



ERİŞKİN BAĞIŞIKLAMA REHBERİ

2. GÜNCELLEME - 2016

TÜRKİYE ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ UZMANLIK DERNEĞİ

ERİŞKİN BAĞIŞIKLAMA REHBERİ ÇALIŞMA GRUBU



TÜRKİYE ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ UZMANLIK DERNEĞİ

Erişkin Bağışıklama Rehberi Çalışma Grubu

ERİŞKİN BAĞIŞIKLAMA REHBERİ

2.GÜNCELLEME-2016



SAĞLIK BAKANLIĞI



HALK SAĞLIĞI
UZMANLARI DERNEĞİ



TÜRK GERİATRİ
DERNEĞİ



TÜRK HEMATOLOJİ
DERNEĞİ



TÜRK İÇ HASTALIKLARI
UZMANLIK DERNEĞİ



TÜRK TORAKS DERNEĞİ



TÜRKİYE AİLE
HEKİMLERİ UZMANLIK
DERNEĞİ



VİRAL HEPATİTİLE
SAVAŞIM DERNEĞİ

ERİŞKİN BAĞIŞIKLAMA REHBERİ

Mayıs 2016 İstanbul

ISBN: 978-605-84584-6-8

Editör: Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği
Mizanpaj: Serap Gençer, Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği
Kapak Tasarımı: Dilek Dingec, Humanitas MICE

Baskı: Gülmat Matbaacılık
Litros Yolu 2. Matbaacılar Sitesi E Blok Kat 3 No 4 (1NE4)
Topkapı / İstanbul

Erişkin Bağışıklama Rehberi © Arvin Yayınevi
Erişkin Bağışıklama Rehberi © Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği

İletişim:
Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD)
Bukres Sok.No:3/7
06680-Kavaklıdere-Ankara
Tel: 0312 467 67 45
Faks: 0312 467 67 46

Bu kitabın baskısından 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası Hükümleri gereğince alıntı yapılamaz, internet ortamında paylaşılamaz, fotokopi yöntemiyle çoğaltılamaz, resim, şekil, şema, grafik vb.ler yazarın izni olmadan kopya edilemez.



Litros Yolu 2. Matbaacılar Sitesi E Blok Kat 3 No 4 (1NE4)
Topkapı / İstanbul
Tel: 0212 577 79 77

REHBERİN 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 TÜTÜNCÜ

Doç. Dr. Şükran KÖSE

Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu

Dr. Bekir Mutlu GÜNGÖR

Dr. Mehmet ARSLAN

Halk Sağlığı Uzmanları Derneği

Prof. Dr. Caferi Tayyar ŞAŞMAZ

Türk Geriatri Derneği

Dr. Meltem ŞENGELLEN

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 REHBERİN 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

Geriatric Derneği

Doç. Dr. Dilek ASLAN

Halk Sağlığı Uzmanları Derneği

Yrd. Doç. Dr. Nur AKSAKAL

Türkiye Aile Hekimleri Uzmanlık Derneği

Yrd. Doç. Dr. Erkan Melih ŞAHİN

Türk Hematoloji Derneği

Prof. Dr. Rıdvan ALİ

Türk Toraks Derneği

Doç. Dr. Aykut ÇİLLİ

Viral Hepatitle Savaşım Derneği

Doç. Dr. Selma TOSUN

Çalışma Grubu Üyesi

Doç. Dr. Kenan HİZEL

İÇİNDEKİLER

TABLolar İNDEKSİ	vii
KISALTMALAR	ix
ÖNSÖZ	xi
İLK REHBERİN ÖNSÖZÜ	xiii
1. GEREKÇE	1
2. GENEL BİLGİLER VE GENEL ÖNERİLER	5
2.1. Aşılar, Aşılama ve Enfeksiyon Hastalıkları ile İlgili Temel Kavramlar ve Tanımlar.....	5
2.2. Bağışıklama Hedefleri ve Aşıların Ulusal Programlarda Yer Alma Süreçleri.....	6
2.3. Aşılarla İlişkin Genel Bilgiler	8
2.4. Aşı Tipleri	10
2.5. Pasif Bağışıklama	15
2.6. Lojistik ve Soğuk Zincir	15
3. ERİŞKİN DÖNEMDE YAPILMASI ÖNERİLEN AŞILAR	17
3.1. Difteri, Tetanoz, Boğmaca Aşıları.....	17
3.2. Grip (İnfluenza) Aşısı	21
3.3. Pnömonokok Aşısı.....	28
3.4. Hepatit A Aşısı	30
3.5. Hepatit B Aşısı.....	32
3.6. Suçiçeği (Varicella Zoster) Aşısı	34
3.7. Herpes Zoster (Zona) Aşısı	36
3.8. Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşıları	37
3.9. Meningokok Aşısı	39
3.10. Human Papilloma Virüs (HPV) Aşısı	41
3.11. <i>Haemophilus influenzae</i> tip b (Hib) Aşısı	42
3.12. Kuduz Aşısı	43

4. ÖZEL ERİŞKİN GRUPLARINDA AŞILAMA	51
4.1. Hematolojik Hastalıklarda ve İmmün Sistemi Baskılanmış Hastalarda Aşılama	51
4.2. Splenektomi Planlanan, Yapılan veya Asplenik Olgularda Aşılama	56
4.3. Solid Organ Nakli Alıcılarında Aşılama	57
4.4. Romatolojik Hastalıklarda Aşılama	58
4.5. HIV ile Enfekte Hastalarda Aşılama.....	64
4.6. Gebelikte Aşılama	67
4.7. Yaşlılık Döneminde Aşılama	69
4.8. Sağlık Çalışanlarında Aşılama	70
4.9. Seyahat Aşılması	74
5. KAYNAKLAR	89

TABLÖLAR İNDEKSİ

Tablo 1. Doğurganlık çağı (15- 49 yaş) ve/veya gebe kadınlardaki tetanoz aşı takvimi.....	20
Tablo 2. Tetanoz şüpheli yaralanmalarda temas sonrası profilaksi	21
Tablo 3. Kullanımda olan ve FDA tarafından onaylamış grip aşıları.....	23
Tablo 4. Risk durumlarına göre pnömokok aşıları arasındaki olması gereken süre.....	29
Tablo 5. Sağlıklı bireylerde kuduz aşı takvimi	49
Tablo 6. Allojeneik ve otolog KHN sonrası aşı önerileri ^{ab}	56
Tablo 7. Solid organ nakli alıcılarında aşılama önerileri	57
Tablo 8. Romatolojik hastalığı olan erişkinlerde aşılama şeması	59
Tablo 9. Gebelikte aşılama önerileri.....	68
Tablo 10. Yaşlılık döneminde pnömokok aşısı uygulamaları.	70
Tablo 11. Hepatit B virüsü teması sonrası profilaksi	73
Tablo 12. Seyahat aşıları.....	83
Tablo 13. Erişkinlerde yaş gruplarına göre 2016 aşı önerileri ve dozları (ÖZET TABLO)	85
Tablo 14. Erişkinlerde risk gruplarına göre 2016 aşı önerileri (ÖZET TABLO)	87

KISALTMALAR

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

ÖNSÖZ

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

Ülkemizde yaşam süresinin uzaması yaşlı nüfusun artmasına neden olmuştur. Ayrıca tıptaki gelişmeler sayesinde daha önceleri mortal seyreden birçok hastalık günümüzde şifa ile sonuçlanmaktadır. Transplantasyonlar, medikal cihaz uygulamaları, kanserlerin tedavi edilebilir hastalıklar halini 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 bağışlama 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 katılımla, 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 ÖNSÖZÜ

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

Birçok ülke kendi toplumu için bağışıklama rehberi hazırlamaktadır. Ülkemizde ise erişkinlere ait bir bağışıklama rehberi mevcut değildir. 2007 yılında Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (Türkiye EKMUD) Yönetim Kurulu, bu 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 halini oluşturmuşlardır.

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

Yararlı olması dileği ile...

Erişkin Bağışıklama Rehberi Çalışma Grubu Adına

Prof. Dr. İftihar KÖKSAL

Koordinatör

2009

1. GEREKÇE

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

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

Küresel düzeyde bağışıklama hizmetlerinin ilk başarısı çiçek hastalığının eradike edilmesidir. Dünya genelinde çiçek hastalığına karşı yapılan bağışıklama çalışmaları sonrasında son çiçek vakası 1977'de Somali'de görülmüştür ve çiçek hastalığı aşılamaya ile dünyadan ilk eradike edilen hastalık olmuştur. Bu süreç, insanlığı tehdit eden bulaşıcı hastalıklardan korunmada aşı ve bağışıklama hizmetlerini öne çıkarmıştır. Günümüzde bağışıklama hizmetleri ile çocuk felci hastalığı eradikasyon noktasına getirilebilmiş ve diğer aşı ile önlenemeyen hastalıkların kontrolünde önemli bir yol alınmıştır.

Ülkemizde bağışıklama çalışmalarının tarihçesine bakıldığında 1930'larda Çiçek, 1937'de Difteri-Boğmaca, 1952'de BCG, 1963'de Oral çocuk felci, 1968'de Difteri-Boğmaca-Tetanoz ve 1970'de de Kızamık aşılmasına başlandığı bildirilmektedir. Ancak bu döneme ait aşılamaya oranlarının yüksek olmadığı rapor edilmektedir. Günümüzde hem Dünya hem de Türkiye'de çocuklara yönelik aşılamaya programlarında giderek artan bir başarı söz konusudur. Özellikle 1974 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP) önerisiyle ülkelerde çocukluk çağı aşılamaya hizmetlerinde hem uygulanan antijen sayısında hem de aşılamaya oranlarında 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 programa yeni aşılardan eklenmesiyle 13'e çıkmıştır (BCG, Difteri, Boğmaca, Tetanoz, Çocuk felci, Hepatit B, Hepatit A, Pnömonokok, *Haemophilus influenzae* tip b, Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, Suçiçeği). 1986 "Dünya Çocuklarının Durumu

Raporu”nda ülkemizde 1981-83 yılları arasında aşılama oranlarının BCG, DBT-3, Çocuk felci ve Kızamık için sırasıyla %47, %50, %61 ve %64 olduğu bildirilirken 2000 yılı raporunda %73, %79, %79 ve %76, 2014 yılı raporunda ise %96, %97, %97 ve %98 olduğu bildirilmektedir.

GBP çerçevesinde aşılama oranları yüksek olan ülkelerde aşı ile önlenabilir hastalıkların insidans ve mortalitesinde düşme sağlanarak, bu hastalıklar eliminasyon noktasına getirilebilmiştir. Ülkemizde de 1981’de GBP’nın başlatılması ve 1985’de “Aşı Kampanyası” ile bağışıklama hizmetlerine hız verilmesiyle, bu program dahilinde aşısı yapılan hastalıkların (Tüberküloz, Difteri, Boğmaca, Kızamık) insidansında ciddi düşüşler sağlanırken, ülkemizin de içinde bulunduğu DSÖ Avrupa Bölgesinde 1998 yılından itibaren vahşi çocuk felci eradike edilmiştir ve bu durum devam ettirilmektedir. Bu konudaki programlar, ilgili yazılı dokümanlar evrensel ve yerel düzeylerde güncel ve süreklilik içinde bireylerin kullanımına rahatlıkla sunulabilir durumdadır. Erişkin ve yaşlılık döneminde ise, aşılama ve aşı programları ile ilgili hazırlıklar ve ulaşılabilirlik çocukluk dönemi kadar yeterli değildir.

Dünyada 20. yy’da önemli bir demografik değişim yaşanmıştır. Yaşam alanlarında düzelen çevre koşulları ve bağışıklama hizmetlerinin etkisiyle gerileyen bulaşıcı hastalıklar, doğurganlığın düşmesi ve koruyucu sağlık hizmetlerinin etkisiyle doğumda beklenen yaşam süreleri artmaya başlamıştır. Bu artış öncelikle sanayileşmiş ülkelerde olmakla beraber, son elli yılda bütün dünya ülkelerinde beklenen yaşam süreleri hızla artmaktadır. Dünya Bankasının 2013 raporuna göre son 50 yılda sanayileşmiş ülkelerde doğumda beklenen yaşam süresi 70 yıldan 80 yıla çıkarken, Sahra Altı Afrika ülkelerinde 40 yıldan 54 yıla, Güney Asya ülkelerinde ise 42 yıldan 65 yıla çıkmıştır. Ülkemizde de benzer bir süreç yaşanmakta olup doğumda beklenen yaşam süresi 76 yıla çıkmıştır. Türkiye İstatistik Kurumunun nüfus projeksiyonlarına göre 2013 yılında %7.7 olan 65 yaş ve üzeri nüfus oranının 2023’de %10.1-10.2, 2050’de %17.6-20.8 ve 2075’de de %17.5-27.7 arasında değişeceği tahmin edilmektedir.

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

Erişkinlik dönemi insanın en sağlıklı olduğu yaşam dönemi olarak kabul edilmektedir. Bu yaş grubunda diğer yaş gruplarına kıyasla bulaşıcı hastalıklar daha seyrek görülmektedir. Bununla beraber, çocukluk döneminde yapılan bazı aşıların koruyuculuklarının ömür boyu sürmemesi (örn. tetanoz, difteri, boğmaca), çocukluk döneminde aşılanamayan kişilerin aşı ile önlenemeyen hastalıklara karşı duyarlı olması, çalışma ve sosyal yaşam ortamlarında pek çok aşı ile önlenemeyen hastalıklarla karşı karşıya kalınması gibi nedenlerle erişkin ve yaşlılık döneminde de bağışıklama hizmetlerinin devam etmesi gerekmektedir. Nitekim ülkemizde 18 yaş üzeri erişkin ve yaşlılarda yapılan bir çalışmada, çalışmaya katılanların %65'inde difteri, %69'unda tetanoz, %90'ında boğmacaya karşı seropozitifliğin olmadığı ve çalışmaya katılanların %78'inin tetanoz, %90'ının boğmaca ve %96'sının da difteri aşısına ihtiyacı olduğu rapor edilmektedir.

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

Kişilerin aşıların etkinliği ve yan etkileri konusunda şüphelerinin olması, erişkin bağışıklaması ile ilgili ulusal sağlık politikasının olmayışı veya yetersizliği, aşının hükümetlere getirdiği ekonomik yük gibi nedenlerle erişkin aşılaması koruyucu sağlık hizmetlerinin bir parçası olarak görülmemektedir. Yapılan çalışmalar, erişkinlerde hedeflenen grupların ancak %10-20'sinin aşılanabildiğini ortaya koymaktadır. Oysa erişkin dönemde de tıpkı çocukluk döneminde olduğu gibi aşılar bireyleri hastalıklardan korur, ekonomik kazanımlar sağlar. Ancak bu başarıların sağlanabilmesi için plan, program, liderlik, uygulamada eşgüdüm ve süreklilik çok önem taşımaktadır.

Yukarıda sayılan nedenlerle erişkin ve yaşlılara da bağışıklama hizmetlerinin verilmesi gerekmektedir. Bu hizmetlerin verilebilmesi için yaşamın bütünlüğü ve yaşamın her döneminde sağlık hizmeti anlayışı ile sadece çocuklar için değil, bütün yaşam dönemlerini içine alacak bir

başışıklama programına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu program **‘Yaşam Boyu Başışıklama Programı’** olarak adlandırılabilir. Bu program çerçevesinde, çocukluk döneminde başlayan ve sağlık kayıtlarına geçen başışıklama hizmetlerinin, kesintiye uğramadan yetişkin ve yaşlılık döneminde de devam ettirilmesi önerilir. Program çerçevesinde yapılacak başışıklama hizmetleri, tıpkı GBP’da olduğu gibi aile hekimliği düzeyinde organize edilerek ve izlenerek sürdürülebilir. Gerek aşı temini gerekse aşılanma talebi kişilerin isteğine bırakıldığı takdirde erişkin ve yaşlılarda yeterli başışıklama oranlarına ulaşılamaz.

2. GENEL BİLGİLER VE GENEL ÖNERİLER

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

2.1. Aşılar, Aşılama ve Enfeksiyon Hastalıkları ile İlgili Temel Kavramlar ve Tanımlar

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

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

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

Eradikasyon: Hastalığın etkeni ile birlikte yeryüzünden yok edilmesidir.

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

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

Pandemi: Salgının birden çok ülkeye veya kıtaya yayılmasıdır.

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

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

Soğuk zincir: Bir aşının etkinliğini üretiminden kişiye uygulanana kadar koruyan ve ihtiyacı olanlara yeterli miktarda etkin aşının ulaşmasını sağlayan, insan ve malzemeden oluşan sistemdir.

2.2. Başışıklaa Hedefleri ve Aşıların Ulusal Programlarda Yer Alma Süreçleri

Aşılaa 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 beş amaç etrafında 2015 ve 2020 hedefleri yer almaktadır.

Amaç 1. Çocuk felcinden arındırılmış bir dünya

- 2015'e kadar küresel düzeyde vahşi çocuk felci bulaşını durdurmak
- 2020'ye kadar çocuk felci eradikasyon sertifikasyonunu sağlamak

Amaç 2. Küresel ve bölgesel eliminasyon hedeflerinin karşılanması

- 2015'e kadar;
 - DSÖ bölgelerinin tamamında neonatal tetanoz eliminasyonu
 - DSÖ bölgelerinin en az dördünde kızamık eliminasyonu
 - DSÖ bölgelerinin en az ikisinde kızamıkçık/konjenital kızamıkçık sendromunun eliminasyonu
- 2020'ye kadar DSÖ bölgelerinin en az beşinde kızamık ve kızamıkçığın eliminasyonu

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

- 2015'e kadar difteri - tetanoz - boğmaca içeren aşıların üçüncü doz kapsayıcılık oranını her ilçe veya eşdeğer idari biriminde %80 ve ulusal düzeyde %90'a ulaştırmak
- Başka bir öneri olmazsa, ulusal aşı programındaki bütün aşılarla kapsayıcılık oranını her ilçe veya eşdeğer idari biriminde %80 ve ulusal düzeyde %90'a ulaştırmak

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

- 2015'e kadar en az 90 düşük ve orta gelirli ülkenin bir veya birden fazla yeni veya daha önce geliştirilmiş aşığı uygulamaya başlaması
- 2020'ye kadar;

- Bütün düşük veya orta gelirli ülkelerin bir veya birden fazla yeni veya daha önce geliştirilmiş aşığı uygulamaya başlaması
- Aşı ile önlenemeyen önemli güncel hastalıktan bir veya birden fazlasına aşı lisansının alınması ve piyasaya sürülmesi
- En az bir dağıtım teknoloji lisansının alınması ve piyasaya sürülmesi

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

- 2015'e kadar beş yaş altı ölüm hızının 1990-2015 arasında üçte iki düşürülmesi (Hedef 4.A)
- 2020'ye kadar çocuk ölümünü azaltmak için Binyıl Kalkınma Hedeflerinde Amaç 4 hedef 4.A'nın aşılması

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

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

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

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

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

2.3.1. Antikor-aşı etkileşimleri

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

Yakın zamanda kan ürünü alınmış olması kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) ve suçiçeği aşıları için önemlidir. Bu aşılar kan ürününden 14 gün önce uygulanmalı ya da antikor yıkımı sonrasına ertelenmelidir. Bu sürelerle uyulanmış ve daha yakın aralıklı uygulanmışsa aşı sonrası bağışıklık

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

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

2.3.2. Aşıların eş zamanlı uygulanması

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

Aşılar üretici firma tarafından karıştırılmak üzere üretilmedikleri sürece (örn. Hib/DaBT –TriHIBit™) aynı enjektörde karıştırılmaz.

2.3.3. Aşıların farklı zamanlarda uygulanması

Enjekte edilerek uygulanan canlı aşılar aynı anda uygulanmamışsa aralarında en az 4 hafta süre bırakılmalıdır. Bu önlem, önce uygulanan aşının sonrakinin etkinliğini azaltmaması için gereklidir. Eğer bu süreye uyulmamış ve ikinci aşı dört haftadan daha önce uygulanmışsa, ikinci aşı dört hafta sonra yeniden uygulanmalı ya da immün yanıt serolojik olarak kontrol edilmelidir. Bu durumda tek istisna; monovalan kızamık aşısı sonrası dört haftadan daha kısa sürede uygulanan sarıhumma aşısıdır. Canlı oral aşılar (oral poli aşısı [OPA] ve tifo) aynı anda uygulanmadıklarında birbirlerinin etkinliğini azaltmazlar. Enjekte edilen canlı aşılar oral canlı aşılarla etkileşmezler. Oral canlı aşılar enjekte edilen canlı aşılarından önce ya da sonra herhangi bir zaman uygulanabilirler. Diğer tüm iki inaktive aşı kombinasyonu ya da canlı (enjekte edilen ya da oral) ve inaktive aşılar birbirlerinden önce ya da sonra herhangi bir zaman uygulanabilir.

2.3.4. Aşılamaya kalınan yerden devam edilmesi

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

2.4. Aşı Tipleri

Dünyada ve Türkiye’de halen kullanılmakta olan temel aşı tipleri, **viral aşılar** (attenu canlı viral aşılar, inaktive-ölü aşılar, subunit aşılar) ve **bakteriyel aşılar** (tam hücreli aşılar, toksoid aşılar, subunit aşılar,

polisakkarid aşılardır. Farklı aşı tiplerinin birbirleriyle kombine formları da vardır.

2.4.1. Viral aşılarda

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

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

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

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

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

2.4.1.3. Subunit (alt birimli) viral aşılar: Viral nükleik asitlerin serbestleştirilmesi ile elde edilen ve viral antijenler dışında antijen içermeyen saflaştırılmış aşılar subunit (alt birimli) aşı adı verilir. Bu aşılar, bir virüsün yüksek ölçüde saflaştırılmış bir ya da daha fazla sayıda antijeni vardır. Trivalan veya tetraavalan inaktif influenza aşıları bu aşılar en iyi örnektir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda güvenle kullanılabilirler. Yan etki insidansı tam virüs aşılarına göre daha düşüktür.

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

2.4.2. Bakteriyel aşılar

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

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

2.4.2.3. Subunit bakteri aşıları: Bakteriyel aşılarla görülen olumsuz reaksiyonlar subunit (alt birimli) aşılar geliştirilerek önlenir. Örneğin, asellüler boğmaca aşısında *Bordetella pertussis*'ten üretilen saflaştırılmış

antijenler ve pertussis toksoidi bulunur. Bu antijenler küçük ve hücrenin cansız bileşenleri oldukları için, hastalığa yol açma olasılıkları yoktur; böylece reaksiyona yol açma potansiyeli en aza iner. Bu grup içerisinde polisakkarit ve konjuge polisakkarit aşılar da bulunmaktadır.

Polisakkarit aşılar: Polisakkaridler T-hücresinden bağımsız antijenler oldukları için yüksek immünojenik potansiyel taşımazlar ve bağışıklık sistemleri henüz gelişmemiş olan bebeklerde ve küçük çocuklarda ancak kısa süreli bir bağışıklık başlatırlar. Bu durum polisakkaridlerin doğrudan B-hücreleriyle etkileşime girmesine bağlıdır. T hücreleri sürece karışmazlar ve T hücresi uyarısı olmaksızın, bağışıklık belleği ya çok az oluşur ya da hiç oluşmaz. Aşının ikinci bir dozu verildiğinde de rapel etkisi gözlenmez.

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

2.4.3. Kombine aşılar

Farklı patojenlerden alınan antijenlerin tek aşıda kombine edilmesi gerekli enjeksiyon sayısını azaltabilmektedir. Bu uygulamayla aşılama programına uyum artmakta ve maliyet düşmektedir. Kombine aşı uygulamalarında yan etkiler daha sık görülebilir. İnterferans olasılığı nedeni ile antikor cevabı etkilenebileceğinden uygun kombinasyonlar hazırlanmalıdır. Uygun kombinasyonlara; BCG-sarıhumma, BCG-DBT-oral polio, BCG-kızamık-sarıhumma-tetanoz, DBT-hepatit B, DBT-sarıhumma aşıları örnek verilebilir. DBT-tifo-oral polio ve kolera-sarıhumma kombinasyonu ise önerilmemektedir.

2.4.4. Yeni aşı tipleri

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

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

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

2.4.5. Adjuvanlar

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

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

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

Skualen içeren formülasyonların kullanıldığı aşılar sonra anti-skualen antikorların indüklenmesi ve bu durumun bazı otoimmün hastalıklarla korelasyon göstermesi ile ilgili tartışmalar bulunsada, özellikle son dönemde

yürütülen çalışmalar skualen içeren adjuvanların güvenilir olduğunu ortaya koymuştur.

2.5. Pasif Bağışıklama

Bazı hastalıklarda sistemik enfeksiyonun engellenmesi için hızlı antikor yanıtına ihtiyaç vardır. Aşı ile oluşacak antikor yanıtı uzun sürede oluşacağı için immünglobulinler (IG) acil koruma sağlamak gerektiğinde kullanılır. Bu preparatların etkisi kısa sürelidir, bellek bağışık yanıtı oluşturmazlar. İmmünglobulinlerin iki formu bulunmaktadır; İnsan kaynaklı standart immünglobulinler/gamaglobülin ve spesifik immünglobulinler.

2.5.1. İnsan kaynaklı immünglobulinler

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

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

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

2.5.2. Hiperimmünglobulinler (spesifik)

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

2.6. Lojistik ve Soğuk Zincir

Soğuk zincir, bir aşının etkinliğini üretiminden kişiye uygulanana kadar koruyan ve ihtiyacı olanlara yeterli miktarda etkin aşının ulaşmasını sağlayan

insan ve malzemeden oluşan sistemdir. Zamanında ve istenilen miktarda aşı temin edilemediğinde aşı uygulamalarında aksamalar olacaktır. Kullanılan aşılar etkin değilse, %100 aşılama hızlarına ulaşılsa bile bağışık bir toplum oluşturma hedefine ulaşamayacaktır.

Tüm aşılar için ideal soğuk zincir aralığı (+) 2°C ile (+) 8°C'dir. Bu aralık dışındaki sıcaklıklara maruziyet soğuk zincir kırılması olarak değerlendirilmelidir. Soğuk zincirin kırıldığı durumlarda, 0°C'nin (sıfır) altındaki sıcaklıklara maruz kalan aşıların içerisinde geri dönüşümsüz olarak partiküller oluşur ve bu aşıların etkinliğini kaybettiği varsayılır. 0°C'nin (sıfır) altındaki sıcaklıklara maruz kalan aşılar da çalkalama testi aşı hakkında fikir verse de, testin sonuçları kullanıcılara bağlı olacağından test sonucu uygun bulunsa bile aşı hakkındaki tereddüt ortadan kalkmamaktadır. (+) 8°C'nin üstündeki sıcaklıklarda ise aşıların etkinliğini kaybetmesi ısının kümülatif etkisine bağlıdır. (+) 8°C'nin üzerindeki sıcaklıklara maruziyette flakonun üzerinde VVM (Vaccine Vial Monitor, Aşı Flakon İzlemcisi) kartı olan aşılar (Oral Polio aşısı gibi) değerlendirilirken VVM göstergesinin durumuna göre karar verilmelidir. VVM kartı olmayan aşılar da ise tek seferde (+) 25°C'ye kadar olan sıcaklık maruziyetlerinde aşılar birkaç güne kadar etkinliğini korurken, birçok kez yüksek sıcaklığa maruz kaldıklarında (+) 25°C'nin altındaki sıcaklıklarda bile aşılar etkinliğini kaybedebilmektedir. Bu nedenle (+) 8°C'nin üzerindeki soğuk zincir kırılmalarında aşılar hemen imha edilmemeli, maruziyet sıcaklıkları ve süreleri gibi faktörler dikkate alınarak karar verilmelidir.

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

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

3. ERİŞKİN DÖNEMDE YAPILMASI ÖNERİLEN AŞILAR

3.1. Difteri, Tetanoz, Boğmaca Aşıları

3.1.1. Giriş

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

Difteri ve tetanoz toksoid, boğmaca inaktive aşıdır. Tek başına tetanoz toksoidi içeren preparatı; tetanoz ile difterinin kombine pediatrik DT veya erişkin Td formu; tetanoz-difteri ve tüm hücre boğmaca aşısı içeren pediatrik DBT formu ve asellüler boğmaca aşısı içeren pediatrik DaBT veya erişkin Tdab formu mevcuttur. Lokal ve sistemik yan etkileri daha az olduğundan asellüler boğmaca aşısı tercih edilmelidir.

3.1.2. Difteri

Difteri eski yıllarda salgınlara yol açmış olmakla birlikte rutin immünizasyonun başlamasını takiben bir çok bölgede hastalığın görülme sıklığında belirgin azalma olmuş ve yaygın aşılama programları sayesinde Avrupa'nın çoğu ülkesinde hemen hemen eliminasyon noktasına gelinmiştir. Bununla birlikte, son yıllarda ilki 1982-1985 yılları arasında diğeri ise 1990-1995 yılları arasında olmak üzere iki epidemi (Rusya ve Ukrayna başta olmak üzere) yaşanmıştır.

Bu epidemilerin bütün yaş gruplarını etkilemiş olması dikkat çekici olup bu epidemilerde 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. Bu epidemilerden elde edilen veriler göz önüne alındığında difteri bağışıklamasında yüksek risk gruplarının (sağlık çalışanları, askerler, toplumla teması yüksek olan kamu çalışanları, öğretmenler, alkolikler ve evsizler) aşılanmasına dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle yüksek risk gruplarına giren 25 yaşın üzerindeki bireylerde difteri-toksoid içeren bir aşı ile (tercihen Td) immünizasyon uygulanması önerilir.

Gebeler dahil olmak üzere erişkin yaş grubunda erişkin tip difteri-tetanoz aşısı (Td) kullanılabilir. Son yıllarda erişkin yaş grubunda en azından bir dozun asellüler boğmaca aşısı içeren formda (Tdap) yapılması önerilmektedir. Difteri hastalığı bağışıklık bırakmadığı için bu hastalıktan iyileşen kişilere de aşı yapılmalıdır.

3.1.3. Boğmaca

Yaygın bebeklik çağı aşılama programları sonucu tüm dünyada boğmaca olguları belirgin şekilde azalmış olmakla birlikte zaman zaman bazı ülkelerde (ABD başta olmak üzere) 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 seyredebilmekte 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 girişi*” başlatılmış; önce adolesan aşılması ve ardından erişkin aşılması yapılması kararı alınmıştır. Ancak ülkemizde “*Koza projesi*” olarak da anılan bu proje yaygın olarak uygulanamamıştır.

Tdap (Tetanoz-difteri-asellüler boğmaca aşısı) 2005’de FDA onayı almıştır. ABD’de 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 erişkinlere Tdap önerilmektedir. Ancak içindeki antijen zayıf olduğu için Tdap primer aşılama kullanılamaz, sadece rapelde kullanılır.

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

Sağlık Bakanlığına yapılan bildirimlere göre ülkemizde 2004 yılından beri difteri vakası olmadığı, 2011 yılında tek vaka görüldüğü, boğmaca vakalarının da oldukça azaldığı ama halen var olmaya devam ettiği gözlenmektedir.

3.1.4. Tetanoz

Dünyadaki yıllık insidansı bir milyon olguyu bulan ve mortalitesi oldukça yüksek seyreden tetanoza yakalanma riski doğumdan itibaren söz konusu olduğu için hem gebelik sırasında anne adayları aşılanarak, hem de bebekler doğumu takiben 2. aydan itibaren rutin aşılama programına alınarak bu enfeksiyondan korunmaya çalışılmaktadır. Bununla birlikte tetanoz aşısıyla oluşan koruyucu antitoksin düzeyleri, ilerleyen yaşla birlikte belirgin olarak azalmaktadır. Yapılan çok sayıda çalışmada tetanoz antitoksin düzeyinin

özellikle 50-60 yaş üzeri olgularda oldukça düşük olduğu ve bazen tümüyle negatifleştiği gösterilmiştir. Ülkemizde titizlikle yürütülen “**Maternal Neonatal Tetanoz Eliminasyon Programı**” sayesinde günümüzde artık yenidoğan tetanozu olguları görülmemekle birlikte halen erişkin yaşta ve özellikle ileri yaşlarda tetanoz olgularına rastlanmaktadır.

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

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

3.1.5. Endikasyonları ve uygulama şekli

Çocukluk çağında rutin olarak yapılması önerilen aşılardandır. Tetanoz ve difteri toksoid aşılarıyla primer immünizasyonunu tamamlamamış ya da hiç aşılanmamış erişkinlerde, primer aşı şemasına başlanmalı veya eksik dozlar tamamlanmalıdır.

- Erişkinler için primer aşılama üç dozdur: Dört hafta ara ile iki doz, ikinci dozdan 6–12 ay sonra üçüncü doz Td aşısı yapılmalıdır. Aşılar deltoid kasa IM yoldan uygulanır.

- Antitoksin düzeyi zamanla azaldığı için primer aşılama serisini tamamlamış olan erişkinlerin her 10 yılda bir Td rapeli ile aşılanması ve bu rapellerden birinin Tdap olması önerilir.

- Önceden Tdap uygulanmamış olan veya önceki aşı durumu bilinmeyen tüm erişkinlere Tdap uygulanır. Bu uygulamada yakın zamanda yapılmış tetanoz veya difteri aşılama durumuna ve aşı aralığına bakılmaz.

- Td aşısı ile primer üç doz tetanoz aşılama şemasını tamamlamamış olan kişilere Tdap ile aşı başlanabilir veya eksik kalan aşı dozları tamamlanır.

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

- Gebelere de önceki Td veya Tdap aşı durumlarına bakılmaksızın her gebelikte Tdap yapılması önerilmektedir. Bunun nedeni, postpartum dönemde 12 aydan küçük bebekle yakın temasta bulunmalarıdır. Gebelikte Tdap yapılması için ideal dönem 27-36. gebelik haftalarıdır. Aynı nedenle daha önce Tdap yapılmamış olan ve 12 aydan küçük bebeklerle temas olasılığı yüksek olan sağlık çalışanlarına da Tdap önerilmektedir.

3.1.6. Kontrendikasyonları

Aşılama sonrası ciddi allerjik 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. Yan etkileri

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

Tablo 1. Doğurganlık çağı (15- 49 yaş) ve/veya gebe kadınlardaki tetanoz aşı takvimi.

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

3.1.8. Temas sonrası tetanoz profilaksisi

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

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

- 1) Temiz yaralar
 - a) Cerrahi insizyonlar
 - b) Yaralanmadan 2 saat sonraya kadar olan yaralanmalar

- 2) Şüpheli yaralar
 - a) Yaralanmadan 6-12 saat sonra müdahale edilen/tedaviye alınan yaralar
- 3) Kirli yaralar
 - a) Kesik yaralar
 - b) Parçalanma yaraları
 - c) Ezik yaralar
 - d) Delinme yaraları
 - e) Isırma yaraları
 - f) Yaralanmadan 12 saat sonra tedaviye alınan yaralar

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

Tablo 2. Tetanoz şüpheli yaralanmalarda temas sonrası profilaksi

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

Td= Tetanoz ve erişkin tip difteri toksoidi

TIG= Tetanoz İmmünglobulin

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

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

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

3.2. Grip (İnfluenza) Aşısı

3.2.1. Giriş

Grip etkeni influenza virüsleri, orthomyxoviridae ailesinde yer alan kılıflı 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, İnfluenza B mevsimsel salgınlara, İnfluenza C ise sporadik olgulara ve kısıtlı bölgesel salgınlara neden olur ve klinik açıdan hafif seyreder. İnfluenza A virüsleri hücreye bağlanmayı sağlayan Hemagglutinin (HA) ve hücre yüzeyinden ayrılmayı sağlayan Nöraminidaz (NA) yüzey glikoproteinlerine göre alt tiplere ayrılır. 16 HA ve 9 NA tipi belirlenmiştir. İnsanlardan izole edilenlerde ise üç tip HA (H1, H2, H3) ve iki tip NA (N1 ve N2) saptanmıştır.

İnfluenza B'nin ise alt tipleri yoktur. İzole edildikleri yere göre adlandırılan İnfluenza B Victoria ve Yamagata suşları dolaşımdadır. İnfluenza virüslerine karşı nötralizan antikorlar gelişse de sürekli mutasyon yapmaları nedeni ile kalıcı bir bağışıklık oluşmaz.

Grip her sene yaptığı mevsimsel salgınlar ve bu salgınların sonucunda 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 tedavisiz iyileşmekle beraber, çok küçük yaştakiler, 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.

3.2.2. İçeriği

Dünyada inaktive, canlı, yüksek doz içerikli ve yumurta proteini içermeyen rekombinan aşılar olmak üzere farklı özellikte grip aşıları FDA tarafından onaylanmıştır ve kullanımdadır (Tablo 3). İnfluenza aşıları bir önceki grip sezonunda dolaşan suşlardan tahmin edilir ve Dünya Sağlık Örgütü'nün aşı komitesi tarafından bir sonraki mevsimsel aşının içeriği Kuzey yarım küre için Şubat, Güney yarım küre için Eylül ayında açıklanır. Ülkemizde 2014 yılına kadar standart olarak iki tip A (H3N2 ve H1N1) ve bir tip B (Victoria veya Yamagata suşundan birisi) hemaglutinini içeren inaktive trivalan aşı yaygın olarak kullanılmıştır. 2014 yılından itibaren iki tip A ve iki tip B (Victoria ve Yamagata suşları) içeren kuadrivalan aşının da kullanıma girmesi ile B tipine karşı aşı uyumsuzluğu ortadan kalkmıştır.

İnaktive aşı, saf yumurtada üretilen virüslerden yapılır ve yüzey antijeni olan hemaglutinin ve az miktarda da olsa yumurta proteinleri içerir.

Soğuğa adapte edilmiş canlı aşı da trivalan aşıdır ve önerilen mevsimsel A (H3N2 ve H1N1) aşı suşları ile reassorte (iki ya da daha fazla benzer virüsten elde edilen genetik materyal) edilen sub-tip A donör suşunda üretilir. Bu İnfluenza A suşları benzer şekilde reassorte edilen B virüsü ile birleştirilir. Aşı virüsleri ısıya duyarlı olduğundan daha soğuk olan nazofarenkste çoğalabilir ama alt solunum yollarında ve vücut sıcaklığında çoğalamaz.

Yeni teknolojiler olarak hayvan hücrelerinde çoğaltılan virüslerle yapılan hücre-bazlı aşılar ve virüsün kendisini veya yumurta hücrelerini kullanmadan önerilen aşı virüsünün vahşi tipinin HA proteininin izole edilip diğer virüslerin proteinleri ile birleştirilerek çoğaltılmasına dayanan rekombinan aşılar da mevcuttur.

Tablo 3. Kullanımda olan ve FDA tarafından onaylamış grip aşıları

Aşı tipi	Hedef Popülasyon	Uygulama yolu	Notlar
Trivalent inaktif aşı*	Genel (6 ay ve üstü)	IM	İki influenza A, bir influenza B suşu içerir.
Kuadrivalent inaktif aşı*	Genel (6 ay ve üstü)	IM	İki influenza A, iki influenza B suşu içerir.
Canlı aşı	Sağlıklı, 2-49 yaş	Nazal sprey	Hamileler, ilaç veya hastalığa bağlı olarak bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler de önerilmez.
İntradermal aşı	Genel (18-64 yaş arasına onaylanmıştır)	Intradermal	Intramuskülere göre daha fazla bağışıklık uyarabilir.
Rekombinan aşı	Yumurta alerjisi olanlar (18-49 yaş arasında onaylanmıştır)	IM	Yumurta proteini içermez.
Hücre kültürü bazlı aşı	18 yaş üstü	IM	Pandemi sırasında hızlı aşı üretimine olanak sağlar.
Yüksek doz aşı	65 yaş üstü ve bağışıklık sistemi zayıflamış olanlar	IM	Yüksek dozun klinik sonuçlarına ilişkin veriler henüz yetersizdir.

*Ülkemizde 2015 yılı itibarı ile var olan aşılar

3.2.3. Endikasyonları ve uygulama şekli

Grip aşısı prensipte kontrendikasyonu olmayan ve isteyen herkese uygulanır. Grip açısından tanımlanmış risk gruplarına giren kişilere, bu kişilere bakım verenlere (örneğin 0-59 yaş arası bebeklere bakım veren kişiler) ve nihayetinde grip olmak istemeyen herkese önerilmektedir.

Grip aşısı önerilen gruplar şunlardır:

- 5 yaşından küçük (özellikle 2 yaş altı) çocuklar (6. aydan itibaren)
- 65 yaşından büyük erişkinler
- Gebeler
- Bakım evinde yaşayanlar
- Kronik sağlık sorunu olanlar
 - Kronik pulmoner hastalık (astım, kronik obstruktif akciğer hastalığı, kistik fibrozis),
 - Kardiyovasküler (tek başına hipertansiyon hariç) hastalık
 - Böbrek hastalığı
 - Karaciğer hastalığı
 - Kan hastalıkları (orak hücreli anemi dahil)
 - Endokrin hastalık (diabetes mellitus gibi)
 - Metabolik hastalık (genetik metabolik hastalıklar gibi)
- Nörolojik veya nöro-gelişimsel bozukluğu olanlar (beyin, spinal kord, periferik sinir ve kas hastalıkları, serebral palsi, epilepsi, inme, mental retardasyon, büyüme-gelişme geriliği, musküler distrofi, spinal kord hasarı dahil)
 - Hastalık veya ilaca bağlı olarak bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler (kanser, uzun süreli steroid kullanımı, HIV gibi)
 - 19 yaşından küçük olup uzun süredir aspirin tedavisi alanlar
 - Morbid obezler (Vücut kitle indeksi >40)
 - Sağlık çalışanları
 - Grip açısından riskli grupta tanımlanan kişilere bakım verenler ve aynı evde yaşayanlar (çocuklar dahil)

DSÖ 2012 yılında öncelikli grupları yeniden tanımlamış ve hem aşılanan kişi hem de fetüs ve yeni doğandaki koruyucu etkisinden dolayı gebeleri öncelikli hedef grup olarak belirlemiştir. DSÖ'nün grip aşısı için öncelikli olarak belirlediği hedef gruplar şunlardır:

- En öncelikli grup
 - Gebeler (Gebeliğin her döneminde yapılabilir, kontrendikasyon yoktur)
- Öncelikli gruplar (önem sırası yoktur)
 - Sağlık çalışanları
 - 6-59 aylık çocuklar
 - Yaşlılar (65 yaş üstü)

- Yüksek risk grubunda olan bireyler

Grip aşılıları ile ilgili her ülkenin farklı uygulamaları mevcuttur. Bazı ülkelerde basitçe herkes hedef grup olarak tanımlanır; bazı ülkelerde ise sağlık çalışanları için aşı zorunludur. Ülkemizde 2004 yılında hedef riskli gruplar tanımlanarak SGK geri ödeme kapsamına alınmıştır. 2010 yılından itibaren tüm sağlık çalışanlarına aşı ücretsiz olarak sağlanmaktadır.

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 edilir. Ancak özellikle salgın başlamadıysa Aralık ayı da dahil olmak üzere her zaman 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 sonu, Ocak ayı gibi grip salgını başlamakta ve Ocak sonu-Şubat ortası arasında tepe yapmaktadır. Nisan ayı ortalarına kadar da grip olguları görülmeye devam etmektedir. Coğrafi bölgeye göre de aşılama zamanı değişebilir. Çok erken yapılan aşılar özellikle yaşlı kişilerde, mevsimsel salgın başladığında etkisini yitirmiş olabilir. Bu nedenle çok erken aşılamadan kaçınılmalıdır, diğer yandan aşılama fırsatlarının da kaçırılmaması gerekir. Salgın başlamış olması aşılamaya engel değildir, özellikle risk grubunda olan kişilerde aşılama yapılması önerilir.

3.2.4. İnaktive (ölü) grip aşılıları

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

Intradermal aşılılar ise 18-64 yaş arasında onaylanmıştır; cilt içine yapılır ve klasik aşıya göre 40 kat daha az antijen içerirler. Daha az antijen içermelerine rağmen aynı derecede bağışıklık sağladıkları gösterilmiştir. Çok daha ince iğne kullanılması özellikle iğne korkusu olan kişilerde avantaj sağlar.

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.

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

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

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

3.2.5. Canlı grip aşıları

3.2.5.1. Doz ve uygulama yolları: Canlı grip aşıları intranasal olarak uygulanır. Ticari olarak 0,2 ml lik nazal sprey formunda bulunur ve her iki burun boşluğuna 0,1 ml olarak uygulanır. Uygulanan kişi uygulamanın akabinde hapşırırsa doz tekrarı gerekmez. Nazal konjesyonu olan kişilerde emilim yetersiz olabilir, bu nedenle aşı uygulaması ertelenmeli veya cansız aşılar tercih edilmelidir.

3.2.5.2. Kontrendikasyonları: Canlı aşı, aşı bileşenlerinden herhangi birisine alerjisi olan, daha önce canlı aşı ile aşılandığında alerjik reaksiyon gelişen kişilerde ve uzun-süreli aspirin kullanan çocuk ve ergenlerde

kontraendikedir. Yumurta alerjisi olanlarda yapılmamalıdır, yapılması kesin gerekli ise inaktive aşı tercih edilmelidir. Her ne kadar literatürde aşının içeriğindeki vahşi tip zayıflatılmış virüsün aktive olup bağışıklığı baskılanmış kişilerde enfeksiyon yapması çok nadir olsa da, bu olasılık göz önüne alınarak enfeksiyon neticesinde hayati risk oluşabilecek kişilere yapılması önerilmez. Bu bağlamda aşağıdaki kişilere canlı aşı uygulanmamalıdır:

- 50 yaşın üzerindeki erişkinler
- Yumurta alerjisi olanlar
- Astım tanısı olan kişiler
- Kronik pulmoner, kardiyovasküler (izole hipertansiyon hariç), renal, hepatik, nörolojik/nöromusküler, hematolojik veya metabolik hastalığı olan erişkinler
- Bağışıklığı baskılanmış kişiler (ilaçlar ve HIV enfeksiyonunun neden olduğu durumlar dahil)
- Gebeler
- Son 48 saat içinde antiviral almış kişiler

Ateş olsun olmasın orta-ağır enfeksiyonlarda ve daha önceki aşı uygulamalarından sonra ilk altı hafta içinde GBS gelişmiş olanlarda dikkatle uygulanması gerekir.

3.2.5.3. Yan etkileri: Yapılan çalışmalarda aşının yan etkileri kontrol grupları ile hemen hemen benzer oranlardadır. Burun akıntısı, nazal konjesyon, hafif ateş, kas ağrısı görülebilir.

3.2.6. Rekombinan grip aşıları

Grip aşısında en yeni teknoloji olup 2013 yılında FDA tarafından 18 yaş üzerindeki kişiler için onaylanmıştır. Aşı üretiminde yumurta kullanılmadığından yumurta alerjisi olan kişilerde güvenle kullanılabilir. İnfluenza A ve B alt tiplerine karşı koruyucudur. Yan etkileri ve güvenliği inaktive aşılarla benzerdir. Klinik çalışmalarda en sık görülen yan etki aşı yerinde ağrı, baş ağrısı, halsilik ve kas ağrısıdır. Gebelerde, emziren annelerde ve çocuklarda henüz güvenilirliği gösterilmemiştir. Tek kontrendikasyonu aşı bileşenlerine karşı bilinen ciddi alerjik reaksiyondur.

3.2.7. Temas sonrası profilaksi

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

3.3. Pnömonokok Aşısı

3.3.1. İçerik

Pnömonokokların virülansından kapsül sorumludur. Dış kapsülün yapısındaki farklılıklara bağlı olarak yaklaşık 90 farklı pnömonokok serotipi tanımlanmıştır. Erişkinlerde en ciddi enfeksiyonlardan sorumlu serotipler 14, 3, 9, 19, 1, 6, 23 ve 7'dir. Biri polisakkarit (PPSV23) diğeri konjuge (PCV13) olmak üzere iki tip pnömonokok aşısı bulunmaktadır. Polisakkarit aşının içeriğinde, invaziv pnömonokok enfeksiyonlarından sorumlu serotiplerin %90'dan fazlasını kapsayan 23 farklı serotip yer almaktadır (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). Polisakkarit pnömonokok aşısının etkinliği %50-85'tir. Konjuge aşı ise toksik olmayan difteri toksinine (CRM197) bağlı on üç (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) serotip içermektedir. Bu aşı T lenfositine bağımlı bağışık hafıza oluşturabilir, ancak bu etki, yalnızca B lenfositleri uyaran polisakkarit aşı ile sağlanamaz. Antikor yanıtının daha geniş olmasını sağlamak amacı ile konjuge aşırı takiben polisakkarit aşı kullanılması en etkin yöntemdir.

Konjuge aşının invazif pnömonokok enfeksiyonlarını önlemede %75, pnömonokoksik pnömoniyi önlemede %45 etkili olduğu bulunmuştur.

3.3.2. Endikasyonları ve uygulama şekli

Pnömonokok aşısının endike olduğu kişiler ve durumlar aşağıda verilmiştir:

- Kronik pulmoner hastalık (astım dışında)
- Kronik kardiyovasküler hastalık
- Diabetes mellitus
- Kronik karaciğer hastalığı veya nefrotik sendrom
- Fonksiyonel veya anatomik aspleni (Örn. Orak hücreli hastalık veya splenektomi) (Eğer elektif splenektomi planlandı ise cerrahiden en az iki hafta öncesinde aşılmalıdır)
- İmmünsupresif hastalıklar
- Koklear implantlar
- Beyin-omurilik sıvısı (BOS) kaçakları
- HIV tanısı alan hasta
- Bakım evinde kalan kişiler
- Lösemi, Hodgkin hastalığı, multiple myelom gibi hematolojik hastalıklar
- Yaygın malignite
- Uzun süreli immün supresif tedavi
- Solid organ nakli

Her iki tip aşı da 0,5 ml IM olarak uygulanır. Erişkinlerde konjuge ve polisakkarit aşının her ikisinin de yapılması önerilir. Risk grupları ve yaşlara

göre her iki aşı dozu arasında gereken en kısa süreler Tablo 4’de görülmektedir. Polisakkarit aşı algoritmalar dahilinde en az 5 yıl ara ile en fazla 3 kez tekrarlanabilir. Konjuge aşı ise erişkin yaş grubunda genel olarak bir doz olarak uygulanır.

Tablo 4. Risk durumlarına göre pnömokok aşıları arasındaki olması gereken süre

Risk durumu	Önce konjuge aşı yapıldıysa polisakkarit aşı için gereken süre		Önce polisakkarit aşı yapıldıysa konjuge aşı için gereken süre	
	19-64 yaş	≥ 65 yaş	19-64 yaş	≥ 65 yaş
Riskli durum yok*	≥ 1 yıl*	≥ 1 yıl	≥ 1 yıl*	≥ 1 yıl
-Kronik kalp hastalığı				
-Kronik akciğer hastalığı				
-Diabetes mellitus				
-Alkolizm	≥ 8 hafta	≥ 1 yıl	≥ 1 yıl	≥ 1 yıl
-Kronik karaciğer hastalığı				
-Siroz				
-Sigara içiciliği				
-BOS kaçağı	≥ 8 hafta	≥ 8 hafta	≥ 1 yıl	≥ 1 yıl
-Kohlear implant				
-Fonksiyonel ya da anatomik aspleni	≥ 8 hafta	≥ 8 hafta	≥ 1 yıl	≥ 1 yıl
-Konjenital ya da kazanılmış immünyetmezlik				
-HIV enfeksiyonu				
-Kronik böbrek yetmezliği				
-Nefrotik sendrom				
-Lösemi	≥ 8 hafta	≥ 8 hafta	≥ 1 yıl	≥ 1 yıl
-Lenfoma				
-Hodgkin hastalığı				
-Multipl myelom				
-Yaygın malignite				
-Solid organ transplantasyonu				
-İmmüsupresif tedavi				

*Risk durumu olmayan hasta kendisi aşılanmışsa ve aşığı kendisi talep ediyorsa

3.3.3. Kontrendikasyonlar

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

3.3.4. Yan etkiler

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

3.4. Hepatit A Aşısı

3.4.1. İçeriği

Günümüzde inaktive, canlı attenüe ve kombine olmak üzere üç farklı tip Hepatit A aşısı mevcuttur.

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

3.4.1.2. Canlı attenüe hepatit A aşıları: Canlı attenüe aşılar parenteral yoldan uygulanır. Aslında oral yol tercih edilen yol olsa da, yapılan çalışmalarda yeterli antikor yanıtı alınamamıştır. Güvenli ve etkili attenüe hepatit A aşısının geliştirilmesi konak ve virüs arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasına bağlıdır. Çin'de ruhsatlı canlı aşı kullanılmaktadır ancak dünya genelinde inaktive aşılarla oldukça başarılı sonuçlar alındığı için Batılı ülkelerde canlı aşı geliştirme çabaları azalmıştır.

3.4.1.3. Kombine hepatit A aşıları: Son yıllarda, hepatit A ve B aşılarını içeren kombine aşılar geliştirilmiştir. Ayrıca *S. typhi* purifiye Vi polisakkarid antijeni ile kombine hepatit A aşıları da bulunmaktadır. Kombine aşılardan 0, 1 ve 6. aylarda birer doz olmak üzere 3 doz şeklinde uygulanmalıdır.

3.4.2. Endikasyonları ve uygulama şekli

Hepatit A enfeksiyonu açısından artmış risk altında olan ve aşılama önerilen kişiler şunlardır:

- Hepatit A'nın yüksek ya da orta derecede endemik olduğu yerlere seyahat eden kişiler
- Uyuşturucu bağımlıları
- Mesleki olarak enfeksiyon riski artmış kişiler (Çocuk kliniklerinde, yuva ve kreşlerde çalışan seronegatif personel)

- Kronik karaciğer hastalığı (HBV, HCV) olan seronegatif kişiler
- Entellektüel yetenekleri bozulmuş, özel bakıma gereksinim gösteren hastaları barındıran kurumlarda hem hastalar hem de sağlık/bakım personeli
- Küçük çocukların gündüz bırakıldıkları yuva ve kreşlerde hem personel hem de çocuklar
- Kanalizasyon işçileri
- Hijyen uyumunun zayıf olduğu seronegatif temizlik işçileri ve gıda hazırlama işinde çalışanlar
- Solid organ ve kemik iliği nakli adayları ve alıcıları ile pıhtılaşma faktör konsantreleri alan kişiler
- HAV ile enfekte primatlarla veya araştırma laboratuvarı şartlarında çalışan kişiler

Hepatit A aşısı 2 doz olarak 0 ve 6.ayda uygulanmalıdır. Eğer ikinci doz 6.ayda uygulanamazsa 18.aya kadar uygulanabilir. Eğer hepatit A ve hepatit B kombine aşı uygulanacaksa, 0, 1, 6. aylarda olmak üzere 3 doz şeklinde yapılmalıdır veya alternatif olarak 0, 7 ve 21-30. günlerde üç doz yapıp 12. ayda son rapel doz uygulanacak şekilde dörtlü aşı şeması da uygulanabilir. Aşı IM olarak uygulanır. Son zamanlarda tek doz aşının bile korunmada yeterli olduğu ancak ikinci doz yapılarak %100 korunma sağlanması açısından ikinci dozun önerildiği şeklinde bir yaklaşım vardır.

Aşılama öncesinde erişkin yaş grubunda test yapılması ülkemiz koşullarında maliyet etkili olduğu için önerilmektedir. Genellikle hangi aşı ile başlandı ise onunla devam önerilmekle birlikte başka bir firmanın aşısı ile devam edilmesinin aşı etkinliğinde değişiklik oluşturmadığı gösterilmiştir. Aşılananların hemen hepsinde koruyucu antikorlar geliştiği için aşı sonrası antikor kontrolü yapılması gereksizdir. Aşılama sonrasında inaktif hepatit A aşısı ile koruyuculuğun en az 25 yıl süreceği tahmin edilmektedir. Bunun yanı sıra, ülkemizde hepatit A enfeksiyonu sürekli endemik olarak bulunduğu için sürekli virüsle karşılaşmanın rapel doz etkisi yapacağı düşünülebilir.

3.4.3. Kontrendikasyonlar

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

3.4.4. Yan etkiler

Yan etki nadir görülmekte olup en çok görülen, enjeksiyon yerinde lokal ağrı, deride hassasiyet ve kızarıklılıktır. Ayrıca daha az oranda aşı yapılan yerde

şışlık, başağrısı, yorgunluk, halsizlik, kemik ağrısı, gastrointestinal sistem belirtileri, miyalji ya da asteni gibi sistemik belirtiler bildirilmiştir. Bunların çoğu en geç 24 saat içinde kendiliğinden düzelmektedir.

3.4.5. Pasif bağışıklama

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

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

3.5. Hepatit B Aşısı

3.5.1. İçeriği

Hepatit B aşısı ilk kez 1982 yılında plazma kökenli aşı olarak üretilmiş olup günümüzde kullanımdaki hepatit B aşıları, hepatit B virüsünün rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş majör yüzey antijenini içerir. Bu yüzey antijeni (S antijeni) saflaştırılmış ve alüminyum hidroksit üzerine adsorbe edilmiş bir steril süspansiyon şeklindedir. Antijen, genel olarak HBV majör yüzey antijenini kodlayan sgenini taşıyan maya hücreleri (*Saccharomyces cerevisiae*, *Hansenula polymorpha*) kültüründen genetik mühendisliği yoluyla üretilir. Rekombinasyon teknolojisi (genetik mühendisliği) ile üretilen aşılar hiçbir enfeksiyöz parçacık içermedikleri için plazma aşılarına göre daha avantajlı ve güvenilirdirler. Günümüzde genetik mühendisliğinden yararlanarak farklı yöntemlerle yeni hepatit B aşısı üretme çalışmaları devam etmektedir.

3.5.2. Endikasyonları ve uygulama şekli

Hepatit B aşısının yapılmasının önerildiği kişiler aşağıda özetlenmiştir:

- Hasta ve hasta çıkartıları ile teması bulunan tüm sağlık personeli
- Sağlık çalışanlarının yetiştirildiği tıp fakülteleri, diş hekimliği fakülteleri, sağlık meslek yüksekokulları vs. öğrencileri
- Hemodiyaliz hastaları
- Sık kan ve kan ürünü kullanmak zorunda kalanlar
- Damar yoluyla uyuşturucu kullananlar
- Hepatit B taşıyıcısı ile aile içi temaslardan aşısız olanlar
- Çok sayıda cinsel eşi olanlar ve para karşılığı cinsel ilişkide bulunanlar
- Homoseksüeller
- Hepatit B dışında kronik karaciğer hastalığı olanlar
- Cezaevleri ve ıslahevlerinde olanlar
- Endemik bölgelere seyahat edenler
- Berberler-kuaförler, manikür-pedikürcüler
- Zihinsel özürlü bakımevlerinde bulunanlar
- Yetiştirme yurtlarında bulunan kişiler
- İtfaiye personeli
- Askerler (yüksek risk altındakiler)
- Polis memurları (yüksek risk altındakiler)
- Kazalarda ve afetlerde ilkyardım uygulayan kişiler

Bu risk gruplarının dışında, hekimin yüksek risk nedeniyle aşı yapılmasını uygun bulduğu kişilere sağlık kuruluşlarında aşı uygulaması yapılmalıdır. Ayrıca, o sırada herhangi bir riskli durum söz konusu olmasa bile hepatit B enfeksiyonundan korunmak isteyen erişkinlere de aşı yapılabilir. Son yıllarda ABD gibi HBsAg pozitifliği çok düşük olan ülkelerde bile isteyen herkesin aşılınması ve ayrıca, gerek aşılanacak bireyleri gerekse kronik HBV enfeksiyonu olan olguları saptamak amacıyla HBV taraması yapılması önerilmektedir.

Aşının koruyuculuğu %90-95 civarındadır. Yaşın 40 yaş üstü olması, sigara içme, şişmanlık, genetik faktörler ve immün baskılanma gibi konağa ait diğer faktörler aşı yanıtını azaltmaktadır. Yüksek risk altındaki erişkinler ve çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda, üçüncü aşıdan sonra 10 mIU/mL veya daha üzerinde anti-HBs yanıtı elde edilmesi durumunda uzun süreli koruyuculuk sağlandığı gösterilmiştir. İmmün sisteminde sorun olmayanlara rapel doz gerekmemekte, zamanla anti-HBs düzeyleri saptanabilir düzeyin

altına inse bile immün hafızaya bağlı olarak klinik hastalık tablosu oluşmamaktadır. Aşıları tam olan ve immün sisteminde sorunu olmayan kişilere rapel doza gerek yoktur.

Hepatit B aşısı IM olarak deltoid kasa 0, 1, 6. aylarda olmak üzere 3 doz şeklinde uygulanır. Birinci ve ikinci dozu arasında en az 4 hafta, ikinci ve üçüncü dozu arasında en az 8 hafta olmalı, ayrıca üçüncü doz ilk dozdan en az 16 hafta sonra uygulanmalıdır. Hepatit B aşısı diğer aşılarla birlikte aynı gün veya birkaç gün ara ile uygulanabilir. Hızlı yanıt elde edilmesi istendiğinde; 0, 1, 2 ve 12. aylar şeklinde de uygulanabilmektedir. Ayrıca 0, 10, 21. günde ve 0, 7, 28. günlerde birer aşının yapıldığı ve 12. ayda bir doz daha rapel aşının uygulandığı hızlandırılmış aşı şemaları da bulunmaktadır.

3.5.3. Kontrendikasyonlar

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

3.5.4. Yan etkileri

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

3.5.5. Temas sonrası profilaksi

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

Anne HBsAg pozitifse, doğumdan sonra ilk 6-12 saat içerisinde bebeğe aşıya ek olarak HBIG uygulaması da yapılmalıdır.

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

3.6. Suçiçeği (Varicella Zoster) Aşısı

3.6.1. İçeriği

Suçiçeği aşısı Oka soyadındaki varisella enfeksiyonlu bir çocuğun vezikül sıvısından izole edilmiş olan Oka suşunun önce insan embriyonik akciğer fibroblast hücrelerinde, kobay embriyonik hücrelerinde ve son olarak insan diploid hücrelerinde defalarca pasajlanması ve atenüasyonu ile elde edilmiş,

hücreden arındırılmış canlı attenüe aşısıdır. Aşı çok az oranda neomisin ve jelatin içermektedir.

3.6.2. Endikasyonları ve uygulama şekli

Suçiçeğine karşı bağıışıklığı olmayan bütün erişkinler aşılabilir. Aşı önerilen gruplar:

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

Suçiçeği aşısı bir ay arayla iki doz olarak uygulanmalıdır. 0.5 ml içerisinde 1350 plak oluşturan ünite (PFU) Varicella Zoster Virüsü (VZV) vardır. Aşı subkutan olarak yapılmalıdır. Rapel önerisi, aşının yapıldığı kişilerde immünitenin azaldığını gösteren bir çalışma olmadığından yoktur.

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

3.6.3. Kontrendikasyonları

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

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

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

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

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

Aşidan sonraki altı hafta içerisinde salisilat verilmemesi genel olarak önerilmektedir.

3.6.4. Yan etkiler

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

3.6.5. Varisella zoster immünglobulini (VZIG)

Varisellanın önemli risk oluşturduğu kişilere temastan sonraki 96 saat içerisinde mümkün olan en kısa sürede VZIG verilmelidir.

3.7. Herpes Zoster (Zona) Aşısı

3.7.1. İçeriği

İnsan diploid (MRC-5) hücrelerinde üretilmiş canlı attenüe bir aşıdır. Suçiçeği aşısı gibi Oka suşundan hazırlanmıştır. Aşı 0.65 ml dozda en az 19.400 PFU (plak oluşturan birim) virüs içermektedir. Aşı FDA tarafından 2006 yılında 60 yaş ve üzerine onay almış, 2011 yılında ise yaş sınırı 50'ye çekilmiştir.

3.7.2. Endikasyonları ve uygulama şekli

Daha önce suçiçeği ve zona zoster geçirip geçirmemiş olmasına bakılmaksızın 60 yaş üzerindeki tüm bireylere önerilmektedir. Kronik hastalığı olanlar (KBY, diabetes mellitus, romatoid artrit, KOAH) huzurevinde kalanlar zona açısından artmış riske sahip olacaklarından aşılanması önerilmektedir.

Deltoid bölgeye subkutan tek doz olarak uygulanır. Aşı dondurularak eksi 5-15 arasında saklanır. Uygulamadan önce oda ısısında yarım saate kadar bekletilmelidir.

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

3.7.3. Kontrendikasyonları

Aşının herhangi bir komponentine karşı allerji varlığı; bir önceki dozda allerjik ve anafilaktik reaksiyon; kemik iliği ya da lenfatik sistemin etkilendiği lösemi, lenfoma ve diğer malignitelerde görülen immün yetmezlik halleri; 2 haftadan uzun süre immünsüpresif dozda kortikosteroid kullanımı; primer ya da kazanılmış immün yetmezlik halleri; aktif tüberküloz; gebelik ve 38.5⁰C'nin üzerinde ateşin eşlik ettiği hastalıklar kontraendikedir.

3.7.4. Yan etkileri

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

3.8. Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşıları

3.8.1. İçeriği

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

3.8.2. Endikasyonları ve uygulama şekli

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

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

- Yakın zamanda kızamık, kızamıkçık veya kabakulağa maruz kalma ya da salgın durumu
- Bir sağlık kuruluşunda ya da bakım evinde çalışma
- Yükseköğrenim kurumlarında eğitim görme

- Temas riskinin yüksek olduğu uluslararası seyahat planlama

3.8.3. Kontrendikasyonları

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

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

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

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

3.8.4. Yan etkileri

Aşı sonrası en sık ortaya çıkan yan etkiler enjeksiyon yerinde ağrı, eritem ve şişliktir. KKK aşısı yapıldıktan sonra ateş, geçici döküntü, geçici lenfadenopati, kabakulak aşısına bağlı parotit, allerjik reaksiyonlar, trombositopeni, kızamıkçık aşısına bağlı daha çok kadınlarda artralji ve geçici artrit gibi yan etkiler görülebilir. Ateş, yan etkiler içerisinde en sık görüleni olup diğerleri nadirdir. Aşıya bağlı febril konvülzyon riski 1/3000'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, diabetes mellitus gibi yan etkilerin ise aşıyla ilişkisi olduğu kanıtlanamamıştır.

3.8.5. Temas sonrası profilaksi

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

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

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

3.9. Meningokok Aşısı

3.9.1. İçeriği

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

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

3.9.1.2. Konjuge aşılar: Meningokokal A, C, Y ve W-135 polisakkaritlerinin difteri toksoidine (CRM 197) kovalent bağlarla bağlanması ile elde edilmiş 2005 yılından beri kullanımda olan aşılardır. MenACWY-D için dokuz aylıktan itibaren 23. aya kadar üç ay arayla iki doz yapılması, erişkinde ise tek doz uygulanması önerilmektedir.

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

3.9.2. Endikasyonları ve uygulama şekli

Meningokok aşısının önerildiği durum ve kişiler şunlardır:

- Anatomik veya fonksiyonel aspleni
- Geç kompleman (C5-9) komponent yetmezlikleri
- Bakımevlerinde yaşayan kişiler
- Yurtta kalan öğrenciler
- Rutin olarak *N.meningitis* suşları ile karşılaşan laboratuvar çalışanları
- Askeri personel
- Meningokokal hastalığın hiperendemik veya epidemik olduğu ülkelerde yaşayan veya o bölgeye (Örn. kuru sezonda -Aralık ile Haziran ayları arasında- “Menenjit kuşağı” olarak adlandırılan sahra altı Afrika gibi) seyahat edecek kişilere (öz. bölgesel popülasyonla temasları uzun sürecekse) aşı önerilir.

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

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

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

Meningokok aşısı tek doz yapılabilir. Koruyuculuğun 10 yıldan uzun sürmesi beklenmekle birlikte riskli durum devam ediyorsa rapel doz yapılabilir.

3.9.3. Kontrendikasyonları

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

3.9.4. Yan etkileri

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

3.10. Human Papilloma Virüs (HPV) Aşısı

3.10.1. Giriş

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

3.10.2. İçeriği

HPV aşısı rekombinasyon tekniği ile elde edilmiş virüs benzeri parçalar içerirler. Piyasaya 3 tip HPV aşısı sürülmüştür. Bivalent aşı HPV 16 ve 18'e, kuadrivalent aşı HPV 6,11,16 ve 18'e karşı karşı koruyucudur. Şubat 2015'de FDA 9 valanlı (6,11,16,18,31,33,45,52,58) aşıya onay vermiştir.

3.10.3. Endikasyonları ve uygulama şekli

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

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

süresi tam olarak bilinmemekle birlikte, en az 5 yıl koruyucu olduğu bildirilmektedir.

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

3.10.4. Kontrendikasyonları

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

Gebelikte güvenilir olduğunu gösteren veriler varsa da yeterli sayıda veri oluşmadığı için gebelikte aşılama önerilmemektedir. Aşıya başlandıktan sonra gebelik anlaşırsa, 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.

3.11. *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) Aşısı

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

3.11.1. Endikasyonları

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

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

Splenektomiden 14 gün veya daha öncesinde tek doz yapılması önerilmektedir. Hematopoietik kök hücre alıcılarına transplantasyondan 6-12 ay sonra en az 4 hafta aryla 3 doz aşı uygulanmalıdır.

3.11.2. Kontrendikasyonları

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

3.11.3. Yan etkiler

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

3.12. Kuduz Aşısı

3.12.1. Giriş

Kuduz için mevcut bir tedavi yaklaşımı olmadığından, korunma ve temas sonrası profilaksinin önemi büyüktür. Bu yüzden, bulaş açısından riskli teması da iyi ayırt etmek gerekir.

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 3, maksimum 8 gün içinde öldüğü belirlenmiştir. Dolayısıyla bilinen ve halen sağ olan bir kedi ya da köpek tarafından 10 günden daha önce ısırılmış bireylerde profilaksi gerekmez. Sağlam derinin yalanması, hayvana dokunma, besleme, daha sonra kuduz olduğu anlaşılan bir hayvanı beslemiş olmak ya da kan, süt, idrar ve feçesiyle 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.

3.12.2. İçeriği

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

3.12.3. Endikasyonları ve uygulama şekli

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

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

Temas öncesi profilakside, 0. gün ilk aşı dozunun uygulandığı gün olmak üzere, 0, 7 ve 21 ya da 28. günlerde birer doz olmak üzere toplam 3 doz aşı uygulanır.

Temas öncesi profilaksiyi tamamlayan bireylere periyodik olarak rapel doz aşı yapılmasına gerek yoktur. Ancak mesleki olarak temas riski yüksek olan kişilerde rapel doz önerilir. Kuduz araştırma laboratuvarı çalışanları ya da kuduz aşısı üretiminde çalışanlar gibi yüksek risk grubunda olan kişilerde her 6 ayda bir, diğer risk gruplarında ise 2 yılda bir antikor düzeyi ölçülmeli ve rapel doz ihtiyacına buna göre karar verilmelidir. Antikor düzeyinin ölçülemediği durumlarda 2 yılda bir doz rapel yapılabilir.

3.12.3.2. Temas sonrası profilaksi: DSÖ kuduz profilaksisinde hızlı ve etkin bir yara temizliğini takiben kuduz immünglobulin ile pasif immünizasyon ve hücre kültürü aşıları ile aşılamayı önermektedir. Temas sonrası aşılamaya olabildiğince erken başlanmalıdır. Ancak kuduzda

inkübasyon süresi çok değişken olabildiğinden, riskli temas sonrası geçen süreye bakılmaksızın uygun profilaksinin başlanması gerekir.

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

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

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

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

Kategori 4: Kuduzla yakalanma olasılığı olan 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 3 farklı takvim izlenebilir.

5 dozluk aşı takvimi (Essen rejimi): 0, 3, 7, 14 ve 28. günlerde birer doz olmak üzere toplam 5 doz aşı uygulanır.

4 dozluk aşı takvimi: 0, 3, 7 ve 14. günlerde birer doz olmak üzere toplam 4 doz aşı uygulanır. Bu kısaltılmış Essen rejimi, sağlıklı, immün yetmezliği olmayan, kategori 3 yaralanmalarda aşuya ek olarak immünglobulin de uygulanmış kişilerde kullanılabilecek bir alternatiftir.

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

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

Sağlıklı bireylerde önerilen aşı takvimi tablo 5’de gösterilmektedir.

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

Aşılama takvimi sürdürülmekte iken yeniden riskli temas olan bireylerde aşılama şeması aynı şekilde sürdürülür. Bir ya da birkaç doz aşı yapıldıktan sonra aşıya ara vererek tekrar başvurarlarda, aşılama kalındığı yerden devam edilir ve kalan dozlar arasındaki sürelerle uyulur. Örneğin; 7. günde iki doz için 10. gün başvuran hastaya, 7. gün dozu o gün; ardından 14 ve 28. gün dozları ise 17 ve 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 olması durumunda, 0 ve 3. günlerde iki doz aşı yapılır. Kuduz immünglobulin endikasyonu yoktur. Bu rejim, daha önce aşılanmış ve nötralizan antikor düzeyi ELISA ile 0,5 IU/ml’nin üzerinde belirlenmiş bireyler için de geçerlidir.

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

3.12.3.4. İmmün sistemi baskılanmış bireylerde temas sonrası profilaksi: İmmün sistemi baskılayan ilaç kullanan ya da splenektomili hastalar gibi immün sistemi baskılanmış bireylerde ve uygun immün yanıt gelişimini etkileyen sıtma tedavisi alan hastalarda kategori 2, 3 ve 4

yaralanmalarda, 0, 3, 7, 14 ve 28. günlerde olmak üzere toplam 5 doz aşı ve immünglobulin uygulanmalıdır.

Olanaklı olduğu durumlarda aşılama 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 durumunda başka bir hücre kültürü aşısı ile aşılamaya devam edilmesi önerilir.

3.12.5. Temas sonrası profilakside yara bakımı ve antibiyotik kullanımı

Temas sonrası ilk yapılması gereken, virüs geçişini azaltmada en etkili yöntem olarak kabul edilen yara bakımudur. Tüm yaralanmalarda yara yeri, en kısa sürede, bol akarsu, tercihen basınçlı su ve sabunla iyice yıkanmalıdır. Virüs uzun süre ısırık 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 bir saat sonra, mümkün olan en az sayıda dikiş atılabilir.

Yüz ve el ısırıkları, kemik ve eklem penetrasyonu olasılığı olan ısırıklar, protez ekleme yakın yaralar, genital bölge yaralanmaları ile immünyetmezliği 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 üç gün sürdürülmesi önerilir. Ek olarak 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

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

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

Tablo 5. Sağlıklı bireylerde kuduz aşısı 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. 0,3,7,14,28. günlerde 5 doz aşı ya da 0,7,21.günlerde 2.1.1 şeması uygulanabilir.
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 . 0,3,7,14.günlerde 4 doz aşı uygulanır. İmmünglobülin ⁴
		Hayvan gözlenemiyor	Aşılamaya hemen başlanır. 0,3,7,14.günlerde 4 doz aşı ve ilk doz aşı ile birlikte immünglobulin uygulanır ⁵ .
4			Aşılamaya hemen başlanır. 0,3,7,14.günlerde 4 doz aşı ve ilk doz aşı ile birlikte immünglobulin uygulanır ⁵ .

1. Hayvanın hastalık belirtisi göstermesi, kaçması, kaybolması, herhangi bir nedenle ölümü halinde 5 doz aşı ya da 2.1.1 rejimi ile temas sonrası aşı profilaksisi başlanır.

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

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

4. Hayvanın hastalık belirtisi göstermesi, kaçması, kaybolması, herhangi bir nedenle ölümü halinde ilk doz aşıdan sonra 7 gün içinde immünglobulin uygulanır. 7 günlük süre aşılmışsa, aşı 5 doz olarak uygulanır.

5. İmmünglobülinin hemen bulunamadığı durumlarda ilk doz aşıdan sonra 7 gün içinde yapılmalıdır.

4. ÖZEL ERİŞKİN GRUPLARINDA AŞILAMA

4.1. Hematolojik Hastalıklarda ve İmmün Sistemi Baskılanmış Hastalarda Aşılama

4.1.1. Giriş

Hematolojik maligniteye sahip hastalarda, ciddi morbidite ve mortalite nedeni olabilecek enfeksiyon riski mevcuttur. Bu risk immün sistem baskılanmasının derinliği, altta yatan hastalık ve evresi, yaş, özgül tedavinin tipi, zamanlaması, beslenme durumu ve komorbidite varlığına göre değişir.

Lenfoproliferatif hastalıkların doğasında immün yetmezlik bulunmakla birlikte, bu grup hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar da (fludarabin, pentostatin, kladribin, rituksimab, alemtuzumab gibi) immün yetmezlik yapar veya immün yetmezliğe katkıda bulunabilir. Kök hücre nakli (KHN)'ni takiben ortaya çıkan GVHH'de ve kortikosteroid tedavisi gören hastalarda hücrel immün yetmezlik oluşmaktadır. Multipl miyelomada mevcut humoral ve hücrel yetmezlik enfeksiyona yatkınlığın oluşmasına zemin hazırladığı gibi, tedavilere veya hastalığa bağlı gelişen nötropeni ve organ komplikasyonları da (örn. renal yetmezlik) enfeksiyonların gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Tedavide sıkça kullanılmaya başlanan bortezomib zona gelişimine sebep olmaktadır. Talidomid, lenalidomid, pomalidomid'in enfeksiyona etkisi henüz bilinmemektedir.

Akut lösemili ve yüksek doz kemoterapi almış hastalarda bakteri ve mantar enfeksiyonları riski söz konusu iken, kronik lenfoproliferatif hastalıklarda ise stafilokok, streptokok (özellikle pnömokok) gibi bakteriyel enfeksiyonlar yanı sıra viral enfeksiyonlara yatkınlık söz konusu olmaktadır.

Hematolojik maligniteli hastaların enfeksiyonla komplike olmaları morbidite ve mortalite artışına neden olduğu gibi, bu hastaların tedavilerinin aksamasına, hastaneye yatmalarına ve antienfektif tedavi gereksinimine neden olmaktadır. Bütün bu nedenlerle, bu hastalarda aşılama ayrı bir öneme sahip olup ayrıca ele alınmalıdır.

Akut lösemi nedeni ile tedavi edilmiş ve KHN yapılmamış erişkinlerde, hastalığın sık nüksler göstermesi ve yaşam süresinin genellikle kısa olması nedeniyle herhangi bir bağışıklama programı da uygulanmamaktadır. Onkoloji veya hematoloji hastaları ile benzer yaştaki sağlıklı bireylerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, aşıya karşı immün cevabın çoğunlukla düşük olduğu gösterilmiştir. Kanser hastalarında sağlıklı bireylere göre, aşının daha çok yan etki yaptığı konusunda kanıt yoktur. Aşıların allojenik KHN

sonrasında GVHH'ye neden olduğu veya reaktif ettiğine dair veya otoimmün, inflamatuvar hastalıklarda, hastalığı önemli ölçüde tetiklediği veya hastalığı alevlendirdiğine dair kanıt yoktur.

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda aşılama için zamanlama çok önemlidir. Heterojenite olması nedeniyle bir kanser türünden diğerine veri aktarmak kolay değildir ve bu iyi tanımlanmış popülasyonlardaki prospektif çalışmaların önemini göstermektedir. Son Infectious Diseases Society of America (IDSA) rehberleri immünosupresyonun farklı düzeyleri için bir tanım önermiştir:

Yüksek riskli hastalar: Kemoterapi alan hastalar, 14 günden fazla günlük ≥ 20 mg (ya da <10 kg ağırlığa sahip olup >2 mg/kg/gün) dozda prednison (yada eşdeğeri) kullananlar, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a) bloker veya rituksimab gibi bazı biyolojik immün modülatörleri alanlar, veya KHN alıcıları (transplantasyon özellikleri, zamanlama ve GVHH'ye göre immünosupresyonun dereceleri değişir).

Düşük riskli hastalar: Yukarıda tanımlanandan daha düşük dozda sistemik kortikosteroid alan, metotreksat ≤ 0.4 mg/kg/hafta, azatioprin ≤ 3 mg/kg/gün, ya da 6-merkaptopurin ≤ 1.5 mg/kg/gün alan hastalar.

Bununla birlikte, örnek olarak, tirozin kinaz inhibitörü gibi hedefe yönelik tedaviler alan hastalar bu sınıflandırmada gözden kaçmaktadır.

4.1.2. Hematolojik maligniteli hastalarda önerilen aşılar

4.1.2.1. Tetanoz, difteri ve inaktif polio aşıları: Erişkin hastalarda bu aşılara yanıt lösemili çocuklardan ve sağlıklı erişkinlerden farklı olarak zayıftır.

4.1.2.2. Pnömonokok aşıları: Splenektomiden ve tedaviden önce konjuge ya da polisakkarid pnömonokok aşısı ile aşılama yapılabilir.

4.1.2.3. *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) aşıları: Erişkin hematolojik maligniteli hastalarda eğer hematopoietik hücre transplantasyonu yapılmayacaksa büyük risk yoktur ve Hib aşılması önerilmez.

4.1.2.4. İnfluenza aşıları: İndüksiyon kemoterapisi alan akut lösemi hastalarında influenzaya bağlı mortalite ve morbidite riski büyüktür. Bu hastalarda enfeksiyon çoğu kez hastane kaynaklıdır. ABD'de 65 yaş üstünde hematolojik malignite varlığında influenza enfeksiyonu nedeniyle ölüm riski genel popülasyonun iki katıdır. Aynı mevsimde iki aşılama önerilmez. Bütün hematolojik maligniteli hastalarda mevsimsel influenza aşılması endikedir. Aşılama aile bireylerine ve hastane personeline de önerilir.

4.1.2.5. Kızamık, kızamıkçık ve kabakulak aşıları: Erişkinlerde KKK aşılmasına ilişkin yeterli veri yoktur.

4.1.2.6. Varisella aşıları: Primer varisella seronegatif erişkin hematolojik maligniteli hastalarda yüksek mortalite hızına sahiptir. Varisella aşılması erişkin hastalarda kemoterapi tamamlandıktan sonra yapılmalıdır.

4.1.2.7. Hepatit A ve B aşıları: İmmün sistemi baskılanmış olgularda (hematolojik maligniteler dahil) hepatit B aşılmasına yanıt oranı yeterli olmamaktadır. Seroprotektif düzeyler değişkenlik göstermekle birlikte, genellikle düşüktür ve %10-35 oranlarında kalmaktadır. Bahsedilen özellikler nedeniyle tedavi altında olan hematolojik maligniteli olgularda hepatit B aşılması yapılmamaktadır. Aynı özellik hepatit A aşılması için de söz konusudur.

4.1.3. İmmünsüpresif ajan kullanımında aşılama

4.1.3.1. Siklosporin ve takrolimus: Siklosporin ve takrolimus, kalsinörin fosfataz inhibitörleridir. T lenfosit hücresi üzerinden etkilerini göstermekte olup, immün sistem üzerine etkileri ve bağışıklamanın etkinliği ve yeterliliği konusunda yeterince bilgi yoktur.

4.1.3.2. Azatioprin ve mikofenolik asit: Azatioprinin T ve B hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. Mikofenolik asitin ise hayvan deneylerinde T hücre fonksiyonlarını etkilediği görülmüştür. Bu nedenle bahsedilen ajanların kullanımı sırasında bağışıklamanın etkinliği konusunda yeterince bilgi yoktur.

4.1.3.3. Kortikosteroidler: Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etki mekanizması tam olarak açık değildir. Sadece düşük doz glukokortikoid ile immünsüpresyon yapıldığı durumlarda bağışıklama etkinliğinin pek etkilenmediği düşünülmektedir.

4.1.3.4. Sirolimus ve everolimus: mTOR inhibitörleri olan sirolimus ve everolimus, böbrek nakli sonrasında idame olarak kullanılmaktadır. Hayvan çalışmaları mTOR inhibitörlerinin bağışıklamayı ciddi bir şekilde negatif yönde etkilediğini göstermektedir.

4.1.3.5. ATG; rituksimab, alemtuzumab, basiliximab, daklizumab: T veya B hücresi üzerinden etki gösterir. Aşıya cevabı olumsuz yönde etkiler. IDSA, bu hastaların aşılama için rituksimab tedavisinden sonra en az 6 ay beklenmesini önermektedir. Bir doz konjuge pnömokok aşısı (PCV13) ve ardından en az 8 hafta sonra bir doz polisakkarit aşısı (PPV23) verilmesi şeklinde pnömokok aşısı önerilmektedir.

4.1.4. Kan ve kan ürünü alıcılarında aşılama

Kan ve kan ürünü almak zorunda olan olguların transfüzyonla geçiş gösteren enfeksiyonlardan korunabilmeleri için HBV bağışıklanması genellikle önerilen ve uygulanan bir yöntemdir.

4.1.5. Kök hücre nakli alıcılarında aşılama

Allojeneik ve otolog KHN yapılmış olguların büyük bir çoğunluğunun KHN'den sonra poliovirüs, tetanoz, difteri ve kızamık immünitesini kaybettikleri bilinmektedir. KHN'li olgularda *H.influenzae* ve *S. pneumoniae*'ya bağlı enfeksiyon gelişebilir. Bu nedenle, uygun zamanda yeniden aşılama önerilir.

KHN sonrası ilk aylarda immün reaksiyon oldukça düşüktür. Sitotoksik ve fagositik fonksiyonlar 100. günde kazanılırken, T ve B lenfosit özellikli fonksiyonların kazanılabilmesi 1 yıl veya daha fazla süreyi alabilmektedir. Gelişen GVHD immünsüpresif ajanlarla baskı altında tutulmak mecburiyetindedir. Kronik GVHD durumunda olan hastalar, genellikle hücresel aracılıklı immünite, kemotaksis, fagositöz ve immünglobulin üretiminde eksiklikler göstermektedir.

KHN sonrası yeniden bağışıklamada en önemli nokta hastanın immün durumudur. CD4 düzeyinin $<100 \times 10^6/L$ olması durumunda; inaktive, subünit veya rekombinant aşılarla bağışıklama başarısızlıkla sonuçlanabilir.

KHN tipi (periferik veya kemik iliği), graft tipi (otolog veya allojeneik), graft işlenmesi (CD34+ ayrışımı veya T hücre baskılanması), HLA uyum derecesi ve primer hastalık immün sistemin yapılanmasını etkileyen faktörler olarak sayılabilir. Otolog veya allojeneik KHN'li olgular 2 yıl süre ile canlı aşı ile bağışıklamaya uygun değildir. Periferik kan KHN'de immün sistemin yeniden yapılanması kemik iliği KHN'ye nazaran daha hızlıdır. Yeniden bağışıklamanın periferik kan KHN yapılmış olgularda, kemik iliği KHN yapılmış olgulara nazaran daha erken sürede yapılabilmesi olasıdır.

KHN sonrasında bağışıklama şemaları ülke ve merkezlere göre değişkenlik göstermektedir. Tablo 6'da 2012 yılı European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) aşı önerileri dikkate alınarak oluşturduğumuz önerilerimiz yer almaktadır.

On yıl önceki değerlendirmede EBMT, KHN alıcılarında pnömokok için aşılama en az 6. ayda olmak üzere 12. ayın sonunda önermişti. Ancak, 6. aydan başlayan immünizasyon programı riskli tüm hastaları hedef almamaktadır. Bu nedenle 10 ölümden 4'ü 6. aydan önce gözlenmiştir. Diğer yandan, 3. ayda aşı olan hastaların 9. aydakilere göre KHN sonrası 24. ayda

anlamli olarak daha düşük kalici immün yanita sahip olduğu görülmüştür. Bu durum, hali hazırda zaten risk olduğu için nakil sonrası erken aşılama önerisinin hiçe sayıldığı anlamına gelmez, ancak hastaların daha çok rapel dozuna ihtiyacı olduğunu desteklemektedir. KHN sonrası 3 ila 6 ay arasında 3 doz PCV13 uygulanması, 12. ve 24. aylarda da PPSV23 ile rapellerin yapılması önerilmektedir.

KHN sonrasında VZV reaktivasyonu önemli bir problem teşkil etmektedir. KHN sonrasında varisella bağışıklaması ile ilişkili bilgiler henüz yeterli değildir. VZV seronegatif alıcı yakınlarının nakil öncesinde bağışıklanması önerilmektedir.

Hepatit A'nın endemik olduğu bölgelere seyahat durumunda veya o bölgede yaşama durumunda aşı yapılması önerilmektedir. Meningokok için de aynı özellikler söz konusudur.

Skuamöz hücreli karsinom, allojenik KHN sonrasında en sık gelişen ikincil kanserlerden biridir ve genel popülasyonda skuamöz hücreli karsinom ile human papilloma virüsü (HPV) arasında bağlantı kurulmuştur. KHN'den 6-12 ay sonra başlanacak şekilde genel aşılama önerileri kapsamında uygulanmalıdır.

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri nedeniyle ekulizumab tedavisi alan hastalarda *Haemophilus influenzae* tip b (Hib), pnömokok ve meningokok enfeksiyonları riski artmaktadır. Bu sebeple uygulamadan iki hafta önce *Haemophilus influenzae* tip b (Hib), pnömokok ve meningokok aşıları yapılmalıdır.

4.1.6. Aile ve toplum düzeyinde aşılama

Yakın temas içinde olanlarda enfeksiyon riskinin azaltılması, hastaya enfeksiyon bulaştırma riskini azaltacaktır. Bu durumda, birçok ülkede eve dönen bağışıklığı baskılanmış hastaların ev halkı üyelerine ve birimlerdeki personellere yılda bir kez influenza aşısı önerilmektedir. Ev halkının pnömokok için bağışıklanmasına yönelik net bir öneri yoktur. Ev halkına uygulanan bazı canlı aşılar hastalar için bulaşıcı olabilir. Bu risk dikkatli bir şekilde bireysel olarak değerlendirilmelidir

4.1.7. Allojenik kök hücre naklinde donörün aşılama

Donasyon döneminden önceki 4 hafta içinde canlı aşı önerilmez. Kontraendike bir durum yoksa süre sınırlaması olmaksızın inaktive aşılar yapılabilir.

4.1.8. Aşı yanıtının artırılması

Aşı yanıtını artırmak için adjuvanlar, protein taşıyıcılarına polisakkaritlerin konjugasyonu, doz miktarı-sayısının artırılması, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör, ranitidin, lenalidomid uygulaması yapılabilir.

Tablo 6. Allojeneik ve otolog KHN sonrası aşı önerileri^{a,b}

Aşı	Öneri	KHN sonrası aşı zamanı	Doz
Pnömonokok (konjuge)	Evet	3-6 ay	3 ^c
Tetanoz	Evet	6-12 ay	3
Difteri	Evet	6-12 ay	3
Boğmaca (aselüler)	Evet	6-12 ay	3
Hib (konjuge)	Evet	6-12 ay	3
Meningokok (konjuge)	Ulusal öneri	6-12 ay	1
Polio (inaktive)	Evet	6-12 ay	3
Hepatit B (rekombinant)	Ulusal	6-12 ay	3
Influenza (inaktive)	Yıllık	4-6 ay	1-2
Kızamık	Evet	24 ay	1-2
Kabakulak	Evet	24 ay	1-2
Kızamıkçık	Evet	24 ay	1-2

^aEBMT önerileri dikkate alınmıştır.

^bBCG, oral polio, intranasal influenza, kolera, tifo(oral), rota virüs aşısı önerilmez.

^c12 ve 24. ayda 2 doz polisakkarit aşı ile rapel

4.2. Splenektomi Planlanan, Yapılan veya Asplenik Olgularda Aşılama

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

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

Splenektomi sonrasında gelişen enfeksiyonların başlıcalarını *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae* enfeksiyonlarının oluşturduğu bilinmektedir. Bu nedenle, terapötik splenektomi yapılacak olgulara kural

olarak splenektomiden en az 2 hafta önce pnömokok, meningokok ve Hib bağışıklanması önerilmekte ve uygulanmaktadır. Acil splenektomilerde ise aşılama 14. gün ve sonrasında yapılabilir. Keza aynı olgulara her 5 yılda bir reimmünizasyon önerilmektedir. Splenektomi sonrasında yapılan bağışıklamanın ise etkinlik ve koruyuculuğu azdır.

4.3. Solid Organ Nakli Alıcılarında Aşılama

İmmünsupresif ajan kullanan solid organ transplant alıcılarının immün sistemlerinin, normal insanda olduğu gibi bağışıklanmaya cevap veremedikleri kabul edilmektedir. Bu hastalarda kullanılan immünsupresif rejimler genellikle glukokortikoid ile birlikte kalsinörin inhibitörlerini veya mTOR inhibitörlerini ihtiva ederler. Kortikosteroidler, IL-1, IL-2, IL-6, TNF, γ -IFN gibi sitokinleri inhibe ederler ve antijene bağımlı T hücre proliferasyonunu bloke ederler. Ancak, sadece kortikosteroid kullanılması durumunda bağışıklamanın negatif yönde etkilenmediği görülmektedir. Diğer immünsupresif ajanlar ise, T veya B veya hem T hem de B hücre fonksiyonlarını etkilemektedirler. Kombinasyonların kullanılması durumunda immün sistem cevabının yetersiz olduğu kabul edilmektedir.

Solid organ nakil alıcılarının bağışıklamadan fayda gördüğü ve bağışıklamanın muhakkak yapılması gerektiği kabul edilmektedir. Ancak bağışıklama zamanı önem göstermektedir. Genel kural olarak primer bağışıklamanın transplant öncesinde yapılması gerektiği ve transplant sonrası ilk 6 ayda bağışıklanmaya immün cevabın yetersiz olduğu kabul edilmektedir. Bağışıklama şemaları ülke ve merkezlere göre değişkenlik gösterebilmektedir. Örnek bir bağışıklama şeması tablo 7'de görülmektedir.

Tablo 7. Solid organ nakli alıcılarında aşılama önerileri

Aşılar	Geçerli Öneriler
Pnömokok	Nakil öncesi ve sonrasında
İnfluenza	Hasta ve yakınlarının nakil öncesi ve sonrasında
Tetanoz	Nakil öncesi ve sonrasında
Difteri	Nakil öncesi ve sonrasında
Hepatit A	Endemik bölgelerde nakil öncesi ve sonrasında
Hepatit B	Nakil öncesi ve sonrasında
Rubella	Tartışmalı
Varisella	Tartışmalı
Oral polio	Kontrendike
Sarı Humma	Kontrendike

4.4. Romatolojik Hastalıklarda Aşılama

4.4.1. Giriş

Romatolojik hastalığı olan erişkinler aşılama endikasyonu olan erişkinlerin arasında özellikle bir yer tutarlar. Romatolojik hastalığın kendisi, eşlik eden başka kronik hastalıklar, immüsupresif ve immünmodulator ilaç kullanımı nedeniyle enfeksiyonlar artmış morbidite ve mortaliteye sahiptir. Bunun nedenleri arasında romatolojik hastalık ya da komplikasyonlarının immün sistem üzerindeki etkileri (dalak enfarktları, deri ülserleri gibi), immüsupresif/immünmodulator ilaçların kullanılması, sık hastaneye yatış ve cerrahi girişimler sayılabilir. Romatolojik hastalık sadece enfeksiyon riskini değil, enfeksiyonun daha ağır izleme riskini de artırır. Örneğin, 46000 romatoid artrit hastasının aynı sayıda kontrol ile eşlendiği çalışmada influenza komplikasyonlarının romatoid artriti olan hastalarda olmayanlara göre 2.75 kat arttığı ve bu riskin kullanılan ilaçtan bağımsız olduğu rapor edilmiştir. İnfluenza aşısının ise hastalık ağırlığı ya da tedaviden bağımsız olarak atak hızını azalttığı gösterilmiştir. Öte yandan enfeksiyonun kendisi ve enfeksiyon dönemlerinde immüsupresif tedavinin kesilmek zorunda kalması da otoimmün hastalığın alevlenmesine yol açabilir. Romatolojik hastalıklarda sık karşılaşılan ve komplikasyonlarla seyreden enfeksiyonların birçoğu, aşı ile önlenabilen 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 (Tablo 8).

Romatolojik hastalığı olan erişkinlere uygulanan aşılarla, aşı etkinliğini etkileyen bir takım faktörler mevcuttur: Aşının tipi, immüsupresif/immünmodulator tedavi, hastalık aktivitesi ve diğer sağlıklı bireyler için de geçerli olan yaş, kronik hastalıklar gibi faktörler.

Günümüzde giderek daha sık kullanılmaya başlanan biyolojik ajanlar (tümör nekroz faktörü -TNF- inhibitörleri, rituksimab, abatacept, ustekinumab, anakinra ve tokilizumab gibi) için genellenebilir öneriler mevcut değildir. Biyolojik ajanlarla ilişkili olarak şu anda kesin olarak söylenecek tek bilgi, bu ilaçların kullanımı sırasında canlı aşıların kontrendike olduğudur.

Aşıların, var olan otoimmün hastalıkta alevlenmelere yol açıp açmadığıyla ilgili olarak birçok kesitsel ve prospektif kohort mevcuttur ve bu çalışmalarda aşıların güvenliği ortaya konmuştur. Çoğu zaman enfeksiyonun oluşturduğu alevlenme riski, aşının oluşturduğu riskten fazladır. Örneğin, 2009/10 H1N1 pandemisinde juvenil idiopatik artrit nedeniyle izlemde olan 90 hastaya

AS03-H1N1 aşısı uygulanmıştır. Hastaların %59'u metotreksat, %24'ü etanersept alırken aşı sonrasında 4 hafta boyunca hastalık aktivitesinde değişiklik olmamış, %4.8/ay olan alevlenme hızı aşılama sonrası %4.4 olarak bulunmuştur. Benzer sonuçlar multiple sklerozlu hasta grubunda da izlenmiştir. Önceki 2 ay içerisinde aşılama oranı relapslar için %2.3 olarak, durağan dönemler için %2.8-4.0 arasında bulunmuştur. Enfeksiyonun relapsa yol açma riski, aşının riskinden çok daha fazladır.

Tablo 8. Romatolojik hastalığı olan erişkinlerde aşılama şeması

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

¹Polisakkarit ve konjuge pnömonokok aşılara özgü zamanlama şemasına uyulmalıdır.

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

³Risk faktörü olan ve kontrendikasyonu olmayan bireyler için.

⁴Tetanoz aşısı için primer immünizasyonu tamamlamış kişilerdeki şema (Adölesan yaştan itibaren 10 yılda bir yapılan Td dozlarından birinin tetanoz-difteri-aselüler boğmaca olması önerilmektedir)

⁵Mümkünse cinsel aktivite başlamadan önce tamamlanmalıdır.

4.4.2. İnaktive aşılara ilişkin öneriler

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

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

4.4.3. Canlı aşılara ilişkin öneriler

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

Kortikosteroidlerin canlı aşılarda için kontrendikasyon oluşturacak dozu tanımlanmıştır: 2 haftadan uzun süreli ≥ 20 mg/gün prednizon veya eşdeğeri (İngiltere dahil bazı ülkelerde daha güvenli bir strateji ile 2 haftadan uzun süreli ≥ 10 mg/gün prednizon veya eşdeğeri kontrendikasyon oluşturacak doz olarak kabul edilmektedir).

Bunun yanında romatolojik hastalardaki artmış zona riski için özellikle Herpes zoster aşısının düşük doz immünsupresif tedavi altında uygulanabileceğini savunan uzman görüşü de mevcuttur. Düşük dozda kullanılan birden çok immünsupresif ilacın birlikte etkisinin, canlı aşılarda

kontrendikasyon oluşturabileceği unutulmamalıdır. Düşük doz immünsupresif tedavi aşağıdaki şekilde tanımlanabilir:

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

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

- Biyolojik ajanlar ve hastalık modifiye edici ilaçlar için 5 yılınma ömrü (3-12 ay) kadar beklenmesi önerilir.
- Yüksek doz kortikosteroid tedavisi (2 haftadan uzun süreli ≥ 20 mg/gün prednizon veya eşdeğeri) için en az 4 hafta beklenmelidir.
- TNF inhibitörlerinden etanersept için en az 4 hafta, diğerleri (infliksimab, adalimumab) için 3 ay beklenmelidir.
- Metotreksat:
 - Düşük doz (<0.4 mg/kg/hafta ve <20 mg/hafta) için herpes zoster ve varisella zoster aşısı için beklemeye gerek yoktur.
 - Yüksek doz (>0.4 mg/kg/hafta ve >20 mg/hafta) için 4-12 hafta beklenmelidir.
- Rituksimab için en az 6-12 ay, mümkünse B hücre sayısı normale dönünceye kadar beklenmelidir.
- Leflunomid için 2 yıl beklenmelidir.

Canlı aşılar yapıldıktan sonra immünsupresif tedaviye tekrar başlanması için de en az 4 hafta beklenmesi önerilir. Canlı aşılar, immünglobulin ürünleri ile aynı zamanda, immünglobulinden hemen önce veya sonra verildiği zaman aşıya karşı yanıt azalabilir. Bu etkileşmenin süresi verilen immünglobulin dozuna bağlıdır. Kızamık-kabakulak-kızamıkçık ve varisella zoster aşıları, immünglobulinden ya 2 hafta önce yapılmalıdır ya da verilen immünglobulin dozuna göre 3-11 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 3-11 ay sonra tekrar aşı yapılmalıdır.

4.4.4. Romatolojik hastalıklarda aşılar a özgü öneriler

4.4.4.1. Mevsimsel influenza aşısı: İnaktif 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. Tokilizumab ile romatoid artritli hastalarda yapılan çalışmalarda aşı yanıtında bozulma izlenmemiştir.

4.4.4.2. Pnömokok aşısı: 65 yaş üstü tüm erişkinlere ve rehberin ilgili bölümünde belirtilen endikasyonları olan hastalara önerilir.

Rehberin yayınlandığı zaman itibariyle ülkemizde risk faktörleri olan hastalarda polisakkarit aşı (PPSV23) ödeme kapsamındadır, konjuge aşı (PCV13) doktorun yazılı onayı ve isteği halinde yapılabilmektedir. PCV13 ile immün yanıt daha üstün olduğu için PCV13 ön plana çıkmaktadır.

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

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

Tokilizumab alan romatoid artritli hastalarda, ustekinumab alan psoriatik artritli hastalarda PPSV23 ile yapılan çalışmalarda aşı yanıtında bozulma izlenmemiştir.

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

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

4.4.4.5. Hepatit A aşısı: Erişkin aşı şeması geçerlidir.

Romatoloji hastalarında hepatit A ilişkili makrofaj aktivasyon sendromu ve kronik nonsteroid antiinflamatuvar kullananlarda fulminant hepatit riski artmaktadır. Bu yüzden korunma ve aşılama önemlidir.

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

4.4.4.6. Suçiçeği ve herpes zoster aşısı: İmmünsupresif /immünmodulator tedavi alan hastalarda kontrendikedir. Ancak, bu hastalardaki zona zoster riskinin yüksekliğini göz önüne alarak, seçilmiş, düşük doz immünsupresyon alan hastalarda herpes zoster aşısının yapılabileceği son yıllarda belirtilmektedir. Ancak bunun sadece uzman görüşü olduğu, güçlü bilimsel verilere dayanmadığı ve her hastanın kendi şartlarında değerlendirilmesi gerektiği bilinmelidir.

Düşük doz immünsupresyon alan hastalarda herpes zoster aşılması için bir uzman görüşü alınabilir.

Biyolojik ajan, siklosporin A, siklofosfamid, yüksek doz sistemik steroid (2 haftadan uzun süre ≥ 20 mg/gün prednizon veya eşdeğeri), yüksek doz metotreksat, yüksek doz azotiyopirin, yüksek doz merkaptopürin, leflunomid, mikofenolat mofetil kullananlarda kontrendikedir.

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

4.4.4.8. Human papillomavirüs (HPV) aşısı: Erişkin aşı şeması geçerlidir.

Özellikle sistemik lupus eritematozuslu hastalarda HPV ilişkili serviks kanseri riski belirgin olarak artmıştır. Bu yüzden, aşılama önemli olabilir.

Kuadrivalan aşı ile venöz tromboemboli riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

4.4.4.9. Meningokok aşısı: Erişkin aşı şeması geçerlidir.

Metotreksat, azotioprin (etkilemez veya azaltır), TNF inhibitörleri (etkilemez veya azaltır), abatacept, rituksimab ve tofasitinib ile aşının etkinliği azalmaktadır. Bu nedenle mümkün olduğunca henüz bu tedaviler başlanmadan önce aşılama yapılmalıdır.

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

4.5. HIV ile Enfekte Hastalarda Aşılama

4.5.1. Giriş

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

Hastalığın ilerlemiş immüsupresyon (erişkinler için CD4 sayısı $<200/\text{mm}^3$ veya 5 yaşın altındaki çocuklar için $<15\%$) evresinde aşılardan immünojenitesi ve etkinliği düşüktür ve antikor cevapları daha kısa sürer. Üstelik, bu evrede canlı aşılar kontraendikedir. İnaktive aşılar ise güvenlidir ve uygulanması geciktirilmemelidir ancak ilk aşıya suboptimal antikor cevabı alınırsa, 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 aşılar da güvenle uygulanabilir. İmmün rekonstrüksiyon sağlandıktan sonra aşılama durumunun bir kez daha gözden geçirilmesi, gerekirse belli aşılardan tekrarı sağlanmalıdır.

HIV ile enfekte hastaya uygulanan aşılardan hücresel immüniteyi aktive etme riski, aşılamadan 1-3 hafta sonra HIV replikasyonunu artırma ve enfeksiyonu tetikleme potansiyeli konusunda endişeler ortaya çıkmıştır. Ancak, bu geçici durum klinik ve immünolojik olarak anlamlı değildir ve aşılamadan sonra viral yük kontrolüne gerek yoktur.

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

4.5.2. HIV ile enfekte tüm erişkin hastalara uygulanması önerilen aşılar

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

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

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

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

4.5.2.4. Hepatit B aşısı: HBV'ye karşı serolojik olarak bağışıklık kanıtı olmayan hastalara önerilir. Hepatit B aşısı güvenli fakat HIV-negatif bireylere kıyasla immünojenitesi düşüktür. HIV ile enfekte hastaların sadece %18-72'sinde koruyucu antikor titresi elde edilir. Bu oran, ART alan hastalarda %60-70'e kıyasla ART almayanlarda sadece %30-50'dir. Standart primer aşılama serisinin 3.dozu tamamlandıktan 1-2 ay sonra anti-HBs bakılmalıdır. Eğer negatifse (anti-HBs 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 hastalarda koruyucu antikor cevabı elde etmekte başarılı olmaktadır. Hepatit A ile kombine hepatit B aşısı da daha immünojeniktir.

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

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

4.5.2.5. Hepatit A aşısı: Seronegatif olmaları durumunda önerilir. CD4 sayısı düşmeden erken dönemde yapılır. ART alan hastalarda 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 hastaların %85'inde seropozitiflik devam ederken, yaklaşık %10 hasta aşılamadan 2 yıl sonra seronegatif olmaktadır. Bunlara uygulanacak 3.doz aşı güvenlidir ve yüksek antikor titreleri oluşturur.

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

4.5.3. Spesifik bir endikasyon olması durumunda önerilen aşılar

4.5.3.1. Meningokok aşısı: HIV enfeksiyonu tekbaşına meningokok aşısı için bir endikasyon değildir. Rehberin ilgili bölümünde belirtilen endikasyonlar varsa aşılamaya önerilir. Polisakkarit aşı yerine konjuge aşı tercih edilmelidir. Ellibeş yaşın altındaki erişkinlere en az 8 hafta ara ile 2 doz aşı primer seriyi oluşturur. Beş yıl sonra bir rapel doz yapılır.

4.5.3.2. *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) aşısı: Rehberin ilgili bölümünde belirtilen endikasyonlardan biri yoksa (ör. aspleni gibi) önerilmez. Yetişkinlerde Hib enfeksiyonu sıklığı düşük olmasına rağmen HIV enfeksiyonunun ilerleyen dönemlerinde Hib enfeksiyonu artış gösterir. Ancak bu enfeksiyonların çoğu aşının koruyucu olmadığı tiplendirilemeyen suşlarla meydana geldiği için sadece HIV enfeksiyonunun varlığı Hib aşısı için endikasyon oluşturmaz.

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

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

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

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

4.5.4. Pasif bağışıklama

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

4.6. Gebelikte Aşılama

Bilindiği gibi, aşılar kişilerin immün sistemini kuvvetlendirirler. Böylece vücutları ciddi enfeksiyonlara karşı savaşabilir. Aşılar; aynı zamanda bulaşıcı olan hastalıkların yayılmasını önleyerek de toplumun korunmasını sağlar.

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

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

Gebelik dönemi için aşılama önerileri Tablo 9'da verilmektedir.

Tablo 9. Gebelikte aşılama önerileri

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

*CDC önerisi

Çocukluk çağında Td aşılması yapılmamış ya da eksik aşılanmış veya son 10 yıl içerisinde rapel doz aşı yaptırmamış gebelere Td aşısı önerilir. Hiç aşılanmamış gebelerin 4 hafta arayla en az iki doz Td aşısı almaları sağlanmalıdır. İkinci doz, doğumdan en az iki hafta önce tamamlanmalıdır. Td2'den en az 6 ay sonra üçüncü doz aşı yapılarak primer seri

tamamlanmalıdır. Aşı kayıtlarından primer serisi tamamlandığı anlaşılan bir kadına, gebe kaldığında Sağlık Bakanlığı “Maternal ve Neonatal Tetanoz (MNT) Eliminasyon Programı”na uygun olarak 1 doz Td, sonraki gebeliğinde de 1 doz Td yapılarak 5 doz Td şeması tamamlanır. Bu program sonucunda 2008 yılında ülkemizde yenidoğan tetanozu toplam 7 vaka olarak bildirilmiştir. Bu sayının her 1000 canlı doğumda 1’in altında olması gerekmektedir. Yapılan bu çalışmalar sonucunda yenidoğan tetanozu 2009 yılında elimine edilmiş ve DSÖ Şubat 2009’da bunu deklare etmiş, belgelemiştir.

4.7. Yaşlılık Döneminde Aşılama

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

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

Pnömokokkal hastalık insidansı ve mortalitesi 50 yaş, belirgin olarak da 65 yaş üzerinde artış gösterir. Bu nedenle 65 yaş üzeri bireylere pnömokok aşısı yapılması önerilmektedir. Mümkünse, önce konjuge aşı (PCV13) ve daha sonra polisakkarid aşının (PPSV23) ardışık olarak uygulanması önerilmektedir. 65 yaşından sonra tek doz PCV13 ve tek doz PPSV23 uygulanması yeterlidir, rapel dozlara gerek yoktur. Uygulama önerileri Tablo 10’da gösterilmektedir.

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

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

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

Tablo 10. Yaşlılık döneminde pnömokok aşısı uygulamaları.

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

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

4.8. Sağlık Çalışanlarında Aşılama

4.8.1. Giriş

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

4.8.2. Tüm sağlık çalışanları için önerilen aşılar

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

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

Primer üç doz aşılama sonrası yeterli koruyucu düzeyde (≥ 10 mIU/ml) antikoru oluşmayan kişilere ikinci aşı serisi (üç doz) uygulanmalıdır. İkinci aşı serisi sonunda anti-HBs tekrar negatif bulunursa bu kişiler hepatit B

enfeksiyonuna duyarlı kabul edilmeli, bu konuda bilgilendirilmeli ve riskli temas durumunda hepatit B immünglobulini (HBIG) ile profilaksi önerilmelidir.

Yapılan çalışmalarda bir yaştan altıda aşılanalarda ve 18 yaş üstü aşılanalarda (aşılanma yaşı ne kadar yüksekse ve ne kadar uzun zaman geçtiyse) zamanla anti-HBs titresinde azalma olduğu saptanmıştır. Bu kişilerde 1 veya 2 doz hatırlatma dozu koruyucu antikor seviyelerine ulaşmayı sağlamıştır. Ancak bu çalışmalar kısıtlı olduğu için henüz rehberlere girmemiştir. Bağışıklık durumu normal olan bireylerde işe başlarken bakılması dışında anti-HBs bakılması şu an için önerilmemektedir.

Sağlık çalışanlarında Hepatit B koruyuculuğu için antikor kontrolü kontamine kan ve vücut sıvıları ile temas riskine ve toplumdaki hepatit B enfeksiyon sıklığına göre işe başlarken veya temas sonrası bakılması önerilmektedir. Normal bağışıklığı olanlarda rapel dozu önerilmemektedir ancak daha önce aşılanmış olup yeterli antikoru 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 olması ve sonrasında tekrar kontrol anti-HBs ölçülmesi önerilmektedir.

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

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

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

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

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

Sağlık personeli için suçiçeğine karşı bağışıklık kanıtını gösteren durumlar:

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

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

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

4.8.3. Temas sonrası profilaksi

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

4.8.3.2. Hepatit B: Temas sonrası profilaksi önerileri Tablo 11’de görölmektedir.

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

4.8.3.4. Kabakulak: Hastayı solunum yolu izolasyonuna almak ve standart korunma önerilerine uymak gerekir. Tüm temaslılar bağışıklık durumu açısından değerlendirilmelidir. Kabakulağa karşı bağışıklığı olmayan sağlık personeline temas sonrası KKK ilk dozu yapılmalı ve temas sonrası 12.

ve 25. günler arasında bulaş riskine karşı önlemler alınmalıdır. Tek doz aşı yapılmış olanlara bir doz daha yapılması ve bu kişilerin işe devam etmesi önerilir. Temas sonrası profilaksi aşının antikör cevabının geç çıkması sebebiyle önerilmez ancak temas sonrası bağışıklık yanıtı olmayanlara aşı önermek iyi bir fırsat olabilir. Kabakulak semptomları ortaya çıkan sağlık personeli 5 gün boyunca hastalığı bulaştırabileceği için, bu riske karşı önlemler alınmalıdır.

Tablo 11. Hepatit B virüsü teması sonrası profilaksi

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

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

4.8.3.5. Kızamıkçık: Hasta semptomların başlangıcından itibaren 7 gün boyunca, standart koruma önlemleri yanında solunum izolasyonuna alınmalıdır. Kızamıkçığa karşı bağışıklık kanıtı olmayan sağlık personelinde, temas sonrası 7. ve 23. günlerde diğer kişilere bulaş riskine karşı önlemler

alınmalıdır. Aşının ve immünoglobulinin temas sonrası profilakside koruyuculuğu yoktur. Ancak temas sonrası 72 saat içinde intramüsküler immünoglobulinin verilmesinin rubella riskini azalttığı gösterilmiştir.

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

4.8.3.7. Suçiçeği: İki doz aşı yapılmış olan personel temas sonrası 8-21 gün izlenmelidir. Tek doz aşısı olan sağlık personeli temas sonrası 3-5 gün içerisinde aşılanmalı ve 2 doz aşısı olanlar gibi izlenmelidir. Aşı olmayanların veya 5 günden sonra olanların temas sonrası 8. ve 21. günler arasında işten uzaklaştırılması önerilmektedir. Bağışıklığı olmayan sağlık personelinin temas sonrası 8. ve 21. günler arasında bulaş riskine karşı önlemler alınmalı ve aşı yapılması önerilmektedir. Aşı için kontrendikasyonu olanlara varisella-zoster immünoglobulin ile profilaksi önerilmektedir. Eğer kapalı herpes zoster ile temas edilmişse önceden tek doz aşı olanların veya ilk dozu 3-5 gün içerisinde alanların bulaştırma riski yoktur.

4.8.3.8. Hepatit A: Aşılanmamış olanlara temas sonrası 2 hafta içinde en kısa sürede, tek doz, tek antijen Hepatit A aşısı veya intramüsküler immünglobulin (0.02mL/kg) önerilmektedir. Yaş ve sağlık durumuna göre öneriler değişmektedir. 40 yaş altında Hepatit A aşısı tercih edilmektedir. 40 yaş üzerinde ise aşının bu yaştaki aşı etkisi bilinmediği için ve yaşlılarda Hepatit A enfeksiyonunun daha ciddi sonuçları olabileceği için immünglobulin tercih edilmektedir. Eğer immünglobulin bulunmazsa aşı tercih edilebilir. İmmünglobulin, immünsupresif hastalarda, kronik karaciğer hastalarında ve aşıya alerjisi olanlarda kullanılmalıdır.

4.9. Seyahat Aşılması

4.9.1. Giriş

Seyahat öncesi bağışıklamada genel kural, gezi tarihinden en az 10–14 gün önce aşılarda tamamlanmış olmasıdır. Bu süre hem yeterli bağışıklığın ortaya çıkabilmesi hem de gelişebilecek yan etkilerin gözlenebilmesi açısından önemlidir. Seyahat aşılması hakkında gidilecek ülkelere göre detaylı bilgi Hudut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğü'ne bağlı seyahat sağlığı merkezlerinden alınabilir.

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

4.9.2. Hepatit A aşısı

4.9.2.1. Endikasyonları: Hepatit A aşısıyla 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.

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

4.9.3. Hepatit B aşısı

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

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

4.9.4. Çocuk Felci (Polio) aşısı

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

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

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

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

4.9.5. Difteri-tetanoz aşısı

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

4.9.6. Tifo aşısı

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

4.9.6.2. Endikasyonu: *Salmonella typhi*'nin neden olduğu hastalık dışkı-ağız yoluyla bulaşmakta olup kötü hijyenik koşullar ve özellikle temiz olmayan gıda ve içecekler hastalığın bulaşmasındaki ana kaynaklardır. Hindistan,

Mısır, Fas, Batı Afrika ve Peru hastalığın en çok görüldüğü ülkelerdir. Endemik bölgede bir aydan uzun süre kalacak ve dirençli bakteriyle karşılaşma riski olanlarda endikasyon daha fazladır. Meksika, Haiti, Kuzey Afrika ve İran ise orta riskli bölgelerin başlıcalarıdır. Riskli bölgelere gitmeden 10-14 gün önce uygulanmalıdır.

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

4.9.7. İnfluenza ve pnömokok aşıları

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

4.9.8. Japon Ensefaliti aşısı

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

4.9.8.2. Aşı içeriği ve uygulama şekli: Japon ensefaliti için inaktive fare beyninden hazırlanan aşı, günümüzde tüm hücre kültürü aşılarının yerini

almaktadır. Canlı attenüe (SA 14-14-2 suşu) aşısı Asya ülkelerinde kullanılmaktadır. Vero hücrelerinde hazırlanan inaktive bir aşısı ABD, Avustralya ve bazı Avrupa ülkelerinde satışa sunulmaktadır. İnaktive aşısı dört hafta arayla iki doz ve sonrasında yılda bir rapel önerilmektedir. Avustralya ve Tayland'da kullanılmaya başlanan canlı- sarı humma ile kimerik yapıda hazırlanan aşının tek doz uygulaması mevcuttur.

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

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

4.9.9. Kene kaynaklı ensefalit aşısı

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

4.9.9.2. Aşısı 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. Aşısı ve özgül immünglobulin hastalığın görüldüğü ülkelerde ticari olarak bulunmaktadır.

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

4.9.9.4. Uygulama şekli: Batı Avrupa aşısı 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 yinelenmelidir. Bu şemayı uygulayacak zamanı olmayan turistlere 0,14. gün ve 5-7.ay ya da 0,7,21.günler olmak üzere iki farklı hızlandırılmış şema önerilmektedir. Aşıdan iki hafta sonra %95 serokonversiyon sağlanmakta ve koruyuculuk en az bir yıl sürmektedir.

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

4.9.10. Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, Suçiçeği aşıları

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

4.9.11. Kolera aşısı

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

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

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

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

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

4.9.12. Kuduz aşısı

4.9.12.1. Endikasyonları: Avustralya, Yeni Zelanda, İngiltere, İspanya, Portekiz, İskandinavya, Japonya gibi bir kaç 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 gezginlerinde artmaktadır.

4.9.12.2. Uygulama şekli: Bkz. Kuduz aşısı bölümü

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

4.9.13. Meningokok aşısı

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

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

4.9.13.2. Uygulama şekli: Bkz. Meningokok aşısı bölümü

4.9.14. Sarı Humma aşısı

4.9.14.1. Giriş: Özellikle gündüzleri ısırarak Aedes ve Haemagogus cinsi sivrisineklerin tek bir ısırıkları hastalığın bulaşması için yeterlidir. Orman ve

kent sarıhumması olmak üzere iki formu bulunan hastalığın orman formunda sivrisinekler aracılığıyla maymunlardan bulaş olurken kent formunda aynı tür sivrisinekler insandan insana hastalığı taşımaktadır. Bu iki formun kliniği aynıdır. Hastalık %5-20 olguda sarılık ve ateş ile başlar, kısa süreli bir iyilik halinden sonra yakınmalar yineler ve kanama, böbrek yetmezliği, delirium ve koma gelişebilir. Olguların yarıya yakını 7-10 gün içinde kaybedilebilir. Hastalığın özgül tedavisi yoktur.

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

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

4.9.14.4. Uygulama şekli: Tek doz 0,5 mL ciltaltı uygulanmaktadır. Bağışıklık 10 gün sonra başlar ve 30 günde olguların %99'unda koruyucu antikorlar gelişir. Ömür boyu koruyucu olduğu düşünülmesine karşın 10 yılda bir rapel önerilir.

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

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

4.9.15. Tüberküloz aşısı

4.9.15.1. Aşı içeriği: Virulans dışında tüberküloz basilinin tüm özelliklerine sahip olan BCG suşuyla hazırlanan aşılar kuru ve yaş olmak üzere iki tiptir. Kuru aşı daha az sayıda basil içerdiğinden koruma süresi kısadır, ancak kullanım süresi uzun ve saklama koşulları daha kolaydır. Bu nedenle ülkemiz de dahil olmak üzere dünyada daha çok kuru tip aşı kullanılmaktadır.

4.9.15.2. Endikasyonları: Gelişmiş ülkelerde enfeksiyon riski çok düşük olduğundan aşı kitlesel bağışıklama programlarından çıkarılmıştır ve yalnız riskli gruplara uygulanmaktadır. BCG aşısı, çoklu ilaç direncinin ve tüberküloz bulaş olasılığının yüksek olduğu ve tüberküloz kontrol programları uygulansa bile sağlık ilişkili bulaş kontrolünde başarılı olunamayan bölgelerde sağlık personeli için gerekli olabilmektedir. Risk altındaki diğer gruplar ise göçmenler, riskli bölgelere uzun süreli seyahat edenler, aktif tüberkülozluyla yakın temasta olanlar ve tüberkulin cilt testi negatif olanlardır.

4.9.15.3. Uygulama şekli: BCG suşu direk güneş ışığında beş dakika, aydınlık ortamda 15 dakikada ölmektedir. Bu nedenle aşı buzdolabında saklanmalı ve sulandırılmasından sonra dört saat içinde kullanılmalıdır. Aşı omuzdan cilt içine uygulanmalıdır. Aşının koruyuculuğuyla dozu arasındaki ilişki halen tam bilinmediğinden tolere edilebilecek en yüksek doz kullanılmaktadır. Standart cilt içi doz 0.1 ml (2×10^6) dir. Aşılamayı izleyen 1-2 gün içinde papül gelişir ve zamanla ülserleşir. İki üç ay içinde nedbe bırakarak iyileşir.

4.9.15.4. Yan etkileri: En sık yan etki aşının derine yapılması ya da yüksek doz verilmesiyle ortaya çıkan abse ve keloiddir. Ülser, lenfadenit ve osteit görülebilir. Bu komplikasyonlar sıklıkla kendiliğinden iyileşir. İmmün yetmezliklerde yaygın enfeksiyona neden olabilir ve izoniazid ve rifampisin tedavisi gerekebilir.

4.9.15.5. Kontrendikasyonları: İmmün yetmezlik durumlarında ve gebelere yapılmamalıdır. Tüberkülin cilt testini bozabileceği akılda tutulmalıdır.

4.9.16. Hepatit E aşısı

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

Tablo 12. Seyahat aşıları

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

Tablo 13. Erişkinlerde yaş gruplarına göre 2016 aşı önerileri ve dozları (ÖZET TABLO)

Aşı	19-26 yaş	27-36 yaş	37-59 yaş	60-64 yaş	≥65 yaş
Td/Tdap ^{1,2}	Her 10 yılda bir rapel doz ²				
İnfluenza	Her yıl 1 doz				
PCV13 ³	1 doz				1 doz ⁴
PPSV23 ³	2 doz (5 yıl arayla)				1 doz ⁴
Hepatit B ⁵	3 doz (0,1,6.ay)				
Hepatit A ⁵	2 doz (0,6.ay)				
Zoster				1 doz	
Suçiçeği ⁵	2 doz (1 ay arayla)				
KKK ⁶	1 veya 2 doz ⁷				
Meningokok	1 doz				
Hib	3 doz (4 hafta arayla)				
HPV	3 doz (0,1-2,6.ay) ⁸				

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

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

Tablo 13'ün açıklamaları:

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

²Rapellerden birinin Tdap olması önerilir.

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

- Tercihen önce tek bir doz PCV13, en az bir yıl sonra PPSV23 ve 5 yıl sonrasında PPSV23 rapeli. PPSV23'ün üçüncü rapelinin de 65 yaş ve sonrasında yapılması önerilir.
- Riskli grupta yer almayan erişkinlerde her iki pnömokok aşısı (PCV13 ile PPSV23) arasında en az 1 yıl süre olmalıdır. Ancak, risk grubunda olan 19-64 yaş arası erişkinlere ve 65 yaş ve üzeri erişkinlerden immünyetmezlik, aspleni, BOS kaçağı veya koklear implant olanlara ilk önce PCV13 uygulanmışsa en az 8 hafta sonra PPSV23 uygulanabilir. İlk önce PPSV23 uygulanmışsa da en az bir yıl sonra PCV13 uygulanmalıdır.

⁴65 yaş ve üzeri erişkinlere daha önce (65 yaşından önce)

- herhangi bir pnömokok aşısı ile aşılanmamışlarsa, önce PCV13 ve en az bir yıl sonra PPSV23,
- sadece PPSV23 ile aşılanmışlarsa, son dozdan en az 1 yıl sonra PCV13, PCV13'den en az 1 yıl sonra ve PPSV23'den en az 5 yıl sonra olacak şekilde PPSV23,
- sadece PCV13 ile aşılanmışlarsa, en az bir yıl sonrasında PPSV23,
- hem PCV13 hem de PPSV23 uygulanmışsa, PCV13 dozundan en az 1 yıl, PPSV23 dozundan en az 5 yıl sonra olmak üzere tek bir doz PPSV23 uygulanmalıdır.

⁵Serolojik olarak bağışık olduğu gösterilemeyenlere önerilir.

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

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

⁸HPV, kuadrivalan ve dokuz valanlı aşılar 0,2,6.ay; bivalan aşı 0,1,6.ay şeklinde uygulanır.

Tablo 14. Erişkinlerde risk gruplarına göre 2016 aşı önerileri (ÖZET TABLO)

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

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

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

Tablo 14'ün açıklamaları:

¹Allojeneik ve otolog KHN sonrası;

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

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

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

⁴İmmüsupresif/immünmodulator ajanları kullanan hastalarda canlı aşılar (KKK, Suçiçeği, Zona aşısı) kontraendikedir. İnaktive aşılardan daha etkin olabilmesi için tedavi başlanmadan en az 2 hafta önce yapılması önerilir. İlaç kesildikten sonra 2 istisna dışında beklemeye gerek yoktur. Sadece rituksimab kesildikten sonra en az 6 ay, abatasept kesildikten sonra en az 2 hafta beklenmelidir.

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

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

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

5. KAYNAKLAR

1. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV medicine association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 58:e1.
2. Ambrose CS, Levin MJ, Belshe RB. The relative efficacy of trivalent live attenuated and inactivated influenza vaccines in children and adults. *Influenza Other Respir Viruses* 2011;5:67–75.
3. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. Haematopoietic Stem Cell Transplantation. Rovira M, Mensa J, Carreas E. *Infections after HSCT*. 2012 (revised edition), EBMT publication. Page 197-214.
4. Badur S. Aşılanmanın immünolojisi. Aşı kitabı, Badur S, Bakır M (editörler). Ekspress basım evi, İstanbul, 2012, sayfa 101-22.
5. Baxter R, Bakshi N, Fireman B, Lewis E, Ray P, Vellozzi C, et al. Lack of association of Guillain-Barre syndrome with vaccinations. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;57(2):197-204.
6. Bell GC, Foster SL. 2010 pertussis outbreak and updated Tdap recommendations. *Journal of the American Pharmacists Association* 2011;51(1):118 – 120.
7. Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vazquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;51(12):1355-61.
8. Bijl M, Agmon-Levin N, Dayer JM, Israeli E, Gatto M, Shoenfeld Y. Vaccination of patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases requires careful benefit-risk assessment. *Autoimmun Rev*, 2012; 11: 572–6.
9. Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*, 2012; 13: 158.
10. Buzgan T. Türkiye’de dünden bugüne aşılanma politikaları. *J Pediatr Inf* 2011; 5 (Suppl 1): 235-238.
11. Bühler S, Eperon G, Ribi C, Kyburz D, van Gompel F, Visser LG, Siegrist CA, Hatz C. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly*, 2015; 145: w14159.
12. CDC. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Part II: immunization of adults. *MMWR* 2006;55(No. RR-16).
13. CDC. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) report, Emerging Infections Program Network *Streptococcus pneumoniae*, 2010.

<http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu10-orig.pdf>.

14. CDC. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older. *MMWR* 2016;65(4):88-90.
15. CDC. Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. *MMWR* 2001; 50: 1-23.
16. CDC. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2011;60(No.RR-02): 1-64.
17. CDC. Human Rabies Prevention – United States, 2008 Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2008;57;RR-3:1
18. CDC. Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2011; 60: 1-45.
19. CDC. Notice to Readers: FDA Approval for a Combined Hepatitis A and B Vaccine. *MMWR* 2001;50(37);806-7.
20. CDC. Notice to Readers: FDA Approval of Havrix (Hepatitis A vaccine, inactivated) for persons aged 1-18 Years. *MMWR* 2005;54(48);1235-1236.
21. CDC. Seasonal Influenza Vaccine Safety: a Summary for Clinicians (2015). Available from: http://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vaccine_safety.htm. 9 Eylül 2015 tarihinde erişildi.
22. 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.
23. CDC. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged ≥65 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2014;63(37);822-825.
24. CDC. Use of a reduced (4 dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2010;59;RR-2:1.
25. Choi WS, Choi JH, Choi JY, Eom JS, Kim SI, Pai H, Peck KR, Sohn JW, Cheong HJ. Immunogenicity and Safety of a Live Attenuated Zoster Vaccine (ZOSTAVAX™) in Korean Adults. *J Korean Med Sci* 2016 Jan;31(1):13-7.
26. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2013;62(RR-2):1-28.
27. Cook SJ, Flaherty DK. Review of the Persistence of Herpes Zoster Vaccine Efficacy in Clinical Trials. *Clin Ther* 2015;37(11):2388-97
28. 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.

29. Des Roches A, Samaan K, Graham F, et al. Safe vaccination of patients with egg allergy by using live attenuated influenza vaccine. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:138-9.
30. Diphtheria vaccine- WHO position paper. 20 JANUARY 2006, 81th YEAR No. 3, 2006, 81, 21-32. <http://www.who.int/wer>
31. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*, 2002; 46: 2287-93.
32. Durusu Tanrioer M, Soyler C, Ascioğlu S, Cankurtaran M, Unal S. Low seroprevalance of diphtheria, tetanus and pertussis in ambulatory adult patients: the need for lifelong vaccination. *Eur J Intern Med*, 2014;25:528-532.
33. ECDC. Revised estimates of deaths associated with seasonal influenza in the US 2010. Available from: <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvice/layouts/forms/RevisedDispForm.aspx?List=a3216f4c-f040-4f51-9f77-a96046dbfd72&ID=394>. 9 Eylül 2015 tarihinde erişildi.
34. ECDC. Seasonal influenza - basic facts. Available from: http://ecdc.europa.eu/EN/HEALTHTOPICS/SEASONAL_INFLUENZA/basic_facts/pages/basic_facts.aspx. 9 Eylül 2015 tarihinde erişildi.
35. EKMUD Erişkin bağışıklama rehberi 2009.
36. Eskiocak M, Baran Aksakal N, Maral I, Şaşmaz CT. Bulaşıcı Hastalıklar. Başeditörler: Ertem M, Çan G. Türkiye Sağlık Raporu 2014. HASUDER Yayınları, 2014.
37. 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. *MMWR* 2011; 60: 1-24.
38. Gasparini R, Amicizia D, Lai PL, Panatto D. Meningococcal B vaccination strategies and their practical application in Italy. *J Prev Med Hyg* 2015 Aug 31;56(3):E133-9.
39. Global Vaccine Action Plan 2011-2020. World Health Organization 2013.
40. Grohskopf LA, Olsen SJ, Sokolow LZ, Bresee JS, Cox NJ, Broder KR, et al. Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015-16 Influenza Season *MMWR* 2015; 64(30):818-825.
41. Grohskopf LA, Olsen SJ, Sokolow LZ, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) -- United States, 2014-15 influenza season. *MMWR* 2014; 63: 691-7.
42. Hak E, Grobbee DE, Sanders EA, Verheij TJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, Gruber WC, Tansey S, McDonough A, Thoma B, Patterson S, van Alphen AJ, Bonten MJ. Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth J Med* 2008 Oct;66(9):378-83.
43. Hales CM, Harpaz R, Ortega-Sanchez I, Bialek SR; Centers for Disease Control and Prevention Update on recommendations for use of herpes zoster vaccine. *MMWR* 2014;63(33):729-31.

44. *Hayat Tabloları* 2013. Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni. 2014;18522.
45. Hepatitis B vaccines. WHO position paper. 2 october 2009, 84th year No. 40, 2009, 84, 405–420. <http://www.who.int/wer>
46. How health systems can address health inequities linked to migration and ethnicity. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2010.
47. Influenza. Vaccine Use. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) <http://www.who.int/influenza/vaccines/use/en/>
48. International Migration, Health and Human Rights. International Organization for Migration, World Health Organization, United Nations Human Rights. 2013.
49. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Jansen KU, Jayawardene D, Devlin C, Scott DA, Emini EA, Gruber WC, Schmoele-Thoma B. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults. *Vaccine* 2013;31(35):3577-84
50. Karadağ Ö, Kaşifoğlu T, Özer B, Kaymakoglu S, Kuş Y, İnanc M, Keser G, Kiraz S. Viral hepatitis screening guideline before biological drug use in rheumatic patients. *Eur J Rheum*, 2015; DOI: 10.5152/eurjrheum.2015.150072
51. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2015; 64: 944-7.
52. 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.
53. Leuridan E and Van Damme P. Hepatitis B and the need for a booster dose. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 68-75.
54. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 5):93-9.
55. McKay N, Wallis L. Rabies: A review of UK management. *Emerg Med J* 2005;22:316
56. McMahan ZH, Bingham III CO. Effects of biological and non-biological immunomodulatory therapies on the immunogenicity of vaccines in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: 506.
57. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994;331(12):778.
58. Omer SB, Goodman D, Steinhoff MC, Rochat R, Klugman KP, Stoll BJ, et al. Maternal influenza immunization and reduced likelihood of prematurity and small for gestational age births: a retrospective cohort study. *PLoS Medicine*. 2011;8(5):e1000441.
59. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and

- the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. (http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_o.pdf).
60. Paolo Castiglia. Recommendations for Pneumococcal Immunization Outside Routine Childhood Immunization Programs in Western Europe. *Adv Ther* 2014; 31:1011–1044
 61. Papadopoulou D, Tsoulas C, Tragiannidis A, Sipsas NV. Role of vaccinations and prophylaxis in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015; 29: 306-18.
 62. Pertussis vaccines- WHO position paper 2010;85(40):385–400.
 63. Pilkinton MA, Talbot HK. Update on vaccination guidelines for older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(3):584-588.
 64. Poehling KA, Szilagyi PG, Staat MA, Snively BM, Payne DC, Bridges CB, et al. Impact of maternal immunization on influenza hospitalizations in infants. *Am J Obst Gynecol* 2011;204(6 Suppl 1):S141-8.
 65. Preaud ED, L.; Macabeo, B.; Farkas, N.; Sloesen, B; Palache, A.; Shupo, F; Samson, SI. Annual public health and economic benefits of seasonal influenza vaccination: a European estimate. *BMC Public Health* 2014;14:813.
 66. Principles of Epidemiology. Second Edition. U.S. Department of Health and Human Services, American Public Health Association 1015 Fifteenth Stet NW Washington DC 2005.
 67. Pullukcu H, Ulusoy S. Yaşlılarda aşılama. Aşı kitabı, Badur S, Bakır M (editörler). Ekspress basım evi, İstanbul, 2012, sayfa 647-52.
 68. Robin C, Beckerich F, Cordonnier C. Immunization in cancer patients: where we stand. *Pharmacol Res* 2015;92:23-30.
 69. Roh NK, Park YM, Kang H, et al. Awareness, Knowledge, and Vaccine Acceptability of Herpes Zoster in Korea: A Multicenter Survey of 607 Patients. *Ann Dermatol* 2015;27(5):531-8
 70. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014 Feb;58(3):309-18.
 71. Sağlık İstatistik Yılığ 2013. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Ankara 2013.
 72. 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* 2013; 62: 1-19.
 73. Shehata MA, Karim NA. Influenza vaccination in cancer patients undergoing systemic therapy. *Clin Med Insights Oncol* 2014;8:57-64.
 74. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi (Daimi Genelge) 2008/14.
 75. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kuduz Saha Rehberi <http://www.tkhk.gov.tr/Dosyalar/89f1102696e642c79edcccf2a9c3fcf.pdf>
 76. Temel Sağlık Hizmetleri Müdürlüğü Çalışma Yılığ 2001. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara 2002.
 77. The State of The World's Children UNICEF 1986, 2000, 2014.

78. Tosun S. Hepatit A virüs enfeksiyonu. Tabak F, Tosun S, editörler. *Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2013. p.215-46.*
79. Tosun S. Hepatit B aşılması ve ülkemizde hepatit aşılama sonuçları. Tabak F, Tosun S, editörler. *Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2013. p.413-39.*
80. Tsang V. Vaccination recommendations for the hematology and oncology and post-stem cell transplant populations. *J Adv Pract Oncol* 2012 ;3:71-83.
81. Türkiye İstatistik Kurumu. Nüfus Projeksiyonları; 2013-2075. Kaynak: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=15844>, Ulaşım tarihi: 04.05.2015.
82. Türkiye Sağlık İstatistik Yıllığı 1982-1986. Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı, Yayın No 526. Yeni Çağ Basın Yayın Sanayi ve Ticaret LTD ŞTİ, 1986.
83. Vaccine Introduction Guideliness, Addeing a vaccine to a nationalization programme: Decision and implementation. WHO 2005.
84. Vaccines against influenza- WHO position paper 2012 <http://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1> 9 Eylül 2015 tarihinde erişildi.
85. Vaccines for Adults and Selected Children. The Vaccine Handbook, A Practical Guide for Clinicians. Gray S. Marshall. Lippincott Williams&Wilkins, USA, 2004.
86. van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2011;10:341–52.
87. van Assen S, Holvast A, Benne CA, Posthumus MD, van Leeuwen MA, Voskuyl AE, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2010;62:75–81.
88. Vellozzi C, Burwen DR, Dobardzic A, Ball R, Walton K, Haber P. Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. *Vaccine*. 2009;27(15):2114-20.
89. Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA, Reef S, and Phillips L. Measles, mumps, and rubella--vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 1998; 47: 1-57.
90. WHO Expert Consultation on Rabies, WHO Technical Report Series 982, 2013 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85346/1/9789240690943_eng.pdf
91. WHO position paper on hepatitis A vaccines. 2012;87(No. 28-29):261–276.

92. WHO recommendations for routine immunization.
http://www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en/
 93. Yaman G, Mustafa Berktaş M, Güdücüoğlu H. Tartışılan adjuvan skualen. *ANKEM Derg* 2012;26:46-54.
 94. Yezli S, Saeed AA, Assiri AM, Alhakeem RF, Yunus MA, Turkistani AM, Booy R, Alotaibi BM. Prevention of meningococcal disease during the Hajj and Umrah mass gatherings: past and current measures and future prospects. *Int J Infect Dis* 2015 Dec 18.
 95. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008;359(15):1555-64.
-

ISBN: 978-605-84584-6-8