

AŞI MUTFAĞI



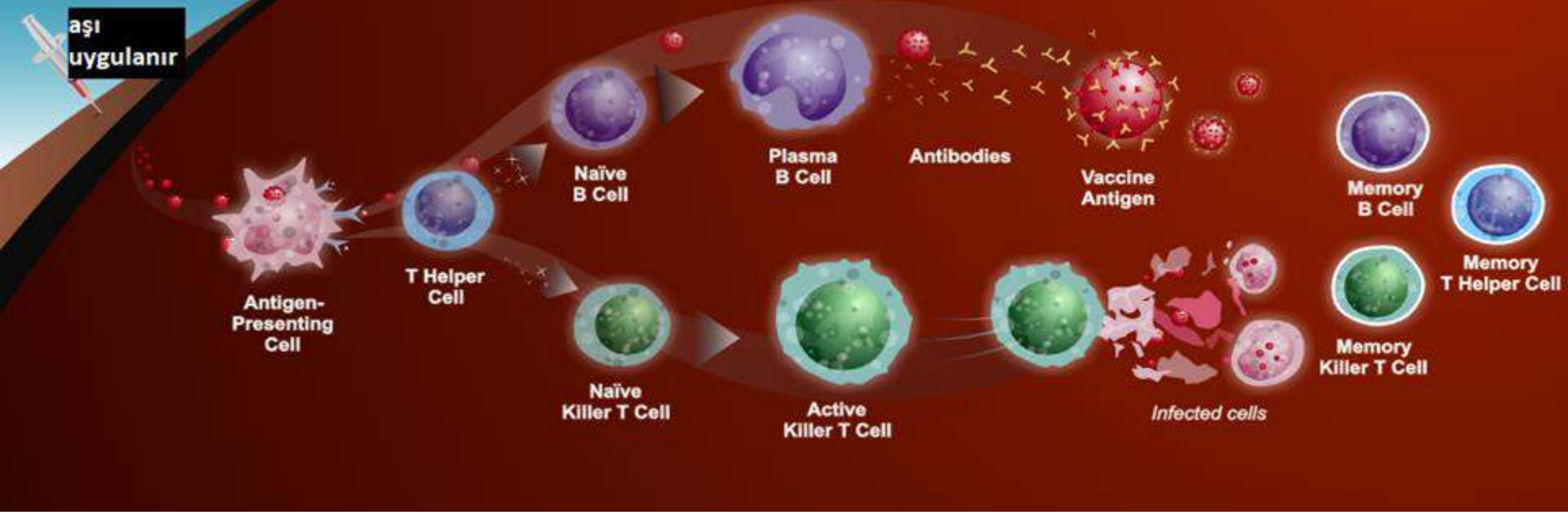
Prof. Dr. Sedat KAYGUSUZ
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakóltesi

Aşılama

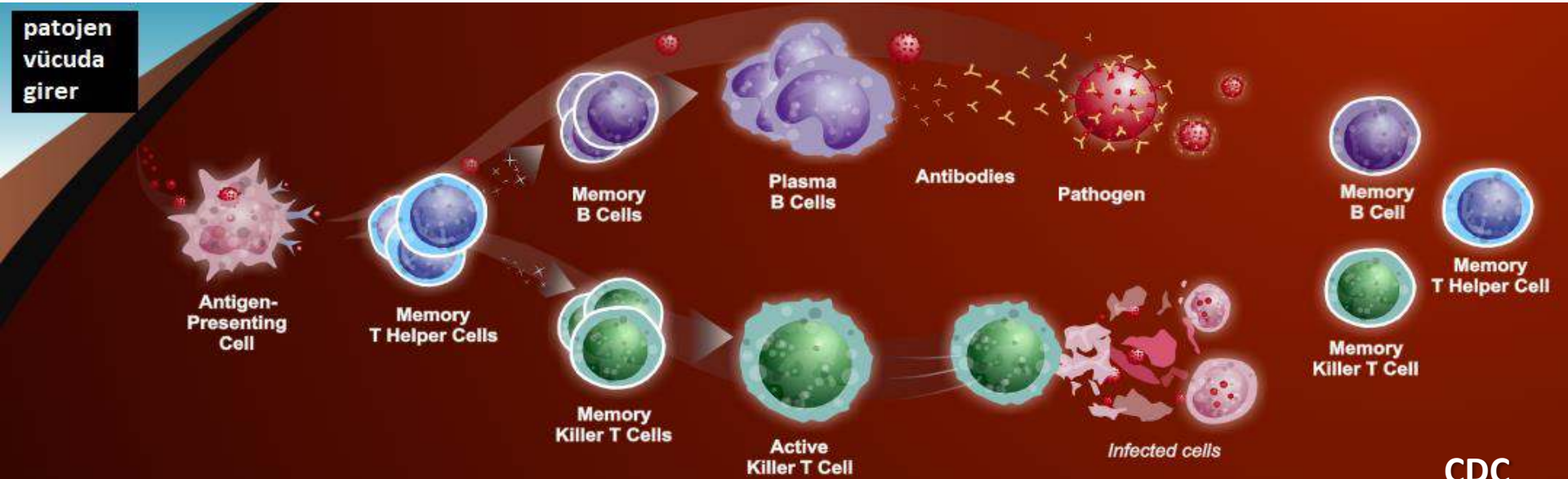
- Canlıların en temel özelliklerinden biri **kendinden olanı tanıma, yabancıyı ayırt edebilme** yeteneğidir.
- **Aşı (immünojen)**, organizmaya uygun yolla verildiğinde bağışıklık yanıtı ile canlının o enfeksiyon hastalığına karşı korunmasını sağlayan maddeler
- **Aşılama (immünizasyon)**, aşılardan (antijen veya antijenler) uygun doz/yol/zamanda bağışıklığı uyarmak ve cevap almak amacıyla verilmesi işlemi



- Aşı, aktif kazanılmış bağışıklık için biyolojik bir ajan
- İçeriğinde hastalığa neden olan bir mikroorganizma benzeri ajan
 - mikroorganizmaların zayıflatılmış veya öldürülmüş formları,
 - komponentleri (yüzey proteini, nükleik asit) veya
 - metabolik ürünlerinden (toksin) biri
- Bağışıklık sistemi, bu etkenle daha sonra karşılaştığında onu tehdit olarak tanır ve yok etmek için uyarılır.



aşı etkisi



İyi Bir Aşı

- Hedef patojen için bağışıklığı uyarma yeteneği (hem hücresel hem de hümoral)
- Uzun süreli koruma
- Güvenilirlik (↓ yan etki potansiyeli, ↓ hipersensitivite)
- Tek doz uygulanabilme
- Stabilite
- Kolay saklama
- Ucuz olma



İdeal bir bağışıklık için,

- Uygun aşının uygun şekilde uygulamayı yapacak sağlık çalışanına (hemşire) ulaştırılması (SOĞUK ZİNCİR),
- Aşıya dair içerik bilgisinin bilinmesi,
- Tedbirlerin alınması,
- Ortaya çıkabilecek istenmeyen sonuçlarla ilgili yaklaşımın uygulanabilmesi



Aşılamada Kontendikasyonlar

genel

- ✓ Aşı ve içeriğine karşı anafilaksi ve benzeri tablo
- ✓ Ağır ve orta şiddette hastalık (ateş +/-) varlığı
- ✓ DB(a)T sonrası ensefalopati (7 gün)
- ✓ Ağır immünsüpresyon-canlı aşı
- ✓ Gebelik-canlı aşı
- ✓ İVİG sonrası 3 ay canlı virüs aşısı

kısmi

- ✓ DBT ile >40.5 °C ateş öyküsü
- ✓ Devamlı ve sakinleştirilemeyen ağlama periyodu (>3 saat)
- ✓ Konvülziyon gözlenmesi (≤ 3 gün)
- ✓ Yumurta ve proteinlerine karşı alerji öyküsü



Aşıya Özel Kontendikasyonlar/Tedbirler

■ **DaBT Aşısı**

- ✓ Şiddetli alerjik reaksiyon
- ✓ DaBT-ensefalopati
- ✓ Önlem, ertelenir

■ **İPA**

- ✓ Neomisin, streptomisin veya polimiksin B'ye anafilaktik rx.
- ✓ Önlem, orta-ağır hast., gebelik

■ **Hib Aşısı**

- ✓ Genel kontrendikasyonlar, <6 hf bebek
- ✓ Önlem, orta-ağır hast.

■ **OPA**

- ✓ HIV enfeksiyonu veya evde HIV ile enfekte kişi olması,
- ✓ İmmün cevabın bozulduğu durumlar (malignensi, lenfoma, lösemi, konjenital immün yetmezlik yada HIV enfeksiyonu)
- ✓ İmmün cevabın baskılandığı durumlar (kortikosteroidler, alkilleyici ajanlar, antimetabolitler veya radyasyon)

Aşıya Özel Kontendikasyonlar/Tedbirler

■ KKK/Kızamık Aşıları

- ✓ Neomisin veya jelatine karşı anafilaktik reaksiyon
- ✓ Yumurtaya karşı anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyon (yumurta alerjileri engel değildir)
- ✓ Gebelik
- ✓ İmmün cevabın bozulduğu veya baskılandığı durumlar (malignensi, lenfoma, lösemi, konj. immün yetmezlik/HIV enf., kortikosteroidler, alkilleyici ajanlar, vb)
- ✓ Önlem, ab içeren kan ürünü alınması ≥11 ay, orta-ağır ast., PPD, IGRA test

■ Hepatit B Aşısı

- ✓ Aşı bilşenine veya mayaya aşırı duyarlılık.
- ✓ Önlem, ağır-orta hast.
- **BCG Aşısı**
- ✓ İmmün cevabın bozulduğu veya baskılandığı durumlar (malignensi, lenfoma, lösemi, konj. immün yetmezlik/HIV enf., kortikosteroidler, alkilleyici ajanlar, vb)
- ✓ Gebelik.

■ Konjuge Pnömonokok Aşısı

- ✓ Genel kontrendikasyonlar
- ✓ Önlem, ağır-orta hast.

Aşılamada Non-kontendikasyonlar

- ✓ İshal (OPV dahil)
- ✓ Hafif üst solunum yolu enfeksiyonu (ateş <38.5 °C)
- ✓ Önceki aşılamada hafif ve orta dereceli lokal reaksiyon
- ✓ Antibiyotik tedavisi
- ✓ Akut bir hastalığın iyileşme dönemi
- ✓ Kötü beslenme
- ✓ Malnütrisyon
- ✓ Düşük ağırlıklı bebekler



Aşılamada

Yan Etkiler (aşı reaksiyonu)

genel

- ✓ Lokal yan etkiler
 - ✓ ağrı, kızarıklık, sıcaklık artışı, şişlik, lenf bezlerinde şişlik, vb.
- ✓ Sistemik yan etkiler
 - ✓ Senkop, ateş, döküntü, LAP.
 - ✓ Ürtiker, anjiyoödem, solunum daralması, hipotansiyon, şok.

uygulama hatası

- ✓ Enjeksiyon yerinde bakteriyel apse oluşumu
- ✓ DBT aşısının cilt altına yapılması ile steril apse

- aşı antijeni,
- artık hayvansal protein,
- antimikrobiyal ajanlar,
- koruyucular,
- stabilizatörler veya
- diğer aşı bileşenleri ???????

Aşılamada Aşıya Özel Yan Etkiler

■ BCG

- ✓ Süpüratif BCG lenfadeniti (%0.1-4)
- ✓ Yaygın enfeksiyon
- ✓ Osteitis (0.1-0.6/milyon doz)

■ Kızamık

- ✓ 39.4 C ve üzeri ateş (%5-15)
- ✓ Geçici morbiliform döküntü (%5)
- ✓ Anafilaksi (nadir)

■ Rubella

- ✓ Akut artrit (erişkinde)
 - ✓ kadınlar %13-15, erkekler %4
- ✓ Kadında kronik artrit %5
- ✓ Polinöropati

■ Kabakulak

- Nadiren işitme (sn) kaybı ?

■ Kombine MMR

- ✓ Trombositopeni
- ✓ Akut ve kronik artrit
- ✓ Anafilaksi

Aşılamada Aşıya Özel Yan Etkiler

■ **DBT**

- ✓ Eritem, endürasyon ve hassasiyet gibi lokal yan etkiler
- ✓ Enjeksiyon yerinde nodül
- ✓ Steril apse
- ✓ Ateş
- ✓ İnatçı, durdurulamayan ağlama
- ✓ Hipotonik hiporesponsif atak
- ✓ Kısa süreli konvülziyon
- ✓ Ensefalopati



■ **Tetanoz**

- ✓ Lokal yan etkiler
- ✓ Nadiren ürtiker, anafilaksi
- ✓ Nadiren nörolojik komplikasyonlar (per. nöropati)

■ **Oral polio virüs**

- ✓ Paralitik poliomyelit
- ✓ Allerjik reaksiyon

■ **Hepatit B**

- ✓ Enjeksiyon yerinde hassasiyet
- ✓ >37.7 C Ateş
- ✓ Anafilaksi

Aşılamada Aşıya Özel Yan Etkiler

■ **Hepatit A**

- ✓ Erişkinlerde;
 - ✓ Enjeksiyon yerinde ağrı, ısı artışı başağrısı
- ✓ Çocuklarda;
 - ✓ Enjeksiyon yerinde ağrı, endurasyon, beslenme problemleri, başağrısı

■ **Konjuge Hib**

- ✓ Lokal reaksiyonlar
- ✓ DBT-Hib kombine aşıda yan etkiler DBT'ye benzer
- ✓ Polisakkarit Hib aşısından 1-2 hf sonra Hib hastalığı

■ **İnfluenza**

- ✓ Lokal reaksiyonlar
- ✓ Ateş, halsizlik, vs

■ **Pnömonokok aşısı**

- ✓ Hafif lokal yan etkiler (intradermal - şiddetli)
- ✓ Ateş, myalji gibi orta derecede sistemik etkiler

■ **Su çiçeği**

- ✓ Makülopapüler veya papülovesiküler döküntü
- ✓ Enjeksiyon yerinde ağrı ve kızarıklık



Aşılamada Hemşire Sorumlulukları

Aşılamamanın yararlarını bilmek ve bireylere öğretmek

- ✓ Enfeksiyondan korunma; **kolay, ucuz ve başarılı** bir yöntem
- ✓ Önlenebilir hastalıklar; **ölüm oranında düşme, sekellerden korunma**
- ✓ Enfeksiyon salgınları; **sosyal ve ekonomik zararlar**
- ✓ Özellikle çocuklarda; **ölüm oranları azalması**



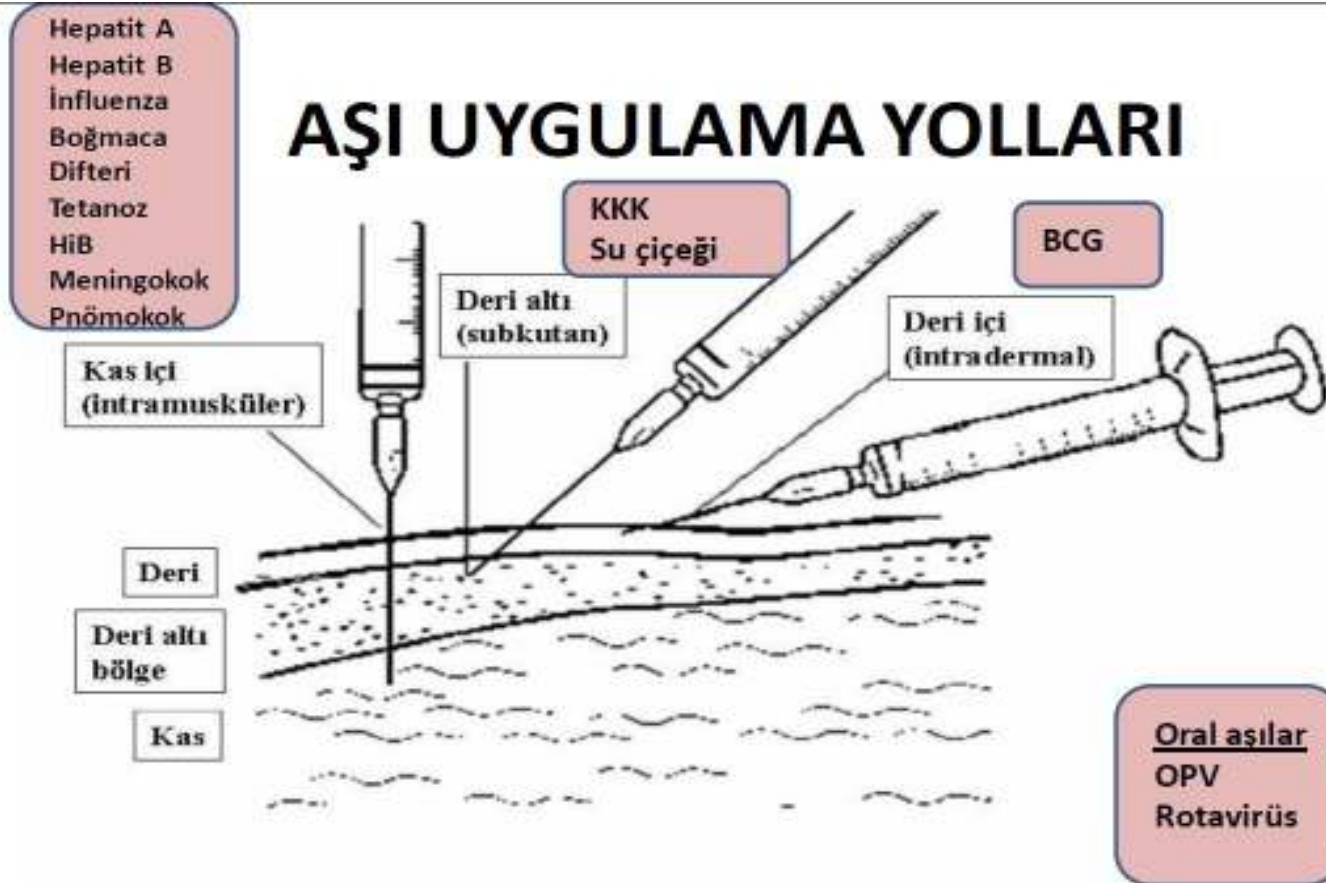
Aşılamada Hemşire Sorumlulukları

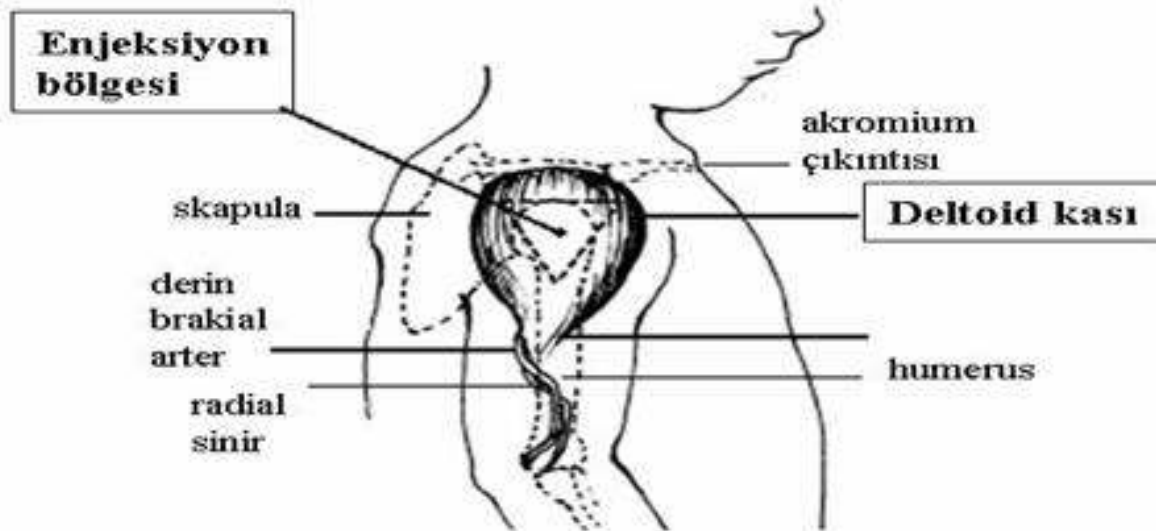
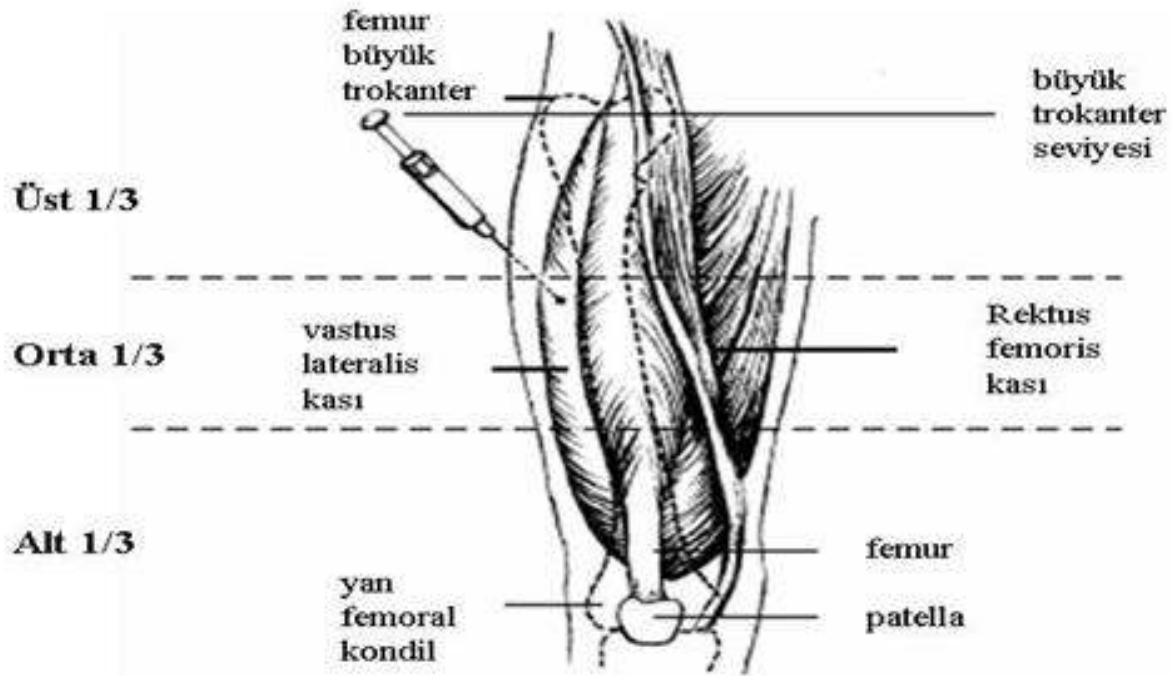
Aşının etkinliğini sürdürmek

- ✓ Aşının etkinliğini kaybetmeden kişiye uygulanması
- ✓ Aşının üreticiden-bireye uygun ulaştırılması: “SOĞUK ZİNCİR”
- ✓ Saklama şartları, son kullanma tarihi kontrolü
- ✓ Aşıların üzerine açılma tarihi ve saati yazılması
- ✓ Canlı aşıların açıldıktan sonra 8 saat içinde kullanılması

Aşılamada Hemşire Sorumlulukları

Aşıya özgün uygulama yöntemini bilmek







Aşılamada Hemşire Sorumlulukları

Aşı uygulamalarının sakıncalı olduğu durumları bilmek

- Aşılarla karşı kontrendikasyonları bilmek ve hekimle paylaşmak

Aşılamada Hemşire Sorumlulukları

Aşı uygulamalarının sakıncalı olmadığı durumları bilmek

- ✓ Allerji (aşı bileşeni dışında) veya astım
- ✓ Hafif hastalıklar (solunum yolu enfeksiyonu, ishal, vb.) (<38.5 °C ateş)
- ✓ Ailede aşı sonrası yan etki görülme öyküsü
- ✓ Ailede konvülsiyon, felç veya epilepsi bulunma öyküsü,
- ✓ Antibiyotik tedavisi görme,
- ✓ Anne sütü alma,
- ✓ Kronik hastalıklar (kronik kalp, akciğer, böbrek, karaciğer hast, vb)
- ✓ Serebral palsy, Down sendromu
- ✓ Prematürite
- ✓ Ameliyat öncesi ve sonrası
- ✓ Malnütrisyon,
- ✓ Yenidoğan sarılığı öyküsü,
- ✓ Topikal, aerosol, lokalize ya da oral düşük doz steroid kullanımı
- ✓ Konvülsiyon öyküsü (ateş düşürücü ile)

Aşılamada Hemşire Sorumlulukları

Aşı kayıtlarını tutmak

- ✓ Aşının tedariki, saklanması ve uygulaması aşamasında tüm bilgileri not etmek

T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI
AŞI KARTI

Aşı kartını kaybetseyiniz, çocuğunuzun aşılamaya getirilmesinde zorluklar yaşanabilir.

Aşılamadan önce çocuklarda:
- hafif ateş, kızamıklık,
- hafif burun akıntısı,
- aşı uygulanacak yerde kızamık, hassasiyet ve ağrı olabilir.

Bu dönemde:
- aşı uygulanacak bölgeye dokunmaktan kaçınılmalıdır,
- parasetamol içeren ağrı kesici-ateş düşürücü ilaçlar verilmelidir.

Aşılardan dolayı soru ve danışmalar için aşıları uygulandıktan sonra Sağlık Kurumuna başvurunuz.

Çocuğun Adı : Kız
Soyadı : Erkek

Doğum Tarihi : Gün Ay Yıl

Anne Adı :
Baba Adı :

Adresi :
Tel :

TC Kimlik No :

Sağlık Kurumu :

012 A Sıra No :

AŞILAR	UYGULAMA TARİHİ				TEKRAR GELİŞ TARİHİ
	1. AŞI	2. AŞI	3. AŞI	TEKRAR	
HEPATİT B (SARILIK)					
VEREM (BCG)					
5Lİ KARMA (Düf-OP-44)					
KONTUJE PNEUMOKOK (EPA)					
ÇOCUK FELCI Aşısı (OPA)					
KKK (Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak)					
Diğer					



Aşılamada Hemşire Sorumlulukları

Aşı sonrası gelişebilecek reaksiyonları, alınacak önlemleri bilmek

■ Lokal Alerjik Reaksiyonlar:

- ✓ Enjeksiyonu izleyen dakika / saatlerde ortaya çıkar.
- ✓ Sıcaklık, eritem, ödem, peteşi gibi belirtiler görülür.

■ Sistemik Alerjik Reaksiyonlar:

- ✓ Jeneralize ürtiker ve peteşi görülebilir.
- ✓ Nadiren hipotansiyon, ürtiker, anjiyoödem ve larinks ödem gibi belirtilerle anafilaksi tablosu oluşabilir.

Aşılamada Soğuk Zincir

Soğuk zincir, Aşının üretildiği yerden uygulandığı yere kadar ısı ve ışıktan koruyarak ulaştırılması için gerekli tüm insan ve malzemelerin oluşturduğu sistemdir.

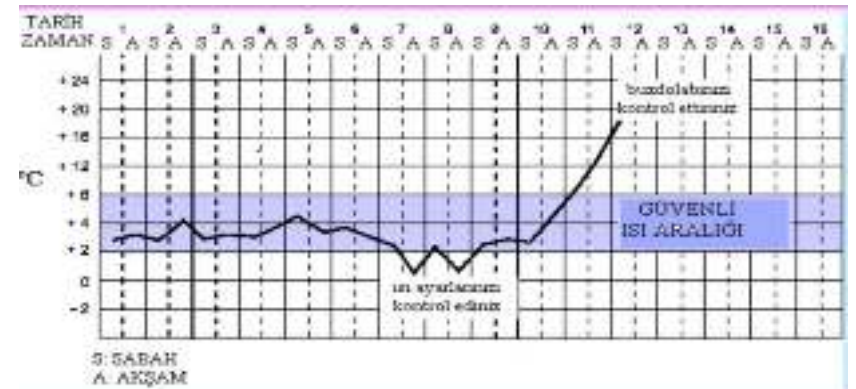
üretici → havaalanı → HSGM ana depo → HSHB aşı deposu/nakil aracı → ilçe SM/TSM deposu → son kullanıcılar (ilçe SM, TSM, ASM, hastaneler, özel poliklinikler, özel hekimler) → **aşılacak kişi**



Aşılamada Soğuk Zincir

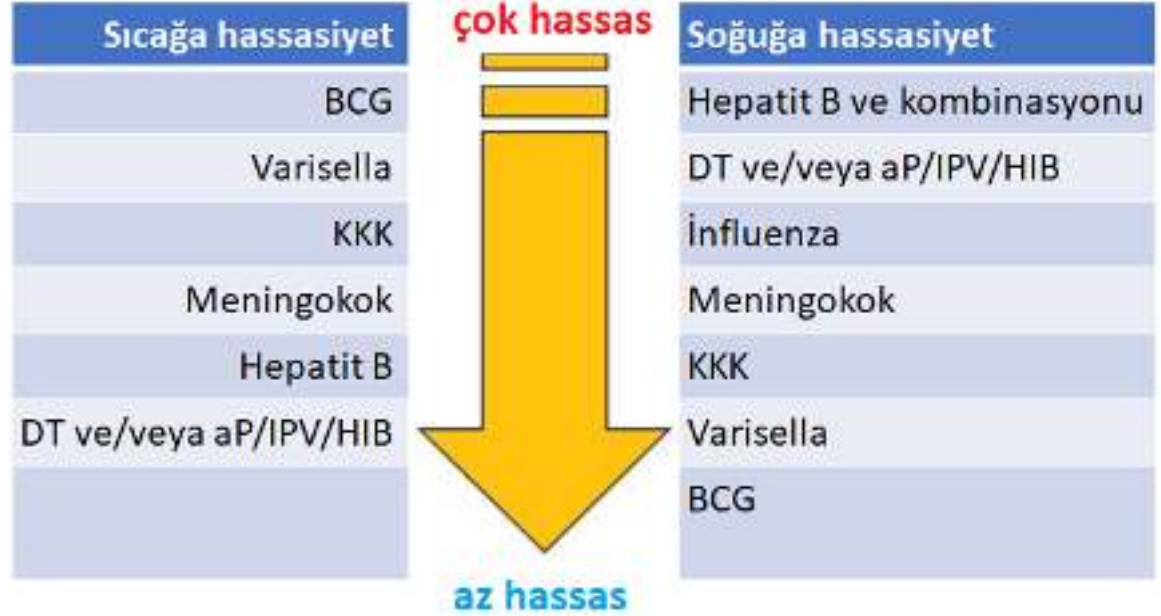
Soğuk Zincir Ekipmanları

- Soğuk Hava Depoları
- Aşı nakil araçları
- Buzdolapları ve derin dondurucular
- Uzun ömürlü ve askılı aşı nakil kapları
- Buz aküleri
- Termometreler
- Sürekli ısı kaydediciler



Aşılamada Soğuk Zincir

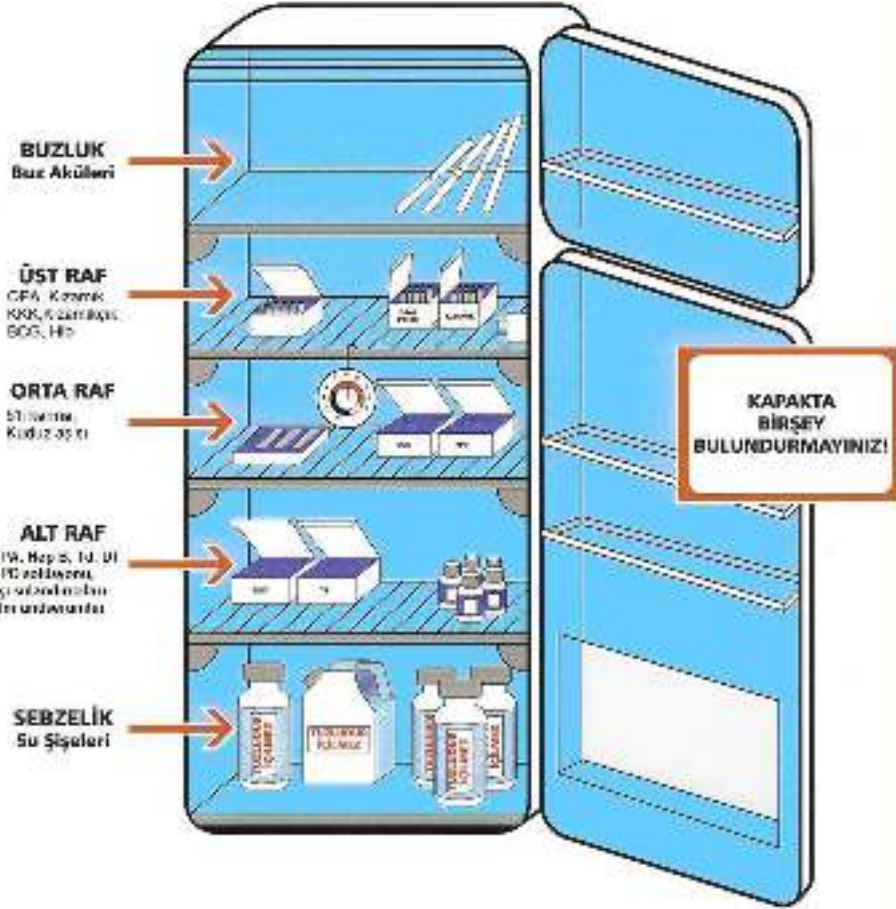
- ✓ Tüm aşılar ısıya hassastır.
- ✓ BCG, KKK, su çiçeği, konjuge menenjit aşıları güneş ışığı gibi ultraviyoleye hassastır.
- ✓ Aşıların tahrip olmasının sebebi, ısının etkisidir.
- ✓ Soğuk zincir süreklilik gerektirir (aşının bozulması geri döndürülemezdir).
- ✓ DaBT-İPA-Hib, DT, Td, Hepatit B ve KPA ile liyofilize aşılar ve sulandırıcılar **dondurulamaz.**



Aşıların Depolanması İçin Uygun sıcaklık aralıkları

Aşı tipi	Ana depo	Bölge & il deposu Maks 3 ay	İlçe deposu & ASM Maks 1 ay	Gezici ekip Maks 1 gün
OPV	-15°C ile -25°C	-15°C ile -25°C	+2°C ile 8°C	+2°C ile 8°C
BCG, Kızamık, Kızamıkçık MMR, Meningokok	Bu aşıların soğutucuda ve taşıma sırasında +2° ile +8°C arasında saklanması gerekmektedir.		+2°C ile 8°C	+2°C ile 8°C
Hep A, Hep B, Suçiçeği, Td, DT, DaBT-IPA-Hib, DaBT-IPA, Kuduz a. Influenza, Kuduz S, Yılan ve Akrep S.	+2°C ile 8°C	+2°C ile 8°C	+2°C ile 8°C	+2°C ile 8°C
Sulandırıcılar	- ASLA dondurulmaz - Alan izin verdiği ölçüde seyrek olarak +2°C ve +8°C arasında muhafaza ediniz - Paketlendiğinde seyrek olarak +2°C ve +8°C arasında muhafaza ediniz.		+2°C ile 8°C	+2°C ile 8°C

BUZDOLABI AŞI YERLEŐİM ŐEMASI



- 1 - Buzdolabı kapağında ısı izlem çizelgesi bulundurunuz.
- 2 - Buzdolabı ısısının +2°C ile +8°C arasında, özellikle +4°C de korumalısınız.
- 3 - Buzluktaki karlanma 0.5 cm'yi geçmemelidir.
- 4 - Buzdolabının gereksiz açılmasını önlemek için, kilit altına alınız.
- 5 - Hava sirkülasyonu için aşıları aralıklı diziniz.

AŞılamada Soğuk Zincir

- ✓ AŞı dolaplarında termometre (en az 1),
- ✓ Belirlenen aralığın dıŐına uyarı vermeli,
- ✓ Buzdolabı modeline göre rafların sıcaklıkları bilinmeli, hava sirkülasyonu için yerleŐtirme ona göre uygun aralıkla yapılmalı,
- ✓ AŞı miadları izlenmeli,
- ✓ Kapağın bir Őey konulmamalı,
- ✓ Dolapta yalnızca aşı, sulandırıcı, antiserum, buz aküsü ve su bidonları olmalı,
- ✓ Sulandırıcısı ayrı olmak üzere meningokok aşısı üst rafa; meningokok aşısının sulandırıcısı ve grip aşısı alt rafa konulmalı

Aşılamada Soğuk Zincir

- ✓ Kutu üzerinde ÜT/SKT bulunmalı,
- ✓ Buzdolabı sürekli çalışır durumda olmalı, güneş ışığından uzak serin bir yerde ve duvardan ≥ 20 cm uzakta bulunmalı,
- ✓ Isı >7 gün 12°C 'nin üzerinde; bozulma olasılığı \uparrow
- ✓ Isı 3-7 gün $10-12^{\circ}\text{C}$ arasında; bozulma olasılığı daha \downarrow (!)
- ✓ Sulandırılmış aşılar da süre geçirilmemeli (Ör, **su çiçeği 30 dk, KKK aşısı 4 saat, BCG 6 saat**)



Aşı Tipleri

aşılar

■ Konvansiyonel Aşılar

- ✓ Canlı (attenüe) aşılar
- ✓ Ölü (inaktif) aşılar

■ Biyoteknolojik aşılar

- ✓ DNA ve mRNA aşısı
- ✓ Vektör, rekombinant

■ Viral Aşılar

- ✓ Canlı (atenüe) aşılar
- ✓ İnaktif (özü) aşılar
- ✓ Rekombinant (subunit) aşılar
- ✓ Vektör aşılar
- ✓ DNA, mRNA aşıları

■ Bakteriyel Aşılar

- ✓ Canlı (atenue) aşılar
- ✓ İnaktif (özü) aşılar
- ✓ Rekombinant (subunit) aşılar
- ✓ Kapsüler polisakkarit aşılar
- ✓ Konjuge aşılar
- ✓ Toksoid aşılar

■ Kombine Aşılar

Tüm Aşı

*tüm, nonvirulan
mikroorganizma*

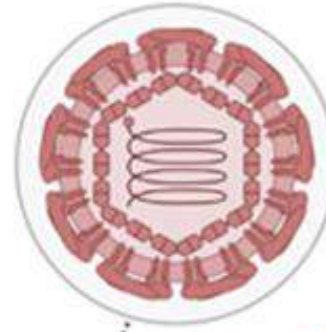
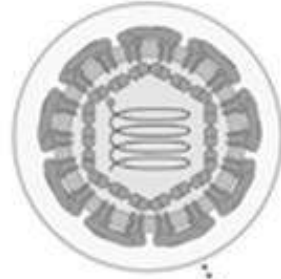
- canlı (atenüe) aşı
- inaktif (özü) aşı

Subunit Aşı

*mikroorganizmanın
alt birim veya ürünü*

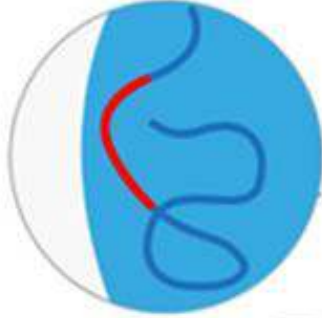
- toksoid
- konjuge/polisakk.
- DNA, RNA, vs

tüm inaktive virüs

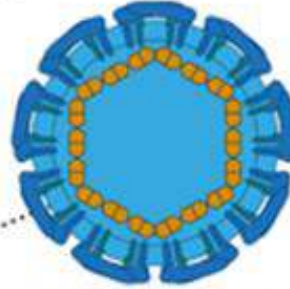
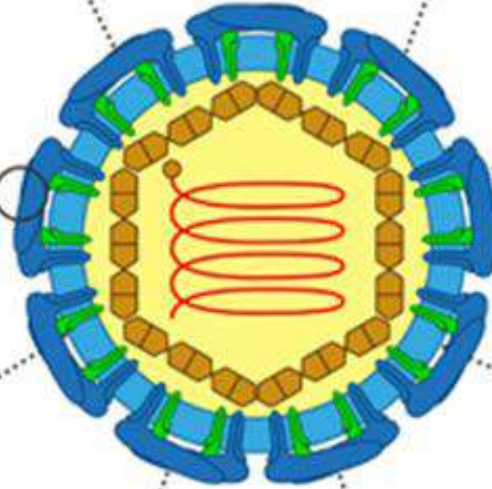


canlı atenüe virüs

sentetik peptit

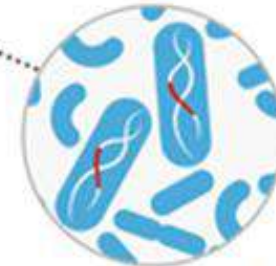
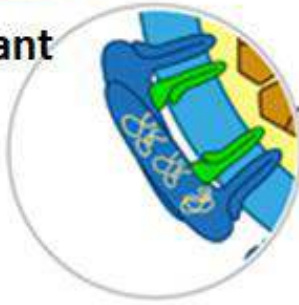


virüs



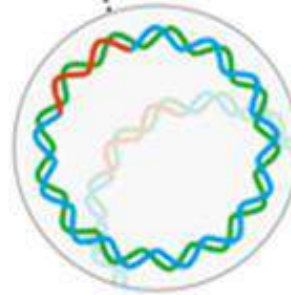
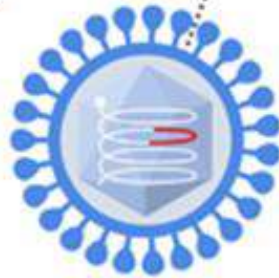
virüs benzeri partiküller

rekombinant
altbirim
viral
protein



rekombinant bakteriyel
vektör

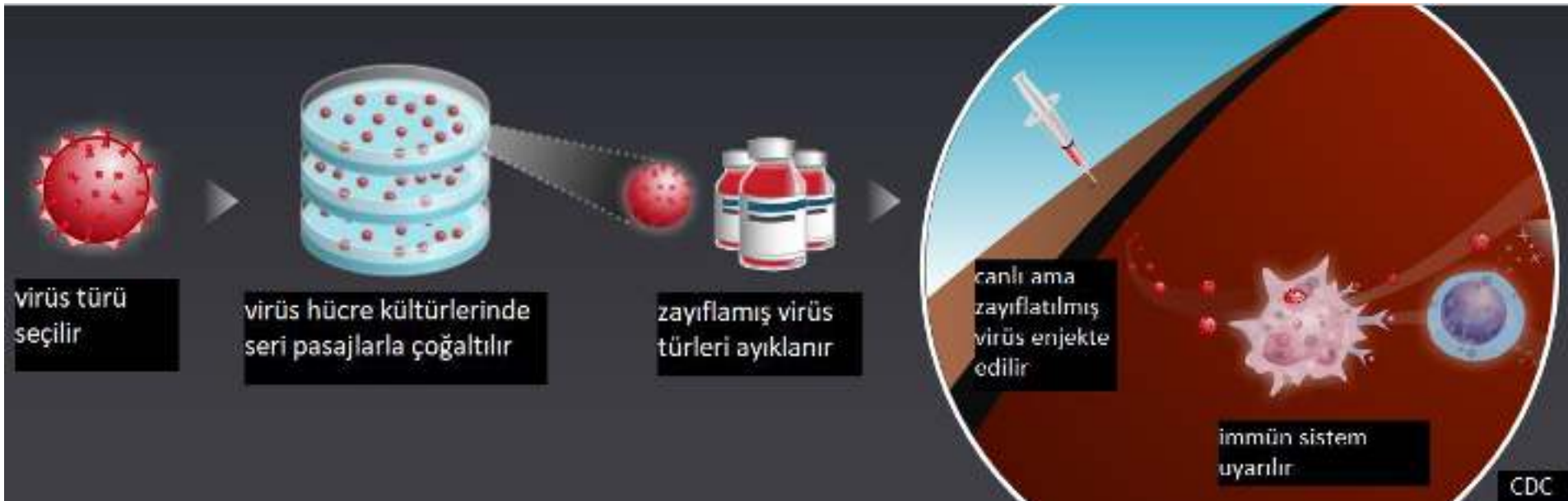
rekombinant viral
vektör



DNA
(viral genler)

Canlı Aşı (atenüe, aktif)

- ✓ Atenüasyon (doğal veya suni)
- ✓ Mikroorganizma bütün ve canlı
- ✓ Konsantrasyon belirlenir
- ✓ Koruyuculuk uzun
- ✓ Canlıda çoğalır
- ✓ İmmün sistemi uyarır
- ✓ Sitotoksik T lenfosit yanıtı
- ✓ Reversiyon riski

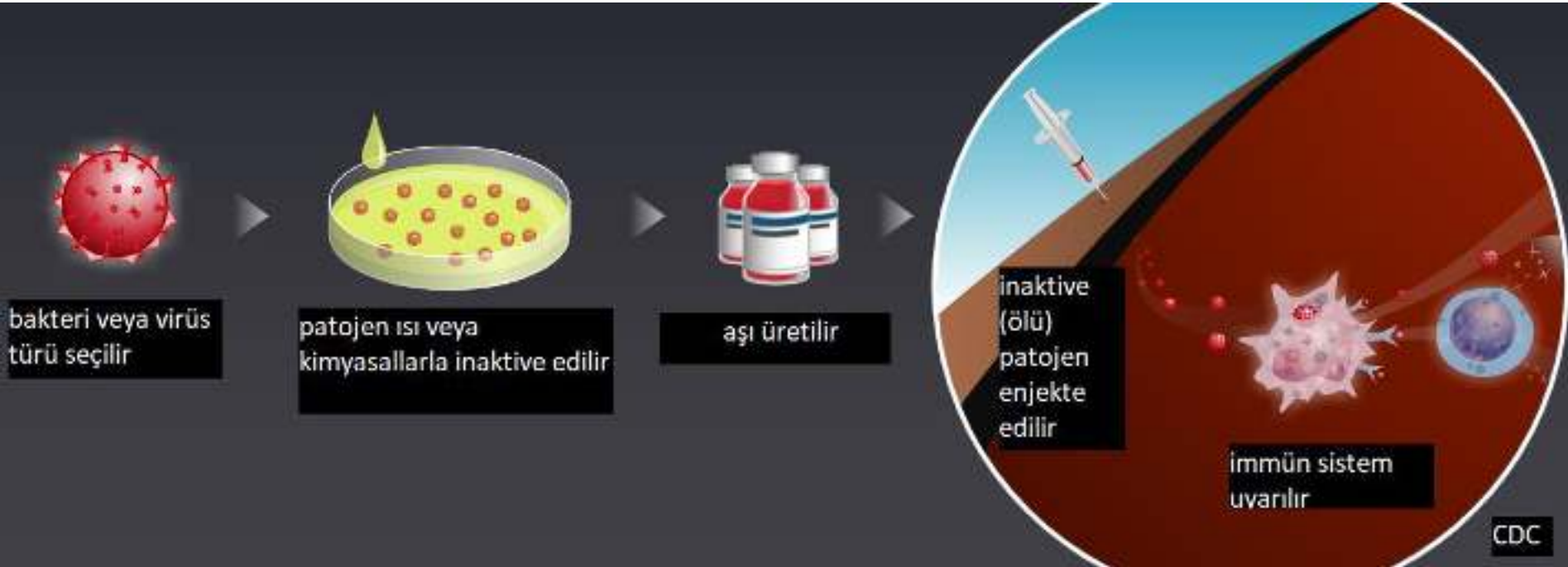


İnaktive Aşı (ölü, inaktif)

- ✓ Öldürülmüş bakteri veya inaktif virüs
- ✓ Tüm/parçalanmış/fraksiyone (pr altbr)
- ✓ Verildikleri canlıda üremez
- ✓ Yardımcı T lenfosit üzerinden hümmoral immün cevabı uyarımı

✓ İnaktivasyon

- ✓ Fiziksel; ısı (60-80 °C), UV
- ✓ Kimyasal; formaldehit, alkilen maddeler (etilen oksit, etilamin, beta-propiolaktan, fenol, vb)



Subunit Aşı (alt birim)

- ✓ Mikroorganizmaların antijenik komponentleri (glikoprotein, toksin, peplomer, pilus, vb)
- ✓ Saflaştırılıp vücuda verilir.
- ✓ Multikomponent en iyi seçim
- ✓ **Avantaj**, enfeksiyöz etken içermez
- ✓ **Dezavantaj**, fazla miktarda ve çift doz gereksinimi, adjuvan ihtiyacı göstermeleri



Subunit Aşı (alt birim)

Toksoid aşılar

- ✓ Bazı bakteriler enfeksiyonda toksin salgırlarlar.
- ✓ Bağışıklık sistemi bu toksinleri, polisakkarit ve proteini tanıdığı gibi tanır.
- ✓ Toksoid, toksinin etkisiz halidir.
- ✓ Bunların kullanıldığı aşılar toksoid aşılardır.
- ✓ Güçlü immün tetikleyicidir.

Sentetik peptid aşıları

- ✓ İmmunojen komponentlerinin protein yapılarının in vitro sentezi ve aşı olarak kullanımı
- ✓ **Avantajları**
 - ✓ Vücutta enfeksiyon oluşturmaz
 - ✓ Yüksek dozu sorun oluşmaz
 - ✓ Muhafazaları kolaydır
- ✓ **Dezavantajları**
 - ✓ Antijenik determinant iyi belirlenmeli
 - ✓ Multikompetent aşı kullanımı gerekebilir.

Subunit Aşı (alt birim)

Antiidiotip antikor aşıları

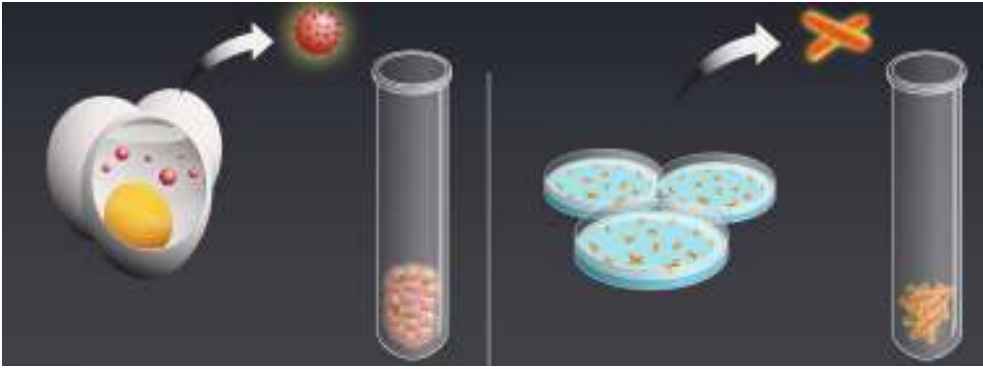
- ✓ Bir antijene karşı oluşan antikorlar; idiotip antikor
- ✓ Bunlar başka bir deney hayvanına antijen olarak kullanıldığında anti-idiotip antikor-Ab2 elde edilir.
- ✓ Ab2'nin antijen olarak kullanılması ile antiidiotip antikor aşı elde edilir.
- ✓ Ab2 için oluşan antikorlar antijene bağlanabilir.

Polisakkarit (Konjuge) Aşılar

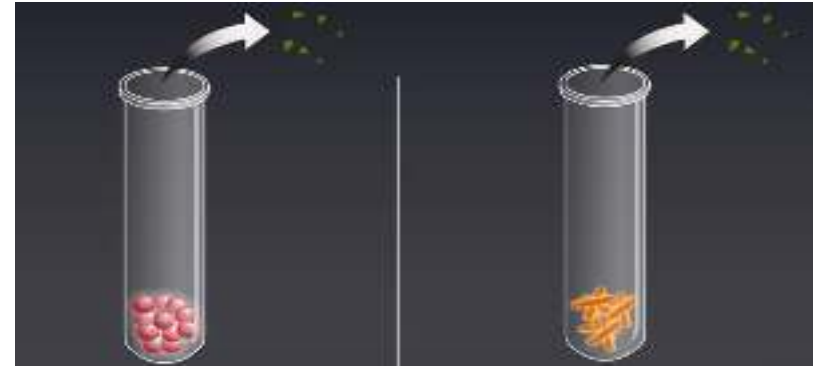
- ✓ Bakteri hücre duvarında bulunan polisakkarit antijen olarak kullanılır.
- ✓ Polisakkarit yapı antijenik özelliğini artırmak için bir adjuvanla birleştirilir (konjuge edilir).
- ✓ Polisakkarit aşılar tekrarlayan dozlarla antijenik yanıtta artışa sebep olmaz.



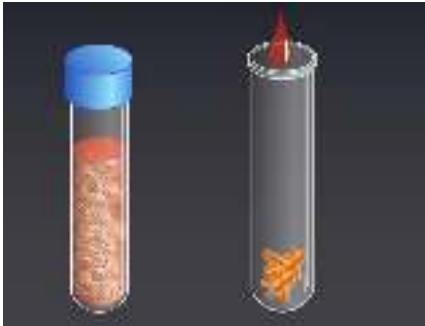
virüs veya bakteri üretilmesi - ag oluşumu



ag serbestleşir - izole edilir



ag saflaştırılır



+ adjuvan-koruyucu-stabilizatör



paketleme-soğuk zincir

Biyoteknolojik Aşılar

Rekombinant DNA Aşıları (subunit)

1. Mikroorganizmanın spesifik antijenik proteinleri kodlayan genleri seçilir.
2. Taşıyıcı bir DNA ile birleştirilir: Plazmid, virüs (adenovirus, SV40, vaccinia), bakteri (E. coli, BCG9).
3. Plazmid alıcı hücreye (bakteri, hücre) veya hayvana aktarılır.
4. Genin ekspresyonu sağlanır, sentezlenen hedef proteinler hücreden ekstre edilir.
5. Ürün, aşı olarak kullanılır.

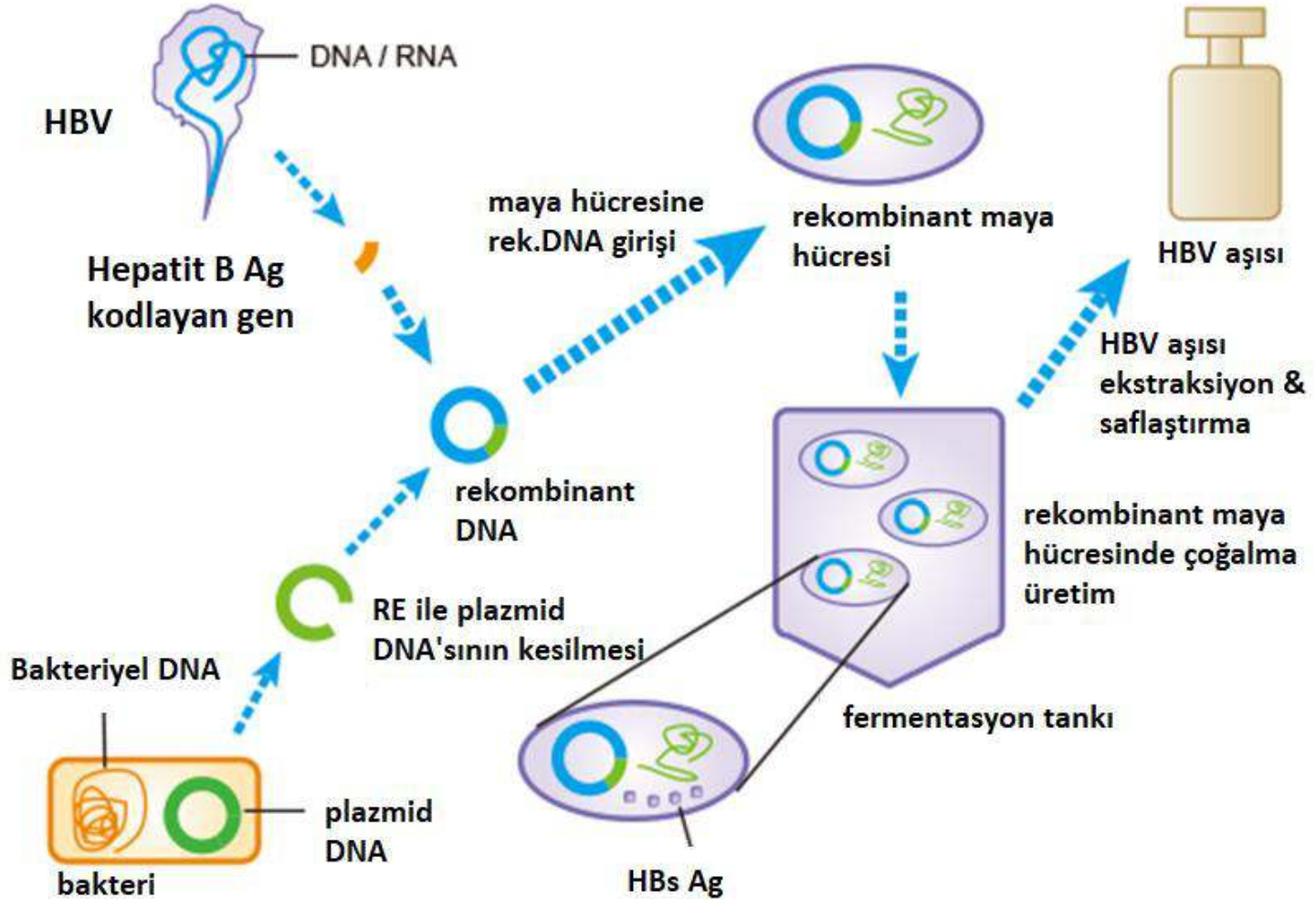
✓ Avantajları

- ✓ İmmunojen protein, enfeksiyon riski oluşturmaz
- ✓ Adjuvanlarla birlikte kullanılır ise iyi bağışıklık oluşturur

✓ Dezavantajları

- ✓ Yeterli üretim yapmak zor
- ✓ Çift doz kullanılır
- ✓ Adjuvant kullanılır
- ✓ Hazırlaması zor
- ✓ Hazırlanması prosedüründe kaynaklı sorunlar

Rekombinant Aşı



Biyoteknolojik Aşılar

Rekombinant Virüs Aşıları (Vektör Aşı)

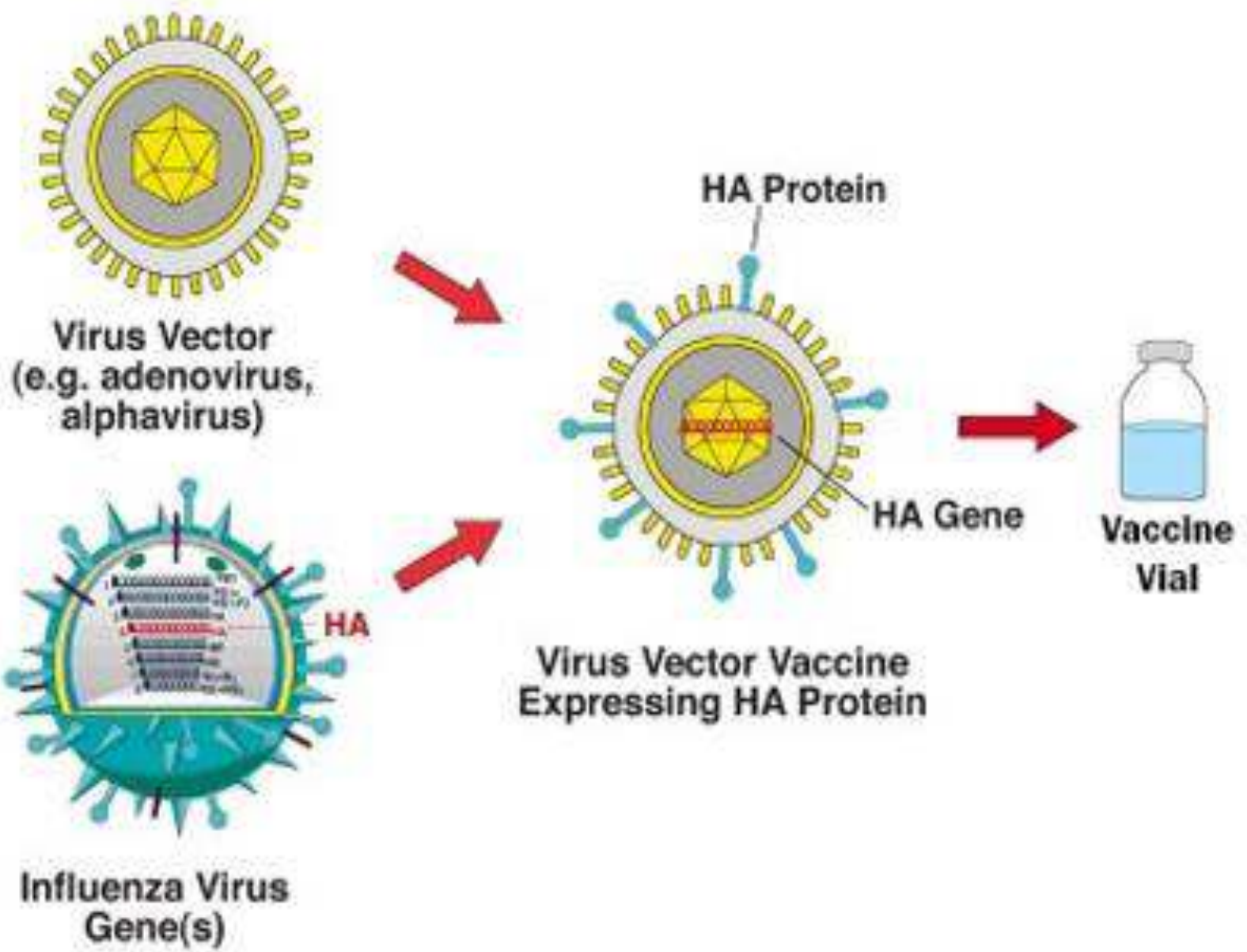
- ✓ Mikroorganizmaların antijenik determinantlarını kodlayan gen bölgeleri çıkarılır,
- ✓ Mutant mikroorganizma genomuna entegre edilir (vektör oluşumu),
- ✓ Bunlar aşı olarak kullanılır
 - ✓ Adenovirus
 - ✓ Suçiçeği virüsü,
 - ✓ Kızamık virüsü

✓ Avantajları;

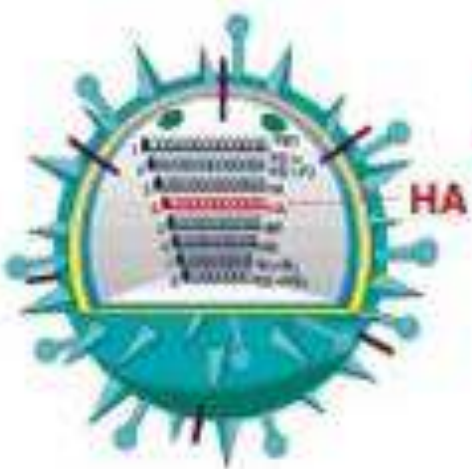
- ✓ Rekombinant mikroorganizma hem kendi hem de diğer immunojen için aşı vektörüdür.
- ✓ Multivalan aşılar hazırlanabilir
- ✓ Canlı aşıdır, iyi bağışıklık
- ✓ Adjuvana ihtiyaç yoktur

✓ Dezavantajları

- ✓ Eklenen gen stabil kalmayabilir
- ✓ Canlıdır, immunsupresyonlu bireylerde enfeksiyon riski



Virus Vector
(e.g. adenovirus,
alphavirus)



Influenza Virus
Gene(s)

HA Protein



Virus Vector Vaccine
Expressing HA Protein

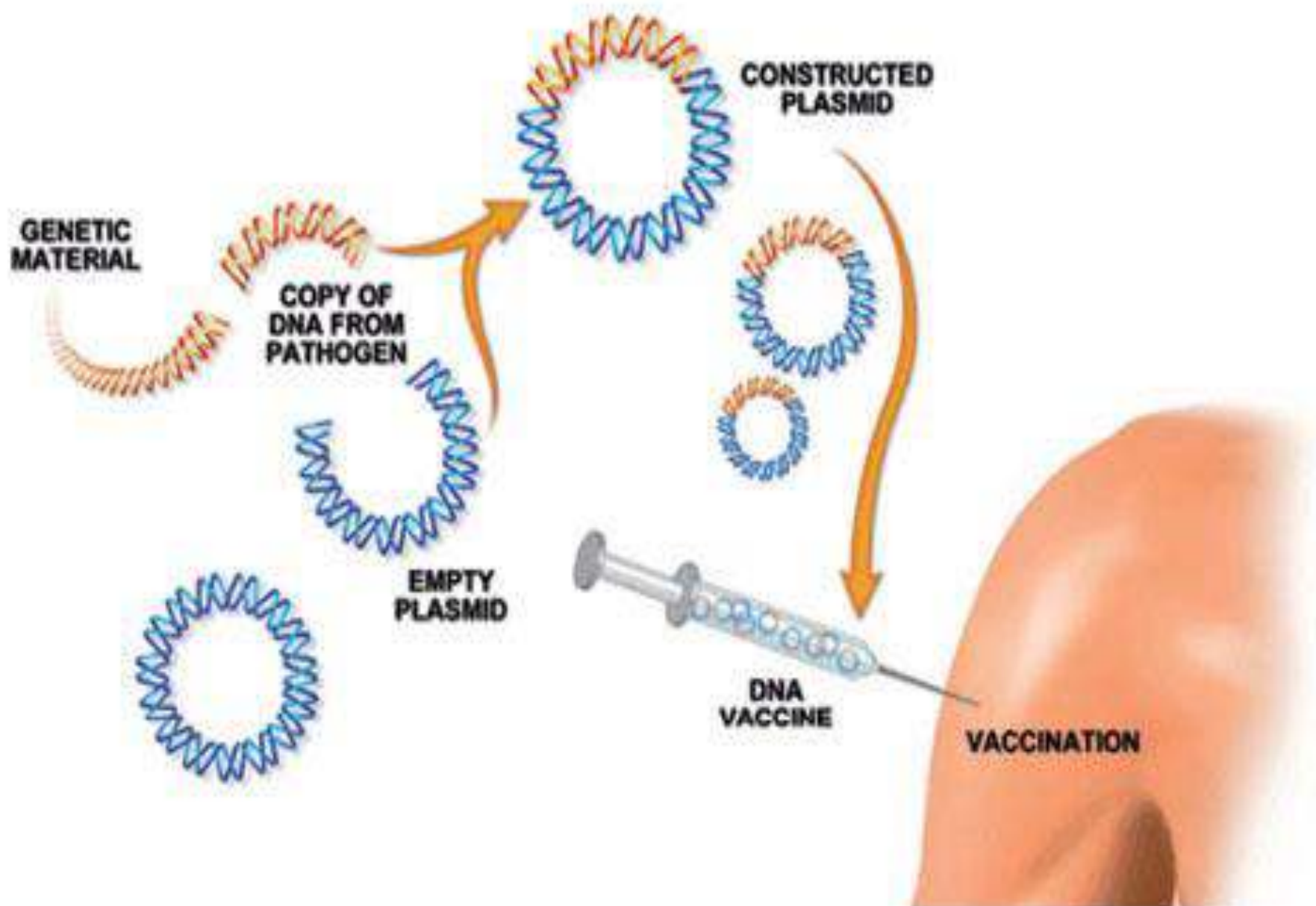


Vaccine
Vial

Biyoteknolojik Aşılar

Nükleik Asit (DNA ve cDNA) aşıları

- ✓ Genomik DNA'daki gen, plazmid vektörüne aktarılır,
- ✓ Rekombinant plazmid vektörü amplifiye edilir (E. coli'de)
- ✓ Plazmidler E.coli'den çıkarılır, saflaştırılır, aşı vektörü olarak aşılama yapılır.
- ✓ Plazmidin aşılmasıyla in vivo ekspresyonu id-keratinositlerde, im-miyositlerde gerçekleşir.
- ✓ Protein antijeni yerine antijeni kodlayan geni içeren DNA verilir.
 - ✓ Proteinler endojen antijen gibi işlenerek hücre yüzeyinde sergilenirler.
 - ✓ Ayrıca salgılanarak APC'ler tarafından alınırlar.
- ✓ **Avantajlar;** patojen içermezler, Ag organizmada sentezlenir, iyi düzeyde ve uzun süreli bağışıklık oluşur.
- ✓ **Dezavantajları;** deneyim, iyi laboratuvar koşulları gerektirir.

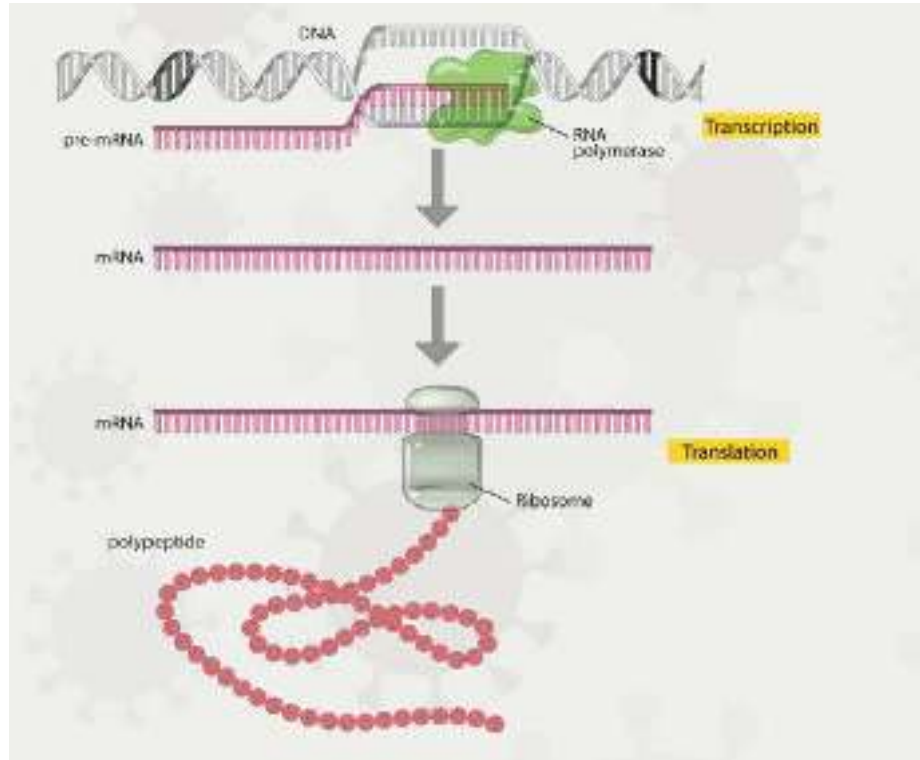


Schematic showing the injection of Vical's DNA vaccine technology (Source: Vijay Samant, PhD)

Biyoteknolojik Aşılar

mRNA aşıları

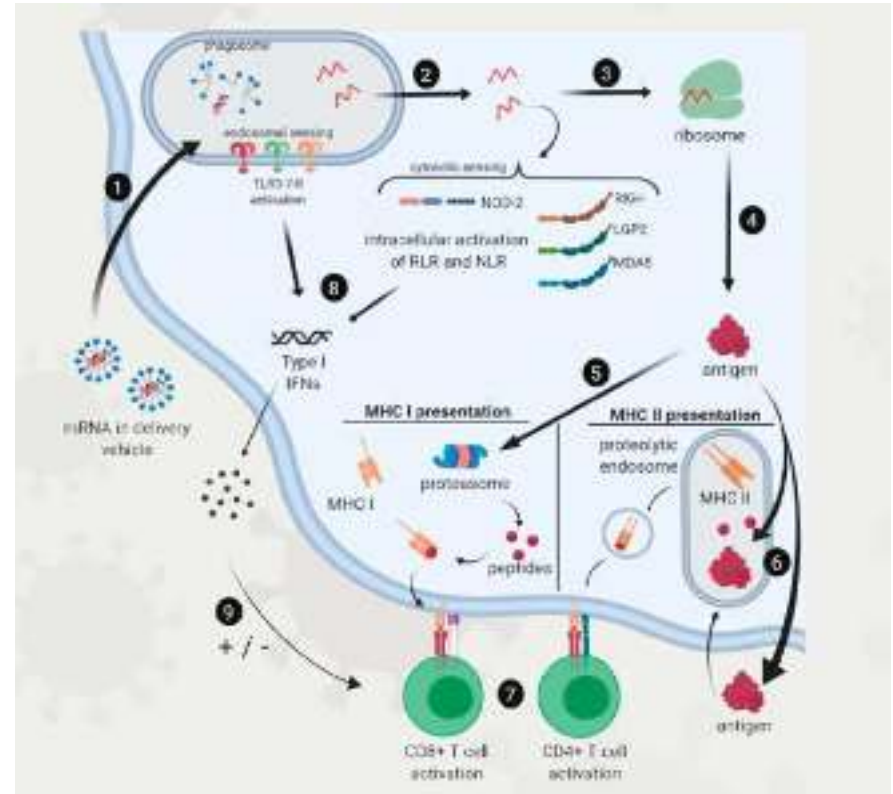
- ✓ **Messenger RNA (mRNA);** DNA'dan proteine genetik bilgiyi taşır. Protein oluşumunda kullanılan şablondur.
- ✓ **mRNA Aşısı;** Hücreye patojenin antijen proteini kodlayan mRNA iletilir, antijen proteini ifade edilir ve sonra vücudun bağışıklık tepkisini uyarılır.



Biyoteknolojik Aşılar

mRNA aşıları

- ✓ Taşıyıcıdaki enkapsüle mRNA, APC hücresi tarafından alınır.
- ✓ Taşıyıcı sindirilir ve mRNA salınır.
- ✓ mRNA, konağın ribozomu tarafından çevrilir ve antijen oluşur.
- ✓ Antijen oluşturulduktan sonra farklı yollardan işlenebilir.



Aşı Tipleri

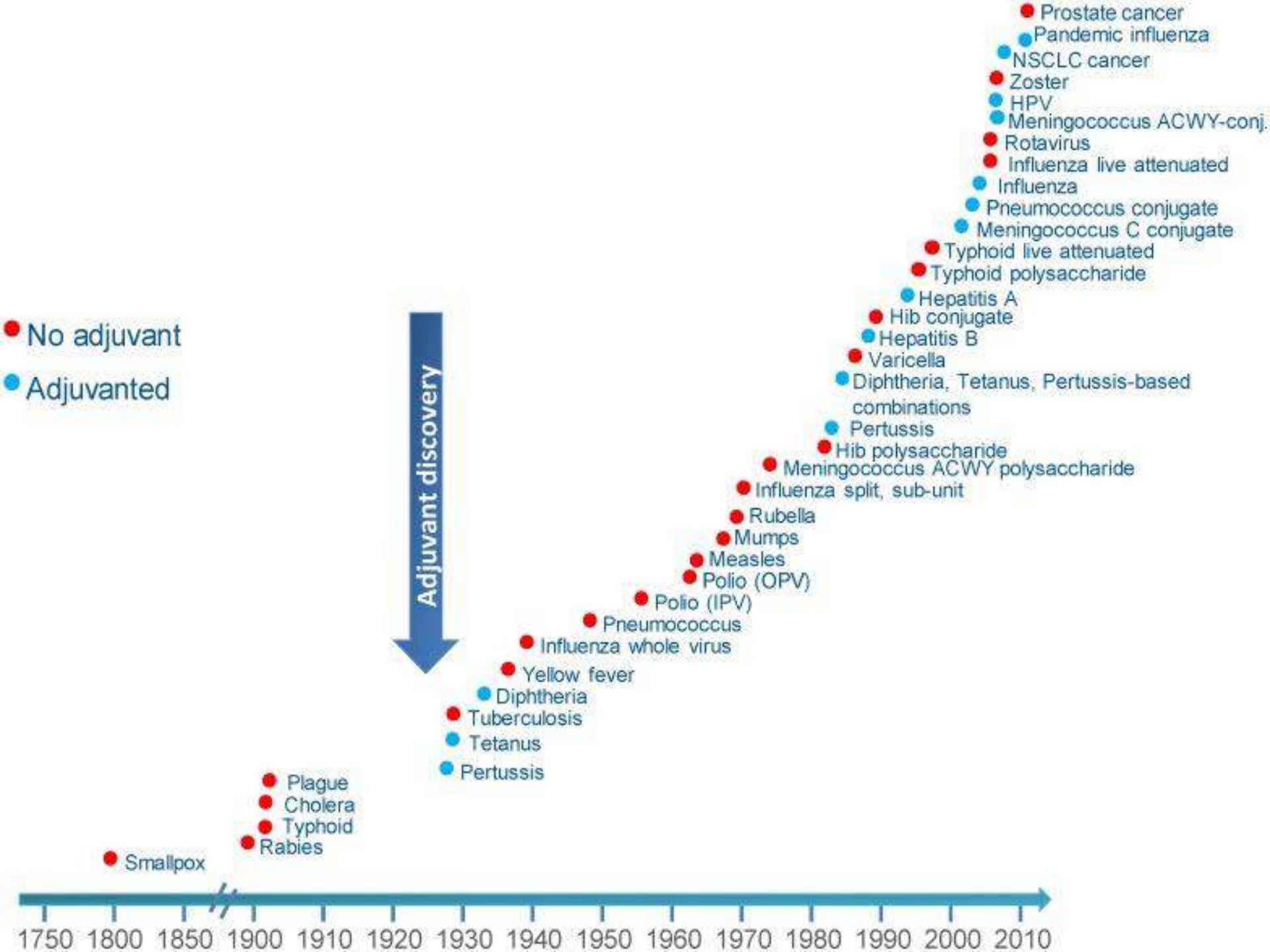
	VİRÜS	BAKTERİ
CANLI (atenüe) AŞILAR	Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, Çiçek, Su Çiçeği, Varicella Zoster, Rotavirüs, İnfluenza (nazal), Polio (OPA), Sarı Humma, Adenovirus	Tifo (oral), Kolera, BCG
İNAKTİF (ölü) AŞILAR	Hepatit A, Kuduz, Polio (İPA) Japon Ensefaliti, İnfluenza,	Şarbon, Kolera, Veba, Tifo, Tifus, Q Ateşi
SUBÜNİT (altbirim) AŞILAR	Hepatit B, İnfluenza, HPV, Kabakulak	Şarbon
TOKSOİD AŞILAR		Difteri, Tetanoz Boğmaca
SAF POLİSAKKARİT AŞILAR		Pnömonokok, Meningokok, H. influenza, Tifo (Vi)
KONJUGE AŞILAR		H. influenza B, Pnömonokok, Meningokok
REKOMBİNANT AŞILAR	İnfluenza, RZV, Hepatit B (HBsAg), HPV (ser 6,11,16,18 L1 ve L2 proteini), HEV	Meningokok B Borrelia burgdorferi (OspA pr)

Farklı Aşıların Karşılaştırılması

	İnaktif aşı	Alt birim aşı	DNA aşı	mRNA aşı
İmmünojenite	güçlü	zayıf	zayıf	güçlü
Güvenlik	düşük	yüksek	tartışmalı	yüksek
Antikor spesifikliği	düşük	yüksek	düşük	yüksek
Kompozisyonu	net değil	açık	açık	açık
Üretimi	basit	karmaşık	basit	basit
Ar-Ge döngüsü	8 yıl +	8 yıl +	3 ~ 5 yıl	3 ~ 5 yıl
İmmün cevap	Hücresele/Hum	Hücresele/Hum	Hücresele/Hum	Hücresele/Hum
Uygulama	profilaktik	terapötik; profilaktik	terapötik; profilaktik	terapötik; profilaktik

Aşı İçeriği

Komponent	Kullanımı
Antijen, immün uyarıcı, NA	Aktif immüniteyi uyarır
Adjuvan	Bağışıklık sistemini tetikleyerek daha güçlü ve daha uzun süreli cevap alınmasına etkir
Koruyucu ve antibiyotik	Mikrobiyolojik bulaşmayı önler (neomisin, streptomisin, kanamisin, eritromisin)
Stabilizatör (tamponlayıcı)	Uygulamaya kadar antijeni stabilize eder
Süspansiyon sıvısı	Steril su, tuzlu su, kompleks sıvılar (yumurta antijeni, hücre kültür vasatındaki maddeler, serum proteinleri)



Yardımcı Madde	Türü	Aşı Adı	Aşı Tipi	Doz (/mL)
(4-hidroksibutil)azanedil bis(heksan-6,1-dil)bis(2heksildekanot)		COVID-19 Pfizer	COVID-19	0.43 mg/0.3 mL doz
1,2-distearol-sn-glisero-3fosfokolin [DSPC])		COVID-19 Moderna	COVID-19	
1,2-distearol-sn-glisero-3fosfokolin [DSPC])		COVID-19 Pfizer	COVID-19	0.09 mg/0.3 mL doz
2-Fenoksietanol	Stabilizatör	Adacel	Tdap	3.3 mg (0.6% v/v)
2-Fenoksietanol	Stabilizatör	Daptacel	DTaP	3.3 mg (0.6% v/v)
2-Fenoksietanol	Koruyucu	IPOL	Polio	0.5%
2-Fenoksietanol	Stabilizatör	Pentacel	DTaP+IPV+Hib	3.3 mg (0.6 v/v)
Asetik asit		COVID-19	COVID-19	0.043 mg
Albümin, Sığır	Stabilizatör	Vaqta	HepA	<10 ⁻⁴ mcg
Albümin, Sığır Serum	Stabilizatör	Ixiaro	Japanese Encephalitis	≤100 ng/mL
Albümin, Sığır Serum	Stabilizatör	Pentacel	DTaP+IPV+Hib	≤50 ng
Albümin, Sığır Serum	Stabilizatör	Quadracel	DTaP+IPV	≤50 ng
Albümin, Sığır Serum	Stabilizatör	RabAvert	Rabies	
Albümin, Sığır Serum	Stabilizatör	Vaxelis	DTaP+IPV+Hib+HepB	≤50 ng
Albümin, Buzağı Serum	Stabilizatör	Pediarix	DTaP+HepB+IPV	VERO ürünü
Albümin, Buzağı Serum	Stabilizatör	Zostavax	Zoster	Eser miktar
Albümin, Buzağı Serum Protein	Stabilizatör	IPOL	IPV	<50 ng

Yardımcı Madde	Türü	Aşı Adı	Aşı Tipi	Doz (/mL)
Alüminyum	Adjuvan	BioThrax	Anthrax	1.2 mg/mL
Alüminyum	Adjuvan	Boostrix	Tdap	≤0.39 mg
Alüminyum	Adjuvan	Daptacel	DTaP	0.33 mg
Alüminyum	Adjuvan	Engerix-B	HepB	0.5 mg/mL
Alüminyum	Adjuvan	Gardasil	HPV	225 mcg
Amfoterisin B	Antimikrobiyal	RabAvert	Rabies	≤20 ng
Askorbik Asit	Antioksidan	Vivotif	Typhoid	1-5 mg/capsule
Benzetonyum Klorit	Koruyucu	BioThrax	Anthrax	25 mcg/mL
Beta-Propiolakton	Viral İnaktivatör	Afluria Quad	Influenza	≤1.5 ng
Beta-Propiolakton	Viral İnaktivatör	Fluad Quad	Influenza	<0.050 mcg
Beta-Propiolakton	Viral İnaktivatör	Flucelvax Quad	Influenza	<0.5 mcg
Beta-Propiolakton	Viral İnaktivatör	Fluvirin	Influenza	≤0.5 mcg
Beta-Propiolakton	Viral İnaktivatör	Imovax	Rabies	<50 ppm
Neomisin	Antimikrobiyal	Fluvirin	Influenza	≤2.5 mcg
Neomisin	Antimikrobiyal	IPOL	IPV	<5 ng
Fenol	Koruyucu	Pneumovax 23	Pneumococcal 23 v	0.25% fenol
Fenol	Koruyucu	Pneumovax 23	Pneumococcal 23 v	0.25% fenol

Aşı	Tarih	İçerik
Adenovirus	10/2019	monosodyum glutamat, sükröz, D-mannoz, D-fruktoz, dektroz, human serum albumin, K fosfat, plasdon C, anhidroz laktoz, mikrokristalin selüloz, polakrilin K, Mg stearat, selüloz asetat ftalat, alkol, aseton, kastor yağı, Al lake boya
Anthrax(Biothrax)	11/2015	Al hidroksit, Na klorür, benzetonyum klorür, formaldehit
BCG (Tice)	2/2009	gliserin, asparajin, sitrik asit, K fosfat, Mg sülfat, demir amonyum sitrat, laktoz
Cholera (Vaxchora)	6/2016	askorbik asit, hidrolize kazein, NaCl, sükröz, laktoz, Na bikarbonat/karbonat
Dengue (Dengvaxia)	6/2019	NaCl, esansiyel amino asitler, non-esansiyel amino asitler, L-arjinin hidroklorür, sükröz, D-trehaloz dihidrat, D-sorbitol, trometamol, üre
DT (Sanofi)	6/2018	Al fosfat, izotonik NaCl, formaldehit
DTaP (Infanrix)	12/2018	Al fosfat, formaldehit, glutaraldehid, 2-fenoksietanol
DTaP-IPV (Kinrix)	12/2018	formaldehit, Al hidroksit, NaCl, polisorbitat 80
DTaP-IPV (Quadracel)	1/2019	formaldeit, Al hidroksit, NaCl, polisorbitat 80 (Tween 80), neomisin sülfat, polimiksin B

Adjuvan Tipi	Genel Örnekler
Mineral tuzları	Alüminyum hidroksit Alüminyum fosfat Kalsiyum fosfat
Mikroorganizma kaynaklı	Muramil dipeptid analogları Bakteriyel ekzotoksinler Endotoksinler
Partiküller	İmmünstimulan kompleksler Lipozom, virozom, proteozom
Yağ emülsiyonları ve sürfaktan	“freud inkomplet “ antijeni saponinler
Sentetik polimerler	İyonik olmayan blok kopolimerleri Polifosfazen LPS-bazlı sentetik bileşikler
Sitokinler	IL-2, IL-12, GM-CSF, IFN-gama

Aşı İçeriği

Adjuvanlar

- Kendileri immünojen olmayan, antikor oluşturmayan, ancak verildikleri antijeninin immünojenitesini artıran, güçlendiren maddelerdir.
- Viral nükleik asiti inaktive eder ancak, viral proteinlerin antijenik yapısına bozmazlar.
- İmmün yanıtı uzun süre uyaramazlar.
- Etki tarzları; depo etkisi, makrofaj ve lenfosit uyarıcısı, antijen işleme uyarıcısı

Adjuvanlar

- **Aliminyum tuzları**
 - ✓ Kullanımı güvenli ve etkilidir.
 - ✓ İyi düzeyde antikor oluşumunu uyarırlar (aşının aktif içeriğinin yavaş salınmasına sebep olarak)
 - ✓ Hücresel immunitte etkisi zayıftır.
- **Lipozom ve immunstimülan kompleksler (ISCOMS)**
- **Komple Friends adjuvanı**
 - ✓ Yağ ve su içinde Mikobakteri emülsiyonudur.
 - ✓ Toksik değildir.
 - ✓ İyi düzeyde hücreye bağlı immün cevap oluşturur.
- **İnkomplet Friends adjuvanı**
 - ✓ Mikobakteri içermez.
- **Muramil dipeptit**
 - ✓ Mikobakteri hücre duvarından türetilir.
- **Sitokinler**
 - ✓ IL-2, IL-12 ve İFN-gamma.
 - ✓ Muhtemel etkisi; dokuda antijeni yakalayıarak, dendrik hücreler ile T ve B lenfositlere maksimal uyarımı sağlar.
 - ✓ Sitokin salınımını uyararak, inokulasyon bölgesine antijen spesifik T ve B lenfositlerin göçünü artırmak

Koruyucular

- **Thimerosal** (Etil civa bileşiği. Bakteriyel üremeyi önler)
 - ✓ Dt, T (Tetavax, Pasteur)
- **2-fenoksietanol ve formaldehit**
 - ✓ IPV (Adacel, Sanofi Pasteur)
- **Fenol**
 - ✓ Tifo Vi,(Pasteur)
 - ✓ Pnömonok polisakkaridi (pneumovax,Merck; pneumo 23 Pasteur)
- **Benzatonium klorür (fomerol)**
 - ✓ Şarbon
- **2-fenoksietanol**
 - ✓ Hepatit A (Havrix, GSK), Hepatit A7B (Twinrix), Lyme (Lymerix)

Aşı	İçerdiği Stabilizatör
Meningokok Polisakkarit	Menomun (laktoz)
Tifo	Vivotif (sükroz, laktoz, aminoasit karışımı, magnezyum sülfat)
İnfluenza	Flumist (sükroz)
Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak	MMR (MSG, jelatin)
Varicella	Vavirax (sükroz, fosfat, glutamat)
Sarı Humma	YF-VAX (jelatin, sorbitol)
Kuduz	RabAvert (polijelin, potasyum glutamat)
H.inf tip b Konjuge	ActHIB (sükroz)
Hepatit B aşısı	Engerix-B (doğal kauçuk / doğal lateks)
SARS-CoV-2 (inaktif aşı, sinovac)	Disodyum hidrojen fosfat, sodyum klorür

Aşı İçeriği

Stabilizatörler

- ✓ Aşı uygulamasına kadar aşığı stabilize eder tamponlar
- ✓ Jelatin, bazı canlı virüs aşılarında ısının stabilizörü
- ✓ Balık, tavuk gibi hayvanların kıkırdaklarından elde edilir
- ✓ Domuz jelatini Türkiye piyasasında bulunmamaktadır

Aşı İçeriği

Antibiyotikler

Aşının içindeki bakterilerin üremesini durdurmak amacıyla kullanılır.

- İnfluenza aşısı ; gentamisin
- Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak aşısı ; neomisin
- Varicella aşısı ; neomisin
- Kuduz aşısı ; neomisin

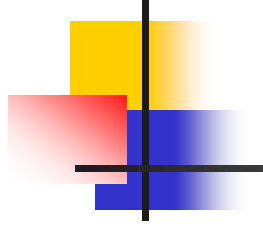
içerirler.

Aşı İçeriği

Süspansiyon Sıvısı

- **İnsan ve hayvan hücre kültürleri:**
 - ✓ Aktif içerik olarak bazı aşılarıdaki virüsler, laboratuvarıda hayvan hücrelerinde üretilir. Bunun nedeni bazı virüslerin sadece insan veya hayvan hücrelerinde çoğalmasıdır.
 - ✓ KKK aşısının kızamık ve kabakulak kısımları civciv embriyosu hücre kültüründen, kızamıkçık aşısı ise insan diploid hücre kültüründen üretilir.

MANUFACTURER	<u>Moderna</u>	<u>Pfizer-BioNTech</u>
TYPE	mRNA	mRNA
INDICATED AGES	18 years and older	16 years and older
DOSE	0.5 mL	0.3 mL
SCHEDULE	2 doses; 1 month apart	2 doses; 3 weeks apart
ROUTE	Intramuscular	Intramuscular
APPEARANCE	White to off-white suspension may contain white or translucent product-related particulates	White to off-white suspension and may contain white to off-white opaque amorphous particles.
CONCENTRATION	100 mcg of nucleosidemodified messenger RNA (mRNA) encoding the pre-fusion stabilized Spike glycoprotein (S) of SARS-CoV-2 virus	30 mcg of a nucleoside-modified messenger RNA (modRNA) encoding the viral spike (S) glycoprotein of SARS-CoV-2
PRESERVATIVE	None	None
ADJUVANT	None	None
EXCIPIENTS	<ul style="list-style-type: none"> •Lipids: <ul style="list-style-type: none"> • (SM-102, polyethylene glycol [PEG] 2000 dimyristoyl glycerol [DMG], 1.93 mg • Cholesterol • 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine [DSPC]) •Tromethamine, 0.31 mg •Tromethamine hydrochloride, 1.18 mg •Acetic acid, 0.043 mg •Sodium acetate, 0.12 mg •Sucrose, 43.5 mg 	<ul style="list-style-type: none"> •Lipids: <ul style="list-style-type: none"> • (4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate), 0.43 mg • 2[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide, 0.05 mg • 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine, 0.09 mg • Cholesterol, 0.2 mg •Potassium chloride, 0.01 mg •Phosphate Buffer: <ul style="list-style-type: none"> • Dibasic sodium phosphate dihydrate, 0.07 mg • Sodium chloride, 0.36 mg • Monobasic potassium phosphate, 0.01 mg •Sucrose, 6 mg
ALLERGENS	(SM-102, polyethylene glycol [PEG] 2000 dimyristoyl glycerol [DMG], 1.93 mg	2[(polyethylene glycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide, 0.05 mg
MEDIA	None	None
DILUENT	None	(0.9% Sodium Chloride Injection, USP) contributes an additional 2.16 mg sodium chloride per dose
PACKAGING	Multiple-Dose Vials are supplied as a carton of 10 multiple-dose vials	Multiple Dose Vials (after dilution each vial contains 5 doses of 0.3 mL)
STORAGE	<ul style="list-style-type: none"> • Stored frozen between -25°C to -15°C (-13°F to 5°F). • Do not store on dry ice or below -40°C (-40°F). • Vials can be stored refrigerated between 2° to 8°C (36° to 46°F) for up to 30 days prior to first use. • Unpunctured vials may be stored between 8° to 25°C (46° to 77°F) for up to 12 hours. • Do not refreeze once thawed. 	<ul style="list-style-type: none"> • Prior to dilution, store at -80°C to -60°C (-112°F to -76°F). • After dilution, store the vaccine at 2°C to 25°C (35°F to 77°F). • Discard after 6 hours.



Teşekkür ederim..