



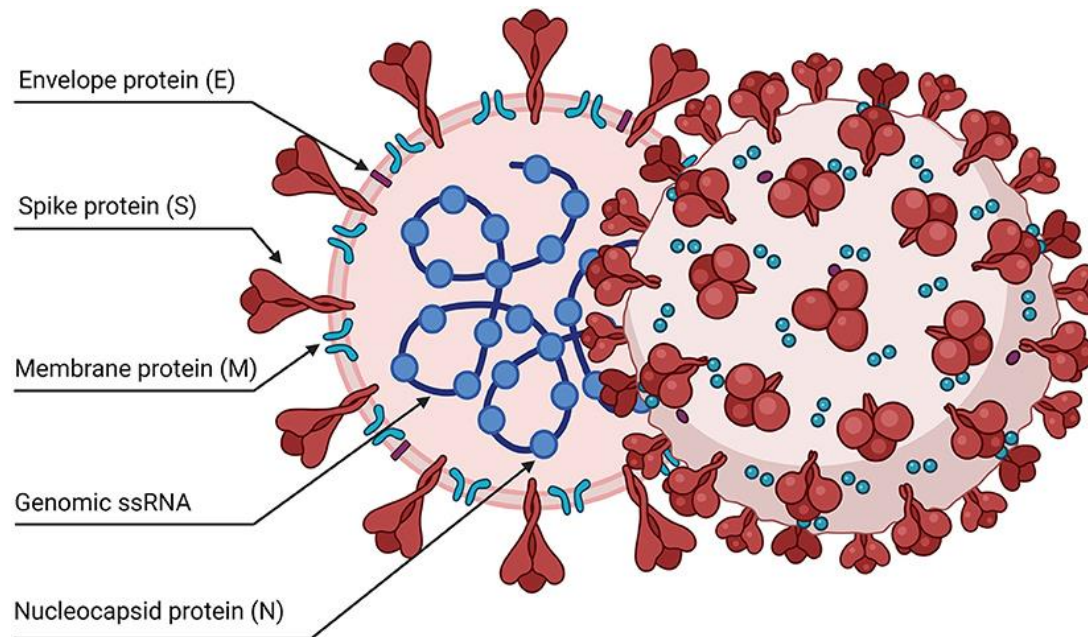
2023 İnfluenza ve Covid 19 Aşılması Bizi Neler Bekliyor?

Dr. Aynur Atilla

**OMÜTF Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji**

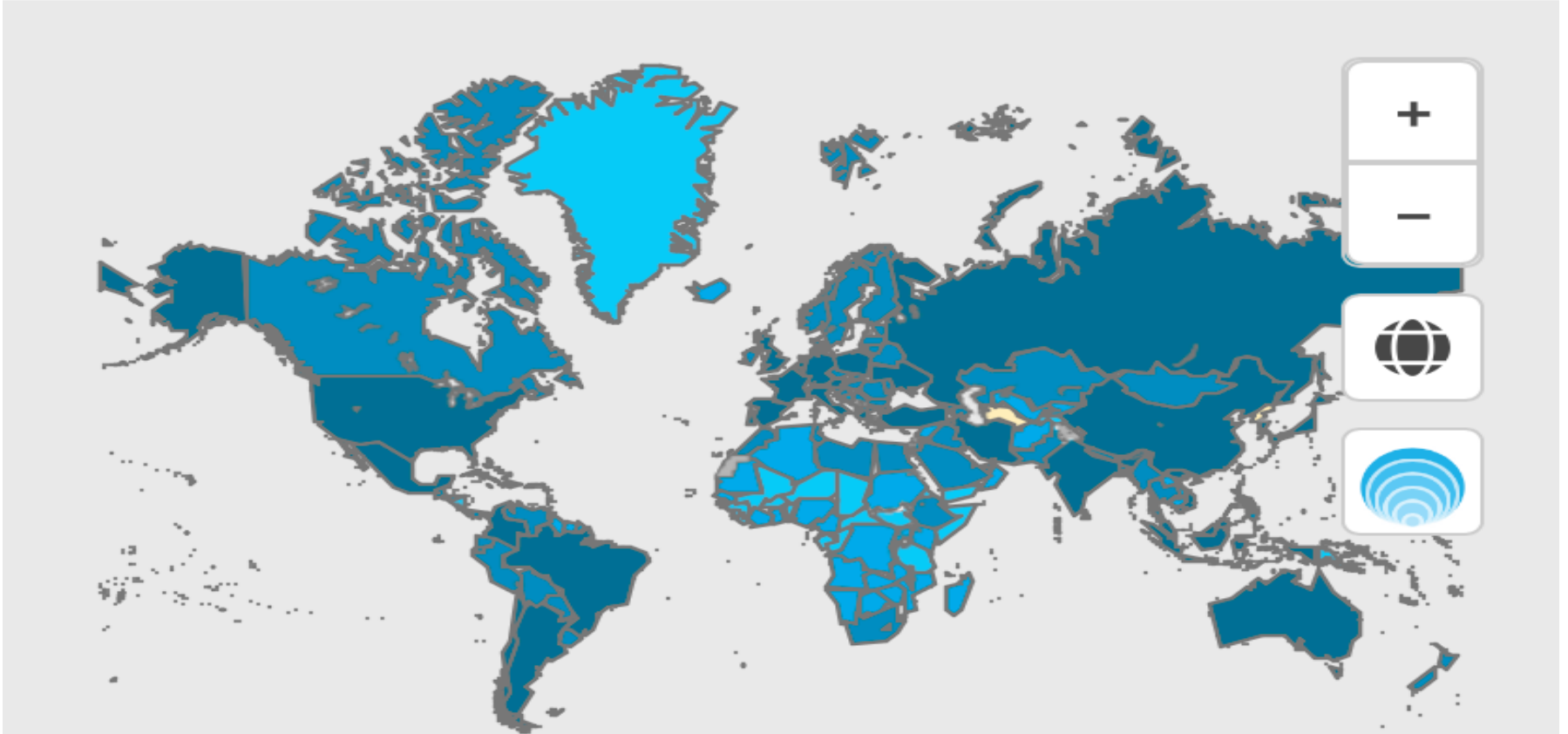


COVID-19





WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard



Dünya çapında , 6 Eylül 2023 itibarıyla, WHO'den bildirilen **6.956.900 ölüm dahil olmak üzere 770.437.327 doğrulanmış** COVID-19 vakası bulunmaktadır.
31 Ağustos 2023 tarihi itibarıyla toplam **13.500.122.024 doz aşı** uygulanmıştır

Ülkemiz Sağlık Bakanlığı Verileri

Mart 2023 -Vaka Sayısı

**Toplam
Vaka Sayısı** **17.232.066**

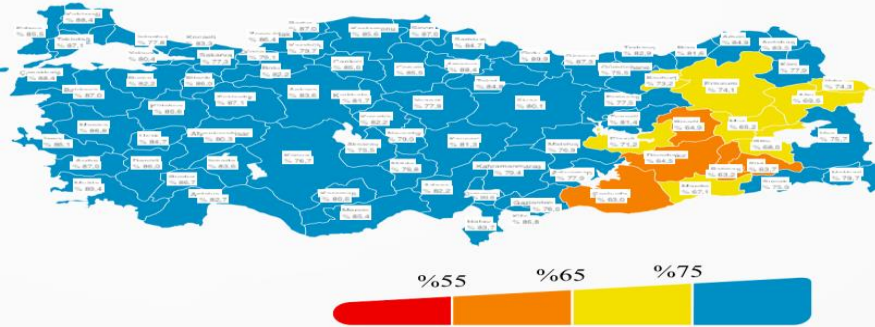
**Toplam
Vefat Sayısı** **102.174**

Aşı tablosu (13 Eylül 2023)

**1.Doz Aşı
Yapılma
Oranı** **% 93,38
(57.959.046)**

**2.Doz Aşı
Yapılma
Oranı** **% 85,70
(53.194.528)**

**3.Doz
Uygulanan** **28.236.025**



WHO SAGE roadmap on uses of COVID-19 vaccines in the context of OMICRON and substantial population immunity

PANDEMIC SCENARIOS

WHO considers three pandemic scenarios (22): (1) **Base-case scenario**: The virus continues to evolve but does not become more virulent. Severity remains relatively low over time due to sustained and sufficient immunity against severe disease and death, with further decoupling of incidence of cases and severe disease leading to progressively less severe outbreaks. Periodic spikes in transmission may occur as a result of an increasing proportion of susceptible individuals over time if waning immunity is significant; this may require periodic boosting at least for high-priority populations: a seasonal pattern of peaks in transmission in temperate zones may emerge. (2) **A worst-case scenario**: a more virulent and highly transmissible variant emerges against which vaccines are less effective, and/or immunity against severe disease and death wanes rapidly, especially in the most vulnerable groups. This would require significant alterations to current vaccines and full redeployment and/or broader boosting of all high-priority groups. (3) **Best case scenario**: Future variants that emerge are significantly less virulent, protection against severe disease is maintained without the need for periodic boosting or significant alterations to current vaccines. Vaccine policies will need to be adapted to such future scenarios.

COVID-19 Pandemi

Aşılama programının dört hedefi

- **Ölüm, ciddi hastalık ve genel hastalık yükünü en aza indirmek**
- **Sağlık sistemi etkisini azaltmak**
- **Sosyoekonomik faaliyeti tamamen sürdürmek**
- **Yeni varyantların ortaya çıkma riskini azaltmak**



COVID 19 Varyantları

Omicron alt varyantlar

- BA.1
- BA.2
- BA.4/BA.5
- BA.4.6 (BA.4)
- BA.2.75.2 (BA.2)
- BQ.1/BQ.1.1 (BA.5)
- XBB/XBB.1/XBB.1.5 (BA.2.10.1 ve BA.2.75 rekombinant)

Artık dolaşımda olmayan Varyantlar

- Alfa (B.1.1.7)
- Beta (B.1.351)
- Gama (P.1)
- Delta (B.1.617.2)

COVID-19 yeni varyantı EG.5 (Eris), XBB.1.5 ile aynı spike amino asit profiline sahip olan XBB.1.9.2'nin alt soyundan gelmektedir. WHO tarafından 'dikkat çeken varyant' olarak güncellenmiştir

Soy

Ülkeler

Sekanslar

Epidemiyolojik Hafta

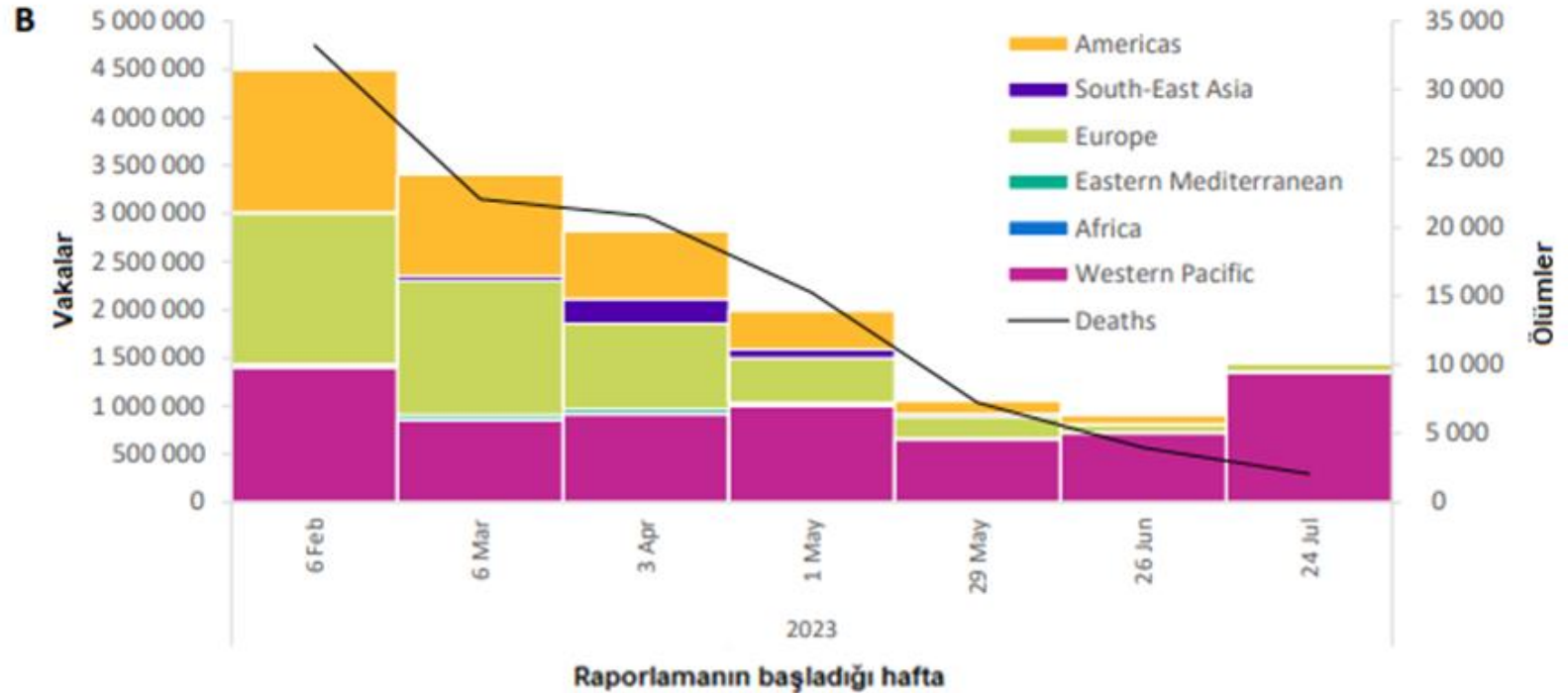
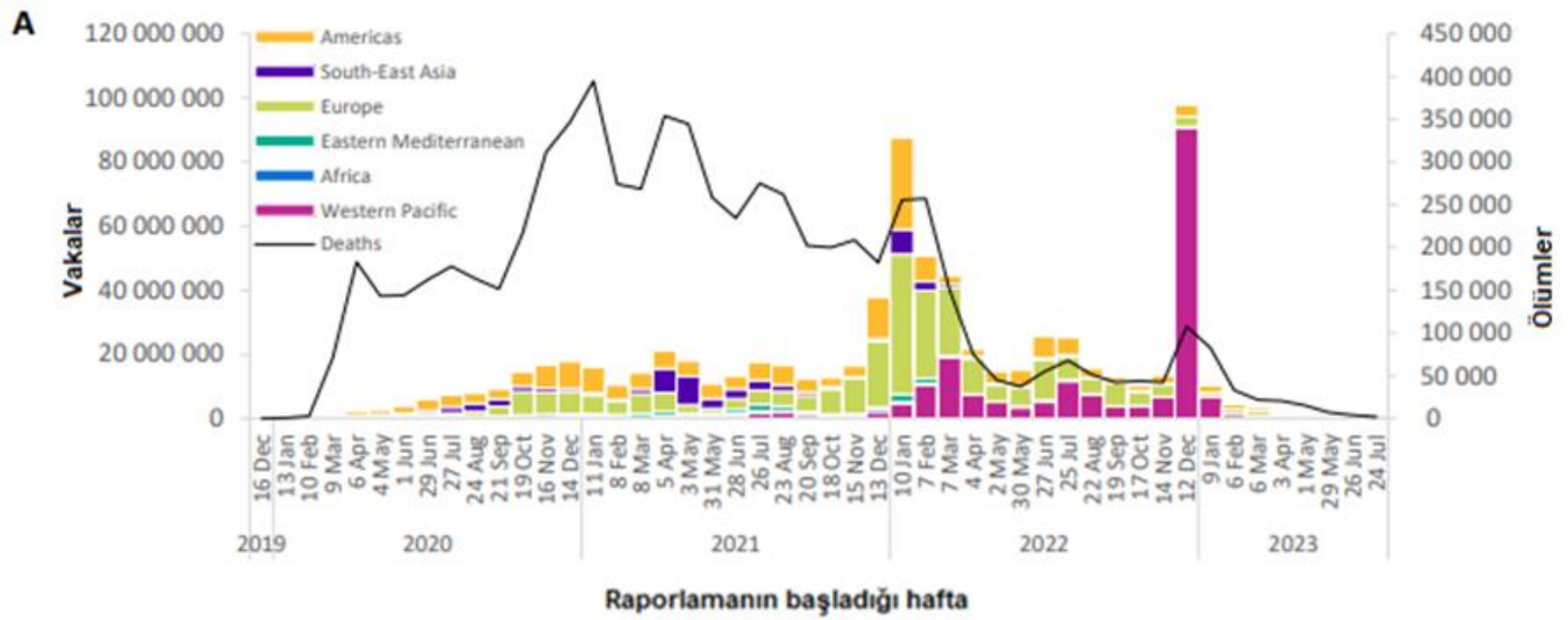
| Lineage | Countries [§] | Sequences [§] | 2023-27 | 2023-28 | 2023-29 | 2023-30 | 2023-31 |
|----------------------|------------------------|------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| VOIs | | | | | | | |
| XBB.1.5* | 123 | 267 443 | 12.6 | 12.1 | 12.5 | 11.2 | 10.0 |
| XBB.1.16* | 106 | 49 449 | 22.9 | 22.6 | 24.2 | 23.0 | 23.9 |
| EG.5* | 53 | 10 009 | 12.8 | 15.6 | 18.4 | 21.7 | 23.8 |
| VUMs | | | | | | | |
| BA.2.75* | 125 | 123 670 | 2.5 | 2.4 | 1.6 | 1.6 | 0.8 |
| BA.2.86 [†] | 5 | 9 | | | | | |
| CH.1.1* | 96 | 42 969 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.5 | 0.8 |
| XBB* | 130 | 69 377 | 7.0 | 6.6 | 7.2 | 6.5 | 6.9 |
| XBB.1.9.1* | 105 | 56 662 | 13.6 | 12.6 | 11.3 | 12.4 | 10.1 |
| XBB.1.9.2* | 86 | 26 760 | 7.4 | 6.9 | 5.7 | 5.1 | 5.3 |
| XBB.2.3* | 73 | 9 975 | 4.6 | 4.8 | 5.0 | 5.3 | 4.8 |
| Unassigned | 94 | 152 328 | 4.5 | 3.6 | 2.4 | 1.0 | - |
| Other [*] | 209 | 6 770 161 | 11.0 | 11.5 | 10.8 | 11.3 | 13.2 |

[§] Number of countries and sequences are since the emergence of the variants

* Includes descendant lineages, except those individually specified elsewhere in the table. For example, XBB* does not include XBB.1.5, XBB.1.16, EG.5, XBB.1.9.1, XBB.1.9.2, and XBB.2.3

^{*} "Other" represents other circulating lineages excluding the VOI, VUMs, BA.1*, BA.2*, BA.3*, BA.4*, BA.5*. Due to delays in or retrospective assignment of variants, caution should be taken when interpreting the prevalence of the "Other" category.

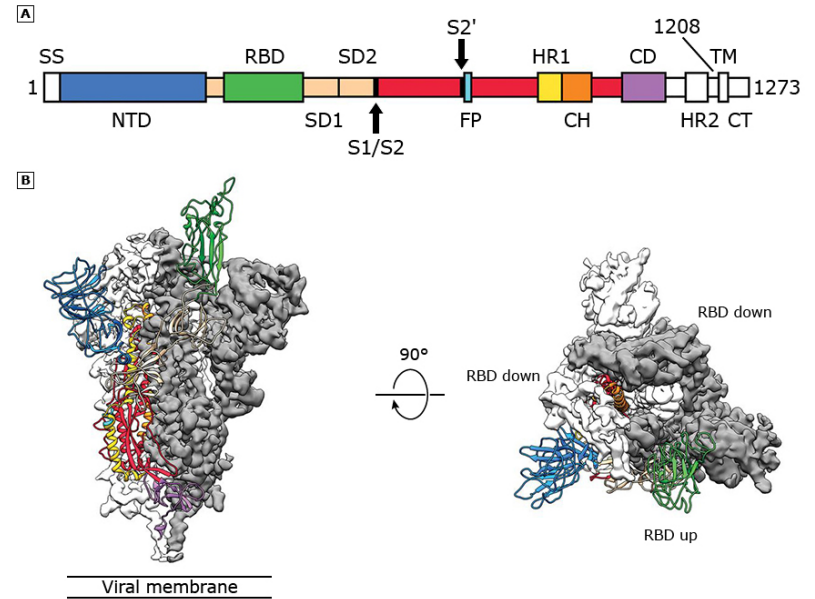
[†] Prevalence for BA.2.86 cannot be calculated due to the very small numbers of sequences.



COVID-19 Aşıları

- Antijenik hedef –yüzey spike proteinidir
- Konakçı hücreler üzerindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanır ve membran füzyonunu indükler
- SARS-CoV-2 spike proteininin reseptör bağlama alanına bağlanan antikolar, konakçı hücreye bağlanmayı önler ve virüsü nötralize eder

Structure of SARS-CoV-2 spike protein in the prefusion conformation

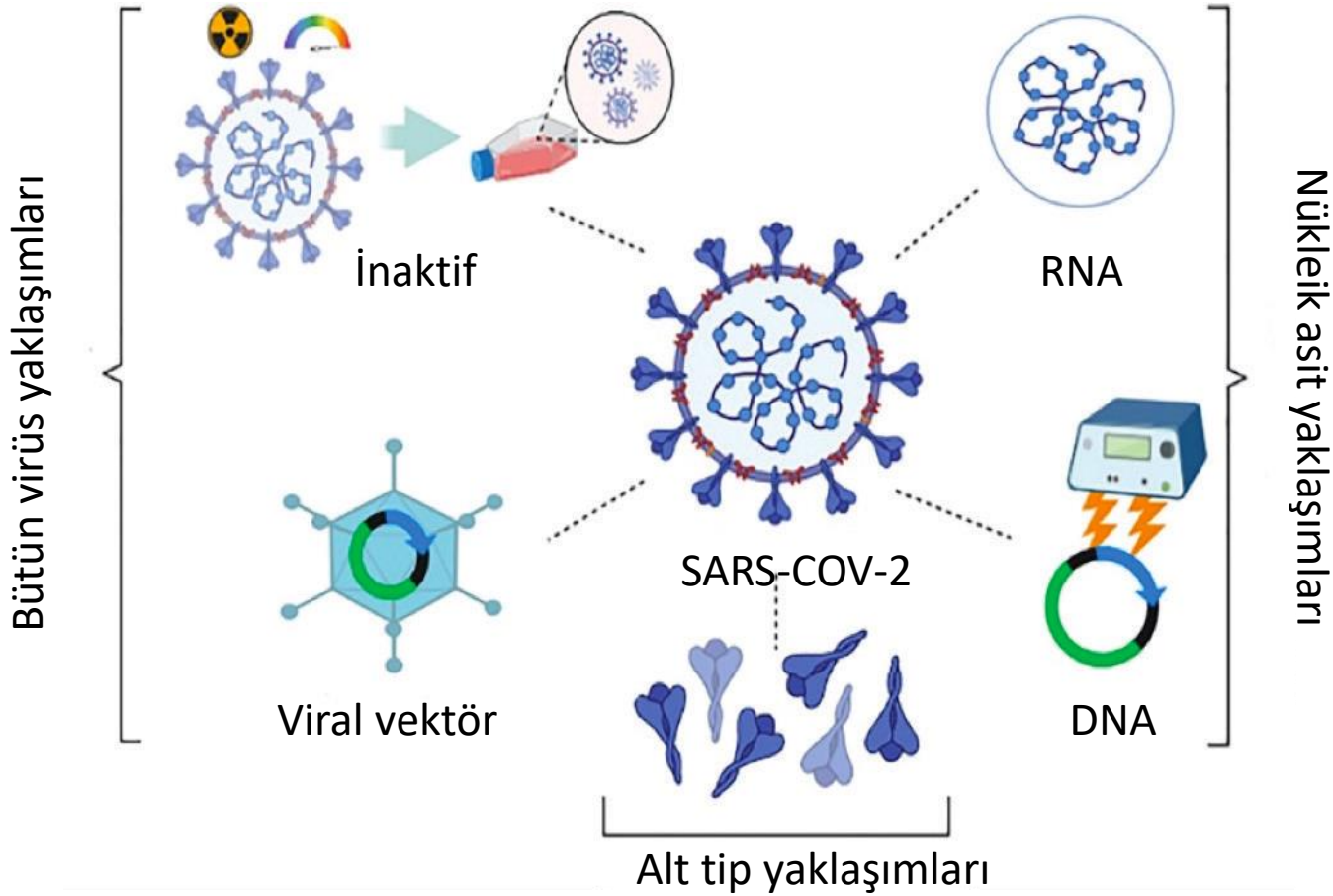


(A) Schematic of SARS-CoV-2 spike (S) protein primary structure colored by domain. Domains that were excluded from the ectodomain expression construct or could not be visualized in the final map are colored white. SS: signal sequence; S2': S2' protease cleavage site; FP: fusion peptide; HR1: heptad repeat 1; CH: central helix; CD: connector domain; HR2: heptad repeat 2; TM: transmembrane domain; CT: cytoplasmic tail. Arrows denote protease cleavage sites.

(B) Side and top views of the prefusion structure of the SARS-CoV-2 spike (S) protein with a single receptor binding domain (RBD) in the up conformation. The two RBD down protomers are shown as cryo-electron-microscopy density in either white or gray and the RBD up protomer is shown in ribbons colored corresponding to the schematic in (A).

From: Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science 2020; 367:1260. Available at: <https://science.sciencemag.org/content/367/6483/1260.long>. Copyright © 2020 The Authors. Reproduced under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0.

COVID-19 Aşıları



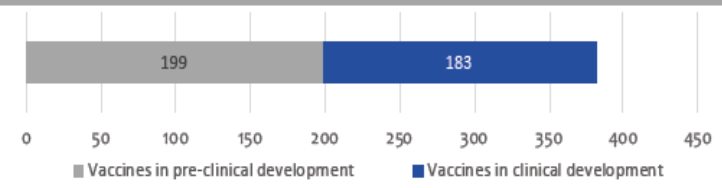
COVID-19 - Landscape of novel coronavirus candidate vaccine development worldwide

30 Mart 2023 Perşembe

DISCLAIMER: These landscape documents have been prepared by the World Health Organization (WHO) for information purposes only concerning the 2019-2020 pandemic of the novel coronavirus. Inclusion of any particular product or entity in any of these landscape documents does not constitute, and shall not be deemed or construed as, any approval or endorsement by WHO of such product or entity (or any of its businesses or activities). While WHO takes reasonable steps to verify the accuracy of the information presented in these landscape documents, WHO does not make any (and hereby disclaims all) representations and warranties regarding the accuracy, completeness, fitness for a particular purpose (including any of the aforementioned purposes), quality, safety, efficacy, merchantability and/or non-infringement of any information provided in these landscape documents and/or of any of the products referenced therein. WHO also disclaims any and all liability or responsibility whatsoever for any death, disability, injury, suffering, loss, damage or other prejudice of any kind that may arise from or in connection with the procurement, distribution or use of any product included in any of these landscape documents.

Summary Information on Vaccine Products in Clinical Development

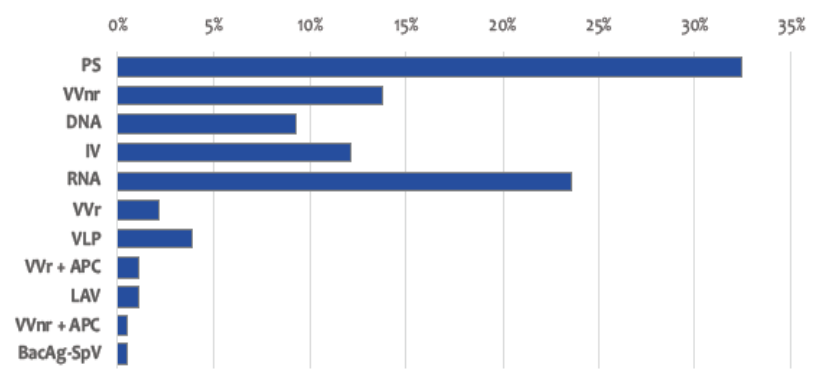
- 1. - Number of vaccines in clinical development 183
- 2. - Number of vaccines in pre-clinical development 199



3. - Candidates in clinical phase

Filter Select phase of development (default is all)

| Platform | Candidate vaccines (no. and %) |
|--------------|--|
| PS | Protein subunit 59 32% |
| Wnr | Viral Vector (non-replicating) 25 14% |
| DNA | DNA 17 9% |
| IV | Inactivated Virus 22 12% |
| RNA | RNA 43 24% |
| Vvr | Viral Vector (replicating) 4 2% |
| VLP | Virus Like Particle 7 4% |
| VWr + APC | VWr + Antigen Presenting Cell 2 1% |
| LAV | Live Attenuated Virus 2 1% |
| Wnr + APC | Wnr + Antigen Presenting Cell 1 1% |
| BacAg-SpV | Bacterial antigen-spore expression vector 1 1% |
| Total | 183 |





Tam Virüs Aşıları

- **İnaktive ve canlı zayıflatılmış aşıları içerir**
- **Hümmoral immün yanıtı indükler**
- **Bağışıklık tepkisi birden fazla viral antijeni hedef alır**
 - **CoronaVac (Sinovac Life Sciences, Çin): Adjuvan alüminyum hidroksit içeren, inaktive tam virüs aşısıdır**
 - **Covaxin (Bharat Biyoteknoloji)**
 - **TurkoVac (Türkiye)**



İnaktive aşular

(Sinovac-Coronovac, Turkovac)

- **Primer seri: Bu aşuların primer serisi, dört hafta ara ile iki doz uygulama**
- **Booster dozu: Booster dozlar 4-6 ay sonra önerilmektedir**
- **İmmün yetmezliği olan bireylerde ilk booster doz primer serinin tamamlanmasından 1-3 ay sonra, ikinci doz ilk rapel aşıdan üç ay sonra önerilir**



Viral Vektör Aşıları

- **Antijeni kodlayan genlerin bir virüse eklenmesi yolu ile geliştirilmiş aşılardır**
- **Vektöre karşı önceden var olan bağışıklık, aşının immünojenitesini zayıflatabilir**
- **Güçlü bir T hücresi yanıtını indükleyebilir**
 - **Ad26.COV2.S (Janssen/Johnson & Johnson)**
 - **ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (AstraZeneca)**
 - **Ad5-nCoV (CanSino, Biologics, Çin)**
 - **Gam-COVID-Vac Sputnik V (Gamaleya Enstitüsü)**

Rekombinant protein aşıları

- **Viral antijenlerin in-vitro rekombinant olarak eksprese edilmesi ve toplanmasıyla üretilir**
- **Saflaştırılmış viral proteine karşı bağışıklığı uyarır**
 - **NVX-CoV2373 (Novavax): SARS-Co-V-2 virüsünün saflaştırılmış rekombinant spike (S) antijenini, adjuvan ve polisorbat 80 içerir**



mRNA aşıları

- Hedef geni kodlayan mRNA'dan oluşur
- Uygulandıktan sonra mRNA, bağışıklık tepkisini ortaya çıkaran hedef proteine çevrilir
- mRNA hücre sitoplazmasında kalır, çekirdeğe girmez ve alıcı DNA ile etkileşime girmez veya ona entegre olmaz
- Hem humoral hem de hücreyel immüniteyi indükleyebilir
 - BNT162b2 (Pfizer-BioNTech aşısı)
 - mRNA-1273 (Moderna aşısı)

Pfizer/BioNTech COVID-19 Aşısı

| Belirtilen yaşlar | Doz | Daha önce herhangi bir COVID-19 aşısı ile aşılanmamış kişiler için aşı programı | | Yaygın yan etkiler |
|----------------------|--------------------------------------|--|---|---|
| | | Bağışıklık sistemi baskılayıcı durum OLMADAN | Bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler için | |
| 6 aydan 4 yaşa kadar | 3 mcg (0,2 mL mor kapaklı şişe) | Primer seri: Üç ila 8 hafta ara ile iki doz, Üçüncüsü ikinciden en az 8 hafta sonra verilir | Primer seri üç doz ile tamamlanmalı, ikinci dozdan en az 28 gün sonra üçüncü doz yapılmalı Booster doz: son dozdan 3 ay sonra bir doz, 4 ay sonra ise ikinci rapel yapılmalı | •Lokal enjeksiyon bölgesi reaksiyonları •Sistemik semptomlar (ateş, titreme, yorgunluk, miyalji, baş ağrısı) |
| 5 - 11 yaş | 10 mcg (0,2 mL turuncu kapaklı şişe) | Primer seri: Üç ila 8 hafta aryla iki doz, ikinciden 28 gün sonra üçüncü doz Booster doz: Son dozdan 5 ay sonra rapel doz | | |
| 12 yaş ve üstü | 30 mcg (0,3 mL gri kapaklı şişe) | Primer seri:Üç hafta(21 gün) ara ile iki doz Booster doz: İkinci dozdan 5 ay sonra bir doz yapılmalı | | |

Pfizer/BioNTech COVID-19 aşısı, iki değerlikli

| Belirtilen yaşlar | Doz | Daha önce herhangi bir COVID-19 aşısı ile aşılanmamış kişiler için aşı programı | |
|----------------------|--------------------------------------|--|--|
| | | Orta ila şiddetli bağışıklık sistemi baskılayıcı durum OLMADAN | Orta ila şiddetli derecede bağışıklık sistemi baskılanmış durum İLE |
| 6 aydan 4 yaşa kadar | 3 mcg (0,2 mL mor kapaklı şişe) | <ul style="list-style-type: none">•Üç iki değerlikli aşı dozu:İlk ikisine 3 ila 8 hafta arayla verilir^Δ•Üçüncüsü ikinciden en az 8 hafta sonra verilir | <ul style="list-style-type: none">•Üç iki değerlikli aşı dozu:İlk ikisi 3 hafta arayla verildi•Üçüncüsü, ikinciden sonra en az 8 hafta (6 ay-4 yaş arası için) veya en az 4 hafta (5 yaş ve üzeri için) verilir. Son aşıdan en az 2 ay sonra ek iki değerlikli aşı dozları verme seçeneği |
| 5 -11 yaş | 10 mcg (0,2 mL turuncu kapaklı şişe) | Tek iki değerlikli aşı dozu | |
| 12 yaş ve üstü | 30 mcg (0,3 mL gri kapaklı şişe) | Tek iki değerlikli aşı dozu •≥65 yaş yetişkinler için:İlk iki değerli dozdan en az 4 ay sonra isteğe bağlı bir ek iki değerlikli doz | |



Güncellenmiş mRNA Aşıları

- Yeni aşılar XBB.1.5 subvaryantı
- Şu anda dolaşımda hakim durumda olan EG.5 (Eris) ve sıklığı giderek artan B.2.86 (Pirola) subvaryantına karşı da etkili
- ACIP; 6 ay ve üzeri herkese 1 doz güncel mRNA COVID-19 aşısı önermekte

Güncellenmiş Pfizer/BioNTech COVID-19 Aşısı (ACIP)

| Belirtilen yaşlar | Doz | Daha önce herhangi bir COVID-19 aşısı ile aşılanmamış kişiler için aşı programı | |
|----------------------|-----------------------------------|---|--|
| | | Bağışıklık sistemi baskılayıcı durum OLMADAN | Bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler için |
| 6 aydan 4 yaşa kadar | 3 mcg (0,3 mL sarı kapaklı şişe) | Üç ila 8 hafta ara ile iki doz, Üçüncüsü ikinciden en az 8 hafta sonra verilir | Üç hafta ara ile iki doz, Üçüncüsü ikinciden en az 8 hafta sonra verilir |
| 5 - 11 yaş | 10 mcg (0,3 mL mavi kapaklı şişe) | 1 doz | 1. Doz ve 2. Doz: 3 hafta 2. Doz ve 3. Doz: En az 4 hafta |
| 12 yaş ve üstü | 30 mcg (0,3 mL gri kapaklı şişe) | 1 doz | |



Aşı Etkinliğinin Azalması

- Çok sayıda gözlemsel çalışma: çocuklarda ve yetişkinlerde SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı aşı koruması zamanla (hem birincil seri hem de takviye aşılamalardan sonra ve hem tek değerlikli hem de iki değerlikli aşılarla) azalmıştır
- Hastaneye yatış ve ölüme karşı koruma da bir miktar azalmakta

Feikin DR, et al. Lancet. 2022 Mar 5;399(10328):924-944.

Lin DY, et al. JAMA. 2022 Oct 11;328(14):1415-1426.

Link-Gelles R, et al. VISION Network, Eylül 2022–Nisan 2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2023;72:579–588.

Table. Characteristics of Cases and Controls and the Results of the Multivariable Analysis for the Outcome of Hospitalization for COVID-19

| | Cases (n = 3062) | Matched controls (n = 12 248) | Multivariable analysis ^a Adjusted OR (95% CI) | P value |
|--|---------------------|----------------------------------|--|---------|
| Age, mean (SD), y | 70.8 (15.4) | 67.1 (18.2) | | |
| Age group, No. (%) | | | | |
| <60 y | 1216 (39.7) | 5873 (48.0) | 1 [Reference] | |
| 70-79 y | 883 (28.8) | 3005 (24.5) | 1.47 (1.31-1.64) | <.001 |
| ≥80 y | 963 (31.5) | 3370 (27.5) | 1.57 (1.38-1.78) | <.001 |
| Sex, No. (%) | | | | |
| Female | 1452 (47.4) | 6523 (53.3) | 1 [Reference] | |
| Male | 1610 (52.6) | 5725 (46.7) | 1.32 (1.21-1.44) | <.001 |
| Race and ethnicity, No. (%) | | | | |
| African American/Black | 117 (3.8) | 509 (4.2) | 0.94 (0.76-1.17) | .57 |
| Asian | 157 (5.1) | 763 (6.2) | 0.84 (0.70-1.01) | .07 |
| Hispanic | 440 (14.4) | 1584 (12.9) | 1.13 (0.99-1.29) | .06 |
| White | 2092 (68.3) | 8459 (69.1) | 1 [Reference] ^a | |
| Other ^c | 256 (8.4) | 933 (7.6) | 1 [Reference] ^a | |
| Comorbidities, No. (%) | | | | |
| Hypertension | 2298 (75.0) | 8695 (71.0) | 0.97 (0.87-1.08) | .60 |
| Diabetes | 1270 (41.5) | 4031 (32.9) | 1.35 (1.23-1.48) | <.001 |
| Chronic kidney disease | 1027 (33.5) | 3577 (29.2) | 0.95 (0.86-1.05) | .33 |
| Congestive heart failure | 908 (32.6) | 3651 (29.8) | 0.89 (0.80-0.98) | .02 |
| Chronic obstructive pulmonary disease | 789 (25.8) | 2102 (17.2) | 1.75 (1.57-1.94) | <.001 |
| Body mass index ≥35 ^d | 588 (19.2) | 1860 (15.2) | 1.42 (1.27-1.59) | <.001 |
| Alcohol or drug dependence | 576 (18.8) | 2898 (23.7) | 0.71 (0.62-0.81) | <.001 |
| Cancer | 568 (18.5) | 2231 (18.2) | 0.92 (0.83-1.03) | .14 |
| Cognitive disease | 533 (17.4) | 1683 (13.7) | 1.15 (1.02-1.30) | .02 |
| Immunodeficiency | 334 (10.9) | 547 (4.5) | 2.68 (2.26-3.18) | <.001 |
| Current smoker | 246 (8.0) | 1252 (10.2) | 0.93 (0.77-1.11) | .41 |
| Rheumatologic disease | 243 (7.9) | 733 (6.0) | 1.18 (1.00-1.40) | .04 |
| Transplant | 123 (4.0) | 183 (1.5) | 2.04 (1.54-2.69) | <.001 |
| Hospitalization during period with >50% Omicron prevalence among COVID-19 cases in the community, No. (%) ^e | 2470 (80.7) | 9906 (80.9) | 0.39 (0.16-0.96) | .04 |
| Time between second mRNA vaccine dose and hospital admission, median (IQR), d | 305 (27-394) | 305 (27-394) | | |
| Time between second mRNA vaccine dose and booster, median (IQR), d | 231 (199-259) | 235 (205-260) | | |
| Received same brand of vaccine for primary series with or without a booster | | | | |
| mRNA-1273 (Moderna) | 1297 (42.4) | 5361 (43.8) | 1 [Reference] | |
| BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) | 1625 (53.1) | 6132 (50.1) | 1.17 (1.08-1.27) | <.001 |
| Received both the BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) and mRNA-1273 (Moderna) vaccines | 140 (4.6) | 755 (6.2) | | |
| Received mRNA booster | 1064 (34.7) | 6036 (49.3) | 0.41 (0.37-0.46) | <.001 |
| Prior COVID-19 | 112 (3.7) | 777 (6.3) | 0.44 (0.36-0.55) | <.001 |



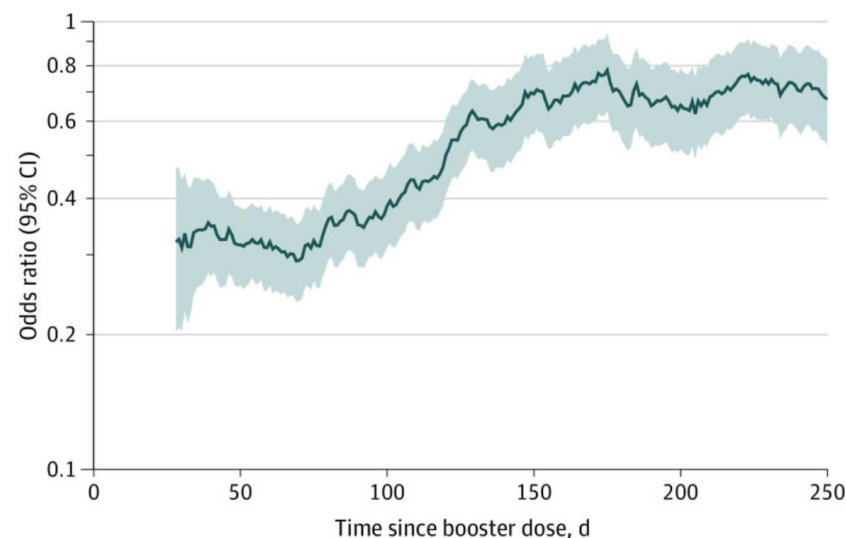
JAMA
View Article ▶

PMC full text:

[JAMA. 2022 Oct 18; 328\(15\): 1559-1561.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3591561/)

Published online 2022 Sep 23. doi: [10.1001/jama.2022.17811](https://doi.org/10.1001/jama.2022.17811)

Figure.



WHO Interim Recommendations^a for the optimal use of COVID-19 vaccination: primary series and booster doses in the context of Omicron and high population-level immunity

HIGH priority-use groups

| Target population | Primary series and booster ^b | Additional booster doses | Remarks |
|---|---|--|---|
| Groups with the highest risk of death from COVID-19 | | | |
| Older adults ^c Younger adults with significant comorbidities or severe obesity | Recommended | Recommended (<i>12 months after previous dose</i>) | Most efficient use of COVID-19 vaccines with greatest impact on reducing deaths. |
| Subgroup of older adults: Oldest adults ^d Older adults with multiple significant comorbidities | Recommended | Recommended (<i>6 months after previous dose</i>) | |
| Groups with special considerations for vaccination | | | |
| Adults, adolescents and children 6 months and older with moderate to severe immunocompromising conditions | Recommended as extended primary series ^e | Recommended (<i>Approximately 6 months after previous dose; optimal time interval should be discussed with the treating physician</i>) | Vaccine effectiveness is lower for persons with immunocompromising conditions. For additional protection, personal protective measures, vaccinating close contacts, and early treatment in case of a SARS-CoV-2 infection is recommended. |
| Pregnant adults and adolescents ^f | Recommended | Recommended once during a pregnancy (<i>If previous dose was >6 months ago</i>) | Rationale for immunization during pregnancy is three-fold: to protect the pregnant person, the foetus, and the infant up to age 6 months. |
| Frontline health workers | Recommended | Recommended (<i>12 months after previous dose</i>) | Rationale is to maintain health care system resilience. |



WHO Önerileri

Yüksek öncelikli grup

- 50-60 yaş üstü yetişkinler
 - Birden fazla komorbiditesi olan yaşlılar } 6 ay sonra
 - 75-80 yaş üstü
- Önemli eşlik eden hastalıkları (örn. diyabet ve kalp hastalığı) veya şiddetli obezitesi olan genç yetişkinler
- 6 aylık ve daha büyük çocuklar da dahil olmak üzere ciddi bağışıklık sistemi baskılayıcı rahatsızlıkları olan kişiler (örn. organ nakli yapılanlar, bağışıklık sistemini baskılayan tedavi gören hastalar; kanser hastaları)
- Hamile kişiler
- Ön saflardaki sağlık çalışanları

Bu grup için WHO, yaş ve bağışıklığı baskılayan koşullar gibi faktörlere bağlı olarak birincil serinin, ilk takviye dozlarının ve son dozdan 6 veya 12 ay sonra ek takviye dozlarının alınmasını önermektedir.



İmmün Sistemi Baskılayıcı Durumlar

- Kanser için aktif kemoterapi kullanımı
- Hematolojik maligniteler,
- Hematopoietik kök hücre veya solid organ nakli
- CD4 hücre sayısı <200 hücre/mikroL olan ilerlemiş veya tedavi edilmemiş HIV enfeksiyonu
- Orta veya şiddetli primer immün yetmezlik bozukluğu ve immünosüpresif ilaçların kullanımı (örneğin, mikofenolat mofetil, rituksimab , >14 gün boyunca >20 mg/gün prednizon)
- Dalak fonksiyonunun bozulması gibi diğer durumlar

<https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines>



Aşılama Sonrası Seroloji

Şu anda aşılamaya verilen yanıtı belirlemek için antikor testi önerilmemektedir



Aşılanmanın Zamanlaması

- Yakın zamanda belgelenmiş SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan kişiler (bir aşı serisi başlatıldıktan sonra teşhis edilenler dahil) akut enfeksiyondan kurtulmuş ve izolasyon önlemlerinin sonlandırılması kriterlerini karşılamış olmalıdır
- Önceki enfeksiyondan hemen sonra yeniden enfeksiyon riski düşük olduğu için enfeksiyondan üç ay sonrasına ertelenebilir



Kontrendikasyon

Önceki bir COVID-19 aşı dozuna veya aşının bir bileşenine karşı ciddi bir alerjik reaksiyon (örneğin anafilaksi)



Yan Etkiler

- **Yaygın lokal ve sistemik reaksiyonlar**
 - **Enjeksiyon bölgesinde ağrı**
 - **Aynı taraftaki koltuk altı lenf bezi büyümesi**
 - **Ateş, yorgunluk**
 - **Baş ağrısı**
- **Senkop**
- **Miyokardit, perikardit**



Miyokardit

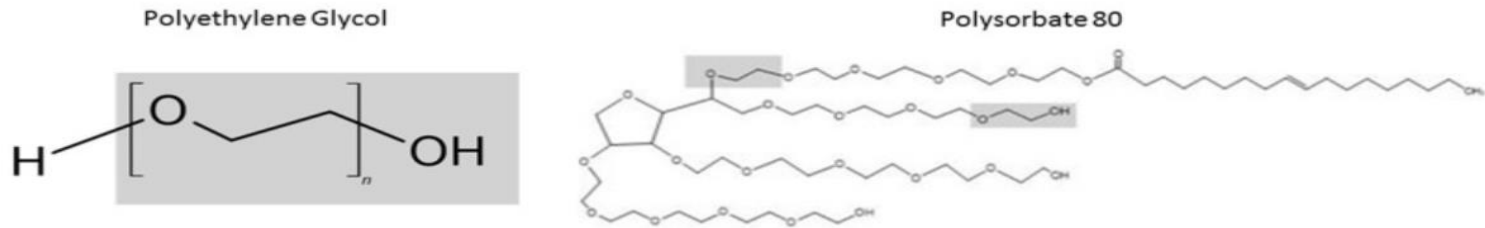
- Vakaların çoğunluğu ikinci dozdan sonra meydana geldi; ortalama yaş 21 ve % 82 erkeklerde
- Vakaların çoğu hafif ve kısa süreliydi
- Semptomların başlamasına kadar geçen ortalama süre 2 gündü (IQR, 1-3 gün)
- Amerika Birleşik Devletleri'nde 5 ila 11 yaş arası çocuklara yaklaşık 8,7 milyon doz Pfizer-BioNTech aşısının uygulanmasının ardından 11 doğrulanmış miyokardit
- Altı aydan beş yaşına kadar olan çocuklarda 1,5 milyon dozun ardından hiçbir vaka bildirilmemiştir

MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021; 70:1755
<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/>
Truong DT, et al. Circulation. 2022; 145:345.
Oster ME, et al.. JAMA 2022; 327:331.



Alerji

- İlk mRNA COVID-19 aşılarının ardından, Pfizer-BioNTech aşısında milyon doz başına yaklaşık 4,7 vaka ve Moderna aşı dozu 2,5 vaka oranında anafilaksi rapor edilmiş



Chemical structure and similarities between PEG and polysorbate 80.

Banerji A, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021 Apr;9(4):1423-1437.
Shimabukuro TT, et al. JAMA 2021; 325:1101.

ÖZET

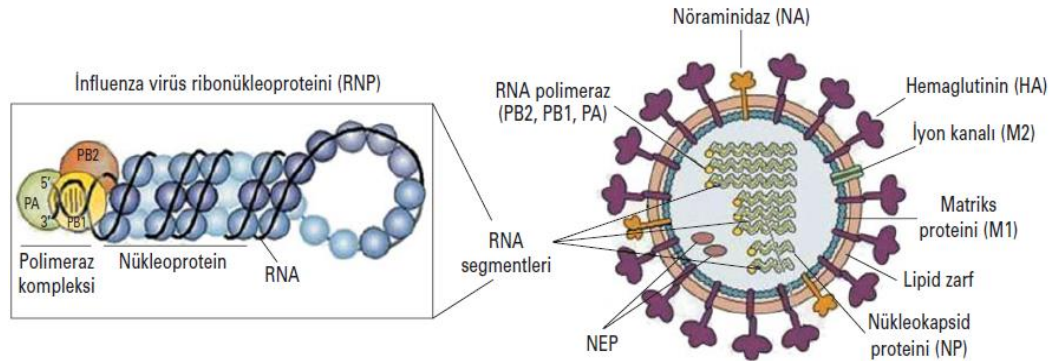
- **Yüksek riskli kişilere takviye aşı dozları uygulanmalı**
- **Ayrıca, antivirallere erken erişim ve antivirallerin kullanımı ve iyi oturan maskeler gibi bağışıklık sistemi zayıf kişiler için ek koruyucu öneriler de dikkate alınmalıdır**

Table 1 | Selected pan-coronavirus vaccines in development

| Vaccine | Sponsor | Properties | Status |
|--|-----------------|--|-------------|
| <i>Variant-proof COVID-19 vaccines</i> | | | |
| SpFN | US Army | Ferritin nanoparticle with prefusion-stabilized spike antigens from the Wuhan strain of SARS-CoV-2 | Clinical |
| RBD-scNP | Duke University | Sortase A-conjugated ferritin nanoparticle with RBD antigens from early WA-1 strain of SARS-CoV-2 | Preclinical |
| GRT-R910 | Gritstone bio | Self-amplifying mRNA delivering spike and T cell epitopes | Clinical |
| hAd5-S+N | ImmunityBio | Spike and nucleocapsid antigens delivered via human adenovirus serotype 5 vector | Clinical |
| MigVax-101 | MigVax | Oral subunit vaccine with RBD and nucleocapsid domains, adjuvanted | Preclinical |
| <i>Pan-sarbecovirus vaccines</i> | | | |
| GBP511 | SK bioscience | Mosaic nanoparticle containing RBDs from SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 and 1–2 bat coronaviruses | Preclinical |
| Mosaic-8b | Caltech | Mosaic nanoparticle containing RBDs from SARS-CoV-2 and 7 animal coronaviruses | Preclinical |
| VBI-2901 | VBI Vaccines | Virus-like particles expressing prefusion spike of SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 and MERS-CoV | Preclinical |
| <i>Pan-betacoronavirus vaccines</i> | | | |
| DIOS-CoVax | DIOSynVax | Needle-free injection of undisclosed antigens | Clinical |
| <i>Other</i> | | | |
| mRNA-1287 | Moderna | mRNA encoding antigens from four human-infecting coronaviruses that cause common colds | Preclinical |



INFLUENZA VİRÜS



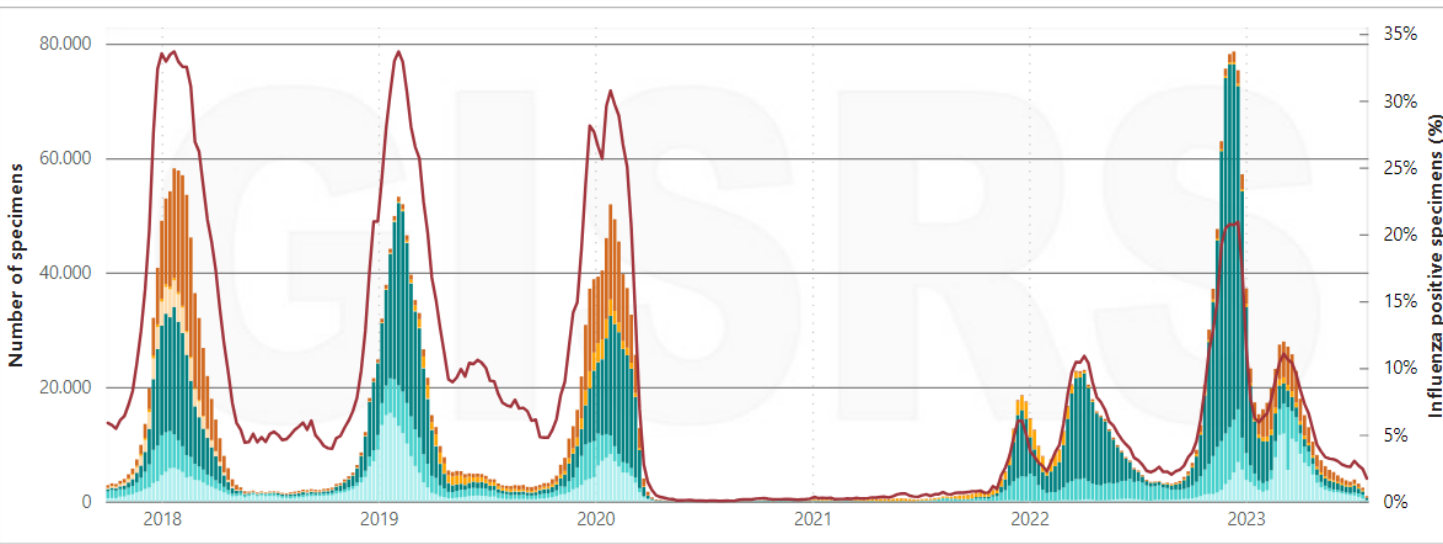


Influenza Virüsleri

- **Influenza A: Hemaglutinin (HA) ve nöraminidaz (NA) kombinasyonlarına göre alt tiplere ayrılır. Şu anda dolaşan alt tip A(H1N1) ve A(H3N2)**
- **Influenza B: Dolaşımda olan B tipi influenza virüsleri ya B/Yamagata ya da B/Victoria soyuna aittir**
- **Influenza C: Daha az sıklıkta tespit edildiği ve genellikle hafif enfeksiyonlara neden olur**
- **Influenza D: Sığırları etkiler ve insanları enfekte ettiği veya hastalığa neden olduğu bilinmemektedir**



Influenza Sürveyans



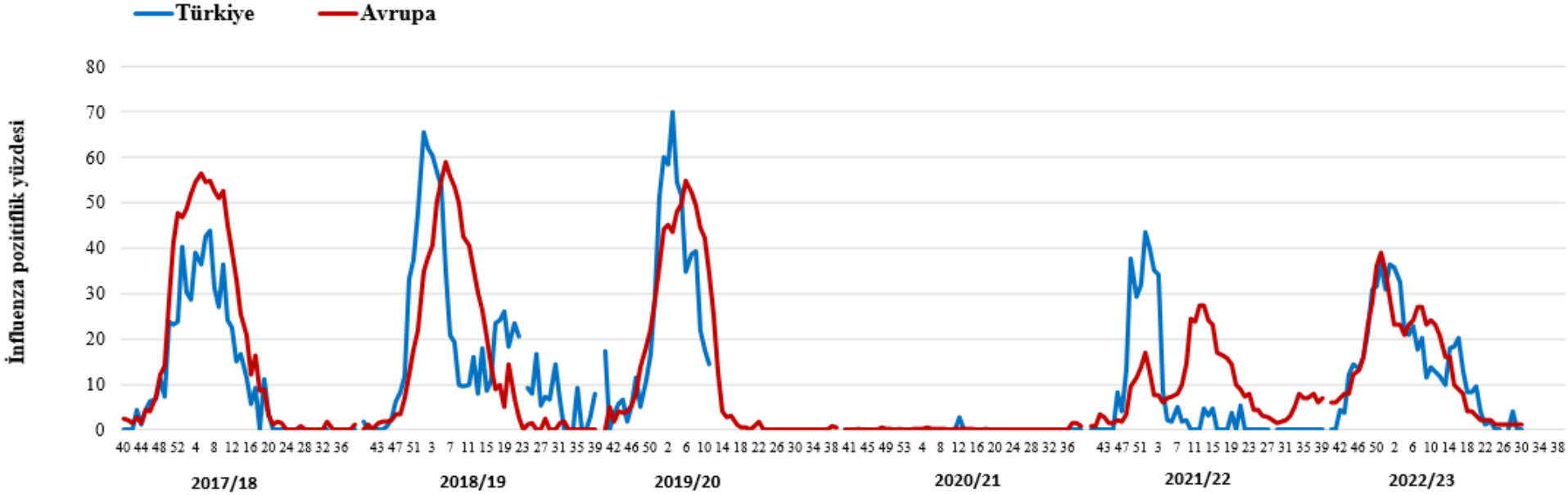
- Influenza subtype**
- Tümünü seç
 - Influenza B (lineage not determined)
 - Influenza B (Victoria)
 - Influenza B (Yamaçata)
 - Influenza A not subtyped
 - Influenza A(H3)
 - Influenza A(H1N1)pdm09
 - Influenza A(H1)
 - Influenza A(H5)
- Influenza positive specimens (%)
- Hide influenza positive specimens (%)

***Surveillance site type:**

- **Non-sentinel:** Data obtained from non-sentinel systems as indicated by the reporting country. Data reported in this category may include outbreak investigation, universal testing, testing at point of care or other systems apart from sentinel surveillance.
- **Sentinel:** Data obtained from sentinel surveillance as indicated by the reporting country. Sentinel surveillance systems collect high-quality data in a timely manner systematically and routinely from sentinel surveillance sites representatives of the population under surveillance.
- **Type not defined:** Source of data not indicated by the reporting country neither as sentinel nor as non-sentinel surveillance. These data may include sentinel or non-sentinel surveillance sources or both.



Influenza Sürveyansı





Influenza Aşıları

- **Influenza aşısı, gripten ölüm ve hastalık yükünü azaltmanın veya ortadan kaldırmanın temel yoludur**
- **Influenza virüslerinin sürekli mutasyon yapmaları, küresel izlemeyi ve grip aşılarının yeniden formüle edilmesini gerektirir**
- **Aşı virüsü seçimi, 1973'ten bu yana WHO Küresel Grip Sürveyans ve Müdahale Sistemi (GISRS) tarafından yürütülmektedir**

<https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/vaccines>



2023-2024 Influenza Aşı Bileşenleri

Yumurta bazlı aşılar

- A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09 benzeri virüs
- A/Darwin/9/2021 (H3N2) benzeri bir virüs
- B/Austria/ 1359417/2021 (B/Victoria soyu) benzeri bir virüs

Hücre kültürü veya rekombinant bazlı aşılar

- A/Wisconsin/67/2022 (H1N1)pdm09 benzeri virüs
- A/Darwin/6/2021 (H3N2) benzeri bir virüs
- B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria soyu) benzeri bir virüs

Dört değerlikli aşılar için

- B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata soyu) benzeri bir virüs

<https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2023-2024-northern-hemisphere-influenza-s>



Grip Aşısı Endikasyonu

- ACIP ve WHO, 6 ay üzeri herkese grip aşısı önermekte

Risk grupları

- 50 yaş ve üzeri
- 6 ay ile 5 yaş arasındaki çocuklar
- Bakımevlerinde ve diğer uzun dönem tedavi merkezlerinde kalanlar
- Sağlık personeli
- Grip sezonunda gebelik
- Kronik hastalığı olanlar
 - Kronik akciğer hastalıkları (KOAH, bronşektazi, bronş astması)
 - Kronik kardiovasküler hastalık
 - Diyabetes mellitus, böbrek fonksiyon bozukluğu
 - Nörolojik hastalıklar (serebral palsi, epilepsi, mental retardasyon vb.)
 - İmmünsüpresyon (HIV/AIDS, kanser, kronik steroid kullanımı, romatizmal hastalık tedavisi-biyolojik ajan kullanımı)
 - On dokuz yaşından küçük uzun dönem aspirin kullanıcıları
 - Obezite (BMI 40 ve üzeri)

[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))

Lisa A. Grohskopf LA et al. Recommendations of ACIP, 2023–24 Influenza Season



Aşı Zamanlaması

- Genel olarak kuzey yarımkürede aşılama Eylül veya Ekim aylarında (güney yarımkürede Mart veya Nisan aylarında) yapılmalıdır
- Aşılama Ekim ayına kadar tamamlanmazsa, grip virüsleri dolaşıma devam ettiği ve aşı mevcut olduğu sürece grip mevsimi boyunca yapılabilir

[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))

Lisa A. Grohskopf LA et al. Recommendations of ACIP, 2023–24 Influenza Season

Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023–24 Influenza Season

Lisa A. Grohskopf, MD¹; Lenee H. Blanton, MPH¹; Jill M. Ferdinands, PhD¹; Jessie R. Chung, MPH¹, Karen R. Broder, MD²; H. Keipp Talbot, MD³

¹Influenza Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC; ²Immunization Safety Office, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, CDC; ³Division of Infectious Diseases, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee

TABLE 1. Influenza vaccines — United States, 2023–24 influenza season*

| Trade name (manufacturer) | Presentation | Age indication | µg HA (IIV4s and RIV4) or virus count (LAIV4) for each vaccine virus (per dose) | Route | Mercury (from thimerosal, if present) µg/0.5 mL |
|--|--------------------------|--|---|-----------------|---|
| IIV4 (standard-dose, egg-based vaccines[†]) | | | | | |
| Afluria Quadrivalent (Seqirus) | 0.5-mL PFS [§] | ≥3 yrs [§] | 15 µg/0.5 mL | IM [¶] | —** |
| | 5.0-mL MDV [§] | ≥6 mos [§] (needle and syringe) | 7.5 µg/0.25 mL | IM [¶] | 24.5 |
| | | 18 through 64 yrs (jet injector) | 15 µg/0.5 mL | | |
| Fluarix Quadrivalent (GlaxoSmithKline) | 0.5-mL PFS | ≥6 mos | 15 µg/0.5 mL | IM [¶] | — |
| FluLaval Quadrivalent (GlaxoSmithKline) | 0.5-mL PFS | ≥6 mos | 15 µg/0.5 mL | IM [¶] | — |
| Fluzone Quadrivalent (Sanofi Pasteur) | 0.5-mL PFS ^{††} | ≥6 mos ^{††} | 15 µg/0.5 mL | IM [¶] | — |
| | 0.5-mL SDV ^{††} | ≥6 mos ^{††} | 15 µg/0.5 mL | IM [¶] | — |
| | 5.0-mL MDV ^{††} | ≥6 mos ^{††} | 7.5 µg/0.25 mL | IM [¶] | 25.0 |
| | | | 15 µg/0.5 mL | | |
| cIIV4 (standard-dose, cell culture–based vaccine) | | | | | |
| Flucelvax Quadrivalent (Seqirus) | 0.5-mL PFS | ≥6 mos | 15 µg/0.5 mL | IM [¶] | — |
| | 5.0-mL MDV | ≥6 mos | 15 µg/0.5 mL | IM [¶] | 25.0 |
| HD-IIV4 (high-dose, egg-based vaccine[†]) | | | | | |
| Fluzone High-Dose Quadrivalent (Sanofi Pasteur) | 0.7-mL PFS | ≥65 yrs | 60 µg/0.7 mL | IM [¶] | — |
| aIIV4 (standard-dose, egg-based vaccine[†] with MF59 adjuvant) | | | | | |
| Fluad Quadrivalent (Seqirus) | 0.5-mL PFS | ≥65 yrs | 15 µg/0.5 mL | IM [¶] | — |
| RIV4 (recombinant HA vaccine) | | | | | |
| Flublok Quadrivalent (Sanofi Pasteur) | 0.5-mL PFS | ≥18 yrs | 45 µg/0.5 mL | IM [¶] | — |
| LAIV4 (egg-based vaccine[†]) | | | | | |



İnaktif İnfluenza Aşıları

- Ülkemizde bulunan kuadrivalan aşılar, altı ayın üzerindeki kişilere önerilir
- Erişkinler için 0.5 ml tek dozluk flakonlar mevcuttur
- Mevcut aşılar koruyucu (thiomersal vb.) içermez
- 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
- **Kontrendikasyonları:** Aşı içeriğindeki herhangi bir bileşene karşı bilinen ciddi alerjik reaksiyon veya daha önce aşı uygulaması sonrasında alerjik reaksiyon gelişmiş olmasıdır



Yan Etkileri

En sık gözlenen istenmeyen etkiler

- Aşı yapılan kolda ağrı, kızarıklık
- Halsizlik-kırıklık hali
- Hafif ateş gibi bulgulardır. Bunlar en geç 24-48 saat içinde düzelmektedir

Nadir görülen

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

TEŐEKKÜRLER



Yaş

- İlerleyen yaş, ciddi COVID-19 sonuçlarıyla ilişkili en önemli risk faktörlerinden
- 30 yaşın altındaki yetişkinlerle karşılaştırıldığında, COVID-19'dan ölüm riski
 - 50 ila 64 yaşları arasında 25 kat,
 - 65 ila 74 yaşları arasında 65 kat
 - 75-84 yaşları arasında 140 kat,
 - 85 yaş ve üzeri arasında ise 330 kat daha yüksek

DNA aşıları

- **Hedef proteinin alıcıda eksprese edilmesini sağlayacak şekilde memeli ekspresyon promotorlarını ve hedef geni içeren plazmid DNA'dan oluşur**
- **Genellikle düşük immünojeniteye sahiptirler**
- **Özel dağıtım cihazlarına (örn. elektroporatörler) ihtiyaç vardır**
 - **ZyCoV-D (Zydus Cadila)**



Viral Vektör Aşıları

| | | | |
|---|---|---|---|
| <p>Replikasyon açısından yetersiz vektör aşıları</p> | <p>Viral vektör çoğalmayacak şekilde tasarlandı</p> | <ul style="list-style-type: none">•Ad26.COV2.S (Janssen/Johnson & Johnson)•ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (AstraZeneca)•Gam-COVID-Vac Sputnik V (Gamaleya Enstitüsü)•Ad5-nCoV (CanSino) | <p>Örnek vektörler arasında adenovirüs, modifiye aşı Ankara (MVA), insan parainfluenza virüsü, influenza virüsü, adeno-ilişkili virüs (AAV) ve Sendai virüsü yer alır.</p> |
| <p>Replikasyon yeterliliğine sahip vektör aşıları</p> | <p>Viral vektör zayıflatılmış veya aşılanmış virüs suşlarından türetilir.</p> | <ul style="list-style-type: none">•DeINS1-2019-nCoV-RBD-OPT1, burun içi grip bazlı RBD aşısı (Hong Kong Üniversitesi) – denemelerde | <ul style="list-style-type: none">•Çoğunlukla replikasyon açısından yetersiz vektörlerle karşılaştırıldığında daha güçlü bir bağışıklık tepkisi ile sonuçlanır (doğuştan gelen bağışıklık tepkisini uyarır).•İntranazal olarak uygulanabilir ve dolayısıyla viral giriş bölgesinde mukozal immün tepkiyi indükleyebilir.•Örnek vektörler kızamık aşısı suşlarını, influenza virüsünü, vesiküler stomatit virüsünü (VSV) ve Newcastle hastalığı virüsünü (NDV) içerir. |



Canlı Zayıflatılmış Aşılar

- **Vahşi tip SARS-CoV-2'nin genetik modifikasyon veya olumsuz koşullarda büyüme yoluyla zayıflatılmış versiyonlarının geliştirilmesiyle üretilir**
- **Bağışıklık tepkisi birden fazla viral antijeni hedef alır**
- **İntranazal olarak uygulanabilir ve dolayısıyla viral giriş bölgesinde mukozal immün tepkiyi indükleyebilir**
- **Bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler için uygun değildir**
 - **COVI-VAC (Codagenix/Hindistan Serum Enstitüsü)**
– ilk denemelerde



Gebeler

- **Hamilelik sırasında aşılamanın gerekçesi 3 yönlüdür:**
 - **Hamile kişiyi, fetüsü ve 6 aylık olana kadar bebeği korumak**
- **Gebelerde hızlı klinik bozulma meydana gelebilir ve semptomatik hamile kişilerin, üreme çağındaki semptomatik hamile olmayan kadınlara kıyasla ciddi hastalık ve ölüm riski daha yüksek gibi görünmektedir**
- **Gebelikte ciddi hastalık ve ölüm için risk faktörleri arasında ileri yaş (özellikle ≥ 35 yaş), obezite, önceden var olan tıbbi komorbiditeler (özellikle hipertansiyon, diyabet veya birden fazla komorbidite) ve aşılammamış olmak yer almaktadır**

Villar J, et al.Lancet 2023; 401:447

Allotey J, et al. BMJ 2020; 370:m3320.



Comparison of Pregnancy and Birth Outcomes Before vs During the COVID-19 Pandemic

Rose L. Molina, MD, MPH; Thomas C. Tsai, MD, MPH; Dannie Dal, BS; Mark Soto, MA; Ning Rosenthal, MD, MPH, PhD;
E. John Orav, PhD; Jose F. Figueroa, MD, MPH

- **463 ABD hastanesinden elde edilen veriler, doğum hastanesinde yatış sırasında anne ölümünün pandemi öncesinde 100.000 hamile hasta başına 5,2 ölümden pandemi sırasında 100.000 hamile hasta başına 8,7 ölüme yükseldiğini ortaya çıkardı**
- **Pandemi döneminde canlı doğumlarda yüzde 5,2 oranında azalma yaşandı**
- **Obstetrik kanama (OR, 1,07; %95 GA, 1,04-1,10), preeklampsi (OR, 1,04; %95 GA, 1,02-1,06) ve önceden var olan kronik hipertansiyon (OR, 1,06; %95 GA, 1,03-1,09) arttı**



Gebeler

- **Aşılanmış bireylerde annelik süreci – Omicron döneminde 18 ülkedeki hamileler arasında aşının etkinliği ve COVID-19 şiddetine ilişkin prospektif bir kohort çalışmasında, birincil aşı serisi annede ciddi semptom ve komplikasyonların gelişmesine karşı iyi bir koruma sağladı (etkinlik yüzde 48, %95 CI 22-65) ve takviye dozundan sonra daha da iyi koruma (etkililik yüzde 76, %95 CI 47-89)**
- **COVID-19'lu hamileler arasında ciddi hastalığa ilerleme riski, birincil seriden sonra yüzde 74, takviye dozundan sonra ise yüzde 91 azaldı**
- **Aşılama, enfeksiyona karşı (etkinlik yüzde 30) ve orta dereceli semptomların gelişmesine karşı (etkililik yüzde 48) yalnızca orta düzeyde bir koruma sağladı**

Villar J, et al.Lancet 2023; 401:447



Sağlık Çalışanları

COVID-19 pandemisinde sağlık çalışanlarına öncelik verilmesinin nedenleri

- **İlk olarak; çalışanların korunmasının kritik temel hizmetlerin mevcudiyetini korumakta**
- **İkinci olarak, kanıtların sağlık çalışanlarının başlangıçta genel nüfusa kıyasla enfeksiyon kapma riskinin daha yüksek olduğu**
- **Üçüncü olarak da temasları yoluyla ciddi COVID-19 sonuçları açısından daha yüksek risk altında olan hastalara bulaşma riski**

Maltezou HC, et all. Vaccine. 2022;40:7660-6.

WHO-2019-nCoV-Vaccines-SAGE-Prioritization-2023.