

# Erişkinlere Hangi Aşıları Yapalım?

**Doç. Dr. Dilek Kılıç**  
Kırıkkale Üniversitesi  
Tıp Fakültesi



# Bağışıklamanın Önemi

- Büyük bölümü aşılanmış bir toplum
  - Aşısız bireyler dolaylı olarak korunur
- Ancak
  - Aşıların yapımında ve dağıtımında sorunlar
    - İnfantların %20'si aşılanmıyor
    - Her yıl 20 milyon çocuk kaybediliyor
  - Maliyet sorunları



# Bağışıklamanın Önemi

- Gelişmiş ülkelerde
  - Bağışıklama şemaları her yıl düzenlenir
  - Lisans almış aşılarla ilgili öneriler tekrar incelenir
- Maliyet/etkinlik her ülke için değişir
- Eski çağlarda yaygın olan hastalıklar azalmıştır



# Aşı Programı

- Maliyet etkin olmalı
- Uygulanması kolay olmalı
- Depolanması kolay olmalı
- Güvenilir olmalı
- Sosyokültürel açıdan kabul edilebilir aşılar olmalı

# Tetanoz-Difteri-Boğmaca aşısı

## ■ Difteri/ Tetanoz /Boğmaca

## ■ İçerik ve kullanım şekli

- Tetanoz toksoidi, difteri toksoidi, *B.pertusis* pürifiye antijeni

## ■ Tetanoz ve difteri için primer immünizasyon şeması

- 0, 1, 6-12. ay
- 10 yılda bir rapel

## ■ Olası ise TdPa aşısı ile bir kez rapel

- <65 yaş için tek doz Tdap
  - Özellikle çocuklarla yakın temasın sık olduğu yerlerde

# Boğmaca Aşısı

## ■ WHO verileri

Singh M, et al. Chest 2006;130(5):1547-53

- 2000; olgu sayısı 186.151
- 2004; olgu sayısı 236.844 ve DPT aşılama oranı %78

## ■ Çocukluk çağında uygulanan bağışıklama ömür boyu koruyucu değildir

## ■ Aşılama $\geq$ %70 olan ülkelerde infeksiyona duyarlı çocuk

Preziosi MP, et al. Vaccine 2007;25 Suppl 1:A101

- 1. yılda %10,
- 5. yılda %60
- 15. yılda %100

## ■ Epidemiyolojide daha ileri yaşlara kayma

- Boğmaca olgularının %10-12'si >15 yaş

<http://www.who.int/vaccines/en/pertussis.shtml>. Accesed September 5,2006

## ■ ABD'de hastalık adolesan yaş grubunda sık

- Çocukluktaki aşılamadan 6-10 yıl sonra

# Boğmaca Aşısı

## ■ Tüm boğmaca aşısı etkinliği

□ Kısa süreli

□ Etkinlik %85

Wendelboe AM, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(5 Suppl):S58-61

■ Adolesan ve erişkinler duyarlı

□ Yenidoğanlar infeksiyona duyarlı

□ Endotoksin komponenti

■ Ağır nörolojik yan etkiler

□ Hipotoni

□ Hiporesponsive ataklar

■ Anafilaksi

□ Hastalık insidansında dramatik artış

■ Aşı bağışıklığının zamanla zayıflaması Aguas R, et al. *Lancet Infect Dis* 2006;6(2):112-7

■ Yeni suşlar için aşı etkinliğinin azalması Cherry JD. *Pediatrics*. 2003 Aug;112(2):405-6

# Boğmaca Aşısı

## ■ Japonya

Aoyama T, et al. *Acta Paediatr Jpn* 1995;37,321-324

- Salgın
- Aşıdan sonra 6-10 yıl içinde bağışıklığın zayıflaması

## ■ İsrail

Liberman D, et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17,685-689

- Erişkinler solunum yolu infeksiyonlarının %9'unda etken *B.pertusis*

## ■ Türkiye

İnandı T, et al. *Public Health* 2005;119,550-555

- 0-71 aylık çocuklarda boğmaca seroprevalansı %30.1
- Okul öncesi boğmacaya yüksek duyarlılık



# Boğmaca Aşısı

## ■ 1980'li yıllarda aselüler aşı

- Hastalık sıklığı tekrar azaldı

## ■ Aselüler aşı etkinliği

- %62-92
- Yan etki daha az
- Koruyuculuk süresi ?

Jefferson T, et al. Vaccine 2003;21: 2003-14

## ■ Adolesan ve erişkinlerde maliyet-etkin

Lee GM, et al. Pediatrics 2005; 115: 1675-84

- 10 yıl içinde tüm olgularda %20 azalma

## ■ ABD'de ilk defa çocuklukta son iki aşı komponentine uygulandı

- 1996 yılında ilk üç doz için lisans aldı
- 1997 yılında DTaP'i beş doz için önerildi (ACIP)

# Boğmaca Aşısı

- Adolesan ve erişkinler için FDA tarafından önerilen şema
  - İki doz TdPa
- CDC Advisory Committee on Immunization Practices
  - <http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrel/r051109.htm>
  - 11-12 yaş için Td rapeli yerine TdPa
  - 11-12 yaşında Td rapel yapılamayanlara 13-18 yaş arasında TdPa
  - 19-65 yaş arasında Td yerine tek doz TdPa
- Anneden gelen anti-PT antikoru yüksek olanlarda
  - Aselüler aşı sonrasında iyi yanıt
  - Yenidoğanın erken dönemde korunması



## Boğmaca Aşısı

- Gelişmekte olan ülkelerde, aselüler aşıların maliyeti
- Tüm-bakteri aşıları toplum sağlığı bağışıklama programı için halen en uygun seçim
  - Daha ucuz
  - Aselüler aşı kadar etkin

# Kızamık-Kabakulak-Kızamıkçık aşısı

- **Kızamık**
- Tıbbi bir kontrendikasyon taşımayanlar
- Aşı yapılmayanlar
- Hastalık geçirdiği doktor tarafından ya da laboratuvar verisiyle gösterilmeyenler
- İkinci dozun önerildiği erişkinler
  - Son zamanlarda kızamık hastalığına maruz kalanlar veya salgın içinde bulunanlar
  - Daha önce ölü kızamık aşısı ile aşılananlar
  - Sağlıkla ilgili bir işte çalışanlar
  - Uluslar arası bir seyahat planlayanlar



# Kızamık-Kabakulak-Kızamıkçık aşısı

- **Kabakulak**
- Tıbbi bir kontrendikasyon taşımayanlar
- Aşı yapılmayanlar
- Hastalık geçirdiği doktor ya da laboratuvar tarafından gösterilmeyenler
- İkinci dozun önerildiği erişkinler
  - Salgın içinde bulunanlar
  - Kabakulağa bağışık olmayanlar
  - Sağlıkla ilgili bir işte çalışanlar
  - Uluslar arası bir seyahat planlayanlar



# Kızamık-Kabakulak-Kızamıkçık aşısı

- **Kızamıkçık**
- Aşı öyküsü net olmayan hanımlar
- Bağışıklığı laboratuvar verisi ile gösterilemeyen hanımlar
- Doğurganlık çağında bağışık olmayan tüm hanımlar
- Bağışıklığı olmayan gebeler
  - Gebeliği sonlandırıldığında
  - Hamileliği tamamlandığında

# Suçiçeği aşısı

- İçerik ve kullanım şekli
  - 4-8 hafta arayla iki doz, atenüe aşı
- Özel durumlar
  - Yüksek riskli hastalarla temasta olanlar
    - Sağlık personeli, immünkompromize hastalarla yakın temasta olan aile bireyleri
  - Maruziyet veya geçiş açısından yüksek risk taşıyanlar
    - Öğretmenler, askeri personel, çocuk bakıcıları, kurumlarda çalışanlar veya buralarda kalanlar, kolej öğrencileri, doğurganlık çağında olan hamile olmayan kadınlar, uluslar arası seyahat edenler
- Bağışıklığın olmadığı gebeler
  - Gebelik sonunda

# Suçiçeği aşıısı

- Aşı kontrendikasyonları
- <12 ay çocuklar
  - Aşıya veya aşı komponentine anafilaktik yanıt
  - Hücreesel immün yetmezlik
  - İlerlemiş HIV infeksiyonu
  - Steroid kullanımı
  - İmmünglobülin veya kan ürünleri kullanımı
    - En az 5 ay süreyle beklenir
  - Gebelik
  - Ağır akut bir hastalık



# Herpes Zoster

- Yüksek virus konsantrasyonu içeren atenüe aşı

Kempf W, et al. Swiss Med Wkly 2007;137(17-18):239-51

- $\geq 60$  yaş, 38.546 kişide denendi
- Hastalık insidansı %51.3 azaldı
- Hastalık şiddeti %61.1 azaldı
- Post-herpetik nöralji insidansı %66.5 azaldı
- Aşı henüz lisans almadı

# İnfluenza aşısı

## ■ Başışıklama ile

Roxas M, et al. *Alternative Medicine Review* 2007;12:25-48

- Hospitalizasyon
- Ölüm sıklığı
- Doktor vizit sıklığı
- Orta kulak iltihabı sıklığı
- İşe devamsızlık azalır

## ■ Sağlıklı ve <65 yaş erişkinlerde hastalık %70-90 azalır

[www.merck.com/mmpe/sec14/ch188/ch188d.html#sec14-ch188-ch188d-2292](http://www.merck.com/mmpe/sec14/ch188/ch188d.html#sec14-ch188-ch188d-2292)

## ■ Etkinlik >65 yaşta %30-40

## ■ **Tıbbi endikasyonlar;**

Simonsen L, et al. *Arch Intern Med* 2005;165:265-272

## ■ Kronik kardiyovasküler ve akciğer hastalıkları (astım dahil)

## ■ Kronik metabolik hastalıklar

- DM
- Böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu
- Hemoglobino patiler
- İmmünsupresyon (HIV dahil)

Lindley MC. *Am J Prev Med* 2007; 32(6): 459-65



# İnfluenza aşısı

- **Tıbbi endikasyonlar;**
- Solunum fonksiyonlarında bozukluk
  - Kognitif dysfonksiyon
  - Spinal kord hasarı
  - Nöbet veya nöromusküler hastalıklar
- İnfluenza mevsimi sırasında gebelik
- Asplenik hastalar
- **Mesleki endikasyonlar;**
  - Sağlık personeli
  - Uzun süreli bakımevi çalışanları
  - 0-59 aylık çocuklara bakım verenler
- **Diğer endikasyonlar;**
  - Bakım evlerinde kalanlar
  - Aşılanmak isteyenler

# İnfluenza aşısı

- İki aşı tipi
  - İnaktive
  - Canlı atenüe aşı (LAIV)
- Her iki aşı da düşük miktarda yumurta proteini içerir
  - Tavuk ya da yumurta anafilaksisi öyküsü olanlar için kontrendike
- İnaktive aşı
  - Her yıl tek doz, sc/im
  - 5-8 yaş arası ilk aşıdan 6 hafta sonra ikinci doz
- LAIV
  - Hafif influenza benzeri belirti ve bulgular
  - 5-50 yaş arasında intranazal kullanım
  - Kontrendikasyonlar
    - Yüksek risk grupları
    - Hamileler
    - Bağışıklık yetmezliği olanlarla aynı evde yaşayanlar
    - Kronik aspirin tedavisi alan çocuklar

# Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI)

- H5N1
- Güneydoğu Asya kaynaklı
  - İnfluenza pandemisi kaynağı ?
- Fatalite %60
- Aşı zorlukları
  - Vahşi tip H5N1'in patojenitesi yüksek
- Aşı etkinliği (hayvanlarda)
  - Letal influenza ataklarından tam olarak korudu
  - Pulmoner viral komplikasyonları azalttı

Sellwood C. Postgrad Med J 2007; 83(981): 445-50

Capua I. Avian Pathol 2003; 32(4): 335-43



# Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI)

## ■ İnsan H5N1 aşısı (İngiltere)

- Deneysel kullanım
- Öncelik gösteren gruplarda acil kullanım
- Gerçek pandemide etkinliği ??
- İmmünojenite güçlendirimi
  - HA doz yüksekliği
  - Adjuvant kullanımı
  - Çoklu doz kullanımı
  - Tüm virion aşı kullanımı

Subbarao K, et al. PLoS Pathog 2007;3(3):e40

Chen J, et al. Annu Rev Immunol 2007;25:443-72



Vaccine	Virus	Published Preclinical Findings	Published Clinical Trial Results	References
Inactivated subvirion	A/duck/Singapore/97 (H5N3)	Two doses $\pm$ alum required to elicit HI Ab in 65% of mice; detected Ab cross-reactive with H5N1 viruses. High degree of protection from lethality, pulmonary and extrapulmonary infection following challenge.	Two doses of 7.5, 15, or 30 $\mu$ g, 3 wk apart, with or without MF59 adjuvant. Vaccine was well-tolerated at all doses.	[9–11,21,23]
	A/VN/1203/2004 PR8 reassortant	None published	Poorly immunogenic without adjuvant. Two doses of 90, 45, 15, or 7.5 $\mu$ g 4 wk apart. Vaccine was well tolerated. Two doses of 90 $\mu$ g elicited NAb in 54% of individuals and HI Ab titers $\geq$ 1:40 in 58% of individuals.	[6]
	A/VN/1194/2004 PR8 reassortant	None published	7.5, 15, or 30 $\mu$ g, 2 doses, 3 wk apart, with or without alum adjuvant. Vaccine was well tolerated. Highest Ab responses were seen after 30 $\mu$ g with adjuvant.	[7]
Inactivated whole virion	A/HK/213/2003 PR8 reassortant	In mice, a single dose of 7 or 15 $\mu$ g with incomplete Freund's adjuvant elicited high levels of HI Ab and NAb and provided protection from pulmonary virus replication and lethal challenge. In ferrets, one dose (7 $\mu$ g or 15 $\mu$ g) with alum adjuvant or two doses without adjuvant (7 $\mu$ g) induced a protective Ab response and complete protection from lethal challenge with homologous wild-type virus, with significantly reduced lung virus titers. All ferrets were protected from lethal challenge with the heterologous A/VN/1203/04 wild-type virus.	Not done	[16,17,19]
	A/VN/1194/2004 PR8 reassortant	None published	Two doses of 1.25, 2.5, 5, or 10 $\mu$ g HA with aluminum hydroxide 4 wk apart. Vaccines were well tolerated. Ab was detected after one dose, and two doses of 10 $\mu$ g resulted in seropositivity in 78% of individuals. Two doses of all doses met EMEA requirements for seasonal influenza vaccine licensing.	[14]

# HPV aşısı

- Bulaş potansiyeli olmadan aşı yapılmalı
- Aşılar ileri derecede immunojenik
  - Antikor yanıtı çok yüksek
- ≤26 yaş ve seksüel olarak aktif tüm hanımlar
- HPV serotipiyle infekte olanlar daha az faydalanır
  - Genital verrü öyküsü
  - Abnormal Papanicolaou testi
  - Pozitif HPV DNA testi olanlar
- Bağışıklık sistemi baskılananlar
  - Kullanabilir
  - Aşı etkinliği zayıf

Dawar M, et al. CMAJ 2007; 177: (19-33-35):456-461

Castellsagué X, et al. J Nat Cancer Ins 2006; 98(5):303-315



# HPV aşısı

- Aşıdan sonra Pap smear takiplerine devam
- Serotip 16 ve 18 ile gelişecek prekanseröz lezyonlar

- Etkinlik Gardasil %98, Cervarix %90 etkin

Future II Study Group. *Lancet* 2007;369:1861-8  
Paavonen J, et al. *Lancet* 2007;369:2161-70

- Vulvar intraepitelial ve vajinal intraepitelial neoplazi

- Koruma %100

- Genital siğiller

- Etkinlik %96

Lehtinen M, et al. *Int J STD AIDS* 2006;17:517-21



# HPV aşısı

- Gardasil (Merck),
  - Quadrivalan
  - HPV 6,11, 16 ve 18
  - L1kapsid proteinlerinden oluşan virüs benzeri partiküller
  - 0,2 ve 6. aylarda 0.5 ml, im
  - <9 yaş kızlara, >26 yaş kadınlara ve erkeklere önerilmiyor
  - Gebeler için kabul edilmiyor
- Cervarix (GlaxoSmithKline)
  - L1kapsid proteinlerinden oluşan virüs benzeri partiküller
  - Bivalan, 16 ve 18
  - 0,1 ve 6. aylarda 0.5 ml, im



## HPV aşısı

- ***HPV aşıları hakkında henüz yanıt bekleyen sorular :***
- Servikal kanser insidans ve mortalitesini etkileyecek mi?
- Tek aşı programı yeterli mi ? Rapel gerekecek mi ?
- Doğal HPV infeksiyonu rapel etkisi yapacak mı ?
- Aşılama programı sitoloji tarama programlarını nasıl etkileyecek ?
- Sitoloji tarama programlarının, başarısız olan aşılama programlarını ortaya çıkartmada faydası olacak mı?
- Ciddi, ancak henüz tespit edilmeyen aşı yan etkileri var mı ?

# Poliovirus Aşısı

## ■ İnaktive (ölü) aşı

- 1955, Jonas Salk
- Trivalan
- Etkin bağışıklık

CDC, 2006

## ■ . Oral, canlı aşı

- 1963, Albert Sabin
- Trivalan
- Etkin GİS bağışıklığı
- Enjektör gerektirmez
- Stabil değil
  - Nörovirulans riski

## ■ Yeni aşı ve/veya anti-viral ajan geliştirme araştırmaları

## ■ 2003'e dek sıklık azaldı

## ■ Son zamanlarda olgu sayısı arttı

- Afrika, Hindistan, İndonezya

# Poliovirus Aşısı

## ■ ABD'de

- İlk iki doz IPV (1996, ACIP)
- Tüm şema IPV (2000, ACIP)

## ■ WHO önerisi

“Doğal virus ile gelişen son olgunun üzerinden 3 yıl geçmiş ise OPV aşılmasının kesilmesi”

## ■ WHO's Global Polio Eradication Initiative

- Büyük ekonomik ve entelektüel gayret
- Tüm dünyada polio hasta sayısı azaldı
- Ancak tümüyle ortadan kaldırılamadı

## ■ İçerik ve kullanım şekli

- İnaktive virüs suşları ile
- Hiç aşılanmayanlara 1-2 ay arayla üç doz, sc
- Primer aşılamadan sonra >10 yıl geçmiş ise, tek doz

## ■ Endemik ülkeye seyahat ve son doz >10 yıl

- Rapel

## ■ Son uluslar arası uyarı

- Çocukluğunda tam olarak aşılanmış bir erişkinin tek doz IPV ile rapel aşılması
- Ömür boyu bağışıklık

# Pnömonokok aşısı

## ■ Tıbbi endikasyonlar;

- Kronik akciğer hastalıkları (astım hariç),
- Kronik kardiyovasküler hastalıklar
- DM
- Kronik karaciğer hastalıkları
- Kronik alkolizm
- Kronik böbrek yetmezliği veya nefrotik sendrom
- Fonksiyonel ya da anatomik aspleni
  - Elektif splenektomiden en az 2 hafta önce
- İmmüsupresif durumlar
- Kohlear implant uygulanması
- Serebrospinal sıvı kaçağı olanlar
- HIV enfeksiyonu tanısı alanlar



# Pnömokoksik polisakkarid aşısı

## ■ Diğer endikasyonlar;

- Alaska yerlileri
- Bazı Amerikan Hint toplulukları
- Bakım evlerinde kalanlar

## ■ 5 yıl sonra aşı tekrarı

- Kronik böbrek yetmezliği veya nefrotik sendrom
- Fonksiyonel ya da anatomik aspleni
  - Orak hücre anemisi
  - Splenektomi
- İmmünsupresif hastalık

# Hepatit A aşısı

- Aşılar
  - İleri derecede immünojenik
  - %100 koruyucu
  - İki dozdan sonra ömür boyu korur
- İçerik ve kullanım şekli
  - İnaktive HAV antijeni
  - 0, 6-12 ay arayla, im
  - >20 yıl koruma, olasılıkla ömür boyu koruma
- İlk dozdan hemen sonra korumaya başlar
- Bağışıklama sonrası serolojik sürveyans rutin olarak önerilmez
- **Tıbbi endikasyonlar;**
  - Kronik karaciğer hastalıkları
  - Pıhtılaşma faktörleri kullananlar
- **Davranış endikasyonları;**
  - Homoseksüel erkekler
  - İlegal ilaç kullananlar
- **Mesleki endikasyonlar;**
  - HAV infekte primatlarla çalışanlar
  - Araştırma laboratuvarlarında HAV ile çalışanlar
- **Diğer endikasyonlar;**
  - Orta veya yüksek derecede endemik ülkelere seyahat edenler





# Hepatit B aşısı

- İçerik ve kullanım şekli
  - Rekombinant HBV yüzey antijen proteini
  - 0, 1. ve 6. ay, im
- **Tıbbi endikasyonlar;**
  - Son dönem böbrek hastalıkları
  - Cinsel yolla bulaşan hastalıklar
  - HIV enfeksiyonu
  - Kronik karaciğer hastalığı
- **Mesleki endikasyonlar;**
  - Sağlık personeli
  - Güvenlik görevlileri



# Hepatit B aşısı

## ■ Davranış endikasyonları;

- Uzun süreli veya monogam olmayan seksüel ilişki
- Son zamanlarda enjektabl ilaç kullanımı
- Homoseksüel erkekler
- Fonksiyonel ya da anatomik aspleni
- HBV enfeksiyonu olanlarla aynı evde yaşam veya seksüel temas
- Gelişim anomalisi olanlarla aynı ortamda bulunmak
- Orta veya yüksek derecede endemik ülkelere seyahat
- İnfeksiyondan korunmak isteyenler

## ■ Özel formülasyon endikasyonu;

- Hemodiyaliz ve diğer bağışıklık sistemi baskılananlar için
  - 40 mg/ml

# Meningokok aşısı

- *N.meningitidis* serotipleri
  - En sık etken A ve diğerleri C,Y ve W135
- İçerik ve kullanım şekli
  - *N.meningitidis* serogrup A,C,W135 ve Y, 50 µg kapsül polisakkarid
  - Tek doz, sc
  - Gerekirse 3-5 yılda bir tekrar
- **Aşılama yöntemleri** (18-21-24)
- Reaktif aşılama
  - En sık kullanılan yöntem
  - Belli bir insidansı geçtiğinde (10/100.000)
  - Global popülasyonda etkinliği az
- Selektif (seçici) aşılama
- Kitle aşılması

# Meningokok aşısı

- **Tıbbi endikasyonlar;**
  - Fonksiyonel ya da anatomik aspleni
  - Terminal kompleman komponentlerinde eksiklik
- **Diğer endikasyonlar;**
  - Öğrenci yatakhanesinde ilk yıl kalan kolej birinci sınıf öğrencileri
  - *N.meningitidis*'e rutin olarak maruz kalan laboratuvar çalışanları
  - Askeri personel
  - Hiperendemik veya endemik olduğu yerlere seyahat
    - Sahra-altı Afrika, aralık-haziran ayları arasındaki kuru iklim
    - Suudi Arabistan
- Meningokoksik konjuge aşı
  - ≤55 yaşta tercih edilir

# ***Haemophilus influenzae* type b aşısı**

- En virülan kapsüler tipler a ve b' dir
  - Aşı lisansı
    - 6 hafta-71 aylık çocuklar
  - Aşı ile ABD'de
    - 5 yaşın altında menenjit 10.000/yıl'dan <200/yıl'a düştü
  - Yaygın aşılama ile
    - Aşılanmayanlarda da hastalık ve taşıyıcılık insidansı azaldı
  - Hib infeksiyonu için risk taşıyan daha büyük çocuk ve erişkinlerde etkinlik ?
    - Orak hücreli anemi
    - Lösemi
    - HIV infeksiyonu
    - Splenektomi
- iyi bir immünojenite gösterir

Jin Z,et al. Infect Immun 2007; 75:2650-2654

# ***Haemophilus influenzae* type a aşısı**

## ■ Brezilya'da aşılama ile

- Hib menenjitisi sıklığı %69 azaldı
- Hia menenjitisi sıklığı 8 kat arttı

Ribeiro G, et al. J Infect Dis 2003;187:109-116

## ■ Güney Afrika Cumhuriyeti'nde aşılama ile

- Tip b dışındakiler ile infeksiyon olasılığı %68 arttı

Gottberg A, et al. Bulletin WHO 2006;84:811-818

## ■ Hia konjuge aşısının etkinliği ?

## ■ Hib konjuge aşısı ile çapraz koruma yok

Jin Z, et al. Infect Immun 2007; 75:2650-2654



## Grup B streptokoklar

- Yeni doğanlarda infeksiyonların gelişmesini önlemek amacıyla
  - İkinci ve üçüncü trimesterde kullanılan inaktive aşılar
- Etkinliğinin değerlendirilmesi için çalışmalara ihtiyaç vardır

# Adolesan Bağışıklığı

- İlk aşılama programı, CDC 1983
  - 14-16 yaşta Td rapeli
- Bağışıklama şeması, 1994

Middleman AB, et al. J Adolesc Health 2007;41(2):109-18

- Geleneksel olarak aşılama uyumsuzluk
- Aşılama yetersizliği
  - Adolesanın doktor tarafından yeterince görülememesi
  - Doktorun vizit için yeterli zamanın olmaması
  - Aşı bedelinin karşılanamaması
  - Geçmişte bağışıklama kaydı ve değerlendirilmesinin yapılamaması
  - Konuyla ilgili sorulara güvenilir olamayan cevaplar
  - Hastalıklar ve aşılar hakkında yetersiz bilgi sahibi olunma
  - Zaman kısıtlılığı
  - Maliyet
  - Ulaşım sorunu
  - Çocukla ilgilenecek kişinin bulunamaması



# Adolesan Bağışıklığı

- **ACIP önerisi;**
- Üç ayrı aşılama viziti/platformu oluşturulmalıdır;
  - 11-12 yaş; primer bağışıklama
  - 14-15 yaş; kaçırılmış aşıları ya da birden fazla aşı dozlarını gerektiren aşılar
  - 17-18 yaş; tüm aşıları gözden geçirmek, gerekirse tamamlamak
- Bu yaşlarda bağışıklama oranlarını artırmak için
  - Bağışıklama talimatları hazırlamak
  - Bağışıklama tarama programları uygulamak
  - Bağışıklama kayıtları tutmak
  - Bağışıklama hatırlatma sistemleri oluşturmak
  - Maliyetin azaltılması
  - Eğitim
- Kapsamlı olmayan vizitlerden ve alternatif aşı merkezlerinden faydalanmak
  - Eczaneler, okullar



# Adolesan Bağışıklığı

## ■ Adolesanlar

- Konjuge menengokok aşıısı
- Tetanoz/difteri/aselüler boğmaca aşıısı
- İkinci suçiçeği aşıısı

ACIP, 2005

## ■ 11-12 yaşıındaki kız çocuklar için

- HPV aşıısı
- Aynı ailede 13-26 yaşıındaki diğer kızlara HPV aşıısı

ACIP, 2006

# Özel Durumlarda Bağışıklama

## ■ Süt veren annelerin aşılması

### ■ Tüm aşılar endikedir

- Canlı aşıların çoğu anne sütünde sekrete edilmez

Succi RC. J Pediatr 2006; 82 (3 Suppl): S91-100

## ■ Hamile kadınların aşılması

### ■ Endikasyon olduğunda yapılan aşılar

- İnaktive aşılar
- Toksoid aşılar

### ■ Canlı virüs aşıları kontrendike

- Canlı virüs aşısından sonra 4 hafta süreyle gebe kalınmamalıdır
- Konjenital infeksiyon oranı %4.7

ACOG Committee Opinion. Obstet Gynecol 2003;101:207-11

- Gebe ve/veya fetüs hastalık riski > aşının fetüs üzerindeki riski

- Oral poliomiyelit
- Sarı humma
- Kuduz

aşıları yapılabilir

American Academy Pediatrics, 2003

CDC. MMWR 2002; 51(RR-2):1-35

# Özel Durumlarda Bağışıklama

- **Hamile kadınların aşılması**
- Primer tetanoz bağışıklaması >5 yıl
  - Tetanoz rapeli
  - Bağışık olmayan gebe
    - 0, 2 ( en az 20 gün) ve 6. ay (13-5)
- Tetanoz aşısı Td ile yapılabilir
- Son 10 yılda Td aşı yapılanlara
  - Doğumdan sonra bir doz Tdap
- İnfluenza aşısı
  - Hamileliğin 14. haftası
- Diğer aşılar
  - HAV ve HBV aşısı
  - Pnömonokok aşısı
  - İnaktive polio aşısı
  - Meningokok aşısı
  - Tifo aşısı (oral atenüe veya inaktive)

Bridges CB, et al. MMWR 2001;50(RR-4): 1-44  
CDC. MMWR 2002; 51(RR-2):1-35

CDC. MMWR 2002; 51(RR-2):1-35  
ACOG Committee Opinion. Obstet Gynecol 2003;101:207-11

# Özel Durumlarda Bağışıklama

## ■ Temas Sonrası Bağışıklama

## ■ Kabakulak

- Tümüyle koruyuculuk ?

## ■ Difteri

- > 7 yaş olanlar için Td rapel

## ■ HAV

- Aşı + İnsan immünglobülini

## ■ HBV

- Aşı+ insan immünglobülini
- Prematür ve <2000 g bebeklere 4 doz

American Academy Pediatrics, 2003

Sagliocca L, et al. Lancet 1999;353:1136-1139

# Özel Durumlarda Bağışıklama

- **Temas Sonrası Bağışıklama**
- **Meningokok**
  - Salgın sırasında kemoprofilaksi + aşı
- **Kızamık**
  - İlk 96 saat içinde standart immünglobülin + 72 saat içinde aşı
- **Suçiçeği**
  - İlk 24-72 saat içinde aşı
  - Aşı alamayan ve risk altında olanlara VZIG
- **Tetanoz**
  - Gerekirse pasif bağışıklama + aşı
- **Kuduz**
  - Pasif bağışıklama + aşı (13-5)

American Academy Pediatrics, 2003

De Menezes Succi RC, et al. J Pediatr 2006;82(3 Suppl):S91-S100

Kempf W, et al. Swiss Med Wkly 2007;137:239-251



# Seyahat Bağışıklaması

- Seyahat konsültasyonu
  - İnteraktif
  - Kişisel
  - Seyahat edilen yere özel
  - Sistematik yaklaşım
  - Hastalık riskleri ve aşı detayları hakkında bilgi
- Medikal profilaksi
  - En ucuz yöntem
  - En etkin yöntem
  - Aşı geliştirilen patojen sayısında artış
- Ekonomik kısıtlılık
  - Aşı önceliklerinin belirlenmesi

# Seyahat Bağışıklaması

- Aşı rapel programı hazırlanmalıdır
- Birden fazla aşı aynı anda yapılabilir
  - Lokal yan etki riski artar
- Aşılamaya ara verilirse
  - Aradaki süreye dikkat edilmeden devam edilmelidir
- İyi bir kayıt sistemi
  - Aşının tipi
  - Yapıldığı yer
  - Yapıldığı tarih
  - Kaçınıcı aşı
  - Nerede yapıldı
  - Yapan görevlinin adı





## Seyahat Bağışıklamasının Prensipleri

### Rutin Bağışıklamanın Güncellenmesi

- **Difteri/ Tetanoz /Boğmaca**
- Gerekirse primer bağışıklama
- Son dozdan sonra 10 yıldan fazla süre geğmiğse
  - Td için rapel
  - Uzun süreli veya uzak bir seyahat ise 5 yıl aradan sonra rapel
- Olası ise TdPa aşısı ile rapel
  - İleri yaşlarda boğmaca insidansında artış



# Seyahat Başışıklamasının Prensipleri

## Rutin Başışıklamanın Güncellenmesi

- **Kızamık/Kabakulak/Kızamıkçık ve Su Çiçeği**
- Gelişmekte olan ölkelerde yaygın
- Hastalık öyküsü veya iki aşı öyküsü araştırılmalı
- İçerik ve kullanım şekli
  - Canlı atenüe
  - En az bir ay arayla iki doz idealdir, im/sc
  - Tek doz erişkinlerin %95'ini korur
- Mümkünse antikor seviyesi belirlenmeli
  - Yetersiz ise aşılama programı uygulanmalı



# Seyahat Bağışıklamasının Prensipleri

## Rutin Bağışıklamanın Güncellenmesi

### ■ **İnfluenza**

■ Tüm seyahat edenlere yapılmalıdır

■ Yüksek risk kategorisi

□ Pnömonokok aşısı

■ İnfeksiyonun en sık olduğu yerler;

□ Hava alanları

□ Bekleme salonları

■ Her iki hemisferde genellikle aşı içeriği birbirine benzerdir

□ Kendi ülkenizde yapılan aşı genellikle yeterlidir

□ Kuş gribine karşı korumaz



# Seyahat Bağışıklamasının Prensipleri

## Seyahat Bölgesine Göre Aşı Seçimi

### ■ **HBV**

- Uzun süreli ve sık seyahat edenler aşılanmalı

### ■ **HAV**

- Gelişmekte olan ülkelere seyahat edenlerde sık
- HBV ve tifo aşısı ile kombine halde verilebilir

# Seyahat Bağışıklamasının Prensipleri

## Seyahat Bölgesine Göre Aşı Seçimi

### ■ Tifo

- Güney Asya, Güney Amerika ve gelişmekte olan ülkelerde yüksek endemik
- Etkin ve uzun süreli koruma
  - Etkinlik %50-70
- İçerik ve kullanım şekli
  - Canlı atenüe bakteri, 1,3 ve 5. günler, oral, 3-5 yıl sonra tekrar
  - 25 µg pürifiye Vi kapsül polisakkaridi, tek doz, im, 3 yıl sonra tekrar

# Seyahat Bağışıklamasının Prensipleri

## Seyahat Bölgesine Göre Aşı Seçimi

### ■ **Poliomiyelit**

#### ■ Son zamanlarda olgu arttı

□ Afrika, Hindistan, İndonezya

#### ■ Endemik ülkeye seyahat ve son doz >10 yıl

□ Rapel

#### ■ Son uluslar arası uyarı

□ Çocukluğunda tam olarak aşılanmış bir erişkinin tek doz IPV ile rapel aşılması

# Seyahat Bağışıklamasının Prensipleri

## Seyahat Bölgesine Göre Aşı Seçimi

### ■ **Kolera**

### ■ Seyahat edenlerde genellikle görülmez

### ■ İçerik ve kullanım şekli

- Ölü *V.cholerae* 01 ve kolera toksinin B subüni
- 0, 1-6. hafta arayla, oral
- 2-3 yılda bir, tek doz rapel

### ■ Etkin

### ■ İyi tolerans

### ■ ETEC'e karşı 3 ay korur

### ■ Endikasyonları

- Su bilimcileri, sağlık çalışanları
- Endemik bölgeye seyahat edenler



# Seyahat Bağışıklamasının Prensipleri

## Seyahat Bölgesine Göre Aşı Seçimi

### ■ Meningokoksik Hastalık

### ■ Endikasyonlar

- Sub-Saharan Afrika bölgesi
- Hac bölgesi
- İzole ve kalabalık yerlerde bulunacak olanlar  
(uzak trekking yapacak olanlar, mülteci kamplarına gidenler)
- Salgınların olduğu bölgeler



# Seyahat Bağışıklamasının Prensipleri

## Seyahat Bölgesine Göre Aşı Seçimi

### ■ Sarı Humma

#### ■ Prevalan bölgelere gidenler

#### ■ Aşı sertifikası

- İnfekte bölgelerden duyarlı ülkelere gidenler

#### ■ Sarı humma aşılama merkezinde aşı yapılmalıdır

#### ■ Kontrendikasyon veya sorunlu alanlar

- >65 yaş
- <1 yaş infantlar
- Bağışıklık durumu bozuk olanlar
- Yumurta veya daha önceki sarı humma aşısına anafilaktik tipte yanıt geliştirenler
- Geçmişte timus gland problemi olanlar

# Seyahat Bağışıklamasının Prensipleri

## Seyahat Bölgesine Göre Aşı Seçimi

- **Japon Ansefaliti**
- Asya'daki pek çok ülke ve Oceania
- Genellikle kırsal kesim
- Endikasyon
  - Endemik bölgelerde yaşayanlar
  - Endemik bölgede en az 1 ay kırsal kesimde yaşayacak olanlar
- İçerik ve kullanım şekli
  - İnaktive virüs
  - 0,7,21-28. günlerde, sc
  - 2-3 yıldan sonra tek doz
- Yan etki gelişme olasılığı fazla
  - Lokal reaksiyon, %20
  - Sistemik semptomlar, %10
  - Hipersensitivite %0.5
  - Ürtiker

# Seyahat Başıııklamasının Prensipleri

## Seyahat Bölgesine Göre Aşı Seçimi

- **Kuduz**
- Afrika ve Asya'da sık
- Uzun süreli seyahat veya göç edenler
- Aşı
  - Pahalı
  - Güvenli
  - Etkin
- Daha önce aşılanan kişilerin rutin rapel aşılarının yapılması artık önerilmemektedir
- İçerik ve kullanım şekli
  - 2.5 IU inaktive virüs antijeni
  - 0, 3, 7 ve 21-28. günler, id
  - Aşılama sonrası serolojik kontrol
  - Risk devam ediyorsa 2 yılda bir serolojik takip
    - Gerekirse rapel

# Seyahat Bağışıklamasının Prensipleri

## Seyahat Bölgesine Göre Aşı Seçimi

### ■ **Kene ısırığı ansefaliti**

### ■ İçerik ve kullanım şekli

- Canlı atenüe virüs
- 0, 1-3. aylar, 9-12. aylar ya da
- 0, 7, 21. günler ve 12-18 ay sonra rapel, im
- 3 yılda bir rapel

### ■ **Sarı humma**

### ■ İçerik ve kullanım şekli

- Canlı atenüe virüs
- Tek doz, im/sc
- Risk devam ediyorsa 10 yılda bir rapel

# Tüberküloz

- Dünya nüfusunun 1/3'ü *M.tuberculosis* ile infekte
- Her yıl 1.4-2.8 milyon ölüm

Nicod LP. Swiss Med Wkly 2007;137:357-62

- Bağışıklamada birincil faktör, lenf nodlarındaki hafıza CD4 ve CD8 T hücreleri
- Özgül antikolar, doğal ve hücrenel aracılıklı immün yanıtın güçlendirir

De Valliere, et al. Infect Immun 2005;73:6711-20

- Son 10 yılda 200'den fazla yeni aşı örneği
  - Fare, guine pig ve maymun modelleri

Gupta UD, et al. Vaccine 2007;25:3742-3751

Ginsberg AB. Bull World Health Organ 2000;80:483-8

Izzo A, et al. Tuberculosis 2005;85:25-8

# Tüberküloz

- Doğal patojenden hazırlanan aşı
  - Özgül ve etkin savunma yanıtı için uygun olmayabilir

Nicod LP. Swiss Med Wkly 2007;137:357-62

- Doğal ya da rasyonel attenüe mikobakteriler

- Koruyuculuğu iyi değil

- DNA aşıları

- Farelerde etkin
- İnsanlarda yanıt yok
- Otoimmüniteyi tetikler

- Vektör aracılıklı aşılar

- Adenovirus ve lentivirus
- Güvenlik ?

- Adjuvanlı protein ve peptid aşıları

- Rekombinant BCG

- Non-peptid aşılar

Nakano H, et al. Vaccine 2006;24:2110-9

Happel KI, et al. Infect Immun 2005;73:5782-8

# Tüberküloz

- **BCG Aşıları**
- 13 yıllık kültürden sonra atenüe suş üretildi  
Albert Calmette ve Camile Guerin
- Son dört dekatta en çok kullanılan aşı
  - 3 milyar doz
- Ancak epidemi kontrol altına alınamadı
- Erişkin TB'una karşı korumamaktadır
- Koruyucu etkinliği, popülasyona ve farklı coğrafi bölgeye göre değişir
- **Rekombinant BCG aşısı ([r]BCG )**
- Isı ile öldürülmüş BCG + mikobakteriyel arabinomannan-tetanoz toksoid konjugat (AM-TT)
- Lipid enkapsüle BCG aşısı
- Yüksek düzey maruziyetin olduğu bölgelerde ölü aşı daha iyi bir seçenek olabilir

Wang J, et al. J Immunol 2004;173:6357-65

Cai H, et al. Vaccine 2005;23:4167-74

Khera A, et al. Vaccine 2005;23:5655-65

# Tüberküloz

- **DNA Aşıları**
- Gen içeren plazmidler
- Güçlü bir hücreyel bağışık yanıt (CD4 ve CD8 T lenfositler ile)
- Stabil
- Hazırlığı kolay
- İmmüsuprese hastalarda güvenilir
- Kuru ve presipite formda saklanabilir
- Bu aşılarından sonra BCG (rapel) etkinliği artar
- Pahalı
- Uzun süreli bağışıklık ?
- Farelerden büyük hayvanlarda koruyucu yanıt elde edilemedi

Lowrie DB, et al. Nature 1999;400:269-71

Fonseca DPAJ, et al. Infect Immun 2001;69:4839-45

Martin E, et al. Clin Exp Immunol 2001;126:482-7





# Tüberküloz

- **Sub-ünit aşıları (protein ve peptid)**
- ESAT-6, Ag85, TB10.4, M.tb72F
- Farklı sonuçlar elde edilmiştir
- Güvenli ve etkin adjuvan ile sonuç ?
- Makaklarda başarılı
- Protein mikrosferleri
  - İn vivo güçlü hücresel ve humoral immün yanıt



# Tüberküloz

- **Atenüe aşılar**
- Güvenlik ve stabilite sorunu
- *M.microti*
- *M.vaccae*
  - Yüksek dozlar ?
- *M.tuberculosis* mutantları
  - Atenüe RD1*panCD*, *lysA pan CD* ve *leuD panCD*  
*M.tuberculosis* mutantları
  - Fiyat avantajı
  - Yeni doğanlarda kullanım avantajı



# Tüberküloz

- **Yeni TB aşılarıyla klinik çalışmalara yönelim**
- Çok az seçenek BCG'e üstün bulunacaktır
- Önümüzdeki 50 yılda aşı ile eradikasyon
- Modified vaccinia Ankara, Ag85B
- Recombinant BCG, Ag85A
- Recombinant BCG, listeriolysin
- Rationally attenuated *M. tuberculosis*
- Mtb72f fusion protein + adjuvant
- ESAT6/Ag85A + adjuvant
- DNA multigene cocktail
- Inactivated *M. vaccae*



# Tüberküloz

- Yeni aşılar ile
  - Faz I (güvenlik) çalışmaları
  - PPD negatif ve sağlıklı kişiler
- Faz III çalışmaları
  - Önümüzdeki 3-4 yıl içinde başlayabilir
  - Geniş, komplike, pahalı ve yorucu
  - Uluslar arası çapta katılım
- Yeni aşıların klinik çalışma sonuçları ümit verici
- Yeni aşı tarihi 2015 yılı ?



# Gelecekte kullanılabilecek aşılar

- **Bitkiler ve bitki virüsleri**
- **Nasıl yapılır?**
- **Transformasyon**
  - Patojen gen bitki hücresi içine sokulur
  - Bitki hücresi tarafından antijenik protein sentezlenir ve aşı olarak planlanır
  - Eğitimli personele ihtiyaç yok
- **Oral yolla kullanılabilir**
  - Özellikle gelişmekte olan ülkelerde
- **Çocukları aşılar ve besler**
- **Kanla temas yok**

# Oral Yolla Kullanılabilen Aşılar

- Bitkiler ve bitki virüsleri
- Uygun dozaj için
  - Yaş
  - Ağırlık
  - Bitkinin boyutları
  - Bitkinin protein içeriği
  - Bitkinin olgunluğu
- Sorunlar
  - Etkenin multiple serotiplerinin olması (Dengue)
  - Etkenin farklı yaşam döngülerinin olması (Malarya)
  - Etkenin hızla mutasyon göstermesi (HIV, influenza, tripanazoma)
  - Oral mukozal kullanıma tolerans
  - Bitkilerde genetik sapma
    - Sera kullanımı
  - Gönüllülerde sınırlı bağışık yanıt
  - Üretim
    - Yavaş zaman alır
    - Kısıtlıdır

# Aşı Maliyeti

- Maliyet/etkinlik
  - Toplumun aşılmasına bağlıdır
  - Aşı şeması ve zaman içinde etkinlikle oran değişir
- Etkinlik ve güvenilirlik
  - Klinik çalışmalara ihtiyaç vardır
- Yeni aşılar
  - Klasik aşı şemaları değişebilir
- Gelecekte bu yarış daha da artacaktır
- Mükemmel Aşılama Programları
  - Halk sağlığı uzmanları
  - Aşı üreticileri

Drummond M, et al. Vaccine 2007; 25(32): 5945-57

Bos JM, et al. Pharmacoeconomics 2004;22:1171-9