılması 0-1-6. aylarda birer doz (20 mcg) şeklinde uygulanmalıdır. Birinci ve ikinci doz arasında en az dört hafta, ikinci ve üçüncü doz arasında en az sekiz hafta olmalı, ayrıca üçüncü doz ilk dozdan en az 16 hafta sonra uygulanmalıdır. Hızlı aşılanma gereken durumlarda ve özel hasta gruplarında 0-1-2-12. ay veya 0-1-2-6. ay şemaları uygulanabilir. Hepatit B aşısı için 0,7,21-28. gün ve 12. ay şeması şeklinde dört dozluk hızlı aşılanma önerisi de bulunmaktadır.

İmmünsupresyonu olan bireylerde (böbrek yetmezliği, HIV/AIDS, diyabetes mellitus, kronik enflamatuvar bağırsak hastalıkları, organ nakli, malignite gibi) aşıya zayıf yanıt veya primer yanıtızlık olabilmektedir. Bazen sağlıklı bireylerde de yeterli aşı yanıtı oluşamayabilir. Bu durumun nedenleri erkek cinsiyet, 40 yaş üstü, obezite, sigara içimi, yüksek vücut kitle indeksi veya genetik özellikler gibi faktörler olabilir.

3.5.4. 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.

3.5.5. Yan Etkileri

Aşı yerinde ağrı, kızamık, şişlik, ateş, baş ağrısı, eklem ağrısı, miyalji ve deri döküntüsü nadiren görülen istenmeyen etkilerdir. İstenmeyen etkiler genellikle ılımlı seyreder ve kısa sürede herhangi bir sekel bırakmadan geçer.

3.5.6. Temas Sonrası Profilaksi

Temas sonrası profilaksinin en sık kullanıldığı kişiler HBsAg pozitif hastayla temas etmiş 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 (8-10 IU/kg) dozda İM olarak uygulanmalı ve eş zamanlı olarak aşılanmaya başlanmalıdır. HBsAg pozitif annenin bebeğine doğumdan sonra ilk 6-12 saat içerisinde aşıya ek olarak HBIG uygulaması yapılmalıdır. HBsAg pozitif annenin bebeğine veya erişkin yaş grubundaki yaralanmalarda HBIG uygulamasının geciktirilmemesi çok önemlidir, yedi günü geçtikten sonra yapılan HBIG uygulamalarının yararı yoktur (Tablo 5).

- Rekombinan aşılarda maya kökenli ya da fare over hücrelerinden yararlanılarak üretilen aşılar.
- Hızlı aşılanma gereken durumlarda HAV + HBV kombine aşı 0-7-21/30. günlerde yapıp son doz 12. ayda yapılmalıdır.
- Primer aşı yanıtızlığı nedenleri erkek cinsiyet, 40 yaşın üzerinde olma, obezite, sigara içimi, yüksek BMI, genetik özellikler olabilir.

- Klasik HBV aşı şeması 0-1-6 ay şeklindedir. Ayrıca 0-1-2-6. ve 0-1-2-12. aylarda da uygulanabilir.
- HBV aşıları rekombinan aşı olmaları ve canlı ya da ölü virüs içermemeleri nedeniyle gebelikte ve emzirme döneminde güvenli bulunmaktadır.
- Yeni bir adjuvan içeren bir başka aşı olan Fendrix, Avrupa'da 15 yaş üzerindeki böbrek yetmezliği, prediyaliz ve hemodiyaliz hastalarında lisanslıdır. Uygulama şeması 0-1-2-6 ay şeklindedir, ülkemizde yoktur.
- Göreve başlayan sağlık çalışanlarına en geç 10 gün içinde HBV için tetkik yapıp gerekiyorsa aşı uygulanmalıdır.
- Hemodiyaliz hastaları/adayları; HBsAg pozitif annelerin bebekleri; HBsAg pozitif bireylerin cinsel partnerleri ve HIV ile enfekte olan ya da değişik nedenlerle immünsupresyonu olan bireylerde de aşı bittikten 1-2 ay sonra antiHBs kontrolü gereklidir.
- ACIP sağlık çalışanlarının son aşı dozundan 1-2 ay sonra antiHBs açısından test edilmesini önermektedir.

Tablo 5. Perkütan veya mukozal hepatit B virüsü teması sonrası profilaksi

Temas eden sağlık çalışanı	Profilaksi		
	Kaynak HBsAg pozitif	Kaynak HBsAg negatif	Bilinmeyen kaynak
Aşısız /eksik aşıli *	Bir doz HBIG+ aşılama başlansın.	Aşı şeması uygulansın.	Aşı şeması uygulansın.
Önceden aşıli ve aşı cevabı yeterli	Profilaksi gerekmez.	Profilaksi gerekmez.	Profilaksi gerekmez.
Önceden üç doz aşı olmuş fakat aşı cevabı olmayan	Bir doz HBIG ve tekrar aşılama başlansın.	Profilaksi gerekmez.	Eğer yüksek riskli kaynaksa, HBsAg pozitif gibi davranın.
Önceden iki seri (toplam altı doz) aşı olmuş fakat aşı cevabı olmayan**	İki doz HBIG (Bir ay ara ile)	Profilaksi gerekmez.	Eğer yüksek riskli kaynaksa, HBsAg pozitif gibi davranın.
Aşıli olan ama aşı cevabı bilinmeyen*	Temaslıda anti-HBs bakın: Eğer yeterli (≥ 10 mIU/mL) ise, profilaksi gerekmez. Eğer yetersiz ise (≤ 10 mIU/mL) bir doz HBIG ve aşı rapeli	Profilaksi gerekmez.	Temaslıda anti-HBs bakın: Eğer yeterli ise profilaksi gerekmez. Eğer yetersiz ise tekrar aşılama başlansın.

*Uygulamalardan sonra antiHBs kontrolü yapılmalıdır.

**AntiHBs kontrolü gerekmez.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. 2016. Erişim adresi: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1>
2. WHO Global Hepatitis Report, 2017. Erişim adresi: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf?sequence=1>
3. Türkiye viral hepatit önleme ve kontrol programı 2018-2023, Ankara. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Çalışanına Önerilen Aşılar (Aşı Portalı) Sağlık çalışanlarına yönelik uygulanması gerekli aşılar ve uygulama şemaları. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Aşı İle Önlenbilir Hastalıklar Daire Başkanlığı. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastalıklar-db/duyurular/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi_TR.pdf
4. Murthy N, Wodi AP, Bernstein H, et al. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(7):229-33. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf> <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7107a1>
5. Schillie S, Harris A, Link-Gelles R, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of a hepatitis B vaccine with a novel adjuvant. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67(15):455-8 <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6715a5>
6. Lee GH, Lim SG. CpG-Adjuvanted Hepatitis B Vaccine (HepIsav-B®) Update. *Expert Rev Vaccines* 2021;20(5):487-95. <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1908133>
7. Tosun S. Hepatit B aşılması ve ülkemizdeki hepatit B aşılama sonuçları. Eds. Güner R, Tabak F. In: *Viral Hepatit Kitabı. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2018:253-65.*
8. Garthwaite E, Reddy V, Douthwaite S, et al. Clinical practice guideline management of blood borne viruses within the haemodialysis unit. *BMC Nephrol* 2019;20(1):388. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1529-1>

3.6. SUÇİÇEĞİ (VARİCELLA ZOSTER) AŞISI

3.6.1. İçeriği

Suçiçeği aşısı ilk defa suçiçeği geçirmekte olan Oka isminde bir çocuktan elde edilmiş ve bu nedenle Oka suşu olarak isimlendirilmiştir. Tüm dünyada üretilen aşılar da Oka suşu kullanılmaktadır.

Suçiçeği aşısı canlı attenüe aşıdır. Erişkin ve çocuklar için aynı doz aşı kullanılmaktadır. Aşı içerisinde Oka suşu ile birlikte bir miktar neomisin ve hidrolize jelatin, sıgır fetüs serumu, sükröz ve eser miktarda insan diploid hücre kültür elemanı (DNA ve protein) bulunmaktadır. Aşının tekli aşı ve kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı ile kombine edilmiş iki formu bulunmaktadır. Ülkemizde her iki aşı formu da bulunmaktadır. Kombine aşının içeriği tekli aşıyla hemen hemen aynıdır, yalnızca kombine aşıda bulunan suçiçeği aşı virüsünün miktarı tekli aşıdan bir miktar fazladır. Suçiçeği aşısı liyofilizedir ve kullanılmadan hemen önce sulandırılır. Liyofilize aşı buzdolabında 2-8°C'de saklanabilir, donmaktan etkilenmez. Sulandırıldıktan sonra en kısa sürede yapılmalıdır, eğer 30 dakika içinde yapılmaz ise atılmalıdır. Sulandırıcı solüsyon buzdolabında veya oda ısısında saklanabilir.

3.6.2. Endikasyonları, Uygulama Şekli ve Etkinliği

Suçiçeğine karşı bağışıklığı olmayan bütün erişkinler aşılanabilir. Aşı subkutan ya da intramüsküler yoldan 4-8 hafta arayla iki doz olarak yapılır. Suçiçeği enfeksiyonundan korunmada hem hücresel hem de humoral immün sistem görev alır. İki doz aşılama sonrası etkinliği oldukça yüksektir.

Suçiçeği aşılması aşağıdaki gruplara önerilir:

- Sağlık çalışanları,
- Doğurganlık çağındaki kadınlar,
- Okrelizumab vb. biyolojik ajan kullanacak kişiler,
- Suçiçeğine karşı bağışıklık kanıtı olmaksızın CD4 yüzdeleri \geq %15 ve CD4 sayısı \geq 200 hücre/mm³ olan HIV enfeksiyonu.

3.6.3. Diğer Aşılarla Birlikte Uygulama

Suçiçeği aşısı diğer aşılarla eş zamanlı olarak yapılabilir. Eğer eş zamanlı yapılamayacak ise diğer aşılar ile arasında en az dört hafta olmalıdır.

3.6.4. Yan Etkileri

Suçiçeği aşısının yan etkisi azdır ve genellikle hafiftir. Aşı ile ilgili görülen yan etkiler enjeksiyon yerinde kızarıklık ve/veya ağrı şeklinde lokal reaksiyon; enjeksiyon bölgesi yakınında döküntü, nadir görülen anaflaksi, ensefalit, ataksi, eritema multiforme, Stevens Johnson Sendromu, pnömoni, trombositopeni, konvülsiyon, nöropati, sekonder bakteriyel enfeksiyondur. Bu klinik durumların bir kısmı immün yetersizliği olan hastalarda görülmüştür.

3.6.5. Kontrendikasyonları

Neomisine anafilaktik tipte alerjisi olduğu bilinen kişilerde aşı yapılması kontrendikedir. Gebelere aşı yapılmamalıdır. Aşı yapılan kadınlarda gebelik bir ay süre ile er-telenmelidir. Steroid tedavisi alanlarda, günde 2 mg/kg veya üzerinde prednizon veya eş değeri veya 20 mg/gün prednizon veya eş değeri bir ilacı 14 günden daha uzun süredir alan hastalara aşı yapılmamalıdır. Bu hastalara aşı steroid tedavisi kesildikten sonra bir ay sonra yapılabilir. Daha önce suçiçeği aşılmasına karşı anafilaksi gelişen kişilere aşı yapılmamalıdır. Ayrıca daha önce kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısına bağlı anafilaktik reaksiyon gelişenler, CD4 yüzdesi <%15 veya CD4 sayısı <200 hücre/mm³ olan HIV ile enfekte bireylere ve 11 ay içerisinde antikör içeren kan ürünü almış kişilere aşı yapılmamalıdır.

3.6.6. Aşılamada Dikkat Edilmesi Gereken Özel Durumlar

Spesifik antiviral ilaçların (asiklovir, famsiklovir veya valasiklovir) alınması gerekli ise aşılamadan 24 saat önce alınması ve aşıdan sonraki 14 gün boyunca bu antiviral ilaçları kullanmaktan kaçınılması önerilmektedir.

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

Yanlışlıkla aşılanan ve canlı doğum yapan az sayıda gebe kadında konjenital suçiçeği bildirilmemiş olmasına karşın, aşı canlı bir virüs aşısı olduğu için gebelerde yapılmamalıdır. Ancak aşı virüsünün bulaştırıcılığı çok nadir olduğu, erişkinlerin çoğu da suçiçeğine karşı bağışık olduğu için ve çocuğun aşılanması çocuğun temasta olduğu diğer kişilerin suçiçeği ile temas olasılığını düşüreceği için evde gebe bulunması evdeki çocuklara aşı yapılmasına engel bir durum değildir. Ayrıca aşı virüsünün süt ile atıldığına ve emzirme yoluyla hastalık bulaştığına dair bilimsel bir kanıt olmaması nedeniyle emziren anne duyarlı ise ve aşılanması gerekiyorsa aşılanmasında bir engel yoktur.

3.6.7. Temas Sonrası Suçiçeğinden Korunmada Aşı

Suçiçeği ile temas sonrasında, 12 ay ve üzerindeki kişilere ideal olarak temastan sonraki ilk 72 saat içerisinde (bu süre 120 saate kadar uzayabilir) aşı yapılması hastalığı önler veya hastalığın daha az şiddette geçirilmesini sağlar.

3.6.8. Varisella Zoster İmmünglobulini (VZIG)

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

3.7. HERPES ZOSTER (ZONA) AŞISI

3.7.1. İçeriği

Canlı zoster aşısı suçiçeği aşılarında kullanılan suş ile aynı olan canlı, atenüe Varicella Zoster Virüsü'nün (VZV) Oka/Merck suşunun liyofilize bir preparasyonudur. Oka suşu, insan embriyonik akciğer hücreleri, embriyonik kobay hücreleri ve insan diploid hücrelerinin (WI-38) kültürlerinde ardışık çoğaltma yoluyla zayıflatılmıştır. Canlı zoster aşısı, üst kolun deltoid bölgesine subkutan olarak tek doz 0.65 mL olarak uygulanmalıdır; aşı için bir rapel doz ruhsatı yoktur. Canlı zoster aşısı intramüsküler olarak enjekte edilmemelidir.

Rekombinant teknoloji ile geliştirilmiş yeni zona aşıları henüz ülkemizde bulunmama ile birlikte kullanıma girmiştir. Subünit adjuvanlı bir aşı olan rekombinant zoster aşısı; intramüsküler olarak iki doz (her biri 0.5 mL olan) şeklinde uygulanır.

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, diyabetes mellitus, romatoid artrit, KOAH) ve huzurevinde kalanlar zona açısından artmış riske sahip olacaklarından aşılama uygundur. Zoster aşısı, akut zoster tedavisinde, akut zosterli kişilerin postherpetik nevralsi (PHN) geliştirmesini önlemek veya devam eden PHN'yi tedavi etmek için endike değildir. Zoster aşısı uygulanmadan önce hastalara suçiçeği geçmişi hakkında soru sorulmasına veya suçiçeği bağışıklığını belirlemek için serolojik testlerin yapılmasına gerek yoktur.

Canlı zona aşısı tek doz olarak deltoid bölgeye subkutan olarak uygulanır. Rekombinant aşı ise 2-6 ay aralıklarla intramüsküler olarak iki doz yapılır (Aşı aralığı dört haftadan az olmamalıdır).

3.7.3. Diğer Aşılarla Birlikte Uygulama

Herpes zoster aşısı gibi rekombinant ve adjuvanlı aşılar, COVID-19 aşısı da dahil olmak üzere diğer yetişkin aşılarla birlikte farklı anatomik bölgelerde uygulanabilir.

3.7.4. Endikasyonları ve Etkinliği

İki doz herpes zoster aşı uygulaması zona hastalığını ve en yaygın komplikasyonu olan PHN gelişimine karşı güçlü koruma sağlar. Elli yaş üzerindeki bireylere aşılama önerilir.

3.7.5. Kontrendikasyonları

Aşının herhangi bir komponentine karşı alerji varlığı ve bir önceki dozda alerjik ve anafilaktik reaksiyon görülmesi zona aşısı için kontraendikasyondur. Kemik iliği ya da lenfatik sistemin etkilendiği lösemi, lenfoma ve diğer malignitelerde görülen immün yetmezlik durumu, iki haftadan uzun süre immünesupresif dozda kortikosteroid kullanımı, primer ya da kazanılmış immün yetmezlik durumu ve gebelikte canlı zona aşısı kontraendikedir.

3.7.6. 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. Centers of Disease Control and Prevention. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/shingles.html>
2. Syed YY. Recombinant zoster vaccine (Shingrix®): A review in herpes zoster. *Drugs Aging* 2018;35(12):1031-40. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0603-x>
3. Ozaki T, Asano Y. Development of varicella vaccine in Japan and future prospects. *Vaccine* 2016;34:29:3427-33. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.04.059>
4. Özdemir H, Çiftçi E. Suçiçeği Aşısı. eds. Badur S, Bakır M. Aşı Kitabı 1. baskı İstanbul, Akademi, 2012:547-54.
5. Centers of Disease Control and Prevention. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/varicella/hcp-dosage-admin.htm>
6. Centers of Disease Control and Prevention. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5604a1.htm>
7. Mercks Vaccines. Erişim adresi: <https://www.merckvaccines.com/varivax/>
8. Mercks Vaccines. Erişim adresi: https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/p/proquad/proquad_pi_4171.pdf
9. Centers of Disease Control and Prevention. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf>
10. Anderson TC, Masters NB, Guo A, et al. Use of recombinant zoster vaccine in immunocompromised adults aged ≥ 19 Years: Recommendations of the advisory committee on immunization practices-United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:80-4. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7103a2>

3.8. KIZAMIK, KIZAMIKÇIK, KABAKULAK AŞILARI

3.8.1. İçeriği

Attenüe canlı aşılardır. Kızamık ve kabakulak aşıları civiv 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

Genel olarak, 1957 yılından önce doğan yetişkinlerin kızamık ve kabakulak bağışıklığı olduğu varsayılabilir. Ancak kızamıkçık için bağışıklık olup olmadığı kesin değildir.

Doğurganlık çağındaki tüm kadınlar kızamıkçık bağışıklığı açısından taranmalı ve bağışık değilse aşılanmalıdır.

Kızamık veya kızamıkçık aşısı olduğuna veya hastalık geçirdiğine dair kayıt bilgisi olmayan veya serolojik olarak antikorları negatif olan yetişkinlere en az bir doz subkütan yoldan KKK aşısı yapılmalıdır.

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

- Yakın zamanda kızamık, kızamıkçık veya kabakulağa maruz kalma ya da salgın durumu,
- Bir sağlık kuruluşunda ya da bakımevinde çalışma,
- Yükseköğrenim kurumlarında eğitim görme,
- Şiddetli immün yetmezliği (CD4 T-lenfosit yüzdesi <%15 veya sayısı <200 hücre/ μ L) olmayan HIV ile enfekte bireyler,
- Hematopoyetik kök hücre naklinden (HKHN) 24 ay sonra immünsupresif tedavi almayan ve aktif graft-versus-host hastalığı olmayan HKHN hastaları,
- Temas riskinin yüksek olduğu uluslararası seyahat planlama.

3.8.3. Kontrendikasyonları

Gebeler veya aşı yapıldıktan sonra dört hafta içerisinde gebelik planlayanlar aşılanmamalı, öte yandan gebelik öncesinde KKK aşılarının tamamlanmış olmasına özen gösterilmelidir. Gebelik sırasında aşı olanlarda ya da aşı yapıldıktan sonra belirtilen süreden önce gebe kalanlarda aşıya bağlı fetal anomali gösterilemediğinden gebeliğin sonlandırılması önerilmemektedir. Emzirme aşısı için kontrendike değildir. Kızamıkçığa karşı bağışıklığı olmayan gebeler doğumdan hemen sonra KKK ile aşılanmalıdır.

Ağır immün yetmezliği olan kişilerde (kanser hastaları, organ nakli yapılanlar, uzun süre kortikosteroid kullananlar, kemoterapi veya radyoterapi alanlar, ağır immün yetmezliği olan HIV pozitif hastalar vb.) kızamık, kızamıkçık, kabakulak aşıları kontrendikedir.

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

Aşı ve immünglobulinler aynı anda verilmemelidir. Aşı immünglobulinden en az iki hafta önce veya en az üç ay sonra uygulanmalıdır. Bir doz KKK aşısından sonra altı 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, alerjik reaksiyonlar, trombositopeni, kızamıkçık aşısına bağlı daha çok kadınlarda artralji ve geçici artrit gibi yan etkiler görülebilir. Ateş, yan etkiler içerisinde en sık görüleni olup diğerleri nadirdir. Aşıya bağlı febril konvülsiyon riski 1/3.000'dir. İlk doz KKK aşısından sonra anafilaksi görülme hızı 1/100.000, menenjit ve ensefalit görülme 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, diyabetes 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 yaştan üzerindeki temaslı olgularda immünglobulin yerine KKK aşısı tercih edilmektedir. Ancak ev içi yakın temaslarda, bu süre içerisinde genellikle tanı konulmadığından, immünglobulin kullanılması gerekmektedir. Kontrendike olduğu için immünsüpresif kişiler ve gebelerde temas sonrası profilakside kızamık aşısı kullanılmamalı, immünglobulin yapılmalıdır.

Standart immünglobulin temas sonrası ilk altı 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 profilakside KKK aşısı etkili olmaz. Kızamıkçık ile teması olan gebelerde immünglobulin hastalığın hafif geçmesini sağlar ancak viremi ve fetal enfeksiyonu, dolayısıyla konjenital rubellayı engellemez.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi, 2011. Erişim tarihi: 17 Kasım 2021. Erişim adresi: <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/1117,gbpgejelge2008pdf.pdf?0>
2. Adult Immunization Schedule by Vaccine and Age Group | CDC. 2022 Erişim tarihi: 19 Şubat 2022. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>
3. Kroger A, Bahta L, Hunter P. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2014 Erişim tarihi: 19 Şubat 2022. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>
4. MMR (measles, mumps and rubella) vaccine. nhs.uk. 2019 Erişim tarihi: 19 Şubat 2022. Erişim adresi: <https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/mmr-vaccine/>
5. Aşılama Takviminde Değişiklik Yapıldı. Erişim tarihi: 19 Şubat 2022. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/haberler/asilama-takviminde-degisiklik-yapildi.html>

3.9. MENİNGOKOK AŞISI

3.9.1. Giriş

Neisseria meningitidis yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili olan invaziv meningokokal hastalığın etkenidir. Bu hastalık tablosu sıklıkla çocukluk döneminde ortaya çıkabilmekle beraber her yaş grubunda görülebilir. Akut pürülan menenjit, meningokoksemi, pnömoni, artrit gibi birçok klinik tabloya neden olabilir. En önemli özelliği büyük salgınlar üretme potansiyeline sahip olmasıdır. Dünya genelinde yılda yaklaşık 1.2 milyon meningokokal hastalık meydana gelmektedir. Bunların %10'a yakını ölüm, %10-20'ye yakını da ciddi sakatlıklarla (uzuv amputasyonu, mental gerilik, ciltte nekroz, duyma kaybı vb.) sonuçlanmaktadır. *Neisseria meningitidis* ülkemizde 2015-2018 yılları arasında 18 yaş altı bakteriyel menenjit etkenleri arasında %71 ile ilk sırada yer almaktadır.

N. meningitidis, invaziv hastalık yapmadan insan nazofarenksinde kolonize olarak kalabilmekte ve solunum sekresyonlarının yakın temasıyla insandan insana geçebilmektedir. Meningokok taşıyıcılık oranları ve serogrup dağılımlarının bilinmesiyle invaziv hastalık epidemiyolojisi hakkındaki bilgiler de artmaktadır.

Aseptomatik taşıyıcılık sağlıklı bireylerin %8-25'inde görülür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 18 yaş altı bireylerde taşıyıcılık oranları yaş gruplarına göre %6.9-%9.3 arasında değişmekte olup baskın serogrup %25 ile serogrup X olmuştur.

Meningokok, kapsül polisakkaritine göre 13 farklı serogruba ayrılmaktadır. En fazla invaziv meningokokal hastalığa neden olan altı serogrup A, B, C, W135, X ve Y'dir. Sporadik vakaların görüldüğü ülkemizde sörveyans verilerine göre 2010-2017 yılları arasında menenjit etkeni meningokokların %47.2'sini serogrup W, %21'ini serogrup B oluşturmaktadır. Ancak 2013 yılından itibaren serogrup W azalarak 2017-2018'de %7.5'e inerken serogrup B baskın (%54.7) hale gelmiştir.

Bakterisidal antikorlar ve kompleman yolları vücudun invaziv meningokokal hastalığa karşı savunmasında temel rol oynarlar. Bu yüzden, konjenital veya kazanılmış immünoglobulin veya kompleman eksiklikleri olan kişiler, anatomik veya fonksiyonel aspleni olan kişiler ve HIV'li kişiler invaziv meningokok hastalığı için yüksek risk altındadır. Ayrıca, askere alınanlar veya yurtlarda kalan üniversite öğrencileri, erkeklerle seks yapan erkekler (ESE), meningokok izolatlarıyla düzenli olarak çalışan mikrobiyologlar, kompleman inhibitörü eculizumab alan bireyler ve Sahra altı Afrika'daki menenjit kuşağına veya Suudi Arabistan'a hac veya umre ziyareti için seyahat edenler de yüksek risk altında yer alır (Tablo 6).

3.9.2. İçeriği

İnvaziv hastalığa sık neden olan serogrupların bir ya da birden çoğunu hedef alan polisakkarit, konjuge ve protein bazlı farklı aşı seçenekleri mevcuttur.

3.9.2.1. Polisakkarit aşılar: Kapsüller polisakkaritler, tarihsel süreç boyunca gruba özgü meningokok aşısı geliştirmede temel hedef olmuştur. Geçmişte birçok polisakkarit aşı kullanılmakla birlikte (monovalan, A/C, A/CW, A/CW/Y gibi) çoğu günümüzde artık kullanılmamaktadır.

3.9.2.2. Konjuge aşılar: Konjuge meningokok aşıları hafıza yanıtı oluşturabildiklerinden polisakkaritlere göre daha uzun süreli ve yüksek bağışık yanıt sağlamaktadır.

Tablo 6. İnvaziv meningokokal hastalık riski artmış kişiler

- Anatomik veya fonksiyonel aspleni olanlar,
- Kalıcı kompleman bileşeni eksiklikleri olanlar,
- Kompleman inhibitörü (ekulizumab, ravulizumab gibi) kullananlar,
- HIV enfeksiyonu olanlar,
- *Neisseria meningitidis* izolatlarına rutin olarak maruz kalan mikrobiyologlar,
- Meningokokal hastalık salgını nedeniyle yüksek risk altında olduğu belirlenenler,
- Meningokok hastalığının hiperendemik veya epidemik olduğu bölgelere seyahat eden veya buralarda yaşayanlar,
- Yurtlarda kalan aşısız veya eksik aşıli birinci sınıf üniversite öğrencileri,
- Askerlik görevini yapan acemiler.

Ayrıca nazofarengeal taşıyıcılık üzerine de etkisi olduğu için toplumsal bağışıklığa da etki etmektedir.

Konjuge aşı ilk olarak serogrup C için tek valanlı olarak üretilmiştir. Daha sonra serogrup A, C, W ve Y ile tetravalan konjuge aşılar geliştirilmiştir ve halen kullanılmaktadır.

MenACWY-D difteri toksoidine kovalent bağlı dört meningokok kapsül polisakaritinden oluşmaktadır. Dokuz-23 ay arası bebeklerde en az üç ay aralıkla iki doz uygulanacak şekilde ruhsat almıştır.

MenACWY-TT aşısı taşıyıcı protein olarak tetanoz toksoidinin kullanıldığı tetravalan aşıdır. Tek doz olarak 12. aydan itibaren bebeklerde, çocuk ve yetişkinlerde kullanılmaktadır. Bütün yaş gruplarında tek doz aşı sonrası immün yanıtının 7-42 aya kadar devam edebildiği gösterilmiştir. Ayrıca daha önce polisakkarit aşı ile aşılanmış bireylere tek doz yapılarak etkinliği incelenmiş ve rapel doz olarak uygulanabileceği belirtilmiştir.

MenACWY-CRM aşısında, taşıyıcı olarak *Corynebacterium diphtheria*'dan üretilen CRM₁₉₇ proteini kullanılmıştır. 2010 yılında 11-55 yaş bireyler için FDA tarafından onaylanmıştır. Küçük çocuklarda yapılan çalışmalar sonucu da erken ve geç süt çocukluğu dönemleri için 2013 yılında onay almıştır.

3.9.2.3. Serogrup B'ye yönelik protein bazlı aşilar: Serogrup A, C, W ve Y meningokokların kapsül polisakkaritleri immünojenik yapıda iken serogrup B'nin kapsül polisakkariti polisialik asit polimeri yapısındadır. Bu yapı fetal nöral dokudaki yapılarla benzerlik gösterdiğinden immün tolarens durumu ortaya çıkmakta ve zayıf immünojen etki görülmektedir. Bu nedenle aşı geliştirme stratejileri kapsüler olmayan antijenlere odaklanmıştır.

Porin A, bir dış membran proteini olup bu alanda aşı çalışmalarının ilk hedefi olmuştur. İnvaziv MC58 dış membran vezikülü, porinA ve immünojenik antijenlerin rekombine edilmesi; adjuvan olarak da alüminyumun eklenmesiyle dört komponentli serogrup B aşısı MenB-4C üretilmiştir. Aynı teknoloji kullanılarak üretilen bir diğer serogrup B aşısı da MenB-FHbp'dir. Bu aşıda ilave olarak hemofilüs antijenleri bulunmaktadır. İntramüsküler olarak uygulanmaktadır ve iki aydan büyük bebekler, çocuklar ve erişkinlerde uygulanabilmektedir.

3.9.3. Endikasyonları ve Uygulama Şekli

MenACWY ve MenB için aşılama şemaları ve endikasyonları aşağıda belirtildiği şekilde önerilmektedir (Tablo 7).

Dört valanlı konjuge aşı (MenACWY);

- Anatomik veya fonksiyonel aspleni (orak hücre hastalığı dahil), HIV enfeksiyonu, kalıcı kompleman bileşen eksikliği, kompleman inhibitörü (örneğin; ekulizumab ve ravulizumab kullanımı) olan hastalarda sekiz hafta arayla iki doz ve risk devam ediyorsa her beş yılda bir rapel,
- Hiperendemik veya epidemik meningokokal hastalığı olan ülkelere seyahat edecekler veya *Neisseria meningitidis*'e rutin olarak maruz kalan mikrobiyologlar için bir doz ve risk devam ediyorsa her beş yılda bir rapel,
- Yurtta kalan birinci sınıf üniversite öğrencileri (16 yaşında veya daha büyük yaşta daha önce aşılanmamışlarsa) veya askerler için bir doz olarak önerilmektedir.

B serotipini içeren protein bazlı aşılarda (MenB);

- Anatomik veya fonksiyonel aspleni (orak hücre hastalığı dahil), HIV enfeksiyonu, kalıcı kompleman bileşen eksikliği, kompleman inhibitörü (örneğin; eku-

Tablo 7. Meningokok aşısı önerileri

Endikasyonlar	MenACWY aşısı	MenB aşısı
<ul style="list-style-type: none"> • Anatomik veya fonksiyonel aspleni olanlar • Kalıcı kompleman bileşeni eksiklikleri olanlar • Kompleman inhibitörü (ekulizumab, ravulizumab vb.) kullananlar • HIV enfeksiyonu olanlar 	<p>İki doz (en az sekiz hafta arayla)</p> <p>Risk devam ettiği sürece; her beş yılda bir rapel</p>	<p>MenB-4C için iki doz (en az bir ay arayla)</p> <p>veya</p> <p>MenB-FHbp için üç doz (0, 1-2, 6. ay şeklinde)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Neisseria meningitidis</i> izolatlarına rutin olarak maruz kalan mikrobiyologlar veya laboratuvar çalışanları • Meningokok hastalığının hiperendemik veya epidemik olduğu bölgelere seyahat eden veya buralarda yaşayanlar 	<p>Bir doz</p> <p>Risk devam ettiği sürece; her beş yılda bir rapel</p>	<p>Bir yıl sonra rapel</p> <p>Risk devam ettiği sürece; her 2-3 yılda rapellerin tekrarı</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Yurtlarda kalan aşısız veya eksik aşıli birinci sınıf üniversite öğrencileri • Askerlik görevini yapan acemiler 	<p>Bir doz</p>	<p>Öneri yok</p>

lizumab ve ravulizumab) kullanımı olan hastalar, meningokok izolatlarına rutin ve direk maruz kalan mikrobiyolog gibi laboratuvar çalışanları ve yüksek endemik bölgeye seyahat edenler için MenB-4C aşısı en az dört hafta ara ile iki doz, MenB-FHbp 0,1-2, 6. aylarda olmak üzere üç doz şeklinde önerilmektedir. Bir yıl sonra rapel doz önerilirken risk devam ederse iki-üç yılda bir rapel gereklidir.

- Herhangi bir risk faktörü olmayan 16-23 yaş grubunda bir ay ara ile iki doz MenB-4C aşısı (tercihen 16-18 yaş) ya da altı ay arayla iki doz MenB-FHbp önerilmektedir. MenB-FHbp'nin iki dozu altı aydan daha az aralıkla yapılırsa son aşından dört ay sonra üçüncü bir doz gereklidir.

MenB-FHbp ve MenB-4C birbirinin yerine kullanılmaz, başlanan aşı ile devam edilmelidir.

3.9.4. Kontrendikasyonları

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

3.9.5. Yan Etkileri

Konjuge aşılarla sistemik yan etki nadiren bildirilmektedir. En sık istenmeyen etkiler enjeksiyon bölgesinde ağrı, hassasiyet, kızgınlık, baş ağrısıdır. Ateş görülme sıklığı da polisakkarit aşılarla benzer olduğu bilinmektedir.

KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html#note-mening>
2. Serra LC, York LJ, Balmer P, et al. Meningococcal Group A, C, W, and Y Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine: A Review of Clinical Data in Adolescents. *J Adolesc Health* 2018;63(3):269-79. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2018.05.012>
3. Keshavan P, Pellegrini M, Vadivelu-Pechai K, et al. An update of clinical experience with the quadrivalent meningococcal ACWY-CRM conjugate vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2018;17(10):865-80. <https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1521280>
4. Immunization Action Coalition. Healthcare Personnel Vaccination Recommendations. Erişim tarihi: 24 Eylül 2022. Erişim adresi: www.immunize.org/catg.d/p2017.pdf
5. CDC Meningococcal Disease Causes and How It Spreads. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/meningococcal/about/causes-transmission.html>
6. Balmer P, Burman C, Serra L, et al. Impact of meningococcal vaccination on carriage and disease transmission: A review of the literature. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14(5):1118-30. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1454570>
7. Ceyhan M, Ozsurekci Y, Tanır Basaranoglu S, et al. Multicenter hospital-based prospective surveillance study of bacterial agents causing meningitis and seroprevalence of different serogroups of neisseria meningitidis, haemophilus influenzae type b, and Streptococcus pneumoniae during 2015 to 2018 in Turkey. *mSphere* 2020;5(2):e00060-20. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00060-20>
8. Kızıl MC, Kılıç Ö, Ceyhan M, et al. Nasopharyngeal meningococcal carriage among children and adolescents in Turkey in 2018: An unexpected high serogroup x carriage. *Children (Basel)* 2021;8(10):871. <https://doi.org/10.3390/children8100871>

3.10. HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS (HPV) AŞISI

3.10.1. Giriş

İnsanların %85'i hayatlarının bir döneminde HPV ile enfekte olmaktadır. HPV insanda genital siğil, prekanseröz genital lezyonlar, servikal, vaginal, vulvar, anal kanserler, baş boyun kanserleri ve rekürren respiratuvar papillomatozise, penil kanserler ve serviks kanserine yol açmaktadır (Şekil 3). Her yıl dünya çapında erkek ve kadınlarda yeni tanı HPV ile ilişkili yaklaşık 690 bin kanser olgusu görülmektedir. HPV enfeksiyonunun dünya çapındaki tüm yeni kanser vakalarının %4.5'inden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir.

HPV'nin 200'den fazla serotipi bulunmaktadır. Kanserlere ve siğillere neden olan yüksek riskli serotipler 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 iken düşük riskli serotipler 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89'dur. Tüm serviks kanserlerinin %70,7'sinden tip 16 ve 18 sorumludur. Ülkemizde serviks kanserinden sorumlu olan serotip dağılımı Şekil 4'te görülmektedir.

HPV aşıları HPV'nin neden olduğu genital siğil, prekanseröz genital lezyonlar, anal kanserler, baş boyun kanserleri, penil kanserler 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. Dokuz-14 yaş arası kız çocuklarına yapılan HPV aşılması serviks kanserinin önlenmesinde en maliyet/etkin halk sağlığı korunma önlemidir.

3.10.2. İçeriği

HPV aşıları rekombinasyon tekniği ile elde edilmiş virüs benzeri parçalar içerirler. Piyasaya üç tip HPV aşısı sürülmüştür. Bivalan aşı HPV 16 ve 18'e; kuadriyalan aşı HPV 6,11,16 ve 18'e; dokuz 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. Bununla birlikte lezyon oluşan hastalarda lezyonların gerilemesine ve rekürrenslerin oluşmasına engel olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Dört ve dokuz valanlı aşı hem erkek hem kadınlar için iki valanlı aşı ise sadece kadınlar için önerilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün güncel önerilerine göre HPV aşıları öncelikle 9-14 yaş arası çocuklara uygulanmalıdır. Seksüel aktivite başlamadan HPV aşısı şemasının tamamlanması etkinliği açısından önemlidir. Bununla birlikte HPV aşısı için üst yaş sınırı bulunmamaktadır. HPV ile enfekte olmayan seksüel aktif kişiler aşısından tam yarar görürler. Bununla birlikte seksüel aktivitesi olan kişilerin de aşılanması önerilmektedir. Aşı farklı HPV tiplerine karşı bağışıklık sağlayabileceğinden genital siğilleri, anormal smear testi ya da HPV DNA testi pozitif olan kişilere de aşı uygulanması tavsiye edilmektedir.

HPV aşıları ile tip 16 ve 18 nedeniyle oluşan servikal kanserler %100 engellenmektedir. Bu yüzden özellikle kız çocuklarının ve kadınların aşılanmaları önemlidir.

Dokuz valanlı aşı ile servikal kanserlere yol açan tiplerin %90'ından fazlası kapsamış olmaktadır. Aşı yapılmış olsa da tarama testleri (smear) önerilen zamanlarda yapılmamıştır. Gerçek yaşam verilerinde aşılardan koruyuculuk sürelerinin dört valanlı aşılarla 14. yılda, dokuz valanlı aşılarla onuncu yılında yeterli oranda devam ettiği bildirilmektedir. Önümüzdeki yıllarda bu veriler güncellenecektir.

Aşı uygulaması yaş gruplarına göre değişiklik göstermektedir (Tablo 8).

Dokuz valanlı (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) aşılardan;

- Dokuz-14 yaş arası (14 yaş dahil) bireylerde iki doz aşılama şeması şeklinde uygulanabilir (sıfırncı ve altıncı ayda) (Eğer ikinci doz altıncı aydan daha erken uygulanırsa, üçüncü doz gereklidir).
- On beş yaş ve üzeri bireylerde sıfırncı, ikinci, altıncı ayda olarak üç doz aşılama şeması şeklinde uygulanmalıdır (ikinci doz birinci dozdan en erken bir ay sonra, üçüncü doz ise ikinciden en az üç ay sonra uygulanabilir). Tüm dozlar bir yıl içinde tamamlanmalıdır.

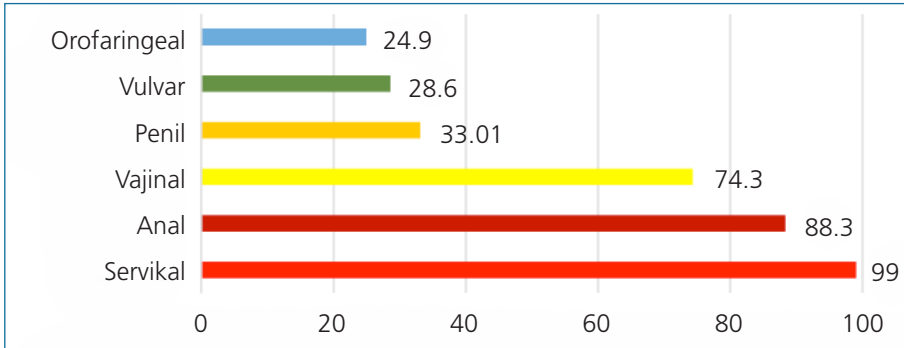
Dört valanlı (6,11,16,18) aşılardan;

- Dokuz-13 yaş arası (13 yaş dahil) bireylerde iki doz aşılama şeması şeklinde uygulanabilir (sıfırncı ve altıncı ayda) (Eğer ikinci doz altıncı aydan daha erken uygulanırsa, üçüncü doz her zaman uygulanmalıdır).
- On dört yaş ve üzeri bireylerde üç doz aşılama şeması şeklinde uygulanmalıdır (sıfırncı, ikinci, altıncı ayda). İkinci doz birinci dozdan en az bir ay sonra, üçüncü doz ise ikinci dozdan en az üç ay sonra uygulanabilir. Tüm dozlar bir yıl içinde uygulanmalıdır.

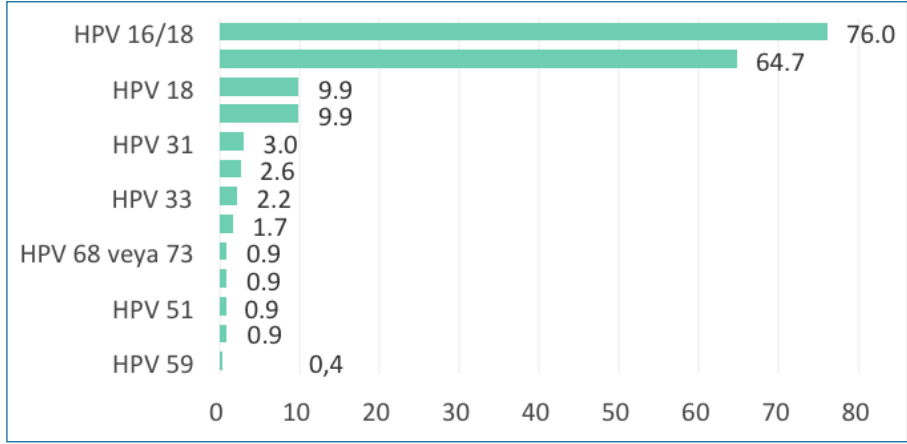
Farklı valanlı aşılardan birbirlerinin yerine kullanılamazlar. Tek doz uygulaması hakkında yeterli veri yoktur ve önerilmemektedir.

Daha önce dört valanlı aşı yaptıranlar;

- İki ya da tüm dozlarını yaptırmışlarsa son dozdan en erken dört ay sonra,
- Bir ya da iki doz aşı yaptırmışlarsa en erken iki ay sonra dokuz valanlı aşı şemasına başlayabilirler.



Şekil 3. HPV ilişkili kanserler ve HPV'nin bu kanserlere neden olma oranları.



Şekil 4. Ülkemizde serviks kanserinde görülen HPV tipleri.

Tablo 8. HPV aşı önerileri

Yaş grupları	Dokuz valanlı aşı	Veya	Dört valanlı aşı
9-13 yaş	İki doz (altı ay arayla) Eğer altı aydan daha erken uygulanırsa üçüncü doz gereklidir.	Veya	İki doz (altı ay arayla) Eğer altı aydan daha erken uygulanırsa üçüncü doz gereklidir.
14 yaş			Üç doz (sıfıncı, ikinci, altıncı ay) Tüm dozlar bir yıl içinde tamamlanmalıdır.
15 yaş ve üzeri	Üç doz (sıfıncı, ikinci, altıncı ay) Tüm dozlar bir yıl içinde tamamlanmalıdır.		

3.10.4. Kontrendikasyonları

Aşı içeriğine karşı alerjik 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 aşılanma önerilmemektedir. Aşıya başladıktan 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 enjeksiyon 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;63(2):159-68. <https://doi.org/10.1159/000497617>
2. Gupta G, Glueck R, Patel PR. HPV vaccines: Global perspectives. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13(6):1-4. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1289301>
3. Centers for Disease Control and Prevention. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv>
4. Centers for Disease Control and Prevention. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/hpv/parents/vaccine/six-reasons.html>
5. National Foundation for Infectious Diseases. Erişim adresi: <https://www.nfid.org/infectious-diseases/facts-about-human-papillomavirus-hpv-for-adults/>
6. de Sanjosé S, Serrano B, Tous S, et al. Burden of human papillomavirus (HPV)-related cancers attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. *JNCI Cancer Spectr* 2019;2(4):pky045. <https://doi.org/10.1093/jncics/pky045>

3.11. HAEMOPHILUS INFLUENZA TIP B (HİB) AŞISI

3.11.1.Giriş

Haemophilus influenzae gelişmekte olan ülkelerde bebek ve çocuklarda morbidite ve mortaliteye yol açan menenjit, pnömoni ve diğer invaziv enfeksiyonların (ampiyem, artrit, perikardit, epiglottit, osteomyelit, bakteriyemi) en yaygın nedenlerinden birisidir. Tiplendirilebilen altı farklı kapsüllü türüne ilaveten tiplendirilemeyen türleri de bulunur. Tiplendirilebilen türleri içinde virülansı en yüksek olan suş *Haemophilus influenzae* tip b (Hib)'dir. Yetişkin insanlarda Hib hastalığı insidansı her 100.000 olguda 0.85'tir. Bu hastaların çoğunu kronik akciğer hastalığı ve immün sistemi baskılanmış hastalar oluşturmaktadır. Çocukluk çağı aşılanma programlarında Hib aşısının yer almasıyla birlikte invaziv hastalık insidansı ve mortalite hızları düşmüştür. Hib'in neden olduğu hastalıklar en sık beş yaş altı çocuklarda görülmekle birlikte bağışıklık sistemini zayıflatan durumların varlığında yetişkinlerde de invaziv Hib enfeksiyonlarının riski artmaktadır. Çocuklarda %3-6 olan fatalite oranı 65 yaş ve üzeri yaşlılarda daha yüksek görülmektedir. Ayrıca, Hib kaynaklı menenjit geçirecek sağ kalanların yaklaşık %20'si kalıcı işitme kaybı veya farklı nörolojik sekeller yaşamaktadır.

Hib kapsüller polisakkarid polyribitol riboz fosfatı (PRP) hedef alan konjuge aşılardan bulunmaktadır. Ülkemizde 2008 yılından itibaren Ulusal Çocukluk Dönemi Aşılanma Takvimi'ne eklenmiştir. Beşli karma aşı içerisinde (DaBT-İPA-Hib) yer almaktadır ve ikinci, dördüncü, altıncı ve 18. ayda olmak üzere dört doz şeklinde uygulanmaktadır.

3.11.2. Endikasyonları

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

- Fonksiyonel ya da anatomik aspleni
- Kök hücre transplantasyonu

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 dört hafta arayla üç doz aşı uygulanmalıdır.

3.11.3. Kontrendikasyonları

Aşının herhangi bir komponentine karşı alerji varlığı, bir önceki dozda alerjik ve anafilaktik reaksiyon durumunda aşı kontrendikedir.

3.11.4. Yan Etkiler

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

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Aşı Portalı. *Haemophilus influenzae Tip b (Hib) Hastalığı*. Erişim adresi: <https://asi.saglik.gov.tr/liste/5-haemophilus-influenzae-tip-b-hib-hastaligi-nedir.html>. Erişim tarihi: 19.02.2022.
2. WHO. *Haemophilus influenzae type b (Hib)*. Erişim adresi: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/hib>. Erişim tarihi: 19.02.2022.
3. Shenoy PA, Chawla K, Vishwanath S, et al. *Microbiological characterization of haemophilus influenzae isolated from patients with lower respiratory tract infections in a tertiary care hospital, South India*. *J Clin Diagn Res* 2016;10(5):DC31-4. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/18612.7892>

3.12. KUDUZ AŞISI

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 ortalama üç, maksimum sekiz 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 aşılarda diploid hücreleri, Vero hücreleri, civciv embriyo hücreleri ya da embriyolu ördek yumurtalarında çoğaltılan ve ardından konsantrasyon, pürifikasyon, inaktivasyon süreçlerinden geçen ve liyofilize hale getirilen kuduz virüsünü içerirler. Kuduz aşılı 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:

Kategori 4: Kuduzla yakalanma olasılığı olan yabani 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.

Dört dozluk aşı takvimi: Sıfırncı, üçüncü, yedinci günlerde birer doz ve 14 ile 28. günler arasında dördüncü doz olmak üzere toplam dört doz aşı uygulanır.

2.1.1 Aşı Takvimi: Sıfırncı gün iki doz, yedinci ve 21. günlerde birer doz olmak üzere toplam dört doz aşı uygulanır. Sıfırncı gündeki 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 iki yaş ve üzeri çocuklarda deltoid kas içine, iki yaşından küçük çocuklarda uyluğun anterolateraline uygulanmalıdır. Yeterli immün yanıt elde edilemeyeceği için kesinlikle gluteal bölgeye uygulanmamalıdır.

Sağlıklı bireylerde önerilen aşı takvimi Tablo 5'te gösterilmektedir.

Aynı ekstremiteye birden fazla aşı uygulanması gereken durumlarda, uygulama yerleri arasında en az iki 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 başvurularında, aşılama kalındığı yerden devam edilir ve kalan dozlar arasındaki süreler uyulur. Örneğin; yedinci gündeki doz için 10. gün başvuran hastaya, yedinci 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 aşılama yapılmış ve bunu belgeleyebilen bireylere yeniden riskli hayvan teması olmasa durumunda, sıfırncı ve üçüncü 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.

- 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, yarası 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 sıfırncı ve yedinci 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 altı ayda bir, diğer risk gruplarında ise iki yılda bir antikor düzeyi ölçülmeli ve rapel doz ihtiyacına buna göre karar verilmelidir. Antikor düzeyinin ölçülemeyeceği durumlarda iki yılda bir doz rapel yapılabilir.

3.12.3.2. Temas sonrası profilaksi: Dünya Sağlık Örgütü kuduz profilaksisinde hızlı ve etkin bir yara temizliğini takiben kuduz immünglobulin ile pasif immünizasyon ve hücre kültürü aşılı ile aşılamaı önermektedir. Temas sonrası aşılamaı 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.

Kuduz yakalanma olasılığı olan hayvanların ısırıkları, yeri ne olursa olsun kuduz için risk oluşturur. Açık yara, kesi, mukoz membranların tükürük, 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, besleme ya da sağlam derinin yalanması,

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

Kategori 3: Deriyi zedeleyen ve deri altına 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 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 $<200/\text{mm}^3$ olan HIV (+) hastalarda kategori 2, 3 ve 4 yaralanmalarda, sıfıncı, üçüncü, yedinci günlerde birer doz ve 14-28. günler arasında bir doz olmak üzere toplam dört doz aşı ve immünglobulin uygulanmalıdır.

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

3.12.4. Yan Etkiler

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

Aşıya bağlı 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 aşılama devam edilmesi önerilir.

3.12.5. Temas Sonrası Profilaksidede 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 ısırk bölgesinde kalabileceği 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. Isırık 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 ısırıkları, kemik ve eklem penetrasyonu olasılığı olan ısırıklar, protez eklemeye yakın yaralar, genital bölge yaralanmaları, özellikle kedilerle olan derin delinme yaraları, kapatma gerektiren yaralar ile immün yetmezliği olan kişilerde ve tüm insan ısırıklarında antibiyotik profilaksisi verilmelidir. Diğer 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. Aşı sonrası aktif immün yanıt gelişimine dek geçen bu sürede bağışıklığın 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 kullanılacak olan biyolojik ürünler, hiperimmünize donörlerin plazmasından elde edilen insan immünglobulin 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 (1/150.000). 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 uygulanmadığı durumlarda, ilk doz aşından sonra yedi gün içinde yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Kuduz Profilaksi Rehberi. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depol/birimler/zoontik-vektorel-hastaliklar-db/zoontik-hastaliklar/2-Kuduz/6-Rehbler/kuduz_profilaksi_rehberi-20.03.2019.pdf
2. WHO Expert Consultation on Rabies, WHO Technical Report Series 982, 2013. Erişim adresi: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85346/1/9789240690943_eng.pdf
3. Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, et al. Human Rabies Prevention-United States, 2008 Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:RR-3:1-28.
4. McKay N, Wallis L. Rabies: A review of UK management. *Emerg Med J* 2005;22(5):316-21. <https://doi.org/10.1136/emj.2003.013805>
5. Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, et al. Use of a reduced (4 dose) vaccine schedule for post-exposure prophylaxis to prevent human rabies. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(RR-2):1-9.

3.13. POLİO AŞISI

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 itibarıyla Güneydoğu Asya'nın da poliodan arınmış ilan edilmesiyle dünya nüfusunun %80'i poliodan 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 ikinci, dördüncü, altıncı, 18. aylarda DaBT-İPA-Hib aşılması içerisinde dört doz İPA ve ilköğretim birinci sınıfta rapel doz İPA uygulanır. OPA ise altıncı 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 paralitik 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, üçüncü İPA dozu ile beraber OPA uygulanmaktadır.

Tablo 9. 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 yapılır. ¹
	B. Temas eden evcil hayvanın son bir yılda kuduz aşısı yapılmamış ya da bilinmiyor.	Hayvan sağlıklı ve gözlenebiliyor.	Hayvanın 10 gün gözlemi yapılır. ¹
		Hayvan gözlenemiyor.	Aşılamaya hemen başlanır. Sıfırncı, üçüncü, yedinci günlerde birer doz ve 14-28. günler arasında bir doz daha, toplam dört 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 yapılır. ²
	B. Temas eden evcil hayvanın son bir yılda kuduz aşısı yapılmamış ya da bilinmiyor.	Hayvan sağlıklı ve gözlenebiliyor.	Hayvanın 10 gün gözlemi yapılır. ³ Aşılamaya hemen başlanır. ³ Sıfırncı, üçüncü, yedinci günlerde birer doz ve 14-28. günler arasında bir doz daha, toplam dört doz aşı uygulanır. İmmünglobülin. ⁴
		Hayvan gözlenemiyor.	Aşılamaya hemen başlanır. Sıfırncı, üçüncü, yedinci günlerde birer doz ve 14-28. günler arasında bir doz daha, toplam dört doz aşı ve ilk doz aşı ile birlikte immünglobulin uygulanır. ⁵
4			Aşılamaya hemen başlanır. Sıfırncı, üçüncü, yedinci günlerde birer doz ve 14-28. günler arasında bir doz daha, toplam dört doz aşı ve ilk doz aşı ile birlikte immünglobulin uygulanır. ⁵

¹Hayvanın hastalık belirtisi göstermesi, kaçması, kaybolması, herhangi bir nedenle ölümü halinde dört doz aşı ile immünglobulin başlanır.

²Kedi ve köpekler için 10 günlük gözlem sonunda hayvan sağlıklı ise aşılamaya durdurulur.

³Hayvanın hastalık belirtisi göstermesi, kaçması, kaybolması, herhangi bir nedenle ölümü halinde ilk doz aşıdan sonra yedi gün içinde immünglobulin uygulanır. Yedi günlük süre aşılmışsa, aşı dört doz olarak uygulanır.

⁴İmmünglobülinin hemen bulunamadığı durumlarda ilk doz aşıdan sonra yedi gün içinde yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Erişim adresi: <https://www.who.int/wer/2016/wer9112.pdf?ua=1>
2. Global Polio Eradication Initiative. Erişim adresi: <http://polioeradication.org>
3. Centers for Disease Control and Prevention. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/polio/index.html>

3.14. COVID-19 AŞILARI

3.14.1. Giriş

Pandeminin ilk yılından itibaren farklı yöntemlerle hazırlanan bir dizi aşı (inaktif aşilar, vektör aşiları ve mRNA aşiları) kullanıma girmiş ve bağışıklama çalışmaları küresel boyutta başlamıştır. Aşılamanın uygulanması, küresel sürü bağışıklığına ulaşmak için önemli faktörlerden biri olmasına rağmen koruyucu etkinlik ve güvenlik profili açısından bir aşının diğerine üstünlüğü konusunda henüz bir fikir birliği yoktur.

2022 yılının ilk aylarında 10 milyar dozdan fazla aşının uygulandığı ancak kısa sürede erişilen bu yüksek sayıya rağmen dağıtımdaki eşitsizlik nedeniyle günümüzdeki uygulamanın pandemiyi sonlandırmada yetersiz olacağı kabul edilmektedir. Öte yandan kullanımda olan ve birinci jenerasyon aşilar olarak tanımlanabilecek aşiların yetersiz kaldığı bazı noktalar vardır. Yakın zamanda kullanıma girmesi beklenen geliştirilmekte olan çok sayıda aşı vardır.

COVID-19 Aşiları Hakkında Genel Bilgiler:

COVID-19 aşı geliştirme hızı: COVID-19 aşı geliştirmesi hızlandırılmış olsa da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından acil kullanım listesine alınan her aşı standart prelinik ve klinik gelişim aşamalarından geçirilmiştir.

Aşı etkinliğinin hesaplanması: Yüzde olarak aşı etkinliği, aşı alanlar ile plasebo alanlar arasındaki hastalık insidansındaki azalmadır ve aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$[(\text{aşısızlarda atak oranı} - \text{aşılılarda atak oranı})/\text{aşısızlarda atak oranı}] \times 100$$

Antijenik hedef: COVID-19 aşiları için ana antijenik hedef, yüzey spike proteini-dir. Konakçı hücreler üzerindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanır ve membran füzyonunu indükler. SARS-CoV-2 spike proteininin reseptör bağlama alanına bağlanan antikolar, konak hücreye tutunmayı önleyerek virüsü nötralize eder.

3.14.2. Kullanımda Olan ve Geliştirilmekte Olan COVID-19 Aşiları

Aşilar, farklı teknolojik platformlara göre tam virüs aşiları, alt birim aşiları (subünit aşilar), viral vektör aşiları ve nükleik asit aşiları olarak sınıflandırılabilir (Şekil 5). Günümüzde yedi aşı, küresel ölçekte toplu aşılama için kullanılmak üzere DSÖ'nün acil kullanım onayını almıştır ve 300'den fazla aşı, klinik öncesi veya klinik deneme aşamasındadır.

3.14.2.1. TAM VİRÜS AŞILARI

Tam virüs aşiları, inaktive aşiları ve canlı zayıflatılmış aşiları içerir. Tam virüs aşilarının immünojenik içeriği, patojeni nötralize eden ve ortadan kaldıran hümmoral immünite veya antikor aracılı immünitenin hakim olduğu bir immün yanıtı indükler.

Tam virüs aşiları, özellikle inaktive aşilar, yüksek güvenlik profiline sahiptir ve büyük ölçekte üretilmesi ve taşınması kolaydır. Yüzlerce yıldır kullanılan bilinen bir teknolojidir. Bu nedenle, bir pandemi sırasında genellikle öncelikli bir aşı geliştirme yoludur. İnaktive aşiların dezavantajları, nispeten düşük seviyede indüklenmiş baği-

şıklık oluşturmaması ve her bir bağışıklama için yüksek doz gerekmesidir. Yeterli koruma sağlamak için birden fazla aşı gerekebilir.

İnaktive aşuların temsilcileri:

CoronaVac: Sinovac Life Sciences (Pekin, Çin) tarafından SARS-CoV-2 (CN02 suşu) ile Vero hücrelerinde geliştirilen inaktive edilmiş ve alüminyum hidroksit ile adjuvanlanmış, inaktive edilmiş bir tam virüs aşısıdır. Brezilya'daki faz 3 çalışmasında 14 gün arayla uygulanan iki doz Sinovac aşısının semptomatik enfeksiyonları önlemede %50,4'lük, tedavi gerektiren hafif vakaları önlemede %78'lik ve ciddi vakaları önlemede %100'lük etkinlik gösterdiği belirlenmiştir. Türkiye ve Endonezya'daki faz 3 çalışmalarında sırasıyla %83,5 ve %65,3'lük bir koruyucu etkinlik gösterilmiştir.

Aşılardan COVID-19'a bağlı ölüm görülmezken plasebo grubunda COVID-19 ile ilişkili bir ölüm bildirilmiştir.

TurkoVac (Türkiye): Coronavac'a benzer özelliklere sahiptir. COVID-19 riskini %50 azalttığı açıklanmıştır. İnaktive aşular 2-8°C'de saklanırlar.

3.14.2.2. SUBÜNİT AŞILAR

Subunit aşular, patojenin tamamı yerine sadece seçilmiş antijenik kısımları içerir. Virüs benzeri partikül (VBP) aşular ise gerçek virüs partiküllerini taklit eden viral kapside monte edilmiş proteinleri kullanan bir tür subunit aşıdır. VBP'ler viral kapsidi oluşturan bir veya birden fazla proteinin dizayn edilmiş bir geometrik yerleşimiyle oluşan, doğal virüs partikülünün çok iyi taklit eden 25-100 nm'lik boyuta sahip partiküllerdir.

Virüs boyutunda partiküler antijen ekspresyonu sağlaması açısından **Nanopartikül (NP) aşular** da VBP aşularına benzer; oligomer oluşturan doğal moleküllerden türetilen NP aşularından I53-50, ikozahedral protein iskeletinden "kafes" oluşur ve içinde trimer konfigürasyonunda 120 antijeni kapsar. COVID-19 aşısı olarak kullanıldıklarında bu yapılar güçlü hümmoral yanıt verirler. Mi3, IMX3 13 gibi farklı "kafes" yapılarından da yararlanılmıştır.

Subunit aşular, viral antijenlerin in-vitro rekombinant olarak eksprese edilmesi ve toplanmasıyla üretilir. Hedef antijen genini içeren bir ekspresyon vektörü, hedef proteini büyük miktarda eksprese etmek için tasarlanmış hücreye transfekte edilir, daha sonra protein saflaştırılır ve adjuvanlar eklenerek aşı elde edilir.

Aşı, patojenin canlı bileşenlerini içermediğinden, hastalığa yakalanma riski yoktur ve tam patojenleri içeren aşılardan daha güvenli ve daha stabildir. Ayrıca subunit aşular, köklü bir teknolojiye sahiptir ve bağışıklığı baskılanmış bireyler için uygundur. Dezavantajları arasında, bazı aşulara (mRNA aşular gibi) kıyasla üretiminin nispeten karmaşık olması, adjuvanlar ve booster dozlar gerektirmesi ve hangi antijenik kombinasyonların en iyi sonucu verebileceğini incelemek için zaman gerektirmesi yer alır. Faz 3 aşamasına gelmiş çalışmalarda aşı üretim tekniği olarak en fazla (sayı: 26) subunit aşular kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri, Rusya, Çin, Hindistan ve Küba başta olmak üzere dünyanın birçok ülkesinde geliştirme çalışmaları yürütülmektedir.

Temsilci ürünler:

ZF2001 (Anhui Zhifei Longcom, Çin): Semptomatik enfeksiyonlara karşı koruma %90.

NVX-CoV2373 (Novavax, ABD): Semptomatik enfeksiyonlara karşı koruma %82.

Klinik çalışmalarda subunit aşılarda genel koruması, inaktive aşılarından daha yüksektir. Şu anda 50'den fazla protein alt ünit aşısı geliştirilme aşamasındadır.

3.14.2.3. VİRAL VEKTÖR AŞILARI

Viral vektör aşılarda, antijeni kodlayan genlerin replikasyon yeteneği ortadan kaldırılmış bir virüse eklenmesi yolu ile geliştirilen aşılardır. Viral vektör olarak en çok kullanılan virüsler adenovirüslerdir (Adenovirüs tip-5 AD-5). Yapılan çalışmalarda grip benzeri hastalık yapan adenovirüsler genetik müdahale sonrası SARS-CoV-2 spike protein geni eklenerek insanda bağışıklık oluşturma amaçlanmıştır.

Gamaleya Araştırma Enstitüsü tarafından geliştirilen Sputnik-V, Oxford Üniversitesi-AstraZeneca tarafından geliştirilen Oxford/AstraZeneca (AZA1222) ve CanSino Biologics tarafından geliştirilen ticari adı Convidecia olan AD5-nCOV aşılarda viral vektör (adenovirüs) aşılarıdır. Adenovirüs aşılarının içindeki mikroorganizmalar canlı olmakla birlikte, güçsüzleştirildiklerinden dolayı insanlarda ciddi bir hastalık yapamazlar. Saklama koşulları 2-8°C arasında olduğu için ayrı bir altyapı gerektirmez. Sadece hümmoral bağışıklık kazandıran subunit aşıların aksine, güçlü bir sitotoksik T hücre yanıtını indükleyebilir.

Dezavantajı, birçok insanın, önceden adenovirüslerle karşılaşmış olması nedeni ile bağışıklığa sahip olmasıdır. İnsan adenovirüs serotip 5, yüksek titrelerde kolaylıkla üretilebildiği için sıklıkla kullanılır.

Temsilci ürünler:

Ad26.CO2.S [Janssen (Johnson & Johnson), ABD]: Şiddetli hastalıklara karşı %85 koruma ve ciddi hastalığa karşı %100 koruma sağlar.

AZD1222 (Oxford/AstraZeneca, Birleşik Krallık): Yabani tip virüs ve Alpha mutant suşlarına karşı yaklaşık %81 koruma.

Ad5 -nCoV (CanSino Biologics, Çin): %66 koruma ve ciddi hastalığa karşı %91 koruma.

Gamaleya Sputnik-V (Rusya): %90 etkinlik.

Üç viral vektör aşısı, Ad26.CO2.S (Johnson & Johnson), AZD1222 (Oxford/AstraZeneca) ve Covishield (Oxford/AstraZeneca formülasyonu), WHO tarafından onaylanmıştır. Dünya çapında 30'dan fazla viral vektör aşısının klinik denemeleri halen devam etmektedir.

3.14.2.4. NÜKLEİK ASİT AŞILARI (DNA Bazlı ve RNA Bazlı Aşılar)

Nükleik asit aşılarda, spesifik bir antijen kodlayan DNA ve mRNA sekanslarının hücre içine girerek immün cevap oluşturma sağlama amaçlıdır. mRNA aşılarının temel çar-

ışma prensibi; yapay olarak belirli bir veya birden fazla antijenik immünojeni kodlayabilecek şekilde sentezlenen mRNA'nın lipid nanopartiküller içerisinde konak hücrenin sitoplazmasına iletilmesine dayanır. Daha sonra konak hücrenin ribozomu ile hücreye giren transkriptin translasyonu gerçekleşir. Son olarak oluşan immünojenik proteinler eksprese edilir ve hücre membranında veya dışarı salınarak sunulur. Böylece kişinin kendi hücreleri viral protein üretimini gerçekleştirir ve hücre içine virüs veya virüs partikülü girmeden bağışıklık sağlanmış olur. Nükleik asit aşılarının üretimi, moleküler dizi tasarımı, in-vitro transkripsiyon, genetik moleküllerin saflaştırılması ve taşıyıcı moleküllerle karıştırılmasını gerektirir. mRNA aşılarında, mRNA, RNA'yı koruyan ve hücre içine girişine yardımcı olan koruyucu lipid nanopartiküller ile çevrelenmiştir.

Bu aşuların geleneksel aşulara göre avantajları, tasarım kolaylığı, hızlı üretimi ve düşük üretim maliyetidir. Ayrıca, nükleik asit aşuları hem hücresel hem de humoral immüniteyi indükleyebilir. Bazı mRNA aşuları, mRNA hassas bir yapı olduğu için dağıtımdan önce ultra soğuk depolama gerektirme dezavantajına sahiptir. Biontech için -70°C, Moderna için -20°C gerektiği için soğuk zincir oluşturulmalıdır. Bu da bazı ülkelerin aşuya ulaşımını zorlaştırmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü, iki mRNA aşısını onayladı ve dünya çapında büyük ölçekli aşılama başlattı. Her ikisinin de yüksek etkinliğe sahip olduğu onaylanmıştır.

Şu anda dünyada 30'dan fazla COVID-19 mRNA aşısı klinik öncesi veya klinik denemeler aşamasındadır.

Temsilci ürünler:

mRNA-1273 (Moderna, ABD): Çeşitli varyantların (Delta hariç) neden olduğu orta ila şiddetli semptomlara karşı genel koruma %94-100'dür; aşılama altı ay sonra koruma %93 olarak oldukça yüksek devam etmektedir.

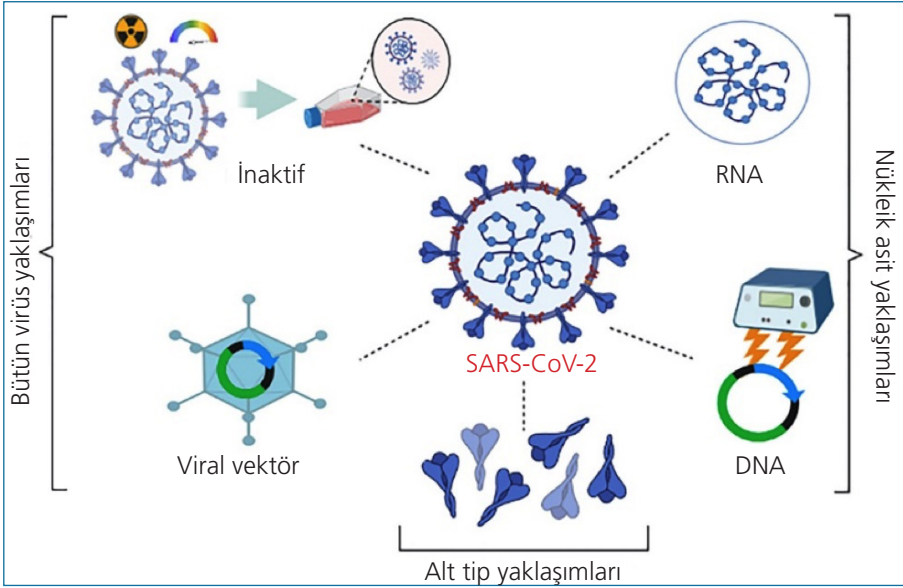
BNT162b1 ve BNT162b2 (Pfizer/BioNTech): Şiddetli hastalığa karşı koruma %97'dir; aşılama altı ay sonra koruma yaklaşık %91'dir.

ZyCoV-D (Cadila Healthcare, Hindistan): İnsanlar için onaylanan ilk DNA aşısıdır. Ağustos 2021'de Hindistan makamları tarafından acil durum onayı aldı.

Geliştirilmekte olan aşular:

SAM (Self amplifying RNA) aşuları: Bu yöntem ile hazırlanan aşular, Alphavirus genomunun içerdiği alphaviral replikaz ve ilgili geni içeren; konvansiyonel mRNA aşularından farklı olarak, önce ilgili antijeni kodlayacak sub-genomik RNA'nın çoğalması esasına dayanır. Sonuçta protein sentezi yapacak mRNA'nın önce çoğalması, sonra bu çoğalmış RNA'lardan protein sentezi gerçekleşeceği için nihai ürün olarak elde edilen antijen/protein miktarı çok daha fazla olur; bu da beraberinde daha uzun soluklu ve daha güçlü immün yanıt uyarısını getirir. Arcturus Therapeutics Duke-NUS Medical School SAM teknolojisini kullanarak COVID-19 aşı çalışmalarını sürdürmektedir.

Mukozal bağışıklama aşuları: Özellikle solunum yolları enfeksiyonu etkenleri olarak kabul edilen mikroorganizmalar için patojenin giriş kapısı ve ilk çoğalma bölgesinde yanıt oluşturmak önemlidir ve mukozal bölgelerde edinsel yanıtın uyarılması salıncıl antikor yanıtı ve doku T hücrelerinin uyarılması ile karakterizedir. Mukozal yanıt



Şekil 5. COVID-19 aşıları.

uyarmak için farklı aşı tipleri kullanılsa da özellikle adjuvanlı subünit aşılar, RNA ya da DNA aşılardan yararlanılır. İnfluenza dışında rotavirüsler, poliyomyelit, salmonella ve vibrio cholerae aşıları örneğinden hareketle SARS-CoV-2 için de benzer bir yaklaşımı kapsayan çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

Intranazal aşılar: Genelde kas içine uygulanan aşılar ile üst solunum yollarında lokal bağışıklık oluşturulması söz konusu olmadığından, kullandığımız aşılar ile bağışıklananların immünite oluşturmalarına rağmen virüs ile enfekte olup etkene yaymaları engellenememektedir. Lokal bağışıklığı sağlayabilmesinin yanı sıra, uygulama kolaylığı da sağlayacak olan intranazal bir aşı, pandeminin sonlandırılmasında önemli bir aşama olacaktır. Bu yaklaşımda hedef, antijeni en uygun yoldan solunum sisteminde yer alan antijen sunan hücrelere ulaştırmaktır. Bu tarz bağışıklık uyarısındaki sorun, epitel engeli nedeni ile antijenin yeterli miktarda hedefine ulaşamaması ve uyarı yapamamasıdır. Bu olumsuzluk adjuvan veya farklı taşıyıcı sistemler kullanarak aşılır. Kısacası sterilizan immünite sağlama olanağı sağlayacak olan intranazal aşı uygulamasında, ağırlıklı olarak vektör bazlı aşılar ya da protein subunit aşılar ile çalışmalar yapılmakta ve SARS-CoV-2 için 12 nazal aşı çalışması prelinik aşamada devam etmektedir.

Farklı antijenler ile ilgili aşılar: Tüm virüsü içeren inaktif aşılardan hariç tutarsak, kullanımdaki aşılardan tamamı, farklı yöntemlerle elde edildikleri halde, antijen olarak S proteini ve özellikle RBD bölgesini kullanmaktadır. Virüsün diğer proteinlerine baktığımızda, SARS-CoV-2'nin M ve E proteinleri ile bağışıklanan hayvanların enfeksiyondan korunmadıkları gösterilmiş ve zayıf immünojen oldukları kabul edilmiştir. Ancak bu iki immünojen ile gerçekleştirilecek bir uyarı, T hücre yanıtı oluşturabilmesi açısından önemlidir. N protein ise yeterli immünojen özelliğe sahiptir ancak anti-N serumları fare modelinde koruyucu değildir. Öte yandan CD4 ve CD8 T hücre yanıtını sağla-

yan N proteinlerinin aşı adayı olarak kullanılmasında bazı sakıncalar vardır; eozinofil infiltrasyonuna yol açarak ve Th-2 yanıtını uyararak enfeksiyondan korunmadan çok, enfeksiyonu arttırıcı etki yapabilirler. Gelecekte subunit aşı hazırlama yaklaşımıyla N-proteinlerinden hareketle elde edilecek aşılardan gündeme gelmesi mümkündür.

AŞI UYGULAMALARI

BNT162b2 (Pfizer-BioNTech COVID-19 aşısı)

1- ≥ 12 yaşındaki yetişkinler ve ergenler için:

a. Primer seri: Üç hafta (21 gün) arayla verilen 30 mcg'lik iki intramüsküler doz şeklindedir.

Altmış beş yaşın altındaki sağlıklı bireyler, aralığı sekiz haftaya kadar uzatabilir; bu yaklaşım, korumayı daha kısa bir süre içinde maksimize etmesi gerekmeyen ergenler ve genç yetişkinler (özellikle 12 ile 39 yaş arasındaki erkekler) için tercih edilebilir.

Bağışıklığı baskılanmış bireyler için primer seri, üç doz olarak tamamlanmalı ve ikinci dozdan en az 28 gün sonra üçüncü bir doz uygulanmalıdır.

b. Booster dozları: On iki yaş ve üzeri tüm bireyler için 30 mcg'lik bir İM doz, çoğu kişi için primer serideki son dozdan en az beş ay sonra önerilir; bağışıklığı baskılanmış hastalar için son dozdan en az üç ay sonra rapel doz önerilir.

c. On iki yaş üzerinde ve bağışıklığı baskılanmış bireyler için ilk rapel dozdan en az dört ay sonra ikinci bir rapel doz (30 mcg İM) önerilir.

mRNA-1273 (Moderna COVID-19 aşısı)

1- ≥ 18 yaşındaki yetişkinler için

a. Primer seri: Dört hafta arayla verilen iki İM 100 mcg doz şeklinde uygulanır. Altmış beş yaşın altındaki sağlıklı bireyler, aralığı sekiz haftaya kadar uzatabilir.

Bağışıklığı baskılanmış bireyler için ikinci dozdan en az 28 gün sonra üçüncü bir doz verilir.

b. Booster dozu: On sekiz yaş ve üzeri tüm yetişkinler için primer serideki son dozdan en az beş ay sonra 50 mcg'lik bir İM doz önerilir.

Bağışıklığı baskılanmış hastalar için son dozdan en az üç ay sonra rapel doz önerilir.

Elli yaşından büyük veya ≥ 12 yaşında olan ve bağışıklığı baskılanmış bireyler için ilk rapel dozundan en az dört ay sonra 50 mcg ikinci bir rapel doz önerilir.

12 ile 17 yaş arası ergenler için:

Primer seri: Dört hafta arayla verilen iki İM 100 mcg doz şeklinde uygulanır.

Bağışıklığı baskılanan bireyler için ikinci dozdan en az 28 gün sonra üçüncü bir doz verilir.

NVX-CoV2373 (Novavax COVID-19 aşısı)**≥18 yaşındaki yetişkinler için:**

Primer seri: Üç hafta arayla verilen iki İM 5 mcg spike protein/50 mcg adjuvan dozu olarak uygulanır. Altmış beş yaşın altındaki sağlıklı bireyler, aralığı sekiz haftaya kadar uzatabilir; bu yaklaşım, korumayı daha kısa bir süre içinde maksimize etmeye ihtiyaç duymayan genç yetişkinler (özellikle 18 ile 39 yaş arasındaki erkekler) için tercih edilebilir.

NVX-CoV2373'ün, bağışıklığı baskılayan koşullara sahip bireyler için ek bir primer seri doz olarak veya bir destekleyici doz olarak verilmesine henüz izin verilmemiştir.

Ad26.CoV2.S (Janssen COVID-19 aşısı)**1. ≥18 yaşındaki yetişkinler için:**

a. Primer seri: 5×10^{10} viral partikülden (0.5 mL) bir İM doz verilir.

Bağışıklığı baskılanmış bireyler için en az 28 gün sonra bir mRNA aşısı ile ek bir doz önerilir.

b. Booster dozu: Primer seriden en az iki ay sonra 18 yaş ve üzeri tüm yetişkinler için bir İM doz önerilir.

ABD'de, 50 yaşından büyük veya bağışıklığı baskılanmış bireyler için ikinci bir rapel doz (bir mRNA aşısı ile, ilk rapel dozdan en az dört ay sonra verilir) önerilir. CDC ayrıca hem primer seri hem de ilk destek dozu için Ad26.CoV2.S alan herhangi bir yetişkin için bir mRNA aşısı ile ikinci bir destek dozunun bir seçenek olduğunu belirtmiştir. Ad26.CoV2.S için ikinci bir takviye dozuna izin verilmemiştir.

İnaktive aşılar (Sinovac-Coronovac, Turkovac):

Primer seri: Bu aşılardan primer serisi, dört hafta ara ile iki doz uygulama şeklinde tamamlanır.

Booster dozu: Booster dozlar sağlıklı yüksek riskli kişilere 4-6 ay sonra önerilmektedir. İmmün yetmezliği olan bireylerde ilk booster doz primer serinin tamamlanmasından 1-3 ay sonra, ikinci booster aşısı ilk booster aşısından üç ay sonra dördüncü doz olarak önerilir.

COVID-19'u geçiren kişiler bir ay sonra aşı olmaya başlayabilirler. İnaktive aşılardan hibrid aşılamada de uygulanabilir.

Genellikle primer seriyi aynı aşı ile tamamlamak önerilir. Bu aşının ilgili yaş grubu için onaylanması koşuluyla, destek dozları için farklı bir aşı kullanılabilir; ilk rapel dozun aralığı ve endikasyonları, primer seriler için verilen aşıya bağlıdır. Örnek olarak, bir doz Ad26.CoV2.S içeren primer seri alan bir kişi, en az iki ay sonra başka bir Ad26.CoV2.S dozu veya iki mRNA aşısından biri ile bir rapel doz alabilir. Bununla birlikte, genel olarak, CDC, mümkünse Ad26.CoV2.S yerine bir mRNA aşısı kullanmayı önerir.

Yetişkinlerde ve ergenlerde, kas içi aşılar tipik olarak deltoid içine enjekte edilir. Omuz yaralanması riskini azaltmak için en uygun enjeksiyon tekniği, deltoidin merkezi, en kalın kısmına 90°'lik bir açıyla enjeksiyon yapılması şeklindedir.

Heterolog aşı uygulamaları:

a. Primer serinin tamamlanması: mRNA aşıları için CDC, mümkünse primer serinin aynı aşı ile tamamlanmasını önerir. Primer seriler için mRNA aşılarının karıştırılmasının etkililiği ve güvenliği hakkında bilgi vermek için yeterli veri yoktur. Primer seriyi farklı bir mRNA aşısı ile tamamlama ihtiyacı olursa, CDC ikinci dozun birinciden en az 28 gün sonra uygulanmasını önerir. İlk doz için kullanılan mRNA aşısı, ikinci dozun zamanı geldiğinde mevcut değilse, CDC aynı aşı ürününün kullanılabilmesi için ikinci dozu geciktirmeyi tercih eder. Seriyi tamamlamak için iki farklı aşı ürünü kullanılıyorsa, her iki mRNA aşısının da ek dozları önerilmez. Aynı ilkeler, üçüncü bir mRNA aşı dozu gerektiren bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar için de geçerlidir.

İlk doz mRNA aşısı almış ancak ikinci doz için mRNA aşılarından herhangi birini alamayan (örneğin; kontrendikasyonlar nedeniyle) kişilere kontrendikasyon olmadığı sürece Ad26.CoV2.S verilebilir. CDC, mRNA aşı dozundan en az 28 gün sonra Ad26.CoV2.S verilmesini önermektedir.

b. Booster dozlarının sağlanması: FDA ve CDC, booster dozunun primer seri için kullanılan farklı bir aşı (yani heterolog bir destek) olabileceğini belirtmektedir. Booster dozu aralığı, primer seri için verilen aşıya bağlıdır.

COVID-19 dışı aşılarla ilgili zamanlama: CDC, COVID-19 aşılarının diğer aşılarla ilişkili olarak herhangi bir zamanda uygulanabileceğini ve gerekirse diğer aşılarla aynı anda uygulanabileceğini belirtmiştir. Birlikte uygulandığında, her aşı farklı bölgelere ya da diğer kola enjekte edilmelidir. Veriler, COVID-19 aşılarının diğer bazı aşılarla birlikte uygulanmasının güvenli olduğunu göstermektedir.

Aşılama sonrası serolojik testlerin rolü: Şüpheli enfeksiyonun değerlendirilmesi gerekmeyen sürece, COVID-19 için rutin aşılama sonrası testlerin yapılmasına gerek yoktur. Antikor yanıtını doğrulamak veya ek aşı dozları verilip verilmeyeceğini belirlemek için aşılamayı takiben serolojik testlerin yapılması endike değildir. Birçok serolojik test, aşılama ile ortaya çıkan antikor tipini tespit edemez.

Aşının bazı yan etkileri COVID-19 semptomları ile örtüşmektedir. Aşıdan sonraki ilk iki gün içinde ortaya çıkan ve bir iki gün içinde düzelen sistemik reaksiyonlar (örneğin; ateş, titreme, yorgunluk, baş ağrısı) aşıya verilen reaksiyonla ilişkilidir. Bununla birlikte, aşılamayı takip eden ilk birkaç günden sonra ortaya çıkan veya birkaç gün süren solunum semptomları veya sistemik semptomlar, COVID-19'un göstergesi olabilir ve test yapılmasını gerektirebilir.

Özel popülasyonlar:

a. COVID-19 geçirmiş kişiler: COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş kişilerin COVID-19 aşısı olması önerilir. Önceki enfeksiyonu belirlemek için aşılama öncesi serolojik tarama önerilmemektedir. Aşılama başlatıldıktan sonra COVID-19 enfeksiyonu teş-

hisi konulsa bile önerilen tüm primer seriler ve booster dozlar verilmelidir. COVID-19 öyküsü olan bireylerin, ilk aşı dozundan sonra lokal ve sistemik yan etkiler görülmüş olması, sonraki aşı dozları için kontrendikasyon değildir.

Aşılamanın zamanlaması: Yakın zamanda belgelenmiş COVID-19 enfeksiyonu olan kişiler, bir aşı serisini başlattıktan sonra teşhis edilenler dahil, en erken, akut enfeksiyon tablosu düzeldikten ve izolasyon önlemlerinin kalkmasından sonra aşılanmalıdır. Ek olarak, önceki enfeksiyondan hemen sonra yeniden enfeksiyon riskinin düşük olduğu göz önüne alındığında, COVID-19 enfeksiyonu olan bireylerin enfeksiyondan üç ay sonrasına kadar aşı dozu almak için beklemleri daha doğrudur. Bu, primer seri veya booster dozun uygulanması için geçerlidir. Bu popülasyonda aşı dozunu geciktirmemek için olası nedenler arasında şiddetli enfeksiyon riski, toplumda bulaşma oranlarının yüksek olması ve yeniden yüksek enfeksiyon riski ile ilişkili dolaşımdaki varyantlar sayılabilir.

b. MIS öyküsü olan bireyler: Multisistem enflamatuvar sendrom (MIS) ile komplike olan COVID-19 enfeksiyonu olan bireyler için aşılama kararı bireyselleştirilmeli ve maruz kalma riski, re-enfeksiyon riski ve enfeksiyonun şiddetinin riskine göre karar vermelidir. Bu tür bireylerde aşı güvenliği. Multisistem enflamatuvar sendromunun, COVID-19 enfeksiyonu tarafından hızlandırılan bağışıklık düzensizliği ile ilişkili olduğu hipotezi göz önüne alındığında, bir SARS-CoV-2 aşısının benzer bir istenmeyen yanıtı tetikleyip tetikleyemeyeceği bilinmemektedir. Bununla birlikte, klinik olarak iyileşmişlerse, MIS'in üzerinden 90 gün ve üzerine süre geçmiş ise ve SARS-CoV-2 maruziyeti için yüksek risk altındalarsa ve MIS ile ilişkili semptom yoksa, MIS öyküsü olanlar için aşılamının yararları riskten daha ağır basabilir.

c. Yakın zamanda SARS-CoV-2 maruz kalma: Bilinen bir SARS-CoV-2 maruziyeti olan bireyler, genel toplum için önerildiği şekilde COVID-19 aşısı olmalıdır. Ancak olası enfeksiyon ihtimaline karşı başkalarına bulaştırmamak için karantinede kalmaları önerilir. Aşılamının ardından koruyucu immün cevap oluşturmak için gereken sürenin SARS-CoV-2'nin ortalama inkübasyon süresini aştığı göz önüne alındığında, maruziyet sonrası (*post exposure*) aşılama muhtemelen enfeksiyon riskini azaltmayacaktır.

d. Bağışıklığı baskılanmış bireyler: Bağışıklığı baskılanan bir durumu olan veya bağışıklık sistemini baskılayan ajanlar alan bireylerin COVID-19 aşısı olması önerilir. COVID-19 aşılarının immünojenisitesi ve etkinliği, genel popülasyona kıyasla bu bireylerde daha düşük görünmektedir; yine de bu popülasyonda COVID-19'un ciddi seyretme ihtimali yüksek olduğundan aşı önerilmelidir. Bu hastalarda aşı yanıtı düşük olacağından aşağıda belirtilen hususlar dikkate alınmalıdır:

- **Primer seride ek aşı dozu:** Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP) iki doz mRNA aşı serisi alan bağışıklığı baskılanmış kişilerin, mümkünse aynı aşı formülasyonu ile üçüncü bir doz almasını önermektedir. Primer aşılamının parçası olarak ikinci dozdan en az 28 gün sonra üçüncü doz önerilmektedir. Aşı dozu, primer seri dozlar için kullanılanla aynı olmalıdır.

- o Ek primer seri önerilen durumlar arasında, kanser kemoterapisi alma, hematolojik maligniteler, hematopoietik kök hücre veya solid organ nakli, CD4 hücre sayısı <200 hücre/mikroL olan ileri veya tedavi edilmemiş HIV enfeksiyonu, orta veya şiddetli primer immün yetmezlik bozukluğu ve immünosupresif ilaçların kullanımı (örneğin; mikofenolat mofetil, rituksimab, prednizon >20 mg/gün >14 gün) sayılabilir. Ayrıca bozulmuş dalak fonksiyonu gibi diğer durumlarda ek bir aşı dozu gerekebilir.

İmmün sistemi baskılanmış hastalara, alınan aşı dozlarının sayısına bakılmaksızın diğer koruyucu önlemlere devam etmeleri önerilmelidir; çünkü immün yanıt üç dozla bile optimal olmayabilir.

- **Hızlandırılmış booster dozu:** Bağışıklığı baskılanmış bazı hastalar için primer serinin bir parçası olarak ek bir aşı dozunun uygulanması, booster aşı dozundan farklı bir konudur. Yukarıda açıklanan ek dozla primer seri uygulanmış olan 12 yaş ve üzeri bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler bir rapel doz almalıdır ancak primer seriyi takiben rapel uygulama için önerilen aralık genel popülasyondakinden daha kısadır. Üç doz primer mRNA aşısı serisi alan bağışıklığı baskılanmış hastalar için son dozdan üç ay sonra bir rapel doz önerilir.

Ad26.CoV2.S'yi takiben bir mRNA aşısı (veya iki Ad26.CoV2.S aşısı) alanlar için son dozdan iki ay sonra bir rapel doz önerilir .

Ek aşı dozlarının hızlandırılmış uygulamasına ilişkin veriler sınırlıdır; amaç bu hassas popülasyon için daha kısa bir süre içinde aşı immünojenitesini en üst düzeye çıkarmaya çalışmaktır.

- o **İkinci rapel doz:** Amerika Birleşik Devletleri'nde, bağışıklık sistemi orta ila şiddetli baskılanmış 12 yaş ve üzerindeki bireyler için ilk rapel dozundan dört ay sonra bir mRNA aşısı ile ikinci bir rapel doz önerilir.
- o **İmmünosupresif ajanların ve aşılanmanın zamanlaması:** Bazı uzman gruplar, aşı yanıtını optimize etmeye çalışmak için bazı immünosupresif ajanların aşılanma zamanı civarında tutulmasını veya aşılanma zamanlamasının bu ajanların alınmasını hesaba katacak şekilde düzenlenmesini tavsiye eder. Örneğin; rituksimab alan hastalar için American College of Rheumatology, aşılanmanın bir sonraki programlanmış rituksimab dozundan yaklaşık dört hafta önce başlatılmasını ve hastalık varsa aşılanmanın tamamlanmasından iki ile dört hafta sonrasına kadar rituksimab uygulamasının ertelenmesini önerir.
- o **Bazı immünosupresif tedavileri takiben yeniden aşılanma:** Hematopoietik hücre transplantasyonu (HCT) veya kimerik antijen reseptörü (CAR)-T hücre tedavisinden önce COVID-19 aşısı alanlar için CDC, KİT ya da CAR-T tedavisinden en az üç ay sonra tam bir primer seri ile tekrar aşılanma yapılmasını önerir. Tercih edilen aşı mRNA aşıları olmalıdır.

İmmün sistemi baskılanmış hastalar aşılanmanın yanı sıra koruyucu tüm önlemleri almalı ve birlikte yaşadıkları ev halkı mutlaka aşılanmalıdır.

Aşıya yetersiz yanıt verme riski olduğundan bağışıklığı baskılanmış hastalara monoklonal antikorlarla temas öncesi profilaksi uygulanabilir.

Aşıya yanıtı belirlemek için antikor testi önerilmemektedir.

Veriler, COVID-19 aşı yanıtının, immün sistemi baskılanmış hastalarda genel popülasyondan daha düşük olmasına rağmen koruyucu olduğunu göstermektedir. İsrail’de en az bir mRNA aşısı olan 1 milyondan fazla kişinin katıldığı bir kohort çalışmasında, semptomatik COVID-19 için aşı etkinliği, sağlıklı kişilerde %94, bağışıklığı baskılanmış hastalarda %75 olarak saptanmıştır.

Özellikle, transplantasyon hastaları ve B-hücre depleksiyonuna neden olan ajanlar alan bireyler, optimalin altında bir aşı yanıtına sahiptir. Transplant alıcıları arasında, antimetabolitlerin (örneğin; mikofenolat mofetil, azatioprin) kullanımı ve transplantasyondan sonraki süre kısa olması daha yüksek yanıtızlık oranı ile ilişkilendirilmiştir.

e. Gebeler: COVID-19 aşısının gebe bireylerde güvenliğine ilişkin çok sayıda veri vardır. Gebelerin aşılınmasıyla maternal COVID-19 enfeksiyonu ve ciddi seyirli enfeksiyon riski, hastanede yatış ve klinik hastalık süresi azalacağı gibi, perinatal ölüm riski de azalacaktır. Gebelikte, inaktive aşılar ve mRNA aşıları tercih edilmelidir. Gebelerin gebelik periyodunda mümkün olduğunca hızlıca aşılınmaları ve primer seriyi tamamlamaları önerilir. Booster doz, primer seriden farklı olabilir. Anne sütü veren annelerin aşılınmasında bir engel olmayıp koruyucu antikorlar, anne sütü ile yeni doğanda pasif koruma sağlayabilir.

Aşılama sonrası beklenen yan etkiler ve yönetimi

1. Sık görülen lokal ve sistemik reaksiyonlar: Enjeksiyon bölgesinde ağrı, ipsilateral aksiller lenf nodu büyümesi, ateş, yorgunluk ve baş ağrısı sık görülen lokal ve sistemik reaksiyonlardır. Bu olası yan etkiler konusunda aşığı uygulamadan önce aşı uygulanacak bireylere bilgi verilmelidir.

Bu reaksiyonlar gelişirse analjezikler veya antipiretikler [örneğin; nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAID’ler) veya asetaminofen] önerilebilir. Aşıya verilen konak immün yanıtı üzerindeki etkisi bilinmediğinden bu tür ajanların aşıdan önce profilaktik kullanımı önerilmez. Reye sendromu riski nedeniyle 18 yaş altı bireylere aspirin önerilmemektedir.

2. Senkop: Özellikle ergenler ve genç yetişkinler arasında diğer enjekte edilebilir aşılardan alınmasını takiben senkop bildirilmiştir. COVID-19 aşısının alınmasını takiben 15 ile 30 dakika boyunca senkopla ilişkili yaralanma riskini azaltmaya yardımcı olmak amacı ile izlem önerilir.

3. Nadir advers olaylar: Çok seyrek olarak aşıyla ilişkili advers olaylar, mRNA aşılıyla ilişkili anafilaksi ve miyokardit ile Ad26.CoV2.S aşısının yol açtığı trombositopeni ve Guillain-Barre sendromuyla birlikte olağan dışı trombotik olayları içerir. Aşığı takiben yaygın olmayan cilt reaksiyonları da bildirilmiştir. Diğer komplikasyonlar derin ven trombozu veya pulmoner emboli, Bell’s paralizi, kulak çınlaması ve venöz tromboembolik olaylar olup çok nadir görülmüştür ve doğrudan aşı ile ilişkili olduğu doğrulanmamıştır.

Dermal dolgu maddeleri COVID-19 aşılması için kontrendikasyon değildir ve özel bir önlem önerilmemektedir. Bununla birlikte, dermal dolgu maddesi olan bireylere aşılama sonrası şişme olasılığı hakkında bilgi verilmelidir.

Antikoagülan alan hastalarda intramüsküler aşılarla aşırı kanama olasılığı yoktur. Bu hastalara, hematom riskini azaltmak için enjeksiyon bölgesi üzerine basınç uygulamaları söylenebilir.

Aşıya karşı ani reaksiyonların izlenmesi: Herhangi bir COVID-19 aşısının uygulanmasının ardından tüm bireyler ani aşı reaksiyonları için izlenmelidir. Bu süre 15 dakikanın altında olmamalıdır. Daha önce aşı reaksiyonu yaşamış kişiler 30 dakika boyunca izlenmelidir. Aşılar, ani reaksiyon meydana geldiğinde hemen müdahale edilebilecek ortamlarda uygulanmalıdır. Aşılamaya bağlı advers olay meydana gelirse mutlaka bildirim yapılmalıdır.

Kontrendikasyonlar

- Önceki COVID-19 aşısına veya aşının bir komponentine karşı ciddi alerjik reaksiyon gelişmesi (örneğin; anafilaksi).
- Ad26.CoV2.S veya başka bir adenoviral vektör COVID-19 aşısının ardından trombositopeni ile birlikte tromboz öyküsü.

Önlemler

- Bir COVID-19 aşısına yönelik alerji geliştirse diğer aşılarla karşı da alerjik reaksiyon gelişebileceği dikkate alınmalıdır. Bu tür reaksiyonları olan hastalar COVID-19 aşısı olabilir ancak aşılama sonrası normalden daha uzun süre izlenmelidir.
- COVID-19 aşısını takiben MIS veya Guillain-Barre sendromu, miyokardit veya perikardit öyküsü olanlar için de dikkatli olunmalıdır.
- Tromboembolik hastalık öyküsü, mRNA aşıları veya NVX-CoV2373 ile aşılama için bir kontrendikasyon değildir. Ayrıca, tromboz için klasik risk faktörlerinin bu nadir advers olay riskini artırdığına dair hiçbir kanıt yoktur.

VARVANTLAR VE AŞI ETKİLİĞİ

Varyantların aşılama ile spike proteinlere karşı sağlanan immüniteden kaçabilecek olma ihtimali ve etkinliğin azalması olasılığı nedeniyle, primer aşılamadan sonra birçok ülke rapel aşı uygulaması başlatmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve CDC, alınan aşıdan bağımsız olarak beş yaş ve üzeri tüm bireyler için bir rapel doz önermektedir.

Varyantlara karşı geliştirilmiş aşılar kullanım için onay almış ve uygulanmaya başlanmıştır.

Aşılamadan sonra ortaya çıkan enfeksiyonun, aşılanmamış bireylerde enfeksiyona kıyasla ciddi hastalığa neden olma olasılığı önemli ölçüde daha düşüktür.

Bulaşma riski üzerindeki etki: Aşılanmış kişilerin enfeksiyona yakalanma olasılığı daha düşük olduğundan, yaygın aşılama genel bulaşma riskini azaltır. Önceki

veriler aşılamaya rağmen enfeksiyon gelişen kişilerin başkalarına bulaştırma olasılığının daha düşük olabileceğini ve böylece bulaşma riskini daha da azaltabileceğini öne sürmekle birlikte yeni varyantlarla bulaşma riski belirsizdir.

Sonuçlar

Klinik çalışmalarındaki COVID-19 aşlarının tümü, değişen derecelerde koruyucu etkinlik ve kabul edilebilir bir güvenlik profili ile umut verici immünojenisite göstermiştir. İkinci doz bağışıklama, tüm aşılarda daha güçlü bir bağışıklık yanıtı verir. Yaşlılarda ve immün sistemi baskılanmış kişilerde immünolojik yanıt, gençlere göre daha zayıftır. Daha sık aşılama veya her enjeksiyonda daha yüksek doz gibi bağışıklama programı hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekir.

KAYNAKLAR

1. Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21(2):181-92. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30843-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4)
2. Barouch DH. COVID-19 vaccines - immunity, variants, boosters. *N Engl J Med* 2022;387(11):1011-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2206573>
3. Interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine, CoronaVac, developed by Sinovac, WHO 15 March 2022.
4. Yan ZP, Yang M, Lai CL. COVID-19 vaccines: A review of the safety and efficacy of current clinical trials. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021;14(5):406. <https://doi.org/10.3390/ph14050406>
5. Huang Z, Su Y, Zhang T, et al. A review of the safety and efficacy of current COVID-19 vaccines. *Front Med* 2022;16(1):39-55. <https://doi.org/10.1007/s11684-021-0893-y>
6. Edwards KM, Orenstein WA. COVID-19: Vaccines. *UptoDate*. Erişim tarihi: 20 Ağustos 2022.
7. WHO, The Sinovac-CoronaVac COVID-19 vaccine: What you need to know. 10 June 2022. Erişim tarihi: 03.09.2022.
8. Balaban BG, Tanyeri Y, Tokyay BK, et al. SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen aşilar ve üretim metotları. *Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Derg* 2021:14-32.
9. Fuenmayor J, Gódia F, Cervera L. Production of virus-like particles for vaccines. *N Biotechnol* 2017;39(Pt B):174-80. <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2017.07.010>
10. Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine through 6 months. *N Engl J Med* 2021;385(19):1761-73. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110345>
11. Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): Interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet* 2021;398(10296):213-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01429-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01429-X)
12. Kowalzik F, Schreiner D, Jensen C, et al. mRNA-based vaccines. *Vaccines (Basel)* 2021;9(4):390. <https://doi.org/10.3390/vaccines9040390>
13. Francis AI, Ghany S, Gilkes T, et al. Review of COVID-19 vaccine subtypes, efficacy and geographical distributions. *Postgrad Med J* 2022;98:389-94. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2021-140654>
14. Hadj Hassine I. COVID-19 vaccines and variants of concern: A review. *Rev Med Virol* 2022;32(4):e2313. <https://doi.org/10.1002/rmv.2313>

Özel Erişkin Gruplarında Aşılama

4.1. HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA VE İMMÜN SİSTEMİ BASKILANMIŞ HASTALARDA AŞILAMA

4.1.1. Giriş

Hematolojik hastalıkların tedavisinde her geçen gün sayısı artan yeni tedavi modelleri ve hematopoietik kök hücre nakli, enfeksiyon riskini de beraberinde getirmektedir. Bu hastalarda hem toplum kaynaklı hem de sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlar gözlenmekte, bu da solunum yetmezliği gelişimi, yoğun bakım ünitesinde yatış, alttaki hastalığın tedavisinde gecikme ve ölüm riskinde artışla sonuçlanmaktadır. Bu nedenle aşılama önemlidir. Ancak bu hasta grubunda aynı yaştaki sağlıklı bireylere göre aşıya karşı cevap oranı daha düşük olabildiği gibi oluşan yanıtın devamlılığı da uzun süreli olamayabilir. Dolayısıyla aşılanmanın zamanlaması önemlidir. Canlı aşıların büyük bir çoğunluğu bu hasta grubunda kontrendikedir.

4.1.2. Hematolojik Hastalıklarda Önerilen Aşılar

4.1.2.1. Akut 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 aşılamaya devam edilebilir.
- Pnömonokok ve difteri tetanoz aşıları öncelikli olarak mümkünse tedaviden iki hafta önce yapılmalıdır.
- Tedavi bitiminden 3-6 ay sonrasında rutin sağlıklı aşılama sürecine başlanabilir.
- SARS-CoV-2'ye karşı aşılama blinatumomab, inotuzumab gibi B hücre deplesyonu yapan ilaçlarla tedavi edilen hastalarda ertelenmelidir.

4.1.2.2. Kronik miyeloproliferatif hastalıklar grubunda;

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

4.1.2.3. Kronik lenfoproliferatif hastalıklar grubunda; önerilen aşılar Tablo 10'da özetlenmiştir.

- Ciddi hipogamaglobulinemisi olan veya aktif olarak rituksimab alan ya da son 12 ay içinde rituksimab tedavisi almış olan hastalarda inaktif aşılarla karşı yanıt oranları düşük olmaktadır.

Tablo 10. Miyelom, lenfoma ve kronik lenfositer lösemi hastalarında önerilen aşılar

Aşı	Zamanlama
Pnömonokok	Tanı, idame ya da plato fazında
İnfluenza	Yıllık
SARS-CoV-2	Güncel önerilere göre
Hepatit B	Antikor titrelerine bakılarak tanı konduğunda veya tedavi öncesi çift doz olarak Tedavi sonrası sıfırıncı, birinci, altıncı aylarda üç doz olarak
HPV	Sağlıklı bireylerdekine benzer şekilde

- Son altı ayda rituksimab, obinutuzumab gibi monoklonal antikor kullanan hastalarda SARS-CoV-2'ye karşı aşılanma ertelenebilir. Multipl miyeloma tanısı ile daratumumab kullanan hastalarda da SARS-CoV-2 aşı etkinliğinin zayıf olduğu gösterilmiştir.
- Tedavinin aktif fazı tamamlandıktan sonra (örneğin; plato fazı veya idame tedavisi altında olan hastalarda), tedavi bitiminden sonraki 3-6 ay içinde, rituksimab veya diğer monoklonal antikorların bitiminden sonraki altı ay içinde antikor titreleri kontrol edilip tekrar aşılanma programı başlatılmalıdır.
- Canlı aşılar hasta immünsuprese olduğu süreç boyunca önerilmez.

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. Hematopoyetik Kök Hücre Nakli Alıcılarında Aşılanma

4.1.3.1. Pnömonokok: Naklin birinci yılında özellikle de steroid alan ve Graft Versus Host Hastalığı (GVHH) olan hastalarda PPSV23 aşısına yanıt oranları düşüktür. PCV13 aşısı PPSV23 aşısına göre daha immünojeniktir. Bu nedenle PPSV23'ten daha önce yapılmasında fayda vardır. Üç doz PCV13 aşısı sonrası bir doz PPSV23 yapılarak yanıt artırılabilir. Her aşı arasında en az dört hafta olmalıdır. Nakil sonrası ilk üç ay içinde aşılamaya başlanması nakil sonrası geç (>9 ay) döneme göre benzer yanıt oranları ile sonuçlandığı için hastalara erken dönem aşı tavsiye edilmelidir.

4.1.3.2. *H. influenzae* tip b: Nakilden sonra üçüncü ayda başlayıp bir ay arayla üç 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 altıncı ayda başlayarak en az iki doz meningokok aşıları yapılabilir.

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

4.1.3.5. İnfluenza: Aşının etkinliği; nakil ve aşılanma arasındaki süreye, aşılanma sırasındaki lenfosit sayısına, immünglobulin düzeylerine, kronik GVHH varlığına, son

12 ay içinde rituksimab kullanımına bağlı olarak değişebilir. Nakil sonrası altıncı aydan itibaren influenza sezonu başlangıcı ile birlikte yılda bir tekrar edilmelidir. Salgın durumunda nakilden sonra üçüncü aydan itibaren yapılabilir.

4.1.3.6. Hepatit B: HBsAg pozitif veya Anti-HBc-IgG pozitif olan vericilerden yapılacak olan nakillerden önce alıcı aşılanmalıdır. Nakil öncesi tüm hepatit B belirteçleri negatif olan veya aşılandığı halde nakil sonrası altıncı ay antikorunu kaybeden hastalara sıfırıncı, birinci, altıncı ay olacak şekilde aşı yapılır. Nakil öncesi sadece anti-HBc pozitif olan hastalar tek doz aşılanmalı ve anti-HBs yönünden takip edilmelidir. Hastalar primer aşılama serisinin üçüncü dozundan sonra başlamak üzere anti-HBs açısından takibe alınır ve titre <10 MIU/mL olduğu durumda tekrar aşılama düşünülmelidir.

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

4.1.3.8. Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (KKK): Nakil sonrası 24. ayda antikor titrelerine bakılır. Seronegatif hastalar GVHH, immünsupresif kullanımı ve altta yatan hastalığın relapsı yoksa 24. aydan sonra aşılanabilirler. Kızamık salgını olması durumunda düşük immünsupresyon altında olan hastalara tek doz aşı yapılabilir.

4.1.3.9. Varicella Zoster: Nakil sonrası 24. aydan sonra klinik olarak iyi, seronegatif erişkin hastalara tek doz canlı aşı yapılabilir. Hastalarda GVHH, immünsupresif tedavi, altta yatan hastalığın nüksü olmaması ve sekiz 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.

4.1.3.10. SARS-CoV2: En az üç doz aşı olmaları önerilir. Rapel dozlar için güncel öneriler uygulanmalıdır.

4.2. SPLENEKTOMİ PLANLANAN, YAPILAN VEYA ASPLENİK OLGULARDA AŞILAMA

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

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 idiyoPATİK 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 iki hafta önce pnömokok, meningokok ve Hib bağışıklanması önerilmekte ve uygulanmaktadır. Acil splenektomilerde ise aşılama 14. gün ve sonrasında yapılabilir. Keza

aynı olgulara her beş yılda bir reimmünizasyon önerilmektedir. Splenektomi sonrasında yapılan bağışıklamanın ise etkinlik ve koruyuculuğu azdır.

Splenektomili hastalara aşı uygulaması başladığında diğer erişkin aşıları yönünden de değerlendirilmeli ve varsa eksik aşıları tamamlanmalıdır. Bu kapsamda her yıl grip aşılarını olmaları, her on yılda bir tetanoz, difteri ve daha önce hiç uygulanmamışsa bir doz tetanoz, difteri, boğmaca (Tdap) aşısı ve başka hastalıkları ve yaşına göre önerilen diğer aşıları da olmaları sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hammerquist RJ, Messerschmidt KA, Pottebaum AA, et al. Vaccinations in asplenic adults. *Am J Health Syst Pharm* 2016;73(9):e220-8. <https://doi.org/10.2146/ajhp150270>
2. Boam T, Sellars P, Isherwood J, et al. Adherence to vaccination guidelines post splenectomy: A five year follow up study. *J Infect Public Health* 2017;10(6):803-8. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.01.006>
3. Centers for Disease Control and Prevention. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/asplenia.html>

4.3. SOLİD ORGAN NAKLİ ALICILARINDA AŞILAMA

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 aşıyla korunabilir hastalıklar oluşturmaktadır. Bu nedenle hem nakil adaylarının hem de yakın temasta oldukları aile bireyleri ve bakımlarını üstlenen sağlık çalışanlarının bağışıklamaları hayati önem taşımaktadır. Nakil öncesi organ yetmezliği durumunda aşı yanıtları sınırlı olduğundan mümkün olan en erken ve uygun dönemde bağışıklama sağlanmalıdır. Nakil sonrası enfeksiyon riski ve aşılardan etkinliği hastaların net immünsupresyon durumu ile doğrudan ilişkilidir. İmmünsupresyon seviyesinin derinliği aşılama yanıtı azaltmaktadır. İmmünsupresif ajanların yanında nakil hastalarında böbrek ve karaciğer yetmezliği, diyabet ve aspleni gibi durumlar, ileri yaş ve greft rejeksiyonu immünsupresyona katkıda bulunmaktadır. Bu yüzden genellikle nakil öncesi dönemde pnömokok aşı güncellemesi, influenza ve tetanoz aşılı rutin olarak yapılırken, kızamık, kabakulak, varicella, hepatit B ve hepatit A aşılı seroloji sonuçlarına göre uygulanmaktadır.

Tablo 11. 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
<i>H. influenzae</i> tip B***	İnaktif	Evet	Evet	Hayır
Konjuge pnömokok	İnaktif	Evet	Evet	Hayır
Polisakkarit pnömokok	İnaktif	Evet	Evet	Hayır
Kuduz****	İnaktif	Evet	Evet	Hayır
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 serolojik kontrol 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 aşılar karşı bağışıklığın sağlanması ya da pekiştirilmesi amacıyla kullanılmalıdır. Geçmişte uygulanan aşılar ve serolojik durum nakil öncesi mutlaka değerlendirilmeli ve sonuçlarla birlikte bağışıklama programı oluşturulmalıdır.

Aşılanmanın nakil öncesi önerilmesinin bir diğer nedeni de kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği gibi canlı aşıların uygulamasından nakil sonrası dönemde kaçınılmasıdır. Canlı aşılarından sonra nakil yapılması için en az dört hafta beklenmesi önerilir.

4.3.3. Nakil Sonrası Dönem

İnaktif aşılar nakil sonrası güvenli kabul edilmekle birlikte, nakil sonrası dönemde aşılanmanın ne zaman başlayacağı önemli bir konudur. Kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte yüksek doz immünsupresif ajanların immün yanıtı engelleyici etkilerinden kaçınmak için en az iki 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 sonundan itibaren yapılabilir. Pnömonokok aşısı gibi standart yaş grubuna uygun aşılar 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 takiben allograft rejeksiyonu vaka bildirileri nedeniyle aşılama kaçınırken, yapılan birçok çalışma nakil sonrası uygulanan inaktif aşıların güvenli olduğunu göstermektedir.

Aşılanma sonrası serolojik testler ile minimum dört hafta sonra aşı yanıtı değerlendirilmeli ve serokonversiyon gösterilmelidir.

4.3.4. Önerilen İnaktif Aşılar

4.3.4.1. Tetanoz-difteri-boğmaca: Transplantasyon durumundan bağımsız olarak tetanoz, difteri ve boğmaca aşıları yetişkin yaşamı boyunca güncel tutulmalıdır. Genel uygulama normal popülasyondaki gibidir.

Hem nakil adaylarının hem de alıcılarının tetanoz ve difteri bağışıklamalarına yanıtı hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır. Yapılan sistematik bir değerlendirmede nakil sonrasında konvansiyonel immünsupresif tedavi alan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında tetanoz veya difteri toksoitlerine immünolojik yanıt farkı olmadığı gösterilmiştir. Ancak anti-CD20 tedavisi alanlarda tetanoz toksoidine yanıtın azalmış olduğu bildirilmiştir. Erişkin solid organ nakli hastalarında serolojik değerlendirme hakkında öneri bulunmamaktadır. Standart önerilere göre rutin ek dozlar uygulanmalıdır.

Boğmacaya karşı azalan bağışıklık nedeniyle 19 yaş ve üstü tüm yetişkinler için Td yerine bir doz tetanoz toksoid, azaltılmış difteri toksoid ve aseptik boğmaca (Tdap) içeren tek bir aşı önerilmektedir. Primer bağışıklamadan 5-10 yıl sonrasında boğmaca-

ya karşı yanıtın anlamlı derecede azaldığı görüldüğü için Td aşısına asellüler 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. Erişkin yaş grubunda tek doz konjuge pnömonokok aşısı sonrası en az sekiz hafta sonra polisakkarit aşı önerisi bulunmaktadır. İkinci polisakkarit aşı dozu ilk dozdan beş yıl sonra tekrarlanmalıdır. Antikor titrelerinin korunmayı temsil ettiği konusunda fikir birliği bulunmadığından aşılama sonrası titre takibi önerilmemektedir.

4.3.4.3. İnfluenza: 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 reddiyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

İmmüsupresyon nedeni ile aşı yanıtları immünkompetan hastalar ile kıyaslandığında daha düşük olsa da özellikle influenza sezonunda nakilden sonraki ilk bir ay içinde inaktif aşılama ve üç-altı ay sonra aşı tekrarı önerilmektedir.

4.3.4.4. Hepatit B: Solid organ nakli adayları için anti-HBs negatifliği durumunda sıfıncı, birinci ve altıncı aylarda hepatit B aşı serisi uygulanmalıdır. Yirmi yaş üzeri hemodiyaliz uygulanan hastalarda yüksek dozda (40 mcg) aşılama önerilmektedir. Aşılama sonrasında ≥ 10 MIU/mL titresini 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 (sıfıncı, yedinci ve 21-30. günler sonrası 12. ayda ek doz) aşı yanıtının sınırlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Nakil sonrası aşılama başlandıysa yine yüksek doz uygulanmalı ve son dozdan en az dört 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 [örneğin, yüksek riskli alanlarda seyahat veya ikamet (ülkemizde olduğu gibi), mesleki veya yaşam tarzı riski veya maruz kalma] aşılmalıdır.

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 yaş üzeri kadın ve erkeklerde sıfıncı, ikinci ve altıncı aylarda olmak üzere üç doz aşı önerilmektedir. Tüm dozlar nakil işleminden önce verilmezse, ek dozlara nakil işleminden üç ile altı ay sonra yeniden başlanabilir.

4.3.5. Önerilen Canlı Atenüe Aşılar

Canlı virüs aşılarının uygulanması sonrası nakil için en az dört hafta beklenmesi ve genel olarak nakil sonrasında da canlı aşıların 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.

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 dört 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 aşılanma 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 sarıhumma, Japon ensefaliti, salmonella ve kolera aşıları yapılabilir ancak nakil sonrası canlı aşılar kontrendike olduğundan sadece inaktif olan Japon ensefaliti ve salmonella aşısının inaktif formu ile yine inaktif olan kolera aşısı uygulanabilir.

4.3.8 COVID-19 Aşılması

En az üç doz aşılanmış olmaları önerilir. Rapel dozlar için güncel öneriler dikkate alınmalıdır.

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. *Clin Transplant* 2019;33(9):e13563. <https://doi.org/10.1111/ctr.13563>
2. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58(3):e44-100. <https://doi.org/10.1093/cid/cit684>
3. Kotton CN, Hibberd PL. Immunizations in solid organ transplant candidates and recipients. uptodate 2018. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/immunizations-in-solid-organ-transplant-candidates-and-recipients>
4. Kruger S, Muller-Steinhardt M, Kirchner H, et al. A 5-year follow-up on antibody response after diphtheria and tetanus vaccination in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38(6):1264-70. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.29223>
5. Girndt M, Pietsch M, Kohler H. Tetanus immunization and its association to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1995;26(3):454-60. [https://doi.org/10.1016/0272-6386\(95\)90491-3](https://doi.org/10.1016/0272-6386(95)90491-3)
6. 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(2):1-44. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6702a1>
7. Vilchez RA, McCurry K, Dauber J, et al. Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2002;2(3):287-91. <https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2002.20315.x>
8. Kallinowski B, Benz C, Buchholz L, et al. Accelerated schedule of hepatitis B vaccination in liver transplant candidates. *Transplant Proc* 1998;30(3):797-9. [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(98\)00053-0](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(98)00053-0)
9. Eckerle I, Rosenberger KD, Zwahlen M, Junghans T. Serologic vaccination response after solid organ transplantation: A systematic review. *PLoS One* 2013;8(2):e56974. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056974>

4.4. ROMATOLOJİK HASTALIKLARDA AŞILAMA

4.4.1. Giriş

Enflamatuvar romatizmal hastalıklar (ERH) erişkin aşılama programında özellikli bir yer tutarlar. Bu hastalıkların bir kısmının temelinde yer alan otoimmün süreç yanında eşlik eden diğer kronik hastalıklar veya komorbid durumlar ve tedavide sıklıkla kullanılan immünsupresif ve immünmodulatuvar ilaçlar nedeniyle enfeksiyon yükü ve enfeksiyonun daha ağır seyretme riski artmaktadır. İnfluenza komplikasyonlarının romatoid artritli olan hastalarda olmayanlara göre 2,75 kat arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, enfeksiyonlar bağ dokusu hastalıklarında önemli bir mortalite nedenini oluşturmaktadır. Yaklaşık sekiz yıllık takipte genel median mortalite %20, enfeksiyonlara atfedilebilecek mortalite %5,2 olarak bildirilmiştir.

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.

İnfluenza insidans risk oranı (IRR) 1.2 (%95 CI 1.1-1.4) ve pnömöni, stroke ve miyokard infarktüsü gibi influenza ilişkili komplikasyonlar için ise 1.8 (%95 CI 1.2-2.8) olarak bildirilmiştir. Komplikasyon riskinin özellikle 70 yaş ve üzeri popülasyon için arttığı ve eş zamanlı biyolojik ajan veya konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaç kullanımının riski artırmadığı da gösterilmiştir.

Yakın dönemde pandemiye yol açan SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu COVID-19 hastalığı yönünden genel popülasyon ile karşılaştırıldığında romatizmal hastalığı olanlarda insidansın benzer olduğu gösterilmiş; ayrıca, hastaneye veya yoğun bakıma yatış sıklığı ile mortalite hızlarının da genel topluma benzer olabileceği yönünde veriler elde edilmiştir. Ancak yine de hastalık aktivitesinin (olasılıkla kortikosteroid kullanımı nedeniyle) COVID-19 için kötü prognostik olabileceği ve bu hastalıkların tedavisinde kullanılan rituksimabın ve belki JAK inhibitörlerinin de kötü hastalık sonlanımı ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır.

Romatolojik hastalığı olan erişkinlere uygulanan aşılar, aşı etkinliğini belirleyen bazı faktörler söz konusu olabilir. Bunların arasında; aşı tipi, immünsupresif veya immünmodulatuvar tedavi, hastalık aktivitesi ve diğer sağlıklı bireyler için de geçerli olan yaş ve kronik hastalıklar gibi faktörler belirleyicidir.

Son 10 yılda otoimmün romatolojik hastalıkların tedavisinde birçok yeni ilaç grubu kullanıma girmiştir (Tablo 12). Günümüzde giderek daha sık kullanılmaya başlanan sentetik ve biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar için genellenebilir öneriler mevcut olmamasına karşın bu konudaki bilgi birikimimiz giderek artmaktadır. Metotreksat ve rituksimab kullanımı ile genel olarak influenza, pnömokok ve tetanoz aşılara karşın immünojenitenin azalabileceği yönünde veriler elde edilmiştir. Abatacept ile de benzer bulgular elde edilmiş olmasına karşın verilerin kısıtlı olduğu hatırd tutulmalıdır. Bu durumda rituksimab kullanan hastalarda bir sonraki dozdan önce aşı uygulanması veya aşılamadan 2-4 hafta sonra ilaç verilmesi immünojeniteyi artırabilir.

Tablo 12. Hastalık modifiye edici (DMARD) ve immünsupresif/immünmodülatör ilaçlar	
Grup	İlaç
Kortikosteroidler Sentetik (oral küçük kimyasal moleküller)	
Konvensiyonel	Metotreksat
	Leflunomid
	Sulfasalazin
	Hidroksiklorokin
	Siklofosamid
	Azatiopirin
	Mikofenolik asit preparatları
	Kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus)
Alkilleyici ilaçlar	Siklofosamid
Hedeflenmiş (Janus kinaz inhibitörleri)	Tofasitinib
	Barisitinib
	Upadasitinib
Fosfodiesteraz-4 inhibitörleri	Apremilast
Biyolojik (parenteral proteinler) ve biyobenzerler	
TNF-alfa inhibitörleri	Etanersept
	Adalimumab
	İnfliksımab
	Sertolizumab pegol
	Golimumab
IL-6 reseptör inhibitörleri	Tocilizumab
IL-1 antagonistleri	Anakinra
	Kanakinumab
T-hücre ko-stimulasyon blokajı	Abatasept
B-hücre depleasyonu	Rituksımab
	Belimumab
IL 12/23 inhibitörleri	Ustekinumab
IL-17 inhibitörleri	Sekukinumab
	İksekizumab
Kompleman inhibitörü	Ekulizumab
IL: İnterlökin; TNF: Tümör nekrosis faktör.	

Özellikle haftada 15 mg ve üzeri dozda metotreksat kullanan hastalarda aşılamadan sonraki iki hafta ilaca ara verilmesi aşı yanıtını iyileştirebilir. Son olarak JAK inhibitörlerinin aşı yanıtı üzerine orta derecede etkisi olabileceği ileri sürülmüşse de abatacept ve JAK inhibitörleri konusundaki verilerin eş zamanlı metotreksat kullanımı nedeniyle dikkatle yorumlanması gerekli olabilir. Genel olarak romatolojik hastalığı olan bireylerde antikor yanıtının genel popülasyondan daha düşük olmasına karşın COVID-19'a karşı aşılarda genel olarak immünojenik olduğu da düşünülmektedir. Romatolojik hastalarda rituksimab, abatacept, mikofenolat mofetil ve kortikosteroid tedavisinin SARS-CoV-2 mRNA aşı yanıtını olumsuz etkileyebileceği ileri sürülmüştür.

Biyolojik ajanlar ve JAK inhibitörleri gibi gelişmiş tedavi seçeneklerinin kullanımı sırasında aşı suşu ile olası lokal veya dissemine enfeksiyon riski nedeniyle canlı aşılar kontrendikedir.

Aşıların güvenli olduğu ve var olan otoimmün hastalıkta alevlenmelere yol açmadığı net olarak ortaya konmuştur. Çoğu zaman enfeksiyonun oluşturduğu alevlenme riski aşının oluşturduğu riskten fazladır.

Romatolojik hastalıklarda aşılama ile ilgili dikkat edilecek genel prensipler aşağıdaki gibi özetlenmiştir:

- Tüm romatizmal hastaların başvuru anında aşılanma durumu değerlendirilmeli, hasta ile fayda ve riskler paylaşarak (hastanın tedavi sürecini yöneten sorumlu hekimle) aşı kararları verilmelidir.
- Hastayı tedavi eden romatolog ayrıca her yıl hastanın aşılanma durumu, endikasyonları/ihitiyaçlarını yeniden değerlendirmelidir.
- Hastanın bireyselleştirilmiş aşılama programı belirlendikten sonra romatoloji ekibi, birinci basamak hekimleri ve hasta tarafından ortak verilecek kararla uygulamaya geçilmelidir.
- Aşılama tercihen hastalığın inaktif olduğu dönemde/remisyonda ya da düşük dozda immünsupresif aldıkları sırada yapılmalıdır.
- Aşılama tercihen immünsupresif (özellikle B hücre depleasyonu yapan) tedavilerden önce yapılmalıdır.
- Canlı olmayan aşılar kortikosteroid veya hastalığı modifiye eden ilaçlarla tedavi esnasında uygulanabilir. Canlı aşılarından bu hasta grubunda mümkün olduğunca kaçınılmalıdır ancak her hasta kendi riskleri (yaş, hastalık, ilaç dozu vb.) çerçevesinde değerlendirilmelidir. Canlı aşılar mümkün olduğunca immünosupresyondan en az dört hafta önce yapılmalıdır. Seyahat edecek hastaların altı ay önceden bu planlarını söylemeleri aşılama için yeterli zaman kalması için önemlidir.

Aşılarla ilgili bir diğer önemli konu da hastanın etrafındaki kişilerin aşılanmasıdır. Hastayı korumak adına, bir taraftan ailedaki veya çevredeki kişilerin oral polio aşısı dışında ulusal aşı takvimi doğrultusunda aşılanması da gerekmektedir. Ancak bu kişilere canlı aşılar yapılacağı zaman da dikkatli olunmalıdır. Eğer suçiçeği veya canlı zona zoster aşısı ile aşılanmış olan bir kişide veziküller geliyorsa, bu kişinin romatolojik hastalığı olan immünsuprese hastaya enfeksiyon bulaştırma riski mevcuttur. Bu du-

rumda, immünsuprese hastaya immünglobulin ya da profilaktik antiviral verilmesi söz konusu olabilir. Biyolojik ajan ya da janus kinaz inhibitörü alan hastaların yakınlarının özellikle rotavirüs aşılmasından kaçınılmalıdır. Eğer aşılması gereken bir bebek varsa immünsupresyonu olan kişi bebeğin bezini değiştirmekten haftalarca kaçınılmalıdır. Çocukluk çağında ikinci, dördüncü ve altıncı aylarda inaktive polio aşısı zaten yapıldığından altıncı ayda yapılan oral polio aşısı immünsuprese bir bireyle teması olan bir bebekte 18. aya kadar herhangi bir döneme ertelenebilir.

Gebeliğinin ikinci yarısında biyolojik tedavi alan annelerin çocuklarında da ilk altı ay canlı aşılarından kaçınılması gerektiği hatırlanmalıdır.

4.4.2. İnaktive Aşılarla İlişkin Genel 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. Romatizmal hastalıklarda yapılan çalışmaların çoğunda bu aşılarla yeterli immün koruma geliştiği ve majör bir yan etkilerinin olmadığı görülmüştür. Ancak çoğunlukla immün yanıtın gelişebilmesi için iki hafta gerekir. Bu nedenle inaktive aşılar, tedaviyi geciktirmemek kaydıyla, mümkünse tedavi başlanmadan en az iki hafta önce, tercihen dört hafta önce yapılmalıdır. İmmünsupresif/immünmodulator ilaç kesildikten sonra inaktive aşıların yapılması için beklemeye gerek yoktur.

Tablo 13. Romatolojik hastalığı olan erişkinlerde aşılama şeması		
Aşı	18-64 yaş	65≥ yaş
İnfluenza	Yılda bir doz aşı	
Pnömonok ^{1,2}	1-2 doz aşı	1-2 doz aşı
Tetanoz, difteri (Td) ³	Her 10 yılda bir rapel 1-2 doz aşı	
Hepatit B	Üç doz aşı (sıfırncı, birinci, altıncı aylar) (biyolojik ajan veya orta-yüksek doz kortikosteroid alan yüksek riskli hastalarda seroloji durumuna göre yüksek doz aşı sıfırncı, birinci, ikinci altıncı aylarda çift doz- uygulanabilir)	
Hepatit A	iki doz aşı (sıfırncı, altıncı aylar)	
Suçiçeği/Herpes zoster ⁴	*İmmünsuprese hastalarda ve gebelerde kontrendike-özel durumlarda uzman görüşü alınarak aşı uygulanabilir.	
Kızamık, kızamıkçık, kabakulak (KKK) ⁴	*İmmünsuprese hastalarda ve gebelerde kontrendike-özel durumlarda uzman görüşü alınarak aşı uygulanabilir	
Meningokok (kuadrivalan konjuge meningokok aşısı) ²	*En az iki ay arayla iki doz aşı. Risk devam ediyorsa beş yılda bir tekrarlanabilir.	
<i>Haemophilus influenzae</i> tip B ²	*Bir doz	
Human papillomavirüs (HPV) ⁵	Üç doz	
SARS-CoV-2	Güncel önerilere göre uygulanmalıdır.	

¹Polisakkarit ve konjuge pnömonok aşılarına özgü zamanlama şemasına uyulmalıdır.
²Aspleni (elektif splenektomi ve persistan kompleman eksiklikleri dahil) durumlarında.
³Tetanoz aşısı için primer immünizasyonu tamamlamış kişilerdeki şema (Adolesan yaştan itibaren 10 yılda bir yapılan Td dozlarından birinin tetanoz-difteri-asellüler boğmaca aşısı olması önerilmektedir)
⁴Risk faktörü olan ve kontrendikasyonu olmayan bireyler için.
⁵Mümkünse cinsel aktivite başlamadan önce tamamlanmalıdır.

Tablo 14. 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
Tocilizumab	10-12 hafta	3 hafta
Ustekinumab	12-15 hafta	2 hafta
Anakinra	2 gün-3 ay	3 hafta
Kanakinumab	3 ay	3 hafta
Ritüksımab	6 ay	1 ay
Belimumab	3 ay	1 ay

Bu kuralın istisnaları belimumab ve ritüksımabdır. Bu ajanlarla tedavi edilen hastalarda bir sonraki dozdan önce aşı uygulanması ve aşılardan 2-4 hafta sonra ilaç verilmesi bağışık yanıtı artırabilir. Ancak influenza aşısı gibi belirli bir zaman aralığında yapılması gereken bir aşı için düşük etkinlik göze alınarak aşı yapılabilir.

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 üç ay sonra yapılması önerilmektedir.

4.4.3. Canlı Aşılarla İlişkin Genel Öneriler

Canlı aşıların kullanımından, aşı suşunun oluşturabileceği enfeksiyon riski nedeniyle immünsupresif/immünmodulatuvar tedavi kullanan hastalarda mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Ancak canlı aşıların uygulanması gereken riskli hastalarda mutlaka bir uzmana danışılarak kullanılmaları mümkün olabilir. Bu konudaki uzman görüşü; immünsupresif tedavi başlangıcından dört hafta önce canlı aşı uygulamasının uygun olduğu yönündedir. Ancak sülfasalazin ve hidroklorokin tedavisi sırasında canlı aşılar yapılabilir.

Kortikosteroidlerin canlı aşılarda için kontrendikasyon oluşturacak dozu tanımlanmıştır: İki haftadan uzun süreli ≥ 20 mg/gün prednizon veya eş değeri (İngiltere dahil bazı ülkelerde daha güvenli bir strateji ile iki haftadan uzun süreli ≥ 10 mg/gün prednizon veya eş değeri) 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 aşıdaki şekilde tanımlanabilir:

- Düşük doz kortikosteroid [kısa süreli (<2 hafta) ya da <20 mg/gün prednizon veya eş değerinden 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 hatırlatma aşısı yukarıda belirtilen tedavilerden azotiyopirin ve 6- merkaptopürin dışındakilerde güvenilir kabul edilmektedir.

Canlı aşıların yapılabilmesi için immünsupresif/immünmodulatuvar 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 aşılarda için güvenli zaman aralığı Tablo 14'te özetlenmiştir. Biyolojik ajanlar için ise genel olarak beş yılın kadar beklenmesi önerilir.

Canlı aşılarda, immünglobulin ürünleri ile aynı zamanda, immünglobulinden hemen önce veya sonra verildiği zaman aşıya karşı yanıt azalabilir. Bu etkileşimin süresi verilen immünglobulin dozuna bağlıdır. Kızamık-kabakulak-kızamıkçık ve varisella zoster aşıları, immünglobulinden ya iki hafta önce yapılmalıdır ya da verilen immünglobulin dozuna göre en az sekiz 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 sekiz ay sonra tekrar aşı yapılmalıdır.

4.4.4. Romatolojik Hastalıklarda Aşı Önerileri

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, rituksimab ve abataseptin aşı yanıtını azalttığı gösterilmiştir. Tocilizumab ve tofasitinib ile yapılan çalışmalarda aşı yanıtında bozulma izlenmemiştir.

4.4.4.2. Pnömonokok aşısı: Rehberin ilgili bölümünde belirtilen şemalar dahilinde pnömonokok aşılı önerilir.

Behçet hastalarında patogeneze de yer alan streptokok duyarlılığına bağlı olduğu düşünülen şekilde PPSV23 aşısı sonrası ciddi enflamatuvar sendrom geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca kriyopirin ilişkili periyodik sendromlu (CAPS) hastalarda da PPSV23 ile ciddi lokal ve sistemik reaksiyon gözlenmiştir. Bu nedenle Behçet ve CAPS hastalarında pnömonokok 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 pnömonokok aşı yanıtında bozulma izlenmemiştir.

4.4.4.3. Tetanoz-difteri (Td)/Tetanoz-difteri-asellüler boğmaca (Tdap): Erişkin aşı şeması geçerlidir. B hücre deplezyon tedavisi altında tetanoz toksoid aşısının immünojenitesinin azaldığı yönünde doğrudan kanıt bulunmamakla birlikte diğer aşılarından elde olunan veriler ışığında şüpheli maruziyet durumunda, hasta geçmiş 24 hafta içinde rituksimab aldıysa tetanoz IG ile pasif bağışıklama gereklidir.

4.4.4.4. Hepatit A ve B aşılı: Erişkin otoimmün/enflamatuvar romatizmal hastalığı olan riskli bireylerde ve bazı özel durumlarda hatırlatma dozu ile pasif immünizasyon endikedir.

Romatolojik Hastalarda Biyolojik İlaç Kullanımı Öncesi Viral Hepatit Tarama Kılavuzu'na başvurulması önerilir. Romatoloji hastalarında hepatit A ilişkili makrofaj aktivasyon sendromu ve kronik nonsteroid antienflamatuvar 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 altı ay arayla iki doz tamamlanmalıdır.

4.4.4.5. Suçiçeği ve herpes zoster (HZ) aşısı: Yüksek riskli bireyler için göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle miyozit ve SLE hastaları olmak üzere romatizmal hastalığı olan bireylerde genel popülasyon ile kıyaslandığında artmış HZ sıklığı olduğu bilinmektedir. Özellikle janus kinaz inhibitörü alan hastalar herpes zoster reaktivasyonu açısından yüksek risklidirler.

Canlı zoster aşısı biyolojik ajan, siklosporin A, siklofosamid, yüksek doz sistemik steroid (iki haftadan uzun süre ≥ 20 mg/gün prednizon veya eş değeri), yüksek doz metotreksat, yüksek doz azotiyopirin, yüksek doz merkaptopürin, leflunomid, mifenolat mofetil kullananlarda kontrendikedir.

Rekombinan zoster aşısının 50 yaş üzerindeki immünkompetan insanlarda zona zoster ve komplikasyonlarının önlenmesi için 2-6 ay arayla iki doz halinde kullanılması önerilmektedir.

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

4.4.4.7. Human papillomavirüs (HPV) aşısı: Otoimmün/enflamatuvar romatizmal hastalığı olan bireyler özellikle SLE hastaları genel popülasyon için öneriler doğrultusunda HPV için aşılanmalıdır.

4.4.4.8. 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.

4.4.4.9. SARS-CoV-2 aşılması: Romatizmal hastalığı olan bireyler, klinik olarak mümkünse immünmodülatör/immünsupresif tedavi öncesi aşılanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, et al. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: A retrospective cohort study. *BMC Musculoskeletal Disord* 2012;13:158. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-158>
2. Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, et al. Infection-Related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: A systematic review. *Clin Rheumatol* 2007;26:663-70. <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0441-9>
3. Furer V, Rondaan C, Heijstek M, et al. Incidence and prevalence of vaccine preventable infections in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD): A systemic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD. *RMD Open* 2019;5:e001041. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001041>
4. Kroon FPB, Najm A, Alunno A, et al. Risk and prognosis of SARS-CoV-2 infection and vaccination against SARS-CoV-2 in rheumatic and musculoskeletal diseases: A systematic literature review to inform EULAR recommendations *Ann Rheum Dis* 2022;81(3):422-32. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221575>
5. Friedman MA, Curtis JR, Winthrop KL. Impact of disease-modifying antirheumatic drugs on vaccine immunogenicity in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis* 2021;80:1255-65. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221244>
6. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):39-52. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215882>
7. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: A systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open* 2019;5(2):e001035. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001035>
8. Landewé RBM, Kroon FPB, Alunno A, et al. EULAR recommendations for the management and vaccination of people with rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2: The November 2021 update. *Ann Rheum Dis* 2022; Online ahead of print.
9. van Assen S, Holvast A, Benne CA, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2010;62:75-81. <https://doi.org/10.1002/art.25033>
10. Bühler S, Eperon G, Ribic C, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14159. <https://doi.org/10.4414/ismw.2015.14159>

11. Karadağ Ö, Kaşifoğlu T, Özer B, et al. Viral hepatitis screening guideline before biological drug use in rheumatic patients. *Eur J Rheum* 2015.
12. Papadopoulou D, Tsoulas C, Tragiannidis A, et al. Role of vaccinations and prophylaxis in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29:306-18. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.02.001>
13. Bryant PA, Baddley JW. Opportunistic infections in biological therapy, risk and prevention. *Rheum Dis Clin N Am* 2017;43:27-41. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2016.09.005>

4.5. HIV İLE YAŞAYAN BİREYLERDE AŞILAMA

4.5.1. Giriş

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

Hastalığın ilerlemiş immünsupresyon (erişkinler için CD4 sayısı $<200/\text{mm}^3$ veya beş yaşın altındaki çocuklar için $<15\%$) evresinde aşılamanın immünojenitesi ve etkinliği düşüktür ve antikor cevapları daha kısa sürer. Üstelik, bu evrede canlı aşılama kontraendikedir. İnaktive aşılama 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 $\geq 200/\text{mm}^3$) veya antiretroviral tedavi (ART) altında virolojik supresyon ve immün rekonstrüksiyon sağlandıktan sonra aşı uygulandığında yeterli koruyucu antikor cevapları elde edilebilir. Bu evrede canlı aşılama da güvenle uygulanabilir. Immün rekonstrüksiyon sağlandıktan sonra aşılama durumunun bir kez daha gözden geçirilmesi, gerekirse belli aşılamanın tekrarı sağlanmalıdır.

HIV ile yaşayan bireylere uygulanan aşılamanın hücrel immüniteyi aktive etme riski, aşılamadan 1-3 hafta sonra HIV replikasyonunu arttırma ve enfeksiyonu tetikleme potansiyeli konusunda endişeler ortaya çıkmıştır. Ancak bu geçici durum klinik ve immünolojik olarak anlamlı değildir ve aşılamadan sonra viral yük kontrolüne gerek yoktur.

Diğer immünsupresif hastalarda olduğu gibi yakın temaslılarının da aşılanması ve bağışıklık durumları kişinin korunması açısından önemlidir. Yakın temaslılarının canlı aşı ile aşılanmasından kaçınılmalıdır.

4.5.2. HIV ile Enfekte Tüm Erişkin Bireylere Uygulanması Önerilen Aşılama

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

4.5.2.1. İnfluenza aşısı: HIV ile enfekte tüm bireylere inaktive influenza aşısı önerilir, canlı intranasal influenza aşısı kontraendikedir. Bazı çalışmalar standart doz inaktive 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 yayımlandığı dönem itibarıyla ülkemizde yüksek doz grip aşısı bulunmamaktadır.

4.5.2.2. Tetanoz toksoid ve azaltılmış difteroid toksoid aşısı (Td veya asellüler boğmaca ile beraber-Tdap): Rehberin ilgili bölümünde bahsedilen rutin önerilere göre uygulanır. Daha önce Tdap uygulanmamış 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. Pnömonokok aşısı: Konjuge aşı polisakkarit aşıdan daha immünojeniktir. Bir doz 13 valanlı konjuge aşı (PCV13) ve ardından en az sekiz 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 beş yıl sonra ikinci rapeli uygulanmalıdır. Eğer bu iki doz aşı 65 yaşından önce tamamlanmışsa ikinciden en az beş yıl sonra olmak üzere 65 yaşından sonra da tek bir doz rapel yapılır.

Yirmi serovalan konjuge aşılar kullanıma girdiğinde tek doz uygulanmaları yeterli olacaktır. Daha önce 13 valanlı konjuge aşı ve 23 valanlı polisakkarit aşı yaptırmış olanlara tekrar aşı önerilmez. Sadece 13 valanlı konjuge aşı veya sadece 23 valanlı polisakkarit aşı yaptırmış olanlara tek doz 20 valanlı konjuge aşı önerilir.

4.5.2.4. Hepatit B aşısı: HBV'ye karşı serolojik olarak bağışıklık kanıtı olmayan kişilere 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 bireylerde %60-70'e kıyasla ART almayanlarda sadece %30-50'dir. Standart primer aşılama serisinin üçüncü dozu tamamlandıktan 1-2 ay sonra anti-HBs bakılmalıdır. Eğer negatifse (anti-HBs titresi $< 10 \text{ mIU/mL}$), 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 kişilerde koruyucu antikor cevabı elde etmekte başarılı olmaktadır. Hepatit A ile kombine hepatit B aşısı da daha immünojeniktir.

HIV ile enfekte bireylerde 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 kişilerde 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 kişilerde aşıya cevap daha iyidir. İkinci doz aşıdan bir ay sonra antikor cevabına bakılır. Negatifse, CD4 $\geq 200/\text{mm}^3$ olduğunda tekrarlanır. İki doz aşıdan 6-10 yıl sonra HIV ile enfekte kişilerin %85'inde seropozitiflik devam ederken, yaklaşık %10 hasta aşılama iki yıl sonra seronegatif olmaktadır. Bunlara uygulanacak üçüncü 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. Yirmi altı 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 veya dokuz valanlı aşı genital siğillere karşı da koruma sağladığı için iki-valanlıya tercih edilmelidir. Uygulama şekli ve sıklığı için rehberin ilgili bölümüne (HPV aşılması) bakılmalıdır.

4.5.3. Spesifik Bir Endikasyon Olması Durumunda Önerilen Aşılar

4.5.3.1. Meningokok aşısı: HIV enfeksiyonu tek başına meningokok aşısı için bir endikasyon değildir. Rehberin ilgili bölümünde belirtilen endikasyonlar varsa aşılama önerilir.

4.5.3.2. Haemophilus influenzae tip b (Hib) aşısı: Rehberin ilgili bölümünde belirtilen endikasyonlardan biri yoksa (örneğin; 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 olmayanlara önerilir. Ciddi immünsupresyonu ($CD4 < 200/mm^3$) olan kişide ise yapılmamalıdır. HIV enfeksiyonundan önce aşı ile oluşan koruyucu antikor seviyeleri HIV enfeksiyonunun immünsupresyonundan etkilenmez.

4.5.3.4. Varisella (suçiçeği) aşısı: $CD4$ sayısı $\geq 200/mm^3$ olan ve bağışıklık kanıtı olmayanlara varisella aşısı önerilir. Ciddi immünsupresyon durumunda ($CD4 < 200/mm^3$) yapılmaz. Önceden bağışıklık kanıtı olmayan hastaya VZV teması olduğunda temas sonrası profilaksi endikedir.

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

4.5.3.6. Sarıhumma aşısı: Eğer endike ise $CD4$ sayısı $\geq 200/mm^3$ olanlara uygulanır.

4.5.4. Pasif Bağışıklama

HIV ile yaşayan bireylerin suçiçeği, kızamık veya hepatit A gibi yüksek temas riskleri olursa, rehberin ilgili bölümlerinde belirtildiği şekilde immünglobulin uygulanmalıdır. Hiperimmünglobulin uygulanmasından sonraki üç 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. <https://doi.org/10.1093/cid/cit757>
2. EACS Guidelines version 11.1, October 2022. Erişim adresi: <http://www.eacsociety.org>.
3. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 5):93-9. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03971.x>
4. Panel on guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, and the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America. Erişim adresi: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection>. Erişim tarihi: 2 Ocak 2023.
5. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58(3):309-18. <https://doi.org/10.1093/cid/cit816>
6. Gökengin D, Korten V, Kurtaran B, et al. HIV/AIDS Tanı İzlem ve Tedavi El Kitabı. Aralık 2021.

4.6. KRONİK HASTALIKLARDA AŞILAMA

4.6.1. Giriş

Belirli kronik hastalıkların varlığında, özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kalp hastalıkları ve diyabetes mellitus (DM) başta olmak üzere kronik karaciğer hastalığı ve kronik böbrek hastalığında enfeksiyon riski artar. Bunların önemli bir bölümünü aşıyla önlenabilir influenza ve pnömokok enfeksiyonları oluşturur. Diğer risk gruplarında olduğu gibi sadece enfeksiyonların görülme sıklığı değil enfeksiyonun ciddiyeti, morbidite ve mortalitesi de artmaktadır.

Konjestif kalp hastalığı (KKH), kardiyovasküler hastalık (KVH) ve kalp kapak hastalıkları dahil olmak üzere kronik kalp hastalığı olanlar toplum kökenli pnömöni açısından 3.3 kat, invaziv pnömokokal hastalık açısından 9.9 kat artmış riske sahiptir. Pnömoni veya sepsis nedeniyle hastaneye yatırılan erişkinlerde de enfeksiyondan sonraki ilk bir yıl içerisinde KVH riski altı kat artmaktadır. Özellikle enfeksiyonun ilk üç gününde, akut miyokard infarktüsü ve inme geçirme riski dört kattan daha fazladır.

KOAH ve diğer kronik solunum yolu hastalıkları olan hastalar da viral ve bakteriyel akciğer enfeksiyonlarına karşı özellikle savunmasızdır. KOAH alevlenmelerinde enfeksiyon sıklıkla mevcuttur ve bu enfeksiyonların %48.4'ü viral, %54.7'si bakteriyel etkenlere bağlı olmaktadır. Bu enfeksiyonlar, alevlenmelerin, hastaneye yatışların, hastalığın ilerlemesinin ve mortalitenin başlıca nedenleridir.

Diyabet hastalarında hiperglisemi nedeni ile lökositlerin fagositoz, kemotaksis ve bağlanma fonksiyonlarında bozukluklar oluşabilmesinin yanında diyabetin seyri sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar nedeni ile de enfeksiyonların gelişimi kolaylaşabilmektedir. Aynı zamanda bu hasta grubunda influenza ve pnömokok enfeksiyonları daha ciddi seyretmekte olup ölüm sıklığı da diyabeti olmayan hastalara göre 2-3 kat artmıştır. Ülkemizdeki diyabet hastalarının aşılama oranları gelişmiş ülkelere göre daha düşüktür. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin yapmış olduğu ulusal diyabet çalışmasında tip 2 diyabet hastalarında influenza aşısının yapılma oranı %21.2 iken pnömokok aşının yapılma oranı ise sadece %7 olarak tespit edilmiştir.

Kronik böbrek hastalığında (KBH) T hücre, B hücre ve nötrofil fonksiyonlarında bozulmanın yanı sıra, üremik toksin birikimi, oksidatif stres, kemik mineral metabolizma bozukluğu, endotel disfonksiyonu ve düşük düzey enflamasyon enfeksiyon yatkınlığını arttıran faktörlerdir. Erken evrede bile enfeksiyonlar sık görülmekte olup ileri yaş, DM ve KVH gibi komorbid durumların varlığında enfeksiyon sıklığı daha da artmaktadır. Hastalığın evresi ilerledikçe immün disfonksiyon nedeniyle aşı yanıtı azalmaktadır. Bu yüzden, KBH'da aşılama hastalığın erken döneminde başlanması, ileri evrelerde ise aşı yanıtı oluşturmak için yüksek doz ya da sık aralıklarla aşılama önerilmektedir. Kronik böbrek hastalığı diğer kronik hastalıklardan farklı olarak immünesupresif hastalık olarak da değerlendirilmektedir.

Kronik karaciğeri olan hastalarda hepatit A enfeksiyonu prevalansının genel popülasyona oranla daha yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda veya karaciğer nakli alıcılarında, başka bir akut hastalığın (hepatit virüsü süperenfeksiyonu, influenza ve pnömokok enfeksiyonu) eklenmesi, önceden

karaciğer hastalığı olmayan bireylere göre daha yüksek morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Etiyolojisinden bağımsız olarak kronik karaciğer hastalarında hepatit A, B, C enfeksiyonları ve D süperenfeksiyonunun akut fulminant hepatik yetmezlik ve dekompanzasyonla sonuçlanabilecek morbidite ve mortaliteye neden olabileceği görülmüştür. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda ve özellikle alkol kullanım bozukluğuna bağlı karaciğer hastalığında pnömokok hastalığı insidansının arttığı görülmüştür. Bu hastalarda ve transplant alıcılarında influenza virüsünün hepatik dekompanzasyonla ilişkili olabileceği ile ilişkili raporlar mevcuttur.

4.6.2. Kronik Hastalıkları Olan Tüm Erişkinlere Uygulanması Önerilen Aşılar

Bu grupta önerilen aşılardan bir kısmı tüm erişkin yaş grubu için önerilen, bir kısmı da kronik hastalık varlığı endikasyon oluşturduğu için önerilen aşılardır.

4.6.2.1. İnfluenza aşısı: Kronik kalp hastalıkları, KOAH, DM, KBH ve kronik karaciğer hastalıklarından herhangi biri bulunan erişkinlere yılda bir kez sonbaharda uygulanmak üzere inaktive influenza aşısı önerilir. KOAH hastalarında influenza aşılması alevlenme sayısını ve solunum yetmezliği riskini azaltmaz.

4.6.2.2. Tetanoz toksoid ve azaltılmış difteroid toksoid aşısı (Td veya asellüler boğmaca ile beraber-Tdap): Kronik hastalık varlığından bağımsız olarak tüm erişkinlere önerilen aşılarından biri olup rehberin ilgili bölümünde bahsedilen rutin önerilere göre uygulanır. Daha önce Tdap yapılmamış olan erişkinlere tek doz Tdap önerilir. Her 10 yılda bir Td rapelleri tekrarlanır. Tetanoza karşı oluşan antikorlar aynı seviyededir fakat difteri immünitesi daha düşüktür.

4.6.2.3. Pnömomokok aşısı: Konjuge aşı polisakkarit aşıdan daha immünojeniktir. Bir doz 13 valanlı konjuge aşı ve ardından bir yıl sonra (KBH olan bireylerde en az sekiz hafta sonra) bir doz polisakkarit aşı uygulanmalıdır. Eğer önceden PPSV23 yapılmışsa, PCV13 yapılabilmesi için PPSV23'ün uygulanmasının üstünden en az 12 aylık bir zaman geçmiş olmalıdır. PPSV23'ün beş yıl sonra ikinci rapeli uygulanmalıdır. Eğer bu iki doz aşı 65 yaşından önce tamamlanmışsa ikinciden en az beş yıl sonra olmak üzere 65 yaşından sonra da tek bir doz rapel yapılır.

4.6.2.4. Hepatit B aşısı: HBV'ye karşı serolojik olarak bağışıklık kanıtı olmayan hastalara önerilir. Standart primer aşılama serisi sıfırıncı, birinci ve altıncı ay şeklinde uygulanan üç dozdan oluşmaktadır. Son doz tamamlandıktan 1-2 ay sonra anti-HBs bakılmalıdır. Eğer negatifse (anti-HBs titresi <10 mIU/mL), üç doz seri aşılama tekrarlanmalıdır. Bu standart doz ile veya çift doz olarak (standart 20 µg yerine 40 µg) uygulanabilir.

Evre 5 KBH, hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında primer aşılama dozları çift doz şeklinde önerilir. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda anti-HBs oluşur fakat zaman içerisinde titresi <10 mU/mL ise hatırlatma dozu uygulanır.

4.6.2.5. Hepatit A aşısı: Seronegatif olan kişilere önerilir. Altı ay arayla iki doz aşı uygulanır.

4.6.3. Spesifik Bir Başka Endikasyon Olması Durumunda Önerilen Aşılar

Kronik hastalığı olan bireylerde başka risk durumları da varsa rehberin ilgili bölümlerinde önerilen aşılar da uygulanır.

KAYNAKLAR

1. Demirci I, Haymana C, Salman S, et al. Rates and associates of influenza and pneumococcus vaccination in diyabetes mellitus: A nationwide cross-sectional study (TMD vaccination study). *World J Diabetes* 2021;12(12):2107-18. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v12.i12.2107>
2. Murthy N, Wodi AP, Bernstein H, et al. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(7):229-33. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7107a1>
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42(34):3227-337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2021 Report*. Erişim adresi: [http:// goldcopd.org](http://goldcopd.org)
5. Huang HH, Chen SJ, Chao TF, et al. Influenza vaccination and risk of respiratory failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A nationwide population-based case-cohort study. *J Microbiol Immunol Infect* 2019;52(1):22-9. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2017.08.014>
6. Walters JA, Tang JN, Poole P, et al. Cochrane Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1(1):CD001390. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001390.pub4>

4.7. GEBELİKTE AŞILAMA

Gebelikteki enfeksiyonlar, büyük ölçüde enfeksiyonun zamanına bağlı olarak, annenin yanı sıra gelişmekte olan fetüs üzerinde zararlı etkilere sahip olabilir. Gebeliğin birinci ve ikinci trimesterlerindeki fetal enfeksiyon embriyogenezi ve organogenezi etkileyebilir.

Dünyadaki tüm yenidoğan ölümlerinin dörtte üçü yaşamın ilk haftasında meydana geldiği ve ilk 24 saatin en kritik dönem olduğu düşünüldüğünde; gebelikteki aşılama için esas olan, kadınların hamilelik öncesi rutin olarak yapılması gereken erişkin tipi aşıları yaptırmasıdır. Tam aşıli olmak erişkinin ve doğacak olan bebeğin yanı sıra toplumun da korunmasını sağlar.

Gebelikte güvenle ve önemle önerilen aşılar (tetanoz, difteri, boğmaca, influenza) yanında gereklilik durumunda yararın öne çıkacağı diğer aşılar da uygulanmalıdır.

Canlı aşıların fetüse geçebilme potansiyeli olduğundan ve abortus, erken doğum veya sekelli doğumlarla sonlanabileceğinden gebelere uygulanmamalıdır. Canlı aşılar gerekli ise planlanan hamilelikten en az bir ay önce uygulanmalıdır. İnaktive aşılar ise hem hamilelikten önce hem de hamilelik döneminde uygulanabilir.

Maternal bağışıklama ile ilgili en kapsamlı deneyim tetanoz aşısı ile yapılmıştır. Gebe veya doğurganlık potansiyeli olan kadınların en az iki doz inaktif tetanoz toksoidi ile aşılmasıyla yenidoğan tetanoz mortalitesi %94 oranında azaldığından, tetanoz aşısı T.C. Sağlık Bakanlığının Genişletilmiş Bağışıklama Programı'nın bir parçası olmuştur. Gebelikteki aşı takvimi, daha önce alınan doz sayısına bağlıdır. Bebeklik döneminde başlatılan tam tetanoz toksoid içeren aşı serisini ve rapellerini alanların kendileri ve yenidoğanlarının, koruyucu antikor seviyesine sahip olduğu kabul edilir. Tetanoz dozlarının bir tanesinin mümkünse Tdap olarak uygulanması önerilir. Hiç aşılanmamış gebelerin dört hafta arayla en az iki doz Td aşısı almaları sağlanmalıdır. İkinci doz, doğumdan en az iki hafta önce tamamlanmalıdır (ideal aşı zamanlaması 27-36. haftalar arası). İkinci Td dozundan en az altı ay sonra üçüncü doz aşı yapılarak primer seri tamamlanmalı ve her gebelikte aşı rapeli yapılmalıdır.

Asellüler boğmaca aşısı ile elde edilen bağışıklık geçicidir, bununla birlikte boğmaca enfeksiyonu bile ömür boyu bağışıklık bırakmamaktadır. Bugüne kadar, tek etkili yöntem fetüse pasif bağışıklık sağlayan maternal aşılamadır. Gebelerin önceki aşı geçmişlerine bakılmaksızın her gebelikte bir doz Tdap aşısı yapılması önerilmektedir. Maternal antikor yanıtını ve fetüse pasif antikor transferini en üst düzeye çıkarmak için en uygun zamanlama gebeliğin 27 ile 36 haftası arasındadır. Hamilelik sırasında aşı uygulanmazsa, hemen doğum sonrası yapılmalıdır. Zamanla antikor düzeyleri azaldığından her gebelikte aşı tekrarına ihtiyaç vardır.

İnfluenza aşısı; şu anda perinatal influenza enfeksiyonunun önlenmesi ve dolayısıyla bebeklerin hastalığa yakalanmaması için en etkili stratejidir. Tüm gebelerin mevcut antijen kombinasyonunu içeren dört valanlı inaktive influenza aşısını bir kez yaptırmaları önerilir. Aşı, hamilelik sırasında, grip mevsimi öncesi veya sırasında herhangi bir zamanda uygulanabilir. Aşının her hamilelik sırasında tekrarlanması önerilmektedir.

Tablo 15. Gebelikte aşılama önerileri	
Aşılar	Öneriler
Tetanoz-difteri (Td)	Zamanlaması; 27-36. haftalar arasıdır. Uygulama şeması; <u>Daha önce aşı serisi eksik olanlarda;</u> Dört hafta arayla iki doz (İkinci doz doğum öncesi en az iki hafta önce tamamlanmalıdır, ikinci dozdan en az altı ay sonra üçüncü doz aşı (doğum sonrası) üçüncü dozdan en az bir yıl sonra veya her gebelikte rapel (beş doza tamamlanır) (Doğurganlık çağı boyunca, 15-49 yaş) <u>Primer serisi tamam olanlarda;</u> Her gebelikte bir doz Tdap (Doğurganlık çağı boyunca, 15-49 yaş, beş aşı tamamlanmış kişilere 10 yılda bir rapel) Aşıların birinin Tdap olarak uygulanması uygundur.
Boğmaca	Zamanlaması; 27-36. haftalar arasında Uygulama şeması; Her gebelikte bir doz asellüler boğmaca aşısı (tek değerli olmadığından Tdap)
İnfluenza	Zamanlaması; Her gebelikte grip mevsimi öncesi veya sırasında bir doz inaktive dört valanlı influenza aşısı
Hepatit A	Damar içi ilaç kullanımı, pıhtılaşma faktörleri bozuklukları ve kronik karaciğer hastalıkları gibi yüksek riskli gebelere uygulanır. Uygulama şeması; sıfırncı ve altıncı aylar.
Hepatit B	Yüksek riskli HBV seronegatif hepatit B'ye bağışıklığı yoksa uygulanabilir. Uygulama şeması; sıfırncı, birinci, altıncı ay.
COVID-19	Gebelerde uygulanabilir. Risk/yarar dengesine göre her dönem uygulanabilir.
Kuduz	Gebelik, maruziyet sonrası profilaksi için bir kontrendikasyon olarak kabul edilmez. Risk varlığında maruziyet öncesi profilaksi düşünülebilir. Annede kuduz maruziyet gebeliği sonlandırma nedeni olarak görülmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Recomm Rep* 2018;67(1):1-31. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6701a1>
2. Advisory Committee on Immunization Practices Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guiding principles for development of ACIP recommendations for vaccination during pregnancy and breastfeeding. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57(21):580.

3. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2019-20 influenza season. *MMWR Recomm Rep* 2019;68(3):1-21. <https://doi.org/10.15585/mmwr.r6803a1>
4. Freedman M, Kevin Ault K, Bernstein H. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older-United States, 2019. *MMWR* 2021;70(6):193-6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7006a2>
5. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al. Prevention and control of meningococcal disease: Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013;62(RR-2):1-28.
6. MacNeil JR, Rubin L, Folaranmi T, et al. Use of serogroup B meningococcal vaccines in adolescents and young adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2015. *MMWR* 2015;64(41):1171-6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6441a3>
7. Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: Updated HPV vaccination recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2015;64(11):300-4.
8. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: Summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2013;62(RR-04):1-34.
9. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2008;57(RR-05):1-30.
10. Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, et al. Human rabies prevention-United States, 2008: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2008;57(RR-3):1-28.

4.8. YAŞLILIK DÖNEMİNDE AŞILAMA

Yaşlılık döneminde görülme sıklığı artan kronik hastalıklara ek olarak bulaşıcı hastalıklara karşı duyarlılık da artmaktadır. Yaşlılık döneminde temel olarak dört aşının (influenza, pnömokok, herpes zoster ve tetanoz aşısı) uygulanması önerilmektedir. Bu dört aşıya ek olarak gerekli görülebilecek diğer aşılar (COVID-19, kuduz, suçiçeği, hepatit, meningokok vb.) erişkin yaş grubunda uygulandığı şekilde önerilmektedir.

4.8.1. İnfluenza aşısı

İnflenzaya bağlı komplikasyon ve ölümlerin büyük kısmı yaşlılarda görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2013-2014 grip sezonunda, yaşlı nüfusta influenzaya bağlı hastane yatışlarının, 18-64 yaş grubunda görülenlerden 4-5 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Küresel Hastalık Yükü 2017 çalışmasının verileri kullanılarak yapılan sekonder bir analiz, influenzaya bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu ölüm hızının 70 yaş üzeri bireylerde en yüksek olduğunu ortaya koymuştur.

İnfluenza aşısı, influenza virüslerinin yol açtığı enfeksiyon ve ciddi komplikasyonlardan korunmanın en etkili yoludur. Komplikasyonlar açısından yüksek risk taşıyan yaşlılar ve bu bireylerle birlikte yaşayan veya bakım veren kişilere influenza aşısı uygulanmalıdır. Yaşlılarda her yıl tek doz influenza aşısı yapılması önerilmektedir.

Ülkemizde dörtlü inaktive influenza aşısı bulunmakta; ekim sonu ya da kasım ayında uygulanması önerilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün, küresel boyutta izlediği influenza aktivitesi doğrultusunda Kuzey ve Güney yarı küre için yılda iki kez önerdiği aşı içeriği nedeniyle aşı etkinliği farklılık gösterebilmektedir. Ancak dolaşımdaki virüsler, aşıdaki virüslerle eşleşme bile influenza aşısı uygulananlarda hastalık şiddeti, komplikasyon sıklığı ve ölümler daha az görülmektedir.

4.8.2. Pnömomokok aşısı

Ülkemizde farklı çalışmalarda pnömone mortalitesinin %1-60 arasında değiştiği, hastaneye yatış gerektiren durumlarda mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Toplumda gelişen pnömonilerin %20-50'si *Streptococcus pneumoniae* kaynaklıdır. Pnömomokokal hastalık sıklığı ve mortalitesi 50 yaşından sonra, özellikle de 65 yaş üzerinde artış göstermektedir. Bu nedenle 65 yaş üzeri bireylere pnömokok aşısı yapılması önerilmektedir.

Farklı tipte pnömokok aşıları mevcuttur. Daha önce pnömokok aşısı yapılmamış yaşlılarda mümkünse önce konjuge aşı (PCV13) ile başlanması ve en az bir yıl sonra polisakkarid aşının (PPSV23) uygulanması önerilmektedir. Altmış beş yaş sonrasında PPSV23 yapılmış bireylere bu aşından en az bir yıl sonra PCV13 yapılmalıdır. Altmış beş yaşından sonra tek doz PCV13 ve tek doz PPSV23 uygulanması yeterlidir, rapel dozlara gerek yoktur.

4.8.3. Herpes zoster (zona) aşısı

Herpes zoster ve post-herpetik nevralji, ensefalit gibi komplikasyonlarının riski ileri yaşla artmaktadır. İki tip herpes zoster aşısı bulunmaktadır.

4.8.3.1. Canlı attenüe herpes zoster aşısı (ZVL): İnsan diploid hücrelerinde üretilen aşı, 50 yaş üzeri için ruhsatlıdır. Daha önce herpes zoster öyküsü olup olmasına bakılmaksızın herpes zoster ve post-herpetik nevraljiden koruma amacıyla immünkompetan erişkinlere tek doz olarak önerilmektedir. Ciddi immün yetmezliği olanlarda kontrendikedir. Aşı etkinliğinin farklı çalışmalarda enfeksiyonun önlenmesinde %50, post-herpetik nevraljinin önlenmesinde ise %60-70 düzeylerinde olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ileri yaşlarda aşı etkinliğinin daha düşük olabildiği ve dört yıldan sonra azalmaya başladığı gösterilmiş, bazı çalışmalarda ise böyle bir durum gözlenmemiştir.

4.8.3.2. Rekombinant herpes zoster aşısı (RZV): Yetişkinlerde herpes zoster ve post-herpetik nevralji riskini %90'ın üzerinde azaltmaktadır. Aşı etkinliği dört yıl süresince azalmamaktadır.

Geçirilmiş herpes zoster öyküsü olup olmadığına ve canlı aşı yapıp yapılmadığına bakılmaksızın 50 yaş üzeri immünkompetan bireylere 2-6 ay ara ile iki doz yapılması önerilmektedir.

Rekombinant aşının mevcut olmadığı ülkelerde canlı attenüe aşı mevcutsa enfeksiyon ve komplikasyonların önlenmesinde kullanılmalıdır.

4.8.4. Tetanoz aşısı

Bağışıklanmamış yaşlılarda klinik tetanoz daha sık görülmektedir. Td ile hiç aşılanmamış ya da primer aşılamaya şemasını tamamlamamış yaşlılarda da erişkinlerde olduğu gibi primer aşı şemasına başlanmalıdır. Erişkin ve yaşlılara her 10 yılda bir tetanoz ve difteri toksoit aşı rapeli yapılması ve bu rapellerden birinin tetanoz, difteri, asellüler boğmaca (Tdap) olması önerilmektedir. Özellikle bebeklerle yakın teması olan yaşlılara Tdap yapılması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. *Adult Immunization Schedule.* Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcplimz/adult.html>. Erişim tarihi: 10.05.2022.
2. Şengelen M. Yaşlılarda Aşı Uygulamaları. İçinde: Aydos TR, Kutsal YG (Editörler). Yaşlılarda Akılcı İlaç Kullanımı. Hangar Marka İletişim Reklam Hizmetleri Yay Ltd 2022:177-184.
3. *Erişkin Bağışıklama Rehberi.* Erişim adresi: <https://www.ekmud.org.tr/lemek/rehberler/1-ekmud-rehberleri>. Erişim tarihi: 14.05.2022.
4. *World Health Organisation. Weekly Epidemiological Record, No 19, 13 May 2022. Vaccines against influenza: WHO position paper-May 2022.* Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/item/who-wer9719-185-208>. Erişim tarihi: 10.05.2022.
5. *Cunningham AL, McIntyre P, Subbarao K, et al. Vaccines for older adults. BMJ 2021;372:n188.*
6. *Vaccines against influenza: WHO position paper-May 2022.* Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/item/who-wer9719-185-208>. Erişim tarihi: 10.05.2022.
7. *T.C. Sağlık Bakanlığı Aşı Portalı. Yetişkin Aşılamaya.* Erişim adresi: <https://asi.saglik.gov.tr/asi-kimlere-yapilir/liste/30-yetiskin-asilama.html>. Erişim tarihi: 10.05.2022.
8. *World Health Organization.* Erişim adresi: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). Erişim tarihi: 14.05.2022.

9. Nakaya HI, Hagan T, Duraisingham SS, et al. Systems analysis of immunity to influenza vaccination across multiple years and in diverse populations reveals shared molecular signatures. *Immunity* 2015;43(6):1186-98.
10. Chan TC, Fan-Ngai Hung I, et al. Effectiveness of influenza vaccination in institutionalized older adults: A systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15(3):226.e1-226.e6.
11. Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoniler Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu, Türk Toraks Derneği, 2021. Erişim adresi: <https://toraks.org.tr/site/community/library/3>. Erişim tarihi: 10.05.2022.
12. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, et al. Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine and 20-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. Adults: Updated recommendations of the advisory committee on immunization practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(4):109-17.

4.9. SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA AŞILAMA

4.9.1. 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 aşılması 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 vermemektir. Bu bakış açısı ile bir sağlık çalışanının aşılınmaması sebebiyle bir hastadan bulaşan, bulaşıcı bir hastalığı diğer hastalara bulaştırıyor olması tıbbın en temel ilkesinin ihlali anlamına gelmektedir. Sağlık çalışanlarının aşılması gerekliliği öncelikle bu anlayışla ele alınmalıdır. Sağlık çalışanlarının hastaların davranışlarını değiştirmek adına da önemli etkileri vardır ve rol model olmaktadır. Sağlık çalışanlarında ortaya çıkan aşıyla önlenebilen enfeksiyonlar, tıbbi sonuçlarının yanı sıra doğrudan ve dolaylı maliyetlere de neden olabilirler.

4.9.2. Tüm Sağlık Çalışanları İçin Önerilen Aşılar

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

4.9.2.2. Hepatit B aşısı: Bağışık olmayan tüm sağlık çalışanları için endikedir. Aşılama öncesinde HBsAg, anti-HBc-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 immünglobulin ile profilaksi önerilmelidir.

Sağlık çalışanlarında hepatit B koruyuculuğu için antikor kontrolüne işe başlarken 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.

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

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

- Dokümanlanmış, 28 gün arayla iki doz canlı kızamık aşısı veya iki doz KKK aşısı olmuş olmak,
- Laboratuvar olarak kızamık, kızamıkçık ve kabakulağa karşı bağışıklık kazanıldığıının gösterilmiş olması.

4.9.2.4. Tetanoz-difteri aşısı (Td/Tdap): Rehberin ilgili bölümünde bahsedilen güncel erişkin aşılama önerileri geçerlidir. On yılda bir Td rapeli yapılması ve bunlardan birinin Tdap olması önerilir.

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

Sağlık personeli için suçiçeğine karşı bağışıklık kanıtını gösteren durumlar:

- Dokümanlanmış olarak iki doz suçiçeği aşısı olmak,
- Bağışıklığın laboratuvar olarak kanıtlanmış olması,
- Suçiçeği enfeksiyonu tanısı veya öyküsünün bir sağlık personeli tarafından doğrulanmış olması.

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

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

4.9.3. Temas Sonrası Profilaksi

4.9.3.1. İnfluenza: Temas sonrası profilaksi amacıyla oseltamivir ve zanamivir gibi antiviral ilaçlar kullanılabilir ancak hiçbir zaman aşılanmanın yerini alamaz. Riskli teması olan sağlık çalışanına kemoprofilaksi ile eş zamanlı olarak inaktive influenza aşısı uygulanabilir.

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

4.9.3.3. 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) intramüsküler immünglobulin tedavisi ve temas sonrası beşinci ve 21. günler arasında bulaş riskine karşı önlemler alınmalıdır. Aşı olmayanların da immünglobulin tedavisi uygulanmış olsa da temas sonrası beşinci ve 21. günler arasında bulaş riskine karşı önlemler alınmalıdır. Tek doz aşı almış olanların ikinci dozu alması yeterlidir. Temaslı bir sağlık çalışanına eğer immünglobulin verilmişse, 28 gün gözlenmesi önerilir. Veriler, 72 saat içerisinde yapılan canlı virüs kızamık aşısının hastalığı koruduğunu veya modifiye ettiğini göstermektedir.

Tablo 16. Perkütan veya mukozal HBV teması sonrası profilaksi

Temas eden sağlık çalışanı	Profilaksi		
	Kaynak HBsAg-pozitif	Kaynak HBsAg-negatif	Bilinmeyen kaynak
Aşısız	Bir doz HBIG, aşılamaya başlayın.	Aşı şeması uygulayın.	Aşı şeması uygulayın.
Önceden aşı ve aşı cevabı yeterli	Profilaksi gerekmez.	Profilaksi gerekmez.	Profilaksi gerekmez.
Önceden üç doz aşı olmuş fakat aşı cevabı olmayan	Bir doz HBIG ve tekrar aşılamaya başlayın.	Profilaksi gerekmez.	Eğer yüksek riskli kaynaksa, HBsAg pozitif gibi davranın.
Önceden altı doz aşı olmuş fakat aşı cevabı olmayan	İki doz HBIG (bir ay ara ile)	Profilaksi gerekmez.	Eğer yüksek riskli kaynaksa, HBsAg pozitif gibi davranın.
Aşı cevabı bilinmeyen*	Temaslıda anti-HBs bakın: Eğer yeterli* ise, profilaksi gerekmez. Eğer yetersizse* bir 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) antikor düzeyi, anti-HBs ≥ 10 mIU/mL olarak tanımlanır. Anti-HBs < 10 mIU/mL ise yetersiz olarak tanımlanır ve koruyuculuğun güvenli bir göstergesi değildir.

4.9.3.4. 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 beş gün boyunca hastalığı bulaştırabileceği için bu riske karşı önlemler alınmalıdır.

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

4.9.3.6. Boğmaca: Hastayı uygun antibiyotik tedavisinin beşinci 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 (yeni-doğan, gebeler) bulaştırma ihtimali olan tüm sağlık personeli antibiyotik profilaksisi almalıdır. Diğer sağlık personeli temas sonrası ya antibiyotik profilaksisi almalı ya da 21 gün izlenmelidir.

4.9.3.7. 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 iki doz aşısı olanlar gibi izlenmelidir. Aşı olmayanların veya beş 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 önerilmektedir. Aşı için kontrendikasyonu olanlara varisella-zoster immünoglobulin ile profilaksi önerilmektedir.

4.9.3.8. Hepatit A: Aşılanmamış olanlara temas sonrası iki 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. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2004.03.001>
2. Advisory Committee on Immunization Practices; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Immunization of health-care personnel: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011;60(RR-7):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;68:115-8. <https://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, et al. 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. <https://doi.org/10.1086/652770>
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. Schillie S, Harris A, Link-Gelles R, et al. Recommendations of the advisory committee on immunization practices for use of a hepatitis B vaccine with a novel adjuvant. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67(15):455-8. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6715a5>

4.10. SEYAHAT AŞILAMASI

4.10.1. 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 Müdürlüğüne bağlı seyahat sağlığı merkezlerinden alınabilir.

İmmünglobulin verilmiş bir kişiye aldığı doza göre 3-6 ay (11 aya kadar uzayabilir) canlı aşı yapılmamalıdır ancak sarıhumma ve oral tifo (Ty21a) aşısı için bu zaman aralığına uyulması gerekmez. Canlı aşı uygulandığında ise immünglobulin için beklenmesi gereken süre en az iki haftadır. Kızamık aşısı ile PPD aynı anda ya da aşından en az dört hafta sonra PPD uygulanmalıdır. Aşılama şemasındaki düzensizlikler şemaya yeniden başlanmasını gerektirmemektedir.

4.10.2. Hepatit A Aşısı

4.10.2.1. Endikasyonları: Hepatit A, aşıyla önlenabilir 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 aşılar ile birlikte uygulanabilir.

4.10.2.2. Uygulama şekli: Seyahatten bir ay önce yapılması gerekmekte birlikte on dört gün sonra da %90 üzerinde koruyuculuk sağladığı gösterilmiştir (Bkz. hepatit A aşısı).

4.10.3. Hepatit B Aşısı

4.10.3.1. 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. Dünya Sağlık Örgütü 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.

4.10.3.2. Uygulama şekli: Seyahat öncesi klasik aşı çizelgesinin tamamlanmasına yeterli zaman yoksa sıfıncı, yedinci, 21. gün ve 12. ay gibi hızlandırılmış şemalar önerilebilir. Aşının yinelenmesine gerek yoktur.

4.10.4. Çocuk Felci (Polio) Aşısı

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

4.10.4.2. 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 aşlamayı (üç doz) tamamlamış turistlere endemik bölgelere gitmeden önce tek doz OPV ya da IPV yapılması yeterlidir. Daha önce aşılanmamış erişkinlerin ise IPV ile temel aşlamayı 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.

4.10.4.3. 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 polionun hala görüldüğü ülkeler dışında, polio eradikasyon programı uygulayan ülkelerde uzun süre kalacak turistlere de IPV yapılması önerilmektedir.

4.10.5. Difteri-Tetanoz Aşısı

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

4.10.6. Tifo Aşısı

4.10.6.1. 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.

4.10.6.2. Endikasyonu: *Salmonella typhi*'nin neden olduğu hastalık oral-fekal yolla 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 bakteriyel 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.

4.10.6.3. Uygulama şekli ve dikkat edilmesi gereken durumlar: Tüm aşılardan koruyuculuğu yaklaşık %50-60'tır. Oral aşı ikişer gün aralarla üç kez verilir. Oral aşı antibiyotikler, meflokin ya da proguanil ile birlikte verilmemeli, en az üç gün beklenme-

lidir. Yemeklerden en az bir saat önce alınması gerekmektedir. Gebelerde fetal hasara yol açıp açmadığı bilinmemektedir. İmmün yetmezliklilere uygulanması önerilmemektedir. Vi kapsüller polisakkarid parenteral aşı iki yaş üzeridekilerde tek doz kas içine 0.5 mL uygulanabilir. Gerekli durumlarda oral aşı her yıl, polisakkarid aşı üç yılda bir yinelenmelidir. İnaktive tüm hücre aşısı dört hafta arayla iki kez uygulanmakta ancak ucuz olması nedeniyle bazı ülkelerde hala kullanılmasına karşın düşük etkinliği ve yüksek yan etki riski nedeniyle tercih edilmemektedir.

4.10.7. İnfluenza ve Pnömonok Aşuları

İnfluenza sezonu kuzey yarım kürede aralık ayında başlayıp kış mevsimi boyunca devam etmektedir. Bağışıklamanın özellikle bu dönemden önce yapılması önerilmektedir. İnflüzanın 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 ya da konjuge pnömokok aşılarını da seyahatten en az 10 gün önce yaptırmaları uygundur (Bkz. influenza ve pnömokok aşısı).

4.10.8. Japon Ensefaliti Aşısı

4.10.8.1. Giriş: Japon ensefaliti etkeni Culex cinsi sivrisineklerle geçen bir flavivirüstür. 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.

4.10.8.2. 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 satışta sunulmaktadır. İnaktive aşı dört hafta arayla iki doz ve sonrasında yılda bir rapel önerilmektedir. Avustralya ve Tayland'da kullanılmaya başlanan canlı- sarıhumma ile kimerik yapıda hazırlanan aşının tek doz uygulaması mevcuttur.

4.10.8.3. 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 aşılanmalıdır.

4.10.8.4. Yan etki, kontrendikasyonlar ve uyarılar: Aşıya bağlı %20 lokal, %10 ciddi sistemik yan etki (ürtiker, anjiödem, anafaksi) 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.

4.10.9. Kene Kaynaklı Ensefalit Aşısı

4.10.9.1. Giriş: Kene kaynaklı ensefalit, iksodes 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 seyrebildiği gibi %1-2 oranında ölümlle sonuçlanabilmektedir.

4.10.9.2. 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.

4.10.9.3. 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.

4.10.9.4. 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.

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

4.10.10. Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, Suçiçeği Aşıları

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

4.10.11. Kolera Aşısı

4.10.11.1. 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 yapabilmektedir.

4.10.11.2. 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.

4.10.11.3. Endikasyonları: Kolera aşısı göçmen kampları gibi yerlerde uzun süre kalacaklara, aklorhidrisi olan, mide rezeksiyonlu ya da antiasid kullanan hastalara

önerilebilir. Hindistan-Pakistan, Kenya-Tanzanya sınırları gibi bir kaç küçük bölgede aşı belgesi halen sorulabilmektedir.

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

4.10.11.5. 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.

4.10.12. Kuduz Aşısı

4.10.12.1. 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, yarası gibi vahşi hayvan ısırıkları önemli yer tutmaktadır. Gelişmiş ülkelerde evcil hayvanlardaki kuduz büyük ölçüde eradike edilmiştir. Son zamanlarda Avustralya ve Amerika kıtasında yarası ısırıklarına bağlı kuduz olguları görülmektedir. Enfeksiyon riski özellikle doğa ve mağara gezinlerinde artmaktadır.

4.10.12.2. Uygulama şekli: Bkz. kuduz aşısı bölümü.

4.10.12.3. 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.

4.10.13. Meningokok Aşısı

4.10.13.1. Endikasyonları: Meningokokal enfeksiyonlar bazı bölgelerde endemik ya da periyodik epidemik salgınlara yol açmaktadır. Afrika'da Sahra Çölü'nün altında kalan, batıda Moritanya doğuda Etiyopya'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 hac adaylarına getirdiği aşılanma zorunluluğudur. Aspleni ya da kompleman bozukluğu gibi humoral bağışıklık yetersizliği diğer aşı endikasyonlarıdır.

4.10.13.2. Uygulama şekli: Bkz. meningokok aşısı bölümü.

4.10.14. Sarıhumma Aşısı

4.10.14.1. 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.

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

4.10.14.3. 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.

4.10.14.4. Uygulama şekli: Tek doz 0.5 mL ciltaltı uygulanmaktadır. Bağışıklık 10 gün sonra başlar ve 30 günde olguların %99'unda koruyucu antikorlar gelişir. Ömür boyu koruyucu olduğu düşünülmektedir.

4.10.14.5. 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 önerilmektedir.

4.10.14.6. Kontrendikasyonlar ve uyarılar: Aşının yapılmaması gereken durumlar, yumurta alerjisi, 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 Müdürlüğü'ne bağlı seyahat sağlığı merkezlerinde bulundurulmaktadır.

4.10.15. Tüberküloz Aşısı

BCG aşısı ülkemizde bebeklere 2. ayda uygulanmaktadır.

4.10.16. 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.

4.10.17. COVID Aşısı: Güncel önerilere göre uygulanmalıdır.

Tablo 17. Seyahat aşılı

Aşılar	Öneriler
Tetanoz-Difteri	Seyahat, rapel doz için fırsattır.
İnfluenza	İnfluenza sezonundan (kuzey yarım kürede aralık-mart ayları arası) önce yapılması önerilir.
Hepatit B	Seyahat öncesi yeterli zaman yoksa 0, 7, 21.gün ve 12. ayda yapılabilir.
Pnömonokok	Riskli gruplara önerilir.
Polio	Polionun eradike edilemediği bölgelere gidecek olan ve önceden aşılanmamışlara önerilir.
Tifo	Oral aşı; antibiyotikler, oral polio aşısı ya da meflokinle birlikte verilmemelidir.
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 Suçiçeği	Sağlık, yardım organizasyonları, göçmen kampları gibi riskli bölgelere gidecek seronegatiflere önerilir.
Kolera	Dünya Sağlık Örgütü 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.
Şarbon	Genelde önerilmez. Şüpheli hayvan ürünlerinden uzak durulması önerilir.
Veba	Aşının etkisi ve endikasyonları oldukça sınırlıdır.
Meningokok	Gidilecek bölgede salgın riski varsa önerilir. Suudi Arabistan tüm ziyaretçilerinden istemektedir.
Sarihumma	Riskli bölgeye gideceklere önerilir. Riskli bölgeden gelenlerden de bazı ülkeler girişte belge istemektedir.

4.11. ACİL SERVİSE BAŞVURAN HASTALARDA AŞILAMA

4.11.1. Giriş

Aşı ile korunulabilen enfeksiyon hastalıkları toplumda hem çocukların hem de erişkinlerin sağlığı için risk teşkil eder. Acil servisler aşıları tam olmayan ya da düzensiz aşılanmış kişilerin (göçmenler, kayıtsız göçmenler, sağlık sigortası olmayan kişiler vb.) hastanenin diğer bölümlerine göre daha sık olarak sağlık hizmeti almak için başvurdukları yerlerdir. Bu nedenle acil serviste hastaları değerlendirirken güncel aşılanma durumlarının sorgulanması önem taşır.

Acil servis çalışanları en ön safta hasta karşılayan personeller arasında gelir, acil serviste başvuru sırasında değerlendirilen hastaların sıklıkla henüz tanısı konulmamış olur, bu nedenle acil servis personelinin aşıyla korunulabilir hastalıklar için korunması çok önemlidir. Acil serviste çalışan bütün personelin yıllık grip aşısı da dahil olmak üzere yaşları için gereken aşıları olmaları personel sağlığı açısından gereklidir.

Acil serviste esas olarak yapılan iki aşı temas sonrası profilaksi amaçlı tetanoz, kuduz aşıları ve immünglobulindir. Ayrıca özellikle sağlık personeli için temas sonrası hepatit B aşısı ve immünglobulin de acil serviste uygulanabilir olması önemlidir.

Acil servislerde kuduz, tetanoz ve hepatit B aşısı dışındaki rutin çocukluk ve erişkin aşılarının yapılması özellikle de sistemde birinci basamak sağlık hizmetine ulaşamayan kişilerin (göçmenler, kayıtsız göçmenler, sağlık güvencesi olmayan kişiler) aşılanma hizmetine ulaşabilmesi için önemli bir fırsat olabilir ancak rutin aşılanma acil servisin birincil görevleri arasında değildir. Bu nedenle çoğu acil serviste çocuk ve erişkinlerde rutin yapılması önerilen aşılar bulundurulmaz. Eğer bir acil serviste rutin aşılanma yapılıyorsa acil tıp uzmanları ilk dozunu uyguladıkları bir aşının devamını acil serviste mi yapacaklarına yoksa hastayı aile hekimine ya da hastane içindeki aşılanma birimine mi yönlendireceklerine çalıştıkları yerin şartlarına göre karar vermelidir.

Aşıyla korunulabilir bir hastalıktan kaynaklanan bir salgın durumu varsa acil servisler kırılğan grupların aşılanmasında rol alabilir ancak bu durumda acil servisin kapasitesine göre acil servisin diğer işlevlerini aksatmayacak bir planlama yapılması gerekir.

Acil serviste yapılacak tüm aşılar standartlara uygun aşı takip sistemiyle ısı durumu takip edilen aşı dolabında saklanmalı ve bütün kayıtlar eksiksiz tutulmalıdır. Kayıtların elektronik ortamda da saklanması ve acil servisten hastalara ait aşı karneleri ve elektronik aşı kayıtlarına ulaşılması, kişinin önceki aşı durumunun bilinmesi ve acil serviste ilki yapılan aşıların devamının takip edilebilmesi için gereklidir. Bunun için ideal olarak acil serviste yer ve hemşire sayısı yeterliyse bir aşı odası oluşturulmalı ve aşılarından sorumlu bir hemşire ile 7/24 uygulamayı yapacak olan nöbetçi hemşireler önceden belirlenmelidir. Aşı defterleri ve bilgisayar kayıtları acil servis içinde belirlenmiş bu aşı odasında tutulmalıdır. Acil serviste ayrılabilir bir oda yoksa hastane içinde acil servise yakın hastaların kolayca ulaşabileceği başka bir alan ya da enfeksiyon hastalıkları servisinde bir alan aşılanma için kullanılabilir. Burada önemli olan husus bu alanın 24 saat açık ve ulaşılabilir olması, burada 24 saat kesintisiz hizmet verilmesidir. Aşılar acil serviste hiçbir zaman yiyecek dolaplarında saklanmamalıdır, aşı dolaplarına yiyecek içecek konulmamalıdır. Buzdolabının sıcaklığı +2 ile +8°C arasında korunmalıdır. Acil servise yeni başlayan bütün hemşirelere acil serviste uygulanan aşılar konu-

sunda eğitim verilmeli, aşı için ayrılan alanda posterler gibi araçlardan yararlanılmalı, aşılarla ilgili bilgiler ve rehberler bu odada kullanıma hazır bulunmalıdır.

Acil serviste aşı olan hastalara mutlaka aşı konusunda gereken bilgiler verilmelidir. Hastaların devam aşılarını acil serviste yaptırmayacaklarsa hastanenin hangi alanında yaptıracağı önceden belirlenmelidir. Bu amaçla oluşturulacak broşürler ve aşı kartları hastanın acil servisten sonra nasıl bir yol izleyeceğini anlamasında ve aşı şemasını takip edebilmesinde faydalıdır.

Tetanoz, kuduz ve hepatit B için riskli teması olan hastalarda ilk yapılması gereken yara yerinin bol suyla sabunlanarak temizlenmesidir. Aşı ya da immünglobulin yapılması yara bakımıyla yapılması gerekenleri değiştirmez. Doğal afetler (örneğin; deprem, sel, tsunami) durumunda genel olarak aşıları bir popülasyonda tetanoz riskini arttırmaz, yaralı afetzedelerde yara bakımı ve tetanozla ilgili öneriler değişmez.

a. Tetanoz aşısı:

Clostridium tetani sporları vücuda genellikle bir yaradan girer. Anaerobik koşullarda bu sporlar bakteriyeye dönüşür ve çok güçlü toksin salgılar. Toksinler santral sinir sisteminde çeşitli bölümlerde yaptıkları etkilerle vücutta şiddetli kas kontraksiyonları ve spazma neden olur, nöbetler görülebilir. İnkübasyon periyodu 3-21 (ortalama 10) gündür. Klinik tablo geliştiğinde yaralanma hikayesini ya da sporların giriş yerini tespit etmek mümkün olmayabilir. Modern yoğun bakım şartlarında bile jeneralize tetanozda mortalite %10-20 arasındadır.

Tetanoz açısından risk grupları hiç tetanoz aşısı olmamış kişiler ile 10 yıllık booster yaptırmamış olan kişilerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tetanoz vakalarının çoğu yetişkinlerde görülür. Ülkemizde de özellikle ileri yaşta kişilerde tetanoz görülebilmektedir. Diyabet, immünsupresyon hikayesi ve uyuşturucu madde kullanımı tetanoz için ayrıca risk oluşturur. Tetanoz hastalığı bağışıklık bırakmadığı için hastalığı geçiren kişiler de aşılanmalıdır.

Acil servise bir yaralanma sonrası başvuran ve hiç aşı olmayan kişiler yaşlarına uygun tetanoz toksoidi içeren bir aşı (DTaP, Td) ile primer aşı şemasındaki gibi aşılanmalıdır. Kişi tetanoz aşısı hikayesi ile ilgili tam bilgi veremiyor ve hastanın kayıtlarına ulaşamıyorsa hiç aşı olmamış gibi kabul edilmelidir.

Kirli yaralanmaların tetanoz için riski artmıştır. Bir yara toprak, feçes ya da tükürükle (örneğin; hayvan, insan ısırığı) kontamine ise kirli kabul edilmelidir. Penetran yaralanmalar kontamine kabul edilmelidir. Ölü doku içeren (nekrotik ya da kangren yaralar) donma, ezilme, avülsiyon yaralanmaları ve yanıklar özellikle *C. tetani* üremesi için risklidir.

Aşı tipleri ve içeriği:

Ülkemizde uygulamada olan tetanoz aşıları şunlardır:

1. TdaB: Erişkinleri için tetanoz difteri ve asellüler boğmaca içeren form. Son yıllarda erişkin yaş grubunda en az bir dozun bu şekilde yapılması önerilmektedir.

2. DBT: Pediyatrik difteri ve tam hücre boğmaca ve tetanoz.
3. DaBT: Pediyatrik difteri tetanoz ve asellüler boğmaca.
4. Td: Erişkin difteri ve tetanoz formu (0.5 mL'de 4 IU difteri toksoidi ve 40 IU tetanoz doksoidi içerir).

Endikasyonları:

1. Temiz ya da küçük yara ya da yüzeysel yanık.
2. Diğer yaralanmalar (kontamine, yabancı cismin penetreasyonu, ezilme, geniş yara) ya da derin yanık.
3. Korneal abrazyon (eğer gözde penetre yaralanma yoksa aşıya gerek yoktur).

Uygulama:

Aşı deltoid kasa IM yolla yapılır.

Uygulamadan önce hastaya sorulması gerekenler;

1. Hastanın yaşı:
 - a. Hastanın yaşı 2 ay-6 yaş arasındaysa DaBT yapılmalı.
 - b. Yedi yaş ve üzerinde ise TdaB yapılmalı.
2. Hastanın gebelik durumu: Hamile hastalarda risk taşıyan bir yaralanma varsa ve hamileliği sırasında henüz uygulanmadıysa TdaB uygulanabilir.
3. Aşılama durumu:
 - c. Tam aşıli hayat boyu üç veya daha fazla aşı olmuş kişiler.
 - d. Aşısız/yarım aşıli/aşı durumu bilinmeyen.
4. HIV veya ciddi immün yetmezlik olup olmadığı sorulmalıdır.

Kontraendikasyonları ve dikkat edilmesi gereken durumlar:

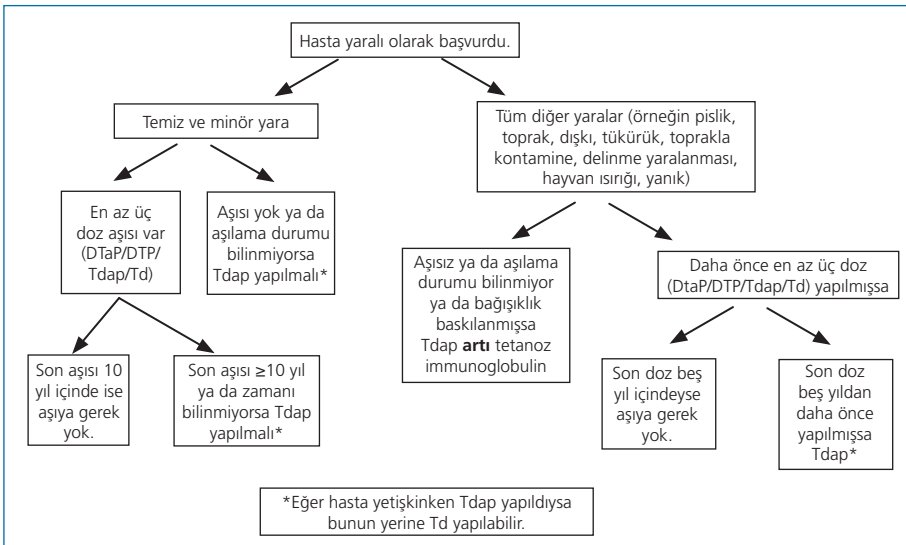
1. Mutlaka lokal yara bakımıyla birlikte yapılmalıdır.
2. Daha önceki bir tetanoz aşılması sırasında anafilaksi gibi hayatı tehdit eden ciddi alerjik reaksiyon görünen kişilere uygulanmamalıdır.
3. Daha önceki bir boğmaca antijeni içeren tetanoz aşılması sonrası eğer nedeni tespit edilemeyen ensefalopati geliştirse bu hastalara da TdaB ya da DaBT yapılmamalıdır. Td yapılabilir.

Yan etkileri:

En sık görülen yan etkiler aşı yerinde görülen lokal reaksiyonlardır (ağrı, eritem ve şişlik).

Temas sonrası profilaksi:

1. Temiz/minör yaralanma ya da yüzeysel yanık (epidermis intakt)
 - a. Eğer tam aşılı ve son aşı 10 yıl içinde yapıldı ise aşı gerekmez.
 - b. Eğer tam aşılı ama son aşı üzerinden 10 yıl veya daha fazla geçti ise TdaB yapılır, daha önce TdaB yapıldıysa Td yapılabilir.
 - c. Daha önce aşılanmamış, aşısı eksik ya da aşı durumu bilinmiyorsa.
 - i. İki ay-6 yaş için DaBT.
 - ii. Yedi yaş ve üzeri için TdaB ile primer aşılama başlanır ve devamı için aile hekimliğine yönlendirilir.
2. Diğer yaralanmaları için
 - a. Tam aşılı ve en son aşı beş yıl içinde yapıldıysa aşı yapılmaz.
 - b. Tam aşılı ve son aşı 10 yıl içinde yapıldıysa TdaB yapılır ama eğer TdaB daha önce yapıldı ise Td yapılabilir.
 - c. Daha önce aşılanmamış, aşısı eksik ya da aşı durumu bilinmiyorsa.
 - i. İki ay-6 yaş için DaBT ve tetanoz immünoglobulin (TIG)
 - ii. Yedi yaş ve üzeri için TdaB ve tetanoz immünoglobulin (TIG)
 - iii. HIV varsa (CD4 sayısına bakmaksızın) ya da ciddi immün yetmezlik varsa TdaB ve tetanoz immünoglobulin (TIG)
3. TIG yapılacaksa 250 IU intramüsküler olarak yapılmalıdır. TIG yoksa heterolog antiserum (3000-5000 IU IM) yapılabilir.



Şekil 6. Yaralanma ile başvuran hastada tetanoz profilaksisi.

b. Kuduz aşısı:

Kuduz aslında bir hayvan hastalığıdır. Hayvanlardan insanlara enfekte hayvanların ısırması ya da tirmalamasıyla bulaşır. Türkiye’de ve dünyada kuduzun ana bulaşma kaynağı sokak köpekleridir. Tilki, çakal, kokarca, kuyruksüren (mongoose) ve yarasalar en sık vektörlerdir.

Kuduz geçişinin çoğu kuduz hayvan ısırması yoluyla olur. Daha nadir olarak muköz membranların kontaminasyonu, yarasayla dolu mağarada yapılan mağaracılık sırasında aerosol transmisyonu, laboratuvarında çalışırken olan maruziyet ve enfekte organ transplantasyonu sayılabilir. Acil servisteyse bunlardan en sık hayvan ısırıkları nedeniyle gelenler görülür.

Hayvan ısırığıyla gelen kişilere şu sorular sorulmalıdır.

1. Hastayı hangi hayvan ısırıldı?
2. Isıran hayvan testler için ulaşılabilir mi?
3. Kişiyi ısıran hayvan daha önceden kuduz aşısı oldu mu? Bu aşının üzerinden 90 gün geçti mi?
4. Isırık yoksa yaraya tükürük bulaşması var mı?

Yarasalar, vahşi hayvanlar (tilki, rakun, kokarca vb.) ısırıkları kuduz için risklidir. Eğer hayvan yakalanmış ve getirilmiş aynı zamanda test imkanı varsa hayvana kuduz açısından test yapılmalıdır. Küçük kemirgenler (sincap, sıçan, hamster, kobay) ve tavşanlardan geçiş bildirilmemiştir bu nedenle profilaksi gerekmez. Memeli olmayan yılan, kertenkele, kaplumbağa, balık, kuşlar ya da kümes hayvanları ısırıkları da kuduz bulaşı açısından riskli kabul edilmez. İnsan ısırıklarında temas sonrası kuduz profilaksisi gerekmez. Sağlam derinin yalanması, hayvana dokunma, hayvanı besleme profilaksisi gerektirmez.

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. Kedi temaslarında, çıplak derinin hafifçe sıyrılması (deri altına geçmeyen yaralanmalar), kanama olmadan küçük tirmalama veya zedelenme şeklinde yaralanmaya sebep olan ısırılma dışı kedi temaslarında profilaksi önerilmemektedir.

Eğer aşıları tam evcil bir hayvan ısırdıysa ve hayvanı 10 gün gözleme olasılığı varsa profilaksi gerekmez, eğer hayvan izlenemeyecekse ya da şüpheli davranışları varsa aşılama yapılır. Bilinen ve halen sağ olan bir kedi ya da köpek tarafından 10 günden daha önce ısırılmış bireylerde profilaksi gerekmez.

Aşı tipleri ve içeriği

Endikasyonları

Acil serviste temas öncesi değil temas sonrası kuduz profilaksisi uygulanır. Acil servise yukarıda sayılan hayvanlardan birinin ısırması sonrası gelen hastalarda ilk ya-

pılması gereken iyi bir yara temizliğidir. Isırılmayla aradan zaman geçmiş olsa bile yara temizliği yapılmalıdır. Yara temizliği için yara su ve sabunla iyice yıkanmalıdır.

Kontraendikasyonları ve dikkat edilmesi gereken durumlar

Yan etkileri

Aşı yerinde ağrı şişlik kızarıklık gibi hafif yan etkiler, ateş, baş ağrısı, gastrointestinal semptomlar görülebilir.

Şiddetli alerjik reaksiyonlar ya da anafilaksi durumunda gerekli önlemler alınarak farklı bir aşıyla aşlamaya devam edilmesi önerilir.

Temas sonrası profilaksi

Özellikle kafa ve yüze yakın olan, çok sayıda olan ısırıklar en riskli olmakla birlikte, tek ısırık, ekstremitede olan yüzeysel ısırıklar, yeni açık bir yaranın tükürükle teması da kuduz için riskli kabul edilir.

KAYNAKLAR

1. *Havers FP, Moro PL, Hunter P, et al. Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines: Updated recommendations of the advisory committee on immunization practices - United States, 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69(3):77-83. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6903a5>*
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(2):1-44. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6702a1>*
3. *American Academy of Pediatrics. Tetanusexternal icon. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book®: 2018-2021 Report of the Committee on Infectious Diseases AAP 2018;793-8.*
4. *WHO. position paper-February 2017 No 6, 2017;92:53-76. Erişim adresi: https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/tetanus/en/*
5. *American College of Emergency Physicians. Erişim adresi: <https://www.acep.org/patient-care/ed-vaccinations/rabies/>*
6. *American College of Emergency Physicians.ACEP policy: Immunization of Adults and Children in the Emergency Department. Erişim adresi: <https://www.acep.org/patient-care/policy-statements/immunization-of-adults-and-children-in-the-emergency-department/> Erişim tarihi: September 2022.*

Erişkin Aşı Polikliniği Nasıl Kurulur?

Ülkemizde ileri yaşlı nüfusun giderek artmasıyla birlikte kronik hastalıklar ve kanserlerde de bir artış görülmekte ve bu durum erişkin aşılamasının giderek daha da ön plana çıkmasına yol açmaktadır. Erişkin aşı polikliniklerinde çocukluk döneminde aşılama takvimi eksik kalanlara, aşının pekiştirilmesi amacıyla ek aşılamalara ihtiyacı olanlara ve gebeler, yaşlılar, kronik hastalığı olanlar, bağışıklık yetmezliği bulunanlar gibi risk gruplarındaki kişilere aşılama çalışmaları yürütülmektedir. Genişletilmiş Bağışıklama Programı'nın amaçlarına uygun olarak risk gruplarındaki hastaları aşı ile önlenebilir enfeksiyonlara karşı korumak önemlidir. Aşı poliklinikleri ile hekim ve hastalarda aşı ile önlenebilir enfeksiyonlara karşı aşı farkındalığı ve bilincini oluşturmak, daha çok bireyi aşı ile koruyarak toplum ve halk sağlığına katkıda bulunmak amaçlanmaktadır. Hastanelerde rahat ulaşılabilir alanlarda kendine ait sistem alt yapısı ve malzemesi olan, uygun fiziki şartlara ve mimari yapıya sahip birimler şeklinde olması tercih edilmelidir. Aşı poliklinikleri uygun genişlikte olmalı, doğrudan güneş ışığına maruz kalmamalı ve mümkünse klima bulunmalıdır.

Kurumlarda Aşı Polikliniği Olmasının Faydaları

1. Kurumda tedavi ve takibi yapılan risk grubundaki hastalara, en kısa ve en güvenilir aşılama noktası desteği sağlanmış olur.
2. Risk grubundaki hastaların aşılama durumu takip ve kontrolleri sağlanmış olur.
3. Enfeksiyon dışı uzmanlıkların aşı farkındalık ve bilincinin artmasına katkı sağlar.
4. Kurumda aşılama hizmeti de veriliyor olması, hastanın kurum algısına olumlu katkı sağlar.
5. Pandemi döneminde olduğu gibi, acil aşılama yapılması gereken durumlarda, hazır alt yapı sağlanmış olur.

Aşılamada en önemli faktör aşılardan etkinliklerini kaybetmeden bireylere ulaşması ve uygulanmasıdır. Bunun için mutlaka soğuk zincir (+2 ile +8°C) kuralına uyulmalı ve aşıya özgü uygulama yolları bilinmelidir. Tek kullanımlık olmayan aşılardan (kızamık, kızamıkçık) sekiz saat içinde tüketilmeli, kalan kısmı atılmalıdır.

Aşı takip sistemi (ATS); her bir doz aşı ve antiserumun ana depodan alınıp kişiye uygulanıncaya kadar sıcaklık ve stok düzeyini tüm depo, araç ve dolaplarda canlı olarak (7/24) izleyen kullanıcıyı uyararak ve yönlendiren kanıta dayalı ve karekod tabanlı, elektronik donanım, yazılım ve insandan oluşan soğuk zincir kalite sistemidir.

Aşı polikliniği açtıktan sonra en önemli adımlardan bir tanesi de hekimlere yönelik farkındalık ve bilinç artırıcı faaliyetlerdir. Aşı polikliniğinin varlığından ve verdiği hizmetlerden haberdar olmalarını sağlamak hedef alınır. Kurumda risk grubu hastala-

rını takip eden uzmanları hastalarını aşılması konusunda bilgilendirmek ve eğitmek gereklidir. Aşılamanın hastaların sağlığına olan pozitif katkısını anlatmak ve günlük pratiklerine dahil etmeleri konusunda teşvik edilmelidir.

Önemli gün ve haftalarda ilgili risk grubuna yönelik kurum içi faaliyetlere aşılama eklenmelidir. Hastaya yönelik bilgilendirici poster, broşür vb. hazırlanmalıdır. Hasta iletişim ve eğitim programları içerisine erişkin aşılama dahil edilmelidir.

Erişkin aşı poliklinikleri aşı ile önlenebilir enfeksiyonların neden olduğu hastalıkları ve bu hastalıklardan kaynaklanan ölüm ve sakatlıkları azaltmayı amaçlamaktadır.

Aşı Kararsızlığı

Dünyada bulaşıcı hastalıkların kontrolünde çevre sağlığı hizmetleri hariç, aşılar kadar etkili, güvenli ve maliyet etkin başka bir sağlık hizmeti bulunmamaktadır. Günümüzde dünya genelinde çocuklarda genişletilmiş bağışıklama programının yaygın olarak uygulanmasıyla, her yıl 2.5 milyon çocuk ölümünün önlendiği ve ulaşılamayan ya da aşıları eksik bırakılan çocukların da aşılanmasıyla bu sayıya 2 milyon daha ekleneceği rapor edilmektedir. Çocukluk çağıında bağışıklama hizmetlerinin başarısı, aşıların 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 olan kişiler bazı aşıları reddederken diğerlerini kabul edebilirler, bu konudaki düşünceleri, tutum ve davranışları değişebilir (Şekil 7).

Aşılamayı reddeden kişilerin coğrafi olarak bir araya geldiği durumlarda, aşı ile önlenbilir hastalıkların riskinde de 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.

COVID-19 pandemisi döneminde hem ülkemizde hem de dünyada aşı kararsızlığı daha da belirginleşmiş ve bu kavram daha da duyulur olmuştur. COVID-19 aşılması tüm dünyada yaygınlaşmakla birlikte bölgeler arasında ve içinde aşı kabulünde oranısızlık da gözle görülür olmuştur. Aşı kararsızlığı aşılama oranlarının düşük olduğu çok düşük ve düşük/orta gelirli ülkelerde daha fazla görülmektedir. Aşı kararsızlığı ve



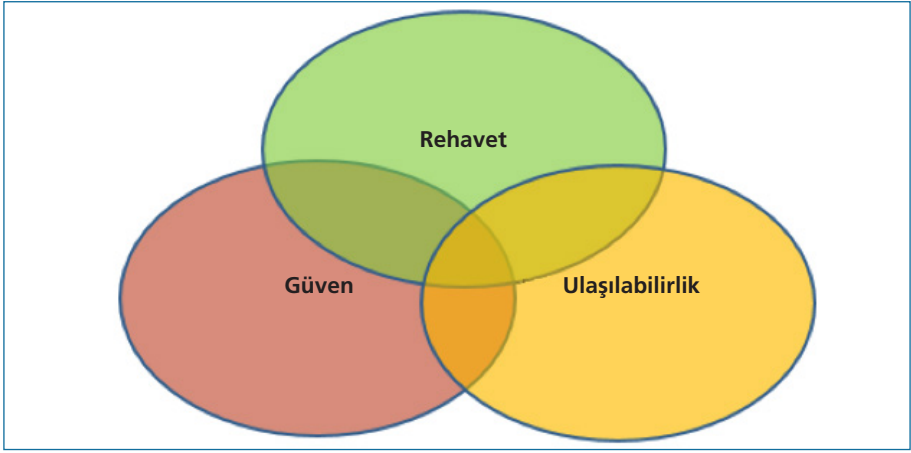
Şekil 7. Aşı tutum ve davranış yelpazesi.

COVID-19 ile ilgili düşük risk algısı birçok ülkede COVID-19 aşılmasını olumsuz yönde etkilemektedir. Pandeminin bitmesi için maksimum aşı kapsayıcılığına ulaşılması ve bunun için de aşı kararsızlığına yönelik etkili ve özel müdahalelerin uygulanması çok önemlidir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün aşı kararsızlık nedenleri Tablo 18'de 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 olmadığına düşünülmesi) ve aşı ulaşılabilirliği

Tablo 18. Aşı kararsızlığı örüntüsü	
Bağlamsal etkiler: Tarihsel, sosyokültürel, çevresel, sağlık sistemi ve kurumsal, ekonomik ve politik faktörler.	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> a. Kişi, aile ve veya toplum üyelerinin aşılanma 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	<ul style="list-style-type: none"> 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



Şekil 8. Aşı kararsızlığının belirleyicileri.

(Vaccine Convenience; aşılarla erişim, aşı yapılan yerde iletişim, konfor, aşı yapılan yere ulaşım vb faktörler) başlıkları altında toplanıp, 3Cs modeli olarak değerlendirilmektedir (Şekil 8).

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 yere 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 değerlendirilmesi, kararsızlığı önlemek için yeni araçların geliştirilmesi ve uyarlanmasına, aşı kararsızlığıyla ilişkili araştırmaların teşvik edilmesi ve desteklenmesine odaklanması

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

KAYNAKLAR

1. WHO. *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. Mohd Azizi FS, Kew Y, Moy FM. *Vaccine hesitancy among parents in a multi-ethnic country, Malaysia. Vaccine 2017;35(22):2955-61.*

4. Giambi C, Fabiani M, D'Ancona F, et al. Parental vaccine hesitancy in Italy - Results from a national survey. *Vaccine* 2018;36(6):779-87. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.12.074>
5. Oladejo O, Allen K, Amin A, et al. Comparative analysis of the parent attitudes about childhood vaccines (PACV) short scale and the five categories of vaccine acceptance identified by Gust et al. *Vaccine* 2016;34(41):4964-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.08.046>
6. Omer SB, Enger KS, Moulton LH, et al. Geographic clustering of nonmedical exemptions to school immunization requirements and associations with geographic clustering of pertussis. *Am J Epidemiology* 2008;168:1389-96. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn263>
7. Dube E, Gagnon D, MacDonald NE. Strategies intended to address vaccine hesitancy: Review of published reviews. *Vaccine* 2015;33:4191-203. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.04.041>
8. Eskola J, Duclos P, Schuster M, et al. How to deal with vaccine hesitancy? *Vaccine* 2015;33:4215-7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.04.043>
9. World Health Organization. Erişim adresi: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/sage-pages/sage_april2022meetinghighlights_11apr2022_final.pdf?sfvrsn=c2bd9f68_1 Erişim tarihi: 10 Nisan 2022.
10. Erkekoğlu P, Erdemli Köse SB, Balcı A, et al. Aşı kararsızlığı ve COVID-19'un etkileri. *J Lit Pharm Sci* 2020;9(2):208-20. <https://doi.org/10.5336/pharmsci.2020-76102>
11. Xiao X, Wong RM. Vaccine hesitancy and perceived behavioral control: A meta-analysis. *Vaccine* 2020;38(33):5131-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.04.076>
12. Thunström L, Ashworth M, Finnoff D, et al. Hesitancy toward a COVID-19 vaccine. *Ecohealth* 2021;18(1):44-60. <https://doi.org/10.1007/s10393-021-01524-0>
13. Joshi A, Kaur M, Kaur R, et al. Predictors of COVID-19 vaccine acceptance, intention, and hesitancy: A scoping review. *Front Public Health* 2021;9:698111. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.698111>
14. World Health Organization. Erişim adresi: <https://www.who.int/vietnam/news/feature-stories/detail/ten-threats-to-global-health-in-2019> Erişim tarihi: 10 Haziran 2022.

Tablo 19. Erişkinlerde yaş gruplarına göre 2023 aşı önerileri ve dozları				
Aşı	19-26 yaş	27-49 yaş	50-64 yaş	≥65 yaş
Tetanoz, difteri (Td) ¹	Her 10 yılda bir rapel doz			
Tetanoz, difteri, boğmaca (TdaB) ^{1,2}	1 doz			
İnfluenza	Her sonbaharda 1 doz			
Konjuge Pnömonok (PCV13) ^{3,4}	1 doz⁴			1 doz³
Polisakkarit Pnömonok (PPSV23) ^{3,4}	2 doz (5 yıl arayla)⁴			1 doz³
Hepatit B ⁵	3 doz (0, 1, 6. ay)			
Hepatit A ⁶	2 doz (0, 6. ay)			
Rekombinant Zoster ⁷	2 doz		2 doz (2-6 ay arayla)	
Suçiçeği ⁸	2 doz (1 ay arayla)			
Kızamık, kızamıkçık, kabakulak (KKK) ⁹	1 veya 2 doz			
Meningokok ACWY ¹⁰	1 veya 2 doz (0, 2. ay)			
Meningokok B ¹¹	2 veya 3 doz			
<i>Haemophilus influenzae</i> tip b (Hib) ¹²	1 veya 3 doz (0, 1, 2. ay)			
Human papilloma virus (HPV) ¹³	3 doz (0, 2, 6. ay)			
COVID-19	2 veya 3 doz, ardından rapeller (güncel önerilere göre)			

■ Tüm erişkinlere uygulanması önerilir.

■ Risk faktörü veya belirli endikasyonu olan erişkinlere uygulanması önerilir.

¹Çocukluk çağı aşılmasını tamamlamış tüm yetişkinlere en az bir doz tetanoz-difteri-boğmaca aşısı (TdaB) yapılması ve her 10 yılda bir tetanoz-difteri aşısı (Td) veya TdaB şeklinde tekrarlanması önerilir.

²Her gebelikte bir doz tetanoz-difteri-boğmaca aşısı (TdaB) yapılması önerilir.

³Yaşı 65 ve üzerinde olan yetişkinlere eğer daha önce yapılmamışsa 13-valanlı konjuge pnömokok aşısı (PCV13), en az bir yıl sonra 23-valanlı polisakkarit pnömokok aşısı (PPSV23) uygulanması önerilir.

- Eğer 65 yaşından önce PPSV23 uygulanmışsa, bu son dozun üzerinden en az bir yıl geçmiş olmak şartıyla bir doz PCV13, en az beş yıl geçmiş olmak şartıyla bir doz PPSV23 uygulanmalıdır.
- Eğer 65 yaşından önce PCV13 uygulanmışsa, üzerinden en az bir yıl geçmiş olmak şartıyla bir doz PPSV23 uygulanması önerilir.

⁴Yaşı 19-64 arası yetişkinlerden

- Kronik hastalıkları (hipertansiyon hariç kronik kalp, karaciğer ve akciğer hastalıkları), alkolizm veya sigara alışkanlığı olan yetişkinlere tek bir doz 13-valanlı konjuge pnömokok aşısı (PCV13) ve bir yıl sonrasında 23-valanlı polisakkarit pnömokok aşısı (PPSV23) uygulanması, en az beş yıl sonra PPSV23'ün bir doz daha tekrarlanması;
- Konjenital veya kazanılmış immün yetmezlik (B- veya T-lenfosit eksikliği, kompleman eksikliği, fagositik hastalıklar, HIV enfeksiyonu), kronik böbrek hastalığı, nefrotik sendrom, lösemi, lenfoma, Hodgkin hastalığı, yaygın malignite, ilaç veya radyoterapiye bağlı immünsupresyon, solid organ nakli, multiple miyelom, anatomik veya fonksiyonel aspleni (orak hücreli anemi, diğer hemoglobinopatiler, HIV enfeksiyonu) gibi bağışıklık sistemini zayıflatan hastalıkları, beyin-omurilik sıvısı (BOS) kaçağı ve koklear implantı olanlara önce tek bir doz 13-valanlı konjuge pnömokok aşısı (PCV13) ve en az sekiz hafta sonrasında 23-valanlı polisakkarit pnömokok aşısı (PPSV23) uygulanması, en az beş yıl sonra PPSV23'ün bir doz daha tekrarlanması önerilir.

⁵Hepatit B aşısı olduğunu kanıtlayamayan ve serolojik tetkiklerle bağışık olmadığı gösterilmiş yetişkinlere 0, 1, 6 ay şeklinde üç doz hepatit B aşısı önerilir.

⁶Hepatit A aşısı olduğunu kanıtlayamayan ve serolojik tetkiklerle bağışık olmadığı gösterilmiş yetişkinlere altı ay arayla iki doz hepatit A aşısı önerilir.

Tablo 19'un açıklamaları

⁷Elli yaş üzeri tüm yetişkinlere daha önce zona hastalığı veya aşısı olma öyküsüne bakılmaksızın 2-6 ay arayla iki doz rekombinan zona (zoster) aşısı önerilir. (Şu anda ülkemizde olmamakla beraber yurtdışından temin etme imkanı olan hastalara önerilebilir)

⁸Suçiçgeği aşısı olduğuna dair kayıtlı bilgisi ve güvenilir öyküsü olmayan veya hastalığı geçirdiğine dair kayıt olmayan veya serolojik olarak bağışık olduğu gösterilemeyenlere kontraendikasyon (gebelik veya immün yetmezlik) yoksa en az 4-8 hafta arayla iki doz suçiçgeği aşısı önerilir.

⁹Kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) aşısı olduğuna dair kayıtlı bilgisi ve güvenilir öyküsü olmayan veya hastalığı geçirdiğine dair kanıt olmayan yetişkinlere kontraendikasyon (gebelik veya immün yetmezlik) yoksa en az bir doz KKK aşısı önerilir.

- Sağlık çalışanları, doğurganlık çağındaki kadınlar, üniversite öğrencileri, yurtta kalanlar, uluslararası seyahat edenler, askerler arasında daha önce kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı (KKK) olduğuna dair kayıtlı bilgisi ve güvenilir öyküsü olmayan veya hastalığı geçirdiğine dair kanıt olmayanlara kontraendikasyon (gebelik veya immün yetmezlik) yoksa en az dört hafta arayla iki doz KKK aşısı önerilir.

¹⁰Anatomik veya fonksiyonel aspleni (orak hücreli anemi), HIV enfeksiyonu, kompleman komponent eksikliği ve kompleman inhibitörü (ekulizimab, ravulizumab gibi) kullanımı olan yetişkinlerde en az sekiz hafta arayla iki doz dört-valanlı konjuge meningokok aşısı (MenACYW) ve risk devam ettiği sürece her beş yılda bir tekrarı önerilir.

- Hiperendemik veya epidemik meningokok hastalığı olan ülkelere seyahat eden yetişkinler ve *Neisseria meningitidis*'e maruz kalan mikrobiyolog veya laboratuvar çalışanlarına bir doz dört-valanlı konjuge meningokok aşısı (MenACYW) ve risk devam ettiği sürece her beş yılda bir tekrarı önerilir.
- Daha önce aşılanmayan üniversite öğrencileri ve askerlere bir doz dört-valanlı konjuge meningokok aşısı (MenACYW) önerilir.

¹¹Anatomik veya fonksiyonel aspleni (orak hücreli anemi), kompleman komponent eksikliği, kompleman inhibitörü (ekulizimab, ravulizumab, gibi) kullanımı olan yetişkinler ve *Neisseria meningitidis*'e maruz kalan mikrobiyolog veya laboratuvar çalışanlarına en az bir ay arayla iki doz meningokok B aşısı (MenB) önerilir. Bir yıl sonra bir doz rapel ve risk devam ettiği sürece her 2-3 yılda bir tekrarı önerilir.

¹²Anatomik veya fonksiyonel aspleni (orak hücreli anemi) olan yetişkinlere daha önce aşılanmamışsa bir doz *Haemophilus influenzae* tip b aşısı (Hib) önerilir. Elektif splenektomide tercihen splenektomiden en az 14 gün önce uygulanmalıdır.

¹³Yaşı 26 ve altında olan yetişkinlere üç doz HPV aşısı önerilir. İlk dozdan en az dört hafta sonra ikinci, ikinciden en az 12 hafta sonra üçüncü aşı uygulanır. Yaşı 26 ve üzerinde olan yetişkinler de isterlerse aşı olabilirler.

Tablo 20. Erişkinlerde belirli risk gruplarına göre 2023 aşı önerileri

Aşı	İmmünyüpresyon ¹	Aspleni ²	SOT ³	Romatojik Hastalıklar ⁴	Kronik Hastalıklar ⁵	HIV enfeksiyonu ⁶ (CD4 < 200/mm ³)	HIV enfeksiyonu ⁶ (CD4 ≥ 200/mm ³)	Sağlık çalışanı ⁷	Gebe ⁸
Td/TdaB									
influenza									
Pnömonok									
Hepatit B									
Hepatit A									
Rekombinant Zoster									
Suçiçgeji									
KKK									
Meningokok									
Hib									
HPV									
COVID-19									

Hib: *Haemophilus influenzae* tip b; HPV: Human papilloma virüs; KKK: Kızamık-kızamıkçık-kabakulak; SOT: Solid organ transplantasyonu; Td: Tetanoz-difteri-asellüler boğmaca.

■ 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/TdaB 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 iki 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.

^{1,4}İmmünsupresif/immünmodulatuvar ajanları kullanan hastalarda canlı aşilar (KKK, Suçiçeği, Zona aşıları) kontraendikedir, bu yüzden tedavi başlanmadan en az dört hafta önce yapılmış olmalıdır. Tedavi sonrası canlı aşı uygulayabilmek için de biyolojik ajanın yarı ömrünün en az beş katı zaman geçmelidir. İnaktive aşuların daha etkin olabilmesi için tedavi başlanmadan en az iki hafta önce yapılması önerilir. İlaç kesildikten sonra iki istisna dışında beklemeye gerek yoktur. Sadece rituksimab ve belimumab kesildikten sonra en az altı ay beklenmelidir.

⁵Kronik hastalıklar ile hipertansiyon hariç kronik kalp hastalıkları, kronik karaciğer hastalığı, kronik akciğer hastalıkları, diyabetes mellitus (DM), kronik böbrek hastalığı kastedilmektedir.

⁶PCV13 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 aşuların tekrarı sağlanmalıdır.

⁷Polio, meningokok, tifo, kuduz aşuları sadece mikroorganizma ile temas riski olan mikrobiyolog gibi laboratuvar çalışanlarına önerilmektedir.

⁸Her gebelikte bir doz tetanoz-difteri-boğmaca aşısı (TdaB) yapılması önerilir. Gebelikte canlı aşilar kontraendikedir. Canlı aşilar, planlanan gebelikten en az bir ay önce uygulanmalıdır.