

1.KİTAP

ÖZEL KONAĞTA AŞILAMA



KLİMİK TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

1.KİTAP

ÖZEL KONAĞTA AŞILAMA



KLİMİK TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

**Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon
Hastalıkları (Klimik) Derneği Yayınları, 2021**

Sertifika No: 44078

Editörler: Esin Şenol, Ali Acar, Selma Alp Çavuş ve Çiğdem Erol

Kitap Tasarımı: Elvin Akkan Acet ve Ali Pekşen (.doc)

Kapak İllüstrasyonu: Visual Generation

ISBN: 978-605-89882-4-8

Baskı: Kamil Parmak - Arma Matbaa, Fevzi Çakmak Mah.
Yeni Matbaacılar St. Yayın Cad. No:76 Karatay/KONYA

**Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon
Hastalıkları (Klimik) Derneği**

Meşrutiyet Mah. Rumeli Cad. İpek Apt. No. 70 D.
734363 Şişli, İstanbul.

Tel. ve Fax: (0212) 219 54 82

www.klimik.org.tr - klimik@klimik.org.tr.

İÇİNDEKİLER

- 05 Önsöz**
- 08 Özel Konak Kim ve Neden Aşılmalı**
Doç. Dr. Resul Karakuş
- 19 Sağlık Çalışanlarının Aşılması**
Uzm. Dr. Çiğdem Erol
- 35 Gebelerde Aşılama**
Uzm. Dr. Meltem Öner
- 41 Romatolojik Hastalığı Olanlarda Aşılama**
Prof. Dr. Necla Tülek
- 74 Diyabet ve Renal Yetmezlikte Aşılama**
Prof. Dr. Ali Acar
- 90 Kanser Hastalarında Aşılama**
Uzm. Dr. İrem Akdemir-Kalkan
- 99 Splenektomili Hastalarda Aşılama**
Doç. Dr. Süda Tekin
- 107 HIV İnfektelerde Aşılama**
Dr. Öğr. Üyesi. Hülya Kuşoğlu
- 118 Solid Organ Naklinde Aşılama**
Prof. Dr. Neşe Saltoğlu
- 131 Kök Hücre Nakli Alıcılarında Aşılama**
Uzm. Dr. Güle Çınar
- 148 Seyahat ve Aşılama**
Prof. Dr. Birsen Mutlu
- 156 Yaşlılarda Aşılama**
Doç. Dr. Selda Sayın-Kutlu

Önsöz

Bağışıklama, yüzyıllardır infeksiyon hastalıklarına bağlı sakatlık ve ölümlerin önlenmesinde en etkili yol olmuştur. Batı dünyasında Edward Jenner ile 1796'da başladığı varsayılan bu maceranın kökleri çok daha eskilere dayanmaktadır. Yüzyıllar önce Budist rahiplerin yılan ısırıklarına direnç kazanabilmek için yılan zehri içtikleri, Çin'de çiçek hastalarının vezikül sıvılarının duyarlı bireylere inoküle edildiği zamanlardan rekombinant gen teknolojileri kullanılarak geliştirilen aşılara eriştiğimiz günlerdeyiz.

Aşılama programı denince ilk akla gelen çocukluk çağı aşılama ise de erişkin dönemde bağışıklama kavramı her geçen gün daha da önem kazanmaktadır. İnsan ömrünün uzaması ile çocukluk döneminde kazanılan bağışıklığın zaman içerisinde zayıflaması, ileri yaş hastalıklarının giderek artması, kanser ve romatolojik hastalıklar nedeniyle immün baskılayıcı tedavi alan hastaların artan sayısı, uluslararası seyahatlerin sıklığı bizleri erişkin bağışıklamasını daha da önceler hale getirmiştir.

Son aylarda içinde bulunduğumuz küresel salgın, bir kez daha aşılamanın insanoğlunun dünya üzerindeki varlığını sürdürebilmesi için en büyük umut olduğunu gözler önüne sermiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün global sağlık için 10 tehdit listesinde yer alan "aşı kaygısı" tüm dünyada yeniden yerini aşı beklentisine bırakmış gibi görünmektedir.

En büyük amacımız olan insanı, sağlıklı ve uzun yaşatmak temel amacına hizmet etmek için "özel kontakta bağışıklama" ile ilgili güncel bilgileri hem uygulayıcı hem de önerici hekimlerle paylaşmak üzere bu kitabı oluşturduk.

Bu kitapta amacımız; erişkin hasta penceresinden yine ve yeniden aşılamanın önemini hatırlamak ve hatırlatmaktır.

Modern tıbbın yıllar kattığı yaşamlara, bu uzun yıllar boyunca sağlık katabilmek dileğiyle.

Prof. Dr. Esin Şenol; EBÇG Kurucu Başkan ve Üyesi, Kitap Editörü

Prof. Dr. Ali Acar; EBCG Dönem Başkanı, Kitap Editörü

Uzm. Dr. Çiğdem Erol; Kitap Editörü



EBÇG KLİMİK DERNEĞİ ERİŞKİN BAĞIŞIKLAMASI ÇALIŞMA GRUBU



ÇALIŞMA GRUBU

Erişkin bağışıklaması konusuna dikkat çekmek ve bu konuda çalışmalar yapmak üzere Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (KLİMİK) Derneği'nin konuyla ilgilenen üyelerinin katılımıyla Erişkin Bağışıklaması Çalışma Grubu (EBÇG) kurulmuştur. EBÇG ilk olağan genel kurulunu XVI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (13-17 Mart 2013, Antalya) sırasında gerçekleştirerek yürütme kurulunu seçmiş ve çalışmalarını başlatmıştır.



AŞILAR SADECE ÇOCUKLAR İÇİN DEĞİLDİR

Aşılardan önlenemez hastalıklar ülkemizde ve dünyada çeşitli boyutlarıyla sorun olmaya devam etmektedir. Bağışıklama çocukluk yaş grubunda görülen hastalıkların önemli ölçüde azalmasına, beş yaş altı ve bebek ölüm hızlarının düşmesine neden olmuştur. Ancak bağışıklama sadece çocukluk yaş grubunda görülen hastalıklarla sınırlı düşünülmemesi gereken bir konudur.



HASTALIKLARIN BİR KISMI ÖNLENEBİLMEKTE

Bugün için erişkin yaş grubunda sık görülen, ölümlere, işgücü kaybına neden olan bulaşıcı hastalıkların bir kısmı aşıyla önlenmektedir. Bununla birlikte erişkin yaş grubunda bağışıklama henüz istenilen düzeyde ilgi görmemekte, hekimlik pratiği içinde çok özel ve sınırlı durumlarda başvurulan bir yöntem olma özelliğini sürdürmektedir.



ULUSAL ERİŞKİN BAĞIŞIKLAMASI SİMPOZYUMU (UEBS)

Erişkin Bağışıklaması Çalışma Grubu (EBÇG) Eskişehir, İstanbul ve İzmir'de olmak üzere 3 UEBS düzenlemiştir. Bu simpozyumlarda erişkin yaş grubunda sık görülen aşıyla önlenemez hastalıklar ele alınmış ve erişkin bağışıklamasında yaşanan sorunlar, erişkinde akılcı aşılama yöntemleri üzerinde durulmuştur.

Aşılama programları öncesi ve sonrası hastalık sıklıkları (Kaynak: CDC)			
Hastalık	Aşı Öncesi Dönem Ortalama Yıllık Morbidite (ABD) ^a	En Güncel Raporlara* Veya Öngörülere** Göre Yıllık Vaka Sayısı	Azalma %
Difteri	21.053	0*	%100
<i>Haemophilus influenzae</i> (5 yaş altı, invazif)	20.000	243*	%99
Hepatit A	117.333	11.049**	%91
Hepatit B (akut)	66.232	11.269**	%83
Kızamık	530.217	61*	%99
Kabakulak	162.344	982*	%99
Boğmaca	200.752	13.506*	%93
Zatürre (5 yaş altı, invazif)	16.069	4.167**	%74
Çocuk Felci	16.316	0*	%100
Kızamıkçık	47.745	4*	%99
Doğumsal Kızamıkçık Sendromu	152	1*	%99
Çiçek Hastalığı	29.005	0*	%100
Tetanos	580	14*	%98
Suçiçeği	4.085.120	449.363**	%89

^a CDC. JAMA, Kasım 14, 2007; 298 (18):2155-63

* CDC. MMWR, Ocak 8, 2010; 58(51,52):1458-68

** Aktif Bakteriyel İzlem 2008 Öngörülürü

Özel Konak Kimdir?

Prof. Dr. Resul Karakuş

Gazi Üniversitesi,
İmmünoloji Anabilim Dalı

Bağışıklama pratiğinde aşı ile önlenabilir infeksiyonlara daha duyarlı, ilgili etkenlere daha yüksek oranda maruziyet riski olan, gelişen infeksiyonların daha ağır, sağ kalımı tehdit edici biçimde seyrettiği, aşılarla yanıtları sorunlu dolayısıyla aşıların türü, zamanlaması dâhil normal aşı prosedürlerine göre özel ilgi ve bilgi gerektiren popülasyonlar söz konusudur. Bu popülasyon üyeleri “Özel Konak” olarak gruplandırılır (1). Özel konak geniş bir spektrumdan oluşur. Bir tarafta prematüritelik, diğer tarafta kronik gidişli bazı hastalıklar, transplantasyon, maligniteler ve bunları tedavi çabalarının ortaya çıkardığı klinik durumlar söz konusudur. Bazı fizyolojik süreçler (gebelik, yaşlanma gibi) de konakta oluşturduğu immünolojik değişikliklerle kişinin özel konak olarak nitelenmesine yol açar. Belirli durumlarda bireyi korumak çevresini de koruma altına almakta geçtiğinden, özel konak ve yaşam alanı içinde bulunan diğer bireyler de “dolaylı özel konak” olarak adlandırılabilir.

Bağışıklık sisteminin doğumsal olarak yetmezliği durumunda veya bir hastalık veya çeşitli tedaviler sonrası baskılanması ile bireyler immünkompromize olarak nitelenir. İmmünkompromize bireyler özel konak spektrumu içinde çok ciddi infeksiyonların geliştiği ve aşı ile önlenabilir hastalıklara en duyarlı bireylerdir. Bağışıklık sisteminin B-lenfositler, T-lenfositler, fagositik hücreler ve/veya kompleman sistem proteinleri gibi temel öğelerinin konjenital olarak işlevsiz veya yeterince işlev göstermediği durumlar (primer immün yetmezlikler), anatomik veya fonksiyonel aspleni, kronik karaciğer veya böbrek has-

talıkları, HIV enfeksiyonu, maligniteler, transplantasyonlar ve uzun süreli steroid tedavileri, kemoterapi, radyoterapi ve belirli anti-romatizmal ilaçlarla indüklenebilen immün sistem baskılanmaları kompromizasyon oluşturan durumlara örnek olarak verilebilir (1,2,3). Bu tür durumlarda kılavuz önerileri dikkate alınarak mutlaka bireye özgü bir plan geliştirilmelidir. Yukarıda anılan örnekler içinde hematopoietik kök hücre alıcıları, ablyasyon terapileri sırasında daha önce edinmiş oldukları immün bellek hücrelerinin de ortadan kaldırıldığı varsayıldığından özel bir önem taşımaktadırlar. Keza immünkompromize bireylerde bazı aşuların güvenliği ve etkinliği (oluşan bağışıklığın süresi ve çapı) normal popülasyona göre değişkenlik gösterir ve birey düzeyinde incelenmesi ve karar verilmesi gerekli durumlar oluşturur.

İmmünkompromize her birey özgündür ve bağışıklama için birey bazında bir strateji geliştirmek gerekir. Ancak immünkompromizasyon derecesi, aşı türleri ve oluşan aşı yanıtlarının serolojik olarak izlenmesi açısından bazı genellemeler yapılabilir. Gerek bağışıklamada gerek ise normal yoldan indüklenen immün yanıtlarda, immün sistemin belirli 'oyun kurucu' öğeleri vardır: Bunlar hüморal immünitenin bel kemiğini oluşturan B-lenfositler, hücrel immünitenin temel öğesi olan T-lenfositler ve genel olarak edinsel (adaptif) immünitenin bellek ve plazma hücreleridir. Burada, oyun kuruculuk bağlamında T-lenfositlerden özellikle CD4+ T-lenfositleri anlamak gerekir; çünkü CD4+ T-lenfositlerden farklılaşan yardımcı T-lenfositler (Th, "T-helper") etkin bir hüморal immünitenin oluşması için de, bilgilerimiz çerçevesinde, elzemdir. Bireyde hastalık ve/veya çeşitli tedaviler sonucu özellikle yukarıda sayılan öğelerin etkilenmesine göre ağırlığı, derecesi, çapı değişken bir immünkompromizasyon durumu oluşabilir (1, 2, 4). İnaktif aşular, nitelikleri itibarıyla (konakta bir çoğalma durumunun söz konusu olmaması) endikasyon varlığı bağlamında yapılabilir; buna karşın, canlı atenüe aşular ağır immünkompromize bireylere yapılmamalıdır.

İmmünkompromize bireylerde aşulara yanıtların genellikle düşük olabileceği beklendiğinden, aşıya bağlı bir antikor yanıtı bekleniyor ise serolojik olarak durumun belirlenmesi ve gerekli görülüyorsa ek doz veya dozlar uygulanması önerilebilir. Eğer immünkompromizasyon bir tedavi planı, bir öngörü çerçevesinde görece kontrol edilebilir bir durum ise immün yanıt çapının yüksek olabileceği bir dönemde aşılama yapılmalıdır. Bu genellemeler, bireyin immünkompromizasyon derecesi ele alınarak, bireye özgü strateji ekseninde değişiklik sergileyebilir.

Özel Konak Neden Aşılmalıdır?

Özel konak iki temel nedenden ötürü aşılanmalıdır: Özel konak, öncelikle alta yatan olgunun neden olduğu bağışıklık sistemi sorunundan kaynaklı bazı enfeksiyonlara duyarlılaşır. Bu durum genellikle yalnızca bir duyarlılaşma ile kalmaz; özel konak popülasyonu içinde özellikle belirli gruplarda gelişebilen enfeksiyonlar, normal popülasyona göre çok daha ağır seyreder, antibiyoterapilere göreceli olarak daha dirençlidirler ve

mortaliteleri yüksektir. Bu enfeksiyonların bir kısmı aşı ile önlenebilir hastalıklar grubunda yer alır.

Primer immün yetmezliklerde altta yatan genetik sorun temel bir belirleyicidir. Genetik sorunun etkilediği immün mekanizmalarda oluşan defekt veya defektlere bağlı olarak bu hastaların duyarlı oldukları mikroorganizma spektrumu farklılaşır. Ancak burada ortaya çıkan önemli sorun, bu defektlerin hem bireyi enfeksiyonlara karşı aşırı duyarlı duruma getirmesi, hem de olası etkenlere karşı yapılacak bağışıklamanın düşük etkiye veya etkisiz olmasıdır. Genel kural olarak bu grup hastalarda inaktif aşılar yapılabilir ama genetik defektin etkilediği immün mekanizmalara bağlı olarak istenir ölçüde bir yanıt elde edilemeyecektir. B-lenfositlerin, dolayısı ile antikor sentezinin etkilendiği bazı primer immün yetmezliklerde bireyler kapsüllü bakteri enfeksiyonlarına (pnömokok, meningokok ve *Haemophilus influenzae* tip b gibi) oldukça duyarlıdır. Ağır formlarında (X'e bağlı agamaglobulinemi gibi) aşılama ile arzu edilir bir yanıt oluşmaz. Daha hafif formlarında (selektif IgA eksikliği, spesifik polisakkarit antikor eksikliği, IgG izotip eksiklikleri gibi) immün sistemin diğer öğelerinde bir sorun mevcut değil ise, bireyler aşılarla yanıt oluşturabilirler. T-lenfositlerde defekt ile seyreden ve bazen B-lenfosit eksikliklerinin de eşlik ettiği kombine T ve B-lenfosit yetmezliklerinde bireyler her türlü bakteri ve virus enfeksiyonuna aşırı duyarlılık sergilerler. Bu tür kombine immün yetmezlikli olguların ancak kısmi formlarında (DiGeorge, Wiskott-Aldrich, hiper IgM, hiper IgE sendromları ve ataksi telenjiaktazi gibi) aşılarla yanıt gözlenebilir. Doğal immüntenin hücresele ve çözünür belirli öğelerinde gözlenen primer immün yetmezliklerin de ciddi sonuçları olmaktadır. Doğal immünite, bir enfeksiyöz etkeni sınırlandırma ve gerekli edinsel yanıtları yönlendirme kapasitesini taşır. Fagositik hücre (monosit-makrofaj, nötrofil) bozuklukları ile giden primer immün yetmezliklerde (konjenital veya siklik nötropeni, lökosit kemotaksi defektleri, kronik granülatöz hastalık ve Chediak-Higashi sendromu gibi) özellikle bakteriyel enfeksiyon riski yüksektir. Bu grup hastalar, farklı derecelerde immün yetmezlik sergilerler ve belirli durumlarda canlı atenué viral aşılar yapılabilirken (kronik granülatöz hastalık), lökosit adezyon eksikliği veya Chediak-Higashi sendromunda bir kontrendikasyon söz konusudur. Kompleman sistemi ve bunun düzenleyici proteinlerinde primer eksiklikle giden durumlarda başta *Neisseria meningitidis*'e bağlı invazif enfeksiyonlar olmak üzere, kompleman sisteminin başlangıç öğelerinin de etkilendiği durumlarda ek olarak *Streptococcus pneumoniae* ve *H. influenzae* enfeksiyonlarına duyarlılık söz konusudur (2, 4, 5, 6).

Edinsel (sekonder) immün yetmezlikler klinikte sıklıkla malignitelere, transplantasyonlara ve/veya kronik gidişli bazı hastalıklara ve bu tür durumların tedavisinde kullanılan, genellikle immünosüpresif etkisi bulunan ajanlara bağlı olarak karşımıza çıkmaktadır. Kemik iliğini veya lenfatik sistemi etkileyen hematolojik maligniteler doğrudan immün sistem üzerinde bozucu etkisi olan hastalıklardır. Solid organ malignitelerinde bu etki daha dolaylıdır (5). Oluşan immünosüpresyonun ağırlığı ve tipi altta yatan nedene, yaşa, başka komorbid durumların varlığına

bağlı olarak değişkenlik gösterir ve immünkompromize bireylerin ne tür infeksiyöz etkenlere karşı risk altında olduklarını ve buna bağlı olarak ne tür bir bağışıklama planlanabileceğini etkiler(7). İmmünkompromize bireylerde aşılanmanın zamanlamasını belirleyen unsur bağışıklık sisteminin durumudur. Hematolojik veya solid organ malignitelerinde, eğer zaman elveriyor ise, immünoşüpresif tedavi başlanmadan önce inaktif ve subünit aşilar yapılabilir. İnaktif aşilar immünoşüpresyon altında da verilebilir ancak etkin bir yanıt oluşmama ihtimali yüksektir ve birey artık immünokompetan kabul edildiği dönem içinde yeniden tekrarlanmalıdır. Hematolojik maligniteli hastalarda ciddi infeksiyonların önemli bir nedenini pnömokoklar oluşturur; bu hastalarda gerek polisakkarit, gerek ise konjuge aşilar sağlıklı bireylere göre genellikle daha düşük oranda aşı yanıtı oluşur ve oluşun yanıtın çapı büyük ölçüde uygulanan tedavi ile ne ölçüde ardışık olduğuna bağlıdır (7,8). Kanserli olgularda aşı ile önlenemez veya şiddeti azaltılabilir önemli bir diğer hastalık da influenza'dır. Araya giren influenza infeksiyonları bu hastaların tedavi planlanmasında bazı gecikmelere yol açabileceğinden, influenza aşısı özel bir önem taşımaktadır. Aşıya yanıtlar arzu edilir düzeyde olmayabilir ama tüm kanserli hastalara mevsimsel inaktif influenza aşıları önerilmektedir (9). Aşılarla karşı etkin antikor yanıtının amaçlanan düzeyde indüklenememesi, belirli aşılarda (Hepatit B gibi) normale göre daha yüksek doz kullanılarak aşılıma çalışılır. İkinci bir aşı dozu ile daha etkin bir immün yanıt eldesi, alta yatan primer maligniteye de bağlıdır ve evrensel bir strateji anlamı taşımamaktadır. İmmünoşüpresyon koşulları devam ettiği sürece ve birey immünokompetan kabul edilmediği sürece canlı aşilar yapılmamalıdır. Bu durumlarda canlı aşiların immün sistem öğeleri tarafından sınırlandırılması henüz yetersizdir ve hastalık indüksiyonuna neden olabilirler (2,7,10).

Transplantasyonlar ve sonrasında uygulanan genellikle uzun süreli immünoşüpresif tedavi dönemleri bağışıklama açısından çok titiz bir strateji geliştirmeyi gerekli kılmaktadır. Hematopoietik kök hücre (HKH) alıcıları çok daha özel bir alanı oluşturmaktadır. Allojeneik veya otolog transplantasyon sonrası değişken ama uzun süreli ve ağır bir immünoşüpresyon söz konusudur ve kişinin daha önceki döneminden edinmiş olduğu immün bellek hücreleri dahil, geçmiş aşılamalara karşı naif bir duruma girdiği kabul edilmektedir. Belirli toksoid, konjuge polisakkarit ve inaktif polio gibi aşiların primer seri aşılama olarak önerilmesinin altında yatan temel olgu transplantasyon sonrası dönemde sağlanmak istenen stabil bağışıklık durumudur. Allojenik HKH alıcılarında, graft ile etkisi kısa süren bir bağışıklık transferi gözlenebilir; bu durum göz önüne alınarak donörün uygun bir dönemde aşılınması ve transplantasyon sonrası erken dönemde alıcının inaktif aşilarla aşılınması gündeme alınabilir (10). Bu aşılama stratejisi özellikle pnömokok, Hib ve influenza için göz önünde tutulabilir. Transplantasyonu hemen izleyen dönemde ağır nötrojeni ve bakteriyel, fungal ve respiratuar virus infeksiyonlarına duyarlılık söz konusudur. İzleyen dönemde GVHD gelişmesi CMV gibi etkenlerin yanı sıra aşı ile önlenemez özellikleri olan pnömokok ve influenza infeksiyonlarına da bir duyarlık oluşturur. Otolog HKH alıcılarında immün sistemin

fonksiyonel hale gelmesi allojenik alıcılara göre daha hızlı gerçekleşir; bu grupta da pnömokok ve Hib bir risk oluşturur ancak genellikle allojenik alıcılara göre bu risk daha düşüktür. Otolog HKH alıcılarında, kök hücre toplanmadan önce belirli aşuların uygulanması, transplantasyon sonrası dönemde bağışıklığın görece daha yüksek olmasını sağlayabilir. İmmüno-supresyon süresini araya giren komplikasyonlar uzatabilir (1,2,10). Hematopoietik kök hücre alıcılarında lenfositlerin fonksiyonel bir fenotip edinebilmeleri bir yıldan fazla zaman alabilir ve tüm bu süreçte aşı ile önlenebilir pnömokok, Hib, kızamık, influenza ve varisella gibi infeksiyonlara aşırı bir duyarlılık söz konusudur.

Solid organ yetmezliği olan ve solid organ transplant (SOT) adayları ile solid organ alıcıları da belirli infeksiyonlara karşı duyarlılaşırlar. Karaciğer ve böbrek yetmezliği gibi primer hastalığın kendisi, yetmezliğin boyutuna göre kişiyi görece immünkompromize yapabilir. Transplantasyonu izleyen immüno-supresif tedavi bu durumu derinleştirir ve alıcıların infeksiyöz etkenlere karşı duyarlılığını artırır. Karaciğer ve renal yetmezlikte, hastalık ileri bir aşamaya girmeden aşılama yapılabilirse, daha etkin bir immün yanıt eldesi mümkün olmaktadır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda olası hemodiyaliz senaryosu çerçevesinde HBV için aşılama mutlaka göz önünde tutulmalıdır. Karaciğer yetmezliğinde de eğer son dönem yetmezlik içine girilirse, aşılama istenir ölçüde bir yanıt oluşturmayabilir (11). Karaciğer yetmezliği ve siroz farklı derecelerde de olsa immün sistem üzerinde ciddi kompromizasyon oluşturan durumlardır; kompleman düzeyleri, dolayısı ile opsonik kapasite düşer, lökositlerin kemotaktik, fagositik ve hücre içi öldürme kapasitelerinde azalma gözlenir, mukozal permeabilite artar. Bu ve benzeri faktörler hastaları birçok infeksiyöz etken açısından duyarlı hale getirir. İnvazif pnömokok infeksiyonu riski ve buna bağlı mortalite artışı söz konusudur (12). Kronik böbrek hastalığı/ yetmezliği olgularında değişken bir yelpaze içinde artmış infeksiyon riski söz konusudur ve bu hastalarda en sık ikinci ölüm nedenini infeksiyonlar oluşturmaktadır (13). Aşı ile önlenebilir hastalıklar rölatif riskleri açısından değerlendirildiğinde influenza ve pnömokok infeksiyonları öne çıkmaktadır (14). Toplum kökenli pnömonide en sık etken pnömokoklardır ve toplum kökenli pnömoniye bağlı sekonder komplikasyonlardan kaynaklanan ölüm riski bu hastalarda yaklaşık 15 kat daha yüksektir (13). Bu hastalarda immün sistemin birçok katmanı olumsuz etkilenmekte, etkilenmenin çapına bağlı olarak aşılarla yanıt gelişimi de bu çerçevede çetrefilli bir sorun oluşturmaktadır. Doğal immünitinin temel öğelerinden dendritik hücrelerin sitokin sekresyonu dolayısı ile antijen spesifik aktivasyon ve peptid sunum kapasitesi azalma gösterir. Bunların yanı sıra T ve B lenfositler, bellek T lenfosit oluşumu ve tekrarlayan maruziyette yeterli-gerekli ekspansiyonu olumsuz etkilenir (13). Organ yetmezliklerinde, yetmezliğin ağırlığına göre konvansiyonel aşı uygulamaları biçimleri (doz, aralıklar) modifiye edilebilir. Transplant adaylarında eğer zaman elverişli ise transplantasyon öncesi dönemde ve gerekli görülüyorsa ve yeterince zaman aralığı var ise canlı aşılar dahil aşılama yapılmalıdır (15,16). SOT aday ve alıcıları, ağır influenza ve invazif pnömokokal infeksiyonlar açısından daha duyarlıdır. SOT alıcılarında gerek influenza,

gerek ise pnömokok ile yapılan aşılmalarda, sağlıklı bireylere göre daha düşük düzeyde olmakla birlikte belirli bir antikor yanıtı elde edilebilmekte, influenza ile aşılanmış olanlarda (9) aşılanmayanlara göre daha düşük oranda influenza saptanmaktadır. SOT alıcılarında öne çıkan bir diğer enfeksiyöz etken HPV'dir. SOT alıcılarında HPV ilişkili enfeksiyon ve kanserlere duyarlılaşma söz konusudur ve bu nedenle SOT aday ve alıcılarında HPV'ye yönelik aşılama göz önünde tutulmalıdır (2,17). VZV dahil canlı aşilar zaman aralığı elveriyor ise ancak SOT adaylarında değerlendirilebilir. Transplantasyon sonrası gelişen varisella ağır seyredebilir; bu nedenle SOT adaylarında varisella aşısı da değerlendirmeye alınmalıdır (2).

Bireyin mikroorganizmalara, özellikle bakteriyel polisakkaritlere karşı immün yanıt geliştirmesinde dalak özel bir yer tutar. Aşılama sonrası veya doğal bir enfeksiyon sırasında polisakkarit antijenler serbestleşir ve dolaşımdan çekildikleri alanlardan biri de lenf nodlarının yanı sıra dalakta bulunan marjinal zon bölgesidir. Bu bölge, "marjinal zon B-lenfositleri" olarak adlandırılan bir B-lenfosit tipini ve özel bazı reseptörlere sahip doku makrofajlarını yoğun olarak barındırır. Kırmızı ve beyaz pulpa arasındaki sınır bölge marjinal zon bölgesini oluşturur ve dolaşımla gelen partiküler antijenlerin yoğun olarak tutulduğu ve buradan lenfositlere sunulduğu bir bölgedir. Özellikle bakteriyel polisakkaritlere karşı majör T-bağımsız antikor yanıtları bu bölgenin işlevi sayesinde gerçekleşir. Marjinal zon, insanda yaklaşık ikinci yaşa doğru gelişimini tamamlayabilir; marjinal zon gelişimini tamamlamadıkça "marjinal zon B-lenfositleri" ilgili alanda akümüle olamazlar. İnsanda ilk yaşlarda gözlenen yoğun kapsüler polisakkarit taşıyan bazı bakterilere karşı duyarlılığın nedeni budur; gelişimsel bir duyarlılıktır. Anatomik veya fonksiyonel asplenik, hiposplenik kişiler özellikle pnömokok, meningokok ve *H. influenza*'ya karşı duyarlılaşmalarının yanı sıra sepsis açısından da risk altındadırlar. Splenektomili kişilerde gelişen enfeksiyonların çoğu kapsüllü bakteriler ile olmaktadır; bunların içinde de pnömokoklar ağırlıklı olarak etken olarak saptanırlar (1,3,18). Bazı hastalıklarda splenektomi terapötik amaçla da yapılmaktadır. Terapötik splenektomide olduğu gibi eğer bir plan dahilinde splenektomi gerçekleştirilecek ise mutlaka uygun zamanlama göz önünde tutularak ilgili ajanlara karşı aşılama önerilebilir. Organ disfonksiyonu ile giden birçok hastalık için olduğu gibi splenektomili kişiler de mevsimsel influenzanın etkilerinden korunmalı, bu çerçevede inaktif influenza aşısı göz önünde tutulmalıdır(18).

Yukarıda özetlenen maligniteler veya transplantasyonların önemli bir terapötik ayağını immünoşüpresif ajanlar oluşturmaktadır. İmmünoşüpresif terapiler inflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn, ülseratif kolit), inflamatuvar artritler, multiple skleroz, sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmünitenin de rol aldığı bazı kronik (immün) inflamatuvar hastalıklarda da artık yaygın olarak yer bulmakta, bireylerin neredeyse ömür boyu, immünkompromize olmasa da, tam olarak immünokompetan olmadıkları ("kısmi immünkompromize") bir yaşam sürmelerine neden olmaktadır (1,5). Altta yatan primer hastalıklarından öte, bu hastalara verilen immünoşüpresif terapilerin niteliği, dozu, zamanlaması aşı ile ön-

lenebilir hastalıklara duyarlılığı artıran ve ilgili aşuların zamanlamasını belirleyen önemli bir faktördür (2). Kronik immün-inflamatuar hastalığın kendisi (SLE'de gözlenen kompleman yetmezliği, fagositoz kapasitesinin azalması, lenfopeni veya Felty sendromunda gözlenen nötropeni) ve terapötik amaçlı verilen ajan veya ajanlar bir kombinasyon biçiminde, bu grupta farklı derecelerde bir immünkompromizasyona neden olmaktadır (19,20). Kullanılan ajanlar primer hastalığın immünkompromizasyona etkisini azaltırken, kendileri farklı derecede bir immünkompromizasyon oluştururlar. Klasik olarak ankilozan spondilit için bilindiği gibi, konağın genetik arka planı da (özellikle HLA ve ilgili bölgeler) hem hastalık oluşumu hem de enfeksiyonlara duyarlılaşmayı belirleyen önemli bir unsurdur. Anti-TNF-alfa etkili adalimumabın çeşitli inflamatuvar hastalıklarda kullanımı ve oluşan enfeksiyon riskleri değerlendirildiğinde ciddi enfeksiyon açısından en yüksek riskin romatoid artrit (RA) ve Crohn hastalığında olduğu bildirilmiş ancak steroid veya başka ilaçların kullanımı değerlendirme dışı bırakılmıştır (21). Özellikle etiyolojisinde immün sisteme de atıf bulunan bazı hastalıklarda aşı uygulamasının primer hastalığı alevlendireceği veya yeniden indükleyeceği kaygıları mevcuttur. Çok sayıda analiz, böyle bir kaygının teorik olarak haklı bulunabileceğini ancak yapılan araştırmalarda nedensellik bağlamında aşı uygulamalarının bu hasta gruplarında herhangi bir alevlenmeye yol açmadığını ortaya koymuştur (2, 22).

Kronik immün-inflamatuar hastalıklar çok değişken bir yelpaze içinde immün sistemi belirli enfeksiyonlara karşı duyarlılaştırır. SLE'li hastaların enfeksiyonlara duyarlılığının önemli bir nedenini kompleman fonksiyon yetersizliği oluşturmakta ve bu hastaların önemli bir bölümünde, mortalitede önemli bir yer tutan enfeksiyöz komplikasyonlar gözlenmektedir (22,23). Lökopeni bulunması, kompleman hemolitik aktivitesinin düşük olması, böbrek tutulumu (nefrit varlığı), anti-dsDNA yüksekliği ve hastalığın aktif bir evrede olması SLE'nin enfeksiyonlarla korelasyon gösteren önemli öğeleri arasındadır (24). SLE'li hastalarda gelişen ciddi enfeksiyonlarda pnömokok %8,3 oranında izole edilebilmekte; invazif pnömokokal hastalık gelişmesi normal popülasyona göre 13 kat daha fazla gözlenmektedir (19). RA'li hastalar anormal T-lenfosit fonksiyonları, verilen immünoşüpresif tedaviler ve akciğer tutulumu gibi eklem-dışı tutulumlar nedeni ile enfeksiyonlara daha duyarlıdır (22). RA'li hastalarda objektif olarak tanımlanmış enfeksiyonların sıklığı ve bunlar içinde pnömoni gelişme oranı sağlıklı kontrollere göre iki kata yakın artış göstermektedir (25); gelişen enfeksiyonlar RA'li hastaların enfeksiyon için hospitalize edilmelerinin ve bu hastalarda gözlenen artmış mortalitenin önemli bir nedeni kabul edilmektedir (23,26). İnflamatuar bağırsak hastalığı (İBH) olan hastalarda da primer hastalığın getirdiği bariyer fonksiyon bozukluğu, malnütrisyon, mukozal alanlarda önemli bir anti-mikrobiyal etkisi olan defensinler dair bozukluklar, makrofajların sitokin ve kemokin sekresyonundaki defektler ve buna bağlı granülositik hücrelerin ilgili alanlara göç etmelerinde ortaya çıkan sorunlar olabilmektedir (27). İlgili defektlerin fenotipe yansımaları değişkendir ve İBH'li hastalar immüno-kompetan olarak kabul edilebilirler. Ancak gerek primer hastalığın ken-

disi (fenotipe yansıdığı oranda) gerek ise primer hastalığa yönelik verilen immünoşüpresif tedaviler infeksiyonlara yatkınlığı artırabilmektedir (23,28). İmmün-inflamatuvar niteliği olan bu hastalıkların tedavilerinde steroid, NSAİD ve konvansiyonel immünoşüpresiflerin yanı sıra özellikle son on yılda kullanımı ciddi oranda artmış bulunan biyolojik ajanlar yer almaktadır. Belirli bir sitokin (TNF-alfa, IL-1, IL-6 gibi) aktivitesini bloke etmeyi amaçlayan ilaçların yanı sıra, doğrudan B-lenfosit aktivitesini baskılamaya yönelik (rituximab, belimumab) verilen maddeler de söz konusudur. Bu ajanların alınması sırasında yapılan aşılama çalışmaları tartışmalı veriler barındırmaktadır ancak özellikle B-lenfosit aktivitesini baskılayan ilaçlar söz konusu ise anlamlı aşı yanıtlarının gelişmeyeceği, aşılama planlanabilir durumda ise yeterli zaman değerlendirilerek tedavi öncesinde yapılacağı göz önünde tutulmalı ve strateji hasta özelinde planlanmalıdır.

Diabetes mellitus'ta başka bir komorbid durum yokluğunda, immün yanıtları olumsuz etkileyen temel unsur kontrolsüz hiperglisemidir; kan şekere düzeyleri uzun süreli takipte regüle seyreden bir diyabetik hasta relatif immünoşüprese olarak değerlendirilmez (13). Uzun sürelerde glikemik kontrolün relatif kötü seyretmesinin diyabetik kişileri pnömoni ilişkili hospitalizasyon açısından risk altına soktuğu bilinmektedir (29). Hipergliseminin immün sistem üzerindeki etkilerine dair veriler daha çok model çalışmalarından elde edilmiştir. Genel olarak opsonizasyonda, nötrofillerin endotele adheransı ve özellikle akciğerlere kemotaksi ve göçünde, hücre içi öldürme kapasitelerinde bir düşüklük söz konusudur, çeşitli immün uyarılara karşı makrofaj ve T-lenfositlerden beklenen sitokin (TNF-alfa, IL-1; IFN-gama gibi) yanıtları normal düzeyin altındadır. Tüm bu unsurlar diyabetik hastalarda daha yüksek oranda saptanan komorbid durumlarla birlikte ele alındığında, bu hasta popülasyonunu infeksiyonlara duyarlı hale getirmektedir. Aşı ile önlenebilir hastalıklar açısından değerlendirildiğinde, diyabetik bireyler toplum kökenli pnömoniler ve invazif pnömokok hastalıkları açısından risk grubu içinde değerlendirilebilirler (3,29).

Endikasyonları için alta yatan nedenleri farklı olmakla beraber, immünoşüpresif ajan kullanan bireyler önemli bir özel konak grubunu oluşturmaktadırlar. İmmünoşüpresif ajanlar tekil özelliklerine göre değerlendirilmelidir. Sınırlı olarak şu genellemeler yapılabilir: İmmünoşüpresif ajan veya çeşitli kombinasyonları T ve/veya B-lenfositleri ve/veya endokrin etkili bazı sitokinleri olumsuz etkilediği ölçüde ciddi immünoşüpresyona, dolayısı ile infeksiyöz etkenlere karşı duyarlılığa neden olabilirler (7,13,21). Ciddi immünoşüpresyon durumunda canlı aşılarda uygulanmamalı, inaktif aşılarla karşı da immün yanıt arzu edilir düzeyde olmayacağından zaman olarak iyi koordine edilmelidir.

Fizyolojik bazı süreçler de bireyi bazen geçici bir dönem için de olsa immünkompromize bir duruma sokabilir. Gebelik dönemi, immünolojik açıdan, annenin yarı-yabancı (semi-allojenik) bir doku olan fetüsü ret etmesi (tolerans) üzerine kurulu bir dönemdir. Belirli kronik hastalıklara

sahip kadınların gebelik dönemlerinde, hastalık aktivitelerinde gözlenen değişiklikler de bilinen bir olgudur. Gebelik boyunca annede gözlenen immünolojik değişiklikler, gebeyi bazı infeksiyöz hastalıklara daha duyarlı kılabilir; bu durum, dolaylı olarak fetüs için de bir risk anlamına gelir (30). Gebelik boyunca ve sonraki belli bir dönemde annede regülatuar T-lenfositlerin (Treg) bir hakimiyeti olduğu düşünülmektedir. Treg hücrelerinin baskın efektör fonksiyon sergilemeleri, fetüs açısından gereklidir ancak annenin çevresel antijenlere normal-uygun yanıt geliştirmesi açısından riskleri beraberinde getirir (31). Burada etki yalnızca Treg fonksiyonuna bağlı değildir; annenin genetik arka planı da net çıktı açısından oldukça önemlidir.

Uç yaşlar (yenidoğan dönemi ve yaşlılık) da immün sistemin normal kabul edilen fizyolojik işlevi ötesinde bir işlev sergilediği fizyolojik süreçlere örnek gösterilebilir. Başka açılardan sorunsuz olan bir yenidoğan döneminde immün sistemin gelişiminin devam ettiği (yukarıdaki bölümlerde dalak için örneklendiği gibi) söylenebilir; bu dönemde belli başlı infeksiyöz etkenlerle bir hastalık risk söz konusudur ve dolayısı ile aşılama bu çerçevede yapılmaktadır. Yaşlılık dönemi ise immün sistem açısından immün-yaşlanma (immünoşenesans) olarak tanımlanan, mekanizmaları tam olarak ortaya konulamamış bir dönemi oluşturmaktadır (32). Yaşlılık, gerek doğal (innate) gerek ise edinsel immün yanıtlarda, aşilar dahil, uygun yanıt verememe (33), daha önceki dönemde kazanılmış olan immün belleğin görece kaybı gibi bazı değişiklikleri de beraberinde getirir. Uygun yanıt geliştirilememesi, infeksiyöz etkenlere daha fazla duyarlılık, hastalık gelişmesi durumunda da daha fazla morbidite anlamına gelmektedir (34).

Kaynaklar

1. Doherty M, Schmidt-Ott R, Santos JI, et al. Vaccination of special populations: Protecting the vulnerable. *Vaccine*. 2016;34:6681-6690.
2. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58:e44-100.
3. Lopez A, Mariette X, Bachelez H, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun*. 2017;80:10-27.
4. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58:309-18.
5. Eibl MM, Wolf HM. Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities. *Immunotherapy*. 2015;7:1273-92.
6. Miller MA, Rathore MH. Immunization in special populations. *Adv Pediatr*. 2012;59:95-136.
7. Löbermann M, Boršo D, Hilgendorf I, Fritzsche C, Zettl UK, Reisinger EC. Immunization in the adult immunocompromised host. *Autoimmun Rev*. 2012;11:212-8.

8. Robin C, Beckerich F, Cordonnier C. Immunization in cancer patients: where we stand. *Pharmacol Res.* 2015;92:23-30.
9. Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, et al. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis by etiology. *J Infect Dis.* 2012;206:1250-9.
10. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 5:93-9.
11. Chow J, Golan Y. Vaccination of solid-organ transplantation candidates. *Clin Infect Dis.* 2009 Nov 15;49:1550-6.
12. Bunchorntavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. *World J Hepatol.* 2016;8:307-21.
13. Wiedermann U, Sitte HH, Burgmann H, et al. (Guidelines for vaccination of immunocompromised individuals). *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128 Suppl 4:337-76.
14. McDonald HI, Thomas SL, Nitsch D. Chronic kidney disease as a risk factor for acute community-acquired infections in high-income countries: a systematic review. *BMJ Open.* 2014 Apr 17;4(4):e004100.
15. Miyairi I, Funaki T, Saitoh A. Immunization practices in solid organ transplant recipients. *Vaccine.* 2016;34:1958-64.
16. Kim YJ, Kim SI. Vaccination strategies in patients with solid organ transplant: evidences and future perspectives. *Clin Exp Vaccine Res.* 2016;5:125-31.
17. Madeleine MM, Finch JL, Lynch CF, Goodman MT, Engels EA. HPV-related cancers after solid organ transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2013;13:3202-9.
18. Kuchar E, Miśkiewicz K, Karlikowska M. A review of guidance on immunization in persons with defective or deficient splenic function. *Br J Haematol.* 2015;171:683-94.
19. Luijten RK, Cuppen BV, Bijlsma JW, Derksen RH. Serious infections in systemic lupus erythematosus with a focus on pneumococcal infections. *Lupus.* 2014;23:1512-6.
20. Bijl M, Kallenberg CG, van Assen S. Vaccination of the immune-compromised patients with focus on patients with autoimmune-inflammatory diseases. *Neth J Med.* 2011;69:5-13.
21. Haroon N, Inman RD. Infectious complications of biological therapy. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21:397-403.
22. Van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, 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.
23. Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:1815-27.
24. Bosch X, Guilabert A, Pallarés L, et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus.* 2006;15:584-9.
25. 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.
26. Perry LM, Winthrop KL, Curtis JR. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16:431.
27. Casanova JL, Abel L. Revisiting Crohn's disease as a primary immunodeficiency of macrophages. *J Exp Med.* 2009;206:1839-43.
28. Chaudrey K, Salvaggio M, Ahmed A, Mahmood S, Ali T. Updates in vaccination: recommendations for adult inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol.* 2015;21:3184-96.

29. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015;70:984-9.
30. Zenclussen AC. Adaptive immune responses during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2013;69:291-303.
31. La Rocca C, Carbone F, Longobardi S, Matarese G. The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. *Immunol Lett*. 2014;162:41-8.
32. Pawelec G. Age and immunity: What is "immunosenescence"? *Exp Gerontol*. 2018;105:4-9.
33. Frasca D, Diaz A, Romero M, Blomberg BB. The generation of memory B cells is maintained, but the antibody response is not, in the elderly after repeated influenza immunizations. *Vaccine*. 2016;34:2834-40.
34. Pera A, Campos C, López N, et al. Immunosenescence: Implications for response to infection and vaccination in older people. *Maturitas*. 2015;82:50-5. daki çekinceleri bu yazının son bölümünde irdelenmiştir.

Sağlık Çalışanlarının Aşılınması

Uzm. Dr. Çiğdem Erol

Başkent Üniversitesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Sağlık çalışanları, sağlık hizmetinde maaşlı ya da gönüllü olarak çalışan doktorlar, hemşireler, acil tıp teknisyenleri, sağlık teknisyenleri, diş hekimleri, eczacılar, laboratuvar personelleri, tıp-diş hekimliği ve hemşirelik öğrencileri ve destek personelleri olarak sıralanabilir (temizlik personelleri, hasta bakım elemanları) (1).

Sağlık çalışanları, hizmet sundukları sağlık kuruluşlarının karmaşık yapısı ve hizmet alanı gereği biyolojik, fiziksel, kimyasal ve psikolojik açıdan yüksek riskli çalışanlar grubunda yer alırlar. Biyolojik riskler; solunum, damlacık ya da kan yoluyla bulaşan enfeksiyon etkenleri; fiziksel riskler; ısı, gürültü, radyasyon ve ergonomik sorunlar; kimyasal riskler ise toksik kimyasal maddeler olarak sıralanabilir.

Tüm bu etkenler içerisinde biyolojik risklerin yani enfeksiyonların sağlık çalışanları açısından önemi büyüktür. Özellikle hasta ile direkt temas halinde olan sağlık personellerinin toplumda ya da çalışma ortamında edinecekleri enfeksiyonlar kendileri için olduğu gibi diğer sağlık çalışanları, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış olan hastalar, aile bireyleri ve toplum için de risk oluşturmaktadır.

Bu enfeksiyonların büyük bir kısmı aşıyla korunabilir etkenlerle meydana gelir. Aşıyla önlenebilir hastalıklar için, bu hastalıklara karşı immünitenin sağlanması ve devamlılığı enfeksiyonlardan korunma programlarının temel basamaklarından biridir. Ancak sağlık

çalışanlarının ancak bir kısmı aşı olmaktadır (3). Sağlık çalışanlarının aşı konusundaki çekinceleri bu yazının son bölümünde irdelenmiştir.

Bağışıklama programları, sağlık çalışanının mesleğine ve yaptığı işe göre riskleri değerlendirilerek oluşturulmaktadır. Risk değerlendirmesinde sağlık çalışanının hasta veya hasta materyali ile temas olasılığı ve temas ettiği hastanın (immünoşüprese hastalar,, yenidoğan, gebe, yoğun bakım hastası vb.) özellikleri önem taşır.

Bağışıklama kayıtları, geçirilmiş infeksiyon hastalıkları bilgilerini (döküntülü hastalık, sarılık öyküsü gibi), bağışıklık durumlarını (dökümente hastalık, aşılama öyküsü ya da seroloji sonucu), her bir aşı için aşılama zamanını, her hangi bir yan etki varlığını, aşının üretici ve seri numarasını, sağlık çalışanının isim, ünvan ve iletişim bilgilerini içermelidir.

Aşıyla korunabilir infeksiyon etkenleri;

- Solunum yoluyla bulaşan; kızamık ve suçiçeği
- Damlacık yoluyla bulaşan; influenza, kabakulak, kızamıkçık ve boğmaca
- Kan yoluyla bulaşan; hepatit B
- Fekal-oral yolla bulaşan; hepatit A
- Kirli yaralanmalar ile bulaşan,, tetanos.

Ülkemizde de sağlık çalışanlarının aşılmasına yönelik 2018 tarihli genelgede de tüm sağlık çalışanlarının, tıp fakültesi/diş hekimliği fakülteleri/hemşirelik fakülteleri/hemşirelik-ebelik yüksekokulları ve sağlık meslek liseleri öğrencilerinin Td, KKK (kızamık/kabakulak/ kızamıkçık), mevsimsel influenza, hepatit A, hepatit B ve suçiçeği aşılarının yapılması gerekliliği belirtilmiştir (5). Adı geçen genelge yazı boyunca “mevzuat” olarak ifade edilecektir.

Mevsimsel İnfluenza Aşılması

İnfluenza virusu, insanlarda ve hayvanlarda hastalık yapabilen, hızla değişime uğrayan ve mevsimsel türleri her yıl özellikle kış aylarında salgınlar yapabilen, toplumun %5-10'unu etkileyerek %0,01 oranında ölümlerle sonuçlanan ve AŞIYLA KORUNULABİLEN bir infeksiyon etkenidir (3). Sağlıklı erişkinlerde hafif seyirli infeksiyon yapmakla birlikte, çocuklarda, yaşlılarda ve immün yetmezlikli hastalarda hayatı tehdit eden ciddi infeksiyonlarla seyredebilir ve sekonder bakteriyel pnömoni gelişebilir. Sağlık çalışanları, nozokomiyal salgınlar sırasında önemli bulaş kaynaklarından birini teşkil ederler.

İnfluenza aşılarının içeriği, virusun sık değişikliğe uğraması nedeniyle her sezon toplumda en sık görülen etkenler göz önüne alınarak güncellenir. Canlı atenüe ve inaktif aşılar bulunmakla birlikte ülkemizde üç ve dört valanlı inaktif aşılar bulunmaktadır. Aşının etkinliği ve verimliliği

farklı çalışmalarda ve farklı yıllarda %16-76 arasında (median %50) saptanmıştır (3). Aşılardan sağlığı çalışanlarında influenza ilişkili hastalığa bağlı iş gücü kaybı ve morbiditenin %28 oranında daha az geliştiği bildirilmiştir (4). Sağlık çalışanlarının influenza bulaşıklamasının aynı zamanda hasta sonuçlarını da olumlu etkilediği, en belirgin etkinin mortalite üzerinde olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (10). Birçok çalışma sonucunda sağlık çalışanlarında aşılama oranları arttığında influenza virusuna bağlı nozokomial solunum yolu hastalıklarında anlamlı derecede azalma saptanmıştır (3).

Avrupa ülkelerinde, Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da tüm sağlık çalışanlarına yıllık mevsimsel influenza aşılması önerilmektedir ancak, yasal bazı sorunlar nedeniyle zorunlu hale getirilememektedir. Kaliforniya eyaleti gibi bazı bölgelerde hastanelerde, aşılama çalışanlara aşı reddi formu imzalatılmaktadır (3). Ülkemizde de mevzuat uyarınca tıp fakülteleri, diş hekimliği fakülteleri, sağlık meslek yüksek okullarında kliniklerde staj yapan veya hizmet veren öğrencileri, sağlık çalışanları, sağlık kurumlarında çalışan temizlik elemanları ve 112 acil sağlık hizmetleri personeli ile acil durum, afet ve olağandışı durumlarda görev alan Ulusal Medikal Kurtarma Ekibi (UMKE) personeli ve acil sağlık araçlarında görev yapan personel dâhil diğer çalışanlar için her yıl Ekim-Kasım aylarında/influenza sezonunun başlangıcında 1 doz aşı uygulanması gerekmektedir (5). Kurum içi salgın varlığında aşılama personelinin hemen aşılama ve 14 gün süre ile oseltamivir 1x75 mg kemoprofilaksi uygulanması önerilmektedir (11).

Mevsimsel influenza aşısının tek kontrendikasyonu önceki uygulamalarında anafilaksi gelişmesidir. Yumurta alerjisi (anafilaksi-anafilaktoid reaksiyon) varlığında da hastane şartlarında, tercihen alerji uzmanı varlığında gerekli önlemler alınarak (dilüsyon, bölünerek uygulama) uygulanabilmektedir (5).

Influenza aşısı komplikasyonları arasında sıkça kaygıya neden olan Guillain Barre Sendromu (GBS) en yüksek oranda 1976'da pandemik domuz gribi aşısına bağlı olarak 1/100.000 oranında bildirilmiştir. Ancak sonraki dönemlerde bu oranlarda bildirilmemekle birlikte, bu sendromun enfeksiyonun kendisine bağlı olarak da gelişebileceği bilinmektedir. Yine 2009 pandemik aşı içerisinde yer alan skuallen bazlı adjuvanlara bağlı çocuklarda narkolepsi riski artışından söz edilse de yine bu komplikasyonun da GBS gibi enfeksiyonun kendisine bağlı olabileceği düşünülmektedir (4). Farklı çalışmalarda raporlanan immünolojik yan etkilerin bazıları; immün trombositopenik purpura, okülorespiratuar sendrom, Bell paralizi, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı olarak sıralanabilir ancak hiçbirinin aşı ile ilişkisi kesin olarak gösterilememiştir (4).

Hepatit B Aşılması

Hepatit B virusu, enfekte kan ya da vücut sıvılarının perkütan olarak ya da mukozal yüzeylere teması ile bulaşabilen bir enfeksiyon etkenidir. *He-*

padnaviridea ailesinden zarflı bir DNA virusudur. Görünmeyen miktarlarda kan ile bulaşabilir ve cansız yüzeylerde yedi güne kadar canlı kalabilir. Duvarlı bireye bulaştığında kan dolaşımı yoluyla karaciğere ulaşır ve buraya yerleşir. İnkübasyon periyodu ortalama 60 gündür (40-90 gün). Klinik tablo asemptomatik infeksiyondan fulminan hepatite kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilir (6).

Hepatit B virusu için nozokomiyal maruziyet önemli risk faktörlerinden biridir. Sağlık çalışanları kan ve vücut sıvılarına sıklıkla maruz kaldıklarından hepatit B için yüksek risk taşımaktadırlar (3). 2012 yılında Avrupa Birliği verilerinde akut hepatit B vakalarının %20,7'sinin hastane kaynaklı maruziyet sonrası geliştiği belirtilmiştir. Rutin hepatit B aşılması ve sağlık uygulamalarındaki iyileştirmeler sayesinde Amerika Birleşik Devletleri'nde sağlık çalışanlarında 1983 yılında 17.000 olan infeksiyon sayısı 2010 yılında 263'e gerilemiştir (3). Yine Almanya'da 1996'da %2,2 olan mesleki hepatit B infeksiyonu oranının 2017 yılında %0,2'ye gerilediği belirtilmektedir (9).

Hepatit B aşılmasının, tüm sağlık çalışanlarına, tıp fakültesi/diş hekimliği fakülteleri/hemşirelik fakülteleri/hemşirelik-ebelik yüksekokulları ve sağlık meslek liseleri öğrencilerine yapılması gerekmektedir. Aşı uygulanmadan önce serolojik testlerin yapılması (HBsAg, anti-HBs, antiHBc total), HBsAg ve anti HBs negatif saptanan kişilere 0,1 ve 6. aylarda olmak üzere 3 doz aşı önerilmektedir (5).

- Hep B aşısının birinci ve ikinci dozu arasındaki süre en az 1 ay,
- Hep B aşısının ikinci ve üçüncü dozu arasındaki süre en az 2 ay,
- Hep B aşısının birinci ve üçüncü dozu arasındaki süre en az 4 ay olmalıdır.

Mesleki temas riskinin yüksek olması nedeniyle son aşı dozundan 8 hafta (en az 4 hafta) sonra anti-HBs düzeyi değerlendirilmelidir.

- Anti-HBs ≥ 10 mIU/ml ise kişi bağışıklıdır ve kronik böbrek yetmezliği/diyaliz programında olma, kemoterapi alma gibi immün yetmezlik durumları yok ise tekrar aşılamaya ya da serolojik inceleme gerekli değildir.
- Anti-HBs < 10 mIU/ml ise kişi 3 doz seri ile tekrar aşılanmalı ve tekrarlanan şemadan 1-2 ay sonra tekrar anti-HBs düzeyi değerlendirilmelidir.
- Anti-HBs düzeyi 6 doz aşılamaya sonrası halen < 10 mIU/ml ise kişi hepatit B aşısına yanıtız kabul edilmektedir ve riskli temas sonrasında HBIG (hepatit B immüno globülin) uygulanmalıdır (5). Şekil 1'de sağlık çalışanlarının hepatit B'ye bağışıklanmasında akış şeması yer almaktadır.

Gelişmekte olan ülkelerde HBV insidansı yüksek olduğundan maruziyet sonrası yaklaşım son derece önemlidir. Türkiye'nin içinde bulunduğu Akdeniz havzası, Doğu Avrupa ve Rusya ile birlikte orta endemite bölgelerinde yer

almaktadır. Bu bölgelerde insidans %2-7 arasında değişmektedir. Hepatit B virusu ile infekte bir materyalle perkutan temas sonrası sağlık personeline enfeksiyon gelişme olasılığı; temas edilen materyal HBeAg negatif ise %2, temas edilen materyal HBeAg pozitif ise %19 arasında değişmektedir (8). Maruziyet sonrası yaklaşım hastanın ve sağlık çalışanının serolojik durumu ve bağışıklama geçmişine göre farklılık göstermektedir (Tablo 1) (6). Hepatit B aşılması için kontrendikasyonları daha önce hepatit B aşısı uygulaması sırasında anafilaksi gelişmesi ve aşı içeriklerinden biri ile anafilaksi öyküsü olarak sıralanabilir.

Aşıya bağlı yan etkiler en sık injeksiyon bölgesinde ağrı (%3-29), eritem (%3), kaşıntı (%3), ateş (%1-6) ve baş ağrısı (%3) olarak belirtilmektedir. Hepatit B aşısına bağlı anafilaksi insidansı 1,1 milyon injeksiyonda bir olarak tahmin edilmektedir ve maya alerjisi olan kişilerde risk daha yüksektir (6). Birçok nörolojik (multiple skleroz, demyelinizan) hastalıkla, kronik ve otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilse de hepatit B aşısına bağlı olduklarını gösteren kesin kanıt bulunmamaktadır (3,6).

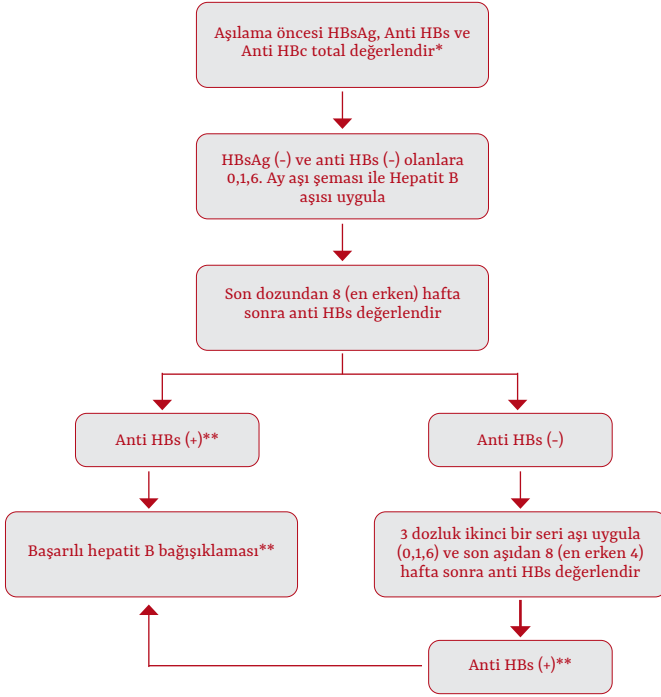
KKK (Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak) Aşılması

Kızamık, kızamıkçık ve kabakulak oldukça bulaşıcı olan, ciddi komplikasyonlar, sekeller ve konjenital anomalilere neden olabilen enfeksiyonlardır. İlk kez 1971 yılında lisanslanmış ve 12 aydan büyük çocuk ve yetişkin bireylere uygulanmaya başlanmıştır. ACIP (The Advisory Committee on Immunization Practices) tarafından 12-15 ay arası ilk doz ve 4-6 yaş arası ikinci doz olmak üzere 2 dozluk aşılama programı önerilmektedir (3).

Kızamık

Kızamık virusu, Paramyxoviridae ailesinden tek zincirli ve zarflı RNA virusudur ve tek rezervuarı insandır. Direkt temas ve hava yolu ile bulaşan ve çok bulaşıcı olan akut viral enfeksiyona neden olur. Yüksek ateş, burun akıntısı, konjonktivit ve boğaz ağrısı ile seyredir. Ağız içinde yer alan Koplik lekelerinin ardından makülopapüller döküntü görülür. En sık komplikasyonları otitis media, bronkopnömoni, laringotrakeobronşit ve ishaldir. Daha nadir olarak hastanede yatış gerektiren ve beyin hasarına neden olabilen ensefalit tablosu gelişebilir. Olguların 1-2/1000'sinde solunum ya da nörolojik komplikasyonlara bağlı ölüm görülebilir. Kızamık enfeksiyonundan 7-10 yıl sonra davranışsal ve entelektüel bozukluk ve nöbet ile seyreden subakut sklerozan panensefalit (SSPE) tablosu gelişebilir. Toplumda aşılanmamış ve duyarlı kişileri koruyabilmek için aşılama oranlarının %92-95 arasında olması gerekmektedir ancak tüm dünyada aşılama oranlarında tehlikeli bir azalma izlenmekte ve sadece 2018 yılında CDC verilerine göre ABD'de üç eyalette toplam 349 vaka bildirilmektedir (20). Avrupa bölgesinde 2017 yılında 25,863 olan kızamık vaka sayısı 2018 yılında göre 3 kat artarak 82,596'ya yükselmiştir (21). Türkiye'de de 2017 yılında 84 (yerli: 48, yabancı: 36) olan vaka sayısı Ocak-Kasım 2018 dönemi için 533 vaka olarak bildirilmiştir (22).

Şekil 1: Sağlık çalışanlarında hepatit B aşı uygulaması ve antikor cevabının değerlendirilmesi²



* HBsAg (+) ve/veya izole anti HBC (+) ise gastroenteroloji/infeksiyon hastalıkları uzmanına yönlendirilmelidir.

**Anti HBs (+) yani ≥ 10 mIU/ml üzeri olması bağışıklık için yeterlidir. Kişinin immün baskılanma, kemoterapi alma, kronik böbrek yetmezliği/ diyaliz programında olma gibi durumları yok ise gelecekte serolojik test ya da aşılamaya gerekli değildir. Hemodiyaliz hastalarında yıllık, diğerlerinde ise risk devam ediyorsa Anti HBs değerlerine bakılır ve anti HBs değerleri <10 mIU/ml ise ek doz aşı yapılır.

***Kişi Hep-B aşısına yanıtız kabul edilmelidir. Bu kişiler hepatit B enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Riskli temas sonrasında profilakside HBiG uygulanmalı ve sağlık eğitimi verilmelidir.

Tablo 1: Sağlık çalışanlarının maruziyet sonrası değerlendirilmesi ve yönetimi

Sağlık Çalışanı durumu	Maruziyet sonrası seroloji		Maruziyet sonrası profilaksi		Aşılamaya sonrası serolojik test
	Kaynak hasta (HBsAg)	Sağlık Çalışanı (Anti HBs)	HBIG	Aşı	
Aşı takvimi tamamlandıktan sonra başarılı Hep B bağışıklaması	Herhangi bir uygulama yapılmaz				
İki seri aşılamaya sonrası yanıtızlık	Pozitif/bilinmeyen	-----	1 ay arayla 2 kez HBIG uygulanır	-----	-----
	Negatif	Herhangi bir uygulama yapılmaz			
Aşı takvimi tamamlandıktan sonra bilinmeyen yanıt	Pozitif/bilinmeyen	<10 mIU/ml	1 kez HBIG uygulanır	Yeniden aşılamaya	Evet
	Negatif	<10 mIU/ml	Hayır	Yeniden aşılamaya	Evet
	Herhangi bir sonuç	≥10 mIU/ml	Herhangi bir uygulama yapılmaz		
Aşılanmamış/eksik aşı ya da aşı reddi	Pozitif/bilinmeyen	-----	1 kez HBIG uygulanır	Aşı takvimi tamamlanır	Evet
	Negatif	-----	Hayır	Aşı takvimi tamamlanır	Evet

Kızamık infeksiyonunda bulaştırıcılık döküntüler çıkmadan dört gün önce başlar ve sonrasında dört gün boyunca da devam eder. Sağlık çalışanları bu süre boyunca hastalar ve diğer sağlık personeli ile yakın temas içinde bulunduğundan genel popülasyona göre 13-16 kat daha yüksek risk altındadırlar (3). 2016 yılında Çin'de bir sağlık merkezinde diğer çalışma arkadaşları ile birlikte lojmanda kalan 25 yaşında bir hemşirenin indeks vaka olduğu ve aşılanmamış 19 hastane personelinde kızamık geliştiği bildirilmiştir (19). Yine 2001-2013 yılları arasında İspanya- Katalanya bölgesinde görülen toplam 797 vakanın 52'sinin sağlık çalışanı ve 158'inin de sağlık çalışanı ilişkili vakalar olduğu bildirilmektedir (23).

Sağlık çalışanlarında kızamık seroprevalansı Avrupa kıtasında yaklaşık %94, orta doğu'da %91, Asya ve Batı Pasifik bölgesi ve Asia'da %90 ve Güney Afrika'da %96 olarak belirtilmektedir (3). 2006 yılında Çelikbaş ve arkadaşlarının 363 sağlık çalışanında yaptığı çalışmada Türkiye'de seropozitiflik %98,6 bulunmuştur. Cılız, N ve arkadaşlarının orta Anadolu bölgesinde 309 sağlık personelini değerlendirdikleri diğer bir çalışmada da yine seropozitiflik %99,7 saptanmıştır (16).

Kızamık aşısı sonrası tek doz aşılamanın koruyuculuk düzeyi %39-98 olarak bildirilirken 2. doz aşı ile bu etkinlik ABD çalışmalarında %99 üzerinde, Kanada çalışmalarında ise, %67 ile %100 aralığında saptanmıştır. Çoğu kişide uzun dönem immunité oluşturmakta başlangıç aşılama 11 yıl sonra ve ikinci aşılama 15 yıl sonra sonraya kadar KKK aşı antikorları saptanmakta, antikor seviyeleri düşse bile %84 bellek immün cevap geliştiği bildirilmektedir (24). Bu nedenle en az 1 ay ara ile 2 doz aşı önerilmektedir.

Kabakulak

Kabakulak, hedef dokunun birincil olarak parotis tükürük bezi olduğu viral bir hastalıktır. İnkübasyon periodu 12-25 gündür. Maruziyetten tipik olarak 16-18 gün sonra parotit gelişir. Öncesinde 3-4 gün süren ılımlı bir ateş, miyalji, anoreksi, kırgınlık ve baş ağrısı gibi nonspesifik belirtiler görülebilir. Sadece non spesifik belirtiler ya da solunum yolu infeksiyonu belirtileri görülebildiği gibi subklinik olarak da seyredebilir. Ensefalit, menenjit, orşit/ooforit, sağırlık ve pankreatit gibi komplikasyonlar gelişebilir. Parotit gelişiminden iki gün öncesi ve beş gün sonrası en bulaşıcı dönemdir.

Gelişmiş ülkelerde genellikle sık rastlanmamakla birlikte aşılama oranlarının %90'ın altında olduğu bölgelerde salgınlar görülebilir. ABD'de genel olarak 2000'li yıllarda lise ve üniversite öğrenci gruplarında salgınlar bildirilmiştir (25). Sağlık hizmeti ilişkili bulaş ve salgınlar nadiren görülmekle birlikte 1994 yılında Utah'ta iki sağlık çalışanında infekte hasta ile temas sonrası kabakulak geliştiği; 2006 salgını sırasında Chicago'da bir sağlık çalışanında ve Iowa'da 144 sağlık çalışanında kabakulak geliştiği bildirilmiştir. ABD'de kuzey bölgesinde gelişen 2009-2010 salgınında da 3400 hastanın yedisininin sağlık çalışanı olduğu ve altısının hasta teması sonrası geliştiği tespit edilmiştir (13).

Daha önce aşılanmamış sağlık çalışanının ilk maruziyetten 12 gün ve son maruziyetten 25 gün sonrasına kadar hastalar ile teması engellenir. Tek doz aşı öyküsü olan sağlık çalışanına maruziyet sonrası 2. doz aşı yapılır ve yakın takip edilir. Aşı yanıtının iki doz sonrası %90'ın üzerinde olduğu bildirilmektedir (26). Bu nedenle en az 1 ay ara ile 2 doz aşı önerilmektedir.

Kızamıkçık (Rubella)

Kızamıkçık virüsü, Togavirus ailesinden hafif makülopapüller döküntü ile seyreden, damlacık ya da temas yoluyla bulaşan bir infeksiyon etkenidir. Döküntü %50-80 oranında gelişir ve kızamık ve kızıl ile karıştırılabilir. Çocukluk çağının aksine erişkinlerde 1-5 gün süren hafif ateş, baş ağrısı,

kırgınlık, hafif gözlerde kızarıklık ve konjonktivit ile seyreden prodromal belirtiler sık görülür. Post auriküler, oksipital ve posterior servikal lenfadenopatiler karakteristik olarak 5-10 gün devam eder. Özellikle kadınlarda %70'in üzerinde artralji ve artralji izlenir. Nadir komplikasyonları trombotopenik purpura ve ensefalittir. İnkübasyon periyodu 12-23 gündür. Bu-
laştırmacılık döküntüden 7 gün önce başlar ve döküntü sonrası 7 gün daha devam eder.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yıllık vaka sayıları 4-18 arası bildirilirken; Avrupa kıtasında 2012 yılında on bir binin üzerinde vaka ve yeni doğanlarda 17 konjenital Rubella sendromu bildirimi bulunmaktadır. En fazla vaka bildirimi Polonya, Romanya ve Rusya Federasyonundan gelmektedir. Toplumda salgınların görülmemesi için aşılama oranının %85'in üzerinde olması gerekmektedir. Sağlık hizmeti ilişkili kızamıkçık vakası ABD'de elimine edildiği 2004 yılından beri bildirilmemiştir (3,13). Türkiye'de 2006 yılında rutin aşı programına alınmıştır.

Maruziyet sonrası aşılama sağlığı çalışanlarının, maruziyet sonrası aşı etkinliği bilinmediğinden, son temastan itibaren 23 gün direk hasta ile teması engellenir. Gebelik döneminde, özellikle birinci trimesterde alındığında teratojenik etki gösterir (Konjenital Rubella Sendromu) (27). Aşı etkinliği %85 ile %99 arası (ortalama %95) olarak bildirilmektedir (13). Türkiye'de sağlık çalışanlarında farklı çalışmalarda seropozitiflik %97-99 arasında saptanmıştır (16,17).

KKK Aşılması:

Ülkemizde mevzuata göre tıp fakülteleri, diş hekimliği fakülteleri, hemşire/ebelik eğitimi veren okullar, sağlık meslek yüksekokulları vb. öğrencileri, sağlık çalışanları, sağlık kurumlarında çalışan temizlik elemanları ve 112 acil sağlık hizmetleri personeli ile acil durum, afet ve olağan dışı durumlarda görev alan Ulusal Medikal Kurtarma Ekibi (UMKE) personeli ve acil sağlık araçlarında görev yapan personel dâhil diğer çalışanlar için gereklidir. Kızamık, kızamıkçık ve kabakulak hastalıklarını geçirdiklerine dair kayıtları olanlara veya laboratuvar tetkikleri ile bağışık olduğu gösterilenlere aşı uygulanmasına gerek yoktur. En az 1 ay ara ile iki doz KKK aşısı önerilir (5).

Kesin kontrendikasyonları (5):

- Bir aşı bileşenine ya da önceki doza karşı gelişen anafilaktik reaksiyon kesin kontrendikasyondur.
- Neomisin veya jelatine karşı anafilaktik reaksiyon,
- Yumurta karşı anafilaktik veya anafilaktoid reaksiyon (Anafilaksi dışındaki yumurta allerjileri engel değildir),
- Gebelik,
- Jeneralize malign hastalık, lenfoma, lösemi, konjenital immün yetmezlik ya da HIV enfeksiyonu.

Tetanos, Difteri, Boğmaca Aşılması

Tetanos, *Clotridium tetani* bakterisinin neden olduğu, kas spazmları ile seyreden ve ölümlü sonuçlanabilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Çoğunlukla gelişmekte olan ülkelere yeni doğan bebekler ve annelerinde peri- ve post-natal hijyen sorunu nedeniyle daha sık görülürken, gelişmiş ülkelere genel hijyen koşullarının iyiliği ve aşılama programları sayesinde nadir görülen bir hastalıktır. En yüksek oran 0,09/ 100.000 olarak İtalya'dan bildirilmiştir ve en fazla ileri yaş kadınlarda görülmüştür (3).

Difteri, *Clostridium diptheriae* ve *Corynebacterium ulcerans* türü bakterilere bağlı olarak gelişen, çoğunlukla solunum semptomları ve cilt gibi diğer organ tutulumları ile seyreden bir hastalıktır. Toxin salınımına bağlı olarak ölümcül seyredebilir. Gelişmiş ülkelere nadir görülür. 2012 yılında Avrupa Birliği ülkelerinde toplam 27 vaka bildirilmiştir (0,01/100.000).

Boğmaca, damlacık ve direkt temas yoluyla bulaşabilen bir bakteriyel enfeksiyon hastalığıdır. İnkübasyon periodu ortalama 7-10 gündür. Üst solunum yolu semptomlarının görüldüğü kataral semptomların ardından paroksizmal dönem başlar. Aşı sonrası yıllar içerisinde bağışıklık giderek azalır ve bu grup yeni doğanlar için en önemli bulaş kaynağını oluşturur (13). Toplumda bağışıklık %75-86 aralığında bildirilmektedir. Türkiye'de Halk Sağlığı Kurumu verilerine göre 2017 yılında 85 vaka bildirilmiştir.

Sağlık çalışanlarında aşılama oranları, %35-66 arasında çalıştıkları hastane departmanlarına göre farklılık göstermektedir. Fransa'da zorunlu aşı olarak uygulandıktan aşılama oranları 2009 yılında %95,5 olarak bildirilmiştir. CDC verilerinde ise 2007 yılında bu oran %70,4 olarak saptanmıştır (3). Türkiye'de aşılama oranları çocukluk çağında %95 üzerindedir.

Tetanos aşı etkinliği ülkemizde de bölgelere ve yaş gruplarına göre farklılık göstermektedir. Kurtoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında üç farklı bölgede tetanos seropozitifliğinin %59,9-75 arası olduğu ve yaş ilerledikçe belirgin olarak gerilediği gösterilmiştir. Aynı çalışmada 1-4 yaş arası %75-93 arası saptanırken 50 yaş üzerinde %10,9-24 oranları bulunmuştur. Yine Öncü ve arkadaşlarının Aydın ili kırsal bölgesinde 50 yaş üstü 1133 gönüllüde seropozitifliğin değerlendirildiği çalışmalarında ortalama değer %33,9 saptanmıştır. Difteri seropozitifliği ise yaş ilerledikçe artış göstermekle birlikte İzmir bölgesinde 2003 yılında %53 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde aşılama oranlarının %95 üzerinde seyretmesi sayesinde 2003 yılı itibariyle difteri vakası bildirilmemiştir.

Td Aşılması

Tıp fakülteleri, diş hekimliği fakülteleri, hemşire/ebelik eğitimi veren okullar, sağlık meslek yüksekokulları vb. öğrencileri, sağlık çalışanları, sağlık kurumlarında çalışan temizlik elemanları ve 112 acil sağlık hizmetleri personeli ile acil durum, afet ve olağandışı durumlarda görev alan Ulusal Medikal Kurtarma Ekibi (UMKE) personeli ve acil sağlık araçlarında görev yapan personel dâhil diğer çalışanlar için gereklidir (5).

Daha önce aşılama durumu kayıtlı olmayan tüm sağlık çalışanlarının 3 doz Td aşısı ile aşılanarak primer immünizasyonlarının tamamlanması gerekmektedir (birinci doz ile ikinci doz arasında en az 1 ay, ikinci doz ile üçüncü doz arasında en az 6 ay) . Primer serisi tamamlanan tüm sağlık çalışanlarına 10 yılda bir Td aşısı yapılmalıdır . Genel kontrendikasyonlar dışında kontrendikasyonu yoktur (5).

Tdap Aşılması

Özellikle yenidoğan döneminde ve immün yetmezlikli hastalarda boğmaca, klasik seyrinin dışında yüksek mortalite ve alt solunum yolu infeksiyonu bulguları yüksek morbidite ile seyrettiği için aşılanma olanağı olmayan bu grubun korunmasına yönelik olarak kaynak teşkil edebilecek sağlık personeli ve temizlik işçilerinin aşılanması gerekir. Ayrıca, yetişkin dönemde boğmacanın uzamış öksürük ile seyri yetmiş nitelikli personelin işgücü kaybına yol açacağı için aşılama ikincil kazanca da yol açacaktır (5). ACIP güncellenen önerilerinde Td uygulanan her durumda Tdap da uygulanabileceğini belirtmektedir (*). Mevzuat uyarınca yenidoğan yoğun bakım, doğumhane, kemik iliği transplantasyon ve transplantasyon ünitelerinde çalışan sağlık personeli ve temizlik elemanları ve 112 acil sağlık hizmetleri personeli ile acil durum, afet ve olağandışı durumlarda görev alan Ulusal Medikal Kurtarma Ekibi (UMKE) personeli ve acil sağlık araçlarında görev yapan personel için gereklidir.

Kontrendikasyonlar:

- Bir aşı bileşenine ya da önceki doza karşı gelişen anafilaktik reaksiyon kesin kontrendikasyondur.
- Aşı uygulandıktan sonraki 7 gün içinde başka bir nedenle açıklanmayan ensefalopati ortaya çıkması,

Önlem alınarak aşı yapılacak durumlar:

- Tetanos toksoidi içeren bir aşının önceki dozundan sonra 6 hafta içinde Guillain Barre sendromunun ortaya çıkma öyküsü,
- İlerleyici nörolojik bozukluk,
- Tetanos ya da difteri içeren aşının önceki dozunu takiben ciddi lokal reaksiyon (Arthus reaksiyonu) ortaya çıkma öyküsü,
- Orta ya da ciddi akut hastalık varlığı.

Suçiçeği Aşılması

Suçiçeği virusu (Varicella-zoster virus/VZV), Herpes virus ailesinden suçiçeği ve duyu sinir ganglionlarında yerleşmiş olanların reaktivasyonu ile oluşan zona (herpes zoster) infeksiyonlarından sorumlu bir DNA virüsüdür (3). Çok bulaşıcı ve geniş alanlara yayılabilen bir hastalıktır. Direkt temas ya da solunum yolu ile bulaşan yaygın ve çoğunlukla ağrılı ve kaşıntılı veziküller lezyonlar ile seyredir (13). Çocukluk çağında geçirilen infeksiyon uzun süreli bağışıklık sağlar. İnkübasyon periodu ortalama 14-16 gündür

(10-21 gün). Bulaştırıcılık lezyonların ortaya çıkışından 1-2 gün önce başlar ve lezyonlar krutlanıncaya kadar, 4-7 gün, devam eder.

Sağlık hizmeti ilişkili suçiçeği ya da zoster infeksiyonlarında kaynak hastalar, sağlık çalışanları ya da ziyaretçiler olabilir. Yaygın zona infeksiyonu da suçiçeği infeksiyonu kadar bulaşıcıdır, bu nedenle solunum izolasyonu uygulanması gerekmektedir. Özellikle duyarlı olan gebeler, duyarlı annelerden doğan yeni doğanlar, immün yetmezliği olanlar, malign hastalığı olanlar ağır infeksiyon ve komplikasyonlar açısından risk altındadır (13). Gözden kaçan tek bir su çiçeği olgusunun otuzdan fazla sağlık çalışanı ve hastanın suçiçeği geçirmesiyle sonuçlandığı gösterilmiştir (14). Aşılı sağlık çalışanlarında infeksiyon riski düşük olup hastalık gelişmesi durumunda da bulaştırıcılığın çok daha düşük olduğu bilinmektedir (13).

Aşı etkinliğinin orta ve ağır infeksiyon gelişiminde, çocuklarda tek doz aşı sonrası %80-85 ve iki doz aşı sonrası >%95 oranında olduğu bilinmektedir (13). Erişkinlerde iki doz sonrası aşı etkinliğinin %85 civarında olduğu tahmin edilmektedir (15). Türkiye'de Çelikbaş ve arkadaşlarının çalışmasında sağlık çalışanlarında seroprevalans %98 bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise %99,7 olarak bildirilmektedir (18).

Suçiçeği Aşılması

Mevzuat uyarınca Tıp fakülteleri, diş hekimliği fakülteleri, hemşire/ebelik eğitimi veren okullar, sağlık meslek yüksekokulları vb. öğrencileri, sağlık çalışanları, sağlık kurumlarında çalışan temizlik elemanları ve 112 acil sağlık hizmetleri personeli ile acil durum, afet ve olağan dışı durumlarda görev alan Ulusal Medikal Kurtarma Ekibi (UMKE) personeli ve acil sağlık araçlarında görev yapan personel dâhil diğer çalışanlar için gereklidir. Suçiçeği geçirdiğine dair öyküsü olanlara aşı uygulanmasına gerek yoktur. Su çiçeği geçirdiğine ilişkin öyküsü bulunmayan veya aşı kaydı olmayan kişilerin aşılama öncesi antikor tayini gereklidir. Suçiçeği aşısı uygulaması en az 4 hafta ara ile 2 doz şeklinde yapılmalıdır ve aşılama sonrası altı hafta süresince salisilat kullanımından kaçınılmalıdır (5).

Kontrendikasyonlar:

- Suçiçeği aşısının daha önceki uygulamasında anafilaksi hikayesi varlığı
- Gebelik
- Suçiçeği canlı aşı olduğu için genel anlamda immün yetmezlik ve immün yetmezlik yaratan durumlarda kontrendikedir. Ancak HIV pozitifliğinde olduğu gibi kişinin immün durumuna göre yarar/risk değerlendirilmesi yapılarak hekim önerisi ile yapılabilir.
- Son 12 ay içerisinde yüksek doz immünooglobulin alma durumu (yerine koyma immünooglobulin uygulamalarında hekim önerisi ile takip eden dozdan en az bir hafta öncesinde uygulanabilir.)
- Kronik salisilat kullanımı.

Hepatit A

Hepatit A virusu (HAV), picornaviridae ailesinin hepatovirus cinsi içerisinde yer alan zarfsız bir RNA virusudur. HAV mide pH'sına dayanıklıdır ve karaciğere kolayca ulaşabilir (28). Kontamine su ve gıdalar aracılığı ile fekal oral bulaş görülür. Hepatit A infeksiyonu asemptomatikten, fulminan hepatite kadar değişebilen akut hepatit tablolarına neden olabilir, fakat kronikleşme göstermez. Kliniği tabloyu belirleyen en önemli faktör yaştır. Beş yaş altındaki vakaların %90'ı sessiz seyirlidir, fakat yaşla birlikte semptomlar artmaktadır. Türkiye'de çoğunlukla sonbahar, kış aylarında gözlenmektedir (29).

Hepatit A seroprevalansı ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda özellikle adolesan çağda %50'nin altında saptanırken 40 yaş üstü popülasyonda %95 üzerinde görülmektedir (30-32). Sağlık çalışanlarında yapılan çalışmalarda %90-95 arası seropozitiflik bildirilmekle birlikte özellikle 25 yaş altında seronegatiflik giderek artış göstermektedir. Ankara Gazi Üniversitesi Tıp fakültesinde hemşirelik ve tıp öğrencilerinin de dahil edildiği sağlık çalışanlarında seropozitiflik yaş gruplarına göre değerlendirilmiş, 20 yaş altında 2005-2009 yılları arası %49,4 iken 2013-2017 arasında %29,8'e gerilemiştir. Yine aynı çalışmada 25-30 yaş arasındaki çalışanlarda ise seropozitiflik 2005-2009 yılları arası %78,3 iken 2013-2017 arasında %64,8 bulunmuştur (Henüz yayınlanmamış veridir).

Mevzuata göre; tıp fakülteleri, hemşire/ebelik eğitimi veren okullar, sağlık meslek yüksekokulları öğrencileri ve sağlık kurumlarında alt bakımı verilen servislerde (örneğin pediatri servisleri, çocuk infeksiyon servisleri, yetişkin yoğun bakım üniteleri gibi) çalışan sağlık personeli ve bu bölümlerde çalışan temizlik işçileri ayrıca fekal materyal ile çalışan laboratuvar çalışanları ve 112 acil sağlık hizmetleri personeli ile acil durum, afet ve olağandışı durumlarda görev alan Ulusal Medikal Kurtarma Ekibi(UMKE) personeli ve acil sağlık araçlarında görev yapan personel için gereklidir. Kronik hepatiti olan tüm sağlık çalışanlarına hepatit A aşısı yapılmalıdır (5).

6 ay ara ile iki doz uygulanmalıdır. Hep-A aşılması öncesinde antikor düzeylerinin değerlendirilmesi gereklidir (5).

Kontrendikasyonlar:

- Bir aşı bileşenine ya da önceki doza karşı gelişen anafilaktik reaksiyon kesin kontrendikasyondur.
- Gebelikte yapılmasının güvenli olduğuna dair kesin kanıt yoktur. Gebelerde yüksek infeksiyon riski olmadıkça aşı yapılmamalıdır (5).

Meningokok Aşılması

Neisseria meningitidis laboratuvar ortamlarında ve kültür vasatlarından kişiye bulaş riski taşıdığı için laboratuvarında meningokok ile karşılaşma ihtima-

li bulunan personelin korunmasına yönelik olarak aşı uygulaması gereklidir. Mevzuata göre Mikrobiyoloji laboratuvarında meningokok ile çalışan laboratuvar personeli için gereklidir. 55 yaş ve altına, konjuge meningokok aşısı, iki ay arayla iki doz uygulanır 55 yaş üzerine, polisakkarit meningokok aşısı tek doz uygulanır. Temasin devam etmesi durumunda her iki aşı da 5 yılda bir tekrarlanır (5). Kontrendikasyonlar: Meningokok aşısının daha önceki uygulamasında anafilaksi hikâyesi varlığıdır (5).

Sağlık Çalışanlarında Aşı Güvensizliği

Sağlık çalışanları diğer tıbbi konularda olduğu gibi aşilar konusunda da hastalar için en güvenli bilgi kaynağıdır. Ancak son yıllarda sağlık çalışanlarında giderek artan güven kaybı toplum üzerindeki etkileri göze alındığında oldukça endişe verici düzeydedir. Bu güvensizlik toplumu riske atma boyutuna varabilmektedir. Aşı konusunda tereddütlü sağlık çalışanları aşiları hastalarına daha az önermekte ve bu da tereddütün topluma yayılmasına neden olmaktadır. Fransa'da yapılan bir araştırmada 1994'te aşı savunucusu sağlık çalışanlarının oranı 1994 yılında %85 iken 2009'da bu oranın %77'ye gerilediği saptanmıştır.

Yapılan çalışmalar, aşı konusunda bilgilerin kitle iletişim araçlarından edinilmesi durumunda aşı karşıtlığının daha fazla olduğunu göstermektedir. Ayrıca "geleneksel, tamamlayıcı tıp" adı altında birtakım uygulamaları yürüten sağlık çalışanlarında da aşı karşıtlığının daha sık görüldüğü bilinmektedir.

En sık tereddüt influenza aşilarına karşı görülmektedir. Sundaram ve arkadaşlarının Singapur'daki araştırmalarında aşının yan etki olarak influenza enfeksiyonuna neden olacağı yanlışlığı, aşı etkinliği konusunda duyulan endişeler, her yıl tekrarlanmasının gerekliliği, influenza'nın ciddi bir hastalık olmadığını düşünme, kendilerini influenzaya karşı savunmasız hissetmemesi, aşılamanın influenza yayılımını engellediği ve hastaların da korunmasını sağladığının farkında olmama, kurumların aşuya erişimi kolaylaştırılmaması, maddi destek ve liderlik eksikliği uyumu azaltan nedenler olarak sıralanmıştır (33).

Avrupa'da Karafilliakis ve arkadaşlarının dört Avrupa ülkesini kapsayan çalışmalarında da yan etki endişesi, aşı yararı, toplumsal immünite, aşı etkinliği, bilgi kaynakları, kamu ve aşı firmalarına duyulan güven gibi başlıkların ülkeler arasında farklılık gösterdiği vurgulanmıştır. Aşı uyumunu arttırmak için ise bilgi kaynakları ve edinilen bilginin iyileştirilmesi, sağlık otoritelerinin sürece dahil olması, hasta ile sağlık çalışanı arasındaki iletişimin daha etkin hale getirilmesi ve eğitimin iyileştirilmesi gerekliliği belirtilmiştir.

NOT: Katkıları için Prof. Dr. Özlem Kurt Azap'a teşekkür ederim.

Kaynaklar

1. Başak Dokuzoğuz ANKEM Derg 2014;28(Ek 2):199-206
2. Verger P, et al. Pandemic influenza (A/H1N1) vaccine uptake among French private general practitioners: a cross sectional study in 2010. PLoS One. 2012;7: e41837.
3. Haviari S, Bénet T, Saadatian-Elahi M, André P, Loulergue P, Vanhems P. Vaccination of healthcare workers: A review. Hum Vaccin Immunother. 2015;11(11):2522-37.
4. Randomized, placebo controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of healthcare workers.....(22)
5. Sağlık çalışanlarının aşılınması , Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 23/7/18 tarih ve 75252626-149 sayılı yazı
6. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep. 2018;67(1):1-31.
7. Sağlık çalışanlarında hepatit b ve hepatit c seroprevalansı, uzmanlık tezi, İstanbul-2006
8. Lewis JD, Enfield KB, Sifri CD. Hepatitis B in healthcare workers: Transmission events and guidance for management. World J Hepatol. 2015;7(3):488-97.
9. Albert Nienhaus . Infections in Healthcare Workers in Germany—22-Year Time Trends. Int J Environ Res Public Health. 2018;15(12)
10. Hayward AC, Harling R, Wetten S, Johnson AM, Munro S, Smedley J, Murad S, Watson JM. Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomised controlled trial. BMJ (2006); 333:1241;
11. M. Uyeki, Henry H. Bernstein, John S. Bradley, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenzaa Timothy
12. Jason G. Lake, Ulzii-Orshikh Luvsansharav, José E. Hagan. Healthcare-Associated Measles after a Nationwide Outbreak in Mongolia. Clinical Infectious Diseases, Volume 67, Issue 2, 2 July 2018, Pages 288–290,
13. Immunization of Health-Care Personnel Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)
14. Haiduven-Griffiths D, Fecko H. Varicella in hospital personnel: a challenge for the infection control practitioner. Am J Infect Control 1987;15:207–11.
15. Vasquez, M et al. Effectiveness over time of varicella . JAMA. 2004 Feb 18;291(7):851-5
16. Celikbas, A et al. Measles, rubella, mumps, and varicella seroprevalence among health care workers in Turkey: Is prevaccination screening cost-effective? Am J Infect Control. 2006 Nov;34(9):583-7.
17. Alp E, Prevaccination screening of healthcare workwrs for immunity to measles, rubella, mumps and varicella in a developing country: What do we save? Journal of infection and public health (2012) 5,127-132
18. Nuray Cılız, Sağlık Çalışanlarında Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, Suçiçeği, Difteri, Tetanos ve Hepatit B Seroprevalansı. Klimik Dergisi 2013; 26(1): 26-30
19. Haimei Jia, et al Transmission of measles among healthcare Workers in Hospital W, Xinjiang Autonomous Region, China, 2016
20. <https://www.cdc.gov/measles/cases-outbreaks.html>

21. Measles cases in Europe tripled from 2017 to 2018, *BMJ* 2019;364
22. World Health Organization. WHO EpiData: monthly reports of measles and rubella surveillance data for the European Region. www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/surveillance-and-data/who-epidata.
23. Torner N, Solano R, Rius C, Dominguez A, Surveillance Network Of Catalonia Spain TM. Implication of health care personnel in measles transmission. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;11(1):288-92.
24. McLean HQPrevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR Recomm Rep*. 2013;62(RR-04):1-34.
25. www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt09-mumps.html
26. Anders Hviid, Steven Rubin, Kathrin Mühlemann. Mumps. *Lancet* 2008;371(9616):932-44
27. www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt14-rubella.html
28. Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(1):38-58.
29. Akbulut A. 2001. HAV Enfeksiyonu. In *Viral Hepatit 2001*, pp. 58-84. Edited by K. Kılıçgüray & S. Badur. İstanbul: VHSD.
30. Kanra G, Tezcan S, Badur S; Turkish National Study TeamHepatitis A seroprevalence in a random sample of the Turkish population by simultaneous EPI cluster and comparison with surveys in Turkey. *Turk J Pediatr*. 2002;44(3):204-10
31. Mustafa GÜLGÜN , Duran TOK , Gürkan MERT, Salim ÖZENÇ , Hanifi Cem GÜL. Bir hastaneye başvuran 16-24 yaş grubundaki genç erişkinlerde Anti-HAV IgG seropozitifliği. *Gülhane Tıp Derg* 2014;56: 206-208
32. Sundaram N1, Duckett K2, Yung CF3, Thoon KC4, Sidharta S5, Venkatachalam I, Chow A, Yoong J. "I wouldn't really believe statistics" - Challenges with influenza vaccine acceptance among healthcare workers in Singapore. *Vaccine*. 2018;36(15):1996-2004.
33. Emilie Karafillakis, Vaccine hesitancy among healthcare workers in Europe: A qualitative study. *Vaccine*. 22 september 2016, 5013-5020

Gebelikte Aşılama

Uzm. Dr. Meltem Öner

Bursa Mustafakemal Paşa Devlet Hastanesi

Gebelik sırasında annenin aşılama teorik olarak fetus açısından riskli gibi görünse de gebelik döneminde inaktif virus, bakteriyel aşı ve toksoid aşı ile aşılamanın fetusa riskli olduğuna dair kanıt yoktur. Hamilelikte canlı bakteri ve virus aşıları yapılması ise kontrendikedir. Bağışıklama kararı; fetus ve gebe için aşılamanın mı, yoksa hastalığa maruz kalmanın mı daha riskli olduğuna karar verilerek alınmalıdır.

Hepatit A Aşısı

Gebelikte hepatit A aşılarının güvenilirliği çalışılmamıştır. Ancak hepatit A aşısı inaktif virus aşısı olduğu için fetusa yönelik riskin teorik olarak düşük olması beklenir. Gebelerde hepatit A aşısı, özel risk faktörleri varlığında uygulanmalıdır(1). Erişkinlerde koruyuculuk %94-100 arasındadır(1). Türkiye’de hepatit A virus (HAV) seroprevalansı coğrafik bölge, yaş ve sosyoekonomik durum ile bağlantılı olarak önemli farklılıklar göstermektedir. Ülkemiz %8 ile %88 arasında saptanan prevalans verileri ile orta endemite grubunda yer almaktadır. Akut Hepatit A infeksiyonunun gebelikte morbiditesi yüksektir. Mekonyum peritoniti, fetal asit, polihidroamnios ile giden intrauterin infeksiyonlar bildirilmiştir. Duyarlı anne adayları HAV infeksiyonuna maruz kalırsa aşılama ve immünglobülin uygulanması gereklidir.

Hepatit B Aşısı

Gebelikte hepatit B aşısı ile bağışıklama kontrendike değildir. Hamilelikte hepatit B aşısı yapılması ile anne ve fetus için yan etki

geliştiğine dair veri yoktur. Mevcut aşılar “infeksiyöz olmayan” HBsAg içerir ve fetus için herhangi bir enfeksiyon riski taşımazlar(2).

Gebelik sırasında HBV enfeksiyonu için risk altında olan gebeler (örneğin, son 6 ayda birden fazla cinsel eşin bulunması, enfeksiyon ilaç bağımlısı olanlar veya HbsAg pozitif cinsel partneri olanlar) aşılanmalıdır(3).

İnsan Papilloma Virüsü (HPV)

HPV aşılarının gebelik döneminde yapılması önerilmez. Aşı serisini başlattıktan sonra bir kadının hamile olduğu tespit edilirse, 3 doz serinin geri kalan kısmı hamilelik tamamlanıncaya kadar ertelenmelidir. Aşı öncesi gebelik testi gerekli değildir. Gebelik sırasında aşı uygulandı ise gebelikle ilişkili bir müdahale gerekmez(4). Dörtlü HPV aşılması için öneri olmamakla beraber ikili HPV aşılması, B grubu öneri kategorisinde kabul edilmektedir.

İnfluenza (İnaktif)

Gebe ve postpartum kadınlar; gebelik sırasındaki bağışıklık sistemi, kalp ve akciğerlerdeki değişiklikler nedeniyle gebe olmayan kadınlara göre grip ve komplikasyonları açısından yüksek risk altındadır. Grip aşılması gebelik sırasında, influenza mevsimi veya öncesinde yapılabilir (5).

Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak (MMR)

MMR aşuları, hamile olduğu bilinen veya 4 hafta içinde hamile kalmayı planlayan kadınlara uygulanmamalıdır. Canlı virus aşısı olan MMR aşısının, fetuse yönelik risk nedeniyle uygulanmasından sonraki 28 gün boyunca gebe kalınmamalıdır. Aşı hamile bir kadına yanlışlıkla yapırsa veya aşılardan sonraki 28 gün içinde bir gebelik meydana gelirse, fetusa yönelik risk konusunda uzmanına danışılmalıdır (6).

- Canlı virus aşısı uygulaması öncesi doğurganlık çağındaki kadınlara rutin gebelik testi önerilmez. Gebelik sırasında yapılan MMR veya varisella aşısı nedeni ile hamileliği sonlandırmayı gerektirmez (7).
- Gebeliği ekarte edilmiş kadınlarda, rubella immünitesi yoksa, canlı atenué aşı olan MMR aşısı önerilmelidir. Kızamık hastalığının gebelik dönemindeki morbiditesi daha yüksektir. Duyarlı gebe kızamık ile karşılaşarsa altı gün içinde immüno globülin uygulanmalıdır. Karşılaşma olmazsa postpartum erken dönemde; mümkünse doğum sonrası taburcu olurken MMR uygulanmalıdır; emzirme aşısı uygulaması için kontraendikasyon oluşturmaz.

Suçiçeği (Varisella)

Varisella aşısı canlı aşıdır ve hamile kadınlara yapılmamalıdır. Aşılandıktan 1 ay sonrasında kadar da gebelikten kaçınılmalıdır. Bağışıklık kanıtı olmayan kişiler için, gebe bir hane üyesinin bulunması aşılanmanın kontraendikasyonu değildir. (8)

Gebelik sırasında aşılana kadınlar, çok düşük olan konjenital varisella sendromu riski dışlanamamakla birlikte, sadece bu nedene bağlı gebeliğin sonlandırılmasının önerilmemektedir.

Meningokok Aşısı (MenACWY veya MPSV4)

Gebelik sırasında , endikasyon var ise MenACWY veya MPSV4 ile aşılamaı engellememlidir(9)

Meningokok Aşısı (MenB)

Gebe veya emziren kadınlar MenB aşılarının değerlendirilmesi için randomize kontrollü klinik çalışmalar yapılmamıştır. Aşılamaı gerektiren özel riskli bir durum söz konusu olmadığı sürece gebe ve emziren kadınlar aşı ertelenmelidir (10).

Pnömonokok Aşısı (PPSV23)

Pnömonokok polisakkarid aşısının gebeliğin ilk trimesterinde güvenliği değerlendirilmemesine rağmen, anneleri hamilelik sırasında yanlışlıkla aşılana yenidoğanlarda olumsuz sonuçlar bildirilmemiştir (11).

Polio (IPV)

IPV'nin hamile kadınlar veya fetus üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi bildirilmemiştir. Teorik gerekçelerle hamile kadınların aşılanaından kaçınılması önerilse de, polio için risk varlığında gebe yetişkin aşı takvimi ile uyumlu olacak şekilde aşılanamalıdır (12).

Difteri, Tetanos, Boğmaca

Td (difteri,tetanos) bağışıklaması tam olan gebelerde; 27-36. haftalar arasında bir doz Tdap (difteri,tetanos,boğmaca) her gebelik için önerilir (13). Mevcut veriler, 27 ila 36 haftalık periyotlardaki aşılamaın bebeğe pasif antikor geçişi için en uygun dönem olacağını göstermektedir (14). Daha önce Tdap ile aşılanamamış kadınlar için, Tdap gebelik süresince yapılamaz ise Tdap doğumdan hemen sonra yapılmalıdır (15). Eldeki veriler Tdap yapılan gebelerde bildirilen birkaç ciddi advers olayın da aşılana kaynaklanmadığını belirtmektedir (14).

Yara Yönetimi: Hamile bir kadın için riskli temas var ise sağlık uzmanları Tdap uygulamalıdır (13).

Bilinmeyen veya Eksik Tetanos Aşılamaı: Td hiç uygulanmamış veya tam değil ise ,0. hafta , 4. hafta ve 6 ile 12. ay arasında olmak üzere 3 doz Td aşısı yapılmalıdır. Bu dozlardan birisi, Td yerine Tdap (tercihen 27. gebelik haftası ile doğum arasında) olarak yapılmalıdır (13). Boğmaca aşısı daha önceki aşılanamaya bakılmaksızın tüm gebelere önerilir.

Şarbon

Aerosolize *B. anthracis* sporlarına maruz kalma riskinin düşük olduğu durumlarda hamile kadınların aşılanaması önerilmez (16). Antraks (şarbon)

maruz kalmış gebe kadınlara ise aşı ve 60 gün antibiyotik tedavisi verilmelidir (16).

BCG

BCG aşısı hamilelik sırasında verilmemelidir. BCG aşılamanın fetusa zararlı etkileri görülmesi de, güvenliğini ispatlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (17).

Japon Ensefaliti

Gebe kadınlarda Japon ensefaliti aşısının güvenilirliğini veya etkinliğini hiçbir kontrollü çalışma ile değerlendirilmemiştir. Gebe sıçanlarda bu aşı ile ilgili klinik öncesi yapılan araştırmalarda, anne veya fetuse zarar verici bir bulgusu saptanmamıştır(18).

Kuduz

Gebelik, riskli temas sonrası kuduz profilaksisi için kontrendikasyon olarak değerlendirilmez. Kuduzla maruz kalma riski yüksek ise, hamilelik süresince temas öncesi profilaksi dahi yapılabilir (19).

Tifo

Hamile kadınlarda tifo aşısının yapılması hakkında hiçbir veri bildirilmemiştir. Genel olarak, Ty21a gibi canlı aşılar gebelikte kontrendikedir. Vipo-lisakkarid aşısı ancak hamilelere zorunlu kalan durumlarda yapılmalıdır. (20)

Sarı Humma

Sarıhumma sivrisineklerle taşınan, yaşamı tehdit eden kanamalı ateşlerden bir tanesidir. Tropikal alanlar, Güney Amerika ve Sahra-altı Afrika'da endemiktir; gebelerin buralara seyahatten kaçınması gerekir. Seyahat zorunluyorsa canlı virus aşısı olmasına rağmen bir enfeksiyon hastalıkları uzmanına danışılarak yapılabilir, yarar zarar oranı iyi değerlendirilmelidir (21).

Hamilelik, immünolojik fonksiyonu etkileyebileceği için aşıya karşı bağışıklık cevabını belgelemek amacıyla serolojik testler düşünülmelidir (21). Belirli bir veri mevcut olmasa da, bir kadın gebe kalmadan önce aşısı yapıldıktan sonra 4 hafta beklemelidir (21).

Doğum Öncesi Tarama

Gebe kadınlar, kızamıkçık ve varisellaya karşı bağışıklık açısından değerlendirilmeli ve her hamilelikte HBsAg varlığı açısından test edilmelidir. Kızamıkçık ve varisellaya duyarlı kadınlar doğumdan hemen sonra aşılanmalıdır. HBsAg pozitif olduğu tespit edilen bir kadın, bebeğin HBIG'yi almasını ve doğumdan sonra en geç 12 saat içinde hepatit B aşısı başlatmasını ve bebeğin programda önerilen hepatit B aşısını tamamladığından emin olmak için dikkatli bir şekilde izlenmelidir (7).

Gebelikte Pasif Bağışıklama

Gebelerde immünoglobülin preparatlarının uygulanmasının fetusa bilinen bir zararı yoktur (7).

Kaynaklar

1. CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2006; 55 (No. RR-7): 15.
2. 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 (ACIP) part 2: immunization of adults. MMWR . 2006; 55 (No. RR-16): 13.
3. 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 (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. MMWR. 2005; 54 (No. RR-16): 14.
4. CDC. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2015; 64 (No. 11): 303.
5. CDC. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2013–2014. MMWR. 2013; 62 (No. RR-7): 30.
6. CDC. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2013; 62 (No. RR-4): 13.
7. CDC. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2011; 60 (No. 2).
8. CDC. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2007; 56 (No. RR-4): 28, 31.
9. CDC. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2013; 62 (No. RR-2): 18.
10. CDC. Use of serogroup B meningococcal vaccines in adolescents and young adults: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. MMWR. 2015; 64 (No. 41): 1175.
11. CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 1997; 46 (No. RR-8): 6.
12. CDC. Poliomyelitis prevention in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2000; 49 (No. RR-5): 14.
13. CDC. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. MMWR. 2013; 62 (07):131-5.
14. CDC. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having

close contact with an infant aged <12 months — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR*. 2011; 60 (No. 41): 1426.

15. CDC. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older — United States, 2017. *MMWR*. 2017; 66 (No. 5):136–138.

16. CDC. Use of anthrax vaccine in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2010; 59 (No. RR-6): 19–21.

17. CDC's Fact Sheet on BCG

18. CDC. Japanese encephalitis vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2010; 49 (No. RR-1): 12-15.

19. CDC. Human rabies prevention — United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2008; 57 (No. RR-3): 20-21.

20. CDC. Updated recommendations for the use of typhoid vaccine — Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015. *MMWR*. 2015; 64 (No. 11): 307.

21. CDC. Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Prac

Romatoloji Hastalarında Aşılama

Prof. Dr. Necla Tülek

Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Romatolojik hastalıklar eklem, kas, kemik, kartilaj, tendon ve ligamentleri etkileyen, ağrılı, çok geniş spektrumda 200'den fazla farklı hastalık ve sendromu kapsamaktadır. Yaklaşık popülasyonun 15 'de birinde görülmektedir. En sık bilinenlere örnek olarak ankilozan spondilit, bursit, Chron hastalığı, romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematöz (SLE), psöriyatik artrit, spondiloartropatiler, juvenil idiyopatik artrit, osteoartrit, polimyaljia romatika, polimiyozit, skleroderma, Sjogren sendromu verilebilir. Bir kısmı "otoimmün inflamatuvar romatolojik hastalıklar" olarak da adlandırılır. Otoimmün inflamatuvar hastalığı olan kişilerde immün yanıt bozulabilir, kullanılan immunosüpresif ilaçlar veya biyolojik ajanlar immün sistemin bazı kısımlarını etkileyerek enfeksiyonları alevlendirebilir ya da yatkınlık sağlayabilir. Ek olarak hastalarda ko-morbid koşullar, sık hastaneye yatış, medikal girişimler, yaşlı popülasyonun artması da enfeksiyon hastalıklarında artışa neden olmaktadır. Enfeksiyonlar bu hasta gruplarında daha ağır seyredebilir, mortalite ve morbiditede artışa yol açarlar (1). Bu nedenlerle hastaların enfeksiyondan korunması çok önem kazanmaktadır. Aşılama enfeksiyon hastalıklarından korunmada en önemli yeri tutar ve romatoloji hastalarının standart bakımının önemli bir parçasıdır. Diğer yandan bu hastalarda immüno-supresyona bağlı olarak aşı ile indüklenen immün yanıt bozulabilir. Aşı planları aşı tipi, immüno-supresif/ immünomodulator tedavi ve hastalık aktivitesi göz önüne alınarak yapılmalıdır. Yeni immünomodulator tedavilerin kullanıma girmesi, kullanımlarının gittikçe artması da deneyim sonuçlarına göre aşı uygulamalarında güncelleme yapılmasını zorunlu kılmaktadır.

Romatoloji Hastalarında İnfeksiyonlara Yatkınlık

Romatoloji hastalarında infeksiyon hastalıkları için risk artışı birçok kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Örneğin SLE'li hastalarda infeksiyonlar, hastaneyeyatışın %13-37'sinden ve ölümlerin üçte birinden sorumludur. İnfeksiyon hastalığı riski çok faktörlü olup immünolojik değişimler, yaşama tarzı ve tedavi ile ilişkilidir. İmmün sistemin prematür yaşlanması önemli immün fonksiyonların bozulmasında infeksiyonlara karşı savunmanın azalmasında rol oynayabilir(2).SLE'li hastalarda renal disfonksiyon, hipoalbuminemi, serebrovasküler ve akciğer hastalıkları veya kortikosteroidlere bağlı diyabetes mellitus, deri frajilitesi infeksiyon riskini artıran ko-morbid koşullardır (3).Benzer şekilde romatoid artritle hastalarda da, romatoid artriti olmayanlara göre infeksiyon hastalıkları ve bu nedenle hastaneye yatış artmıştır. İnfeksiyon hastalığı kazanma riski genel popülasyondan 1,7 kat, infeksiyon hastalığı nedeni ile hastaneye yatış 1,8 kat daha yüksek bulunmuştur (4). Romatoloji hastalarında en sık pnömoni, sepsis, deri-yumuşak doku infeksiyonları, pyelonefrit ve fırsatçı infeksiyonlar saptanmıştır. İnfeksiyonlar daha ağır seyrederek, çoğu bakteriyeldir ama grip gibi toplum kökenli viral infeksiyonlar da önemli yer tutmaktadır (5).Birçok çalışmada herpes zoster, tüberküloz riski de yüksek bulunmuştur (6).İnsan papilloma virus (HPV) infeksiyonları ve servikal displazi insidansı artmış, virus klirensi azalmıştır. Hepatit B reaktivasyonu immünoşüpresif tedavi alanlarda çok ağır seyredebilir (7). Fungal infeksiyonlar ve alışılmadık etkenler sorun oluşturabilir. İnfeksiyonlara yatkınlık; alta yatan hastalıklar nedeni ile olabileceği gibi kullanılan ilaçlara bağlı olarak da olmaktadır. Gitgide artan sayıda hasta, hastalık modifiye edici ajanların yanında biyolojik ilaçları kullanmaktadır. Ağır infeksiyon riski, aktif hastalık ve immünoşüpresif ilaç kullanımı ile artmaktadır.

Romatolojik Hastalıklarda Kullanılan İlaçlar ve İmmün Sisteme Etkileri

Romatolojik hastalıklarda kullanılan ilaçlar immün sistemi çeşitli mekanizmalarla etkileyip infeksiyonlara duyarlılık yaratmaktadır. Romatoloji hastalarında kullanılan ajanlar şu şekilde sınıflandırılabilir:

1. Narkotik olmayan analjezikler
2. Narkotik analjezikler
3. Non-steroid antiinflatuvar ajanlar (NSAID)
4. Glukokortikoidler
5. Konvansiyonel hastalık modifiye edici anti-romatolojik ilaçlar (cdMARD)
6. Biyolojik yanıtı modifiye edici anti-romatolojik ajanlar (Biyolojik ajanlar-bDMARD)
7. Hedefe yönelik hastalığı modifiye edici sentetik antiromatolojik ajanlar (tsDMARD)

Bunlardan başka biyobenzerleri de bulunmaktadır (bsDMARD) (8).

Glukokortikoidler

Glukokortikoidlerin çoğul antiinflamatuvar ve immünoşüpresif etkileri vardır. Hemen hemen tüm immün hücreleri etkilerler. Etkileri hücrelerin farklılaşma ve aktivasyon durumları ile ilişkilidir: T lenfositlerin antijene proliferatif yanıtını, monosit/makrofaj aktivasyonunu, farklılaşmasını, nötrofil adezyonu, kemotaksisi ve tanımayı inhibe ederler. Dendritik hücre aktivasyonu, maturasyonu ve fonksiyonunu baskırlar, antijen sunumu bozulur. Glukokortikoidler, interlökin (IL)-1, IL-6, IL-2 ve tümör nekroz faktör (TNF) - α gibi sitokinlerin, proinflamatuvar; prostoglandin, lökotrien ve tromboksanın üretimini, fosfolipaz A2, siklooksijenaz ve nitrik oksitin sentezinde inhibe ederler. Makrofajların tümörisidal ve mikrobisidal aktivitesini baskırlar. Tüm lenfosit popülasyonunu etkileyen lenfopeniye neden olabilirler. Glukokortikoidler, birçok ağır bakteriyel infeksiyon yanında *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PJP), herpes zoster (HZ), tüberküloz gibi fırsatçı infeksiyonlara zemin hazırlar. Bu nedenle glukokortikoid başlanacak hastalarda tarama testlerinin yapılması ve aşı uygulanması gerekir (9). Glukokortikoidlerin zarar verici etkisi, doz ve hasta parametrelerine bağlıdır. Hangi dozda immünoşüpresyon oluşturduğu konusunda tam bir uzlaşma yoktur. *European League against Rheumatism* (EULAR) uzunsürelili günlük ≤ 5 mg prednizon veya eş değeri alanlarda riskin çok düşük olduğunu, >10 mg/gün alanlarda riskin arttığını kabul etmektedir. Günlük >5 ve ≤ 10 mg/ aradaki dozlarda ise hastaya özgü özellikler (sağlıklı yaşam tarzı, aşılama gibi) riski belirlemektedir (10).

Geleneksel (Konvansiyonel) Hastalık Modifiye Edici Ajanlar (cDMARD)

Romatoid artrit, SLE, ankilozan spondilit, psöriatik artrit gibi birçok hastalıkta ağrı ve inflamasyonu azaltmak, reaktif immün sistemi baskılamak, eklem fonksiyonlarını korumak için kullanılan ilaçlardır. Sıklıkla glukokortikoid veyadiğer hastalığı modifiye edici ajanlarla birlikte kullanılırlar. Genelde inflamatuvar kaskattaki kritik yollarla interfere olurlar.

Azathioprin: 6-merkaptopürin analogudur. Özellikle proliferasyon yapan hücrelere etki eder. B ve T hücre fonksiyonlarını baskırlar, T lenfosit aktivasyonu eşliğini yükseltir, anerjiyi indükler, antikor sentezini inhibe eder, doğal öldürücü hücre aktivasyonunu baskırlar. Aktive lenfositler apoptoza duyarlı hale gelir.

Siklofosfamid: Alkilye edici ajandır. İmmünoşüpresif etkisini gösterir, B ve T hücre lenfopenisine neden olur.

Siklosporin: T hücre aktivasyonunu ve IL-2 transkripsiyonunu baskırlar. Hidroksiklorin sülfat: Antijen işleme süreci ile interfere olur, polimorfonükleer ve lenfosit yanıtını baskırlar, IL-1 yanıtını inhibe eder.

Leflunomid: İnflamatuvar hücrelerin üretimini, pirimidin sentezini inhibe eder.

Metotreksat: Folat analogudur. Kemik iliğinden kan hücrelerinin üretimi ile interfere olur, lenfositler üzerine antiproliferatif etkisi vardır, özellikle aktive T-lenfositlerde Fas(CD95) duyarlılığını artırarak apoptoza eğilim oluşturur, bu nedenle enfeksiyonlara yatkınlık yaratır. Antiinflamatuvar etkisi de vardır; monosit-makrofaj aktivasyonunu engeller, nötrofil adezyonunu azaltır, nötrofilden lökotrien B4 sentezini, lokal IL-1 salınımını inhibe eder, IL-6 ve IL-8 düzeyini azaltır, hücresele immün yanıtı baskılar.

Mikofenolat: Pürin sentezini inhibe eder, guanozin sentezi durur. Lenfositlere güçlü sitostatik etkisi vardır ve sitokinleri (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IFN α , TNF α) inhibe eder, T-lenfositlerde apoptoza eğilimi artırır.

Sulfasalazin: Lenfosit yanıtını baskılar, polimorfonukleer hücrelerin göçünü engeller (8, 11).

Biyolojik Hastalığı Modifiye Edici Ajanlar

Biyolojik ajanlar olarak da adlandırılırlar. Moleküler biyoloji ve immünolojide gelişmelerden yararlanılarak doğadaki protein ve diğer maddelerden biyolojik olarak örneğin canlı hücre içinde üretilirler. Biyolojik ajanların son yıllarda kullanımı gitgide artmakta ve yeni bileşikler kullanıma girmektedir. Diğer kimyasal ajanlara göre daha büyük ve karmaşık yapıda ilaçlardır, yapılarına, üretimine bağlı olarak adlandırılırlar:

- “-cept”; insan immüoglobulin G1 Fc parçasına bir reseptör füzyonunu
- “-mab”; bir monoklonal antikor (mAb)
- “-ximab”; kimerik monoklonal antikor
- “-zumab”; insansılaştırılmış monoklonal antikor
- “-umab”; tümüyle insan monoklonal antikorunu ifade eder.

Tipine göre sitokin fonksiyonları, sinyal iletimi veya üretimi ile interfere olur veya T hücre aktivasyonu için gerekli ikinci sinyali inhibe ederler ya da B hücrelerini baskırlar (12).

I. Sitokinlerin efektör fonksiyonlarını inhibe edenler

Sitokinlerin efektör fonksiyonlarını inhibe etmekte üç genel yaklaşım vardır: a) Solubl reseptör antagonistleri: Hücre yüzey reseptörünün budanmış bir formu olup, transmembran ve intrasitoplazmik domainleri yoktur ama bağlama afinitelerini korurlar. Prototipetanereceptir;p75 tümör nekroz faktör reseptörünün insan IgG1 Fc kısmına bağlanmasıyla oluşan bir füzyon proteinidir. Hedef sitokini (TNF) serumda iken bağlayarak hücre yüzey reseptörü ile etkileşimini inhibe eder. Terapötik etkisi için serumda uzun süre kalması gerekir. b) Sitokin veya reseptörlerine karşı monoklonal antikorlar:Solubl reseptörlere göre sitokinlere karşı afiniteleri daha yüksektir. İnsan IgG1 (bazen IgG4) Fc kısmını ve şimerik, insansılaştırılmış veya tam insan Fab fragmanı içerirler. Örnek olarak infliximab, adalimumab, ustekinumab ve secukinumab verilebilir. c) Yüzey reseptör antagonist proteinleri: Biyolojik olarak inaktif proteinler olup bir sitokinle, sitokinin memb-

rana bağlı reseptörüne bağlanmada yarışırlar. Reseptör antagonistlerinin etkinliği için hücre yüzeyindeki reseptörlerin %90'undan fazlasına bağlanması gerekir. Örnekleri: anakinra ve rilonacept (IL-1 reseptör rekombinan antagonistleri) ve brodalumabdır (anti-IL-17 reseptör antikoru) (12).

Biyolojik inhibitörleri:

1. TNF-alfa inhibitörleri: Örnekleri etanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab pegol, golimumab'tır. TNF- α , aktive makrofaj ve antijen ile uyarılmış T hücrelerinden transmembran öncü protein olarak sentez edilir, ardından solubl TNF- α oluşur. TNF- α inflamasyonun en önemli regülatörüdür; makrofaj aktivasyonu, fagozom aktivasyonu, monositlerin makrofaja farklılaşması, nötrofil ve makrofaj göçü, granülom oluşumu için önemlidir. Sistemik etkileri de vardır. Anti-TNF- α terapileri ile TNF- α 'nın temel biyolojik etkileri baskılanır, Th1'e katkı ortadan kalkar, Th2'ye yönelme olur.

2. IL-1 antagonistleri: Hücre yüzeyi reseptör antagonisti proteinlerdir. Anakinra ve rilonacept; IL-1 reseptörünün rekombinan antagonisti,canakinumab;IL-1b inhibitörüdür.

3. IL-17 reseptör antikoru: IL-17, Th17 hücrelerden üretilen bir sitokin olup birçok sitokini amplifiye eder, keratinit, sinovit, makrofaj, fibroblast ve nötrofilleri stimule eder.Secukinumab IL-17'ye karşı insan IgG1 kappa monoklonal antikordur. Ixekizumab,insansılaştırılmış IL-17A monoklonal antikordur.

4. IL-6 inhibisyonu: Tocilizumab, insansılaştırılmış anti-insan IL-6 reseptör IgG1 antikordur; membrana bağlı ve solubl IL-6 reseptörünü inhibe ederek, sitokinin etkileri ile interfere olur. Sarilumab'tümüyle insanrekombinant monoklonal antikoru olup IL-6 reseptör antogonistidir.

5. IL-12/23 blokajı: IL-12 ve IL-23 doğal öldürücü hücre aktivasyonu, CD4+ hücre farklılaşması ve aktivasyonunda rol oynar. Ustekinumab, IL-12 ve IL-23 tarafından paylaşılan p40 altuniti bağlayan insan IgG1 kappa monoklonal antikordur. İnterlökin-12, IL-23'ün hücre yüzey reseptörlerine bağlanması ile interfere olur. Aynı zamanda monosit kemotaktik protein(MCP)-1, TNF- α -, interferonla indüklenen protein -10(IP-10 ve IL-8 ile interfere olur.

6. Guselkumab: IL-23'ün p19 alt ünitesine karşı bir monoklonal antikordur (12,13).

Kinaz inhibitörleri:

Diğer bir yaklaşım da sitokin reseptörlerinden sinyalleşmeye aracı olan sitoplazmik protein tirozin kinazları inhibe etmek için oral küçük molekül ilaçların alınması, dolaylı olarak sitokin inhibisyonudur. Kinaz inhibitörü olan küçük moleküllerin kullanımı ile reseptör-sinyal iletimini yönlendiren birçok yolak hedeflenmiştir. Bunlar nisbeten basit kimyasal bileşiklerdir, diğer ilaçların aksine protein ve biyolojik değildirler. Janus kinazları (JAK) sitoplazmik protein tirozin kinazlardır; IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 ve

IL -21, plazma membranreseptörlerinin gama zincirinden nukleusa sinyal iletiminde kritik roller vardır. Klinik kullanımda olan Tofacitinib; JAK-1 ve JAK-3'ü, Baricitinib; JAK-1 ve JAK-2'ı inhibe eder (12).

II. Eş stimülasyon blokajı oluşturanlar

CD28 ve CTLA-4 (CD152), T hücre aktivasyonu ve fonksiyonunun regülasyonunda önemlidir, Primer olarak T hücrelerinde ekspresyon olur ve antijen sunan hücrelerin ligandları CD80 ve CD 86(B/-1 ve B/-2) ile etkileşime girer. CD28 bağlanması T regülatör(Treg) hücre aktivasyonunu azaltır, T efektör hücre aktivitesini artırır, CTLA-4 ise Treg aktivitesini etkilemeden T efektör hücreleri aktive eder. Abatacept, CTLA-4 ve IgG1 Fc kısmını içeren bir füzyon proteindir. T-hücre eş stimülasyonunu hedef alır. CD28'in karşı reseptörü CD80/CD86'yabağlanmasını engeller (14).

III. B hücre depleasyonu ve inhibisyonu yapanlar

B hücreleri antikor üretiminin yanı sıra antijeni T hücrelerine sunar, onları aktive eder ve IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 dahil proinflamatuvar sitokinlerin ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF); monosit kemotaktik protein (MCP); ve makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF)ün üretimini teşvik eder. Rituksimab, B hücre yüzey proteini CD20'ye karşı kimerik IgG1 monoklonal bir antikordur. CD20+ B hücrelerini elimine eder. Etkisi antikor bağımlı sitotoksikite ve kompleman aracılı sitotoksistesi ile olur. Gelişmekte olan ve matür B hücreleri tüketir (plazma hücrelerinde CD20 - tir,+ BCR ekspresyonunu azaltır, apoptoza eğilim artar). Belimumab, B lenfosit stimülatörünü bağlar ve B hücre stimülasyonunu engeller (12).

Biyolojik Ajanlar Ve İnfeksiyon Riskleri

Biyolojik ajanların yan etkilerinden biri de infeksiyonlara yatkınlıktır. Kullanılan ajana göre infeksiyonlara yatkınlık ve infeksiyonların şiddeti değişir.

Tümör Nekroz Faktör- α İnhibitörleri

Birçok meta analiz ve gerçek yaşam verilerinde TNF- α inhibitörü kullananlarda infeksiyon riskinin arttığı ve daha ağırseyrettiği bildirilmiştir. Hastaneyeye infeksiyon nedeni ile yatış oranı % 8,2-29 arasında değişmektedir (15,16). Yüksek doz kullananlarda, ileri yaşta, alta yatan hastalığı olanlarda, glukokortikoid ve immünosüpresan kullananlarda risk artmaktadır (17). Romatoid artritli hastalarda, TNF- α inhibitörü kullananlarda septik artrit, hastalık modifiye edici ajanlara göre daha fazla bulunmuştur, ilk aylarda ortaya çıkmaktadır ve en sık saptanan etken *Staphylococcus aureus*'tur. *Salmonellasp.*, *Listeriasp.*, *Pseudomonasaeruginosa* gibi etkenler de tanımlanmıştır. TNF- α inhibitörü kullananlarda granülomatöz infeksiyonlara yatkınlık vardır. TNF- α 'nın *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium*, *M. bovis*, *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), *Aspergillus fumigatus*, *Histoplasma capsulatum*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans* ve *Candida albicans* gibi patojenlere karşı savunmada önemli olduğu gösterilmiştir. Bu patojenler konak savunma mekanizmaları tarafından öldürülmez ama granülomlar içinde sekestre olurlar. Nokardiyozve tüberküloz gibi birçok ağır bakteri-

yel enfeksiyon yayınlamıştır. Hatta nontüberküloz mikobakteri enfeksiyonları daha fazla görülmektedir (18). Tüberküloz olgularının çoğu, latent tüberküloz enfeksiyonlarının reaktivasyonu şeklindedir. Romatoid artritli hastalarda genel popülasyona göre tüberküloz için rölatif risk 2 bulunmuşken, TNF- α inhibitörleri ile tedavi edilenlerde edilmeyenlere göre 4 bulunmuştur (19). Amerika Birleşik Devletleri *Food and Drug Administration* (FDA) 2008'de infliximab veya diğer TNF-alfa inhibitörü kullananlarda pulmoner ve dissemine histoplazmoz, koksidiyomikoz, blastomikoz, kriptokokoz ve aspergilloz gibi invazif fungal enfeksiyonlarda artış olabileceği ile ilgili bir uyarı yayınlamıştır (20). FDA, *Legionella* ve *Listeria monocytogenes* enfeksiyonları riski nedeni ile kullanıma giren TNF- α inhibitörleri için 2011'de de kutulara bir uyarı koydurmuştur (21). Bunların yanı sıra of *Pneumocystis pnömonisi* de bu hastalarda yayınlamıştır (22). Enfeksiyon riski başlangıçtan bir ay-bir yıl içinde daha fazladır. İnfliximab ve adalimumab kullananlarda risk etanercept kullananlardan daha fazla görülmüştür. Certolizumab pegol kullanımı da kontrol tedavilere göre daha fazla ciddi enfeksiyon riski oluşturmaktadır. İnfliximab kullananlarda kontrollere göre yan etki nedeni ile tedavinin bırakılması daha fazladır (23). TNF- α inhibitörtedavisi sırasında TNF- α 'nın olmayışı ya da dolaylı olarak T hüce aktivasyonu ve interferon üretimine etkisi nedeni ile hepatit B, herpes zoster gibi bazı viral enfeksiyonlar aktive olabilir ya da klirensi gecikebilir(24). TNF- α alfa inhibitörü alanlarda birçok sitomegalovirus (CMV), herpes simpleks virus (HSV) enfeksiyonu ve molluscum contagiosum da bildirilmiştir. TNF- α inhibitörlerine başlamadan önce tüm hastalar tüberküloz, hepatit B ve hepatit C açısından taranmalıdır. Bazı otörler HIV için de tarama önermektedirler. Olası endemik mantarlara temas öyküsü sorgulanmalıdır.TNF- α inhibitörleri alttaki enfeksiyonlardan biri varsa kullanılmamalıdır:

1. Aktif bakteri enfeksiyonları veya antibiyotik tedavisi gerektiren bakteri enfeksiyonları
2. Aktif tüberküloz veya tedavi edilmemiş latent tüberküloz
3. Aktif herpes zoster enfeksiyonu
4. Aktif yaşamı tehdit edici fungal enfeksiyonlar
5. Şiddetli viral ya da bakteriyel üst solunum yolu enfeksiyonları
6. İyileşmeyen deri ülserleri
7. Akut hepatit B veya hepatit C enfeksiyonu
8. Tedavi edilmemiş kronik HBV enfeksiyonu
9. Önemli karaciğer hasarı olan kronik HBV veya HCV enfeksiyonları (Child-Pugh sınıfı B veya C)

Bazı çalışmalar, cerrahi sırasında TNF- α inhibitörü kullananlarda perio-peratif enfeksiyon riskinin arttığını göstermektedir. Amerika Romatoloji Kurulu (American College of Rheumatology) (ACR) ve Amerika Kalça ve

Diz Cerrahisi Birliği, TNF- α inhibitörlerinin ortopedik cerrahiden haftalar önce kesilmesini ve cerrahiden 14 gün sonra başlanmasını önermektedir (25).

TNF- α dışı diğer biyolojik ajanlarla enfeksiyon riski konusunda farklı sonuçlar vardır. İzlenen süre, olgu sayısı, ko-morbid koşullar (diabetes mellitus gibi hastalıklar) ve birlikte kullanılan ilaçlara bağlı olarak risk değişmektedir. Abatacept ile yapılan çalışmalarda enfeksiyon riski %1,3-11 arasında, en sık da pnömoni ve selülit olarak yayınlanmıştır. Abatacept ile enfeksiyon diğerlerine göre daha az yayınlanmıştır (%2), en sık da pnömoni ve bronşit bildirilmiştir. Tocilizumab kullanacak olanların da önceden tüberküloz yönünden test edilmesi önerilmektedir (26).

Ritüksimab

Amerika Birleşik Devletleri FDA tarafından TNF- α inhibitörlerine refrakter romatoid artrit tedavisinde onaylanmıştır. Birçok hematolojik malignitede, vaskülitte tek ya da kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak kullanılmaktadır. Uzun süreli tedavide uzun süreli B hücre depresyonu nedeni ile hipogamaglobulinemi, geç başlangıçlı nötropeni atakları ve T hücre disfonksiyonuna neden olur. Viral (CMV, JC virus) ve fungal enfeksiyon riski artar. Hepatit B virusu (HBV) aktivasyonuna, akut ve fulminant karaciğer yetmezliğine yol açabilir. Tekrarlayan alımlarda, daha önceden immün hasarı bulunanlarda (HIV, eşzamanlı yoğun immünoşüpresyon, düşük IgG seviyeleri) ve diğer immünoşüpresifler (mikofenolat mofenil ve siklofosfamid) kullanımında ağır, fırsatçı enfeksiyonlara yol açabilir. Progresif multifokal lökoensefalopati, enterovirus meningoensefaliti gibi nadir görülen enfeksiyonlar da tanımlanmıştır (27).

Romatoloji Hastalarında Aşı Etkinliği

Çoğu aşılarda B hücre yanıtı oluşturarak, spesifik ajanlara karşı antikor üretimi yoluyla korunma sağlar. Nötralizan immün efektör yanıt T-hücre aracılı da olabilir. Aşılama sonrası koruyucu yanıt ortaya çıkması için yeterli fonksiyon görebilen bir immün sistem gerekir. Bu nedenle aşılarda immünoşüpresif hastalarda yeterli korunma sağlamayabilirler. Birçok aşı çalışmasının yeterli olmadığını da bilmek gerekir. Çalışmalarda hücresel ya da humoral immün yanıt ölçülmekte ama gerçek korelasyon bilinmemektedir (28). Genel olarak bakıldığında romatoloji hastalarında çoğu aşı etkili görünmektedir. Bununla birlikte kullanılan aşı, hastalığın tipi ve tedavi rejimi, altta yatan diğer hastalıklar aşı yanıtını etkiler.

Romatoloji Hastalarında Aşı Güvenliliği

Aşı güvenliliği çok önemlidir, otoimmün inflamatuvar hastalığı olanlarda ise özellikle önem kazanır. Romatoloji hastalarında aşı ile indüklenen antijenik stimülasyonun alttaki otoimmün hastalığı alevlendirebileceği yönünde bir korku oluşmuştur. Aşılama sonrası otoimmün fenomen gelişimi doğal enfeksiyon sonrası gibi analog olabilir; moleküler benzerlik (mikrobiyal protein peptitlerinin self-peptitlerle yapısal benzerliği ve otoreaktif T hücrelerinin ak-

tive etmesi), inflamatuvar bölgede daha önce aktive olmuş bekleyen T hücrelerin ekspansiyonu, süper antijenlerin aktivasyonu (infeksiyöz partiküllerin T hücre reseptörü ve majör doku uygunluk antijen kompleks molekülleri ile spesifik antijen tanımadan bağımsız olarak çapraz bağlanması), direkt inflamatuvar hasar, dolaşan immünkomplekslerin ve komplemanın vasküler depolanması gibi olası mekanizmalar olarak ileri sürülmüştür (29). Adjuvant-iliskili otoimmün/inflamatuvar sendrom (ASIA sendromu); antijen spesifik veya nonspesifik otoimmün reaksiyon; prezervatif veya diğer aşı bileşenleri ile aktive olan otoimmünite gibi olgu bazında raporlar olmuştur (30,31). ASIA sendromu ilk kez Shoenfeld ve ark tarafından 2011’de tanımlanmıştır, adjuvanlarla tetiklenen bir semptom takımıdır. Adjuvantın immün disregulasyona ve genetik olarak yatkın kişilerde otoimmün ve otoimmün inflamatuvar hastalıklara yol açtığı postule edilmiştir ve bazı olgular yayınlanmıştır (32, 33). Alum veya alüminyum, aşılarda immünojenitesini arttırmakta en sık kullanılan adjuvanlardır. Aşılamaya ile alüminyum seviyeleri risk oluşturacak düzeyde değildir, FDA her bir aşıdaki seviyeyi 0.85 mg aşmayacak şekilde belirlemiştir ki doz başına 2.45 mg Al (OH)₃ eşdeğeridir. Diyet ile (sebze ve meyve, bira, şarap, tahıllar, kuruyemiş, un gibi) 8-9 g gibi çok daha yüksek dozda alüminyum alınmaktadır ki bu da güvenli görülmektedir (34). Tersine bazı aşılarla Al(OH)₃ adjuvantın immünojenik olarak rolünün kısıtlı olduğu da bildirilmiştir (35). Aşılamaya sonucu herhangi bir yaşta yeni otoimmün hastalık sıklığı arasında ilişki bulunmamıştır. İsveç’te yapılan bir çalışmada aşılamaya ile RA’nın artmadığı gösterilmiştir (36). Fransa’da olgu-kontrol çalışmasında SLE ile aşılamaya arasında ilişki kurulamamıştır (37). Çok az sayıda ve zayıf olarak olgu serileri ve gözlemsel çalışmalar olmakla birlikte, aşılarda romatolojik hastalığı indüklediği ya da mevcut romatolojik hastalıkta alevlenmeye neden olması ile ilgili kanıt yoktur. İnfeksiyonlarla olan alevlenme çok daha fazladır (38). Bazı infeksiyonlar aşılamaya ile önlenemez ve uygun zamanda yapılırsa hastalığın yansısını azaltacaktır.

Son yıllarda aşılamaya isteksizlik, aşı karşıtlığı kızamık ve boğmaca vakalarının artışına yol açmıştır. Unutulmamalıdır ki potansiyel ölümcül hastalıklardan toplumsal korunmanın en önemli yolu aşılamadır.

Romatolojik Hastalarına Önerilen Aşılarda

Romatolojik hastalıklarda immünosupresif tedaviler ve biyolojik ajanların kullanımı önemli bir kazanım olmakla birlikte infeksiyon riski de artmaktadır. Bazı infeksiyonlar aşı ile önlenemez, bazı biyolojik ajanlar da aşı yanıtını etkileyebilir. Grip, pnömokok hastalıkları, herpes zoster (HZ) ve human papillomavirus (HPV) gibi aşı ile önlenemez infeksiyonlar otoimmün inflamatuvar romatolojik hastalıklarında yaygındır ve genel popülasyona göre daha ağır seyredip daha fazla komplikasyona yol açarlar. Her bir ziyaret aşılamaya için bir fırsat görülmelidir. İmmünosupresif tedavi başlamadan önce her hastanın aşılanma öyküsü, temas ve seyahat öyküsü ayrıntılı alınmalıdır. İnaktif aşılardan ilk ziyarette sorgulanacak olanlar; grip, pnömokok, tetanos-difteri, hepatit B ve hepatit A aşılardır. Eğer aşı kaydı yok veya aşı öyküsü bilinmiyorsa serolojik testler yapılmalıdır. Yaşına göre rutin önerilen aşılarda yapılmamış olan hastalarda yaş ve risk faktörüne göre gerek-

li tüm inaktif aşılar immünoşüpresyon olsun ya da olmasın yapılmalıdır. Maksimum korunma için aşilar immünoşüpresif tedavi öncesi verilmelidir. İmmünoşüpresif tedavi öncesi aşilamanın yapılması gerekli olan canlı aşiların yapılmasına da fırsat sağlayacaktır. Her hastada kullanılacak aşı; infeksiyon riski, hastalık aktivitesi, kullanılan immünoşüpresif ilaçlara göre olgu bazında değerlendirilmelidir. Romatoloji hastalarında aşilamada genel ilkeler Tablo.1'de özetlenmiştir.

Düşük doz glukokortikoidler, metotreksat ve azathioprin gibi DMARD'lar aşilama için kontrendikasyon değildir. Güçlü immünoşüpresif ve biyolojik ajan kullanan hastalara dikkatli olunması gerekir. Aşiların çoğu immüno-modülatör tedavi alan hastalarda dahi etkindir. Bununla birlikte rituximab ve olasılıkla abataceptin aşilama sonrası immün yanıtı baskılayabileceği unutulmamalıdır.

Romatoloji hastalarında aşilama için birçok derneğin ve ülkenin rehber ve önerileri bulunmaktadır (41-46). Rehberlerde ortak olarak tedavi öncesi ve tedavi alan hastalarda inaktif aşilar olan grip (yıllık), pnömokok, duruma bağlı olarak HPV ve hepatit B aşiları önerilmektedir. Canlı Zoster aşısı DMARD mono terapi ve kombinasyon tedavisi alanlara önerilmekte, TNF-alfa inhibitörü veya diğer biyolojik ajanları ise kullanmadan önce önerilmekte ama tedavi sırasında kontrendikedir (47) (Tablo 2).

İnaktif Aşilar

Grip, pnömokok ve HBV aşiları inaktif aşilardır ve sağlıklı bireylerle aynı endikasyonlar göz önüne alınarak uygulanmalıdır. İnaktif aşilar veya rekombinant aşilar risk oluşturmaz ama suboptimal immün yanıt oluşturabilir. Gerekirse adjuvanlı aşı veya rapel doz düşünölmelidir. DMARD ve TNF- α inhibitörü alan hastalarda inaktif aşilar kullanılabilir ama B-hücre tüketen biyolojik ajanlar için tedavi başlamadan önce aşiları yapılmalıdır. Diğer yandan inaktif aşilar immünoşüpresif/immünomodülatör tedavi kesilmesinden hemen sonra yapılabilir. Rituximab ve abatacept için bu kural geçerli değildir. Rituximab sonrası en az 6 ay beklenmelidir. Grip aşiları için aşı etkinliği düşük olsa bile beklenmez, sezonda yapılması gerekir. İnaktif aşı ve immünooglobülinler aynı anda yapılabilir. Hepatit A aşısı bu kuralın dışındadır ve immünooglobülinle birlikte uygulanınca etkinliği azalır. İmmünooglobulin uygulanmış hastalarda hepatit A aşısı en az üç ay sonra yapılmalıdır.

Grip Aşısı

Grip genellikle kendini sınırlayan bir hastalık olmasına karşın, küçük çocuklar, gebeler, yaşlılar ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda komplikasyonlar gelişebilmekte, önemli morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Romatoloji hastalarında gerçek insidansı bilinmemekle birlikte ≥ 65 yaşolan hastalarda hastaneye pnömone ve influenza nedeni ile başvurma oranı, hastaneye yatış oranı ve influenza komplikasyonları, altta yatan hastalığı olmayanlara göre 2.75 kat daha yüksek bulunmuştur. En sık da altta yatan solunum ya da kalp hastalığının alevlenmesi, viral pnömone ve sekonder

bakteriyel pnömoni görülür. Grip sonrası hastalıkta alevlenme görülebilir(48). Bu nedenlerle her yıl grip aşısının yapılması endikasyonu olmaktadır.

Grip aşısının etkinliği: Birçok çalışmada grip aşısı yapılmış RA veya SLE'li hastalarda aşılınmamış olanlara göre daha az pnömoni, akut bronşit veya viral infeksiyon görülmüştür. Serokorunma temel alındığında RA'li hastalarda ve sağlıklı bireylerdeki yanıt benzerdir (49). Farklı anti-TNF ajanlar grip aşısına yanıtı farklı etkileyebilir. Örneğin adalimumab ve infliximab tedavisi alanlarda serokonversiyon oranı daha düşük bulunmuştur (50). Metotreksatla birlikte TNF inhibitör kullanımında immün yanıtta azalma olabilir. Rituximab ile tedavi edilen romatoid artrit ve SLE hastalarında influenza aşısına yanıt azalmaktadır. Aşılama sırasında B hücre durumu yanıtı etkilemektedir. Hücresel yanıt ise DMARD alanlarla benzerdir (51). Ayrıca ilacın etkisi 6-10 ay kadar sürmektedir. Belimumab tedavisi alanlarda ise daha önceden var olan influenza antikoru yanıtı korunmuştur. İdeal olanı B hücre bitiren tedaviden önce aşılama yapılmasıdır. İnsansılaştırılmış monoklonal anti-IL-6 reseptör antikoru Tocilizumab grip ve pnömokok aşılara yanıtı etkilemez. Ama metotreksat ile birlikte kullanılıncaya kadar yanıtı azalabilir (52). Abatacept seçici olarak T aktivasyonunda gCD80/CD86:CD28 eş-stimulasyon sinyali bloke eder. Abatacept immün yanıtın etkinliğini azaltabilir ama grip ve pnömokok aşılara karşı immün yanıtı geliştirmeyi önemli anlamda etkilemez (53). Glukokortikoid kullananlarda yapılan çalışmaların çoğunda humoral immün yanıt yeterlidir. Bazı çalışmalarda >10-20 mg/günlük prednizon ve eşdeğer dozun yanıtı azalttığı bazılarında da etkilemediği bildirilmiştir ama hücre aracılı yanıt azalmıştır. Hücresel immün yanıtın gripten aşılama sonrası gripten korunmada katkısı bilinmemektedir. Daha önce aşılınmamış kişilerde bir pekiştirme dozunun yanıtı artırabileceği de bildirilmiştir (54). Genelde biyolojik ajan, glukokortikoid ve DMARD (klorokin, sülfadiazin harici) kullananlarda ve lenfopenisi olanlarda aşı yanıtları sağlıklı kontrollerden düşüktür ama meta analiz sonuçlarına göre çoğu hastada koruyucu düzeye ulaşmaktadır (55,56).

Hastalık aktivitesi grip aşısına karşı humoral yanıtı etkilememektedir. Aşı süşunun aşı yanıtını etkilediğini gösteren çalışmalar da vardır. Daha önceden bağışıklık beklenmediği için A/H1N1v (A/California 7/2009) aşı süşü ile yapılan çalışmalar daha iyi bilgi vermektedir. SLE'li hastalarda subunit grip aşılara karşı yanıt sağlıklı kontrollere göre hafif azalmıştır. İmmunokompromize hastalarda inaktif adjuvansız H1N1grip aşısına immün yanıt azaldığı için rapel doz yapılması gündeme gelmiş, adjuvanlı aşılar da denenmiştir. Adjuvanlar immün yanıtı artırır ve aşı immünojenitesi için gerekli virus miktarını da azaltırlar. Adjuvansız normal grip aşısıyla çoğu SLE'li hastada koruyucu immün yanıt oluşmuştur (57).

Grip aşısının güvenliliği: 1976'da domuz H1N1 subtıp A/NJ/76 aşısı sonrası Guillain Barré sendromu (GBS) olgularında artış olmuştur. Daha sonraki yıllarda grip aşısının SLE'yi aktive edebileceği ve ortaya çıkışını kolaylaştıracağı konusunda çok tartışmalar olmuştur. Lupus-benzeri hastalık, GBS,

akut ensefalit veya transvers myelit, vaskülit ve antifosfolipid antikorların gelişimi ile ilgili raporlar da bulunmaktadır (58). Bazı çalışmalarda grip aşısı sonrası klinik bulgu olmadan oto antikor titresinin arttığı gösterilse de bunlar daha sonra normale dönmüş vebastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmemiştir (59). Gripin kendisi daha fazla GBS ve diğer otoimmün fenomenleri tetikler. Grip sonrası GBS olgularında 7 kat artış saptanmaktadır (60). 2009 pandemik A/H1N1 suşu (A/California 7/2009) influenza aşısının yan etkileri de incelenmiştir. MF59 adjuvan içeren influenza aşılarında adjuvan içermeyenlere göre otoimmün hastalık insidansı veya yan etki açısından farklılık bulunmamıştır (57). Adjuvanlı ya da adjuvansız inaktif aşilar güvenli bulunmuştur (61). Romatoloji hastalarında RA, SLE ve diğerlerinde grip aşısı sonrası hastalık aktivitesi ve alevlenmesinde artış saptanmıştır (62, 63). SLE’li hastalarda gripin hastalığı alevlendirme riski daha yüksektir bu nedenle özellikle stabil hastalığı olan veya düşük-orta SLEDAI skoru olanlarda aşılama önerilir.

Öneri: Her yıl yaşa uygun dozda inaktif grip aşısı veya rekombinant grip aşısı yapılmalıdır. İlk kez grip aşısı olacak immünokompromize hastalar en az dört hafta ara ile iki doz aşı olmalı, sonra yıllık bir doz olarak aşilar yapılmalıdır. Hastaların aldığı tedaviye göre aşı etkinliği düşük olsa bile mutlaka sezonda aşılama yapılmalıdır (64). Grip sezonu başlar iken aşı uygulanamamışsa riskin devam ettiği tüm süre boyunca aşı yapılmalıdır.

Pnömonok Aşıları

Retrospektif çalışmalarda romatoloji hastalarında pnömonok hastalığı nedeni ile hastaneye başvuru hızı genel popülasyona göre 2.47 (RA)-5 (SLE) kat fazla bulunmuştur (65). İmmünokompromize hastalarda pulmoner komplikasyonlara yatkınlığın artması nedeni ile pnömonok aşısı önerilmektedir. *S. pneumoniae*’ya karşı iki tür aşı bulunmaktadır: 23-valan polisakkarit (T-hücre bağımsız) aşı (PPV23) ve konjuge aşilar (T-hücre bağımlı). Günümüzde sık kullanılan konjuge aşı 13 valan aşı olup yaygın görülen pnömonok tiplerinin kapsüller polisakkarit O’ları nontoksik difteri toksin benzeri proteine bağlanmıştır, o da aşı immünojenitesini artırır. Özellikle bebekler ve immünokompromize bireylerde bu özellik önemlidir. Daha önceleri immünokompromize hastalara sadece PPSV23 önerilirken 2012’den itibaren 13 valanlı aşının da ek olarak yapılması önerilmiştir.

Pnömonok aşılarının etkinliği: Genel kabul gören bir kriter olmadığı için pnömonok aşılarının etkililiğini ölçmek zordur. Ayrıca mevcut polisakkarit ve konjuge aşiların immün yanıtı indüklemesi ve antijen içerikleri farklıdır. Çoğu çalışmada daha eski bir aşı olması nedeni ile polisakkarit aşı kullanılmıştır. Romatoid artritli hastalarda pnömonok aşısına karşı yanıtın sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında kullanılan ilaçlarla ilgili olduğu gösterilmiştir. Düşük doz glukokortikoid kullanımı koruyucu antikor yanıtını bozmaz. Metotreksat başlanması sonrası polisakkarit aşilarında yanıtta farklılıklar olabilmektedir. Metotreksat tedavisi ile ileri yaşın antikör konjuge aşılamayı takiben yanıtını olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Buna karşın metotreksat alan hastalarda aşılanmayanlarda aşıllara göre pnömoni geliştirme için rölatif risk oranı 9, 7 bulunmuştur (66). Bu nedenle metotreksat tedavi-

Tablo 1: Romatoloji hastalarında aşılama genel ilkeler (39, 40)

- 1- Aşıların yararı her zaman infeksiyon riskinin üzerindedir.
- 2- Aşılar otoimmün inflamatuvar romatolojik hastalığa yol açmaz veya alevlenmesine neden olmazlar.
- 3- İmmünosüpresif tedavi almayan otoimmün romatolojik hastalığı olanlarda da aşı ile koruma gerekmektedir.
- 4- İmmünosüpresif tedavi almayan otoimmün romatolojik hastalığı olanlarda inaktif veya canlı aşılar için spesifik bir kontrendikasyon yoktur.
- 5- Hastaların bağışıklık durumları tanıdan hemen sonra belirlenmeli, dökümanite edilmeli ve önerilen aşılar hemen, mümkünse immünosüpresif tedavi başlamadan önce yapılmalıdır.
- 6- İmmünosüpresif tedavi alacak hastalarda eğer immünitesi bilinmiyorsa kızamık, kızamıkçık ve suçiçeği için serolojik testler yapılmalıdır. Daha önce sarıhumma aşısı yapılmış kişilere de endemik bölgeye seyahat durumu olacaksa seroloji yapılmalıdır.
- 7- Aşı yanıtının oluşması için en az iki hafta gereklidir. Bu nedenle tedaviyi geciktirmeden, mümkün olduğunca immünosüpresif/immünomodülatör tedaviden en az iki hafta önce yapılmalıdır. Yapılmamışsa düşük doz immünosüpresif tedavi alırken yapılabilir.
- 8- İmmünosüpresif tedavi alanlarda inaktif aşıların verilmesi güvenlik açısından sorun oluşturmaz.
- 9- Aşılama ideal olarak hastalığın stabil olduğu dönemde yapılmalıdır.
- 10- Canlı aşılar immünosüpresif tedavi başlamadan en az dört hafta önce yapılmalıdır. Bazı aşılarda düşük doz immünosüpresyonda yarar/zarar oranına göre ve hastalık aktivitesi düşük iken yapılması düşünülebilir.
- 11- Aşılamadan 4-6 hafta sonra eğer testi varsa serolojik olarak kontrol edilmelidir.
- 12- İmmünosüpresif tedavi alırken replikasyon potansiyeli yüksek sarıhumma aşısı gibi canlı aşıların verilmesinden kaçınılmalıdır. Düşük replikasyon riski olan tifoid oral aşı, varisella/herpes zoster gibi canlı aşılar seçilmiş hasta grubunda dikkatli kullanılabilir.
- 13- İmmünosüpresif tedavi kesildikten sonra aşı için intervaller ilaca göre değişir.
- 14- İmmünokompromize kişiler daha önce aşılanırsa bile hastalığa karşı korunamayabilirler, bu nedenle aile efradı veya yakın temaslıları eğer endikasyonu varsa aşılanmalıdır.
- 15- Kızamık ve suçiçeğine karşı korunmasız immünokompromize kişi infekte hasta ile temas ederse immünoglobulin ve antiviraller düşünülmelidir.
- 16- Daima konjuge aşılar, polisakarit aşılar tercih edilmelidirler, çünkü daha uzun süre immün yanıt ve bellek yanıt oluşturlar.
- 17- İmmünosüpresif tedavi alanlarda immünosüpresif ilaçlar T ve B hücrelerinin klonal genişlemesi ile interfere olurlar. Bu nedenle aşılar primer yanıt bozulabilir ama rapel dozlardaki yanıt primer yanıtından daha iyidir.

Tablo 2: Romatoloji hastalarında aşılama önerileri (39-46).

Aşı tipi	Aşı	Endikasyonlar
Canlı olmayan aşılar (inaktif, ölü, subunit veya rekombinant)	Pnömonok aşıları (PCV13 ve PPSV23)	Daha önce aşılanmamış tüm hastalar
	Mevsimsel grip aşısı	Tüm hastalara her yıl
	Hepatit A aşısı	Daha önce aşılanmamış veya bağışık olmayan tüm risk grubu hastalara
	Hepatit B aşısı	Daha önce aşılanmamış veya bağışık olmayan tüm risk grubu hastalara
	Meningokok aşıları	Daha önce aşılanmamış risk grubu hastalar (eculizumab alanlar ve dalak fonksiyonu bozulmuş olanlar dahil)
	<i>Haemophilus influenzae</i> Tipb	Daha önce aşılanmamış risk grubu hastalar (dalak fonksiyonu bozulmuş olanlar dahil)
	Human papillomavirus aşıları	Daha önce aşılanmamış risk grubu hastalar
	Tetanos, difteri, boğmaca (Tdap) veya tetanos, difteri (Td)	Tüm hastalara erişkin aşılama kurallarına göre (ör. Tek doz Tdap sonrası her 10 yılda bir Td pekiştirme)
	Rekombinant zoster aşısı	İmmüno-supresyon öncesi veya düşük doz immüno-supresif tedavi alanlardaΔ
Canlı, attenuue aşılarø	Canlı Zoster aşısı(ZVL)	İmmüno-supresyon öncesi veya düşük doz immüno-supresif tedavi alanlarda (orta-yüksek dozi mmüno-supresyondakontrendike)Δ
	Kızamık, kabakulak, kızamıkçık (MMR)	Daha önce aşılanmamış ya da imünitesi ile ilgili kanıt olmayan (kızamık IgG seronegatif), kızamık temas riski olan kişilerde immüno-supresyon öncesi immüno-supresyonda kontrendike)

PCV13: 13-valan pnömonok konjuge aşı; PPSV23: 23-valan pnömonok polisakkarit aşısı; IgG: immüno-globülin G.

Δ İki zoster aşısı arasında tercih immüno-supresyonun kullanım planına, immüno-supresif derecesine, hastanın tercihi ve ekonomik duruma göre yapılır.

ø Diğer canlı aşılar; nazal sprey grip, rota virus, suçiçeği, oral tifoid, Sarıhumma ve Japon ensefalit aşısının bazı formülasyonları, oral polio aşılarıdır: Çoğu erişkin için bu aşılar özel koşullar haricinde (seyahat gibi) gerekli değildir. Tifo ve grip aşılarının inaktif formları gerekirse kullanılabilir.

si öncesinde aşılama yapılmalıdır. Birçok çalışmada TNF inhibitör mono terapisinin pnömokok aşısı yanıtını etkilemediği gösterilmiştir. Metotreksatlı kombinasyon yapırsa TNF-inhibitörleri aşısı yanıtını pnömokok aşısı tipinden bağımsız olarak azaltmaktadır (28). Anti-IL 6-reseptör tedavisinin aşısı yanıtı üzerine önemli bir etkisi bulunmamaktadır. Metotreksat ile kullanımında yanıt azalabilir (67). Rituximab tedavisi alanlarda gerek polisakkarit pnömokok aşısı gerek konjuge pnömokok aşısına karşı yanıt bozulmuştur (68). Tocilizumabın tek başına PPV23 aşısı üzerinde olumsuz etkisi yoktur (69). Abatacept alanlarda aşısı immün yanıtta azalma olmasına rağmen koruyucu antikor seviyesi oluşabilmektedir. Tofacitinib alanlarda ise PPV23'e karşı sub-optimal immün yanıt oluşmuştur (70). Hastalık aktivitesinin aşısının etkiliği üzerinde etkisi bulunmamıştır (71).

Pnömokok aşılarının güvenliliği: Pnömokok aşıları romatoloji hastalarında güvenlidir ve otoimmün hastalıklarda alevlenmeye yol açmamaktadır.

Öneriler: Genel olarak bazı ilaçlar aşısı yanıtını etkilese de pnömokok aşısı tüm romatoloji hastalarına verilmelidir. İdeal olarak pnömokok aşısı tedavi öncesi başlanmalıdır. Genel kural olarak kişi ≥ 19 yaş ve aşısı naifse yaşam boyu bir doz PCV13 önerilir, ardından en az sekiz hafta sonra PPSV23 aşısı yapılmalıdır. PPSV23 aşısı beş yıl sonra tekrarlanmalı ve üçüncü dozu 65 yaştan sonra verilmelidir. Eğer kişi >65 yaş ise sadece bir doz PPSV23 verilir. Daha önce PPSV23 almış olan ≥ 19 yaş hastalara, son PPSV23 dozundan ≥ 1 yıl sonra tek doz PCV13 yapılmalıdır. Ek PPSV23 dozu gerekenlerde PCV13 sonrası en az 8 hafta, son PPSV23 dozu sonrası en az beş yıl sonra PPSV23 yapılmalıdır (72).

Yaşa Göre Önerilen Aşılar: Human Papillomavirus Aşısı

Human papillomavirus tüm dünyada en yaygın cinsel temasla bulaşan hastalıklara yol açar; her yıl yaklaşık 14 milyon kişi yeni infekte olmaktadır. HPV genital siğil ve servikal, anogenital, penil ve orofaringeal kanserlere neden olmaktadır. Romatoloji hastalarında ör. SLE'li hastalarda HPV enfeksiyonları sağlıklı bireylerden daha yüksek oranda görülmekte, daha fazla anormal pap smear ve prekanseröz servikal intraepitelial lezyonlar gelişmektedir. Yıllar geçtikçe kümülatif insidansı da artar. Servikal kanser insidansı ve HPV ilişkili tümörlerde artış saptanmıştır (73). SLE'de doğal ve adaptif immün yanıtın disregülasyonu virus klirensini bozar ve persistan HPV taşıyıcılığına yol açabilir. Uzun süreli enfeksiyon ve multipl virus tipleri de servikal displaziye zemin hazırlar. Anogenital siğil hızı servikal displaziden daha düşük olsa da genelde daha büyük ve tedaviye dirençli olup cerrahi gerektirmektedir (74). Halen üç HPV aşısı bulunmaktadır; iki bileşenli, dört bileşenli ve dokuz bileşenli aşılar. Tümü de immün yanıtı güçlendirmek için alüminyum bazlı adjuvan içerirler. İki bileşenli aşısı: serotip 16 ve 18'i içerir. Dört bileşenli aşısı HPV genital siğil ve servikal kanserlerin çoğu ile ilişkili yüksek riskli serotipleri (6, 11, 16, 18) içerir. Daha yeni olan 9 bileşenli aşısı 5 onkojenik serotip (31, 33, 45, 52, 58) ve 4 yüksek riskli HPV serotipleri (6, 11, 16, 18) içerir; servikal kansere karşı %90 ve HPV ilişkili vulvar, vajinal ve anal kanserlere karşı da %86-95 koruma sağlar (75). Human papillomavirus aşısı daha önce 9-26 yaş arası için

onaylanmıştır. Son olarak dokuz bileşenli HPVaşı145 yaşa dek FDA tarafından onay almıştır. Kadınlarda her üç aşı da kullanılabilir iken erkeklerde dört ya da dokuz bileşenli aşı önerilir (76).

HPVaşılarının etkinliği: İmmünoşüpresif tedavilerde aşı ile serokonversiyon oranı aşı serotipi ve kullanılan ilaca göre değişmektedir: Örneğin SLE'li stabil hastalarda HPV6 için kontrollere göre daha düşük antikor seviyesi elde edilmiştir (%82-% 98). Rituksimab kullanan bir hastada ise antikor yanıtı azalmıştır (77).

HPV Aşılarının Güvenliliği: Bazı çalışmalarda HPV aşısını takiben yeni başlangıçlı SLE, lupus-benzeri sendrom ve alta yatan otoimmün hastalığın alevlenmesi bildirilmiştir (78). Aşı istenmeyen etki bildirim sistemi (VAERS) veri tabanında vaka kontrol çalışmasında 2006-2014 yılları arasında kadın HPV aşısı alanlarda 28 SLE olgusu bildirilmiştir (79). Bu birliktelik hastaların yaşı ile SLE gelişme yaşı örtüşmesi nedeni ile karışmaktadır. Hastaların çoğunda kişisel ya da ailesel otoimmün hastalık öyküsü olduğu saptanmış ki bu da genetik yatkınlık yaratmaktadır. Hastalık aktivitesi düşük olanlarda (SLEDAI = 4), aşılanmayanlara göre alevlenme tespit edilmemiştir, ayrıca anti-ds-DNA, kompleman ve anti C1q antikorları ilk bir yıl içinde artmamıştır (80). Farklı ülkelerden bir milyon kişinin dahil edildiği 15 aşı güvenlik analizinde HPV aşısını alınıyor takiben istenmeyen etki olarak otoimmün hastalık bulunmamış ve aşı SLE'li hastalarda iyi tolere edilmiştir. Hastaneye yatış ve acil servise başvuru kayıtlarının analizinde HPV aşısını alanlarda hastaneye yatış veya acil servise başvuruda artış saptanmamıştır (81). Sonuçta HPV aşısı ile otoimmünite gelişimi arasında bir ilişki kurulmamıştır.

Öneriler: Otoimmün inflamatuvar romatoloji hastalarında daha önce HPV temas olasılığı, gelecekteki HPV temas riski ve immünoşüpresyonun derecesi ve süresi göz önüne alınarak karar verilmelidir. Adolesan hasta grubunda ise daha önce aşılanmamışlar için "catch-up" aşılama önerilir, çünkü persistan enfeksiyon geliştirme riski fazladır. SLE'li hastaların HPV enfeksiyonu ile ilgili riskler nedeni ile aşılanmaları teşvik edilmelidir. Aşı sayısı başlangıç yaşına göre belirlenir. Daha önce aşılanmamış kişilerde üç doz 0, 1- 2 ve 6 ayda (minimum interval: 4 hafta doz 1 ve 2 arasında, 12 hafta doz 2 ve 3 arasında, 5 ay doz 1 ve 3 arasında olacak şekilde) aşı uygulanır(82).

Tetanos Toksoid, Azaltılmış Difteri Toksoid ve Aselüler Boğmaca Aşısı

Yaşla birlikte bu aşılar karşı immünojenitede azalma olmaktadır. Pekiştirme dozu daha büyük çocuklar, aileler ve bebeklerin diğer temaslıları, yaşlı, immünokompromize kişilerde korunmanın sürekliliğini sağlar. Üç tip aşı vardır; tetanos-difteri toksoidi(Td); pediatrik difteri, tetanos toksoid ve aselüler boğmaca alimünyum adjuvantlı aşı (DTaP); erişkin tetanos toksoidi, azaltılmış difteri toksoidi ve aselüler boğmaca (Tdap). Tdap, ABD'de 11-64 yaşları arasında kullanılmak üzere lisans almıştır. Bu formülasyon çocuklara uygulanan DTaP'dan farklı olup, daha az miktarda antijen içerir.

Etkinlik: Genel olarak ilaçlar, difteri ve tetanos toksoid aşısına karşı koru-

yucu antikor titresi gelişme ile interfere olmazlar. Birçok çalışmada SLE'li ve sağlıklı kontrollerde aşı sonrası antikor yanıtı benzer bulunmuştur. Tetanos toksoid aşısı ile RA'li hastalarda steroid veya hastalık modifiye edici ajan kullanımından bağımsız olarak yanıt alınmaktadır (83). Tetanos toksoidi ile aşılamaadan 24 hafta önce rituximab kullanımının humoral immün yanıtı azaltmadığı görülmüştür. Hastalık aktivitesi yanıtı etkilememektedir (71). TNF- α inhibitörleri ile yapılan bir açık çalışmada başlangıçta yeterli yanıt olmasa da 8 haftada yeterli yanıt gelişmiştir (84).

Güvenlilik: Tetanos-difteri toksoid aşısı ile birlikte diğer aşılardan alındığı durumda az sayıda SLE başlangıcı yayımlanmıştır (85). Difteri ve tetanos toksoid aşısı romatoloji hastalarında güvenli ve etkin görünmektedir. Hastalık aktivitesinin arttığına dair bulgu yoktur.

Öneri: Romatoloji hastaları, genel popülasyon gibi aşılanmalıdır. Yaşa göre ve daha önceki aşılanma durumuna göre rapel dozları yapılmalıdır. Daha önce üç doz aşılanmış kişilerde her 10 yılda bir Td aşısı yapılmalıdır. Daha önce Tdap yapılmamış olanlarda bir doz Tdap sonra 10 yılda bir Td uygulanır. Gebelerde her gebelikte bir doz Tdap 27-36 haftalar arasında uygulanır (86). Son 24 hafta içinde rituximab alan hastalarda majör yaralanma veya kontamine yarada tetanos immunoglobülini yapılmalıdır.

Risk Durumuna Göre Önerilen Aşılar:

Hepatit B Aşısı

Hepatit B virusu akut, kronik hepatit ve siroza neden olmaktadır. Dünyada en az 257 milyon kronik infekte hasta vardır. Dünyadaki hepatoselüler karsinomaların en az yarısı hepatit B virusu nedeni ile olmaktadır. TNF- α inhibitörleri veya diğer biyolojik ajanların kullanımı ile HBV enfeksiyonlarının aktivasyonunu gösteren birçok rapor bulunmaktadır. B hücre tüketen rituximab ve ofatumumab gibi tedaviler hem HBsAg-pozitif hem de HBsAg-negatif ve anti-HBc-pozitif hastalarda reaktivasyon riskine yol açabilir ve hatta karaciğer yetmezliğine dahi neden olabilirler. Kronik prednizon tedavisi de (4 haftadan fazla) orta doz (10-20 mg/gün, oral) veya yüksek doz (>20 mg/gün, oral), HBV reaktivasyon riskini artırır. Tümör nekroz faktör- α inhibitörleri (infiximab, adalimumab, certolizumab) ile HBsAg pozitif hastalarda %12-39 arasında reaktivasyon riski bildirilmiştir (87). Romatoloji hastaların da HBV aktivasyonu genelde immünoşüpresyonun başlangıcında ya da kesildikten hemen sonra görülmektedir. Bu nedenle biyolojik ajanlarla tedaviye başlanacak tüm romatoloji hastaları HBV enfeksiyonu yönünden HBsAg ve anti-HBc ile taranmalıdır. Hastalara gerekirse aşılama veya profilaktik tedavi veya antiviral tedavi uygulanır, tedavi süresince de izlenmeleri önerilir (24, 88-89). Amerika Romatoloji Derneği aktif HBV enfeksiyonu olan ve tedavi alanlarda, HBV tedavisine devam edilerek TNF- α inhibitörü kullanımını önermektedir. Tedavi edilmemiş ya da karaciğer hasarı ağır olan (Child-Pugh sınıf B veya C) kişilerde TNF- α inhibitörlerinde kaçınılmalıdır (44). Günümüzde, rekombinan tek antijenli hepatit B aşısı bulunmaktadır. Hepatit B aşısı diğer aşılarla kombine olarak da bulunmaktadır; DTaP, HBV ve inaktif polio karma aşısı; hepatit A, hepatit B karma aşısı ve hepatit B ve *Haemophilus influenzae* tip b kombine

aşuları. Yeni bir aşı olan Heplisav-B rekombinan hepatit B yüzey antijenini ve ISS 1018 (sentetik oligodeoksinükleotid içeren sistidin fosfatguanozin oligodeoksinükleotid motifleri) olarak bilinen ve TLR-9 agonisti olarak hareket eden yeni bir immünoestimülator DNA sekans adjuvantı içermektedir (90). Heplisav-B bir ay ara ile iki doz yapılmaktadır. Heplisav-B aşısı immün fonksiyonu azalmış yaşlılar, diyabetliler ve kronik böbrek hastalığı olanlar ve HIV pozitif kişilerde daha immünojeniktir (91). Bu aşının romatolojik hastalarda deneyimi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Hepatit B aşısı yeni doğanlara ve risk gruplarına önerilmektedir. Risk grupları; enfeksiyonun ağır seyretme riski olanlar (immünosüpresyon, kronik karaciğer hastaları, HIV enfeksiyonu...); kanla perkütan veya mukozal temas riski yüksek olanlar (HBsAg pozitif hastaların ev temashıları, partnerleri, Diabetes Mellitus hastaları, hemodiyaliz hastaları, prediyaliz ünitelerindeki erişkinler, damar içi uyuturucu kullananlar, sağlık çalışanları, kan ve vücut sıvıları ile temas edebilecek güvenlik çalışanları, MSM); Hepatit B enfeksiyonu yönünden riskli kişilerin yüksek oranda bulunduğu yerlerde bakım alanlar ve verenler (ilaç-alışkanlığı tedavi merkezi, gelişme geriliği olan hastaların olduğu enstitüler gibi); yüksek ya da orta düzey ülke ziyareti ya da endemik ülkede yaşayanlardır (92).

Hepatit B aşısının etkinliği: SLE'li hastalarda, aktif hastalık, yüksek immüno-supresif tedavi, >20mg/gün prednizon dozu HBV aşısına yanıtı olumsuz etkilemektedir. Biyolojik ajan kullanan romatoid artritli hastalarda hepatit B aşısına karşı yanıtın daha düşük olduğu bildirilmiştir (93). Hasta sayılarının az olması nedeni ile kesin bir yargıda bulunmak zor görünmektedir.

Hepatit B aşısının güvenliliği: Hepatit B'de aşı güvenliliği primer olarak otoimmün koşulları tetikleyebileceği üzerine odaklanmıştır. Hepatit B aşısı sonrası bazı romatolojik bulgular, artrit, hastalığın alevlenmesi gibi olgu bazında yayınlar olmuştur. Bununla birlikte hepatit B aşılamaya ile romatolojik bulgular, otoimmün hastalıklar, hastalık alevlenmesi arasında nedensel bir ilişki bulunmamıştır (93-95).

Öneri: European League Against Rheumatism (EULAR), risk faktörü olanlara koruyucu antikor titresi yoksa HBV aşısını önermektedir (45). Ülkemizin Hepatit B enfeksiyonları açısından orta endemik olduğu göz önüne alınılırsa romatoloji hastalarında tedavi öncesi tarama testleri, gerekirse aşı yapılması düşünülmelidir. Hepatit B aşısı üç doz olarak 0, 1 ve 6. aylarda yapılır. Son dozdan 8 hafta sonra anti-HBs antikor ölçülmelidir. Eğer yeterli seviye anti-HBs antikor (≥ 10 mIU/ml) yoksa ek bir pekiştirme dozu verilmelidir. Dördüncü dozdan sonra yanıtı olmayan ve HBV enfeksiyonu dışlananlarda iki doz aşı (veya çift doz aşı) aylık intervallerle verilmeli ve son dozdan 4 hafta sonra anti HBs antikor için test edilmelidir. Persistan yanıtızsızlarda bazen intradermal aşuya yanıt alınabilir. Yanıtızsız korunmasız olarak kabul edilmeli ve temas riskini azaltacak önlemler anlatılmalı ve parenteral ya da mukozal HBV temasında 72 saat içinde HBIG gerekliliği vurgulanmalıdır. Temas riski devam edenlerde Anti-HBs Ab titresi <10 IU/ml, altına düşerse rapel doz verilmeli ve tekrar test edilmelidir. Hızlandırılmış şema kısa süreli riskli bölgeye seya-

hat, yüksek temas riski gibi durumlarda kullanılabilir ama mutlaka bir yıl sonra dördüncü doz uygulanmalıdır (40).

Diğer İnaktif Aşılar

Diğer inaktif aşilar erişkin ya da pediatrik aşılama kuralları ve endikasyonlarına göre yapılmalıdır.

Hepatit A Aşısı

Hepatit A için risk grupları MSM, yüksek veya orta endemik bölgeye gidecek olanlar, o bölgelerde yaşayanlar, uyuşturucu kullananlar, Hepatit A virusu ile çalışanlar, pıhtılaşma faktörü bozukluğu olanlar, kronik karaciğer hastalığı olanlar olarak sayılabilir. İmmünosupresif hastalarda Hepatit A virus (HAV) infeksiyonu ağır seyredebilir. Bu nedenle Hepatit A aşısı önerilir.

Hepatit A aşısının etkinliği: TNF inhibitörü, metotreksat alan romatoid artiritli hastalarda ilk doz sonrası yeterli serokonversiyonun olmadığı, ikinci doz sonrası korunmayı sağladığı gösterilmiştir. TNF inhibitörü kullananlarda sero korunma hızları daha düşüktür (96).

Hepatit A aşısının güvenliliği: Romatoloji hastalarında Hepatit A aşısının güvenliliği ile ilgili özel bir verive uyarı yoktur.

Öneri: Risk gruplarında olanlara ve 40 yaşa kadar olup da Hepatit A virusu ile yeni temas etmiş olanlara (40 yaşın üstündekiler immunoglobülin bulunamazsa aşı) en az altı ay ara ile iki doz aşı önerilir. Gerekirse üç dozluk kombine Hepatit A ve Hepatit B aşısı 0, 1 ve 6 ay; minimum interval: birinci-ikinci doz arasında 4 hafta, ikinci-üçüncü doz arasında 5 ay olacak şekilde uygulanmalıdır. Seyahat öncesi tek doz aşılamaya bile yeterli korumayı sağlar, ikinci doz ise uzun süreli korumayı ve pekiştirmeyi sağlar. Seyahat öncesi iki doz aşığı almaya zaman kalmayanlarda veya aşı yanıtı olmayanlarda intramuskuler Ig gerekebilir.

Meningokok Aşıları

Meningokok dört bileşenli (A, C, W135, Y) konjuge aşının immünojenitesi polisakkarit aşından daha iyidir ve immünokompromize hastalara önerilmektedir. Rekombinan multi-komponent meningokok B aşısı meningokok infeksiyonu açısından yüksek riskte olan kişilerde düşünülmelidir ki bunlar: 24 aydan küçük çocuklar, 15-19 yaş adölesanlar, kompleman yetmezliği, fonksiyonel veya anatomik aspleni olanlar, HIV ve hemopoietik kök hücre transplantı sonrası olan hastalardır. Romatoloji hastalarında meningokok aşıları genel popülasyondaki endikasyonlara ve şemaya göre uygulanır (97). Dalak yokluğu, dalak fonksiyon bozukluğu, persistan kompleman komponent eksikliği açısından hastalara dikkat edilmelidir. Eğer varsa meningokok aşıları gerekir. Konjuge meningokok MenACWY aşısı en az sekiz hafta ara ile ve risk gruplarında risk devam ederse her beş yılda bir uygulanır. Abatacept, rituximab vetofacitinibaşı yanıtını azaltabilir. Bu nedenle tedaviye başlamadan uygulamak daha uygun olacaktır (98).

Haemophilus İnfluenzae Tip B Aşısı

Aşı; asplenik ve kök hücre transplantasyonu yapılanlara önerilmektedir (99). Monovalan polisakkarit-protein konjuge alüminyum adjuvanlı aşı veHBV, DTaP, inaktif polio aşısı veya meningokok aşılıyla kombinasyon aşılı bulunmaktadı. SLE’li hastalarda Hib konjuge aşısı %88’e yakın oranda koruyucu antikor yanıtı oluşturmuştur. Aşı iyi tolere edilmektedir ve hastalık aktivitesi üzerinde etkisi yoktur. Aşının hastalığın stabil döneminde yapılması tercih edilmelidir. Böylece hastalık aktivitesi ve aşı yan etki ayırımı daha iyi anlaşılabilir. Siklofosamid, prednizon, azathioprine tek ya da kombine kullananlarda aşı yanıtının azaldığı gösterilmiştir (40, 100).

Salmonella Typhi Aşısı

Parenteral polisakkarit aşılarda endemik bölgeye seyahat öncesi önerilir. İmmünokompromize bireylerde oral canlı attenuue aşı kontrendikedir.

Polio Aşısı

Tüm dünyada eradike edilmek üzere olsa da aşılamanın yetersiz olduğu sınırlı bölgelerde poliovirus bulunmaktadır. Poliovirus oldukça infeksiyözdür. İnfekte hastanın duyarlı ev halkı temaslarında serokonversiyon oranı %90’dan fazladır. İki tip polio aşısı bulunmaktadır. Canlı attenuue oral polio aşısı (OPV) ve inaktif polio aşısı (IPV). Dünya Sağlık Örgütü vahşi virus sirkülasyonunun devam ettiği bölgelerde çocukluk çağı aşılmasını OPV olarak önermektedir. Birçok ülkede IPV çocukluk çağı rutin aşılamanın bir parçası olarak 2 ay-6 yaş arasında uygulanmaktadır. Erişkinler polio endemik bir bölgeye gitmedikçe genelde aşılanmazlar. İnaktive aşıdana güvenli bir aşıdır ama immünojenitesi ve etkinliği daha düşüktür ve enjekte edilmesi gerekir. Oral aşı özellikle erişkin ve immünokompromize çocuklarda aşı ilişkili paralitik poliomyelite neden olabilir. Bir rapel doz inaktif polio aşısı eğer daha önce alınmadıysa riskli bölgelere seyahat eden veya yaşayan erişkinlere önerilir. Aşılanmamış immünokompromize bireyler ve ev halkı genişletilmiş inaktif polo aşısı almamalıdır. Canlı attenuue aşı immünokompromizelerde kontrendikedir (101).

Kuduz Aşısı

Kuduz riskli temas sonrası profilaksi çok önemlidir, çünkü kuduz profilaksisi yapılmazsa %100 fatal seyredir. Temas sonrası aşılama ve insan kuduz immunoglobülinin kullanılması infeksiyon hastalıkları uzmanının görüşü alınarak yapılmalıdır. Günümüzde insan diploid hücre aşısı ve hücre kültür aşılı vardır. İmmünokompromize hastalarda riskli temas sonrası aşılamada rutin önerilen dört doz rejimi yerine beş doz aşı şeması uygulanır. Hastalarda temas öncesi veya temas sonrası profilaksi uzamasında antikor titreleri kontrol edilmelidir (102). Steroid veya immünosüpresif tedavi alanlarda hastalık aktivitesinin arttığına dair bir kanıt yoktur. Aşının etkinliği ve güvenilirliğini araştıran bir çalışma da bulunmamaktadır. Aşıya karşı yanıt DMARD, glukokortikoidler veya biyolojik ajanlarla tedavi sırasında azalabilir. Bu nedenle temas sonrası profilakside zorunlu olmayan immünosüpresif ajanlardan kaçınılmalıdır. Genelde temas öncesi profilaksi gerektiren aktivitelerden uzak durmaları önerilir.

Japon Ensefaliti

İnaktif aşı Asya'nın bazı bölgeleri, Hindistan ve Papua Yeni Gine gibi bazı riskli bölgelerine gidecekler ve özellikle de dört haftadan fazla kalacaklara önerilir. Canlı aşı immünokompromize bireylerde kullanılmamalıdır.

Kolera Aşısı

Dukoral aşısı inaktif tüm hücre *V. cholerae* O1 suşları ilerekombinan kolera toksin B subunitinin kombine edildiği bir aşıdır. İmmünokompromize bireyler özellikle koleranın endemik/epidemik olduğu bölgelere seyahat planlıyorsa düşünülmelidir (40).

Canlı Aşılar

İmmünoşüpresif/immünomodülatör tedavi alanlarda genel olarak canlı aşılar kontrendikedir. Mutlaka gerekli ise bu konuda uzman biri ile konsülte edilmelidir. Canlı aşılar tedavi başlamadan en az 4 hafta önce yapılmalıdır. Sulfasalazin ve hidroksiklorokin tedavileri sırasında ve çok gerekiyorsa düşük doz immünoşüpresyonda canlı aşılar yapılabilir. Düşük doz immünoşüpresif tedaviler:

- Düşük doz glukokortikoid (<20 mg/gün prednizon veya eşdeğeri, kısa veya uzun süreli gün aşırı kullanımı), (bazı ülkeler ≥10 mg/gün, iki haftadan uzun süre kullanımı kontrendikasyon kabul etmektedir),
- Adrenal yetmezlikte glukokortikoid replasman tedavisi,
- Topikal steroidler veya eklem, bursa ve tendon içine steroid enjeksiyonu,
- Düşük doz metotreksat (≤0,4 mg/kg/hafta veya <20 mg/hafta),
- Düşük doz azathioprin (≤3 mg/kg/gün),
- Düşük-doz 6-merkaptopurin (≤1,5 mg/kg/gün) olarak kabul edilmektedir.

Birden fazla düşük doz immünoşüpresif ilaç kullananlarda kümülatif risk oluşacağı unutulmamalıdır. İmmünoşüpresif ilaç kesildikten sonra canlı aşıların güvenli alım aralığı genelde ilacın farmakodinamiğine bağlıdır. Canlı aşıların geciktirme aralığı biyolojik ajanlar veya hastalığı modifiye edici ajanlarda en az beş yılın ömrü sonrası olmalıdır (3-12 ay). Bekleme süreleri:

- Yüksek doz steroid (≥20 mg/gün prednizon veya eşdeğeri, 2 haftadan uzun) sonrası en az dört hafta
- Etanercept sonrası en az dört hafta
- Diğer TNF inhibitörleri için (infliximab, adalimumab) en az üç ay,
- Metotreksat ≥0,4 mg/kg/hafta veya ≥20 mg/hafta dozu sonrası 4-12 hafta,
- Rituksimab sonrası 6-12 ay ve mümkünse B hücre sayısı normale dönünceye kadar,

- Leflunomid sonrası iki yıl

İmmünoglobülin kullanımı sonrası aşılama canlı aşıya yanıt azalır. Bu nedenle kızamık-kabakulak-kızamıkçık ve suçiçeği aşısı immünoglobülin-den ya iki hafta önce yapılmalı, eğer immünoglobülin yapılmışsa 3-11 ay beklenmelidir. Eğer aşı sonrası 14 gün içinde immünoglobülin yapılma gerekliliği olursa canlı aşı, immünoglobülin 3-11 ay sonra serolojik bulgusu olmayanlarda tekrar edilmelidir.

Kişiler bazı aşıları yaptıramamışsa, yakın temasları infeksiyon riskini azaltmak için aşılanmalıdır (oral polio aşısı hariç). Biyolojik ajanlarla tedavi edilen annelerin bebeklerinde ilk 6 ayda canlı aşılarından kaçınılmalıdır (38-40, 103,104).

Suçiçeği Aşısı

Suçiçeği aşısı düşük doz canlı attenuue virus içerir ve varicella zoster virusu (VZV)'ne immünitesi olmayanlarda suçiçeğini önlemek için uygulanır. Serumda antikor titresi olarak ölçülen VZV immünojenitesinin yeterli olduğu görülmüştür. Suçiçeği aşısı immünitesi olmayanlarda 4-8 hafta ara ile 2 doz yapılır. İmmünoşüpresif ilaç kullanımında yapılmaz. Daha önceden immünitesi olmayan kronik inflamatuvar hastalığı olanlarda, TNF- α inhibitör ve diğer immünoşüpresif/immünomodülatör tedavi başlanmasından en az ≥ 4 hafta önce yapılmalıdır. Endikasyonu varsa dört haftadan uzun ara ile iki doz yapılmalıdır (≥ 13 yaş için).

Zoster Aşısı

Herpes zoster, suçiçeği infeksiyonundan sonra latent kalan VZV'nin aktivasyonuna bağlı olarak oluşur. Herpes zoster için risk faktörleri ileri yaş ve immün disfonksiyondur. Özellikle hücresel immün yetmezlikler olmak üzere tüm immün yetmezliklerde risk artar. İnsidans 30 yaştan önce yaklaşık 3/1000 iken 60 yaş sonrası 8/1000'e dek artmaktadır. 85 yaş üstü olanların nerede ise yarısında HZ infeksiyonu olmaktadır (105). Post-herpetik nevralji çok rahatsız edici bir komplikasyon olup ≥ 50 yaşta olguların %80'inde gelişmekte, herpes zoster ophthalmicus %15 olguda gelişmekte ve körlüğe de neden olabilmektedir. Sistemik lupus eritematöz, RA veya inflamatuvar barsak hastalıkları gibi kronik otoimmün veya inflamatuvar hastalıklarda HZ infeksiyonu sağlıklı bireylere göre daha fazla görülmektedir. Örneğin SLE'li hastaların %3,2-%46,6'sında HZ gelişir ve genel popülasyondan 5-16 kat fazladır. Bu hastalarda daha erken yaşlarda infeksiyon gelişebilir. Sadece hastalık değil, kullanılan ilaçlar da insidansı etkiler. Glukokortikoid tedavisi HZ riskini 1,5-2,5 kat artırır. Risk doza ilişkili olmakla birlikte düşük dozlarda da hastalık görülebilir(106,107). İmmünoşüpresif ilaç kullanımı (metotreksat, leflunomid, siklofosamid ve azatioprin gibi) HZ gelişme riskini artırır. Siklofosamidle gelişme riski mikofenolik asitten daha fazladır (108). Biyolojik ajanlara göre risk değişmektedir. Birçok çalışmada RA için TNF- α antagonist alanlarda HZ riskinde artış olduğunu gösterilmiştir. TNF antagonistlerinden adalimumab ve infliximab kullananlarda risk biraz daha fazla bulunmuştur, etarnecept ile ilişki bulunmamıştır (109). Bazı çalışmalarda ise farklı bulgular olup

biyolojik ajanlar ve hastalık modifiye edici ajanlar arasında HZ gelişimi açısından bir fark bulunmamıştır (110). Herpes zosterde artış tofacitinib gibi diğer biyolojik ajan tedavilerinde gösterilmiştir ve birlikte konvansiyonel hastalık modifiye edici ajanlar veya glukokortikoid kullanımında risk daha da artmaktadır (26, 111). Biyolojik tedavi alanlarda HZ daha ağır seyretmekte kısa sürede ortaya çıkmaktadır, oftalmik tutulum daha fazladır (112). Herpes zoster karşı iki aşı onaylanmıştır; canlı aşı ve adjuvanlı rekombinant aşı. Herpes zoster aşısı suçiceği aşı suyuyla aynı canlı attenuue virus Oka suşunu içerir. Potensi suçiceği aşısından 14 kat fazladır. Daha önce VZV enfeksiyonu geçirmiş olanlarda zona gelişmesini önlemek için kullanılır. İmmünoşüpresyonda canlı aşı önerilmez ama düşük düzey immünoşüpresyonda kullanımı kontrendikasyon değildir. ACIP canlı attenuue zoster aşısının düşük doz immünoşüpresif ilaç alanlarda kullanılabilirliğini önermektedir (113). Bununla birlikte canlı attenuue zoster aşısının orta-yüksek doz immünoşüpresif hastalarda güvenli kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Bununla birlikte konvansiyonel ya da biyolojik immünoşüpresyon başlanmadan en az dört hafta önceden yapılması önerilir. Yeni rekombinant subunit aşı VZV glikoprotein E ve adjuvant AS01B içermektedir. 2017'de 50 yaş ve üstü için onay almıştır. Aşı ilişkili enfeksiyon riski olmadan kullanımı daha çekici olmaktadır. Kök hücre transplant alıcıları ve HIV infekte kişilerde, ileri yaşta güvenli ve daha immünojenik bulunmuştur; 2-6 ay ara ile iki doz yapılması önerilmektedir (114). Rekombinant aşı immünokompetan ≥50 yaş üstündeki kişilerde canlı aşıya göre daha etkin görünse de otoimmün hastalığı olanlarda güvenliliği ve etkinliği ile ilgili yeterli veri henüz yoktur. Teknik olarak bu hasta grubunda kullanımı kontrendike değildir ama kullanımı ile ilgili öneri bulunmamaktadır. 50 yaş altı olanlarda zoster aşısı endike değildir.

Herpes zoster aşısının etkinliği: Biyolojik olan veya olmayan DMARD kullanılan RA, psöriyazis, ankilozan spondilit veya inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda herpes zoster aşılması sonrası iki yıllık izlemde HZ insidansı daha az bulunmuştur. Aşı ile serokonversiyon olasılığı yüksek olup hastalık aktivitesinin arttığına dair bir veri yoktur. SLE'li hastalarda ise biyolojik veya non biyolojik tedavi alanlarda ve hastalık aktivitesi SLEDAI'ye göre >4 olanlarda hücresel immün yanıt yeterli olsa da humoral yanıt yetersiz bulunmuştur (115).

Herpes zoster aşısının güvenliliği: Herpes zoster aşısı canlı aşı olduğu için immünokompromize hastalarda kullanımı ile ilgili güvenlik önerisi vardır. Aşılana ve aşılanmayan ya da aşı öncesi-sonrası kişilerde yapılan karşılaştırma çalışmalarında hastalık aktivitesinde bir artış gösterilmemiştir (116). Canlı zoster aşısı sonrası otoimmünite örneğin SLE riskinde artış saptanmamıştır. Romatoid artritli ve biyolojik ajan kullananlarda aşılama öncesi biyolojik ajanın bir dozu atlanarak aşı uygulanmış ve iki hafta sonra tekrar ilaç başlanmıştır. Ritüksimab kullananlarda ise son ilaç dozundan altı ay sonra aşı yapılmış ve tekrar ilaç başlanması 2-4 hafta sonra olmuştur. Bu şekilde uygulamada aşı biyolojik ajan kullananlarda güvenli bulunmuştur ve enfeksiyöz komplikasyon saptanmamıştır (117).

Öneri: Sağlıklı kişilerde daha önce virusa karşı immün yanıtı kontrol etmeye gerek yoktur. İmmünokompromize bireylerde ise VZV immünitesini kontrol etmek gerekir. Eğer negatifse düşük doz canlı attenuue virus içeren Oka suçiçeği aşısı ile aşılama düşünülebilir (iki doz en az 4 hafta ara ile ≥ 13 yaş). Canlı zoster aşısı kronik inflamatuvar hastalığı olan ≥ 50 hastalarda TNF- α inhibitörü, diğer biyolojik ajanlar ve orta-yüksek düzey immüno-supresif tedavi başlamadan önce yapılmalıdır. İmmüno-supresif tedavi başlamadan en az iki hafta önce ideal olarak ≥ 4 hafta önce aşı yapılmalıdır (39,40, 103). TNF- α inhibitörleri ile tedavi edilenlerde yarar zarar oranı düşünülerek yapılmalıdır. Aşılama öncesi 1 doz bDMARD atlanabilir, bazılarının da gereksiz olduğunu belirtmekte ise de daha fazla veriye gerek vardır.

Kızamık, Kabakulak, Kızamıkçık Aşısı (KKK)

Kızamık, kabakulak, kızamıkçık ateşli viral hastalıklar olup, ağır ciddi hastalıklara ve ciddi komplikasyonlara neden olabilen bulaşıcı hastalıklardır. Genelde tek aşısı kullanılmaz: Kızamık, kızamıkçık, kabakulak ya da kızamık, kabakulak, kızamıkçık-suçiçeği şeklinde kombine aşıları kullanılmaktadır. Tüm erişkinlerin kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeğine karşı bağışık olmaları beklenir.

Etkinlik ve güvenilirlik: Romatoloji hastalarında KKK'nın kullanımının güvenliği ve etkililiği ile ilgili çok sınırlı çalışma bulunmaktadır. Bu aşular genellikle yaşamın ilk yıllarında ve romatolojik hastalıkların ortaya çıkışından çok önce yapılmaktadır. Pediatrik SLE hastalarında kızamık antikor titreleri sağlıklı kontrollere benzer bulunmuştur (118). KKK özellikle 5 yaş altı çocuklarda eklem semptomları oluşturabilir. Kızamıkçık enfeksiyonu erişkinlerde aşından çok daha yüksek insidanda eklem bulgularına yol açmaktadır.

Öneri: Tedavi öncesi daha önce bağışıklığı olmayanlara serolojik kontrol yapılarak bir doz KKK aşısı yapılır. İmmüno-supresif tedavi sırasında KKK veya KKK- suçiçeği aşısı yapılmaz.

İmmünokompromize kişilerin ev halkı, yakın temaslı ve bakım veren sağlık personeline bağışıklıkları yoksa KKK aşısı yapılması gerekir.

Temas sonrası profilaksi daha önceki immün statüsüne bakmadan uygulanır. Kızamığa maruz kalan gebeler, bebekler ve immüno-supreseler temas sonrası profilakside kullanmak üzere kızamık immüno-globülini bulunmaktadır. İmmünitesi olmayan erişkinlerde temas sonrası 6 gün içinde normal immüno-globülin uygulanır (119).

Seyahat Aşıları

Romatoloji hastalarında biyolojik ve biyolojik olmayan hastalığı modifiye edici ajanların kullanımı yaşam kalitesini artırmıştır. Seyahat öncesi planlama yapılmalı, rutin aşılar gözden geçirilmeli ve kişi temelli seyahata özgü aşı planı yapılmalıdır (120). Maalesef çoğu kez bu yapılamamaktadır. Gidilecek yere göre enfeksiyon hastalıkları uzmanının görüşlerinin alınması ge-

rekir (121). Sarıhumma aşısı immünokompromize bireylere yapılmamalıdır, kontrendikedir.

Romatoloji Hastalarında Aşılama Bariyerler

Romatoloji hastalarının aşılama gerekliliği ile ilgili literatür gitgide artmaktadır bununla birlikte hastaların düzgün aşılama engelleyen bazı bariyerler bulunmaktadır (122). SLE'li hastalarda pnömokok ve grip aşısını yaptırmamalarında en önemli neden olarak aşı önerilmemesi gösterilmiştir. Elektronik tıp kayıtları bu konuda aşılama hatırlatma açısından yararlı olabilir. Aşılama algoritmasının oluşturulması, aşılama için vizit planlama, klinik formlara aşı hatırlatıcı yerleştirilmesinin aşılama oranını belirgin artırdığı gösterilmiştir (123). Hasta ve hekimler arasında aşılama ile ilgili farkındalığın az olması, iletişim sorunları, geri ödeme sorunları da diğer önemli bariyerler olarak karşımıza çıkmaktadır (124).

Romatoloji Hastalarının Bebeklerinde Aşılama

TNF- α inhibitörlerine intrauterin ve emzirme ile maruz kalmanın bebeklerde inaktif aşı yanıtını etkilemediğini gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Biyolojik ajanlar veya tiyopurinlere intrauterin veya emzirme yoluyla maruz kalan bebekler inaktif aşıları normal çocukluk çağı aşı programına göre almalıdır. Bununla birlikte immün yanıt suboptimal olabilir ve yedinci ayda immünitenin serolojik bulgularına bakmak gerekir. Eğer antikor titreleri yetersiz ise rapeller düşünülmalıdır. Bu bebeklerde canlı aşıların güvenilirliği konusunda veriler yetersizdir. TNF- α inhibitörleri adalimumab, infliximab, etanercept ve golimumab infantlara geçebilir. Certolizumab pegol'ün ise Fc kısmı yoktur, plasentayı geçmez ve süte de geçtiği görülmüştür (125). Canlı aşılardan olan KKK ve suçiçeği aşısı ≥ 12 ay olanlara önerilir (126). Certolizumaba intrauterin veya emzirme ile maruz kalan bebeklerin yüksek riskli olanlarında özellikle serum seviyesi ölçülebilen TNF- α inhibitörü kullanımında bebeklere rota virus aşısının yapılabileceğini önerenler de bulunmaktadır. Diğer canlı aşılar ilk birkaç ayda (bazıları en az altı ay önermekte) yapılmamalıdır.

Özet olarak: İmmünoşüpresifler ve biyolojik ajanlar romatoloji hastalarında yaşam kalitesinin artmasında bir çığır açmışlardır. Diğer yandan immünoşüpresif etki, ko-morbid koşullar enfeksiyon riskini de artırmaktadır. Birçok enfeksiyon hastalığı ise aşı ile önlenir. Yapılan çalışmalar aşıların bu grup hastalarda uygun kullanımının güvenli olduğunu göstermiştir. Canlı aşılar özel koşullar haricinde immünoşüpresif tedavi başlamadan en az dört hafta önce verilmelidir. Aşılama öyküsünün alınması, aşı planlarının yapılması tüm romatoloji hastalarında başlangıç yaklaşımın bir parçası olmalıdır. Bu hastaları izleyen doktorların da enfeksiyonları önemek için düzenli olarak aşılama gözden geçirmesi gerekir. Aşılama bariyerleri yıkmak için hasta ve hekim eğitimi gerekmektedir. Ek olarak romatoloji hastalarında aşılama ile ilgili çalışmaların devam etmesi ve edinilen bilgilere göre aşı rehberlerinin güncellenmesine ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Adler S, Krivine A, Weix J, Rozenberg F, Launay O, Huesler J, et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease: A prospectively controlled vaccination study. *Rheumatol* 2012; 51: 695–700.
2. Aikawa NE, Campos LMA, Silva CA, Carvalho JF, Saad CG, Trudes G, et al. Glucocorticoid: Major factor for reduced immunogenicity of 2009 influenza A (H1N1) vaccine in patients with juvenile autoimmune rheumatic disease. *J Rheumatol* 2012; 39: 167–73.
3. AlEnizi A, AlSaeid K, Alawadhi A, Hasan E, Husain EH, AlFadhli A et al. Kuwait Recommendations on Vaccine Use in People with Inflammatory Rheumatic Diseases. *Int J Rheumatol* 2018; Article ID 5217461.
4. Anaya JM, Reyes B, Perdomo-Arciniegas AM, Camacho-Rodriguez B, Rojas-Villarraga A. Autoimmune/auto-inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) after quadrivalent human papillomavirus vaccination in Colombians: a call for personalised medicine. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: 545–8.
5. Arad U, Tzadok S, Amir S, Mandelboim M, Mendelson E, Wigler I, et al. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine* 2011; 29, 1643–8.
6. Arkema EV, Jonsson J, Baecklund E, Bruchfeld J, Feltelius N, Askling J, ARTIS Study Group I. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6): 1212–7
7. Askling HH, Dalm VA. The medically immunocompromised adult traveler and pre-travel counseling: status quo. *Travel Med Infect Dis* 2014; 12: 219–28.
8. Askling HH, Rombo L, van Vollenhoven R, Halln I, Thörner Å, Nordin M, et al. Hepatitis A vaccine for immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: a prospective, open-label, multi-centrestudy. *Travel Med Infect Dis* 2014; 12, 134–42.
9. Bengtsson C, Kapetanovic MC, Kallberg H, Sverdrup B, Nordmark B, Klareskog L, et al. Common vaccinations among adults do not increase the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1831–3.
10. 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.
11. Bijl M, Kallenberg CG, van Assen S. Vaccination of the immune-compromised patients with focus on patients with autoimmune-inflammatory diseases. *Neth J Med* 2011; 69:5–13.
12. Bingham CO, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Codding C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 64–74.
13. Bingham CO, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A, Upmanyu R, Kleerman M. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 818–22.
14. 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; 27(13): 158.
15. Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, Kezouh A, Suissa S. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. *Arthritis Rheum* 2009; 61:300–4.

16. Briere EC, Rubin L, Moro PL, Cohn A, Clark T, Messonnier N. Division of Bacterial Diseases and C.D.C. Respiratory Diseases, Prevention and control of haemophilus influenzae type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014; 63: 1-14.
17. Buhlera S, Eperon G, Ribl C, Kyburzd D, van Gompel F, Visserf LG, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly* 2015; 145:w14159.
18. Burmester GR. Overview of biologic agents and kinase inhibitors in the rheumatic diseases. *Apr* 2019. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-biologic-agents-and-kinase-inhibitors-in-the-rheumatic-diseases?search=biological%20agents%20in%20rheumatoid%20arthritis&topicRef=1410&source=related__link . (Erişim 9 Mayıs 2019).
19. Camille N, Kotton CN, Kevin L Winthrop KL. Immunizations in autoimmune inflammatory rheumatic disease in adults. *UpToDate*. Feb 15, 2019. www.uptodate.com. (Erişim 15 Nisan 2019)
20. Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Systematic review and meta-analysis. Joint Bone Spine* 2014;81: 215-21.
21. Colafrancesco S, Perricone C, Priori R, Valesini G, Shoenfeld Y. Sjögren's syndrome: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *J Autoimmun* 2014; 51: 10-6.
22. Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, So KL, Morgan L, Heycock C, et al. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1289-91.
23. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 335 (1): 2-13.
24. Csuka D, Czirjak L, Hobor R, Illes Z, Banati M, Rajczyk K. Effective humoral immunity against diphtheria and tetanus in patients with systemic lupus erythematosus or myasthenia gravis. *Mol Immunol* 2013; 54: 453-6.
25. Curtis JR, Yang S, Patkar NM, Chen L, Singh JA, Cannon GW, et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66: 990-7.
26. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo RP, Hoofnagle JH, et al. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? *Hepatology* 2015; 61:703-11.
27. Dilek N, Poirier N, Hulin P, Coulon F, Mary C, Ville S, et al. Targeting CD28, CTLA-4 and PD-L1 costimulation differentially controls immune synapses and function of human regulatory and conventional T-cells. *PLoS One* 2013; 8:e83139.
28. Dooling KL, Guo A, Patel M, Lee GM, Moore K, Belongia EA, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 103-8.
29. 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.
30. Dörner T, Kay J. Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11: 713-24.
31. Elkayam O, Bashkin A, Mandelboim M, Litinsky I, Comaheshter D, Levartovsky D, et al. The effect of infliximab and timing of vaccination on the humoral response to influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39, 442-7.

32. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 623-5.
33. FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old, 5 Oct 2018. <https://www.fda.gov/media/117053/download>. (Erişim 23 Nisan 2019).
34. Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Langan SM. Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. *BMJ* 2014;348:g2911.
35. Friedman MA, Winthrop K. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28: 330-6.
36. Friedman MA, Winthrop KL. Vaccines and disease-modifying antirheumatic drugs: Practical implications for the rheumatologist. *Rheum Dis Clin North Am* 2017; 43(1): 1-13.
37. Fujinami RS, von Herrath MG, Christen U, Whitton JL. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease. *Clin Microbiol Rev* 2006; 9: 80-94.
38. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 124-31.
39. Garg NM, Palmore T, Hasni S. Recommendations and barriers to vaccination in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2018; 17(10): 990-1001.
40. Gea-Banacloche JC. Rituximab-associated infections. *Semin Hematol* 2010; 47:187-98.
41. Geier DA and Geier MR. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and autoimmune adverse events: a case-control assessment of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) database. *Immunol Res* 2017; 65(1): 46-54.
42. Geier MR, Geier DA. A case-series of adverse events, positive re-challenge of symptoms, and events in identical twins following hepatitis B vaccination: analysis of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) database and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22(6): 749-55.
43. Goodman SM, Springer B, Guyatt G, Abdel MP, Dasa V, George M, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 1538-51.
44. Grimaldi-Bensouda L, Le Guern V, Kone-Paut I, Aubrun E, Fain O, Ruel M, et al. The risk of systemic lupus erythematosus associated with vaccines: an international case-control study. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1559-67.
45. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2018-19 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2018; 67(3): 1-20.
46. Guthridge JM, Cogman A, Merrill JT, Macwana S, Bean KM, Powe T, et al. Herpes zoster vaccination in SLE: a pilot study of immunogenicity. *J Rheumatol* 2013; 40: 1875-80.
47. Hawkes D, Benhamu J, Sidwell T, Miles R and Dunlop RA. Revisiting adverse reactions to vaccines: A critical appraisal of Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvants (ASIA). *J Autoimmun* 2015; 59: 77-84.
48. Hepatitis B, WHO. <https://www.who.int/immunization/diseases/hepatitisB/en/> (erişim 23 Nisan 2019)
49. Hesse EM, Shimabukuro TT, Su JR, Hibbs BF, Dooling KL, Goud R, et al. Postlicensure Safety Surveillance of Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix) - United States, October 2017-June 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68(4): 91-4.

50. Hohensinner, PJ, Goronzy JJ, Weyand CM. Telomere dysfunction, autoimmunity and aging. *Aging Dis*2011; 2, 524–37.
51. Huang Y, Wang H, Wan L, Lu X, Tam WW. Is Systemic Lupus Erythematosus Associated With a Declined Immunogenicity and Poor Safety of Influenza Vaccination? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine* (Baltimore). 2016; 95(19):e3637.
52. Introduction of inactivated polio vaccine (ipv) in routine immunizations 2014 https://www.who.int/immunization/diseases/poliomyelitis/inactivated_polio_vaccine/ipv_operational_manual.pdf (Erişim 1 Haziran 2019).
53. Jackson S, Lentino J, Kopp J, Murray L, Ellison W, Rhee M, et al. Immunogenicity of a two dose investigational hepatitis B vaccine, HBsAg-1018, using a toll-like receptor 9 agonist adjuvant compared with a licensed hepatitis B vaccine in adults. *Vaccine* 2018; 36: 668-74.
54. Janssen JM, Heyward WJ, Martin JT, Janssen RS. Immunogenicity and safety of an investigational hepatitis B vaccine with a Toll-like receptor 9 agonist adjuvant (HBsAg-1018) compared with a licensed hepatitis B vaccine in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus, *Vaccine* 2015; 33 : 833-7.
55. Kapetanovic MC. Further evidence for influenza and pneumococcal vaccination in patients treated with disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor agents. *J Rheumatol* 2014;41: 626–8.
56. Kim DK, Riley LE, Hunter P. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 158-60.
57. Kobashigawa T, Nakajima A, Taniguchi A, Inoue E, Tanaka E, Momohara S, et al. Vaccination against seasonal influenza is effective in Japanese patients with rheumatoid arthritis enrolled in a large observational cohort. *Scand J Rheumatol* 2013;42, 445–50.
58. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, Almendares O, Moore MR, Whitney CG, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2015; 64(34): 944-7.
59. Kotton CH. Travel Advice for Immunocompromised Hosts. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/travel-advice-for-immunocompromisedhosts?source=search_result&search=Travel+Advice+for+Immunocompromised+Hosts.&selectedTitle=1%7E150 (erişim 3 Nisan 2019).
60. Kulczycki A, Qu H, Shewchuk R. Recommend, but also discuss: different patterns of physician-perceived barriers to discussing HPV vaccination and their association with vaccine administration in 11-12 year-old girls. *Matern Child Health J* 2016; 20: 2539-47.
61. Kumar S, Rath P, Malaviya AN. A practical guide to adult vaccination for patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases in India. *Indian J Rheumatol* 2017; 12:160-8.
62. Kuruma KA, Borba EF, Lopes MH, de Carvalho JF, Bonfá E. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. *Lupus*2007; 16: 350–4.
63. Kwong C, Vasa PP, Campitelli MA, Hawken S, Wilson K, Rosella LC, et al. Risk of Guillain-Barre syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza healthcare encounters: a self-controlled study. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 769-76.
64. Lai YC, Yew YW. Severe Autoimmune adverse events post herpes zoster vaccine: A case-control study of adverse events in a National Database. *J Drugs Dermatol* 2015; 14: 681-4.
65. Lan JL, Chen YM, Hsieh TY, Chen YH, Hsieh CW, Chen DY, et al. Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B core antibody-positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1719–25.
66. Lawson EF, Trupin L, Yelin EH, Yazdany J. Reasons for failure to receive pneumococcal and influenza vaccinations among immunosuppressed patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 44: 666-71.

67. Liang JL, Tiwari T, Moro P, Messonnier NE, Reingold A, Sawyer M, et al. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2018; 67 (No. RR-2):1-44.
68. Liao TL, Chen YM, Liu HJ, Der-Yuan C. Risk and severity of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis receiving different immunosuppressive medications: a case-control study in Asia. *BMJ Open* 2017; 7:e014032.
69. Liao Z, Tang H, Xu X, Liang Y, Xiong Y, Ni J. Immunogenicity and Safety of Influenza Vaccination in Systemic Lupus Erythematosus Patients Compared with Healthy Controls: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11(2):e0147856.
70. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 53-61.
71. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: Current concepts, management strategies, and future directions. *Gastroenterology* 2017; 152:1297-309.
72. Lu CC, Wang YC, Lai JH, Lee TS, Lin HT, Chang DM, et al. A/H1N1 influenza vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: safety and immunity. *Vaccine* 2011; 29: 444-50.
73. Manzoli L, De Vito C, Salanti G, D'Addario M, Villari MP and Ioannidis JP. Meta-analysis of the immunogenicity and tolerability of pandemic influenza A 2009 (H1N1) vaccines. *PLoS One* 2011; 6: e24384.
74. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS, Centers for Disease and Prevention, Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep* 2013; 62: 1-34.
75. Miyamoto M, Ono E, Barbosa C, Terreri M, Hilario M, Salomao R, et al. Vaccine antibodies and T- and B-cell interaction in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011; 20: 736-44.
76. Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2013;72: 659-64.
77. Moraes-Fontes ME, Antunes AM, Gruner H, Riso N. Vaccination of adult patients with systemic lupus erythematosus in Portugal. *Int J Rheumatol* 2016; 2016: 2845617.
78. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1362-6.
79. Mori S, Ueki Y, Hirakata N, Oribe M, Hidaka T, Oishi K, et al. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71, 2006-10.
80. Murdaca G, Orsi A, Spanò F, Puppo F, Durando P, Icardi G, et al. Influenza and pneumococcal vaccinations of patients with systemic lupus erythematosus: current views upon safety and immunogenicity. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 75-84.
81. Nilesch L. The appropriate use of vaccines in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 395-401.
82. Østensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann NY Acad Sci* 2014; 1317: 32-8.
83. Pappas DA, Hooper MM, Kremer JM, Reed G, Shan Y, Wenkert D, et al. Herpes zoster reactivation in patients with rheumatoid arthritis: Analysis of disease characteristics and disease modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Care Res* 2015;67: 1671-8.
84. Pellegrino P, Radice S, Clementi E. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus vaccine in patients with autoimmune diseases: A systematic review. *Vaccine* 2015; 33: 3444-9.

85. Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Centers for Disease and Prevention, Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 300-4.
86. Pils S and Joura EA. From the monovalent to the nine-valent HPV vaccine. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 827-33.
87. Puges M, Biscay P, Barnetche T, Truchetet ME, Richez C, Seneschal J, et al. Immunogenicity and impact on disease activity of influenza and pneumococcal vaccines in systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 1664-72
88. Rabies Vaccines. WHO position paper – April 2018. *Wkly Epidemiol Rec* 2018; 16(93): 201-20.
89. Raposo A, Tani C, Costa J and Mosca M. Human papillomavirus infection and cervical lesions in rheumatic diseases: a systematic review. *Acta Reumatol Port* 2016; 41:184-90.
90. Ribeiro AC, Laurindo IM, Guedes LK, Saad CG, Moraes JC, Silva CA, et al. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65: 476-80.
91. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58:e44-100.
92. Ruhrman-Shahar N, Torres-Ruiz J, Rotman-Pikielny P, Levy Y. Autoimmune reaction after anti-tetanus vaccination-description of four cases and review of the literature. *Immunol Res* 2017; 65(1):157-63.
93. Salemi S and D'Amelio R. Could autoimmunity be induced by vaccination? *Int Rev Immunol* 2010; 29: 247-69.
94. Schur PH. Disease-modifying antirheumatic drug overview. Uptodate 2018. www.uptodate.com (Erişim 8 Eylül, 2018)
95. Shoenfeld Y and Agmon-Levin N. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants, *J Autoimmun* 2011; 36: 4-8.
96. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68: 1-25.
97. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 16: CD008794.
98. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 960-77.
99. Staples MP, March L, Lassere M, Chakravarty EF, Buchbinder R. Risk factors for herpes zoster in rheumatoid arthritis patients: the role of tumour necrosis factor- α inhibitors. *Intern Med J* 2015; 45(3):310-8.
100. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, Caeyers N, Cutolo M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 952-7.
101. Subesinghe S, Bechman K, Rutherford AI, Goldblatt D, Galloway JB. A systematic review and metaanalysis of antirheumatic drugs and vaccine immunogenicity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2018; 45: 733-44.

- 102.** Tanrıöver MD, Akar S, Türkçapar N, Karadağ Ö, Ertenli İ, Kiraz S. Vaccination recommendations for adult patients with rheumatic diseases. *Eur J Rheumatol* 2016;3(1):29–35.
- 103.** Tektonidou MG, Wang Z, Dasgupta A, Ward MM. Burden of serious infections in adults with systemic lupus erythematosus: A National population-based study, 1996–2011. *Arthritis Care Res* 2015; 67(8):1078–85.
- 104.** Tran CT, Ducancelle A, Masson C, Lunel-Fabiani F. Herpes zoster: risk and prevention during immunomodulating therapy. *Joint Bone Spine* 2017; 84: 21–7.
- 105.** US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: drug labels for the tumor necrosis factor-alpha (TNF α) blockers now include warnings about infection with *Legionella* and *Listeria* bacteria. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270849.htm> (Erişim, 7 Eylül, 2018).
- 106.** US Food and Drug Administration. MedWatch. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Post-marketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124185.htm> (Erişim 6 Eylül, 2018).
- 107.** van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:414–22.
- 108.** Vassilopoulos D, Calabrese LH. Viral hepatitis: review of arthritic complications and therapy for arthritis in the presence of active HBV/HCV. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15: 319.
- 109.** Veetil BMA, Myasoedova E, Matteson EL, Gabriel SE, Green AB, Crowson CS. Incidence and time trends of herpes zoster in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res* 2013; 65(6):854–61.
- 110.** Vichnin M, Bonanni P, Klein NP, Garland SM, Block SL, Kjaer SK, et al. An Overview of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Safety: 2006 to 2015. *Pediatr Infect Dis* 2015; 34: 983–91.
- 111.** Watad A, Quaresma M, Brown S, Cohen Tervaert JW, Rodriguez-Pint I, Cervera R, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) - An update. *Lupus* 2017; 26(7): 675–81.
- 112.** Westra J, Rondaan C, van Assen S, Bijl M. Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11(3):135–45.
- 113.** Wiesik-Szewczyk E, Romanowska M, Mielnik P, Chwalinska-Sadowska H, Brydak LB, Olesinska M, et al. Anti-influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients: an analysis of specific humoral response and vaccination safety. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 605–13.
- 114.** Willhite CC, Karyakina NA, Yokel RA, Yenugadhathi N, Wisniewski TM, Arnold LM, et al. Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts. *Crit Rev Toxicol* 2014; 44 Suppl 4: 1–80.
- 115.** Winthrop KL, Baxter R, Liu L, Varley CD, Curtis JR, Baddley JW et al. Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 37–42.
- 116.** Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 687–95.
- 117.** Winthrop KL. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: Bacterial, viral, and fungal infections. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/tumor-necrosis-factor-alpha-inhibitors-bacterial-viral-and-fungal-infections?topicRef=7966&source=related_link. May 02, 2018 (Erişim 5 Mayıs 2019).
- 118.** Wong PKK, Bagga H, Barrett C, Hanrahan P, Johnson D, Katrib A, et al. A practical approach to vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases in Australia. *Intern Med J* 2017; 47(5):491–500.

- 119.** Wotton C J, Goldacre M J. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health* 2012; 66, 1177–81.
- 120.** Yeh J J, Wang Y C, Sung F C, Kao C H. Rheumatoid arthritis increases the risk of nontuberculosis mycobacterial disease and active pulmonary tuberculosis. *PLoS One* 2014; 9:e110922.5; 74: 1212.
- 121.** Youssef J, Novosad S, Winthrop K. Infection risk and safety of corticosteroid use. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016; 42(1):157-76.
- 122.** Yun H, Xie F, Delzell E, Chen L, Levitan EB, Lewis JD, et al. Risk of hospitalised infection in rheumatoid arthritis patients receiving biologics following a previous infection while on treatment with anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:1065-71.
- 123.** Yun H, Xie F, Delzell E, Chen L, Levitan EB, Lewis JD, et al. Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 731-6.
- 124.** Yun H, Xie F, Delzell E, Levitan EB, Chen L, Lewis JD, et al. Comparative risk of hospitalized infection associated with biologic agents in rheumatoid arthritis patients enrolled in Medicare. *Arthritis Rheum* 2016; 68 (1):56-66.
- 125.** Zard E, Arnaud L, Mathian A, Chakhtoura Z, Hie M, Touraine P, et al. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 730-5.
- 126.** Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop KL, Lewis JD, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA* 2012; 308: 43–9.

Diabetes Mellitus ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Aşı

Prof. Dr. Ali Acar

Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Kronik hastalıklar küresel olarak en önde gelen mortalite ve morbidite nedenleridir. Nüfusun giderek yaşlanması ve hareketsiz yaşam tarzının daha fazla hakim olması nedenleriyle kronik hastalık sıklığı tüm dünyada artış göstermektedir. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre, kronik hastalıklar 2002 yılında tüm ölümlerin %60'ını, küresel hastalık yükünün %43'ünü oluşturmakta iken, 2020'de tüm ölümlerin %70'ine ve küresel hastalık yükünün %60'ına neden olacağı tahmin edilmektedir (1). Diabetes Mellitus (DM) ve kronik böbrek yetmezliği (KBY), görülme sıklıklarının yüksek olması ve çoklu organ hasarına yol açmaları gibi nedenlerle, kronik hastalıklar içerisinde en önemli hastalık gruplarını oluşturmaktadırlar.

Ülkemizde 1998 yılında tip-2 diyabet prevalansı %7,2 iken, 2010 yılında %90'luk bir artış ile %16,5 oranına yükseldiği görülmektedir (2). Diğer yandan, ülkemizdeki erişkin popülasyonunda KBY prevalansı %15,7 olup, en sık görülen kronik hastalıklardan (3). Görüldüğü üzere DM ve KBY ülkemiz için önemli halk sağlığı sorunlarıdır. Bu hastalıkların ortak özelliklerinden biri de immün yetmezliğe yol açmalarıdır ki bu durum aşıyla korunabilir hastalıklar açısından bu grup kronik hastalıkları olanların titiz şekilde değerlendirilmesi ve uygun aşıların yapılmasını zorunlu kılmaktadır.

Diabetes Mellitus Hastalarında İmmünizasyon

Kontrolsüz kan şekeri yüksekliği bağışıklık, vasküler ve nöronal sistemlerde çok yönlü hasara yol açarak kompleks patofizyolojik süreçlerin ortaya çıkmasına neden olur. Diyabette nötrofillerin kemotaksis ve adezyonunda bozulmanın yanında, fagositoz, intrasellüler bakterisidal aktivite, opsonizasyon ve hücrel immünite fonksiyonlarında da bozulma olur (4,5). Bunun yanında, diyabetle ilişkili vasküler hasar ve yetersizlik lokal doku iskemisine neden olarak patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunda artışa, lökositlerin oksijen bağımlı öldürme kabiliyetinde azalmaya, lokal inflamatuvar yanıtta ve antibiyotik biyoyararlanımında yetersizliğe yol açar. Bu olumsuz etkiler konağın enfeksiyonlara yatkınlığına ve enfeksiyonların daha şiddetli seyretmesine neden olarak enfeksiyonla ilişkili morbiditede ve mortalitede artışa neden olur (6). Diyabetle ilişkili renal ve kardiyovasküler hastalıklar gibi eşlik eden patolojiler enfeksiyonların olumsuz etkilerini artırıcı rol oynar (7).

Malign otitis eksterna, rinoserebral mukormikoz ve zigomkoz gibi nadir enfeksiyonlar, amfizematöz piyelonefrit ve kolesitit gibi gaz oluşturan mikroorganizmaların neden olduğu bazı enfeksiyonlar ve tropik diyabetik el sendromu gibi hemen hemen sadece diyabetik hastalarda ortaya çıkan tablolar diyabet ve enfeksiyon ilişkisinin bilinen spesifik örnekleridir. Buna karşın DM'la ilişkili klinik olarak en önemli enfeksiyonlar, hem toplum hem de hastane ortamında sıklıkla ortaya çıkan viral (influenza gibi) ve bakteriyel alt solunum yolları enfeksiyonları ile üriner sistem, kan dolaşımı ve deri yumuşak doku enfeksiyonlarıdır. Bunun yanında DM, hepatit B ve zona gibi viral enfeksiyonlarda da önemli risk faktörlerinden biridir (8). Büyük bir kısmı aşıyla önlenilebilir olan bu hastalıklardan özellikle influenza ve pnömokokal enfeksiyonlar diyabet hastalarında ciddi morbidite ve mortalitede artışa neden olmanın yanında hastaneye yatış oranında, antibiyotik kullanımı ve antibiyotik direnç gelişiminde de artışa neden olmaktadır.

Diyabet hastalarına genel popülasyon için önerilen tüm rutin aşılar yapılmalıdır. Bunun yanında, diyabette belirgin şekilde riski artan pnömokok enfeksiyonları, grip, hepatit B ve zona gibi hastalıklardan korunma ayrı bir önem arz etmekte olup, bu bölümde bu hastalıklardan korunmadaki aşı önerileri güncel veriler ışığında tartışılacaktır.

Diabetes Mellitus ve Pnömokok Aşısı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, alt-orta gelirli ülkelerde alt solunum yolu enfeksiyonları ölümlerin en sık üçüncü nedenidir (9). Toplum kökenli pnömonielerin (TKP) en sık (%60) nedeni *Streptococcus pneumoniae*'dir (10). Pnömokoklar, pnömoni dışında sinüzit, otitis media, trakeobronşit gibi diğer invazif olmayan klinik sendromlara neden olmanın yanında bakteriyemi, menenjit, ampiyem ve septik artrit gibi invazif pnömokokal hastalık (İPH) olarak adlandırılan klinik tablolara da yol açabilmektedir. İPH olgularının çoğundan (%67) bakteriyemik pnömoni sorumludur. Pnömokoksik pnömoni olgularının yaklaşık %30-50'sinde

bakteriyemi eşlik eder ve uygun tedaviye rağmen olguların %15-20'sinde mortalite gelişir (10).

Diyabet alt solunum yolları enfeksiyonları için bağımsız risk faktörüdür (8). Diyabetik hastalarda gelişen pnömonilerde hastaneye yatış oranı, hastanede kalış süresi ve mortalite daha yüksektir (11,12,13). Diyabet, pnömoni ve İPH'ların ortaya çıkmasında önemli bir basamak olan nazofaringeal pnömokok kolonizasyonunu kolaylaştırır. Diğer yandan; diyabetik hastalardaki kontrolsüz hiperglisemi, diyabet süresinin uzun olması, akciğer fonksiyonlarında bozulma, lokal ve sistemik immün yetmezlik, pulmoner mikroanjyopati, aspirasyon riskinde artış, kardiyovasküler ve renal fonksiyonlarda bozulma pnömoni riskini artırmaktadır (14,15).

Pnömomokok enfeksiyonu gelişen hastalardaki en sık eşlik eden komorbidityenin DM olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır (15,16,17). Diyabetik hastalarda TKP riski 1,4 kat, pnömokoksik pnömoni riski 2,3 kat, İPH riski 1 - 4,6 kat artmaktadır. Bu hastalarda pnömoniye bağlı hastaneye yatış, diyabeti olmayanlara göre 3 kat daha fazla olmaktadır (18). Hastaneye yatış oranları, diyabet süresinin uzun olması ve / veya glisemik kontrolün kötü olması durumlarında daha yüksek bulunmuştur (15,18). Diyabetlilerde HbA_{1c}'nin ≥ 9 olması pnömoni nedeniyle hospitalizasyonu %60 oranında artırmaktadır (15). Diyabetlilerde pnömoninin neden olduğu komplikasyonlar nedeniyle ölüm oranının 3 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (11). Bu sonuçlar diyabetlilerde pnömokok aşısının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Hastalık Kontrol Merkezi ve Bağışıklama Pratikleri Tavsiye Komitesi (CDC-ACIP); DM hastalarında pnömokok aşısı uygulanmasını, hastaların 65 yaş sınırına ve immünoşüpresyona neden olan ek bir hastalığı olup olmadığına göre kategorize etmiştir (19,20,21). Buna göre aşı şeması aşağıdaki gibidir.

1. Altta yatan immünkompromize hastalığı olmayan 19-64 yaş arası DM hastalarına bir doz pnömokok polisakkarit aşısı (PPA23) yapılır.
2. Altta yatan immünkompromize hastalığı olan 19-64 yaş arası hastalarda, ilk aşı olarak konjuge pnömokok aşısı (KPA13) tercih edilir. KPA13'den en az 8 hafta sonra bir doz PPA23 ve bu aşından 5 yıl sonra da ikinci doz PPA23 uygulanır. İkinci doz PPA23 eğer 65 yaş öncesi uygulanmış ise ikinci doz aşından 5 yıl sonra olmak kaydıyla 65 yaşından sonra son doz PPA23 uygulanır.
3. ≥ 65 yaş hastalar, immünkompromize hastalık ve/veya KPA13 serotiplerine karşı temas riski (bakım evinde yaşamak, uzun süreli sağlık bakım hizmeti almak, çocuk yaş grubu PCV13 aşısı uygulaması yetersiz olan bölgelerde yaşamak veya bu bölgelere seyahat etmek) varlığına göre aşılanır.
 - a. İmmünkompromize hastalığı olan ve/veya KPA13 serotip temas riski eşlik edenlerde; daha önce KPA13 yapılmamışsa aşılamaya KPA13 ile başlanır, bu aşından en az 8 hafta sonra olacak şekilde 1 doz PPA23

yapılır. Son doz PPA23 aşının, eğer daha önce uygulanmışsa, önceki PPA23'den en az 5 yıl sonra olmasına dikkat edilmelidir. İlk aşı PPA23 ile başlanmış ise bu aşından en az 1 yıl sonra olacak şekilde bir doz KPA13 uygulanır.

- b.** İmmüno Kompromize hastalığı olmayan ve KPA13 serotip temas riski taşımayanlarda; 1 doz PPA23 uygulanır. Önceki PPA23'den en az 5 yıl sonra uygulanmış olmasına dikkat edilmelidir.

Pnömonok aşısı genel popülasyonda, yaşlılarda, diyabet ve altta yatan diğer kronik hastalığı olanlarda ve immüno Kompromize hastalarda TKP gelişmesini engellemekte, hastaneye yatışı azaltmakta ve pnömoniye bağlı mortaliyeti önemli oranda azaltmaktadır (22-30).

Pnömonok aşılarının İPH önlemede etkinliği belirgindir ve yüksek kaliteli çalışmalarda ve meta-analizlerde bu etkinlik gösterilmiştir. Randomize kontrollü çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde, PPA23'ün İPH'lara karşı klinik etkinliğin %74, aşı içeriğindeki serotipler dikkate alındığında ise etkinliğin %82 olduğu gösterilmiştir (24). PPA23'ün İPH'lara karşı klinik etkinliğinin değerlendirildiği başka bir meta-analizde; kohort çalışmaları dikkate alındığında etkinliğin %50, vaka-kontrol çalışmaları dikkate alındığında ise etkinliğin %54 olduğu bulunmuştur (25). KPA13'ün 65 yaş üzerindekielerde aşı tipi İPH'ları önlemede %75 etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (23).

Bununla birlikte, pnömonok aşılarının TKP'leri önlemede klinik etkinliğini gösteren çalışma sonuçları değişkenlik göstermektedir. Bunun nedeni büyük ölçüde araştırma dizaynı ve vaka tanımlarındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Klinik etkinliğin değerlendirildiği bir meta-analizde, PPA23'ün invazif olmayan pnömonokokal pnömonileri önleme etkinliği %54'dir, buna karşın tüm nedenlere bağlı TKP'leri önleme etkinliği düşük gelirli ülkelerde %46 iken, yüksek gelirli ülkelerde anlamlı bir etkinlik görülmediği saptanmıştır (24). PPA23'ün tüm etkenlere bağlı TKP'leri önlemedeki etkinliğinin değerlendirildiği bir meta-analizde; aşı etkinliği kohort çalışmalarında %17, vaka-kontrol çalışmalarında %7 bulunmuştur (25). Hastaneye yatışı gerektiren TKP'ler için etkinlik %10 olarak bulunmuştur (26).

Pnömonok kaynaklı TKP'yi önleme etkinliği genel popülasyon için %36 bildirilmiştir (27). 65 yaş üzerindeki popülasyonunda, PPA23'ün aşı serotiplerine bağlı pnömonileri önlemede %34, tüm pnömonokokal pnömonileri önlemede ise %27 etkinliği gösterilmiştir (28). Klinik etkinliğinin değerlendirildiği bir meta-analizde, PPA23'ün invazif olmayan pnömonokokal pnömonileri %54 oranıyla önlediği gösterilmiştir (24). Özellikle influenza sezonunda, PPA23'ün pnömonokokal pnömoniyi önleme etkinliği %60-61 oranıyla oldukça yüksektir (29,30). KPA13'ün pnömonokokal TKP için etkinliği %46 bulunmuştur (23). Popülasyona dayalı bir çalışmada KPA13'ün 65 yaş üzerindekielerde aşı serotiplerine bağlı pnömonilere karşı yüzde 71 etkin olduğu göstermiştir (31). KPA13 ile aşılandıkları sırada diyabetik olan ≥ 65 yaşındaki immüno kompetan erişkinlerde, diyabetik olmayanlardakilerden daha yüksek bir aşı etkinliği görülmüştür (32).

Aşının pnömoni hızındaki azaltıcı etkisinin yanında, 65 yaş üzerindekielerde pnömoniyeye bağlı hastaneye yatışı %26 ve pnömoni ile ilişkili mortaliteyi %59 azalttığı da gösterilmiştir (29). Pnömonokok aşısı yapılanlarda yapılanlarda yapılanlarda oranla hastane yatış süresi ve buna bağlı olarak da tedavi maliyeti azalmaktadır (33). Aşı, infeksiyonların azalmasını sağlayarak antibiyotik kullanımını da azaltacak, bunun etkisiyle de dirençli suşların prevalansı da azalacaktır (34).

Ülkemizde erişkin yaş grubunda KPA13 ve PPA23 aşılarının kullanımı onaylıdır. KPA13 aşısı *S. pneumoniae*'nin 13 serotipine karşı koruma sağlayan konjuge bir aşıdır. Protein konjugasyonu ile T hücre aracılıklı immün yanıt ve immünolojik bellek oluşturarak daha etkili bağışıklık sağlar (34). PCV13, mukozal antikor oluşumunu sağlayarak aşı içeriğindeki suşların nazal taşıyıcılığını önler, bunun neticesinde de aşı içeriğindeki patojenik suşların toplumda yayılmasını azaltarak aşısız kişilerde de koruyuculuk (herd immünite) sağlamış olur (34). KPA13 altı haftalık bebeklerden itibaren tüm yaş gruplarında kullanımı onaylıdır. Çocukluk dönemi ulusal aşı şemasında 2011 yılından itibaren yer almaktadır. Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP) kapsamında 2016 yılında riskli gruplarda aşılama programına dahil edilerek, diyabet dahil kronik hastalığı olanlarda, gebelerde, 65 yaş ve üzerindeki herkese ücretsiz temini sağlanmıştır (35).

PPA23 aşısı *S. pneumoniae*'nin 23 tipine karşı koruma sağlayan polisakarit bir aşıdır. T hücre uyarımı yapmadığından immün bellek oluşturmaz. Bu aşı iki yaşından itibaren tüm yaş grupları için onaylıdır. PP23 aşısı da GBP kapsamında riskli grup aşılamaında yer almaktadır. Sağlık Uygulama Tebliği gereğince diyabet dahil kronik hastalığı olduğunu belirten sağlık raporu düzenlenmesi halinde ilaç katkı payı alınmaksızın tüm hekimlerce reçete edilebilmektedir. 65 yaş ve üzerinelere pnömonokok aşısı için ayrıca bir sağlık raporu düzenlenmesi gerekmemektedir.

PPA23 aşısının KPA13 aşısı ile birlikte uygulanması (önce KPA13, sonra da PPA23 ile) daha yüksek ve kalıcı antikor yanıtı sağlar (34,36). Antikor yanıtını ve immünolojik hafızayı artıracığından, diyabet gibi altta yatan kronik hastalığı olanlarda önce KPA13 bunu takiben PPA23 yapılmasını öneren görüşler de vardır (36). Risk Grubu Aşılama Genelgesinde immün yetmezlik durumu eşlik etmeyen 65 yaş altındaki diyabet hastalarında tek doz PPA23 aşısının yeterli olduğu belirtilmekle birlikte, öncesinde KPA13 aşısı yapıldığında aşı etkinliğinin arttığı vurgulanmıştır (35). Bu nedenle immün yetmezlik durumu eşlik etmeyen 65 yaş altındaki DM hastalarına, PPA23 aşısı temin edilemediğinde, vakit kaybetmeden KPA13 yapılması ve bu aşidan en az 1 yıl sonra PPA23 uygulanması uygun bir yaklaşım olacaktır.

Diyabet hastalarında eşlik eden bir immün yetmezlik durum (kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, uzun süreli kortikosteroid kullanımı, solid organ transplantı, hematolojik malignite vb.) varsa, yaştan bağımsız olarak önce KPA13 ve en az 8 hafta sonra PPA23 uygulanmalıdır (34,35). Daha önce pnömonokok aşısı ile aşılanmamış 65 yaş ve üzerindeki diyabet hastalarında immün yetmezlik durumuna bakılmaksızın önce KPA13, bunu takiben im-

mün yetmezlik eşlik ediyor ise en az 8 hafta sonra, immün yetmezlik eşlik etmiyor ise en az 1 yıl sonra PPA23 uygulanması rasyonel bir yaklaşım olacaktır. Daha önce pnömokok aşısı olmuş hastalarda ise; 65 yaş ve öncesinde bir veya daha fazla PPA23 ile aşılananlara, immün durumundan bağımsız olarak PPA23 aşısından en az 1 yıl sonra KPA13 aşısı yapılmalıdır. Son PPA23 aşısı 65 yaş öncesinde yapılmış ise KPA13'den en az 1 yıl sonra, PPA23'den ise en az 5 yıl sonra olmak üzere 65 yaş sonrası bir doz daha PPA23 uygulanır. 65 yaş ve öncesinde KPA13 uygulanmış ise immün yetmezlik durumu eşlik edenlerde en az 8 hafta sonra, immün yetmezlik eşlik etmeyenlerde en az 1 yıl sonra olacak şekilde PPA23 uygulanır. Hasta herhangi bir dönemde tek doz KPA13 aşısı olmuş ise aşının tekrarına gerek yoktur (34,35).

Diyabet ve İnfluenza Aşısı

İnfluenza A ve B virüsleri mevsimsel influenza infeksiyonlarına yol açar ve her yıl küresel olarak nüfusun %5-15'i etkilenir (37). Diabetes Mellitus influenza infeksiyonuna ve infeksiyonla ilişkili komplikasyonlara duyarlılığı artırır (37). Diyabetlilerde influenza ile ilişkili hospitalizasyon ve yoğun bakım gereksinimi daha fazladır (38,39). Kanada surveyans verilerine göre diyabet, influenza ile ilişkili hospitalizasyonu 3 kat, yoğun bakım gereksinimini 4 kat artırmaktadır (38). ABD'de askeri personel arasında influenza hastalık şiddetinin diyabetlilerde 2,3 kat arttığı gösterilmiştir (39). Kan şekeri regülasyonu suboptimal olan DM hastalarında influenza nedeni mortalite yaklaşık 2 kat daha fazladır (40).

İnfluenza infeksiyonu, pro-trombotik duruma neden olan sitokin salınımına, kroner plakların lokal bozulmasına, kroner arterlerin akut obstrüksiyonuna neden olan hipoksi ve taşikardi gibi fizyolojik etkilere neden olarak miyokardiyal enfarktüs dahil üzere kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır (41). Diyabet seyrinde ortaya çıkan vasküler hastalıklar ve kardiyovasküler komplikasyonlar influenza infeksiyonları ile daha da ağırlaşmaktadır.

İnfluenzanın diyabet hastalarında mortalite ve morbiditede artışa yol açması nedeniyle, DSÖ, CDC ve birçok ulusal ve uluslararası diyabet dernekleri diyabet hastalarında influenza aşısını önermektedir (19,42). Çalışan yaş grubundaki diyabet hastalarını içeren bir prospektif kohort çalışmasında, aşının influenza benzeri hastalıkları %24 oranında azalttığı saptanmıştır (43). İki influenza sezonunu kapsayan vaka-kontrol çalışmasında, aşının diyabetli bulunan yetişkinlerde hospitalizasyonu %79 azalttığı gösterilmiştir (44). Diyabetli yetişkin ve yaşlı popülasyonu içeren başka bir vaka-kontrol çalışmasında, influenza aşısının herhangi bir komplikasyonu %58, hospitalizasyonu %54 ve mortaliteyi %58 azalttığı gösterilmiştir (45). 2000-2008 influenza sezonlarını içeren bir vaka-kontrol çalışmasında, aşının çalışan yaş grubundaki diyabetlilerde pnömöni ve influenza nedeni hospitalizasyonu %43 ve tüm nedenlere bağlı hospitalizasyonu %28 azalttığı ancak influenza benzeri hastalık üzerine etkisi olmadığı, buna karşın yaşlı popülasyonda hem hospitalizasyonda (tüm nedenlerde %33-44; pnömöni-influenza için %45-55) hem de influenza benzeri hastalıkları önlemede

(%12-13) etkili olduğu bulunmuştur (46). Aşı etkinliğinin değerlendirildiği bir meta-analizde, çalışan yaş grubundakilerde (18-64 yaş) tüm nedenlere bağlı hospitalizasyonu engellemede aşı etkinliği %58, influenza veya pnömöniye bağlı hospitalizasyonu engellemedeki aşı etkinliği %43 iken, tüm nedenlere bağlı mortalite ve influenza benzeri hastalıklar üzerine etkisi bulunamamıştır (43). Diğer yandan, aynı çalışmada 65 yaş ve üzerindeki kişilerde influenza aşısının tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %38 (kohort meta-analiz) - %56 (vaka-kontrol meta-analiz), tüm nedenlere bağlı hospitalizasyonu %23, influenza veya pnömöniye bağlı hospitalizasyonu %45 ve influenza benzeri hastalıkları %13 azalttığı belirlenmiştir (43).

Aşının kardiyovasküler komplikasyonlar üzerine etkinliğini inceleyen gözlemsel çalışmalarda, aşı etkinliği %19-45 arasında bulunmuştur (41). Vaka-kontrol çalışmalarının meta-analizinde influenza aşısının %29 oranında miyokart enfarktüsünü önlediği görülmüştür (47).

Sonuç olarak, diyabet hastalarında influenza aşısı hastalıktan korumakta, pnömöni başta olmak üzere komplikasyonları azaltmakta, hastaneye yatışı, miyokart enfarktüsünü, stroke ve diyabetin komplikasyonlarını önlemektedir. Bu nedenle DM hastaları her yıl influenza aşısı ile aşılanmalıdır.

Kullanımı onaylanmış inaktif, rekombinant ve atenüe edilmiş canlı influenza aşıları mevcuttur. Ülkemizde embriyonlu tavuk yumurtalarında üretilen standart dozda, üç (trivalan) ve dört (tetravalan) virusa karşı inaktif aşılar bulunmaktadır. Sağlık uygulama tebliğine göre diyabetli bireylerde grip aşısı, 65 yaş ve üzerindeki kişilerde sağlık raporu aranmaksızın, 65 yaş altındaki kişilerde sağlık raporuna dayanılarak tüm hekimlerce her Eylül ila Şubat dönemleri içerisinde reçete edildiğinde geri ödemesi yapılmaktadır (35).

Diyabet ve Hepatit B Aşısı

Hepatit B virusu akut ve kronik karaciğer enfeksiyonlarına yol açan önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Küresel olarak hepatosellüler kanserin yaklaşık %50 nedenidir (48). Amerika Birleşik Devletlerinde 1996-2011 yılları arasında uzun süreli bakım merkezlerinde tespit edilen 29 akut HBV salgınının 25'inde DM hastaları yer almaktadır (48). Salgımların, glikoz takip parametrelerinin kullanımı esnasında standart hijyen prosedürlerinin uygulanması ve uyumundaki yetersizlikten kaynaklandığı tespit edilmiştir (48). Demografik faktörler ve HBV enfeksiyonunda bilinen riskler (IV madde kullanımı, multiple seksüel partner, vertikal ve horizontal bulaş riskleri vd.) kontrol edildiğinde, 23-59 yaş grubundaki diyabet hastalarında akut HBV enfeksiyonuna yakalanma riski diyabeti olmayanlara göre 2 kat daha yüksek bulunmuştur. Altmış yaş üzerindeki kişilerde ise HBV enfeksiyon riski %50 daha yüksek saptanmıştır (49). Akut HBV enfeksiyonu sağlıklı yetişkinlerde %5 oranında kronikleşirken diyabet hastalarında kronikleşme oranının daha yüksek olduğu düşünülmektedir (50). Hepatit B virusuyla temasın belirteci olan anti-HBc pozitifliği, yetişkin DM hastalarında diyabeti olmayanlara göre %60 daha yüksektir (48).

Bu veriler dikkate alındığında, yetişkin DM hastalarının HBV enfeksiyonu açısından risk altında olduğu görülmektedir. ACIP 19-59 yaş aralığındaki DM hastalarına HBV aşısını önermektedir (48). Bu yaş grubu üzerindeki risk ise, HBV bulaş riski (bakım evinde glikoz takip gereçlerine olan artmış gereksinim vb.) ve HBV enfeksiyonu gelişmesi durumunda ortaya çıkacak tıbbi durumun şiddeti ile immün yaşlanmaya bağlı aşı yanıtına olan yetersizlik oranı gibi faktörlerin birlikte değerlendirilerek aşı kararının verilmesi gerekir.

Türkiye’de farklı ticari isimlerde rekombinant inaktif HBV aşuları ve Hepatit A ile kombine bir Hepatit B aşısı vardır. Yaygın olarak tercih edilen pozoloji; 0, 1 ve 6. ayda olmak üzere üç doz şeklindedir. İmmünizasyondan sonra antikor kontrolü ve güçlendirme dozuna gerek yoktur. Hepatit B aşısı küresel olarak 1982 yılından itibaren kullanılmakta olup tüm yaş gruplarının da güvenilirliği kanıtlanmış aşılardır (50).

ACIP, 2017 yılında FDA tarafından onaylanan yeni bir rekombinant aşının (Hepilisav-B) yetişkinlerde kullanımını, 2018 yılında önerilerine dahil etti. Bu aşıda adjuvan olarak bir immüno stimülatör (sitozin-fosfat-guanin 1018 oligodeoksinükleotid) motif kullanılmakta olup bir ay arayla iki doz uygulandığında yüksek oranda koruyucu antikor yanıtı sağlanmaktadır (51). Henüz ülkemizde bulunmayan bu aşının ileriki yıllarda kullanıma girmesinin beklendiğini söyleyebiliriz.

Diyabet ve Herpes Zoster Aşısı

Diabetes Mellitus hastaları, doğal ve edinilmiş immün sistemlerindeki yetersizlik nedeniyle çeşitli enfeksiyonlara daha duyarlıdır (8). Özellikle T hücre hemostazındaki bozulma VZV reaktivasyonunu kolaylaştırır (4,5,8). Diabetes Mellitus’un herpes zoster ve post herpetik nevralji için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (52). Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, Tip-2 DM’un herpes zoster enfeksiyon riskini artırdığı (RR 1,30, %95 CI 1,17-1,45) gösterilmiştir (52). Bunun yanında DM hastalarında herpes zoster klinik seyri daha şiddetli olmaktadır (53). Tip 2 DM, zoster sonrası ağrı riskini %18 artırmaktadır (54). Ayrıca DM hastalarında post herpetik nevralji daha şiddetli ve daha uzun süreli seyretmektedir (55).

İki farklı herpes zoster aşısı vardır. Canlı atenüe aşı (ZVL; Zostavax) 2006 yılından beri kullanılmaktadır ve ACIP 60 yaş ve üzerindeki immünokompetan kişilere tek doz olarak bu aşığı önermektedir. Aşı güvenli ve etkilidir. Geniş serili, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada, aşının zona insidansını %51,3 ve post herpetik nevraljiyi %66,5 azalttığı gösterilmiştir (56). Diğer bir aşı olan rekombinant adjuvanlı aşı (Shingrix, GlaxoSmithKline) 2017 yılında lisans almıştır. ACIP rekombinat zoster aşısını (RZV) 50 yaş ve üzerindeki immünokompetan kişilere 2-6 ay ara ile 2 doz şeklinde önermektedir (57).

Diabetes Mellitus ve diğer kronik hastalığı (Ör; kronik böbrek yetmezliği, romatoid artirit, kronik pulmoner hastalık) olanlara zona aşısı yapılmalıdır.

Daha önce herpes zoster atağı geçirmiş ve/veya daha önce ZVL aşısı yapılmış olanlara da RZV önerilmektedir (57). Rekombinant aşının canlı aşından ne kadar süre sonra yapılması ile ilgili etkinlik ve güvenlik çalışmaları ≥ 5 yıl süreyi içermekle birlikte, daha önce ZVL yapılmış olup da RZV yapılması uygun görülenlerde iki aşı arasında en az 8 hafta olması tavsiye edilmektedir (57). Aşı etkinlik çalışmalarında, RZV'nin 50 yaş ve üzerinde %97,2 oranında herpes zoster enfeksiyonunu engellediği ve aşı etkinliğinin ileri yaşta azalmadığı gösterilmiştir (58, 59). Bunun yanında post herpetik nevraljiyi %88,8 engellediği bildirilmiştir (59).

Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında İmmünizasyon

Kronik böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek hastalarında (SDBH) kompleman aktivasyonu, nötrofil, monosit/makrofaj, T hücre ve B hücre fonksiyonlarında azalmayı içeren immün disfonksiyon görülür. İmmün disfonksiyona ilave olarak ileri yaş, DM, malnütrisyon gibi komorbid hastalıkların varlığı, invazif diyaliz prosedürleri, deri ve mukoza bariyerlerinde bozulma ve nozokomiyal bulaş SDBH olan hastalarda yüksek enfeksiyon riskine neden olur (60, 61).

Kronik böbrek hastaları immünsüpresif durumları nedeniyle, bazıları aşı ile önenebilir olan birçok enfeksiyon için risk altındadır. Diyaliz hastalarında mortalite nedenleri arasında enfeksiyon, kardiyovasküler nedenlerden sonra ikinci sırada gelir (62). Enfeksiyonların akut ve kronik sonuçlarından kaçınmanın en iyi yolu aşıdır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastaları etkili bir şekilde tedavi etmek için uygun aşılama yapılması zorunludur.

Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Pnömonokok Aşısı

S. pneumoniae diyaliz hastaları ve renal transplant alıcılarında görülen TKP'lerin en sık tanımlanan bakteriyel etkenidir (63). Diyaliz hastalarında pnömoni sonrası enfeksiyöz komplikasyonlardan kaynaklanan mortalite genel popülasyona göre 14-16 kat daha yüksektir (64). Diyalizin birinci yılında pnömoni geçirmiş olan diyaliz hastalarında, 6. ve 60. aylarda göreceli ölüm riski böbrek yetmezliği olmayanlara göre sırasıyla 4.99 ve 2,12 kat yüksek bulunmuştur. Bunu yanında, ilk 6 ayda kardiyovasküler olaylar için göreceli risk, pnömonisi olan diyaliz hastalarında pnömonisi olmayanlara göre 3,02 kat daha yüksek saptanmıştır (65). Pnömoni sonrası yüksek mortalite ve artmış kardiyovasküler komplikasyon oranlarına rağmen, SDBH'lı olan hastalarının pnömonokok aşısı ile aşılama oranları %21 olarak tahmin edilmiştir (66). Pnömoni gelişen KBY'li hastalar için benzer kardiyovasküler komplikasyon oranları belgelenmiştir (67).

Kronik böbrek yetmezliği ve SDBH'lı olan hastalarda pnömonokok aşısı serotiplerine antikor yanıtı görülmektedir ancak suboptimaldir. Erken çalış-

malar diyaliz hastalarının aşılama sonrası daha düşük antikor titrelerini elde ettiğini ve aşılama sonrası 6 ay ila 5 yıl içerisinde antikor seviyesinde hızlı bir düşüş olduğunu göstermiştir (68). Bir çalışmada, çocuk ve yetişkin KBY, SDBH ve transplantasyon hastalarında 4. haftada aşı yanıtı %83 bulunmuş ancak altıncı ayda %68'e ve birinci yılda %48'e düştüğü saptanmıştır (68). Birinci yılda yeniden aşılama ile olguların %50'de amnestik yanıt görülmüş ancak primer aşılama benzer şekilde antikor titrelerinde düşüş görülmüştür (68).

Konjuge aşıların (KPA9) etkinliğini değerlendiren çalışmalarda, aşı sonrası 60. gün ve altıncı ayda serotiplerin çoğuna %100 antikor yanıtı geliştiği ancak birinci yılda belirgin azalma olduğu görülmüştür (69,70). Tüm serotipler arasında zayıflayan ve bazen yetersiz bir yanıt olmasına rağmen, KBY popülasyonunda klinik olarak anlamlı bir etkinlik olduğu görülmektedir. Son dönem böbrek hastalarının 2003-2005 yılları arasında pnömokok aşı etkinliğinin değerlendirildiği bir derlemede, aşılananlarda tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında (odds ratio (OR): 0.94; % 95 CI: 0.90-0.98) ve kardiyovasküler ilişkili mortalitede (OR: 0,91; % 95 CI: 0,85-0,97) anlamlı bir azalma saptanmıştır(66).

Ülkemizde onaylı 23 valan pnömokok kapsüler polisakkarit aşı (Pneumovax-23, ve Pneumo-23) ve 13 valan konjuge aşı (Pevnar-13) bulunmaktadır. Konjuge aşılar 2 yaşından küçük çocuklar ve immün yetmezliği olan yetişkinlerin için önerilmektedir. Yetişkin KBY hastalarında önce bir doz KPA13, bu aşından en az 8 hafta sonra PPA23 uygulanmalıdır. İlk polisakkarit aşından 5 yıl sonra ikinci PPA23 yapılmalıdır. İkinci uygulama eğer 65 yaşından önce ise, iki polisakkarit aşı arasında en az 5 yıl sonra olacak şekilde 65 yaşından sonra bir kez daha PPA23 uygulanır. Eğer ilk aşı PPA23 yapılmış ise bu aşından en az 1 yıl sonra KPA13 uygulanmalı ve ilk PPA23 aşından 5 yıl sonra olacak şekilde ikinci bir PPA23 yapılmalıdır.

Sonuç olarak KBH hastalarında pnömokokal infeksiyon yükü yüksektir. Pnömokok aşılmasının maliyeti bu popülasyondaki küresel sağlık maliyetlerine kıyasla düşüktür ve potansiyel dezavantajları gösteren herhangi bir veri yoktur. Bu nedenle, pnömokok aşılması, KBH'li tüm hastalara, hastalığın mümkün olan en erken döneminde uygulanmalıdır (71).

Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında İnfluenza Aşısı

İnfluenza her yıl dünya çapında çok sayıda insanı etkileyen yaygın bir bulaşıcı hastalıktır. İnfluenza virusları minör antijenik değişimlerle her yıl epidemilere, periyodik olarak majör antijenik değişimlerle de pandemilere yol açarak milyonlarca ölüme neden olabilir (72). Mevsimsel influenza sağlıklılarda genellikle hafif-orta derecede hastalıklara yol açar. Buna karşın çocuklarda, yaşlılarda, immünkompromize hastalarda ve kronik hastalığı olanlarda mevsimsel influenza infeksiyonları ve komplikasyonları daha şiddetli olmakta, hastaneye ve yoğun bakıma yatış gerekliliği ve mortalite

artmaktadır (73). Son dönem böbrek hastalığı olan hastalar influenza komplikasyonları açısından risk altındadır (64).

İnfluenza viruslarının virülansı ve patojenitesi yüksektir, buna karşın influenza infeksiyonları ve neden olduğu komplikasyonlar büyük ölçüde aşıyla önlenilebilir olması nedeniyle dünya genelinde tüm sağlık otoriteleri tarafından kronik böbrek yetmezliği olanlara aşı önerilmektedir (74). Canlı aşılardan, immünkompromize hastalarda potansiyel tehlike oluşturacağından aşı önerisi inaktif aşılardan sınırlıdır. İnaktif aşılardan KBY ve hemodiyaliz hastalarında etkili ve güvenlidir. Aşılı hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında influenza nedenli hastaneye yatış ve mortalite daha düşüktür. Aşının hemodiyaliz uygulanan SDBH'lı olanlarda influenza infeksiyonlarına bağlı hastaneye yatışı %20, yoğun bakıma yatışı %80, mortaliteyi %50 azalttığı, takip eden yıllarda düzenli aşı yaptıranlarda ise mortalitenin %70 azaldığı gösterilmiştir (75).

Sonuç olarak, KBY hastalarında influenza aşısı şiddetle tavsiye edilmektedir. Koruyucu antikor titresini sağlıklı bireylere göre düşük olabilir. Ancak düzenli aşı ile tatmin edici düzeyde koruyucu antikor seviyelerine ulaşmaktadır. Aşının KBY ve hemodiyaliz hastalarında ana faydası pnömoni/influenza, solunum yetmezliği, hastanede ve yoğun bakım ünitesine yatırılma olasılığında ve mortalitede azalma sağlamasıdır (75,76). Bu nedenle her yıl standart dozda (15 mg) aşı yapılması ihmal edilmemelidir.

Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Hepatit B Aşısı

Kronik böbrek yetmezliği ve SDBH'lı olanlarda HBV infeksiyon riski artmıştır. Türkiye'de genel popülasyonda kronik HBV prevalansı < %5 iken hemodiyaliz hastalarında bu oran %10'un üzerindedir (77,78). Bu hastalarda, kan ve kan ürünlerine artmış temas riski ile birlikte doğal ve edinilmiş immünitede yetersizlik, akut HBV infeksiyonu ve fulminan karaciğer hastalık riskini artırmakta ve normalde %5-10 olan kronikleşme %80 oranında gerçekleşmektedir (79). Bu risklerden dolayı tüm duyarlı KBY ve SDBH'lı olan hastalara Hepatit B aşısı önerilmektedir (80).

Aşının son dönem böbrek yetmezliği gelişmeden ve hastalar diyalize bağımlı hale gelmeden önce yapılması önerilmektedir. Buna karşın üremisi olan hastalar, aşı antikor titresini ve seropozitivite oranlarını artırmak için aşı öncesi diyalize alınmalıdır (50). Çocuk yaş grubunda aşı yanıtı daha yüksektir.

Hemodiyaliz hastalarında standart aşı dozu ile koruyucu antikor seviyelerini sağlamak immünokompetan hastalara göre daha düşüktür ve koruyucu antikor %67-86 (median %64) oranlarında sağlanır. Buna karşın diyaliz öncesi aşıya başlanan hafif-orta derecede böbrek yetmezliği olanlarda seropozitivite oranları daha yüksektir. Bu nedenle hemodiyaliz hastalarında yüksek doz HBV aşısı veya doz sayısının artırılması önerilmektedir. Hemodiyaliz ve

diğer immünsüpresif hastalar için geliştirilmiş yüksek doz aşısı (Recombivax HB, 40 Mg/mL) 3 doz (0, 1 ve 6. ay) olarak uygulanır (50). Standart doz HBV aşıları (Ör: Engerix-B 20 mg) çift doz olarak 4 dozluk pozolojide (0, 1, 2 ve 6. ay) uygulanır (80). Aşısı hemodiyaliz öncesi standart dozda başlanmış ancak aşısı şeması tamamlanmadan hasta diyaliz bağımlı hale gelmiş ise kalan dozlar çift doz olarak uygulanır (80).

Hemodiyaliz hastalarında aşısı şeması tamamlandıktan 1-2 ay sonra koruyuculuk düzeyi (>10 mIU/mL) test edilmelidir. Koruculuk düzeyi <10 mIU/mL olanlara ikinci bir hepatit B aşısı şeması uygulanmalıdır (50). İkinci aşısı şemasından sonra da koruyucu antikor oluşturamayan HBsAg negatif hastalar, HBV açısından duyarlı olarak değerlendirilip HBV enfeksiyonundan korunmak için gerekli önlemlerin alınması ve olası temas sonrası HBIG uygulanması konusunda takip edilmelidirler (50). Aşısı sonrası seropozitivite gelişen hemodiyaliz hastalarında ise yıllık antikor titresi takip edilmeli, anti-HBs titresi <10 mIU/mL olanlara booster doz yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. http://www.who.int/chp/about/integrated_cd/en/
2. Satman I, Tutuncu Y, Gedik S. et al. 2011. Diabetes epidemic in Turkey: Results of the second population based survey of diabetes and risk characteristics in Turkey (TURDEP-II). Poster: A-11-2498. 47th EASD Annual Meeting, 12-16 Sept 2011, Lisbon, Portugal. Diabetologia. 2011;54 (Suppl.1): P2498.
3. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, et al. A population based survey of chronic renal disease in Turkey - The CREDIT study. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26:1862-71.
4. Delamaire M, Maugeudre D, Moreno M, Le Goff MC, Allanic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. Diabet Med. 1997;14(1):29.
5. Llorente L, De La Fuente H, Richaud-Patin Y, et al. Innate immune response mechanisms in non-insulin dependent diabetes mellitus patients assessed by flow cytometry. Immunol Lett. 2000;74(3):239-44.
6. Jackson LA. Evaluating diabetes mellitus as a risk factor for community-acquired infections. Clin Infect Dis. 2005; 41(3): 289-90.
7. Smith SA, Poland GA. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. Diabetes Care. 2000;23(1):95-108.
8. Abu-Ashour W, Twells L, Valcour J, et al. The association between diabetes mellitus and incident infections: a systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ Open Diabetes Res Care. 2017;5(1):e000336.
9. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018.
10. Henriques-Normark B, Tuomanen EI. The pneumococcus: epidemiology, microbiology, and pathogenesis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3(7). pii: a010215.
11. Akbar DH. Bacterial pneumonia: Comparison between diabetics and non-diabetics. Acta Diabetol 2001;38(2):77-82.

12. Martins M, Boavida JM, Raposa JF, et al. Diabetes hinders community-acquired pneumonia outcomes in hospitalized patients. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016;20;4(1):e000181.
13. Seshasai SRK, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364(9):829-842.
14. Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of pneumonia and pneumococcal disease in people hospitalized with diabetes mellitus: English record-linkage studies. *Diabet Med*. 2013;30 (12):1412-9.
15. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, Lervang HH, Schönheyder HC, Sørensen HT. Diabetes, glycaemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1541-5.
16. vanHoek AJ, Andrews N, Waight PA, et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect*. 2012;65 (1):17-24.
17. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1 (1):ofu024.
18. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*. 2015;70(10):984-9.
19. Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older by Medical Conditions and Other Indications, United States, 2018. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult-conditions.html>
20. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, et al. 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 (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(37):822-5.
21. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: Updated recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(46): 1069-1075.
22. Smith SA, Poland GA; American Diabetes Association. Influenza and Pneumococcal immunization in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:S111-3.
23. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(12):1114-25.
24. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD000422.
25. Kraicer-Melamed H, O'Donnell S, Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2016;34(13):1540-1550.
26. Tin TinHtar M, Stuurman AL, Ferreira G, et al. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177985.
27. Huss S, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009; 180(1): 48-58.
28. Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(3):313.
29. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Hospital I, et al. Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study. *Clin Infect Dis*. 2006;43(7):860-8.

30. Vila-Corcoles A, Salsench E, Rodriguez-Blanco T, et al. Clinical effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia in middle-aged and older adults: a matched case-control study. *Vaccine*. 2009;27(10):1504-10.
31. McLaughlin JM, Jiang Q, Isturiz RE, et al. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia in Older US Adults: A Test-Negative Design. *Clin Infect Dis*. 2018;67(10):1498.
32. Huijts SM, van Werkhoven CH, Bolkenbaas M, Grobbee DE, Bonten MJM. Post-hoc analysis of a randomized controlled trial: Diabetes mellitus modifies the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in elderly. *Vaccine*. 2017; 35(34): 4444-9.
33. Kuo CS, Lu CH, Chang YK, et al. Effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on diabetic elderly. *Medicine*. 2016;95:2.
34. Şenol E, Azap A, Erbay A, et al. Erişkinbağışıklamasının hedefedeki kişilerden birileri tarafından pneumokokuşası: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği erişkinbağışıklaması çalışmagrubuuzlaşıraporu. *Klinik Dergisi*. 2018; 31 (Özel Sayı) 1: 2-18.
35. TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Risk Grubu Aşılama ları genelgesi, 2016. <https://dosyaism.saglik.gov.tr/Eklenti/63942,0risk--grubu-asilamalariustuzipdf.pdf?0>. Erişim 01.02.201.
36. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:944-7
37. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet*. 2003;362(9397):1733-45.
38. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1491-3.
39. Van Kerkhove MD, Cooper MJ, Cost AA, Sanchez JL, Riley S. Risk factors for severe outcomes among members of the United States military hospitalized with pneumonia and influenza, 2000-2012. *Vaccine*. 2015;33(49):6970-6.
40. Breitling LP. Evidence of non-linearity in the association of glycemic control with influenza/pneumonia mortality: a study of 19 000 adults from the US general population. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(1):111-20.
41. MacIntyre CR, Mahimbo A, Moa AM, Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction. *Heart*. 2016;102(24):1953-6.
42. Jimenez-Garcia R, Lopez-de-Andres A, Hernandez-Barrera V, et al. Influenza vaccination in people with type 2 diabetes, coverage, predictors of uptake, and perceptions. Result of the MA-DIABETES cohort a 7 years follow up study. *Vaccine*. 2017;35(1):101-8.
43. Renschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2015;13:53.
44. Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL, Raymond NT. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect*. 1997;119(3):335-41.
45. Looijmans-Van den Akker I, Verheij TJ, Buskens E, Nichol KL, Rutten GE, Hak E. Clinical effectiveness of first and repeat influenza vaccination in adult and elderly diabetic patients. *Diabetes Care*. 2006;29 (8):1771-6.
46. Lau D, Eurich DT, Majumdar SR, Katz A, Johnson JA. Effectiveness of influenza vaccination in working-age adults with diabetes: a population-based cohort study. *Thorax*. 2013;68(7):658-63.
47. Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, Rahman B, Newall AT, Macintyre CR. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart*. 2015;101(21):1738-47.
48. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(50):1709-1711.

49. Schillie S, Smith E, Reilly M, Murphy T. Odds of acute hepatitis B among persons with diabetes at eight emerging infections program sites. Advisory Committee on Immunization Practices. 25 October 2011.
50. Mast EE, Weinbaum CM, Hiere AE et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) partII: immunization of adults. MMWR. 2006;55(RR-16).
51. Kim DK, Hunter P, on behalf of the Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2019*. Ann Intern Med. 2019;170:182–192.
52. Kawai K, Yawn BP. Risk factors for herpes zoster: A systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2017;92 (12):1806–1821.
53. Gonzalez Chiappe S, Sarazin M, Turbelin C, et al. Herpes zoster: Burden of disease in France. Vaccine. 2010;28(50):7933–7938.
54. Suaya JA, Chen SY, Li Q, Burstin SJ, Levin MJ. Incidence of herpes zoster and persistent post-zoster pain in adults with or without diabetes in the United States. Open Forum Infect Dis. 2014;1(2):ofu049.
55. Torcel-Pagnon L, Bricout H, Bertrand I, et al. Impact of underlying conditions on zoster-related pain and on quality of life following zoster. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2017;72(8):1091–1097.
56. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and post herpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med. 2005;352 (22):2271–2284.
57. Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of herpes zoster vaccines. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(3):103–108.
58. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med. 2015;372(22):2087–2096.
59. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. N Engl J Med. 2016;375(11):1019–1032.
60. Lim WH, Kireta S, Leedham E, Russ GR, Coates PT. Uremia impairs monocyte and monocyte-derived dendritic cell function in hemodialysis patients. Kidney Int. 2007;72(9):1138–48.
61. Yoon JW, Gollapudi S, Pahl MV, Vaziri ND. Naive and central memory T-cell lymphopenia in end-stage renal disease. Kidney Int. 2006; 70(2):371–6.
62. Neovius M, Jacobson SH, Eriksson JK, Elinder CG, Hylander B. Mortality in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study. BMJ Open. 2014; 4(2): e004251.
63. Hoyo I, Linares L, Cervera C, et al. Epidemiology of pneumonia in kidney transplantation. TransplantProc. 2010; 42(8):2938–40.
64. Naqvi SB, Collins AJ. Infectious complications in chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2006;13(3):199–204.
65. Guo H, Liu J, Collins AJ, Foley RN. Pneumonia in incident dialysis patients—the United States Renal Data System. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(2):680–6.
66. Gilbertson DT, Guo H, Arneson TJ, Collins AJ. The association of pneumococcal vaccination with hospitalization and mortality in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(9):2934–9.
67. Viasus D, Garcia-Vidal C, Manresa F, Dorca J, Gudiol F, Carratala J. Risk stratification and prognosis of acute cardiac events in hospitalized adults with community-acquired pneumonia. J Infect. 2013;66(1):27–33.

68. Fuchshuber A, Kühnemund O, Keuth B, Lütticken R, Michalk D, Querfeld U. Pneumococcal vaccine in children and young adults with chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(3):468-73.
69. Liakou CD, Askiti V, Mitsioni A, et al. Safety, immunogenicity and kinetics of immune response to 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Vaccine*. 2011;29(40):6834-7.
70. Vieira S, Baldacci ER, Carneiro-Sampaio M, DoriaFilho U, Koch VH. Evaluation of antibody response to the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2009;24(1):83-9
71. Group KDIGO KCW. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of Chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3: 1-150
72. Morens DM, Taubenberger JK, Harvey HA, Memoli MJ. The 1918 influenza pandemic: lessons for 2009 and the future. *Crit Care Med*. 2010;38(4 Suppl):e10-20.
73. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59 (RR-8): 1-62.
74. Kim DK, Riley LE, Hunter P. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018; 67(5):158-160.
75. Wang IK, Lin CL, Lin PC, Liang CC, et al. Effectiveness of influenza vaccination in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis: a population-based study. *PLoS One*. 2013;8(3):e58317.
76. Bond TC, Spaulding AC, Krisher J, McClellan W. Mortality of dialysis patients according to influenza and pneumococcal vaccination status. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60 (6): 959-65.
77. Toy M, Onder FO, Wörman T, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2011; 11: 337.
78. Yakaryilmaz F, Gurbuz OA, Guliter S, et al. Prevalence of occult hepatitis B and hepatitis C virus infections in Turkish hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2006;28(8):729-35.
79. Fabrizi F, Messa P, Martin P. Hepatitis B virus infection and the dialysis patient. *Semin Dial*. 2008;21(5):440-6.
80. Recommendations for Preventing Transmission of Infections Among Chronic Hemodialysis Patients. *MMWR Recomm Rep*. 2001;50(RR-5):1-43.

Onkoloji Hastalarında Aşı Önerileri

Uzm. Dr. İrem Akdemir Kalkan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Onkolojik hastalıkları olan bireyler toplumun geri kalanı ile kıyaslandıklarında hem hastalıkları hem de buna bağlı olarak aldıkları immünoşüpresif tedaviler nedeniyle enfeksiyonlara karşı daha duyarlıdır. Bu bireyleri aşı ile önlenebilir hastalıklardan koruyabilmek hem hastalar için hayati önemdedir, hem de bulaşıcı hastalıkların toplumdaki yayılımını azaltacağı için gereklidir.

Diğer taraftan, onkolojik tedaviler her geçen gün çarpıcı bir şekilde gelişmekte, yeni ilaçlar ve de değişen tedavi protokolleri uzayan hayat sürelerini beraberlerinde getirmektedir. Tüm bunlar sonucunda bu alan ile ilgilenen hekimler, enfeksiyonlar ve bunları önleyebilme bilinciyle hareket etmektedirler (1).

Bu özel hasta grubunda bağışıklamanın başarısını belirleyecek olan temel nokta, aşının yapılma zamanıdır. Aşıların planlaması yapılırken göz önünde bulundurulması gereken en önemli nokta budur. Aşıların içeriklerine göre aşı zamanlamaları genel olarak şu şekildedir:

İnaktif aşılar: Kemoterapi veya diğer immünoşüpresif tedavilerden 2 hafta önceki zaman aşı uygulanması, bu aşı grubu için bağışıklık yanıtının en yüksek düzeyde olacağı zaman olarak kabul edilir. Kemoterapi veya ışın tedavisi alırken aşı uygulamalarından kaçınılır. Ama bu dönemde inaktif aşı uygulanmış olmasının hastaya bir zararı yoktur. Kaçınmanın nedeni yeterli bağışık yanıt oluşmayacağı çekincesidir. Az sayıda çalışmanın sonuçlarına göre

bu dönemde uygulanan bazı aşıların serokonversiyon, yani yeterli bağışıklama, oluşturamayacağı görüşü ortaya çıkmaktadır (3).

Zayıflatılmış canlı aşılar: Bu aşı grubu immünosüpresif tedavinin en az 4 hafta öncesinde yapılmış olmalıdır. Tedavilerden sonraki aşı uygulamaları açısından değerlendirildiğinde Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ve Infectious Diseases Society of America (IDSA) canlı aşıların en az 3 ay ertelenmesini önermektedirler. Anti-B hücre antikor tedavileri alan hastalarda ise aşılama en az 6 ay ertelenmelidir. Bazı kemoterapötik maddelerin immünosüpresif etkileri 3 aydan uzun sürebileceği için tedavi sonrası canlı aşı uygulamalarında daha da dikkatli olmak gerekecek. Kullanılacak olan kemoterapötik ilacın hastada oluşturacağı immünosüpresif etkilerinin ne kadar süre devam edeceğinin bilinmesi, canlı aşının uygulama zamanı konusunda göz önünde tutulması gereken en önemli noktadır. Bu nedenle bu uygulamaların her vaka için ayrı değerlendirilmesi en uygun yaklaşım olacaktır.

Genel olarak aşıların etkinliği aşılama öncesi ve sonrası antikor titreleri ile ölçülmelidir ve bu ölçümlerin aynı laboratuvar tarafından yapılması önerilir. Bu etkinlik çalışmalarını gerçekleştirebilecek kit ve laboratuvar uygunluğu özellikle de bazı aşı türleri için son derece kısıtlıdır. Onkoloji hastalarında bu zamana değin yapılan çalışmalar farklı tanımlamaların kullanıldığı, yeterince çok hasta sayısı olmayan, farklı kanser türlerinin ele alındığı ve yeterince güçlü olamayan çalışmalara aittir (1,2). Aşı yanıtı ve ideal aşı zamanı konuları onkoloji hastalarında tizlikle çalışılması gereken konular olmakla birlikte klinik uygulamalarda mutlaka kılavuz önerileri dikkate alınmalıdır.

Aşı Grupları ve Temel Yaklaşımlar

1. İnaktive Aşıları

- Grip aşısı
- Pnömonokok aşısı
- Tetanos, difteri ve boğmaca aşıları
- Hepatit B aşısı
- Meningokok aşısı
- Human papilloma virus (HPV) aşısı
- Hepatit A aşısı

Grip Aşısı

Grip sonrası en yüksek morbidite ve mortalite nedeni olan klinik durumlar bakteriyel pnömoniler ve buna bağlı gelişebilen solunum yetmezliğidir. Onkolojik hastaların bu durumdan etkilenme oranı daha yüksektir ve alta yatan kanser türüne bağlı olarak grip mortalitesi %33'e kadar çıkabilmektedir. Bu nedenle grip aşısı tüm onkoloji hastalarına (yoğun kemoterapi kategorisine girenler hariç, örneğin lösemi başlangıç ve birleştirme tedavisi ve anti B hücre

antikoru tedavisi alanlar gibi) önerilmelidir. Kanser hastaları ile yakın temasta olan kişiler ve aile bireyleri de mutlaka gribe karşı aşılanmalıdır.

Dünyada kullanılmakta olan iki çeşit grip aşısı vardır. Bunlardan biri, bu bölümde bahsedilecek ve kanserli hastalara önerilmekte olan inaktif aşıdır ve intramüsküler uygulanır. Diğer bir aşı ise intranazal olarak uygulanan zayıflatılmış canlı aşıdır. Her ne kadar sınırlı sayıda çalışma verisi güvenlik açısından sorun belirtmemiş olsa ve aynı zamanda immünojenik olarak belirtirse de genel olarak canlı grip aşısı kanserli bireylere önerilmez. İnaktif aşı ise hem immünojenik hem de güvenlik açısından sorunsuzdur.

Grip hastalığının mevsimsel özelliğinden dolayı aşılama zamanı önemlidir, bunu kemoterapiye göre ideal olarak ayarlamak her zaman mümkün olmayabilir. Genel olarak tüm inaktif aşılar gibi grip aşısı da kemoterapiden 2 hafta öncesinde veya sonrasında planlanmalıdır. Aşı kemoterapi döngülerinin arasındaki bir sürece denk getirilmelidir. Lökositlerin en düşük olduğu süreçte mümkün olduğunca aşı yapılmamalıdır. Onkoloji hastalarında grip aşısı yanıtı ile ilgili yapılmış çalışmalarda elde edilen farklı sonuçlar; farklı kanser türlerinde farklı aşı yanıtları olabileceğini düşündürmektedir.

Kanserli hasta grubunda grip aşısının koruyuculuğunu artırmaya yönelik çalışmalar da vardır. Bunlardan biri yüksek doz aşılama yapma bir diğeri ise aşıyı iki doz yapma şeklindedir. Her iki yöntemle de artmış aşı koruyuculuğu yönünde çalışmalar olsa da henüz bu konudaki veriler çalışma aşamasında olup standart bir uygulama yoktur (7). Hem influenza viruslarının mevsimsel ve bölgesel çeşitlilikleri hem de onkolojik hastalıkların pek çok alt grubu olması aşı etkinliğinin net olarak ortaya konmasını engeller. Bununla birlikte yapılan çok sayıda çalışmanın güçlü verileri grip aşısı uygulanan kanser hastalarının daha az solunum yolu hastalığı geçirdiğini ve buna bağlı olarak mortalite ve morbiditelerinin de anlamlı oranda düşük olduğunu göstermektedir. Bu nedenle hekimler onkoloji hastalarının grip aşılarını yapttırmaları konusunda çok duyarlı olmalıdırlar (1,4,5).

Pnömonok Aşısı

Streptococcus pneumoniae, kanser hastalarında invazif pnömokokal infeksiyon riskinin de yüksek seyrettiği ağır klinik tablolara neden olabilir. Kanserli hastalarda pnömokok infeksiyonlarının görülme sıklığı çok yüksek olmadığı için aşının invazif pnömokokal hastalık riskini azaltıcı etkisini kanıtlamak çok zordur. Fakat aşının sağlıklı erişkinlerde ve diğer bazı özel hastalık gruplarına sahip bireylerde invazif hastalık yükünü azaltıcı etkisi kanıtlanmış olduğundan onkoloji hastalarına mutlaka önerilmelidir.

Kullanılmakta olan iki tip aşıdan biri 7 valanlı ve 13 valanlı konjuge (PCV13) diğeri ise 23 valanlı polisakkarit aşıdır (PPSV23). Son zamanlarda yapılan tüm çalışmalar ideal bağışıklık yanıtı elde edebilmek adına aşıların belirli şemalar ile birlikte uygulanmasını önermektedir (6). Bu konuda genel kanı konjuge aşının daha sonra yapılacak polisakkarit aşı için bağışıklık yanıt oluşmasını artırıcı bir etki gösterdiği şeklindedir. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ve CDC önerisi 18 yaş üzerinde daha önce hiç

aşılınmamış ve herhangi bir şekilde bağışıklığı baskılanmış bireylerdeki aşı önerisini önce PCV13 ve bundan 8 hafta sonra PPSV23 uygulanmasını içerecek şekilde belirtmiştir. Sekiz hafta sonra aşı uygulamasının gerçekleştirilemediği durumlarda polisakkarit aşımın 1 yıla kadar uygulanabileceği akılda tutulmalıdır (6).

Daha önce yapılan rastgele aşılama, hastalık yükünün tam ölçülememesi, invazif hastalık yükünü saptama zorluğu ve benzeri nedenler özellikle kanser hastalarında aşı yanıtını değerlendirmeyi zorlaştırır da bu zamana kadar yapılan çalışmaların çoğu aşımın invazif hastalık yükünü azalttığını göstermiştir. Bu nedenle, kanser hastalarına da aşımın önerilmesi önemlidir (1.2.3). Özellikle rastgele aşılama klinik hasta takibinde komplike durumlara neden olabilir ve bu durumlarda hastanın ideal şemasının belirlenmesi için infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlarından destek alınabilir.

Tetanos, Difteri Ve Boğmaca Aşıları

Bordetella pertussis, öksürüğün ön planda olduğu oldukça bulaşıcı olan bir üst solunum yolu enfeksiyonu etkenidir. Komplikasyonlar seyrek olarak bilinse de pnömoni ve ensefalopatiyi kapsamakta olup oldukça ciddi ve mortalitesi de yüksek tablolardır. Bağışıklığı baskılanmış kişiler bu komplikasyonlar açısından çok duyarlı olurlar. Son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri ve Fransa'da yoğun olarak bilinen vaka sayısında bir artış da söz konusudur. Genel olarak onkoloji hastalarının her üç hastalık için de bağışıklıklarının kemoterapi sonrasında serolojik olarak azaldığı bilinmektedir. Hem bu bilgi hem de boğmaca vakalarındaki artış göz önüne alındığında kemoterapi süreci tamamlanan hastalar için takviye bir tetanos, difteri, boğmaca aşısı yapılması önerilmelidir (1).

Hepatit B Aşısı

Kanser hastaları daha önceden inaktif hepatit B taşıyıcılarıysa verilen kemoterapi sonucu, özellikle de sitotoksik kemoterapötikler ile tedavi alan hastalarda, Hepatit B virusu (HBV) tekrar aktive olabilir. Bunun sonucu olarak da değişebilen derecelerde karaciğer hasarı nedeni olabilmektedir. Bu reaktivasyon oranının çeşitli çalışmalarda %47'ye kadar çıkabileceği gösterilmiştir (8). Hastaların uzun süreli takiplerinde Hepatit B 'ye bağlı olarak mortalite oranı da %5'tir.

Özellikle ritüksimab gibi B hücre antikoları olan rejimler daha önceden inaktif hastalık veya kronik HBV enfeksiyonu olan bireylerde reaktivasyona neden olabilir. Bu nedenle verilecek olan tedavi rejimlerinden önce bireylerin hepatit açısından durumlarının belirlenmesi en önemli noktadır ve duyarlı olan bireylere de aşı önerilmelidir. Diğer taraftan, kronik hepatit B enfeksiyonu bulunmayan ve aşı olan bireylerin de görülen nakil sürecindeki tedaviler başta olmak üzere immünosüpresif tedaviler bağışık oranlarını düşürebilmektedir. Bu nedenle bağışıklığın takibi de önemlidir (4,5).

Meningokok Aşısı

Kanser hastaları, HIV hastaları, kompleman eksikliği ile izlenen hastalar

ve anatomik ya da fonksiyonel olarak asplenisi olan tüm bireylere meninokok aşısı önerilmektedir. Diğer canlı olmayan aşuların yapılma zamanı ile ilgili kurallar meninokok aşısı içinde geçerlidir. Bir başka anlatımla aşı ya tedavi öncesi ya da bağışıklık sistemi nispeten de olsa düzeldiğinde yapılmalıdır (4,5).

HPV Aşısı

HPV genital siğiller, anogenital kanserler ve orofarinks kanserlerinin gelişmesi ile ilişkilendirir. ACIP ve CDC'nin bu aşı hakkındaki önerisi 12 yaş döneminde tüm çocuklara rutin olarak aşının yapılması şeklindedir. Bununla amaçlanan cinsel aktif çağdan önce tüm bireylerin aşılanmış olmasıdır. Eğer hedef dönemde bireyler aşılanmamışsalar da 26 yaşına kadar aşılanmanın yapılması tavsiye edilir. İmmünoşüpresyonun varlığı aşının yapılması için bir engel değildir. Aşı, var olan öneriler doğrultusunda yapılmalıdır. Gelişen bağışıklık yanıt hastanın gördüğü tedavi nedeniyle normal popülasyona göre daha düşük seviyede olabilir (4,5).

Türkiye'de HPV aşısı henüz çocukluk çağı rutin aşılanma şemasında değildir. Bu nedenle onkoloji hastaları için gerekliliği hasta bazında değerlendirilerek karar verilmelidir.

Hepatit A Aşısı

Türkiye için Hepatit A aşısı önerileri genel önerilerden farklılık gösterebilir. Çünkü Hepatit A enfeksiyonunun toplumumuzda serokonversiyon oranı %95'tir. Ama hem hastalığın erişkin dönemde ağır seyretmesi, hem de ülkeyimizin iyileşen sanitasyon koşulları ile duyarlı bireylerin artık daha sık görülmesi nedeniyle kanser hastalarında Hepatit A serolojisine bakılmalıdır ve eğer bireyler duyarlı ise aşı mutlaka önerilmelidir. Ayrıca aşı 2012 yılından bu yana ülkemizde çocukluk çağı rutin aşı takviminde de yer almaktadır. Aşı arada 6 ay olacak şekilde iki doz halinde uygulanır.

Ülkemiz koşullarında aşı onkoloji hastaları için geri ödeme kapsamındadır. Eczaneden aşı temin edilemediği durumlarda bireylerin risk durumları belirtilerek birinci basamak sağlık merkezlerinde aşı ücretsiz olarak sağlanabilmektedir.

Bağışıklık sistemi yetersiz kişilerde sistematik olarak bağışıklık yanıtını değerlendiren bir çalışma yoktur ve aşı yanıtının zaman içinde azalabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle özel durumlar ile karşılaşırsa hastanın bağışıklık durumunun tekrar değerlendirilmesi önerilir (4,5).

2. Canlı Atenüe Aşılar

İnaktif aşuların aksine bu aşı grubu onkolojik hastalara yapıldıktan sonra virus replikasyon riski taşırlar. Bu nedenle bağışıklığı baskılanmış bireylerde enfeksiyon gelişimini tetikleyebilirler. Hekimler bu aşularla ilgili önerilerini güçlü bir fayda/risk analizinden sonra yapmalıdırlar. Olası riskler hastalara açıklanmalıdır. Genel kural olarak canlı aşular kemote-

rapi başlamadan en az 4 hafta önce veya kemoterapi tamamlandıktan 3 ay sonra yapılmalıdır. Bazı kemoterapötik maddelerin immünoşüpresyon yapıcı etkilerinin 3 aydan uzun sürebilmeleri nedeni ile gerekli durumlarda aşilar 3 aydan da sonraki zamana bırakılabilir. Bu olgular vaka bazı değeriendirilmelidir.

Varisella ve Zoster Aşiları

Varisella zoster virus (VZV) yaygın olarak çocuklarda suçüçüğüne neden olur, ancak yetişkinlerde de görülebilir. Özellikle bağışıklığı yetersiz kişilerde çok ciddi seyredebilir ve mortalite nedeni olabilir. En yaygın prezentasyon zona olarak adlandırılır ve nadir komplikasyonlar meningoensefalit, herpes zoster oftalmikus ve Ramsay-Hunt Sendromunu olarak sayılabilir.

Aşılama kaynaklı varisella zoster riski düşük olsa da kanser hastalarında aşı ile ilişkili varisella infeksiyonu olabilir ve infeksiyon hafif-orta düzeyde seyredebilir. Literatürde çeşitli tedavilerden sonra gelişen iki adet aşı sonrası varisella nedeniyle ölüm olgusu bulunması nedeniyle genel öneri bu hasta grubunda aşı önerilecekse ihtiyacın ne kadar olduğu dikkatli değeriendirilmelidir (3).

Canlı zayıflatılmış aşı (zoster canlı aşı (ZVL)) genel olarak 60 yaş üstü immün sistemi sağlam bireylere tek doz olarak önerilen bir aşıdır. İmmünoşüprese bireylerde aşının olası riskleri ve aşı yanıtı konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır Rokombinanat zoster aşısı (RZV), 50 yaş üzeri yetişkinlerde onay almıştır. Kanser hastalarının da dahil olduğu orta ve ileri derecede immünoşüpresif hastalarda kullanımı konusunda ACIP'in bir önerisi bulunmamaktadır (3,4,5).

Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (KKK) Aşısı

Kızamık, özellikle pnömoni ve ensefalit komplikasyonları nedeni ile onkoloji hastalarında önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olabilir. Yapılan çeşitli çalışmalar, hastaların kemoterapi gördükten sonraki serolojileri değeriendirmiş ve her üç hastalık için antikor seropozitivitesinin düşebildiği göstermişleridir. Bu nedenle tedavi tamamlandıktan sonra hastalıklara karşı bağışıklığın yeniden değeriendirilmesi önerilir.

Bu aşı genel olarak canlı bir aşı olması nedeniyle immünoşüprese bireylere uygulanmamalıdır. Ama son dönemde özellikle kızamık için ülkemizde ve diğer bazı ülkelerde yeni vakaların görülmesi nedeniyle, salgın ihtimali de olan bir hastalık olduğu için aşı gereksinimi olup olmadığı dikkatli bir şekilde değeriendirilmelidir (4,5).

Özel Durumlar

Splenektomi Yapılan Hastalara Özel Durumlar

Anatomik veya fonksiyonel aspleni, onkoloji hastalarında sık rastlanan bir durumdur. Kapsüllü mikroorganizmaların neden olduğu hastalıklara bağlı olarak gelişebilecek bakteriyemi ve sepsis tabloları splenektomi geçirmiş hastalarda önemli bir risktir.

Elektif olarak yapılacak olan splenektomiden önce en az 2 hafta öncesinde aşı yapmak gerekir. Lenfoma hastalarında yapılan çalışmalar splenektomi sonrası yapılan aşılarda antikor yanıtının azaldığı ortaya konduğu için bu grupta takviye doz yanıtının ihtiyacını belirlemek amacıyla mümkün olduğunca antikor tayini yapılmalıdır. Dikkat gerektiren diğer bir nokta ise aşının niteliği ile ilgilidir. Bu hasta grubunda polisakkarit aşı grubuna verilecek antikor yanıtı düşük olacaktır. Bu nedenle aşı başarısız olabileceğinden, konjuge aşıları tercih etmek gerekecektir. Bu hasta grubu için tavsiye edilen aşılar pnömokok, meningokok ve *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) aşılarıdır.

Splenektomi olan hastalar ilk bağışıklamadan 5 yıl sonra bir doz pnömokok polisakkarit aşısı ile yeniden aşılanmalıdırlar. Meningokok aşısı için hastaların dört valanlı konjüge aşısı yaptırılmaları gerekmektedir. 1-25 yaş arası asplenik hastalar için FDA onaylı iki serogrup B meningokok aşısının kullanımı da değerlendirilmelidir. Aspleni hastalarında ve elektif olarak splenektomi yapılacak hastalara bir doz Hib aşısı veya içeriğinde Hib olan herhangi bir aşı yapılmalıdır. Hib konjuge aşısının hem çocuk hem de yetişkinler için immünojen olduğu kanıtlanmıştır (4,5). Hib'e karşı daha sonraki bir süreçte yeniden aşılama ile ilgili veri bulunmamaktadır.(4,5) Yine düzensiz aşılamalar ile şemalar karışıklığa neden olabildiğinde ya da daha önce yapılan aşılar hatırlanmadığında enfeksiyon hastalıkları uzmanlarından destek alınabilir.

Seyahat Aşılamalarında Genel Yaklaşımlar

Seyahat öncesi dönemde planlanması gereken aşı ve bazı profilaksiler özel bir danışmanlık gerektirir. Hem popülasyonun genelinde hem onkoloji hastalarının özel bağışıklık durumları nedeni ile bu konuda gerekli danışmanlığı almaları için bilgilendirilmesi sağlanmalıdır.

Sıklıkla gerekebilecek aşılardan Hepatit A aşısı inaktif bir aşı olup güvenle yapılabilir. Polio aşısının canlı (oral polio aşısı) formu immünoşüpre bireylere uygulanmaması gereken bir aşıdır. Polio için bağışıklama gerekli ise inaktif aşı ile sağlanabilir. Yine tifo aşısının oral formları polio aşısında olduğu gibi kontrendikedir, immünoşüpre bireylere uygulanmamalıdır. Aktif olarak kemoterapi alan bireylerin sarı humma görülen bölgelere seyahatleri uygun olmayabilir. Yine herhangi bir bölgede salgın durumu olduğu zaman o bölgelere seyahatten kaçınmaları önerilmelidir. Bu durumlar kişiye, hastalığına, seyahat edilecek bölgeye yönelik özellikle bilgi verilmesi gerektiğinden hastalar bu konu hakkında bilgilendirilmelidir (4,5).

Ev Halkı ile İlgili Uygulamalar

Onkoloji hastaları ile yaşayan ev halkı hem hastalara hem de kendilerine uygulanacak aşılar hakkında bilgi sahibi olmalıdırlar. Ev halkına uygulanabilecek aşılar içinde inaktif aşıların tümü güvenle uygulanabilir. Hane halkının inaktif grip aşısı ile aşılanmaları da bu hasta yakınlarına mutlaka önerilmelidir. Kanseri hastalarının ev halkı KKK aşısını güvenle alabilirler. Varisella aşısı ev halkına uygulanabilir ama aşıya bağlı gelişebilecek olası bir döküntü varlığında, bu döküntüler kabuklanana, iyileşene değin du-

yarlı bireylerin tümü için temastan kaçınmak gereklidir. Rotavirus ve oral polio aşıları kanserli hastalarının ev halkına uygulanmamalıdır. Ev halkı içinde rota virusuna karşı bağışıklaması gereken bebek olması durumunda 4-6 hafta kadar kirli bezlere temasın engellenmesi gibi bir yaklaşıma başvurmak gerekir. Tifo ve kolera aşılarının bu grup hastaların yakınlarına güvenle uygulanabileceğine dair bir veri olmadığı için aşı önerisi henüz bulunmamaktadır (4,5).

Aşı Uygulamalarında Yan Etki Yönetimi ve Aşı Karşıtlığı ile Mücadele

Ruhsatlandırma aşamasını tamamlayana değin aşilar pek çok çalışma ile endikasyon onaylarını alırlar ve diğer taraftan olası olumsuz durumlar açısından da incelenirler. Aşilar ile ilgili pek çok olumsuz kanı olabildi de aslında hemen tüm aşilar için en çok görülen yan etki 'lokal reaksiyonlar' adını verdiğimiz aşı uygulama bölgesinde şişlik ve ağrı ile karakterize durumlardır. Bazı aşilar yine çok yüksek olmayan oranlarda ateş yapabilirler. Bu durumlar hastalara mutlaka açıklanmalıdır. Onkoloji hastaları zaten kronik ve hayati tehdit eden hastalıklar ile mücadele eden kişilerdir ve bu nedenle hassas olmaları beklenir. Özellikle ateş gibi reaksiyonlar hasta ve yakınlarında kaygı sebebi olabilir. Bu durumların hastalara açıklanması hem kaygı seviyesini azaltmaya yardımcı olur hem de aşilara olan güveni sağlamlaştırır.

Aşı uygulamalarında genel kural olarak inaktif olan aşiların aynı günde yapılmasında sakınca yoktur. Canlı aşı uygulaması ise olgu bazlı olarak değerlendirilerek kılavuz önerileri doğrultusunda hareket edilmelidir. Uygulamalar ile ilgili bir diğer nokta ise aşilarla beraberinde granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör uygulamasının aşı yanıtına katkı sağlamaması nedeniyle önerilmemesidir.

Ülkemizde ve tüm dünyada giderek artmaya başlayan aşı karşıtlığı ne yazık ki çok kaygı vericidir. Uzmanlık alanı ne olursa olsun tüm hekimlerin görevi, bilimsel bakış açısı ile bu konularda topluma doğru bilgiyi sağlamak konusunda öncüdür. Bağışıklama konusunda her hasta ile karşılaşmamızda bu konu öncelikli görevimiz olmalıdır.

Kaynaklar

1. Rubin, LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical Infectious Diseases*. 2014; 58(3), 309-18.
2. Ariza-Heredia EJ, Chemaly, RF. Practical review of immunizations in adult patients with cancer. *Human vaccines&immunotherapeutics*. 2015;11(11), 2606-2614.
3. Vaccination During Cancer Treatment. *Cancer.org* (2018). <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/infections/vaccination-during-cancer-treatment.html>. (Erişim tarihi 27.01.19).

4. World Health Organization. <http://www.who.int/topics/vaccines/en/> (Erişim tarihi: 27.01.2019)
5. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/index.html>. Erişim tarihi: 27.01.2019)
6. Şenol E, Azap A, Erbay A ve ark. Pneumococcal vaccine as one of the immunization coverage targets for adulthood vaccines: A consensus report of the Study Group for Adult Immunization of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Klinik Derg.* 2018; 31(Suppl. 1): 2-18.
7. Shehata MA, Karim NA. Influenza vaccination in cancer patients undergoing systemic therapy. *Clinical Medicine Insights: Oncology.* 2014;8, CMO-S13774.
8. Méndez-Navarro J, Corey KE, Zheng H, et al. Hepatitis B screening, prophylaxis and re-activation in the era of rituximab-based chemotherapy. *Liver Int.* 2011;31(3):330-9. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02332.x.

Splenektomili Hastalarda Aşılama

Doç. Dr. Süda Tekin

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Bağışıklığı baskılanmış konakta, sağlıklı kişilere göre infeksiyonlara duyarlılık artmakta ve infeksiyonlar daha şiddetli seyretmektedir. Bu özel konaklarda infeksiyona bağlı komplikasyonların görülme sıklığında ve mortalitesinde artış görülmektedir.

Dalak, konak immün sisteminin önemli organıdır. Dalak, bakterileri ve antijen-antikor komplekslerini filtre eder. Fagositozu destekleyen bir peptid için üretim sahasıdır. Ayrıca immüoglobülin (Ig) M üretimi, T hücrelerine antijen sunumu ve hafıza B hücrelerine farklılaşmanın gerçekleştirildiği bir organdır (1). Terim olarak “aspleni”, dalağın olmamasını (çoğunlukla cerrahi olarak alınması, nadiren konjenital) ifade etmektedir. Dalağın fonksiyonlarının bozukluğu ise “hiposplenizm” olarak tanımlanır. Bu duruma hematolojik ve immünolojik bozukluklar, sıtma, splenik ven trombozu ve amiloidoz, sarkoidoz, tümör gibi infiltratif hastalıklar neden olabilir (2).

Aspleni veya hipospleni durumu, başta kapsüllü bakteriler (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* tip b vb.) olmak üzere çeşitli mikroorganizmalarla infeksiyon gelişme riskini artırmaktadır. Dalak fonksiyonları bozulan veya splenektomi yapılan hastalarda 24 saat içinde sepsis gelişebilir. Bu hastalarda yaygın damar içi pıhtılaşması nedeniyle birkaç saat içinde klinik tablo kötüleşebilir ve mortalite hızları yüksektir. Bu durum “splenektomi sonrası ölümcül infeksiyon” olarak bilinir. Splenektomi sonrası ilk 2 yılda hayatı tehdit edici bir infeksiyon

gelişme riski %50'lere kadar ulaşmaktadır (3,4). Buna ek olarak, aspleni durumu orak hücreli anemi veya lenfoproliferatif hastalıklar (Hodgkin Hastalığı vb.) gibi bir hematolojik malignite sonucunda gelişmişse, ya da splenektomi 16 yaştan küçükken gerçekleştirilmişse infeksiyon gelişme riski çok daha yüksektir. Bu durumda gelişen infeksiyonlar daha ağır seyretmektedir (5).

Dolayısıyla asplenik/hiposplenik konakta, infeksiyon hastalıklarının gelişiminin engellenmesi için alınacak önlemler şöyle özetlenebilir (2,6);

1. Hastanın ve ailesinin eğitimi
2. Aşılama (bağışıklama)
3. Seçilmiş konaklarda profilaktik antibiyotik uygulanması
4. Ateşli durumlarda erken müdahale ve ampirik antibiyotik kullanımı
5. Hayvan ısırıklarında erken müdahale
6. Endemik bölgelere seyahatte sıtma profilaksisinin uygun yapılması

Aşılama

Mevcut öneriler içinde asplenik ve hiposplenik kişilerin aşılama, hangi aşılama nasıl uygulanacağı, hangi doz ve aralıklarla tekrarlanacağı Tablo 1'de özetlenmiştir. *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* tip b ve influenzaya karşı aşılama şiddetle önerilmelidir. Bunlara ek olarak canlı kızamık, kızamıkçık, kabakulak, su çiçeği (varisella) aşılı ile inaktif difteri, tetanos, boğmaca aşılı hastanın önceki aşılama hikayesinden bağımsız, serolojik durumuna göre değerlendirilerek uygulanmalıdır. Endikasyonu dahilinde yapılacak aşılama kadar aşılamanın zamanlaması da önemlidir. Bu konuda genel öneriler (2);

1. Elektif operasyondan (splenektomi) mümkünse 14 gün önce aşı yapılmalıdır.
2. Splenektomiden önce aşı yapılamamışsa operasyondan sonra hastanın genel durumu düzeler düzelmez (genel görüş acil operasyondan 14 gün sonra) yapılmalıdır. Splenektomili bir hasta yoğun kemoterapi veya immünoşüpresif tedavi alacaksa aşılama 3 ay ertelenmesi önerilir.

Pnömonok Aşılı

Streptococcus pneumoniae (pnömonok) infeksiyonları, tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Pnömonokların neden olduğu hastalıklar, invaziv olmayan (bakteriyemik olmayan pnömoni, otitis media ve sinüzit gibi mukoza infeksiyonları) ve invaziv pnömonok hastalıkları (İPH) (bakteriyemik pnömoni, menenjit, septik artrit ve sepsis) olarak ikiye ayrılır (7, 8). Bakteriyemik pnömoni İPH olgularının çoğundan (%67) sorumludur (9). Özellikle immünoşüpresyon varlığında ağır sonuçlara neden olabilecek İPH gelişiminin önlenmesinde pnömonok aşılı önemli yer tutmaktadır(10).

Splenektomili hastalarda pnömokok hastalıklarından korunmak için erişkinlerde kullanılan iki tip aşı bulunmaktadır, bunlar polisakarit pnömokok aşısı (PPA) ve konjuge pnömokok aşısıdır (KPA) (10).

Polisakarid pnömokok aşısı, *S. pneumoniae*'nin 23 farklı kapsül tipinin (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F) pürifiye kapsül polisakaritlerini içerir. Aşı erişkinlerde ve ≥ 2 yaşındaki çocuklarda kullanılmak üzere ruhsatlandırılmıştır (7). Polisakarit aşı T hücreden bağımsız immün yanıt oluşturmaktadır. Dolayısıyla immün hafızayı uyarmada yetersiz kalmakta ve düşük bağışık yanıt oluşturmaktadır. Özellikle 2 yaş altındaki çocuklarda ve immün yetmezlikli konakta immün yanıt oldukça düşüktür. Asplenik hastalarda altta yatan hastalığın durumuna (hematolojik malignite gibi) veya immünosüpresyona bağlı olarak PPA23 aşı yanıtının düşük olduğu vurgulanmaktadır. Bazı otörler bu durumun genetik olarak düzenlendiğini hipotez etmişlerdir (11).

Konjuge pnömokok aşısı (13 değerli, KPA13) *S. pneumoniae*'nin 13 farklı kapsül tipinin (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F) polisakaritlerini içerir. Bu polisakaritler "CRM197" olarak bilinen bir taşıyıcı proteinle konjuge edilir ve alüminyum fosfat üzerine adsorbe edilir. Tüm yaş grubundaki kişilere KPA13 uygulanabilir. Pnökokkal pnömoni, İPH ve 18 yaş altındaki-lerde otitten koruduğu kanıtlanmış ve kullanımı onaylanmıştır (2).

Konjuge aşılar da her bir serotipin polisakaritleri immunojenik bir taşıyıcı proteine kovalanarak bağlanmıştır. Bu sayede immün sisteme antijene özgü CD4+ yardımcı T hücrelerini uyuracak bir antijen kompleksi (T hücrelerine bağımlı antijen) sunulmuş olur. Ortaya çıkan bellek B lenfositleri, serotipe özgü uzun süreli bir immünolojik bellek ve anamnestic yanıt oluşmasını sağlar (12). Ayrıca daha önce PPA23 aşısı yapılmış bireylerde KPA13 aşısının uygulanması konakta immünolojik etki yapmaktadır. Yapılan güncel bir çalışmada konjuge aşının asplenik hastalarda IgG aracılı korunma sağladığı vurgulanmaktadır (13).

Asplenik veya hiposplenik hastalara pnömokok aşılama takvimi Tablo 1'de özetlenmektedir. Buna göre; naif hastada KPA13 yapıldıktan en az 8 hafta sonra ek doz olarak PPA23 uygulanmalıdır. Kişiye daha önce PPA23 yapılmışsa en erken 1 yıl sonra KPA13 yapılmalıdır (19 yaş ve üzeri bireylerde). Amerika Hastalıkları Kontrol ve Önleme Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) Bağışıklama Öneri Komitesi (Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 65 yaşından önce kişiye 5 yıl arayla 2 doz PPA23 uygulanmışsa 65 yaşında veya sonrasında (son PPA23 aşısından 5 yıl sonra olacak şekilde) tek doz PPA23 uygulanması gerektiği belirtilmektedir (14).

Pnökokok aşıları intramüsküler yoldan uygulanır. Her iki aşı da yan etkiler açısından güvenli bulunmuştur. Çok nadiren aşı uygulanan yerde kızarıklık, şişlik, hassasiyet ve ateş yüksekliği raporlanmıştır. Daha önce her iki aşı veya aşı komponentlerine karşı anafaksi tanınmışsa aşılar yapılmamalıdır (2).

Meningokok Aşıları

Meningokok aşıları konjuge aşı ve inaktif aşılar şeklinde bulunmaktadır. Monovalan konjuge aşı, C serotipini (MenC), kuadrivalan (dörtlü) meningokok aşısı, meningokok A, C, W135 ve Y serotiplerini içermektedir (MCV4; Menactra® veya Menveo®). Ayrıca meningokok serogrup B aşısı (Trumenba® ve Bexsero®) da bulunmaktadır. Aşılar intramüsküler yoldan uygulanmaktadır (2).

Asplenik 2-55 yaş arasındaki erişkin hastalarda dörtlü meningokok aşısı meningokokal hastalığın önlenmesinde önerilmektedir. Bu hastalara Men ACWY aşısı 8-12 hafta arayla 2 doz şeklinde uygulanmalıdır. Yaş aralığı teknik detaylardan dolayı vurgulanmaktadır. İleri yaşlardaki kişilere de aşı yapılması motive edilmelidir (15). Tekrar dozu 5 yılda bir yapılmalıdır. Yetişkin hastalara meningokok serogrup B aşısı 2 ay arayla yapılması önerilmektedir. Tekrar dozuna ilişkin kanıt bulunmamaktadır (16). Asplenik hastada gebelik veya emzirme aşıların yapılması için bir kontrendikasyon oluşturmaz (2).

Haemophilus İnfluenza Tib b Aşısı

Haemophilus influenzae B serotipine karşı geliştirilmiş konjuge aşı (Hib) mevcuttur. Tiplendirilemeyen ve B serotipi dışındaki suşlara karşı aşı yoktur. Rehberler, asplenik veya splenektomi planlanan bağışık olmayan tüm yetişkinlere bir doz Hib aşısı önermektedir (17,18). Antikor titresinin zamanla düşeceği, aşının düşük reaksiyon riski ve maliyet etkin olması da göz önüne alındığında, her ne kadar tekrar dozu önerilmese de, bazı otörler daha önceki aşılamadan bağımsız bir doz daha aşı yapılmasını önermektedirler (2, 19).

Aşıya bağlı yan etkiler oldukça nadirdir. Hib içeren aşılar 6 haftalıktan küçük infantlara ve daha önce aşıya veya içindeki maddelere anafaksi gelişimi bildirilmiş kişilere kontrendikedir. Gebelik veya emzirme aşının yapılması için bir kontrendikasyon oluşturmaz (20).

İnfluenza Aşısı

İnfluenza aşıları Dünya Sağlık Örgütü önerileri doğrultusunda, en sık dolaşan virüsler dikkate alınarak yıllık olarak hazırlanmaktadır. Yetişkinler için önerilen influenza aşıları üçlü (2 influenza A alt tipi ve bir B virüsü içerir) veya dörtlü (2 influenza A alt tipi ve 2 B virüsü içerir) hazır enjeksiyon halindedirler. Aşı inaktif formdadır ve intramüsküler yoldan uygulanmaktadır. İnfluenza aşısı kişileri influenza sendromundan ve gelişebilecek olası sekonder bakteriyel infeksiyondan korumaktadır (21).

Asplenik hastalarda, influenza aşılması yapılan bireylerde aşılanmayanlarla kıyaslandığında ölüm riskinin %54 daha düşük seyrettiği gösterilmiştir (22). Dolayısıyla tüm rehberlerde hiposplenik veya asplenik hastalara yıllık influenza aşısı önerilmektedir (17, 18).

Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak ve Suçiçeği Aşıları

Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (KKK) aşısı canlı aşılardır. Tüm yaşlarda tam bir koruma sağlamak amacıyla 4-8 hafta arayla 2 doz aşılama

önerilmektedir. Asplenik ve hiposplenik tüm yetişkinlere önceki aşılama öyküsünden bağımsız olarak KKK aşısıyla aşılanma 4-8 hafta arayla 2 doz şemasıyla önerilir. Bu hastalara aynı anda suçiçeği aşısı da önerilen aşılama arasıdır. Önceki aşılamadan bağımsız, ifadesi hastanın öyküsüne veya aşı sertifikasının varlığına bağlı durumu ifade eder (15,17).

Asplenik ve hiposplenik konaklarda eşlik eden immünoşüpresyon varlığı veya immünoşüpresif ilaç kullanımını değerlendirilmeli ve uygulanacak olan canlı aşılama bu duruma göre irdelenmelidir. Genellikle lenfosit hasarı olan hastalara canlı viral aşılama, nötrofil hasarı olan kişilere de canlı atenué bakteri aşılama uygulanmamalıdır. Ancak olguya özgü uzman görüşü alınmalıdır. Asplenik ve hiposplenik konaklara KKK ve suçiçeği aşılama 4-8 hafta arayla ikiye doz şemasıyla uygulanmalıdır. Hem KKK hem de suçiçeği aşılama deltoid bölgesine subkütan yoldan uygulanmalıdır. Aşılama yapıldığı alanda 5-12 gün içinde hafif kızarıklık, ağrı ve ödem izlenebilir (15,17).

Aşılama uygulanmasına yönelik geçici kontrendikasyonlar arasında, gebelik, ateşli veya ateşsiz ağır hastalık, son 11 ay içinde immünoşüpresyon (temas sonrasında kızamık profilaksisi amacıyla verilen hariç) yer almaktadır. Tüm diğere aşılama olduğu gibi aşılama veya içeriğindeki maddelere karşı alerjik reaksiyonlar akılda tutulmalıdır.

Difteri-Tetanos-Boğmaca Aşısı

Difteri-Tetanos-Boğmaca (DTB)'ya yönelik farklı formülasyonda aşılama piyasada mevcuttur. Difteri, tetanos ve boğmacaya karşı etkinlik gösteren üçlü (trivalan) aşılama sık kullanılan türüdür. Tam aşılama şemasının tamamlandığı ve tekrar dozunun da uygulandığı konaklarda, tetanosa karşı tekli ya da üçlü aşılama yapılması sonrasında tetanosa karşı %100'e yakın bir korunma elde edilir. Yetişkinlerde aşılanma öyküsü tam olarak bilinmiyorsa tek doz Tdap (tetanos, azaltılmış difteri ve aselüler boğmaca) yeterli serolojik titre oluşumunu sağlamaktadır (2).

Splenektomili hastalarda elektif cerrahiden en az 2 hafta öncesinde (tercihen 4-6 hafta öncesi) veya acil yapılan operasyondan 2 hafta sonrasında Tdap uygulanmalıdır. Fonksiyonel aspleni durumunda en kısa sürele Tdap yapılmalıdır. Kemoterapi veya radyoterapi tedavisi uygulanacak olan asplenik olgularda Tdap aşılama ya 2 hafta öncesinde ya da tedaviden 3 ay sonra uygulanmalıdır. Tedavi sırasında uygulanacak aşılama etkinliğinden emin olunamayabilir (15).

Sonuç olarak, tüm asplenik ve hiposplenik hastalar ve aileleri bu durum sonrasında gelişebilecek enfeksiyon riskleri hakkında bilgilendirilmeli ve eğitilmelidirler. Splenektomi sonrasında hayatı tehdit eden ve ölümcül seyredemilen enfeksiyonlardan korunmanın önemi, aşılanma ve bu durumun yönetimi, hastaları takip eden asıl hekimleriyle de paylaşılmalı, onlarla iletişim halinde olunmalıdır. *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae* tip b ve influenzaya karşı aşılanma şiddetle önerilmektedir. Aşılama elektif olgularda en az 2 hafta öncesinde, acil olgulardaysa cerrahi girişimden 2 hafta sonrasında uygulanmalıdır. İnfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde

Tablo 1. Asplenik veya splenektomi planlanan olgularda temel aşılar, aşılama, dozlama ve tekraralama endikasyonları (Kaynak 2'den uyarlanmıştır.)

Aşı	Endikasyonu ve dozları	Aşılama zamanı	Tekrar doz
Pnömomok	Naifse; KPA13 (1 doz) takiben ≥8 hafta PPA23 (idoz)	Elektif splenektomiden en az 14 gün önce	PPA23*; 5 yıl sonra 1 doz PPA23
	PPA23 yapılmışsa, ≥1 yıl KPA13 (1 doz)		
	KPA13 yapılmışsa, KPA13 (1 doz) tekrar, ≥8 hafta PPA23 (1 doz)	Acilsplenektomiden 14 gün sonra	
Meningokok	Naifse; 2 doz Men ACWY konjuge aşı, 8–12 hafta arayla	Fonksiyonel aspleni durumunda en kısa sürede	Men ACWY: 5 yılda bir tekrar
	Men ACWY veya Men C yapılmışsa, 8–12 hafta arayla birer doz tekrar Men B aşısı: 2 ay arayla 2 doz		Men B önerilmez
<i>Haemophilus influenzae</i> tip b	Naifse; 1 doz konjuge Hib aşısı		Önerilmez
	Hib aşısı yapılmışsa, 1 doz tekrar		
İnfluenza	Tek doz influenza aşısı		Yıllık tekrar (Ekim ayında)
Kızamık- Kızamıkçık- Kabakulak (KKK)	4-8 hafta arayla 2 doz KKK, Önceki aşılamadan bağımsız**		Önerilmez
Suçiçeği	4-8 hafta arayla 2 doz suçiçeği aşısı, önceki aşılamadan bağımsız**		Önerilmez
Difteri-Tetanoz- Boğmaca (DTB)	Naifse veya aşılanma durumu belli değilse, 3 aşı Aşılanmışsa tek doz		Her 10 yılda bir tekrar

*CDC ACIP önerilerinde, 65 yaşından önce kişiye 5 yıl arayla 2 doz PPA23 uygulanmışsa 65 yaşında veya sonrasında (son PPA23 aşısından 5 yıl sonra olacak şekilde) tek doz uygulanması yeterlidir olarak belirtilmektedir (14).

**“Önceki aşılamadan bağımsız” ifadesi hastanın öyküsüne veya aşı sertifikasına bağlı durumu ifade eder. Serum antikor titresine bakılmalı ve olguya dayalı yönetim uygulanmalıdır.

KPA: Konjuge pnömomok aşısı, PPA23: Polisakarid pnömomok aşısı, Hib: *Haemophilus influenzae* tip b

korunmanın çok önemli olduğu ve bağışıklamanın korunmada temel unsur olduğu hastalara anlatılmalıdır.

Kaynaklar

1. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet*. 2011; 378:86.
2. Bonanni P, Grazzini M, Niccolai G, et al. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2017; 13: 359–68.
3. Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol*. 2001; 54:214–8.
4. Sumaraju V, Leon G, Smith SM. Infectious complications in asplenic hosts. *Infect Dis Clin North Am*. 2001; 15(2): 551–65.
5. Castagnola E, Fioredda F. Prevention of life-threatening infections due to encapsulated bacteria in children with hyposplenia or asplenia: a brief review of current recommendations for practical purposes. *Eur J Haematol*. 2003; 71:319–26.
6. Ljungman P, Cordonnier C, de Bock R, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 44: 521–6.
7. Cilloniz C, Amaro R, Torres A. Pneumococcal vaccination. *Curr Opin Infect Dis*. 2016; 29(2): 187–96.
8. Drijkoningen JJ, Rohde GG. Pneumococcal infection in adults: burden of disease. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20 (Suppl. 5): 45–5.
9. Grabenstein JD, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, eds. *Plotkin's Vaccines*. Seventh ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018: 816–40.
10. Şenol E, Azap A, Erbay A, Alp-Çavuş S, Karakuş R, Acar A. Erişkin Bağışıklamasının Hedefindeki Aşılarından Biri Olarak Pnömonokok Aşısı: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Erişkin Bağışıklaması Çalışma Grubu Uzlaş Raporu. *Klimik Dergisi*. 2018; 31: 2–18. DOI: 10.5152/kd.2018.2.
11. Lluvia A, Vilella A, Costas L, et al. Can the response to 23-valent pneumococcal vaccine in splenectomised patients be predicted? *Vaccine*. 2012; 30(13): 2382–6.
12. De Roux A, Schmaole-Thoma B, Siber GR, et al. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(7): 1015–23.
13. Rosado MM, Gesualdo F, Marcellini V, et al. Preserved antibody levels and loss of memory B cells against pneumococcus and tetanus after splenectomy: tailoring better vaccination strategies. *Eur J Immunology*. 2013; 43 (10):2659–70.
14. Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older, United States, 2018. *MMWR*. 2018; 66(5). Available at: www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6705e3.htm.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Meningococcal Disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2013;62(2).

16. Siti, SIP, FIMP e FIMMG. Calendar for life. Edition 2016. Available from: http://www.apel-pediatri.org/attachments/794_Calendario_vaccini_16.pdf
17. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, Bousvaros A, Dhanireddy S, Sung L, Keyserling H, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(1):144.
18. Briere EC, Rubin L, Moro PL, et al. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of haemophilus influenzae type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2014; 63:1.
19. Mikoluc B, Motkowski R, Kayhty H et al. Antibody response to Haemophilus influenzae type-b conjugate vaccine in children and young adults with congenital asplenia or after undergoing splenectomy. *Eur J ClinMicrobiol Infect Dis.* 2012; 31(5):805-9.
20. Public Health England. 2011. The Green Book. Hib Chapter 16. <https://www.gov.uk/government/publications/haemophilus-influenzae-type-hib-the-green-book-chapter16>.
21. Rubin LG, Schaffner W. Care of the Asplenic Patient. *N Engl J Med.* 2014; 371:349-56.
22. Langley JM, Dodds L, Fell D, Langley GR. Pneumococcal and influenza immunization in asplenic persons: a retrospective populationbased cohort study 1990-2002. *BMC Infect Dis.* 2010; 10: 219

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ile İnfekte Kişilerde Aşı

Dr. Öğr. Üyesi. Hülya Kuşoğlu

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ile infekte hastalardaki immün yetmezlik bu kişilerin infeksiyonlara daha yatkın olmalarına neden olur ve immünoşüpresyon ilerledikçe bu risk daha da artar. Aşılar, HIV ile infekte erişkinlerin önlenilebilir infeksiyonlardan korunması için önemlidir. Azalmış konak savunması nedeniyle HIV ile infekte kişilerde aşı ile önlenilebilir hastalıklarda risk artmış olup infeksiyonlar daha ağır seyretmektedir(1). Örneğin, antiretroviral tedaviye rağmen bu kişilerde invazif pnömokokal hastalıklar daha sık görülmektedir (2). Benzer şekilde hepatit B virüsü (HBV) HIV ile infekte kişilerde siroz ve hepatoselüler karsinoma progresyonuna daha sık neden olmaktadır (3). İlerlemiş immünoşüpresyon (CD4 sayısının $<200/\text{mm}^3$) aşıların immünojenitesini düşürmekte ve antikor cevabı HIV ile infekte olmayanlara kıyasla daha kısa sürmektedir. İnaktif aşılar güvenle kullanılabilirken canlı aşılar için CD4 sayısının $>200/\text{mm}^3$ olması gerekmektedir (4). Aşılarla beklenen antikor yanıtı yetersiz kalırsa antiviral tedavi ile virolojik şüpresyon sağlanıp immün rekonstrüksiyon sağlandıktan sonra tekrar aşılama önerilmektedir. Aşılar belirgin immünoşüpresyon öncesi daha etkin olduğundan erken dönem HIV ile infekte kişilerde tanı konduğunda uygulanmaya başlanmalıdır (1,5). Zamanla azalan antikor titreleri kontrol edilip rapel aşılamalar yapılmalıdır (6-8).

İnaktif Aşılar

İnfluenza Aşısı

HIV ile infekte kişiler influenza infeksiyonuna bağlı daha yüksek

morbidite, mortalite ve kompliksasyon riski taşırlar (9). Özellikle gebe HIV ile infekte hastalarda influenza enfeksiyonu ağır seyirlidir (10). Bu nedenle her yıl inaktif influenza aşısı olmalıdırlar. Canlı influenza aşısı teorik olarak immünoşüpresyondan dolayı enfeksiyona neden olma olasılığı nedeniyle önerilmemektedir. Ancak bu durum bilimsel olarak kanıtlanmış değildir. İnfluenza aşısı HIV ile infekte kişilerde CD4 seviyesinden bağımsız olarak her zaman yapılabilir (4,7). Kuadriyalan influenza aşı uygulama imkanı varsa trivalan olan aşıya tercih edilmelidir (11). Standart doz aşı yanı sıra daha yüksek doz hemaglütinin antijen içeriği olan aşı, bazı ülkelerde 65 yaş üzeri kişilerde artmış antikor yanıtı nedeniyle tavsiye edilmektedir, ancak genç HIV ile infekte kişiler için endikasyonu yoktur (10).

HIV ile infekte kişilerde influenza aşısının etkinliği infekte olmayan kişilerle karşılaştırıldığında daha azdır. Azalmış etki, kişinin CD4 sayısı ve viremi ile ilişkilendirilmiştir (12). Ancak bir çalışmada aşılamanın HIV infekte kişilerde laboratuvar kanıtlı influenza enfeksiyonunda %85 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir (13).

Aşılama ortalama 2 hafta sonra koruyuculuk sağlamaya başlar, ancak koruyuculuk süresi net değildir. Bir çalışma, toplumdaki tüm kişilerde aşı sonrası oluşan antikorların her ay %7 oranında azaldığını göstermiştir ki immünoşüpresif kişilerde bu antikor süresi daha kısa olmaktadır. Ancak bu çalışma, antikor yanıtı azalsa da, influenza sezonu süresince kişilerin korunduğunu göstermiştir (14).

İnfluenza aşısı kuzey yarım kürede Eylül-Kasım aylarında önerilmektedir, ancak toplumda influenza aktivitesi devam ettiği sürece Mart ayına kadar yapılabilmektedir. İnfluenza aşı uygulaması güvenlidir ve oluşabilecek reaksiyonlar en çoklokal reaksiyonlardır. Aşılamanın CD4 sayısı, HIV-RNA sayısı veya AIDS'e ilerlemesi konusunda olumsuz etkileri yoktur (15). Aşılamanın, HIV ile infekte kişilerin yakın temas ettiği kişilere de uygulanması, influenza enfeksiyonu riskini azaltacağı için önerilmektedir.

Pnömonok Aşısı

Antiretroviral tedaviye rağmen HIV ile infekte kişiler 20-40 kat daha sık pnömonok enfeksiyonu riski taşımaktadır. Bunda immün yetmezlik yanı sıra, kötü alışkanlıklara (sigara, ilaç bağımlılığı) daha eğilimli olmalarının katkısı vardır. Konjuge pnömonok aşısı ile invazif pnömonokok enfeksiyonlara karşı %74 korunma sağlandığı gösterilmiştir (CD4 sayısı <200/mm³ olanlarda dahi) (16). HIV pozitifliği saptandığı anda CD4 seviyesinden bağımsız olarak konjuge pnömonok aşısı (PCV13) önerilmektedir.

Polisakkarit pnömonok aşısı (PPS23) ise pnömonokok bakteriyemi ve ölüm oranının azalttığı ve ek suşları da içermesi nedeniyle konjuge aşıdan 8 hafta sonra uygulanması önerilmektedir. CD4 sayısı <200 /mm³ ise, polisakkarit aşı uygulaması antiretroviral tedavi başlanacaksa CD4 >200/mm³ olduğu zamana ertelenebilir (5). Polisakkarit aşı 5 yıl sonra ve aradan en az 5 yıl geçiyse ≥65 yaş döneminde tekrar edilmelidir. Eğer tanı anında kişinin önceden polisakkarit aşısı varsa aradan en az 1 yıl geçiyse konjuge aşı yapılmalıdır (17).

HIV ile infekte kişiler arasında polisakkarit aşısı ile %20-79 arasında invazif hastalıktan, %20-35 arasında da pnömoniden korunma sağlandığı gösterilmiştir (6). Konjuge aşının immünojenitesi HIV ile infekte olanlarda olmayanlara kıyasla daha az olmakla beraber invazif hastalıktan %74 oranında korunma sağlamaktadır (16).

Her iki aşısı da <%1 oranında lokal reaksiyon, ateş veya miyalji yan etkisi gösterir ve HIV ile infekte kişilerde güvenle uygulanmaktadır.

Hepatit B Aşısı

Hepatit B, HIV ile benzer bulaşma yolu nedeniyle HIV ile infekte kişilerde görülme sıklığı yüksek bir infeksiyon olduğu gibi siroza progresyonu ve komplikasyon açısından daha risklidir. Ayrıca kronikhepatit B infeksiyonunu iki kat artmış AIDS progresyonu ve ölüm riski katmaktadır. Tüm bağışık olmayan HIV infekte kişilerin hepatit B aşısı olması önerilmektedir. Hastalara HBsAg, anti-HBc ve anti-HBs bakılmalı, anti-HBs ≥ 10 mIU/ml ise bağışık kabul edilmelidir. Anti-HBc pozitif ise HBV DNA bakılmalı ve kronik hepatit B düşünülmüyorsa aşılamaya yapılmalıdır. Bazı çalışmalar izole anti-HBc pozitifliğinde, düşük cevabın amnestik uyarılmasını sağlayabildiği için, tam seri aşılamının uygun olacağını belirtilmektedir (6). Üç doz aşılamaya bitiminden 4 hafta sonra anti-HBs titresi bakılmalıdır. Bağışıklama oluşmamışsa antiretroviral tedavi ile CD4 sayısında artış gerçekleştiğinde, iki kat doz (40mcg) ile 0-1.-2.-6. ay şemasına göre tekrar edilmelidir (6, 18).

HIV ile infekte kişilerde zamanla titrede azalma olabileceğinden bazı rehberler yıllık kan tetkiki ile titre takibi ve titre <10mIU/ml olması halinde rapel doz önermektedir. Ancak bu henüz rutin bir öneri değildir.

Tetanos, Difteri, Boğmaca Aşısı

Toplum genelinden farklı bir risk taşımayan HIV ile infekte kişiler için rutinde uygulandığı şekilde aşılamaya önerilmektedir. Daha önce aselüler boğmaca aşısı olmamışsa tek dozu Tdap olacak şekilde aşılamaya yapılıp 10 yılda bir Td yapılmalıdır. HIV ile infekte gebe kadınlara her gebelikte Tdap aşısı (27-36 haftada) yapılmalıdır (17).

HIV ile infekte olmayanlara kıyasla HIV ile infekte kişilerde aşılamaya sonrası tetanos aşılması ile benzer antikor yanıtı oluşsa da difteri için antikorları, CD4 sayısı ile ilişkili olarak düşük kalmaktadır (%61-73 arasında) (12).

HIV ile infekte kişilerde tetanos, difteri boğmaca aşuları güvenli olarak uygulanmaktadır.

Hepatit A Aşısı

HIV ile infekte kişiler arasında ilaç bağımlısı olan ve homoseksüel erkekler hepatit A açısından risk gruplarıdır. Tek başına HIV pozitifliği hepatit A infeksiyonu seyri açısından ek bir risk oluşturmasa da bazı çalışmalarda uzamış viremi görüldüğü belirtilmiştir (19). Kronik karaciğer hastalığı (hepatit B veya hepatit C) olanlar, homoseksüel erkekler, ilaç bağımlıları, pıhtılaşma bozukluğu olanlar ve endemik bölgeye seyahat edecekler risk gruplarıdır

ve bağışık değillerse aşılanmalıdır. Aşı programı tamamlandığında bir ay sonra anti-HAV total veya anti-HAV IgG bakılmalı, eğer antikor oluşmamışsa yeniden aşılama tercihen CD4 >200/mm³ olduğunda yapılmalıdır (5). Bazı kaynaklar aşı programının CD4>350 /mm³ ise 0-6 ay düzeninde, <350/mm³ ise 0-1-6. ay düzeninde uygulanmasını önermektedir (20). Hepatit B ile kombine aşı yerine monovalan Hepatit A aşısı tercih edilmelidir, zira monovalan aşı iki kat fazla antijen içermektedir.

HIV ile infekte kişilerde, Hepatit A aşılması sonrası serokonversiyon, CD4 sayısına bağlı olarak %50-96 arasında oluşmaktadır ve 6-10 yıl süre ile antikor varlığının %85 oranında devam ettiği gösterilmiştir (21).

Hepatit A aşısı, HIV ile infekte kişilerde lokal ağrı, hafif baş ağrısı ve ateş yüksekliği gibi minör yan etkilerle güvenle kullanılmaktadır.

Human Papilloma Virus (HPV) Aşısı

HPV dünyada en sık görülen cinsel yolla geçen infeksiyon olup HIV ile infekte kişilerde hem artmış infeksiyon, hem de servikal /anal kanser gibi HPV-ilişkili kanserler daha sık görülmektedir. HPV aşısı için optimal zamanlamada, ilk cinsel temas öncesidir. Bivalan aşı (HPV 16 ve 18), kuadrivalan aşı (HPV 6, 11, 16, 18) ve dokuz-valan aşı (ek olarak 31, 33, 45, 52, 58) 0, 1-2, 6 ay düzeninde uygulanmaktadır. Aşılama öncesi HPV taraması önerilmemektedir ve genital siğil öyküsü, anormal sitoloji varlığı veya HPV-DNA pozitifliği olması aşılama için bir engel oluşturmamaktadır. Aşılama önerisi antiretroviral tedaviden, CD4 düzeyinden ve viral yükten bağımsızdır.

İmmünojenite HIV ile infekte erkeklerde 4 serotip için ≥%95 olarak bulunmuştur. On yıllık takipte HIV ile infekte olmayan kişilerde koruyucu antikorların varlığı gösterilse de HIV ile infekte kişilerde bu konuyla ilişkili yeterince bilgi bulunmamaktadır (10).

Aşı lokal ağrı ve baş ağrısı yapması dışında az yan etki yapar. Kuadrivalan ve 9 valan aşı, maya hipersensitivitesi olan kişilerde kontrendikedir. Aşılama öncesi gebelik testi yapmaya da gerek yoktur (17).

Meningokok Aşısı

İnvazif meningokokal hastalık HIV ile infekte kişilerde, özellikle CD4 sayısı <200/mm³ durumunda, sağlıklı kişilere kıyasla 10 kat daha sık görülmektedir (22). Olgu-ölüm oranı HIV ile infektelerde %20 olarak bildirilmiştir. Yeni kılavuzlara göre, MenACWY aşısı başka endikasyon olmasa da HIV ile infekte kişilerde önerilmektedir (17). Konjuge aşı sekiz hafta ara ile iki doz olarak uygulanıp 5 yılda bir tekrarlanmalıdır (6). Aşı sonrası immün yanıt testi önerilmemektedir. Aşı bu hasta grubunda güvenle kullanılmaktadır. MenB aşısı sadece anatomik veya fonksiyonel aspleni varsa veya Ekulizumab kullanıyorsa önerilir. Bu durumlarda seçilecek aşıya göre iki veya üç doz uygulama yapılmalı, aşılar birbirinin yerine geçmediğinden hangi aşı ile başlandı ise o aşı ile devam edilmelidir.

Canlı Aşılar

HIV ile infekte kişilerde imkan varsa inaktif aşılar tercih edilmelidir, ancak bazı canlı aşılar immunosüpresyon düzeyi derin değil ise ($CD4 > 200/mm^3$) yapılabilir.

Varisella (Suçiçeği) Aşısı

HIV ile infekte kişilerde Varisella–Zoster Virus (VZV) infeksiyonları daha sık görülmektedir ve disemine suçiçeği gibi daha ağır seyirli olmaktadır. Ayrıca VZV reaktivasyonu (Zona) bu hasta grubunda antiretroviral tedavi altında dahi 3-5 kat daha sık görülmektedir (6). VZV reaktivasyonu CD4 sayısı ve viral yük düzeyi ile doğrudan ilişkilidir ve bulgular yaygın cilt lezyonlarından göz tutulumu (akut retinal nekroz) ve viseral diseminasyona kadar değişkenlik gösterebilmektedir.

Aşı uygulamasından önce bağışıklık açısından Varisella IgG testi yapılmalıdır.

Varisella aşısı, CD4 sayısı $>200/mm^3$ ise 3 ay ara ile 2 doz halinde uygulanmalıdır (5,17). Antiherpetik tedavi alıyorsa bu ilaçlar aşıdan 3 gün önce kesilip aşı sonrası 14. güne kadar kullanılmamalıdır (5). Aşı sonrası VZV IgG bakılması ise kılavuzlarda önerilmemektedir.

Varisella teması olup aşılanmamış ve seronegatif olan HIV pozitif kişiler ilk 10 gün içinde VZIG ile profilaksi alınmalıdır (23).

Aşının immünojenitesi ile ilgili erişkinlerde klinik veri olmamakla beraber, HIV ile infekte çocuklarda aşının doğal infeksiyondaki kadar iyi antikor yanıtı oluşturduğu gösterilmiştir.

Aşı sonrası lokal reaksiyonlar %10-15 oranında, cilt döküntüsü ve baş ağrısı gibi sistemik reaksiyonlar %5 oranında görülmektedir.

Zona Aşısı

Zona aşısı varisella aşısından 14 kat daha potent olup VZV reaktivasyonu önlemek amacıyla uygulanmaktadır. Varisella seropozitif olan >60 yaş HIV ile infekte kişilere CD4 sayısı $>200/mm^3$ ise tek doz zona aşısı önerilmektedir (17,23). Varisella seronegatif olan kişilere önce varisella aşısı yapılmalıdır.

Aşı sağlıklı toplumda zona insidansını, hastalığın şiddetini, postherpetik nevralji oluşumunu azaltmaktadır ancak HIV ile infekte kişilerde bilimsel araştırma verisi henüz yoktur.

Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak Aşısı (KKK)

HIV ile infekte kişilerde, kızamık hayati risk taşıyacak kadar ağır seyirli olabilirken, kızamıkçık ve kabakulak immünosüpresif olmayanlarla benzer seyir göstermektedir.

KKK aşısı üçü birlikte kombine olarak uygulanmaktadır. KKK aşısı aktif kızamık enfeksiyonu (kızamık pnömonisi) yapma ihtimali ve zayıf immün yanıt oluşturabileceğinden CD4 sayısı $<200/\text{mm}^3$ kişilere uygulanmamalıdır (24). Aşı, CD4 sayısı en az 6 ay $>200/\text{mm}^3$ olan kişilere 28 gün ara ile iki doz olarak uygulanmalıdır (6).

Doğurganlık çağındaki CD4 sayısı $>200/\text{mm}^3$ olan HIV enfekte gebe olmayan kadınlar kızamıkçık IgG negatif ise tek doz KKK aşısı olmalı, ancak kızamık IgG de negatifse iki doz uygulanmalıdır. Aşı sonrası 2 ay süre ile gebe kalınmamalıdır (6).

Kızamık ile temas durumunda 3 gün içinde aşılama yapılmalıdır (CD4 sayısı $>200/\text{mm}^3$ olmak kaydıyla) (7).

Aşının immünojenitesi, aşı sonrası 3 ay kadar sağlıklı kişilerle aynı seviyede iken, 1 yıl sonunda HIV ile enfekte kişilerin antikorlarının kaybolduğu ancak hücresel yanıtın devam ettiği gösterilmiştir (25). Tekrar aşılama çocuk yaştaki HIV enfekte hastalarda etkin olmakla birlikte, erişkin yaş grubu için yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Suçiçeği ile kombine KKK aşısı (KKKV) içerisinde monovalan varisella aşısından 7 kat fazla varisella virüsü antijeni içerdiğinden HIV enfekte kişilerde güvenli olmaması nedeniyle uygulanmamalıdır.

Seyahat Aşıları

Polio Aşısı

Rutin çocukluk aşılarını olmuş HIV ile enfekte kişilerde endemik bölgelere seyahat sırasında tek doz inaktif polio aşısı önerilmektedir. Aşının $\text{CD4} > 300/\text{mm}^3$ olan kişilerde daha iyi olmak üzere CD4 sayısına göre değişken olarak %78-100 etkin olduğu gösterilmiştir (26). Canlı polio aşısı ise kontraendikedir.

Tifo Aşısı

HIV ile enfekte kişilerde *S. typhi* için aşılama gerektiğinde, inaktif Vi Kapsüller polisakkarit aşı güvenle yapılmaktadır (18). Endemik bölgelere seyahat edeceklere, laboratuvar çalışanları ve kronik *S. typhi* taşıyıcısı olan kişi ile yakın temaslılar (örneğin aynı evi paylaşmak) da aşılanmalıdır (27). Tifo aşısı risk devam ediyorsa iki yılda bir tekrar edilmelidir.

Sarihumma Aşısı

Endemik bölgelere seyahat edecek olan asemptomatik $\text{CD4} > 200/\text{mm}^3$ olan HIV ile enfekte kişilere yapılabilir ancak tercihen HIV ile enfekte kişiler bu bölgelere seyahat etmemelidir (5,17). Aşı sonrası immünolojik yanıt bu grupta düşük olarak bildirilmiştir.

Aşı	Öneriler	Yorumlar
İnfluenza (inaktif)	Tüm hastalar, özellikle gebeler	İnaktif aşı yıllık olarak tek doz,0.5ml, im. uygulanmalıdır. Canlı attenüe aşı kontraendikedir.
Pnömonokok - KPA13 - PPA23	Aşlanmamış tüm hastalar	<p>a) Önceden hiç aşlanmamışsa; KPA13 (Prevenar®;0,5 mlİM) tek doz sonrası;</p> <ul style="list-style-type: none"> - CD4 >200/mm³ olanlara en az 8 hafta sonra PPA23 aşısı. - CD4 <200/mm³ ise antiretroviral tedavi alırken CD4 sayısının 200/mm³ üzerine çıkması sonrasında ertelenebilir. <p>b) Önceden PPA23 ile aşlanmışsa bu aşidan en az 1 yıl sonra KPA13 aşısı tek doz yapılır</p> <p>c) PPA23 rapel dozları:</p> <ul style="list-style-type: none"> -19-64 yaş arası ilk doz PPA23 sonrası, 5 yıl geçtiyse tek doz uygulanır,>65 yaş olunca tekrar PPA23 yapılır. - >65 yaş ise önceki PPA23 üzerinden 5 yıl geçtiyse tek doz yapılır.
Hepatit B (HBV)	<p>-Bağışık olmayan tüm hastalar (anti-HBs <10mIU/ml)</p> <p>-İzole anti-HBc pozitifliğinde eğer HBV-DNA negatifse aşılanır.</p>	<p>a) Bağışık olmayan kişilere;</p> <p>20 mcg/ml İM dozu 0-1-6 ay veya20 veya 40 mcg/ml İM dozu 4 doz halinde 0-1-2-6 ay.</p> <p>Anti-HBs son dozdan 1 ay sonra kontrol edilmelidir.</p> <p>b) İzole anti-HBc pozitif olanların HBV DNA kronik infeksiyonla uyumlu değişle aşı yapılmalıdır.</p> <p>c) İlk seri aşı ile anti-HBs<10mIU/ml ise</p> <ul style="list-style-type: none"> - ikinci seri aşılama 40mcg/ml 0-1-2-6 ay -CD4 <200/mm³ ise antiretroviral tedavi ile CD4 sayısının yükselmesi beklenip aşı tekrarı yapılır.
Tetanos, Difteri, Boğmaca (Pertussis) Td /Tdap	<p>Son doz üzerinden 10 yıl geçmişse tüm hastalara Td aşısı;</p> <p>Gebelik yada sağlık personeli olan yada laboratuvar çalışanı gibi boğmaca aşı endikasyonuolanlara Tdap</p>	<p>-Tüm hastalara 0.5 ml Tdim. ve her 10 yılda bir tekrar</p> <p>-Önceden hiç Tdap olmamışsa ilk Td yerine Tdap uygulanır</p> <p>Boğmaca aşı gerekliliği:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Gebelik (27-36 hafta) Tdap her gebelikte uygulanır. - 12 aylıktan küçük çocuk ile yakın temas halinde olan HIV enfekte kişi - HIV ile enfekte sağlık çalışanı

HepatitA (HAV)	Bağışık olmayan ve risk faktörü olan kişiler	-2 doz 1 ml İM.; 0 ve 6-12 ay -Risk faktörleri: Kronik karaciğer hastalığı HBV ve/veya HCV koinfeksiyonu İlaç bağımlısı olan Homoseksüel erkekler Mesleki riski olanlar Seyahat nedeniyle risk taşıyanlar Koagülasyon faktör eksikliği olanlar -Son dozdan 4 hafta sonra IgG kontrolü yapıpı negatifse tekrar aşılanmalıdır. 2. seri aşı CD4>200/mm ³ olunca yapılır.
Human Papillomavirus (HPV)	9-26 yaş arası kız ve erkekler	-Kızlara bivalan veya kuadrivalan aşı 3 doz 0.5 ml im. 0, 1-2,6 ay -Erkekler kuadrivalan aşı 3 doz 0.5 ml im. 0, 1-2,6 ay
Meningokok	Tüm hastalar	KonjugeMenACWY;0.5 ml İM en az 8 hafta ara ile 2 doz -5 yılda bir tekrar edilmelidir -Ek risk faktörü yoksa MenB için özel öneri yoktur
Varisella	VZV IgG negatif olan ve CD4> 200/mm ³ hastalar	-3 ay ara ile iki doz 0.5 ml subkutan -Aşı öncesi VZV IgG bakılıp seronegatifse aşı yapılmalıdır
Zona	>60 yaş VZV seropozitif ve CD4 >200/mm ³ hastalar	Tek doz 0.65 ml subkutan -Varisellaseropozitif ise yapılır, negatif ise önce varisella aşısı yapılmalıdır
Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak (KKK)	Kızamık için seronegatif ve klinik olarak stabil ve CD4> 200/mm ³ hastalar	-Kızamık için; >6 ay süre ile CD4>200/mm ³ hastalar 0.5 ml subkutan ≥28 gün ara ile 2 doz
Polio	Riskli bölge seyahati olanlar	-Endemik bölgeye seyahat edecekler için aşı tek doz -ömür boyu tek doz

Tifo	Risk gruplarına inaktif aşı	<p>Tek doz ViCPS risk öncesi 2 hafta önce yapılır</p> <p>-Risk grupları:</p> <p>Endemik bölge seyahati</p> <p>Aynı evde kronik S.typhi taşıyıcısı ile yaşamak</p> <p>Laboratuvar çalışanı</p> <p>-Risk devam ediyorsa 2 yılda bir tekrar edilir</p> <p>-Canlı tifo aşısı önerilmez</p>
Sarı humma	Risk grubuna	<p>Endemik bölgeye seyahat edeceklere CD4>200/mm³ olanlara tek doz</p> <p>-Aşı sonrası 1.ayda serolojik test ile kontrol</p> <p>-Risk devam ediyorsa 10 yılda bir tekrar önerilir</p> <p>-Mümkünse HIV ile enfekte kişiler endemik bölgeye seyahat etmemelidir</p>
Hemophilusinfluenzae B (Hib)		<p>Tek başına HIV pozitif olanlara rutinolarak önerilmemektedir; diğer risk faktörleri (aspleni, orak hücreli anemi varlığı varsa tek doz uygulanır</p>
BCG aşısı		Kontraendikedir

Kaynaklar

1. Crum-Cianflone NF, Wallace MR. Vaccination in HIV-infected adults. AIDS patient care and STDs. 2014;28(8):397-410.
2. Yin Z, Rice BD, Waight P, Miller E, George R, Brown AE, et al. Invasive pneumococcal disease among HIV-positive individuals, 2000-2009. AIDS (London, England). 2012;26(1):87-94.
3. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Jr., Phair J, Visscher B, Munoz A, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). Lancet (London, England). 2002;360(9349):1921-6.
4. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2014;58(3):309-18.
5. Kaplan JE, Benson C, Holmes KK, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious

Diseases Society of America. MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports. 2009;58(Rr-4):1-207; quiz CE1-4.

6. Geretti AM, Brook G, Cameron C, Chadwick D, French N, Heyderman R, et al. British HIV Association Guidelines on the Use of Vaccines in HIV-Positive Adults 2015. *HIV medicine*. 2016;17 Suppl 3:s2-s81.
7. Fresard A, Gagneux-Brunon A, Lucht F, Botelho-Nevers E, Launay O. Immunization of HIV-infected adult patients - French recommendations. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2016;12(11):2729-41.
8. WHO. Prevention of Hepatitis A, B, C and other Hepatotoxic Factors in People Living with HIV/AIDS. .1-9.
9. Sheth AN, Althoff KN, Brooks JT. Influenza susceptibility, severity, and shedding in HIV-infected adults: a review of the literature. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52(2):219-27.
10. Crum-Cianflone NF, Sullivan E. Vaccinations for the HIV-Infected Adult: A Review of the Current Recommendations, Part I. *Infectious diseases and therapy*. 2017;6(3):303-31.
11. King JC, Jr., Treanor J, Fast PE, Wolff M, Yan L, Iacuzio D, et al. Comparison of the safety, vaccine virus shedding, and immunogenicity of influenza virus vaccine, trivalent, types A and B, live cold-adapted, administered to human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected adults. *The Journal of infectious diseases*. 2000;181(2):725-8.
12. Kroon FP, van Dissel JT, de Jong JC, van Furth R. Antibody response to influenza, tetanus and pneumococcal vaccines in HIV-seropositive individuals in relation to the number of CD4+ lymphocytes. *AIDS (London, England)*. 1994;8(4):469-76.
13. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Influenza vaccination in HIV-infected individuals: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness and safety. *Vaccine*. 2014;32(43):5585-92.
14. Ferdinands JM, Fry AM, Reynolds S, Petrie J, Flannery B, Jackson ML, et al. Intraseason waning of influenza vaccine protection: Evidence from the US Influenza Vaccine Effectiveness Network, 2011-12 through 2014-15. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64(5):544-50.
15. Sullivan PS, Hanson DL, Dworkin MS, Jones JL, Ward JW. Effect of influenza vaccination on disease progression among HIV-infected persons. *AIDS (London, England)*. 2000;14(17):2781-5.
16. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, White SA, Mwafulirwa G, Longwe H, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *The New England Journal of Medicine*. 2010;362(9):812-22.
17. Kim DK, Riley LE, Harriman KH, Hunter P, Bridges CB. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2017. *American Journal of Transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2017;17(4):1132-5.
18. euroWHO. World Health Organization Europe. Edited by Irina Eramova, Srdan Matic and Monique Munz. HIV/AIDS treatment and care: clinical protocols for the WHO European region. 2007.
19. Ida S, Tachikawa N, Nakajima A, Daikoku M, Yano M, Kikuchi Y, et al. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on acute hepatitis A virus infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002;34(3):379-85.
20. Launay O, Grabar S, Gordien E, Desaint C, Jegou D, Abad S, et al. Immunological efficacy of a three-dose schedule of hepatitis A vaccine in HIV-infected adults: HEPAVAC study. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2008;49(3):272-5.

21. Crum-Cianflone NF, Wilkins K, Lee AW, Grosso A, Landrum ML, Weintrob A, et al. Long-term durability of immune responses after hepatitis A vaccination among HIV-infected adults. *The Journal of infectious diseases*. 2011;203(12):1815-23.
22. Miller L, Arakaki L, Ramautar A, Bodach S, Braunstein SL, Kennedy J, et al. Elevated risk for invasive meningococcal disease among persons with HIV. *Annals of Internal Medicine*. 2014;160(1):30-7.
23. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;58(1):e1-34.
24. Measles pneumonitis following measles-mumps-rubella vaccination of a patient with HIV infection, 1993. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 1996;45(28):603-6.
25. Belaunzaran-Zamudio PF, Garcia-Leon ML, Wong-Chew RM, Villasis-Keever A, Cuellar-Rodriguez J, Mosqueda-Gomez JL, et al. Early loss of measles antibodies after MMR vaccine among HIV-infected adults receiving HAART. *Vaccine*. 2009;27(50):7059-64.
26. Kroon FP, van Dissel JT, Labadie J, van Loon AM, van Furth R. Antibody response to diphtheria, tetanus, and poliomyelitis vaccines in relation to the number of CD4+ T lymphocytes in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1995;21(5):1197-203.
27. Jackson BR, Iqbal S, Mahon B. Updated recommendations for the use of typhoid vaccine--Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2015;64(11):305-8.

Solid Organ Naklinde Aşılama

Prof. Dr. Neşe Saltoğlu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
KLİMİK Derneği Erişkin Bağışıklama Çalışma Grubu Üyesi

Solid organ transplantasyon (SOT) hastaları pnömokok, suçiçeği, zoster ve influenza gibi aşıyla önlenabilir infeksiyon hastalıkları ve komplikasyonları açısından yüksek risk altındadır. Bu hastalardaki infeksiyon, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olur ve antimikrobiyal tedavi genellikle immünokompetan konakçıdan daha az etkilidir (1). Ulusal ve uluslararası rehberlerde transplantasyon öncesi ve sonrasında sistematik öneriler olmasına rağmen uygulamada immünizasyonda değişiklikler görülebilmektedir (2). 2013 yılında Amerikan Transplantasyon Derneği pediatrik ve erişkin solid organ nakli adaylarının ve alıcılarının yanı sıra sağlık çalışanları, ev temaslıları ve bu hastaların diğer yakın temaslılarının aşılama için yönergeleri güncellemiştir (3). Ayrıca, 2013 yılında Amerika İnfeksiyon Hastalıklar Derneği (IDSA) solid organ nakli yapılanlar da dahil olmak üzere bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların aşılama ile ilişkin ilkelere yayınlamıştır (4).

Transplantasyon adaylarında immünosüpresyon sonrası birçok aşıya yanıt azaldığı için hastalıklarının erken döneminde ve de transplantasyon öncesinde immünizasyon sağlanmalıdır. Bu nedenle, karaciğer, böbrek, kalp ve akciğer transplantasyonu bekleyen erişkin ve çocuk immünokompetan adayların yaş, hikaye ve serolojisine bakılarak CDC aşı programlarına uygun olarak transplantasyon öncesi dönemde aşı uygulanmalıdır.

İnaktif aşılarda transplant alıcıları için genellikle güvenlidir. Ancak, canlı virüs aşılılarıyla bağışıklama zayıflatılmış aşı suşlarının

kontrol edilmeyen çoğalmasına neden olabilir ve SOT alıcılarında genellikle kaçınılır. Bu nedenle, kızamık, kabakulak, kızamıkçık (MMR), varisella ve zoster aşısı mümkün olduğunca transplantasyon öncesi dönemde tavsiye edilir. Genellikle canlı aşılardan nakilden sonra uygulanmaz. SOT alıcılarında MMR ve varisella aşısı etkinlik ve güvenilirlik verileri yetersiz olduğundan uygulanmamalıdır. Bağışık olmayan, immünoşüpresif tedavi almayan, yakın zamanda greft rejeksiyon hikayesi olmayan renal ve karaciğer transplant alıcısı çocuklar bu durumun dışındadır.

Transplantasyon sonrasında aşılara karşı yetersiz yanıt olasılığı nedeniyle, ilk 2 aylık nakil sonrası süre dahil, yoğun immünoşüpresyon sırasında SOT alıcılarında aşı yapılmamalıdır. Bunun bir istisnası, toplumda influenza salgını sırasında nakilden sonra ≥ 1 ay sürede inaktif influenza aşısı uygulanabilmesidir (5).

Solid Organ Transplant Alıcıları Ne Zaman Aşılmalıdır?

Transplantasyondan sonra aşı vermek için en uygun zaman bilinmemekle birlikte, çoğu merkez yaklaşık olarak transplantasyondan sonra 3-6 ay arasında aşılama başlar. İmmün yanıt bağışıklık tipi ve baskılanma derecesinden etkilenir. İmmün baskılanmanın derecesinin şiddeti, hastanın aşıya yanıt olasılığını azaltır. Bu yanıtta katkıda bulunan faktörler; alta yatan hastalığı (örn. böbrek veya karaciğer yetmezliği), allograft reddi varlığı ve transplantasyondan sonra uygulanan immünoşüpresif tedaviyi içerir.

Aşıya yanıt uygulamadan 4 hafta sonrası seroloji bakılması ile izlenebilir. Bununla birlikte posttransplant dönemde immünitenin ölçümünde bu metot her zaman uygun olmayabilir.

Transplant hastasının yakın temaslıları da immünize olmalıdır, genelde onlara inaktif aşılardan yapılması tercih edilir. Aile bireyleri için canlı aşı yapılmak zorunda ise hastaya yaklaşım sırasında gerekli temas önlemleri alınmalıdır (2,4).

Canlı donörler de immünite açısından gözden geçirilmelidir. Donöre organ naklinden önceki 4 hafta içerisinde canlı aşılardan yapılmasından kaçınılmalıdır. Donörün alıcı lehine önceden aşılama önerilmez.

Transplantasyon Öncesi Aşılama

Transplant öncesi bekleme süreci aşılardan yapılması için uygun zamandır. Aşı yanıtları transplantasyon sonrası dönemde daha da düşük olabileceğinden öncesinde yapılması tercih edilmelidir. Transplantasyondan önce hastaları bağışıklamanın diğer bir nedeni de, canlı virüs aşılardan (örn; kızamık, kabakulak, kabakulak, varisella, zoster ve intranasal canlı zayıflatılmış grip aşısı) nakil sonrası uygulamasından kaçınılmasıdır.

Canlı aşilar immünoşüpresyon öncesinde planlanmalıdır. İmmünoşüpresyon 2 hafta içerisinde başlayacak ise canlı aşılarından kaçınılmalıdır. İnaktif aşılar, immünoşüpresyonun başlamasına 2 haftadan fazla süre var ise yapılmalıdır (4). IDSA, canlı virus aşılarının, transplantasyondan en az 4 hafta öncesinde yapılmasını önermektedir.

Transplantasyon Sonrası Aşılama

Çoğu rehberde aşı yapılma zamanı transplantasyon sonrası 3-6 ay olarak önerilmiştir. İnaktif aşıların SOT hastalarında güvenli olduğu düşünülmektedir. İnfluenza salgınlarında, inaktif influenza aşısının transplantasyondan sonrası 1 ay gibi kısa bir sürede verilmesi önerilir (4).

Standart yaşa uygun aşıların yanı sıra bağışıklığı baskılanmış konaklar için belirtilen aşılar (örn; erişkinlerde pnömokok aşıları daha önceden yapılmadı ise) nakil sonrası 2-6 ayda uygulanmalıdır. Pnömokok için PCV13 ün yapılmasının üzerinden 8 hafta geçmiş ise PPSV23 önerilir (2,3).

Tetanos, Difteri ve Boğmaca Aşısı

Tetanos, difteri ve boğmaca aşıları, transplantasyon durumuna bakılmaksızın erişkinlere yaşam boyunca uygulanmalıdır. Aşı uygulaması sonrasında allogreft fonksiyonunda bir değişiklik görülmemiştir. ACIP, 19 yaş ve üzeri tüm erişkinler için Td yerine, tetanos toksoidi, indirgenmiş difteri toksoidi ve asellüler boğmaca (Tdap; Adacel veya Boostrix) içeren tek bir aşı dozunu önermektedir (6,7).

Tdap aşılarından Boostrix, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından 10 yaş ve üstü kişiler için onaylanmışken, Adacel yalnızca 11 ila 64 yaş arasındaki bireyler için onaylanmıştır (7). 65 yaş ve üstü yetişkinlerde mümkünse Boostrix önerilmiştir. Erişkin transplant adayları 1 doz tetanos, difteri ve asellüler boğmaca aşısı olmalıdır. Özellikle transplant hastalarında ciddi morbiditesi olan boğmaca da kapsanmalıdır. Böbrek transplant hastalarında tetanos ve difteriye karşı aşılama sonucu en az 1 yıl koruyucu antikorların varlığı ve rapel dozlarla bağışıklığın devam ettiği gösterilmiştir (8, 9). Standart tavsiyelere göre rutin destekleyici dozlar da en az her 10 yılda bir uygulanmalıdır.

Transplantasyondan sonraki dönemde tetanos ve difteri aşılması güvenli kabul edilir. 2013 Amerikan Transplantasyon Derneği (AST) kılavuzları aşılamadan en az 4 hafta sonra pediatrik solid organ nakli alıcılarda (ancak yetişkin hariç) tetanos titrelerini izlemeyi önermiştir (3).

İnfluenza Aşısı

İnfluenza solid organ alıcılarında pnömöni gibi ciddi komplikasyonu, yüksek mortalite ve morbiditesi hem de transplantasyonun reddine neden olmasından dolayı önlenmesi gereken bir hastalıktır. İleri derecede organ yetersizliği olanlarda influenza şiddetli seyredebilir, bakteriyel infeksiyona eğilim olabilir ve transplantasyonu gecikebilir.

Yıllık mevsimsel influenza aşısı yapılması önemlidir. İnaktif influenza aşısı önerilmektedir. Grip aşısının farklı formülasyonu mevcuttur. Standart doz aşı bu grup için uygundur (10). Yüksek doz influenza aşısı veya kuadrivalan aşının gerekliliği konusunda daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır (2-4).

İnaktif influenza aşısının rutin mevsimsel uygulanması her transplant alıcısı için nakilden sonraki 2 yıl dahil olmak üzere her yıl önerilmektedir (3). Aşı nakilden 3-6 ay sonra önerilir. Grip mevsiminde ise aşı daha önce de yapılmalıdır. Aşılamanın başarısı almış olduğu immünoşüpresif ajanlarla değişebileceğinden, örneğin hane halkında influenza tanısı alması gibi riskli durumlarda, hastaya kemoprofilaksi düşünülmelidir. Hastanın ev temaslıları ve bakım veren sağlık personeli de influenza için aşılanmalıdır (11).

İnfluenza aşısı yapılan SOT alıcılarında aşıya verilen immün yanıt konağa ve aldığı immünoşüpresif tedaviye bağlı değişebilir. Transplant alıcılarındaki antikor yanıtı en az bir yıllık bir süre boyunca sürer ve aynı sezon boyunca ikinci bir doz aşı uygulaması antikor yanıtını iyileştirmez (12, 13). Aşı sonrası transplantın reddine ilişkin bulgu yoktur (14). Aşı SOT hastalarında güvenli ve etkin bulunmuştur (15). Aşı sonrası ölüm oranlarında azalma ile ilişkili sonuçlar yayınlanmıştır.

Mevcut immünojenite ve güvenlik verileri standart doz intramüsküler aşı için uygun bulunmuştur. İnfluenza için çeşitli formülasyonlar mevcuttur; yüksek doz intramüsküler, intradermal, adjuvanlı ve canlılığı zayıflatılmış adjuvanlı (LAIV) mevsimsel aşular SOT hastalarında önerilmemektedir (16). Transplantasyon sonrası dönemde LAIV aşısı önerilmez. Ancak LAIV transplantasyondan önce yapılacaksa, LAIV'ye kontrendikasyon bulunmaması koşuluyla transplantasyondan en az 2 hafta önce yapılmalıdır.

Pnömonok Aşısı

SOT alıcıları invazif pulmoner infeksiyon açısından genel popülasyona oranla önemli risk altındadır. Koruyucu önlemlerin alınması ve pnömonok aşılarının uygulanması gereklidir.

Pnömonok aşısının iki ana formülasyonu mevcuttur; 23 valan polisakkarit aşı (PPA23) ve 13 valan bir protein ile konjuge edilmiş aşı (KPA13). Protein konjuge aşular daha yüksek aviditeye sahiptir ve ayrıca hafıza yanıt oluşumuna yol açar. ACIP tarafından SOT hastalarında önce konjuge pnömonok aşısının yapılması takiben 8 hafta sonra polisakkarit aşısının yapılması önerilmiştir. Bununla birlikte, pnömonok aşı titrelerinin izlenmesi de önerilir (18).

Erişkin son dönem böbrek hastalığı olan SOT adayları, 6 yaş üzeri son dönem böbrek hastalığı, kalp, akciğer hastalığı olan pediatrik SOT adayları ve 6-18 yaş arası son dönem böbrek hastalığı olan adaylara PCV13 aşısı yapılmalıdır.

İki yaş üzeri alıcılar son 5 yıl içerisinde PPSV23 almamış ve yaşam boyu iki defadan fazla aşı yapılmamışsa, transplantasyondan sonra 2-6 ay içerisinde

de, immünoşüpresyonun derecesi ve bağışıklık durumuna göre PPSV23 alınmalıdır. Son dönem böbrek hastalarına yaşam boyunca iki kez PPSV23 yapılır. Erişkin hasta ve ≥ 2 yaş ve üzeri çocuk son dönem kalp veya akciğer hastalığı olanlar, siroz dahil kronik karaciğer hastalığı olanlar daha önceden yapılmış ise 1 doz PPSV23 alınmalıdır.

Her iki aşı gerekli olduğunda öncelikle PCV13 yapılmalı, 8 hafta sonra PPSV23 uygulanmalıdır.

Haemophilus influenzae Aşısı

Haemophilus influenzae solid organ alıcılarında *S. pneumoniae*'dan daha az sıklıkta görülebilen bir pnömoni etkenidir. Çocuk SOT alıcılarında *Haemophilus influenzae* tip B (Hib) konjuge aşının çocukluk rutin şemasına uygun olarak kullanılması önerilir. Aşının tamamlanmasından 4 hafta sonra mümkünse serolojik titre tayini yapılması önerilir, titrenin >0.15 mg/L bulunması koruyucu kabul edilir (3). Yetişkin solid organ nakli bekleyen/alıcılarda Hib aşı ile ilgili koruyuculuk oranı %35 olarak belirlenmiştir (19). Bu nedenle aşının rutin kullanımı hakkında bir öneri yapmak mümkün değildir. Bu yaklaşımı destekleyecek veri bulunmamasına rağmen, pnömoni riski yüksek olan akciğer transplant alıcılarında aşı düşünülebilir. Bu aşı için optimum zamanlama ve koruma süresi bilinmemektedir.

Atipik hemolitik üremik sendromlu hastalar veya insan lökosit antijen ile uyumlu olmayan veya ABO uyumlu olmayan nakil alıcıları gibi fonksiyonel asplenik veya gelecekte splenektomi veya eculizumab kullanabilecek nakil hastaları, meningokok, pnömokok ve Hib aşısı alınmalıdır.

Meningokok Aşısı

ACIP 10 yaş üzerinde meningokok riski yüksek hastalara kuadrivalan meningokok aşısı yanında serogrup B meningokok aşısının da yapılmasını önermiştir (20).

Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (MMR) Aşısı

İmmünoşüpresif olmayan 6-11 aylık SOT adayları, transplantasyon 4 hafta içinde gerçekleştirilmeyecekse, MMR aşısı alabilir. Eğer transplantasyon geçilecek ve çocuk bağışıklık baskılayan ilaç almıyorsa MMR aşısı 12. ayda tekrarlanmalıdır. Transplantasyona ihtiyaç duyan çocuk hastalar için MMR, 6 aylıktan erken bir tarihte uygulanabilir. İkinci doz MMR en az 4 hafta sonra uygulanabilir. Dozlar arasında en az 4 hafta zaman olmalıdır.

Eğer nakil olayı bebek bir yaşına varana dek gerçekleşmedi ise transplantasyon öncesi 4 haftada ikinci doz MMR yapılır. Tüm çocuklar iki doz MMR'yi tamamlamalıdır.

MMR aşısı canlı zayıflatılmış virüs içerdiğinden SOT yapılmış hastada güvenlik profilinin yetersizliği ve etkin antiviral tedavinin olmayışı nedeni ile kontrendikedir (4) Bu nedenle, mümkün olduğunda, MMR serolojisi transplantasyondan önce kontrol edilmeli ve transplant adayları önceden aşılanmalıdır (3).

Kan ürünleri, immünglobulin alması gibi durumlar seroloji sonuçlarını etkileyebilir. İdeal olan bunların kullanımı durumunda 3 ay sonra canlı aşı yapılmasıdır. İki canlı aşı örneğın MMR ve varisella aynı günde yapılabilir. Eğer yapılmamış ise arada en az 28 gün olmalıdır. Varisella için immünite kanıtı olmayan, immünosüpresyonu olmayan ya da minimal olan, greft rejeksiyon hikayesi olmayan, çocuk karaciğer ya da böbrek transplant alıcılarda varisella aşısı önerilir (4).

Hastaya tüberkülin deri testi de aynı gün yapılabilir, eğer sonradan yapılacak ise en az 4-8 hafta geçmelidir (3).

Varisella Aşısı

Varisellanın ciddi komplikasyonları olduğundan hastaların korunması önemlidir. Transplant öncesi seroloji istenmelidir. Erişkinde varisella immünite kanıtı yok, transplantasyon için en az 4 hafta zaman var ve immünokompetan ise varisella aşısı önerilir. Serokonversiyon gelişmeyenlerde transplantasyon sonrası uygun zaman beklenir. Serokonversiyon gelişmeyenlerde transplant sonrası maruziyet olursa temas sonrası profilaksi önerilir. Düşük doz uzun süreli immünosüpresif tedavi alacak seronegatif hastalara da aşı önerilir.

Transplantasyon bekleyen varisella naiv bebeklerde 6-11 aylar arasında, immünosüprese tedavi almıyor ve transplant yapılacak dönem en az 4 haftanın üzerinde ise aşı yapılmalıdır. 3 ay ve üzerinde ara ile ve aksine bir durum yok ise 2 doz aşı yapılması planlanır (22).

MMR'de olduğu gibi varisella aşısının zamanlamasıyla ilgili istisnalar vardır. Kan ürünleri, iki canlı aşı aralığı ve zamanlama, varisella aşısı için geçerlidir. Bunlar gözden geçirilmelidir.

Herpes Zoster Aşısı

Herpes zoster aşısı, canlı attenüe bir aşıdır. ACIP tarafından immünokompetan 60 yaş üzeri kişilerde önerilmiştir. Zoster aşısı immünosüprese hastalarda önerilmemiştir.

SOT ve KİT alıcıları, herpes zoster ve postherpetik nöralji, bakteriyel süper enfeksiyon, dissemine hastalık ve ölüm gibi komplikasyonlar açısından risk altındadır. Transplant öncesi dönemde uygulamada herpetik hastalığı azaltıp azaltmadığına dair veri yoktur (23).

IDSA, 60 yaş üzeri hastada immünosüpresif tedavi başlamasından önce 4 haftadan fazla süre varsa aşığı önermiştir (4). 50-59 yaş arası hasta immünosüprese değilse ve transplantasyon öncesinde 4 hafta süre var ise, 50-59 yaş arasında CDC immünokompetan hastada risk ve yaş önerilerine göre hastaya VZV aşısını önermiştir. Buna karşın ACIP ≥ 60 yaş ise transplantasyon öncesi 14 günden fazla süre var ise immünosüpresif tedavi öncesi dönemde herpes zoster aşısının yapılabileceğini bildirmiştir (24). Ancak, immünosüprese kişilerde ve transplant sonrasında güvenlik

verisi ve etkinlik verileri yokluğu, ayrıca dissemine hastalığa neden olabileceğinden canlı zoster aşısı uygulanmamalıdır. İnaktif subunit rekombinant VZV glikoprotein E ve AS01B adjuvant içeren varisella zoster aşısı ≥ 50 yaş immünokompetan yetişkinler için yakın zamanda FDA onayı almıştır. Buna karşın, ACIP organ transplant hastaları gibi orta-ileri derecede immünkompromize bireylerde bu aşının kullanımı için önerilerde bulunmamıştır.

Polio Aşısı

Bağışıklama programının uygulandığı bir ülkede yaşayan SOT alıcılarında rutin olarak polio aşısı yapılmasına gerek yoktur. Aşı durumuna ilişkin dokümantasyon yoksa polio maruziyet riski taşıyan nakil adayları ve alıcılarının küçük bir grubunda (seyahat veya iş yoluyla maruziyet) birincil bir seri inaktif polio virüs aşısı (IPV) gerekir.

Koruma süresi bilinmemesine rağmen, bulaş riski süren erişkinde yaşam boyu sadece bir kez inaktif polio aşısı ile rapel önerilir. Renal transplant alıcılarında tek doz rapel aşı ile %92 oranında korunma sağlanmıştır (25). Çocuk yaşta SOT alıcılarında çocukluk şemasına göre inaktif polio aşısı uygulanması önerilir.

Hepatit B

SOT alıcılarında immünoşüpresif tedavinin süresiz olması nedeni ile hepatit B ile karşılaşma riski yüksektir. Transplant alıcılarında hepatit B enfeksiyonunun aşı ile önlenbilmesi sonucu önemli oranda HBV komplikasyonları azalmıştır. Transplantasyon sonrası aşı yanıtları değişkenlik göstermiştir (26). Donörün HBsAg negatif, anti-HBc pozitif olması da risk yaratmaktadır (27). Transplantasyondan önce hasta değerlendirilmeli ve seronegatif olanlara hepatit B aşısı önerilmelidir. Anti-HBs negatif solid organ nakli adaylarına 3 doz hepatit B aşısı uygulanmalıdır (4). Bu kişiler hemodiyaliz tedavisi gören ≥ 20 yaş hasta iseler, yüksek doz (40 mcg) aşı önerilir. Özellikle sirozu olan hastalarda optimal yanıt oluşmayabilir (28). Yanıt oranları siroz olmayanlardan düşüktür (29). SOT alıcılarında üç doz aşılama sonrası anti-HBs düzeyine bakılmalı, eğer titre 10 mU/ ml'nin altında ise bir seri daha aşılanmalıdır. Bu durumda, bir diğer alternatif; tek yüksek doz HBV aşısı yapıp, sonucunu değerlendirmek de olabilir.

Hastaya hem hepatit A hem de hepatit B aşısı yapılacak ise kombine aşı yapılabilir. Hepatit B aşısı, kronik HepB'li transplant alıcılarında karaciğer naklinden 2-6 ay sonra, HepB immünglobulini için yaşam boyu gereksinimi ortadan kaldırmak için düşünülmelidir.

Hepatit A Aşısı

Daha önce aşılanmamış, seronegatif SOT adayları, özellikle de karaciğer transplant adaylarında hepatit A aşısı yapılmalıdır. 12-23 ay arası, iki yaş üzeri çocuk hastalar bir seri hepatit A aşısı ile aşılanmalıdır (2).

HPV Aşısı

11-26 yaş arası SOT adaylarında HPV aşısı uygulanabilir. Endikasyonu olan hastalarda transplant öncesi üç doz aşı önerilir. Eğer tüm şema transplant öncesi tamamlanamamışsa şemanın kalanı transplant sonrası 3-6 ayda önerilir (2-4). HPV aşısının iki formülasyonu mevcuttur: dört değerlikli aşı ve bir AS04-adjvanlı çift değerli aşı. Dörtlü aşı erkeklerde kullanım için önerilir. 9-26 yaş arası kadınlarda iki değerli aşı önerilmiştir, dört değerli aşı da 45 yaşına kadar olan kadınlarda kullanılabilir. Bununla birlikte, HPV ilişkili lezyonlar üzerine etkisi sınırlı ya da yoktur. Transplant hastasında 4 değerli aşı ile yapılan bir çalışmada suboptimal yanıt elde edilmiştir. İki değerli aşı ile veri yoktur (30).

Sot Hastalarında Aşılama Genel Kurallar

Aşılar solid organ transplant alıcılarında enfeksiyonun önlenmesi için önemlidir, bununla birlikte bağışıklık sistemi baskılanmış çoğu hastada koruyucu bağışık yanıt oluşmayabilir ve genellikle canlı aşılarından kaçınılmalıdır.

Organ transplant adaylarının bağışıklık yanıtlarını optimize etmek ve canlı aşı ile korunması olan patojenlere karşı bağışıklık sağlamak için mümkün olduğunca erken; transplant için değerlendirme sırasında aşı yapılmalıdır. Transplantasyon öncesinde canlı aşı uygulama için önerilen süre minimum dört haftadır.

Standart yaşa uygun aşıların yanı sıra, bağışıklığı baskılanmış konak için belirtilen aşılar (örn. Yetişkinlerde pnömokok aşıları), nakilden iki ila altı ay sonra uygulanmalıdır. Salgın söz konusu ise influenza aşısı daha önce uygulanabilir.

SOT organ adaylarının ve alıcılarının pnömokok konjuge aşı (PCV13) ve pnömokok polisakkarid aşısı (PPSV23) ile aşılanması önerilir.

İnaktive aşılar bu grup hastalarda genellikle güvenilirdir. Etkinlik en düşük seviyede olsa da, inaktif aşıların solid organ nakil adaylarına ve alıcılarına olağan çizelgelerine göre uygulanmasını önerilir.

SOT alıcılarının çoğunluğunda transplantasyon sonrasında canlı aşıların (kızamık, kabakulak, kızamıkçık, varisella, zoster, intranasal influenza aşısı) kullanılmaması önerilir. Ancak, varicellaya karşı bağışıklığı azalmış/hic olmayan ya da yakın zamanda allogreft reddi bulunmayan pediatrik böbrek veya karaciğer transplant alıcıları varisella aşısını alabilir. Kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısı, SOT yapılan kişilerin hane halkı temaslarında güvenlidir. Varisella aşısının bağışık olmayan ev hanesinde uygulanması önerilir. Ayrıca, zoster aşısı gereken durumda evdeki kişilere uygulanabilir. Ancak döküntü süresi boyunca nakil alan alıcılarla temastan kaçınılmalıdır.

Yaşayan bağışıklar, aşı takvimine göre yaş, aşı geçmişi ve maruz kalma geçmişine dayalı aşıları yönünden değerlendirilmelidir. MMR, MMRV, VAR ve

ZOS aşısı gibi canlı aşuların organ bağışından 4 hafta içerisinde yapılmasından kaçınılmalıdır. Bağış yapanların yalnızca alıcının yararına aşılama genellikle önerilmez.

Kronik ya da son aşamadaki böbrek, karaciğer, kalp ya da akciğer hastalığı olan, SOT adayı da dahil olmak üzere yetişkinler ve çocuklar, CDC yıllık takvimine dayanarak tüm yaş, maruz kalma öyküleri ve bağışıklık durumuna göre immünokompetan kişiler için önerilen uygun aşuları almalıdır.

Yetişkin SOT adayı; son dönem böbrek yetmezliği olan yetişkinler ve SOT adayı olan çocuk hastalar; son dönem böbrek, kalp veya akciğer hastalığına sahip ya da 6-18 yaşları arasında son aşamada böbrek hastalığı olan hastalar PCV13 almalıdır.

SOT adayı olan ya da son dönem böbrek yetmezliği olan ≥ 2 yaşındaki çocuklar ve erişkinler, beş yıl içinde bir doz almadıysa ve ömür boyu iki doz almadıysa PPSV23 almalıdır. Son dönem böbrek hastalığı olan hastalar beş yıl arayla ömür boyu iki doz almalıdır.

Son aşama kalp ya da akciğer hastalığı olan, siroz da dahil kronik karaciğer hastalığı olan ≥ 2 yaşındaki çocuklar ve yetişkin hastalara daha önce almadı iseler bir doz PPSV23 verilmelidir. Hem PCV13 hem de PPSV23 gerekli ise önce PPV13 almalı, 8 hafta sonra diğeri uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Hibberd PL, Rubin RH. Approach to immunization in the immunosuppressed host. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4:123-42
2. Chong PP, Avery RK. A Comprehensive Review of Immunization Practices in Solid Organ Transplant and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Ther* 2017; 39:1581-98.
3. Danziger-Isakov L, Kumar D, AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13 Suppl 4:311-17.
4. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58:e44-100.
5. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC , Ekberg H, Catherine A. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary *Kidney International* advance online publication, 21 October 2009; doi:10.1038/ki.2009.377.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60:13-15.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine in adults aged 65 years and older – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal WklyRep* 2012; 61:468-70.
8. Girndt M, Pietsch M, Köhler H. Tetanus immunization and its association to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:454-60.

9. Krüger S, Müller-Steinhardt M, Kirchner H, Kreft B. A 5-year follow-up on antibody response after diphtheria and tetanus vaccination in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:1264-70.
10. Kumar D, Blumberg EA, Danziger-Isakov L, et al. Influenza vaccination in the organ transplant recipient: Review and summary recommendations. *Am J Transplant* 2011; 11: 2020-2030.
11. Cordero E, Manuel O. Influenza vaccination in solid-organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012 ;17(6):601-8.
12. Blumberg EA, Albano C, Pruett T, et al. The immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients. *Clin InfectDis* 1996; 22:295-302.
13. Scharpé J, Evenepoel P, Maes B, et al. Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2008; 8:332-37.
14. DosSantos G, Haguinet F, Cohet C, et al. Risk of solid organtransplant rejection following vaccination with seasonal trivalent inactivated influenza vaccines in England: A self-controlled case-series. *Vaccine*. 2016;34:3598-3606.
15. Perez-RomeroP, Bulnes-RamosA, Torre-CisnerosJ, et al. Influenza vaccination during the first 6monthsaftersolid organ transplantation is efficacious and safe. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:1040.e11-8.
16. Katerinis I, Hadaya K, Duquesnoy R, et al. De novo anti-HLA antibody after pandemic H1N1 and seasonal influenza immunization in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2011; 11:1727-33.
17. Brakemeier S, Schweiger B, Lachmann N, et al. Immune responseto an adjuvanted influenza A H1N1 vaccine (Pandemrix®) in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:423-28.
18. Kumar D, Welsh B, Siegal D, Chen MH, Humar A. Immunogenicity of pneumococcal vaccine in renal transplant recipients—three year follow-up of a randomized trial. *Am J Transplant* 2007; 7: 633-638.
19. Sever MS, Yildiz A, Eraksoy H, et al. Immune response to Haemophilus influenzae type B vaccination in renal transplant recipients with well-functioning allografts. *Nephron* 1999; 81:55-9.
20. Folaranmi T,Rubin L,Martin SW, et al. Centers for Disease Control. Use of serogroup B meningococcal vaccines in persons aged 4/¼ 10 years at increased risk for serogroup B meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015; 64:608-612.
21. Rubin LG, LevinMJ, LjungmanP, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014; 58:309-318.
22. Posfay-Barbe KM, Pittet LF, Sottas C, et al. Varicella-zoster immunization in pediatric liver transplant. recipients: safe and immunogenic. *Am J Transplant*. 2012;12: 2974-2985.
23. Cohen JI. Strategies for herpes zoster vaccination of immunocompromised patients. *J Infect Dis*. 2008; 197(Suppl2):S237-S241.
24. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF, Advisory Committee on Immunization Practices Centers For and Prevention. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2008; 57(RR-5):1-30.
25. Huzly D, Neifer S, Reinke P, et al. Routine immunizations in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 1997; 63:839-45.
26. Serrano B, Bayas JM, Bruni L, Díez C. Solid organ transplantation and response to vaccination. *Vaccine* 2007; 25:7331-38.
27. Han JH, KimDG, NaGH, et al. De novohepatitisBvirusinfectiondevelopingafterlivertransplantationusing a graft positive for hepatitis B core antibody. *Ann Surg Treat Res*. 2015;89: 145.

28. Domínguez M, Bárcena R, García M, et al. Vaccination against hepatitis B virus in cirrhotic patients on liver transplant waiting list. *LiverTranspl* 2000; 6:440-2.
29. Villeneuve E, Vincelette J, Villeneuve JP. Ineffectiveness of hepatitis B vaccination in cirrhotic patients waitingforlivertransplantation. *Can J Gastroenterol* 2000; 14 Suppl B:59B-62B.
30. Kumar D, Unger ER, Panicker G, et al. Immunogenicity of quadrivalent human papilloma virus vaccine in organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2013;13: 2411-17.
31. Kim YJ, Kim S II. Vaccination strategies in patients with solid organ transplant: evidences and future perspectives. *Clin Exp Vaccine Res.* 2016; 5(2): 125-131.

Tablo 1. Solid Organ Alıcılarında Transplantasyon Öncesinde Aşı Önerileri (4, 31)

Transplant öncesi dönem (TÖ)	Değerlendirme	Aşı kime uygulanmalı	Doz ve Öneriler
	İnfluenza	Tüm adaylar CDC yıllık yaş ve riske göre immunokompetan hasta önerilerine göre alınmışsa	1 doz inaktif aşı influenza sezonundan önce
	Pnömonokok	Tüm adaylar Polisakkarid aşı yalnızca 2 yaş ve üzerinde ise uygulanır Konjuge aşı tüm adaylar için	Daha önce alınmış ise önce bir doz PCV 13, 8 hafta sonra PPSV 23 geçmişte 2 dozdan az PPSV 23 almış ise 5 yıl sonra tekrar edilecek. *Önceden PPSV 23 alanlarda PCV 13 için en az 8 hafta beklenir.
	Tdap	Son 10 yıl içinde Td alınmış ise	1 doz Tdap önerilir.
	HPV	9-26 yaş	3 doz önerilir.
	HIB	Splenektomi veya ekulizimab ihtiyacı, konjuge aşı	1 veya daha fazla doz (Eğer immunkompetan hasta için risk ve yaş kategorilerinde yıllık CDC önerilerini uygulamayan bir hasta varsa)
	Kuadrivalan menengokok	Splenektomi veya ekulizimab ihtiyacı veya diğer riskleri varsa	1 veya daha fazla doz
	SerogrupB menengokok aşısı	CDC immunokompetan hasta yaş ve risk önerisine göre aşı alınmışsa 10 yaş üzeri, persistant kompleman eksikliği, (ekulizimab alanlar dahil), aspleni, küçük salgın sırasında menengokok riski yüksekse	MenB_FHbp: 3 doz MenB-4C:2 doz

	Hepatit A	12-23 ay arası CDC önerilerine göre aşı almamışsa 2 yaş ve üzerinde	Hepatit A aşısı 2 doz, 0, 1 ay (titre izlenmeli)
	Hepatit B	1-18 yaş arası CDC önerisine göre aşı almamışsa 18 yaş ve üzerinde ise	Diyaliz hastası ise yüksek doz almalı, anti-HBs titreleri takip edilmeli HBV aşısı 3 doz, 0, 1, 6-
	MMR için test Rubella IgG Mumps IgG Rotavirus	6-11 ay arası önerilir 12 ay ve üzerinde hastada CDC immunkompetan hasta risk ve yaş önerilerine göre aşı almamışsa CDC immunkompetan hasta risk ve yaş önerilerine göre aşı almamışsa	1-2 doz zamana bağlı Aşı transplantasyondan en az 1 ay öncesinde tamamlanmalı ve hasta immün supresyonda olmamalı
	Varisella IgG	CDC immunkompetan hasta risk ve yaş önerilerine göre aşı almamışsa	1-2 doz, 1 dozdan sonra seroloji bakınız. Transplantasyondan en az 1 ay öncesinde yapılmalı (Bir ay içinde transplant bekleme listesinde ise ya da immunsupresyonda ise yapılmamalı)
	Herpes zoster	≥60 yaş üzeri 50-59 yaş arasında CDC immunkompetan hastada risk ve yaş önerilerine göre	en az 1 ay öncesinde yapılmalı (1 ay içinde bekleme listesinde ise ya da immunsuprese hasta hariç)
	İnaktive polio		CDC immunkompetan hasta risk ve yaş önerilerine göre aşı almamışsa

Tablo 1. Solid Organ Alıcılarında Transplantasyon Sonrası Dönemde Aşılama (3, 31)

Transplant sonrası Dönem (TS)	HAV serolojisi negatif ise HBV serolojisi negatif ise	HAV HBV	HAV T.Ö tamamlanmadı ise , transplantasyon sonrası ≥ 2ayda başlanır 2 doz (0 ve 6.ay arası) HBV T.Ö tamamlanmadı ise transplantasyon sonrası ≥ 2ayda başlanır 3 doz önerilir. 0-1-6. ay
	İnfluenza		TS 2-6 ayda yapılır, (salgın durumunda beklemeksizin yapılır) (Canlı aşı kontrendike)
	Td Aşı hikayesine göre	Tdap (veya Td)	Transplantasyon öncesinde yapılmamış ise , ilk doz Tdap sonrası 10 yılda bir Td
	Tdap	Pnömonokok konjuge ve polisakkarit aşı	Transplant öncesi almamışsa önce PCV13 1 doz takiben en az 8 hafta sonra PPSV 23 Eğer ilk dozu PPSV 23 ise bir yıl sonra PCV 13 PPSV 23 aşısı 5 yılı geçmişse tekrar bir doz PPSV23
		HPV CDC önerilerine göre uygulamamış ise Kadın:11-26 yaş Erkek 11-26 yaş	Tercihen transplant öncesi başlanan aşı tamamlanır. Transplantasyon sonrası ≥ 2ayda başlanır 9-26 yaş arası, 3 doz
		MMR Herpes zoster Rota virus Varisella	Kontrendike Kontrendike Kontrendike Kontrendike
		Haemophilus influenza tip B İnaktive polio	CDC immunkompetan hasta risk ve yaş önerilerine göre aşı almamışsa

MMR, measles, mumps, ve rubella aşı; HAV, hepatit A virus; Anti-hepatit Bs antikor ; HBV, hepatit B virus; Tdap, tetanos, difteri toksoid, ve asellüler pertussis aşı; Td, tetanos-difteri aşısı; PCV13, pnömonokok konjuge 13-valan aşı; PPSV23, pnömonokok polisakkarit 23-valan aşı; HPV, human papillomavirus; SOT, solid organ transplant (Lit 4,1t 31'den uyarlanmıştır)

Kök Hücre Nakil Alıcılarında Bağışıklama

Uzm. Dr. Güle Çınar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Hemopoietik kök hücre nakli (HKN), organ nakli, maligniteler ile kemoterapi ve biyolojik ajanlar gibi immünoşüpresif tedaviler nedeniyle immün yetmezliği olan hastalarda morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden biri enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonların çoğu bağışıklama ile önlenabilir (1).

Hemopoietik Kök Hücre Nakli Alıcılarında Bağışıklama

HKN alıcılarının çoğu, nakilden sonraki ilk aylarda, verici veya alıcının nakil öncesi aşularına bakılmaksızın çeşitli patojenlere karşı bağışıklıklarını kaybederler. İnaktif aşularla bağışıklama, nakilden sonraki süreçte güvenlidir ve özellikle nakil prosedürü ile enfeksiyon riski artan patojenler için (örneğin influenza ve *Streptococcus pneumoniae*) korunmayı sağlamanın etkili bir yoludur. Nakil alıcılarında birkaç istisna dışında canlı aşılardan kaçınılmalıdır (2).

Nakil hastalarında aşılara verilen yanıt genellikle nakilden sonraki ilk aylar veya yıllar boyunca aynı yaştaki sağlıklı bireylerden daha düşüktür, ancak işlemten sonra 2-3 yıl içinde zamanla normale yakın hale gelir. Ancak immünoşüpresyon derecesi ne kadar büyük olursa, hastanın bağışıklamaya yanıt verme olasılığı o kadar az olur. Örneğin hematolojik kök hücre nakli sonrası gelişen immünoşüpresyonun derecesi nakil tipine göre değişir. Alojenik HKN'den sonra, alıcının bağışıklık sistemi, vericinin bağışıklık

sistemi ile değiştirilir. Hastanın "net immünoşüpresyon durumuna" katkıda bulunan faktörler, HKN için hazırlıkta kullanılan kemoterapi rejimi, graft versus host hastalığının (GVHH) varlığı ve nakilden sonra uygulanan immünoşüpresif ajanlardır. Otolog HKN sonrası greft ve konakçı arasında immünolojik bir eşitlik olmadığından, "net immünoşüpresyon durumuna" katkıda bulunan faktörler, transplantasyondan önce uygulanan yüksek doz kemoterapi ve radyoterapinin yanı sıra altta yatan hastalıktır. Otolog HKN alıcıları için enfeksiyon riski, HKN'den önce altta yatan malignite için tedavi olarak uygulanan rituksimab ve fludarabin gibi ilaçlar da dahil olmak üzere nakil öncesi immünoşüpresyonunun kümülatif etkileriyle de ilgili olabilir. Hem otolog hem de alojenik HKN alıcıları, immün sistemi tekrar oluşturma döneminde enfeksiyon riski altındadır. Her iki tip HKN alıcısı da başlangıçta derin hümmoral ve hücre aracılı immün yetmezliğe sahiptir, ancak fonksiyonel B ve T hücreleri yanıtını verebilme noktasına kadar yavaş yavaş iyileşirler (2). Tartışmalı olmasına rağmen, CD4 sayısının tekrar artışı, immün sistem iyileşmesi takibi için uygun bir gösterge olarak kullanılabilir (3-5).

HKN öncesinde, hali hazırda immün sistemi baskılanmamış HKN adayları, yaş, bağışıklama ve enfeksiyon etkenine maruz kalıp kalmama öyküsüne bağlı olarak immünokompetan bireyler için belirtilen aşılı olmalıdır. HKN adaylarının, hazırlık rejiminin başlamasından en geç 4 hafta öncesinde canlı aşılı ve en geç 2 hafta öncesinde de inaktif aşılı yapılması olmalıdır (6).

HKN sonrasında ise nakil alıcıları, bağışıklık yanıtı oluşturabilecek düzeye geldiklerinde, pnömokok, *Haemophilus influenzae*, tetanos gibi bir takım patojenlere karşı bağışıklanmalıdır. HKN'yi takip eden ilk 24 ay boyunca çoğu canlı virüs aşısından tamamen kaçınılmalıdır. Bununla birlikte, aktif GVHH olmayan ve immünoşüpresif ajanlar almayan hastalarda HKN'den 24 ay sonra bazı canlı aşılar (kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısı) endikedir (6).

İnaktif Aşılar

Tetanos-Difteri-Boğmaca

Tetanos ve difteri gelişmiş ülkelerde nadir görülür. Bununla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde tetanos hala yaygındır ve gelişmiş ülkelerde de ara sıra vakalar görmeye devam etmektedir. Difteri ise dünyanın bazı bölgelerinde endemik seyretmektedir. Ayrıca HKN alıcıları kemoterapi ve / veya tüm vücut ışınlanması nedeniyle oluşan akciğer hasarı nedeniyle boğmaca enfeksiyonuna karşı özellikle savunmasızdır (7).

HKN alıcılarının önemli bir kısmında nakil sonrası tetanos, difteri ve boğmacaya karşı bağışıklık yoktur. Hem tetanos hem de difteri antikorlarının titreleri, nakil sırasındaki yaşa, altta yatan tanı, doz yoğunluğu, nakil öncesi tedavi süresi ve nakil hazırlık rejimine göre değişir (8).

Nakilden önce koruyucu düzeyde tetanos antikor seviyeleri olan alojenik HKN alıcılarının yaklaşık yüzde 50'si ve otolog HKN alıcılarının yüzde 19'u, nakilden bir yıl sonra seronegatif hale gelir. Tetanos aşısına yanıt genellikle

nakilden 6-12 ay sonra yapılan üç dozdan sonra %85-100'ü bulmaktadır. Yanıt, GVHH veya kemoterapi yoğunluğundan biraz etkilenebilir. HKN alıcılarının sadece yüzde 36'sı difteriye karşı bağışıklığını korumaktadır. Difteri aşısına yanıt oranı, alojenik HKN'den 3 ay sonra ve otolog HKN'den 18 ay ile 10 yıllık sürede uygulanan üç dozdan sonra %70-100'dür (9).

Difteri-Tetanos-aselüler Boğmaca (DTaP), Difteri-Tetanos (DT), Tetanos-Difteri-aselüler boğmaca (Tdap) ve Tetanos-difteri (Td) dahil olmak üzere farklı kombinasyonlar ve dozlarda çeşitli aşilar mevcuttur. Büyük harfler daha yüksek toksoid veya antijen miktarlarını gösterir.

2013 Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) kılavuzuna göre HKN'den 6 ay sonra 3 doz tetanos ve difteri içeren bağışıklama uygulanmalıdır. Bu bağışıklama, 7 yaşından büyük hastalar için 3 doz DTaP şeklinde uygulanabilir. Alternatif olarak, bir Tdap dozu uygulanıp, ardından 2 doz DT veya 2 doz Td uygulanabilir (1).

DT hem difteri toksoidi hem de tetanos toksoidi dozlarının tamamını içerirken, Td tam doz tetanos toksoidi ve düşük dozda difteri toksoidi içerir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, DT ve DTaP, ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından olumsuz etkileri nedeniyle 6 yaşından büyük kişiler için onaylanmamıştır (2). Bununla birlikte, yetişkin HKN alıcıları üzerinde yapılan bir çalışma, bu tür bireylerde, immünokompetan erişkinlere kıyasla DT ile yan etki riskinin daha düşük olduğunu göstermektedir (7). Td'ye karşı bağışıklık yanıtının DT'ye yanıtı eşdeğer olup olmadığı bilinmemektedir. Otolog HKN alıcılarında Tdap'a yanıtın zayıf olduğunu gösteren veriler de vardır ve bu da birincil serinin bir parçası olarak değil, bir güçlendirici olarak kullanılması gerektiğini düşündürmektedir (8). Bu nedenle IDSA, hastanın yaşına bakılmaksızın HKN sonrası ilk aşılama için üç dozluk DTaP uygulamasının dikkate alınması gerektiğini belirtmektedir (2).

Eğer Td difteri enfeksiyonu riski yüksek olması beklenen bir kişiye uygulanırsa, aşılamadan sonra difteri titrelerinin kontrol edilmesi önerilmektedir (2).

ECIL grubu, HKN'den 6 ay sonra 1-2 ay arayla 3 doz difteri-tetanos bağışıklaması yapılmasını tavsiye etmektedir. Yüksek dozlarda (DT) difteri toksoidinin ise, advers olay riskinin artması nedeniyle sağlıklı yetişkinler için önerilmediğini, ancak nakil hastalarında yan etki oranının az olması nedeniyle her yaş grubu için alojenik HKN'den sonra düşük doz (dT) toksoid aşılarından daha iyi koruma sağlayabileceğini belirtmekte ve önermektedir. Ayrıca difteri-tetanos aşısının her dozuna özellikle aşı bağışıklığının korunmasına yardımcı olmak için boğmaca toksoidinin eklenmesini de belirtmektedir. Hematolojik malignitesi olan hastalar için ise daha önce yetişkinlikte yapılmamışsa bir doz Tdap ile bağışıklama önerilmektedir (10).

Yapılan çalışmalarda kök hücre bağışından 2 ile 10 hafta önce difteri için yapılan donör aşılamasının, nakilden 6 ve 13 ay sonra nakil alıcılarında bağışıklık yanıtını artırdığı gösterilmiştir (11).

Polio Virus

İnaktif poliovirus aşılması tüm HKN alıcıları için önerilmektedir. Aşı üç dozluk bir seri olarak verilmeli ve nakilden 6-12 ay sonra başlatılmalıdır. Dozlar bir ile üç ay arayla uygulanabilir. Canlı oral poliovirus aşısı, HKN alıcılarına, aile içi temaslarına veya sağlık bakımı vericilerine verilmemelidir (1).

Alojenik HKN alıcılarının yaklaşık yüzde 33'ü nakilden 2 ile 3 yıl sonra her üç poliovirus aşısı tipine de koruyucu antikorlarını kaybederler (12), oysa otolog nakil alıcılarının yüzde 20'si ilk nakil yılında en az bir poliovirus aşısı tipine seronegatif hale gelir (13). Başka bir çalışmada da alojenik alıcıların yaklaşık % 25'inin ve otolog alıcıların % 20'sinin nakil sonrası 1 yıl içinde poliovirus bağışıklıklarını kaybettiği ve neredeyse tüm alojenik alıcılarının da 2 yıl içinde bağışıklığını kaybettiği gösterilmiştir (14).

Farklı çalışmalarda, inaktif poliovirus aşısı, HKN alıcıları arasında orta ile yüksek derecede immünojenik bulunmuştur. İşlemden 6 ay sonra uygulanan üç doz aşımın yanıtı % 80-100 arasında ve uzun sürelidir. Yanıtın GV-HH'dan bir miktar etkilendiği de gösterilmiştir (15).

ECIL grubu da, HKN'den 6-12 ay sonra 1-2 aylık aralıklarla uygulanan 3 doz inaktif poliovirus aşısını önermektedir (10).

Kapsüllü Bakteriler

Hücre naklini izleyen ilk 6 aydan sonra, HKN alıcıları *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) gibi kapsüllü bakterilerden kaynaklanan invazif hastalıklar için artmış risk altındadır. Bu risk alojenikler için otolog nakil alıcılarından daha yüksektir ve GVHH olan alojenik nakil alıcıları arasında en yüksektir (1). İnvazif pnömokok enfeksiyonunun, 1000 otolog HKN alıcısı başına 3.8, 1000 alojenik HKN alıcısı başına 8.23 ve 1000 kronik GVHH hastası başına 20.8 oranında görüldüğü belirlenmiştir (16). Bu organizmalara artan duyarlılık, nakilden sonra düşük serum antikapsüller antikor konsantrasyonlarından kaynaklanmaktadır. Bir çalışmada, HKN alıcılarının yüzde 30'undan daha azının nakilden 1 yıl sonra Hib'e karşı koruyucu antikorları olduğu belirlenmiştir (17).

Konjuge olmayan tüm polisakarid aşuları (pnömokok, Hib ve meningokok) ile aşılama, HKN alıcıları T hücrelerinden bağımsız polisakarid antijenlerine zayıf yanıt verdiğinden antikapsüller polisakarid antikor konsantrasyonlarını artırmaz. Neyse ki, *H. influenzae* ve *S. pneumoniae*'ye karşı konjuge aşılar, HKN alıcılarında konjuge olmayan aşılara ümit verici alternatiflerdir (18).

Pnömokok

Pnömokoklara karşı bağışıklığı indüklemek HKN alıcılarında zordur, çünkü 23 valan polisakarid pnömokok aşısı (PPA23) bu popülasyonda zayıf immünojenikten konjuge pnömokok aşuları daha immünojeniktir ancak daha az serotipi kapsar. HKN alıcıları, nakilden 3 ile 6 ay sonra başlayacak şekilde 3 doz konjuge pnömokok aşısı (örn. 13 valan konjuge pnömokok aşısı, KPA13) olmalıdır. HKN'yi takip eden 12. ayda, bağışıklık yanıtını

genişletmek amacıyla kronik GVHH olmayan hastalara tek bir doz PPA23 verilmelidir. GVHH olanlar için, PPA23 yerine dördüncü doz konjuge pnömokok aşısı yapılmalıdır, çünkü bu hastalar polisakarid antijenlerine özellikle zayıf yanıt verir (2).

Pnömokok aşısı sonrası serolojik testler, üçüncü veya dördüncü aşı dozundan bir ay veya daha fazla süre sonra önerilmektedir. Bununla birlikte, serolojik test için mevcut yöntemlerden hangisinin optimal olduğu belirsizdir. Yeterli bir serolojik yanıtın kabul edilmiş bir tanımı olmadığından yanıt vermeyen kişilerin yeniden aşılanmasına ilişkin bir kılavuz yoktur (1).

Yapılan bir çalışmada, HKN planlanan 64 nakil alıcı ve verici çiftinde konjuge aşının polisakarid pnömokok aşısına üstünlüğü gösterilmiştir. Çiftler, rastgele olarak KPA7 veya PPA23 aşısı almak üzere randomize edilmişler, vericiler nakilden önce, alıcılar ise nakilden 6 ay sonra aşılanmıştır. 6. ve 12. aylarda, konjuge aşı olanlarda polisakarid aşı ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha fazla hastada en az bir serotipe yanıt olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, her iki aşının genel immünojenitesinin zayıf olduğu bulunmuştur; PPA23 alan hastalar ortalama 1.8 serotipe cevap verirken, KPA7 alan hastalar ortalama 3.1 serotipe cevap vermiştir (19).

KPA7, HKN'yi takip eden ilk yıl boyunca uygulandığında koruyucu antikor yanıtı ortaya çıkarır. Bir çalışmada, nakilden 3 ay sonra KPA7 serisinin başlatılmasının, nakilden 9 ay sonra başlatılan bir rejimi takiben alınan yanıtlardan daha düşük olmayan antikor tepkilerini indüklediğini gösterilmiştir (20).

Açık etiketli bir çalışmada, alojenik HKN alıcıları nakilden 3 ile 6 ay sonra başlayan 1 aylık aralıklarla 3 doz KPA13, 6 ay sonra dördüncü doz ve bundan 1s ay sonra bir doz PPA23 almışlar ve 216 hastanın tüm KPA13 serotipleri için aşı yanıtlarının KPA13'ün üçüncü dozundan sonra birinci doza göre anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. Takip eden 6 ay boyunca önemli düşüşler olduğu, ancak dördüncü KPA13 dozundan bir ay önce ve sonraki aşı yanıtları arasında anlamlı fark olduğu belirlenmiştir. PPA23 uygulamasını takiben çok az değişiklik olduğu görülmüştür (21).

ECIL grubu, HKN'den 3 ay sonra 1 ay arayla üç doz konjuge pnömokok aşısı (KPA), ardından GVHH durumunda dördüncü doz KPA veya bir doz 23-valan polisakarid aşı yapılmasını önermektedir. Alojenik HKN'den sonra, PPA23'e yanıt zayıftır, 6 ile 12 ay arasında %20-%30 ve 12 ay sonra %50 arasında değişir. Aşıya yanıt kronik GVHH ve steroidler tarafından bozulur. Bununla birlikte, üç doz KPA7'den 12-18 ay sonra uygulandığında, PPA23, hastaların %80'inden fazlasında ve daha önce KPA'ye yanıt vermeyen hastaların %42'sinde yanıt oluşturmuştur. Bu nedenle, aşılama spektrumunu genişletmek için üç doz KPA13 uygulamasından sonra PPA23 uygulaması tavsiye edilir. Özellikle GVHH olan hastalarda nakilden itibaren invazif pnömokok hastalığı enfeksiyonu riski bulunduğu ve hastalar erken cevap verebildiğinden, üç doz KPA ile transplantasyondan 3 ay sonra aşılama başlanmasını önermektedir (21).

Hematolojik malignitesi olan hastalar esas olarak edinilmiş hipogamaglobulinemi nedeniyle 45-55 kat daha fazla invazif pnömokok hastalığı (İPH) geliştirme riskine (yıllık insidans 217-266 / 100.000 kişi) sahiptir. Multipl miyelom en yüksek riske sahiptir.

KPA13, hematolojik malignansi tedavisi gören hastalarda immünojeniktir; cevap süresi kanser tipine ve tedavi tipine göre değişebilir. Konjuge aşılar, tedavi edilen Hodgkin lenfoması olan splenektomize hastalarda PPA23'ten üstündür. Konjuge aşılar ayrıca bir önceki yıl içinde rituksimab ile tedavi edilen hastalar arasında PPA23'ten daha iyi bağışıklık yanıtı oluşturur. ACIP, KPA13 ile başlayıp 8 hafta sonra PPA23 ile devam edilmesini önermektedir(22,23).

Haemophilus influenzae

Haemophilus influenzae tip b (Hib), kapsüler antikorların koruyucu olmayan titreleri nedeniyle nakilden hemen sonra pnömoni, sinüzit ve bakteremiye neden olabilir. Çoğu Hib infeksiyonunun erken başlangıcı ve hastaların tedaviye erken yanıt verebileceği göz önüne alındığında, nakilden sonra 3 ay gibi bir sürede aşılama başlanması önerilmektedir. Hib konjuge aşısı iyi tolere edilir ve HKN alıcılarında immünojeniktir (18).

HKN alıcıları nakilden 6 ile 12 ay sonra başlanacak şekilde ve dozlar arasında en az 4 hafta olacak şekilde 3 doz Hib konjuge aşısı olmalıdır (1).

ECIL grubu, HKN'den 3 ay sonra 1 aylık aralıklarla 3 doz Hib aşısı veya HKN'den 6 ay sonra 3 doz kombine difteri-tetanoz-pertussis-Hib aşısı önermektedir (10).

HKN vericilerini ve alıcılarını aşılama stratejisi, Hib için umut vermektedir. Storek ve arkadaşları, nakilden 20 gün önce vericilere Hib aşısı uygulandığında engraftman sonrası 85 HKN alıcısında IgG düzeylerinin en yüksek düzeyde olduğunu belirtmişlerdir. Alıcılar için, nakilden 1 gün önce ve 50 gün sonra yapılan Hib bağışıklamasının serum cevabını iyileştirdiği gösterilmiştir (24).

Parkkali ve arkadaşları, nakilden 12 ay sonra aşılammamış vericilerden kök hücre alan alıcılarda (n = 58), aşılammış vericilerden (n=53) kök hücre alan alıcılara göre Hib antikor konsantrasyonlarının belirgin şekilde yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle, özellikle düşük antikor seviyelerine sahip olanlara verici Hib aşılmasının düşünülmesi tavsiye edilmektedir (25).

Meningokok

HKN alıcılarının meningokok aşısı için hedef grupları genel popülasyondakilere benzer ve meningokok hastalığı riski yüksek olan HKN alıcıları (örn. asplenik bireyler, 11 ile 18 yaş arasındaki bireyler, yurtlarda yaşayan üniversite öğrencileri, endemik bölgelere seyahat edenler) aşılmalıdır. Konjuge meningokok aşısı nakilden 6 ile 12 ay sonra iki dozluk bir dizi olarak uygulanmalıdır; iki doz 8 ile 12 hafta arayla verilmelidir (26).

HKN alıcılarında meningokok aşılmasının immünojenikliğini değerlendiren az sayıda çalışma olmasına rağmen, konjuge aşının HKN'de polisakkarid aşından daha immünojenik olduğu bilinmektedir (27).

ECIL grubu, ülkelerin kendi önerilerine uygun olarak meningokok aşısı yapılmasını önermektedir (10).

İki doz MenB'ye verilen yanıt, bağışıklığı baskılanmış diğer hastalarda %75'in üzerinde olmasına rağmen, HKN hastalarında çalışmalar yoktur. Bununla birlikte, 2004 ve 2014 yılları arasında Avrupa'daki invazif meningokok hastalığı vakalarının %74'ünden serogrup B sorumlu olduğu için, nakilden 6 ay sonra B ve C serotiplerine karşı aşı yapılması önerilmektedir (28,29).

İnfluenza

İnfluenza aşısı, influenzayı önlemenin birincil yöntemi olmaya devam etmektedir. İnfluenza aşısının inaktif formunun ömür boyu yıllık olarak uygulanması, ≥ 6 ay olan tüm HKN adayları ve alıcıları için önerilir; aşılanma nakilden 6 ay sonra veya toplumda grip salgını varsa nakilden 4 ay sonra yapılmalıdır. Nakilden sonra 6 aydan daha kısa sürede aşılananlar için ikinci bir doz düşünülmelidir. Canlı zayıflatılmış (burun içi) aşı formu HKN alıcılarına verilmemelidir (2).

Aşı kaynaklı antikor titreleri, HKN'nin başlangıcından itibaren erken dönemde (ilk 6 ay boyunca) ve GVHH'li hastalarda daha düşüktür. Bununla birlikte, bir miktar koruma sağlanabilir. Örnek olarak, 136 alojenik HKN alıcısının dahil edildiği bir kohort çalışmasında, 3 valan influenza aşılama-sı, daha düşük influenza enfeksiyonu prevalansı, daha düşük oranlarda alt solunum yolu hastalığına ilerleme ve daha düşük oranda hastanede yatış ile ilişkilendirilmiştir (30). Standart doz 3 valan inaktif aşı ile karşılaştırıldığında, yüksek doz aşı HKN alıcılarında daha yüksek koruyucu antikor titreleri ortaya çıkarmış ve hafif enjeksiyon bölgesi reaksiyonları dışında iyi tolere edilmiştir (31).

Aşı uygulamasının zamanlaması aşı yanıtını da öngörebilir. Bir çalışmada, nakilden sonraki ilk 6 ayda HKN sonrası influenza aşısına yanıt oranı sıfır, 6 ile 24 ayları arasında yüzde 25 ve 24. aydan sonra yüzde 60'tan fazla bulunmuştur (32). Daha yeni veriler, HKN'den en az 6 ay sonra influenza immünizasyonunun influenza önlenmesinde yüzde 80 etkili olduğunu göstermiştir ve HKN'den 3 ile 6 ay sonra aşılanan hastalarda influenzaya özgü T hücreli tepkilerinin ortaya çıkabileceğini göstermiştir (33). HKN alıcılarının korunmasına yönelik yardımcı stratejiler, bazı durumlarda yakın temaslıların ve hastane personelinin aşılanmasını da içerir (34).

ECIL grubu, grip mevsiminin başlangıcında yıllık olarak ve hastanın immün sistemi baskılanmış olduğu sürece bir doz mevsimsel inaktif influenza aşısı önermektedir (10).

Hepatit B

Hepatit B, nakil alıcılarında iyi bilinen bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bununla birlikte, hepatit B ile infekte olan HKN donörlerinin ortadan

kaldırılması nedeniyle HKN alıcılarının evrensel olarak aşılınması önerilmemektedir.

HKN'den 6 ile 12 ay sonra 3 doz hepatit B aşısı yapılması ve üçüncü dozdan 1 ay sonra serolojik testlerle hepatit B aşısına yanıtın değerlendirilmesi önerilmektedir. Yanıt vermeyenlerde (yani anti-HBs konsantrasyonları <10 mIU/mL) ikinci bir 3 dozluk aşı serisi önerilir. Kronik GVHH gibi yetersiz bir yanıt için bariz bir nedeni olanlarda, altta yatan sorun düzelene kadar beklemek tercih edilir. Hepatit B kor antikor (HBcAb) pozitif olan HKN alıcıları için, hepatit B aşısı özellikle önemlidir, çünkü aşılama hepatit B reaktivasyonu riskini azaltabilir (2).

Nakile yakın immünize edilmiş otolog HKN alıcıları ve rekombinant HBsAg ile nakil sonrası immünize edilmiş alojenik alıcılar değişken ve yetersiz yanıtlara sahip olabilir. İmmünoşüpresif tedavi almayan ve immüno-kompetan kabul edilen 292 alojenik nakil alıcısında yapılan bir çalışmada, rekombinant hepatit B aşısı ile aşılamanın ardından yüzde 64'ünde sero-konversiyon geliştiği belirlenmiştir. Çok değişkenli analizde de, 18 yaşından büyük olmak ve GVHH öyküsü zayıf immünolojik yanıtla anlamlı olarak ilişkili faktörler olarak bulunmuştur (35).

ECIL grubu, nakilden önce HBV için negatif olan hastaların ve işlemden önce aşılanan ancak işlemden 6 ay sonra bağışıklıklarını kaybeden hastaların, ülke önerilerine göre HKN'den 6-12 ay sonra aşılınmasını önermektedir. HKN sonrası HBV aşılmasının üç farklı amacı vardır: nakilden önce aşılınmış ancak bağışıklıklarını kaybedebilen hastalarda bile, sağlıklı bireylerle benzer bir koruma sağlamak; alıcıya anti-HBc-pozitif vericiden hepatit B bulaşını önlemek ve daha önce HBV ile infekte olmuş alıcılarda ters serokonversiyon riskini azaltmak. Verici HBV bağışıklığını transfer edebilse ve alıcı nakilden önce aşılınmış olsa da, alıcıların yarısı işlemden sonraki 6 ay içinde seroproteksiyonunu kaybeder ve %90'ı 5 yılda korumasız hale gelir (10).

Hepatit A

HKN alıcılarında hepatit A aşısının kullanımı hakkında çok veri yoktur. Hepatit A aşısı, genel popülasyon için önerilere göre yapılmalıdır. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar (örn. GVHH, diğer hepatit virüsleri ile eşzamanlı infeksiyon) hepatit A aşısından yararlanabilir. Mevcut öneriler, inaktif hepatit A aşısıyla, uygulamalar arasında en az 6 aylık bir zaman aralığına sahip 2 doz bağışıklama yapılmasını içermektedir (11).

Human Papillomavirus (HPV)

Human papilloma virusu ile ilgili maligniteleri önlemek için çoğu ülkede sağlıklı ergenler veya genç yetişkinler için HPV aşısı önerilir. HPV karşı aşılama, genel popülasyon için önerilere dayanan bir endikasyonu olan HKN alıcılarında düşünülebilir, ancak HKN alıcıları arasındaki etkinliğiyle ilgili veri yoktur. Her ne kadar HKN sonrası aşı etkinliği hakkında büyük ölçekli veri bulunmasa da, her hangi bir güvenlik sorunu da beklenmemektedir. Eski nakil alıcılarında faydalı olup olmadığı ise henüz değerlendirilmemiş-

tir. ECIL grubu, nakilden 6-12 ay sonra 3 doz dört valan aşı ile bağışıklama önermektedir (10).

Herpes Zoster (İnaktif Aşı)

İnaktif zoster aşuları immün sistemi baskılanmış konakçılarda canlı virüs maruziyetinden kaçınma avantajı sunmaktadır. Bir adjuvan olan AS01B ile kombinasyon halinde varisella zoster virusu E glikoproteinini içeren bir rekombinant zoster aşısı (RZA) geliştirilmiştir. Bu aşı, immünokompetan konakçılarda oldukça etkilidir. RZA, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından 2017'de Amerika Birleşik Devletleri'nde 50 yaşın üzerindeki yetişkinler için onaylanmıştır ve bu yaş grubundaki bağışıklık sistemi yetersiz hastalar için de ABD Bağışıklık Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP) tarafından önerilmektedir (36).

Canlı Virus Aşuları

Bazı aşılar (kızamık, kızamıkçık ve kabakulak (KKK); suçiçeği) bazı koşullarda gerekli olmasına rağmen, HKN alıcılarında, özellikle nakil sonrası erken dönemde, aktif GVHH ve / veya devam eden immünoşüpresyonu olan HKN alıcılarında canlı virüs aşularından kaçınılmalıdır (2).

ECIL grubu, nakilden 24 ay sonra, sadece GVHH, immünoşüpresif tedavi, hastalık nüksü ve yakın zamanda immünooglobulin uygulaması olmayan seronegatif hastalarda, suçiçeği ve KKK canlı zayıflatılmış aşularını (CZA) önerir. CZA'lar genellikle aşı ile bulaşan hastalık riski nedeniyle bağışıklık yetersizliği olan hastalarda kontrendikedir. Bununla birlikte, inaktif alternatif aşular olmadığında, risk ve fayda dengesi temelinde dikkatlice düşünülebilirler (10).

Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (KKK)

Kızamık, kızamıkçık ve kabakulak aşı ile önlenebilir hastalıklar olmasına rağmen, nüfusun eksik aşılama nedeniyle kızamık ve kabakulak salgınları oluşmaya devam etmektedir. Tüm kızamık seronegatif yetişkin HKN alıcılarına 2 doz KKK aşısı uygulanmalıdır; ilk doz, aktif GVHH'si olmayan ve immünoşüpresif tedavi almayan hastalarda nakilden 24 ay sonra verilmelidir. KKK, intravenöz immünooglobulinin (IVIG) son dozundan 8 ile 11 ay sonra (veya kızamık salgını varsa daha erken) verilmelidir (1,2).

Hamile kalabilecek kadınlara da KKK aşısı önerilir. Bununla birlikte, aktif GVHH'si olan veya immünoşüpresyonu devam edenler KKK aşısı almamalıdır. Hamile kalabilecek kadınların, HKN'den sonra ve KKK ile aşılama öncesi kızamıkçık antikorlarını kontrol etmek gerekmektedir (1).

HKN alıcılarında kızamık, kızamıkçık ve kabakulak viruslerine karşı antikor titreri zamanla azalır. Bir çalışmada alojenik HKN alıcılarının yüzde 24, 58 ve 49'u, nakilden 1 ile 2 yıl sonra, sırasıyla kızamık, kızamıkçık ve kabakulak antikorunu kaybetmiştir (37). KKK aşısının hem otolog hem de alojenik HKN alıcılarında güvenli ve etkili olduğu görülmektedir (18,37).

Varisella Zoster Aşısı (Canlı Aşı)

Primer suçiçeği enfeksiyonları, hem otolog hem de alojenik HKN alıcılarında tipik olarak nakil sonrası ilk yılda meydana gelen ciddi ve hatta ölümcül hastalıklara neden olur (38).

Varisella-zoster virusunun neden olduğu enfeksiyonlara karşı korumak için iki canlı zayıflatılmış aşı vardır. Biri suçiçeğini önleyen suçiçeği aşısı, diğeri ise herpes zoster'i (zona) önleyen zoster aşısıdır. Suçiçeği aşısı, zoster aşısından daha düşük viral titrelere sahiptir. Canlı zayıflatılmış suçiçeği aşısı, aşı kriterlerini karşılayan suçiçeği aşısı endikasyonları ile HKN alıcılarında kullanılabilir. Bunun aksine, canlı zayıflatılmış zoster aşısının kullanımını ise önerilmez (2).

IDSA, aktif GVHH olmayan ve immünoşüpresif tedavi almayan suçiçeği seronegatif HKN alıcılarına iki doz canlı zayıflatılmış suçiçeği aşısı uygulanmasını önermekte; aşının nakilden 24 ay sonra ve son IVIG dozundan (varsa) 8 ile 11 ay sonra yapılması gerektiğini belirtmektedir (hangisi daha sonra olursa) (1). Canlı zayıflatılmış suçiçeği aşısının ilk dozu ile "yakalama" ikinci dozu arasında önerilen asgari süre, 12 yaşından küçükler için 3 ay, 13 yaşından büyükler için ise 4 haftadır (39).

Nakilden önce veya sonra canlı zayıflatılmış suçiçeği aşısının güvenliği ve etkinliği iyi belirlenmemiştir. Otolog HKN'den dört yıl sonra canlı zayıflatılmış varisella aşısı ile aşılanan tekrarlayan yaygın büyük B hücreli lenfoma olan bir yetişkinde suçiçeği aşı suşuna bağlı yaygın bir ölümcül enfeksiyon vakası bildirilmiştir; hasta birkaç yıldır kemoterapi almamış ancak abdominal lenf nodlarında yeni yaygın büyük B hücreli lenfoma geçirmiştir. Suçiçeği aşı suşundan ölüm son derece nadirdir (40).

VZV enfeksiyonları HKN sonrası hayatı tehdit edici olabilir. Riskler seronegatif hastalarda primer suçiçeği enfeksiyonu (su çiçeği) ve seropozitif hastalarda zona ve postherpetik nevraljidir. Seropozitif hastalarda reaktivasyonu önlemek için alojenik HKN 'den sonra 1 yıl (GVHH durumunda daha uzun) ve otolog HKN 'den sonra 3-6 ay boyunca uygulanan asiklovir veya valasiklovir profilaksisi etkin, ucuz ve güvenilirdir (41).

Son zamanlarda, iki inaktif zoster aşısı geliştirilmiştir. Alt birime bağlı zoster aşısı, 50 yaşın üzerindeki yetişkinlerde zona önlemek için onaylanmıştır. İşlemden 50 gün sonra üç doz alan otolog seropozitif HKN alıcıları iyi ve kalıcı yanıtlar geliştirmişlerdir. Isı ile muamele edilmiş bir zoster aşısının, alojenik HKN'den sonra zayıf immünojenik olduğu gösterilmiştir, ancak otolog HKN'den sonra herpes zoster'in plaseboya karşı insidansını azaltmıştır. Bu ikinci aşı canlı zona zoster aşısından (CZZA)'dan çok daha erken uygulanabilir. İnaktif aşılar yakında hazır olacağından ve antiviral profilaksi etkili ve güvenli olduğundan, inaktif aşılardan CZZA'ye tercih edilmesi önerilmektedir (42,43).

Kontrendike Aşılar

Bacillus Calmette-Guérin, oral poliovirüs aşısı, canlı intranasal grip aşısı,

kolera aşısı, oral tifo aşısı, zoster aşısı ve rotavirüs aşısı gibi bazı aşılar, özellikle canlı virüs aşıları ve/veya etkinlik verisi olmayanlar güvenlik endişeleri nedeniyle HKN'de kontrendikedir (2).

Pasif İmmünizasyon

Suçiçeği

Suçiçeği veya zona hastalığı olan bir kişiyle yakın veya ev içi temas etmiş varisella-seronegatif, son 24 ay içinde nakil olmuş, immünoşüpresyonu devam eden ya da kronik GVHH bulunan HKN alıcılara temastan sonra 10 gün içinde varisella-zoster immünooglobulin (VariZIG) verilmelidir. Ek olarak, suçiçeği aşısı sonrasında suçiçeği benzeri döküntüsü olan bir bireye maruz kalan, seronegatif HKN hazırlığında olan hastalara da VariZIG verilmelidir. Yetişkinler için yakın temas; sürekli ev teması, aynı odada hastane teması veya bulaştırıcı bir personelle yüz yüze uzun süreli temas olarak tanımlanır (44).

VariZIG mevcut değilse, maruziyet sonrası valasiklovir verilmelidir. Nakilden önce seropozitif olup, sonrasında yüksek doz glukokortikoid tedavisi veya T hücreli baskılanmış bir alogreft nedeniyle yüksek derecede immünoşüprese olan ve suçiçeği, zona veya aşı sonrası suçiçeği benzeri döküntüsü olan bir kişiyle temas eden HKN alıcıları da temas sonrası VariZIG, yoksa intravenöz immünooglobulin (IVIG) veya valasiklovir kullanılmalıdır (45).

Hepatit A İmmünooglobulin

Hepatit A duyarlı ve hepatit A'ya maruz kalması öngörülen HKN alıcıları örneğin endemik bölgelere seyahat sırasında hepatit A immünooglobulinini almalıdır (2).

Kızamık Maruziyetini Takiben IVIG

2013 Amerika Birleşik Devletleri Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi önerileri, kızamığa maruz kalan bağışıklık sistemi ciddi baskılanmış hastaların aşılamadan veya immünojenik durumdan bağımsız olarak 400 mg/kg dozunda intravenöz immünooglobulin alması gerektiğini belirtmektedir. Bağışıklık sistemi şiddetli baskılanmış hastalar arasında, GVHH'nin tedavisi de dahil olmak üzere, immünoşüpresif tedavinin tamamlanmasından en az 12 ay sonrasına kadar HKN olmuş hastalar bulunmaktadır (46).

Diğer Endikasyonlar İçin IVIG

Pasif antikor immünoterapisini düşünmenin mantığı açık olsa da, suçiçeği, hepatit A ve kızamık dışındaki infeksiyonların önlenmesi için immünooglobulin preparatlarının kullanılmasının maliyet etkinliği yoğun bir şekilde tartışılmaya devam etmektedir (38).

Respiratuvar Sinsityal Virus

Respiratuvar sinsityal virus (RSV), HKN alıcılarında özellikle salgın durumunda daha çok görülme eğilimi gösteren pnömoninin ciddi bir nedenidir; tedavi olan ve olmayan gruplarda mortalite oranları yüzde 15-70 arasın-

dadır (47). Palivizumab, primer RSV pnömonisini önlemek için RSV mevsiminde (Kuzey yarımkürede Kasım-Nisan ayları arasında) bazı merkezler tarafından 4 yaşından küçük HKN alıcılarında profilaksi için aylık olarak kullanılan RSV F glikoproteinine karşı bir monoklonal antikorudur (2), ancak bu uygulama henüz klinik çalışmalarla desteklenmemiştir.

Serolojik Testler

HKN alıcılarında kızamık ve suçiçeği aşısı öncesinde serolojik test yapılması önerilir ve bu virüslere karşı aşılama sadece seronegatif olan bireylerde yapılmalıdır. Yine pnömokok ve hepatit B aşılamasından sonra yeterli cevabı belgelemek için aşılamayı takiben serolojik test yapılması önerilmektedir (2).

HKN alıcılarında antikor yanıtlarının süregelenliğini değerlendirmek için belirli aralıklarla testler de önerilmektedir. Hepatit B, kızamık, tetanos, difteri ve polioviruse karşı bağışıklık yanıtı 4-5 yılda bir değerlendirilmelidir. Pnömokoklara karşı bağışıklık testi de nakilden sonraki ilk 4 yıl boyunca her 2 yılda bir yapılmalıdır (2).

Donör Bağışıklaması

HKN'yi takiben optimal immünizasyon zamanlaması, zaman içinde artan yeterli immün tepkileri indüklemeye olasılığı ile riskin en yüksek olduğu dönemde koruma sağlama arasında bir denge gerektirir. Örnek olarak, invazif pnömokok ve *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) hastalığının gelişmesi için ortalama süre, bir çalışmada nakilden sonra yaklaşık dokuz ay olarak bulunmuştur (24).

Aşı olan donörlerin HKN alıcılarına olası faydası, *Pseudomonas aeruginosa* polisakkarid konjuge aşısı, difteri ve tetanos toksoid aşıları ve hepatit B aşısı ile immünize olmuş HKN donörlerinden alınan spesifik antikorların hem non-T hücresi hem de T hücresi tükenmiş alojenik HKN alıcılarına aktarılmasıyla yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (24). Örneğin, bir çalışma, kök hücre toplanmasından kısa bir süre önce tetanos toksoidi ile aşılanan donörlerin, alıcıya daha büyük ve daha çeşitli bir tetanos toksoidi spesifik T hücresi repertuarını aktardığını, bunun da donör bağışıklığının, alıcıya hem antikor üreten B hücreleri hem de antijene özgü T hücrelerinin aktarılmasını sağladığını göstermiştir (48).

Tetanos toksoid, difteri toksoid, *Haemophilus influenzae* B konjuge aşısı ve pnömokok konjuge aşısı ile donör aşılarının HKN alıcılarında bağışıklığı artırdığı gösterilmiştir. Örnek olarak, Hib konjuge aşısı ile donör bağışıklaması, nakilden 3 ay gibi kısa bir sürede T hücresi tükenmiş alojenik nakil alıcılarında, immünize olmayan donörlerin alıcılarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek antikor konsantrasyonları ile sonuçlanmıştır (24).

Donörlerin pnömokok konjuge aşıları ile erken koruyucu antikor tepkisini artırma kabiliyeti, vericileri nakilden önce bir doz PCV7 olan ve olmayan randomize edilmiş HKN alıcılarında gözlenmiştir. Nakilden sonra, tüm HKN alıcıları 3, 6 ve 12. ayda PCV7 ile aşılanmış, ilk aşı dozundan sonra,

aşılanmış verici grubundaki HKN alıcılarının yüzde 76'sının, aşılanmamış verici grubundakilerin ise sadece yüzde 36'sının 7 serotipin tümüne koruyucu antikor konsantrasyonlarına sahip oldukları görülmüştür (49).

Ev Temaslıları

Hastaların temas edeceği ev halkına, önerilen rutin aşılar yapılmalıdır. Canlı aşilar için endikasyonu olan ev temasları, HKN adayının kontrendikasyonu olmaması şartıyla nakilden önce bu aşıları olmalıdır (1). Bazı durumlarda, ev halkından biri canlı zayıflatılmış bir aşı almış olabilir. Bu durum ortaya çıktığında zayıflatılmış aşı virüsünün HKN alıcısına muhtemel bulaşmasını önlemek için bazı önlemler alınmalıdır (1).

Influenza aşısı - Yıllık ≥ 6 aylık tüm aile bireyleri ve yakın veya ev içi temaslılar için önerilir. Nakilden sonraki iki ay içinde olan HKN alıcıları, GVHH olanlar, kordon kanı nakil alıcıları ve T hücreleri tükenmiş nakil alıcılarının temaslılarına sadece inaktif influenza aşısı kullanılmalıdır (2).

Poliovirüs aşısı - Endikasyonu olan tüm ev halkı, canlı zayıflatılmış bir aşı olan oral formülasyondan ziyade inaktif poliovirüs aşısını olmalıdır. Bir ev halkı üyesi yanlışlıkla oral formülasyon alırsa, HKN alıcısı ile 4 ile 6 hafta süre ile yakın temastan kaçınmalıdır. Yakın temastan kaçınılması mümkün değilse, HKN alıcısı, aşılanın dışkısı ile temastan sonra (bebek bezi değişimi vb) el hijyeni uygulanmalı, yiyecek paylaşmamalı veya mutfak gereçleri dahil olmak üzere aşidan tükürük ile temastan kaçınmalıdır (2).

Rotavirüs aşısı - İki rotavirüs aşısı formülasyonu RV1 ve RV5 mevcuttur. Her ikisi de canlı zayıflatılmış aşılardır ve bebeklerde kullanılır. Rotavirüs aşısı, HKN alıcılarının ev içi teması olan bebeklere yaşa dayalı önerilere göre yapılmalıdır (1).

Zayıflatılmış aşı virüsünün hiçbir bulaşma vakası bildirilmemesine rağmen, aşılamadan sonraki 4 hafta boyunca HKN alıcıları aşılan çocuk bezlerine temastan kaçınmalıdır (1,2). Bu mümkün olmadığında, HKN alıcıları aşılanın dışkısıyla temas ettikten sonra el hijyenine sıkı şekilde uymalıdır.

Zoster aşısı - Herpes zoster aşısı Amerika Birleşik Devletleri'nde ≥ 60 yaşından büyük yetişkinler için önerilir ve bu yaş grubundaki ev içi temaslara verilmelidir (1).

Zayıflatılmış aşı virüsünün bulaşma vakası bildirilmemesine rağmen, HKN merkezleri, aşılamadan sonra suçlu olduğu veya zoster benzeri döküntü geliştiren ziyaretçileri kabul etmemelidir. Bir hane üyesi herpes zoster'a karşı aşılamadan sonra böyle bir döküntü geliştirse, HKN alıcısı ile yakın temastan kaçınmalı ve döküntüyü kapalı tutmalıdır (1).

Suçlu olduğu aşısı - Canlı zayıflatılmış suçlu olduğu aşısı virüsünün bulaştığı çok nadiren bildirilmiştir. Suçlu olduğu enfeksiyonu geçirme öyküsü olmayan ev halkı

üyeleri, HKN alıcısını vahşi tip virüse maruz kalmaya karşı korumak için mümkünse nakilden önceki dönemde bağışıklanmalıdır (2). Aşılardan itibaren bir ay içinde suçiçeği benzeri döküntü gelişen kişilerin HKN ünitesini ziyaret etmeleri yasaklanmalı ve ev ortamında HKN alıcısı ile yakın temastan kaçınılmalıdır.

KKK aşısı – Ev halkı yaşlarına göre KKK aşısı olmalıdır. Aşıdan sonra ateş ve/veya döküntü gelişen kişilerin, semptomlar düzeline kadar HKN ünitesini ziyaret etmeleri yasaklanmalı ve ev ortamında HKN alıcısı ile yakın temastan kaçınılmalıdır (1).

Seyahat aşıları - Ev içi temaslar, seyahat için gerekli olması halinde sarıhumma aşısı ve oral tifo aşısı olabilir.

Seyahat Aşıları

Endemik bölgelere seyahat edenler için bazı aşılardan (kuduz, kene kaynaklı ensefalit, inaktive Japon ensefaliti, sarı humma) yapılması düşünülebilir (2). Bununla birlikte, bu aşılardan HKN alıcılarında güvenliği ve etkinliği ile ilgili çok az veri vardır ve bunların uygulanıp uygulanmayacağına karar vermek, hastanın enfeksiyon riskine ve potansiyel olumsuz etkilere dayanmalıdır. Bu aşılardan sadece sarı humma aşısı canlı bir virüs aşısıdır; sadece nakilin üstünden 24 ay geçen, aktif GVHH olmayan ve immünoşüpresif tedavi almayan HKN alıcılarında kullanılmalıdır (1,2).

Sarıhumma Aşısı

Endemik bölgelerde yaşayan veya seyahat eden hastalar için sarıhumma aşısı gerekebilir. Sağlıklı bireylerde, sarıhumma aşısı yaşamı tehdit eden bir hastalığa neden olabilir. HKN'den sonra aşılanmanın risk-fayda oranı dikkatle tartışılmalıdır. Nakilden sonraki ilk yıllarda hastalar endemik bölgelere seyahat etmekten kaçınılmalıdır.

Kaynaklar

1. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014; 58:e44.
2. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15:1143.
3. Berger M, Figari O, Bruno B, et al. Lymphocyte subsets recovery following allogeneic bone marrow transplantation (BMT): CD4+ cell count and transplant-related mortality. Bone Marrow Transplant 2008; 41:55.
4. Talmadge JE. Lymphocyte subset recovery following allogeneic bone marrow transplantation: CD4(+)-cell count and transplant-related mortality. Bone Marrow Transplant 2008; 41:19.

5. Kim DH, Sohn SK, Won DI, et al. Rapid helper T-cell recovery above $200 \times 10^6/l$ at 3 months correlates to successful transplant outcomes after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37:1119.
6. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (suppl 5): 93–99.
7. Parkkali T, Olander RM, Ruutu T, et al. A randomized comparison between early and late vaccination with tetanus toxoid vaccine after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19:933.
8. Small TN, Zelenetz AD, Noy A, et al. Pertussis immunity and response to tetanus-reduced diphtheria-reduced pertussis vaccine (Tdap) after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15:1538.
9. Nordøy T, Husebekk A, Aaberge IS, et al. Humoral immunity to viral and bacterial antigens in lymphoma patients 4–10 years after high-dose therapy with ABMT. Serological responses to revaccinations according to EBMT guidelines. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28:681.
10. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019; 19: e200–12.
11. Flowers Mary ED, McDonald G, Carpenter P. Long-term follow-up after hematopoietic stem cell transplant: general guidelines for referring physicians. Available at: https://www.fredhutch.org/content/dam/public/Treatment-Suport/Long-Term-Follow-Up/LTFU_HSCT_guidelines_physicians.pdf. Accessed 28 April 2019.
12. Ljungman P, Duraj V, Magnius L. Response to immunization against polio after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7:89.
13. Pauksen K, Hammarström V, Ljungman P, et al. Immunity to poliovirus and immunization with inactivated poliovirus vaccine after autologous bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1994; 18:547.
14. Cordonnier C. Active immunization and vaccine guidelines after stem cell transplant. 2011. Available at: https://test.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Slidebank/Documents/EBMT%202011%20SC%20Slide%20Bank/100_Cordonnier.pdf. Accessed 01 June 2019.
15. Engelhard D, Handsher R, Naparstek E, et al. Immune response to polio vaccination in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1991; 8:295.
16. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol* 2002; 117:444.
17. Vance E, George S, Guinan EC, et al. Comparison of multiple immunization schedules for Haemophilus influenzae type b-conjugate and tetanus toxoid vaccines following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22:735.
18. Patel SR, Ortín M, Cohen BJ, et al. Revaccination with measles, tetanus, poliovirus, Haemophilus influenzae type B, meningococcus C, and pneumococcus vaccines in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007; 44:625.
19. Kumar D, Chen MH, Welsh B, et al. A randomized, double-blind trial of pneumococcal vaccination in adult allogeneic stem cell transplant donors and recipients. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1576.
20. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, et al. Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1392.
21. Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged ≥ 2 years: an open-label study. *Clin Infect Dis* 2015; 61:313.

22. Noonan K, Rudraraju L, Ferguson A, et al. Lenalidomide-induced immunomodulation in multiple myeloma: impact on vaccines and antitumor responses. *Clin Cancer Res* 2012;18(5):1426–34.
23. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. 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 (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63(37):822–5.
24. Storek J, Dawson MA, Lim LC, et al. Efficacy of donor vaccination before hematopoietic cell transplantation and recipient vaccination both before and early after transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33:337–346.
25. Parkkali T, Kayhty H, Hovi T, et al. A randomized study on donor immunization with tetanus-diphtheria, Haemophilus influenzae type b and inactivated poliovirus vaccines to improve the recipient responses to the same vaccines after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39:179–188.
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 Recomm Rep* 2013; 62:1.
27. Cheng MP, Pandit A, Antin JH, et al. Safety and immunogenicity of conjugate quadrivalent meningococcal vaccination after hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv* 2018; 2:1272.
28. Feavers IM, Maiden MC. Recent progress in the prevention of serogroup B meningococcal disease. *Clin Vaccine Immunol* 2017; 24: e00566–16.
29. Whittaker R, Dias JG, Ramliken M, et al. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004–2014. *Vaccine* 2017; 35: 2034–41.
30. Piñana JL, Pérez A, Montoro J, et al. Clinical Effectiveness of Influenza Vaccination After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Cross-sectional, Prospective, Observational Study. *Clin Infect Dis* 2019; 68:1894.
31. Halasa NB, Savani BN, Asokan I, et al. Randomized Double-Blind Study of the Safety and Immunogenicity of Standard-Dose Trivalent Inactivated Influenza Vaccine versus High-Dose Trivalent Inactivated Influenza Vaccine in Adult Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22:528.
32. Engelhard D, Nagler A, Hardan I, et al. Antibody response to a two-dose regimen of influenza vaccine in allogeneic T cell-depleted and autologous BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 1993; 11:1.
33. Avetisyan G, Aschan J, Hassan M, Ljungman P. Evaluation of immune responses to seasonal influenza vaccination in healthy volunteers and in patients after stem cell transplantation. *Transplantation* 2008; 86:257.
34. Carpenter PA, Englund JA. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. *Blood* 2016; 127:2824.
35. Jaffe D, Papadopoulos EB, Young JW, et al. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine (rHBV) in recipients of unrelated or related allogeneic hematopoietic cell (HC) transplants. *Blood* 2006; 108:2470.
36. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, et al. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322:123.
37. Ljungman P, Fridell E, Lönnqvist B, et al. Efficacy and safety of vaccination of marrow transplant recipients with a live attenuated measles, mumps, and rubella vaccine. *J Infect Dis* 1989; 159:610.
38. Chong PP, Avery RK. A Comprehensive Review of Immunization Practices in Solid Organ Transplant and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clinical Therapeutics/Volume* 39, Number 8, 2017; 1581-1598.

39. Marin M, Güris D, Chaves SS, et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56:1.
40. Bhalla P, Forrest GN, Gershon M, et al. Disseminated, persistent, and fatal infection due to the vaccine strain of varicella-zoster virus in an adult following stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2015; 60:1068.
41. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al. Management of HSV,VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43: 757–70.
42. Issa NC, Marty FM, Leblebjian H, et al. Live attenuated varicella-zoster vaccine in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20: 285–87.
43. Sasadeusz J, Prince HM, Schwarzer A, et al. Immunogenicity and safety of a two-dose live attenuated varicella vaccine given to adults following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2014; 16: 1024–31.
44. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA approval of an extended period for administering VariZIG for postexposure prophylaxis of varicella. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61:212.
45. Jamani K, MacDonald J, Lavoie M, et al. Zoster prophylaxis after allogeneic hematopoietic cell transplantation using acyclovir/valacyclovir followed by vaccination. *Blood Adv* 2016;1: 152–59.
46. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013; 62:1.
47. Chemaly RF, Ghosh S, Bodey GP, et al. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85:278.
48. Vavassori M, Maccario R, Moretta A, et al. Restricted TCR repertoire and long-term persistence of donor-derived antigen-experienced CD4+ T cells in allogeneic bone marrow transplantation recipients. *J Immunol* 1996; 157:5739.
49. Molrine DC, Antin JH, Guinan EC, et al. Donor immunization with pneumococcal conjugate vaccine and early protective antibody responses following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2003; 101:831.

Seyahat Edenlerde Bağışıklama

Prof. Dr. Birsen Mutlu

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakóltesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

2015 yılında, tüm ölkelerde uluslararası turist sayısının 1,2 milyarı aştığı bildirilmektedir. 2014 yılında, gelişmekte olan ölkelere yapılan seyahat sayısı neredeyse gelişmiş ölkelere yapılanlardan daha fazladır. Araştırmalara göre hastalananların %64'ünün kliniği; diyare, solunum yolu enfeksiyonu, deri bozuklukları gibi çoğu hafif ve kendini sınırlayan özelliktedir. Seyahat edenlerin çoğu önlenabilir yaşamı tehdit eden enfeksiyonları ile kendi ölkelerine dönerler. Oysaki seyahat edenlerin % 39-80'i yolculuk öncesi sağlık kuruluşlarından bilgi aldığında hastalanmadan seyahatlerini sonlandırabilirler. Seyahat öncesi bilgilendirmelerin hastalanma oranı üzerindeki verileri sınırlı olmakla birlikte sıtma ile ilgili bilgi sahibi olmanın pozitif etkileri olduğu söylenebilmektedir (1,2).

Uluslararası Seyahat Öncesinde Tıbbi Randevu

Diğer ölkelere seyahat etmeyi planlayan kişilerin genellikle seyahat öncesi sağlık önerilerinin yapıldığı merkezlerden bilgi almaları veya ilgili konularda yapılmış yayınları okumaları yararlı olmaktadır. Seyahat edecek kişi bilgilendirme ofisinden seyahat sonrasında da ateşli hastalık gelişebileceğini anlamadan ayrılmamalıdır. Davranışsal önlemler ve kendi kendine tedavi rejimleri ile seyahat ile ilişkili sağlık problemleri seyahat öncesi danışma ile belirgin derecede azaltılmaktadır. Temiz içme suyu ve yiyecek sağlanması, böceklerden korunma, aşılama en önemli korunma

yollarıdır. Seyahat edecek kişilere bu önerilerin belge halinde bastırılıp verilmesi, seyahat esnasında da bilgiye kolay ulaşım açısından önemlidir. Bireysel risk faktörleri geniş bir skalada olduğu için her kişiye aynı ülkeye gitse bile aynı öneriler verilemeyebilir.

Aşılamaı takiben koruyuculuğun başlaması için belli bir sürenin geçmesi gerekmektedir. Bu süre aşımın tipine, gerekli aşılama dozu sayısına, aşılama geçmişine bağılı olarak değişir. Yeterli bağışıklık yanıtının oluşabilmesi ve gerekli aşılama şemasının tamamlanabilmesi için yolcular seyahatten en az 4-6 hafta önce Seyahat Sağlığı Merkezlerine başvurmalıdır. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Hudut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğüne bağılı Seyahat Sağlığı Merkezlerinde ücretsiz olarak aşilar yapılmakta ve koruyucu ilaçlar verilmektedir. Seyahat Sağlığı Merkezlerine web adreslerinden randevu alınarak başvurulabilir. Ülkelere göre güncel epidemiyolojik bilgiler International Society of Travel Medicine ([www.istm.org/body of knowledge](http://www.istm.org/body_of_knowledge)) sitesinden alınabilir.

Risk Değerlendirilmesi

Medikal öykü; ilaçlar da dahil olmak üzere, engelli olmak, bağışıklık durumu, aşilar, ameliyatlar, alerji ve gebelik ya da emzirme önemli durumlardır.

Seyahat deneyimi; Hac-Umre seyahati, belirli bölgeler dahil olmak üzere güzergah, sezon ve tarih, aktiviteler (Ör; macera seyahati), kitlesel toplantılar içeren konaklama, kişinin risk toleransı, finansal zorluklar sorgulanmalıdır.

Aşılama önerileri; rutin aşiların güncellenmesini (KKK, Tdap, pnömokok, suçiçeği, influenza, polio), rutin seyahat aşiları (hepatit A, tifo, hepatit B), özel seyahat aşiları (sarıhumma, kuduz, meningokok, Japon ensefaliti, koler, kene kaynaklı ensefalit) kapsar.

Seyahat İlişkili İnfeksiyonlar

Bu tür infeksiyonlar genellikle aşığıdaki yollar ile bulaşırlar.

- Enteral yolla (seyahat ishali, hepatit A, hepatit E, giardiyaz, amibiyaz vd.),
- Solunum yolu ile (influenza, diğer solunum yolu virus enfeksiyonları, tüberküloz vd.),
- Vektör aracılığı ile (sıtma, layşmanyaz, sarıhumma, deng humması vd.),
- Cinsel yolla (HIV, Hepatit B vd.),
- Deri yolu ile uygun olmayan sulardan (leptospiroz, şistozomiyaz, strongiloides ve paraziter hastalıklar).

Seyahat Aşılamaları Sınıflandırması

Seyahat aşıları genellikle tifo, paratifo, meningokok, hepatit A, hepatit B, polio, sarıhumma, kuduz, Japon ensefalitini kapsamaktadır. Sarıhumma uluslararası zorunlu iken, riskli bölgelere seyahatte Hepatit A, kolera, tifo, Japon ensefaliti, meningokok, kuduz, kene kaynaklı ensefalit, rutin olarak da TD (Td), HBV, influenza, pnömokok, boğmaca, KKK, suçiçeği, polio, rotavirus ve tüberküloz sayılmaktadır (1,2).

Aşılama

Tetanos

Rutin aşılamada; tetanos için tüm yolcular aşılanma için gözden geçirilmelidir. İlk bağışıklık programı için üç doz DTP dünyaya gelişin ilk aylarında yapılır. Ek dozlar daha çok Td (yetişkin tip difteri/tetanos aşısı) olarak verilir. Yedi yaş ve üstündeki bireylere verilen tüm dozların Td olması gereklidir. Tetanos toksoid (TT) yerine genellikle travmayı müteakip derhal bir ek aşı Td dozu kullanılmalıdır. Bununla beraber, bu ek aşı, alınan en son dozun 5 (temizlenmemiş yaralar için) ile 10 yıl (temiz yaralar için) önce verilmesi halinde gerekmez (1-3).

Tetanos-difteri-aselüler boğmaca aşılması hakkında bilgi olmadığında zamanla koruyuculuğu azalacağı için mutlaka bir doz Tdap uygulanmalıdır. Tüm yolcular genellikle; üç aşı-DTP (difteri/tetanos/boğmaca) olarak verilen aşımın tarihine uymalıdır. İlk üç dozdan sonra, DT olarak 7 yaşına kadar ilave dozlar verilebilir, bu yaştan sonra düşük difteri muhteviyatına sahip bir aşı (Td) yapılır. Hem tetanos toksoid ve hem de difteri toksoid yaklaşık olarak her 10 yılda bir ek aşı olarak verilebilir (1,2,3).

Kızamık, kabakulak ve kızamıkçık gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde salgınlara sebep olmaktadır. Bu nedenle çocukluk çağı aşıları tamamlanmalıdır. Daha önce hiç aşı yapılmayanlara da 1 ay ara ile iki doz aşı yapılır. Tek doz yapılanlara bir doz önerilir. 1979'dan sonra doğanların da suçiçeği aşısı ya da bağışıklığı mevcut olduğuna dair iki adet dokümana ihtiyacı vardır (1-3).

İnfluenza en yaygın görülen aşı ile önlenilebilir hastalıktır. Tropikal-subtropikal bölgelere seyahat edenlerin veya güney-kuzey yarım küre arasında seyahat edecek olanların; mevsim farklılığı olduğu için gidilecek yerin mevsimi göz önünde bulundurularak influenza aşısını olarak gitmesi önerilir. Her yıl için üretilen aşığı İM olarak tek doz uygulamak gerekir.

Pnömokok aşısı için özel riskli bölge bulunmamaktadır. 65 yaş ve üzerindeki, kronik kalp, akciğer hastalığı olanlar, böbrek veya karaciğer yetmezliği olanlar, diyabetik hastalar, bağışıklığı baskılanmış hastalar, aspleni olanlar ve BOS kaçağı olan yolcuların mutlaka pnömokok aşılmasının yapılması gereklidir (1-3).

Hepatit A aşısı; bağımsızlığı olmayan herkes için endikedir. Seyahat ile ilişkili enfeksiyonlar içinde 1/5000 vakanın Hepatit A ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Tek doz Hepatit A aşısının havaalanında yapılmış olsa bile %94 koruyuculuk sağladığı bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunan erişkinlerde Hepatit A bağımsızlığı düşük titre olarak saptanmıştır.

Yaşlı, immün yetmezliği olanlar, ağır karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlara yapılmamalıdır. Seyahate kalan zaman 2 haftadan azsa aşı + IG 0,02 mL/kg farklı bölgelere uygulanabilir. Tek doz immünglobulin üç aylık korunma sağlar.

Hepatit B aşılması; seyahat boyunca kan ve vücut sıvıları ile temas olma ihtimali az olsa bile aşılama düşünülmelidir. Doğuştan çocukluğa değin de yapılabilir. Yerel halkla uzun süre yakın temas, dövme, piercing, medikal diş tedavisi, korunmasız cinsel ilişkiye giren kimseler özellikle risk altındadır. Risk faktörleri yokluğunda dahi ilerleyen zamanlarda yurtdışı seyahati yapma ihtimali yüksek kişilerde, kalıcı immünite sağladığı için aşılama düşünülmelidir. Daha önceki immünite bilinmiyorsa 0, 1 ve 6. veya 0, 1, 2, 12. aylarda veya 0, 7, 21. günlerde ve 12. ay da hızlı aşılama olarak planlanmalıdır. Yolculuk öncesi ikinci doz aşı, varıştan en az iki hafta önce yapılmalıdır. Aşılanmamış herkese Hepatit B aşısı tavsiye edilir (1-3).

Tifo

Güney Asya tifo ve paratifo açısından yüksek risklidir. Sanitasyonun yetersiz olduğu, tifo ve paratifonun endemik olduğu bölgelere seyahat edenlerde besin kaynaklı salgınlarda *Salmonella enterica* serovar Typhimurium çoklu ilaca dirençli suşlarının oranlarının arttığı saptandığından aşılama düşünülmelidir. Aşı riskli bölgelerde bir aydan daha uzun kalacaklara önerilmektedir. Canlı oral aşı 6 yaştan büyük kişilere uygundur. Gün aşırı dört tablet alınır. İmmün yetmezliklere verilmez ve 72 saatten evvel antimalaryal ve anti paraziter ilaçlar alınmamalıdır. Beş yıl koruyuculuğu vardır. Kapsüller polisakkarit tifo aşısı ise 2 yaş üstü kişilere, tek doz İM uygulanır (1-3).

Kolera aşısı 2016'da FDA tarafından onay almış olup ABD'de de kolera'nın endemik olduğu yerlerden göç eden kişilerle teması olan sağlık çalışanları ve yardım kuruluşu çalışanlarının aşılınması gerekmektedir. Dominik Cumhuriyeti ve Küba'da olduğu gibi 2010'da deprem yaşayan Haiti'de kolera endemiktir. Aşı şeması: Seyahat tarihinden 3 hafta önce birer hafta ara ile iki doz ölü aşı uygulanır. İki yıl sonra rapel yapılır. Yan etki olarak alerjik yanıt olabilir (1-3).

Sarıhumma aşılması; Güney Amerika ve Sahra altı Afrika ülkelerinde risk yüksek olduğu için önerilmektedir. 2005 International Health Regulation (IHR)'a göre sarıhummanın endemik olduğu bölgeden endemik olmayan bölgeye seyahat eden kişinin de aşılınması gerekmektedir. Bu yolla sarıhummanın yayılmasına sebep olan vektörün virüsü bulaştırması engellenmiş olmaktadır. Yakın zamana kadar sarıhumma aşısının on yıla kadar koruyuculuğu olduğu düşünülmekteydi. CDC'nin son belirlemelerine göre sağlıklı, gebe olmayan kişilerde rapel dozun yapılması eğer

bulaşma riskinin yüksek olduğu bölgelerde uzun süre kalınacak ise, yakın zamanda o bölgede sarıhumma salgını geliştirse, yüksek riskli olan bölgeye, Batı Afrika gibi, kısa zaman için bile gidilecek ise önerilir. CDC'ye göre tek doz sarıhumma aşısı olanların %92'si koruyucu antikorlara sahip olmakla birlikte 20. yılda %80 koruyuculuk saptanmaktadır. Aynı zamanda da sağlıklı kişilerde daha uzun immünite sağlanabilir. IHR'ye göre tek doz sarıhumma aşısı ülkeye giriş için yeterli ancak bazı ülkelerde ise koruyuculuk on yıl olarak düşünülmemekte ve kişi bazlı ve ülkelerin giriş şartlarına bağlı olarak aşılama tekrardan uygulanmaktadır. Aşı ateniye canlı virus aşısıdır. Tek doz cilt altı uygulanır. Başka aşılarla aynı anda yapılabilir ancak canlı aşılarla arada bir ay olması önerilir. Yumurta alerjisi, ciddi immün yetmezlik, timüs hastalıkları olanlarda, CD4 sayısı 200/ mL altında olan HIV enfekte kişilerde, altı aydan küçüklerde, TNF α ve IL1 blokerleri kullananlarda kontrendikedir. Aşı yan etkisi olarak, anafilaksi, nötropenik hastalarda meningoensefalit, Guillain Barre sendromu, akut dissemine ensefalomyelit sayılabilir (4-6).

Kuduz aşılama: Kişi özellikle Latin Amerika, Asya ve Afrika'da uzun süre kalmayı planlıyorsa seyahat öncesinde yapılmalıdır. Aşında uzun kalma ile kuduz temasının artması arasında belirgin bir korelasyon saptanmamaktadır. Ekonomik ve sağlık alanında geri kalmış ülkelerde temas sonrası aşılamada sorunlar oluşacağından temas öncesi aşılama programına başlanmalıdır. Kuduz, hasta hayvanın salya ve beyin dokusu ile temasla bulaşan ciddi bir hastalıktır. Kuduz şüpheli hayvan tarafından yaralanma durumunda hemen yara su ve sabunla yıkanmalı ve en kısa sürede sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır. Burada yarannın ve hayvanla temasın durumuna göre aşı ve diğer tedavilere karar verilecektir. Kuduz aşısının iki şekilde kullanımı mevcuttur:

- Temas öncesi koruma
- Temas sonrası koruma

Her iki aşılama için aynı aşı ancak farklı şemalarda uygulanır.

• **Temas öncesi koruma:** Kuduz virusu ile temas riski olanlara önceden koruma amaçlı kuduz aşısının yapılmasıdır. Veterinerler, hayvan bakıcıları, saha biyologları, mağara gezginleri ve bazı laboratuvar çalışanları için ve riskli bölgelerde yaşayanlar ve bu bölgelere seyahat edenlere önerilir. Bazı uluslararası yolculara temas öncesi kuduz aşısı, gidilen ülkedeki hastalığın prevalansına, planlanan aktivitelere ve kalma süresine bağlı olarak önerilebilir. Riskli bölgeye seyahat edenlerden özellikle kırsal alanda dağ yürüyüşü, bisiklet kullanımı, kamp gibi aktivitelerde bulunacaklara aşı önerilir. Ayrıca uygun sağlık hizmetlerine erişimin zor olduğu riskli bölgelere seyahat öncesinde de önerilebilir.

Temas öncesi aşılama; üç doz aşı 0, 7 ve 21 veya 28. günlerde yapılır. Seyahat sırasında kuduz şüpheli bir hayvanla temas olursa (ısırılma, tırmalanma gibi) 0. ve 3. günlerde iki doz daha aşı yapılmalıdır.

• **Temas sonrası koruma:** Kuduz şüpheli hayvan ile temas sonrası kuduz hastalığı gelişimini önlemek için aşı yapılmasıdır. Ölümcül bir hastalık olduğundan aşı uygulamasına yaranılmadan sonra mümkün olan en kısa zamanda başlanmalıdır. Riskli bölgeye seyahat sırasında kuduz şüpheli bir hayvan tarafından yaranılma durumunda hemen yara yeri su ve sabunla yıkanmalı ve bir sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır. Temas sonrası korunma; yara tedavisi, kuduz immünglobulin ve kuduz aşısı yapılmasını kapsar. Yaranın tedavisi sonrası yaranılmanın durumuna göre aşı ile birlikte kuduz immünglobulin yapılmaktadır.

• Temas sonrası aşılama iki türlü aşı şeması uygulanabilir: Aşının ilk dozunu uygulandığı gün 0. gün olarak kabul edilir. Takip eden dozlar 3. 7. 14. ve 28. günlerde toplam beş doz aşı yapılır. Alternatif olarak ilk gün iki doz ve 7. ve 21. günlerde birer doz olmak üzere toplam dört doz aşı yapılabilir. Kuduz aşuları genellikle iyi tolere edilirler. Minör yan etkilerin (lokal ağrı, kızarıklık, şişme, yanma) sıklığı farklı raporlara göre değişmektedir. Nadir görülen sistemik yan etkiler (yaygın vücut ağrısı, kırgınlık ve baş ağrısı) bildirilmiştir.

Japon ensefaliti: Asya kıtasının kırsal bölgelerinde nadir olmakla birlikte pirinç tarlasına ve domuz çiftliklerine yakın konaklayan kişilerde risk faktörüdür. Japon ensefalitinin endemik olduğu bölgelerde uzun kalışlarda, macera seyahatleri yapan kişilerde hastalığa kısa süre de olsa açık havada maruz kalacaklarında ya da epidemik olan bölgelerde kısa süreli seyahat planlanıyorsa aşılama önerilir. Canlı atenüe aşı (SA 14-14-2 strain), Çin'de kullanılmakta olup, ilk doz 8. ayda SC olarak uygulanmakta, 2. yaşta booster yapılmaktadır. Bazı bölgelerde, 6-7 yaşlarda ilave bir doz daha yapılması önerilmektedir. Bununla birlikte, tek doz aşıyla uzun süreli bağışıklık sağlanabileceği öngörülerek, birçok ülkede booster yapılmaksızın tek doz aşı yapılması yeterli görülmektedir. İnaktif vero hücreli kökenli aşı (BEIJING -1 strain) 0, 7, 28. günlerde ve üç doz veya birer ay ara ile iki doz uygulanır. Bir-üç yıl sonra rapel yapılır. Canlı hücreli aşı ise tek doz uygulanır.

Meningokok ve Poliomyelit: Bazı aşular bazı bölgeler için endikedir. Meningokok ve poliomyelit belirlenmiş bölgelerde çocuklukta bağışıklama yapılsa bile tekrardan aşılama gerekli olabilir. Amaç; sağlıklı kişilerin, sağlıklı taşıyıcılardan ve hastalardan damlacık yolu ile etkeni almasını önlemektir. Havanın kuru olduğu zamanlarda özellikle Sahra altı Afrika ülkelerinde meningokok epidemisi görüldüğü için menenjit kuşağı olarak adlandırılmaktadır. Meningokokların A,B,C,W-135 ve Y suşları vardır. Polisakkarit ve konjuge aşular vardır. Buraya seyahat edenlere mutlaka ACYW-135 kuadrivalan meningokok aşısı uygulanmalıdır. Hastalık bulaşma riski yüksek olduğu göz önüne alınarak, Suudi Arabistan'a Hac veya Umre'ye gidenler için önceki üç yıl içinde aşılama kanıtı gereklidir. Meningokok B aşısı endike değildir. Lokal ağrı, şişlik, kızarıklık, ateş, ishal, kusma gibi yan etkiler olabilir(1-4).

Çoğu ülkede poliomyelit eradike edilmiştir. Kenya, Afganistan, Somali, Suriye ve Pakistan için risk devam etmekte olup buralara gidenlere çocuklukta aşuların tüm dozları tamamlanmış olsa bile rapel doz uygulaması gerek-

mektedir. Oral OPV ve inaktif IPV vardır. IPV ilk iki doz 2-4 hafta arayla, ikinci dozdan 6-12 ay ara ile üçüncü doz yapılmalıdır.

Asya ve Avrupa'da kene kökenli ensefalit endemik olup hücre kültürü temelli aşılarla ulaşılabilir ancak bu aşı Amerika'da mevcut değildir. Açık hava tatili yapacak olacak kişilerin (kamp ve dağ tırmanışı) kene ile ilişkili ensefalit için mutlaka aşılamaya yaptırmaları gerekmektedir. Yüksek risk grubuna ölü virus aşısının 1-3 ay ara ile iki doz uygulanması önerilir. Seyahat tarihinden en az 2 hafta önce iki dozunda yapılmış olması gerekmektedir (1,2,3,4).

Farklı aşilar aynı zamanda yapılabilir ancak herhangi bir nedenle eğer iki canlı aşı aynı anda uygulanmadıysa iki aşı arasında 1 ay olması gereklidir. Kuduz aşısında buna uyulmayabilir. İki doz arası 4 gün veya daha yakın günlerde aşılamaya yapılabilir. Eğer aşılamaya yarım kaldıysa en baştan aşılamaya gerek yoktur; kalındığı yerden aşılamaya devam edilir. Ekonomik ve sağlık alanında geri kalmış ülkelerde temas sonrası aşılamada sorunlar oluşacağından temas öncesi aşılamaya programına başlanmalıdır(1-5).

Sonuç olarak seyahatlerin sorunsuz tamamlanması için mutlaka gidilecek bölgenin risklerinin öğrenilmesi ve gereken tedbirlerin alınması son derece önemlidir.

Aşıların Kontrendikasyonu (3-6).	
Aşılar	Kontrendikasyonları
Tüm aşılar	Daha önce anafilaksi gelişmesi
KKK, BCG, JE	Gebelik, immünosüpresyon
Sarıhumma	Ciddi yumurta alerjisi, immünosüpresyon, gebelik, HIV
BCG	HIV
Boğmaca	Daha önce anafilaksi gelişmesi, nörolojik hastalık varlığı

Seyahat Edecek Gebe için Aşılar (3-6).		
	Uygulanır	Uygulanmaz
Aşı	Hepatit B, Hepatit A, İnfluenza, Koler, Kuduz, Polio, Td	BCG, JE aşısı, KKK, yüksek risk dışında sarıhumma

Kaynaklar

1. <http://www.who.int/ith/vaccines/en/>
2. <https://www.cdc.gov/vaccines/index.html>
3. <https://www.istm.org>
4. Freedman DO, Chen LH, Kozarsky PE. Medical considerations before International Travel. N Engl J Med. 2016; 247-260.
5. <https://www.cdc.gov>
6. <https://travel.state.gov/content/travel/en/international-travel.html>

Yaşlılarda Aşılama

Doç. Dr. Selda Sayın-Kutlu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tüm dünyada insan yaşam süresi uzamakta ve yaşlı popülasyon artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 60 yaş ve üstü popülasyonun, 2050 yılında, 2015 yılına göre 900 milyon artış göstererek, iki milyara ulaşması beklenmektedir. Bu yaş grubunun, 2050 yılında dünya nüfusunun %22'lik kısmını oluşturacağı ve günümüze göre, iki kat artış göstereceği tahmin edilmektedir (1). Türkiye'de de, 65 yaş ve üstü nüfusun, toplam nüfus içindeki oranı 2012 yılında %7,5 iken, 2016 yılında %8,3'e yükselmiş, beş yılda %17,1'lik artış görülmüştür (2).

Yaşlılarda infeksiyonların görülme sıklığı artmaktadır. Yaşlanma ile birlikte hücrel ve humoral bağışıklık sistem ve öksürük refleksi, mide asiditesi, dolaşım ve yara iyileşmesi gibi fizyolojik fonksiyonlarda azalma görülmektedir. Aynı zamanda bu yaş grubunda kronik hastalıklar, malnütrisyon, immün baskılayıcı ilaç kullanımı, yeni antijen ve aşılarla karşı cevapta yetersizlik, huzur evi gibi toplu yerlerde yaşamada artış olması da infeksiyon gelişmesindeki artışta rol oynamaktadır. Bu yaş grubunda solunum yolu, üriner sistem ve deri-yumuşak doku infeksiyonları, endokardit, tüberküloz gibi infeksiyon hastalıkları ve zona gibi kronik viral infeksiyonların reaktivasyonu daha sık görülmektedir (3,4). İnfeksiyonların görülme sıklığının artması yanında, infeksiyonlara bağlı morbidite ve mortalite, hastane başvurusu, yatış süresi ve maliyeti de yaşlılarda artmaktadır. Klinik belirti ve bulguların daha silik olması nedeniyle yaşlılarda infeksiyon tanısında da güçlük yaşanmaktadır Bu nedenlerle, yaşlı kişilerde infeksiyonların önlenmesi, çok önemlidir. Yaşlılarda infeksiyon gelişimine

katkıda bulunan komorbid hastalıkların tedavisi, yeterli düzeyde beslenme, egzersiz, sosyal etkileşimin sağlanması ve belki de en önemlisi aşılamanın bu grupta zamanında yapılması ve takip edilmesi gerekmektedir (3).

Aşılama

Genel olarak, yaşın ilerlemesi ile birlikte birçok aşıya karşı cevap azalmakta ve özellikle sarı humma aşısına reaksiyon gelişme oranı artmaktadır (3). 65 yaş ve üstü kişilerde influenza, pnömokok, tetanos-difteri (Td) veya tetanos-difteri-a-selüler boğmaca (Tdap) ve herpes zoster aşuları önerilmektedir (5).

İnfluenza Aşısı

Dünya Sağlık Örgütü, her yıl yaklaşık dünya nüfusunun %20'sine karşılık gelen bir milyar kişide, influenza enfeksiyonu oluştuğunu tahmin etmektedir (6). Bunların 3-5 milyonunda ciddi hastalık ve 300-500 bin olguda ise ölüm meydana gelmektedir (7).

İnfluenza, ileri yaşta daha ciddi seyretmekte ve influenza enfeksiyonuna bağlı ölümlerin %90'ı, hastane yatışların ise %50-70'i, 65 yaş ve üstü popülasyonda görülmektedir (8, 9). Seksen beş yaş ve üstü ile 65-69 yaşta kişiler karşılaştırıldığında influenza ilişkili pnömöni gelişiminde 32 kat, ölüm oranında ise 16 kat artış olmaktadır (8).

Mevsimsel influenza aşısının etkinliği, aşısındaki influenza suşlarının ortamda dolaşan suşlarla örtüşmesine bağlı olarak, yıllara göre değişkenlik göstermektedir. İnfluenza aşısı, influenza insidansını, hastaneye yatışı, pnömöni gibi influenza komplikasyonlarını azaltmaktadır. Ayrıca, aşının inme ve diabetes mellitus gibi diğer mortalite nedenlerinin insidansını ve akut koroner sendromlu hastalarda tekrarlayan kardiyovasküler olayları azalttığı da gösterilmiştir (10,11). Aşının bu yararlı etkileri değerlendirildiğinde, yaş ilerledikçe influenza aşısının etkinliği azalsa da, ileri yaş grubunda influenza aşı uygulaması çok daha önemli hale gelmektedir (12).

Rutin olarak her yıl 65 yaş ve üstü kişilere mevsimsel üç değerli inaktif veya dört değerli rekombinan influenza aşuları önerilmektedir (5). Yaşlılarda influenza aşısının etkinliği artırılabilmesi için günümüzde yüksek doz inaktif influenza aşısı ve yeni adjuvanlı inaktif influenza aşısı olmak üzere iki seçenek daha bulunmaktadır;

Yüksek doz inaktif influenza aşısı: Bu aşı, her suş için standart aşından dört kat daha yüksek hemaglutinin içermektedir. Bu yüksek doz aşı, 65 yaş ve üstü kişiler için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından 2009 yılında onaylanmıştır. Yüksek doz aşının, standart aşı ile karşılaştırıldığı faz IIIb-IV çalışmasında, yüksek doz aşının %24,2 daha etkin olduğu gösterilmiştir. Her iki aşının yan etkileri benzer bulunmuştur (13). Başka bir çalışmada ise, standart doz aşıya göre yüksek doz aşının lokal ve sistemik yan etkileri daha fazla görülmüş olmakla birlikte, bu etkiler hafif

ve geçici olarak değerlendirilmiştir (14). Yüksek doz aşı, standart aşıya göre tüm hastaneye yatışları ve influenza ilişkili kardiyovasküler olayları önlemede daha etkin olduğu başka çalışmalarda da gösterilmiş ve 65 yaş ve üstü kişilerde güvenli ve tolere edilebilir bulunmuştur (14,15).

Yeni adjuvanlı inaktif influenza aşısı: Üç değerli inaktif aşıda, immün cevabı güçlendirmek için, squalen içeren mikroakışkan emülsiyon 59 (MF59) adjuvan olarak kullanılmış ve 65 yaş ve üstü erişkinlerde 2015 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. MF59 adjuvanlı aşı, standart aşıya göre influenza ilişkili komplikasyonları ve hastaneye yatışı azaltmada daha etkin bulunmuştur (16). Adjuvanlı aşıda injeksiyon yerinde lokal reaksiyon ve miyalji gibi sistemik yan etkiler, standart aşıya göre daha fazla görülse de bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (17). Çalışmalar, yaşlılarda adjuvanlı aşının güvenli ve etkili olduğunu göstermektedir (16,17).

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'nin Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP), standart aşıya alternatif olarak, yüksek doz veya adjuvanlı inaktif influenza aşıları da önermektedir (5).

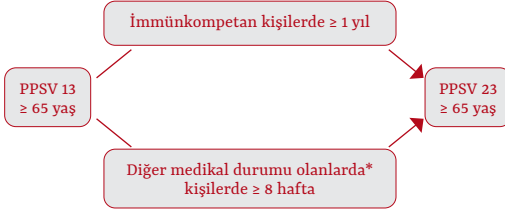
Pnömonok Aşılması

Streptococcus pneumoniae, asemptomatik kolonizasyondan, pnömoni, menenjit, endokardit, bakteriyemi gibi ciddi infeksiyonlara kadar değişen klinik tablolara neden olmaktadır. Çocuklarda oluşan en önemli klinik tablo, bakteriyemik olmayan pnömonidir, ancak en sık görülen klinik tablo otitis mediadır. Erişkinlerde ise, en sık görülen klinik tablo pnömonidir (18,19). Pnömoni, miyokard iskemisi, kalp yetmezliği gibi akut kardiyak hastalıkları arttırabilmektedir (20).

Pnömonokkal hastalığın görülme sıklığı, iki yaş altı çocuklar ve 65 yaş üstü erişkinlerde en yüksektir. Mortalite ise yaşlılarda daha fazla olmaktadır (18). Yine, tüm dünyada beş yaş altı çocuklarda, aşıyla korunulabilen hastalıklar arasındaki önemli ölüm nedeni de pnömonokkal hastalıktır (21,22).

Pnömonokkal hastalıklardan korunmada 23 farklı serotip içeren polisakkarid pnömonok aşısı (PPSV23) ve 13 serotip içeren konjuge pnömonok aşısı (PCV13) olmak üzere iki tip aşı bulunmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada bu yaş grubunda PPSV23'ün etkinliği %27,4 olarak bulunmuştur (23). 65 yaş ve üstü erişkinlerde PPSV23 aşısının etkinliği daha az olması nedeniyle PCV13 de önerilmektedir. Erişkinlerde toplumda gelişen pnömoni için yapılan immünizasyon çalışmasında, PCV13'ün etkinliği, aşı serotipi ile toplumda gelişen pnömoni için %46 aşı serotipi ile bakteriyemik olmayan toplumda gelişen pnömoni için %45, aşı serotipi ile oluşan invaziv pnömonokkal hastalık için %75 olarak bulunmuştur (24). Kore'de yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 65 yaş ve üstünde sadece PPSV23 yapılan grup ile PCV13, ardından PPSV23'ün yapıldığı grup karşılaştırıldığında, her iki aşı uygulamasının maliyet etkin ancak ardışık PCV13 - PPSV23'ün yapılmasının tek

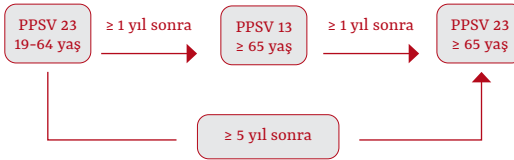
Şekil 1: Daha önce pnömokok aşısı yapılmamış ≥ 65 yaş erişkinlerde pnömokok aşısı şeması



Şekil 2: Daha önce PPV 23 yapılmış ≥ 65 yaş kişilerde pnömokok aşısı şeması



Şekil 3: 65 yaş altında iken PPSV 23 almış erişkinlerin ≥ 65 yaş olduğunda önerilen pnömokok aşısı şeması



başına PPSV23 yapılmasına göre daha maliyet etkin olduğu gösterilmiştir (25). Maliyet ve etkinlik açısından değerlendirildiğinde, PCV13 ve PPSV23 ar-dışık olarak önerilmektedir. Daha önceden pnömokok aşılması yapılmamış 65 yaş üstü kişilere, önce PCV13, aradan en az bir yıl geçtikten sonra PPSV23 önerilmektedir (Şekil 1). Ancak immün baskılayıcı durumlar, BOS kaçağı, fonksiyonel veya anatomik aspleni ve kohlear implant varlığında iki aşı arasındaki süre, sekiz haftaya kısaltılır. 65 yaş üstünde daha önceden PPSV23 yapılmış olan erişkinlerde, bu aşından en az bir yıl geçtikten sonra PCV13 yapılabilir ve PPSV23'ün tekrar edilmesine gerek yoktur (Şekil 2). 65 yaş altında PPSV23 yapılmış erişkinler, 65 yaş ve üstüne ulaştığında, PPSV23'den en

az bir yıl geçmiş olması şartıyla, PCV13 yapılır ve ilk PPSV23'den beş yıl ve PCV13'den en az bir yıl geçtikten sonra da PPSV23 tekrarlanır (Şekil 3) (6).

Altmış beş yaş ve üstü popülasyonda sadece influenza aşısı yapılan grup ile hem influenza hem de pnömokok aşısının yapıldığı grubun karşılaştırıldığı çalışmalarını içeren bir meta-analizde, her iki aşının da yapıldığı grupta pnömomi ve ölüm oranlarının daha düşük olduğu görülmüştür (26). Bu nedenle hem hastalıkların önlenmesini hem de aşılama oranlarını artırmak için uygun aşıların aynı vizitte yapılması önemlidir.

PCV13 aşının içeriğinde bulunan suşlara bağlı pnömokok hastalık insidansı, pediatrik PCV13 kullanımından kaynaklanan dolaylı etkiler nedeniyle 65 yaş ve üstündeki yetişkinler arasında zamanla azalma görülmüştür. Bununla birlikte, 65 yaş ve üzeri kişilerde PCV13, invazif pnömokokal hastalık ve invazif olmayan pnömomi riskini azaltabilen güvenli ve etkili bir aşıdır. Tüm bu bilgiler ışığında, Haziran 2019'dan beri ACIP, 65 yaş ve üstündeki tüm yetişkinler için artık rutin olarak PCV13'ü önermemekte ve bunun yerine immün baskılayıcı bir durum, BOS kaçağı veya koklear implantı olmayan 65 yaş ve üstündeki yetişkinler için PCV13 ile aşılama kararının klinisyenler tarafından kişi bazında değerlendirilmesini önermektedir (5).

Tetanos - Difteri / Tetanos - Difteri- Boğmaca Aşılması

Yaşla birlikte aşı ile indüklenmiş immünitenin azalmasına bağlı olarak, çocukluk çağında Td veya Tdap ile aşılanmış olsalar dahi ileri yaştaki erişkinlerin, tetanos, difteri, boğmacaya karşı duyarlılıkları artmaktadır.

Tetanos, gelişmiş ülkelerde başlıca bağışık olmayan ileri yaştaki erişkinlerde görülmektedir (27,28). Amerika'da tetanos vakalarının 65 yaş ve üstünde daha fazla görüldüğü ve bu yaş grubunda mortalitenin de fazla olduğu gösterilmiştir (29). Benzer şekilde İngiltere'de yapılan bir çalışmada da tetanostan ölümlerin tümü aşılması tam olmayan 45 yaş üstü erişkinlerde görülmüştür (30). Seroprevalans verileri de tetanosa karşı duyarlılığın ileri yaşlarda arttığını göstermektedir. 45-64 yaştaki erişkinlerin %50'sinden ve 65 yaş ve üstü popülasyonun üçte ikisinden fazlasında tetanosa karşı koruyucu düzeyde antikor saptanamamıştır (31).

Son 10 yılda görülen difteri vakalarının da ileri yaşlarda görüldüğü bildirilmektedir. İngiltere'de görülen beş solunum yolu difterisinin dördünün, 45 yaş üstünde görüldüğü bildirilmiştir. 45-69 yaştaki erişkinlerin %41'i, 70 yaş ve üstü popülasyonun ise %33'ünün difteriye karşı duyarlı olduğu saptanmıştır (27). Ülkemizde yapılan bir seroprevalans çalışmasında, tetanos, difteri ve boğmacaya karşı erişkinlerin sırayla %60, %65 ve %90'ının duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bu üç hastalığın tümüne karşı koruyuculuk, çalışma yapılan popülasyonun sadece %1,3'lük kısmında, difteri ve tetanosun ikisine karşı koruyuculuk ise %14,8'inde saptanmıştır (32).

Son yıllarda Kanada, ABD, Avustralya ve çeşitli Avrupa ülkelerinde boğmaca olgu sayısında artış ve salgın bildirimleri olmuştur (33-35). Genç erişkinlere göre 65 yaş ve üstü erişkinlerde, boğmacaya bağlı hastaneye yatış ve pnömoni daha fazla görülmekte ve ölüm gibi ciddi sonuçlarla daha fazla karşılaşılmaktadır. Aynı zamanda infekte kişiler mortalitenin en yüksek görüldüğü infant ve küçük çocuklar için bulaş kaynağı olabilmektedir. Bu nedenle aşılanmanın önemi daha da artmaktadır. Günümüzde boğmacayı da içeren iki Tdap aşısı bulunmaktadır. Adacel® 10-64 yaş, Boostrix® 10 yaş ve üstü için FDA tarafından onay almıştır. Pediatrik aşılarla göre erişkinlerde kullanılan aşılarla tetanos toksoidi aynı miktarda, difteri toksoidi ve boğmaca antijenleri daha az miktarda bulunmaktadır (36). Eğer bir erişkinin tetanos-difteri aşısı durumu bilinmiyor veya üç dozluk primer aşı şeması tamamlanmamış ise, bir dozu Tdap olacak şekilde üç dozluk tetanos-difteri primer aşı şeması tamamlanmalıdır. Aşılanmamış erişkinlerde ilk iki doz arası en az dört hafta olmalı ve üçüncü doz ikinci dozdan 6-12 ay sonra yapılmalıdır. Daha önceden Tdap almamış veya boğmaca aşısı durumu bilinmiyor ise bir doz Tdap aşısını takiben her 10 yılda bir Td yapılmalıdır. Tdap, tetanos veya tetanos-difteri aşısının son dozunun zamanı dikkate alınmadan yapılır (5).

Herpes Zoster Aşılması

Zona (herpes zoster), suçiçeği geçirenlerde ve daha az oranda da suçiçeği aşısı olanlarda görülmektedir. Yıllık zona insidansı 1000 kişide 3-4 vaka olarak bildirilmektedir (37,38). Yaşam boyu bir kişinin zona geçirme riski yaklaşık %30'dur. 50 yaş üstünde hastalığın insidansı artmaktadır. Bir kişinin zona geçirme riski 60 yaşına kadar %25 iken, 85 yaşına kadar bu risk %50'ye yükselmektedir (37,39). Bununla birlikte rekürrens riski düşüktür. İmmün kompetan hastada rekürrens riski yaklaşık %4 oranındadır (40).

Son iki dekaddır zona vakalarında artış görülmektedir. Suçiçeği aşısının uygulanması ile suçiçeği olgularının azalması sonucu toplumda VZV ile tekrarlayan karşılaşmaların azalması ve sonuçta hastalığa karşı immünitelin azalması; yaşlı popülasyonun ve immün sistemi baskılanmış hastaların artması gibi birçok faktörün bu artış eğiliminde etkili olabileceği düşünülmektedir (41-44).

Herpes zoster (HZ), en fazla yaşlılarda ve hücresel immün yetmezliği olan hastalarda görülmektedir. Hastalığın yaşla önemli bir başka ilişkisi, hem akut hem de kronik dönemde zonaya bağlı ağrının yaşlılarda daha sık, daha şiddetli ve daha uzun süreli olmasıdır. Hastalığın diğer komplikasyonları da yaşla birlikte artmaktadır (37,45, 46). Herpes zosterde komplikasyon sıklığı yaklaşık %20-25 oranında olup, en sık komplikasyonlar post herpetik nevralji (PHN) ve bakteriyel süper infeksiyonlardır. PHN, hastanın yaşam kalitesini, günlük aktivitelerini ve psikolojik durumunu, en az konjestif kalp yetmezliği, diabetes mellitus ve depresyon kadar etkilemektedir (47,48).

Hastalığın yol açtığı diğer önemli komplikasyonlar arasında oftalmik zoster, Bell's paralizi, Ramsay-Hunt sendromu, iştme kaybı, motor nöropati,

transvers miyelit, menenjit, ansefalit ve inme veya geçici iskemik atağa yol açabilen VZV vaskülopatisi yer almaktadır. Hepatit, miyokardit, perikardit, pankreatit, artrit, akciğer, beyin tutulumu gibi organ tutulumları, yaygın cilt lezyonları, kronik verrüköz cilt lezyonları gibi komplikasyonları daha nadir ortaya çıkmakta ve genellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda görülmektedir (37,49).

Herpes zoster canlı aşısı ile zona geçirme riski ve PHN gibi hastalığın önemli komplikasyonlarında azalma görülmektedir. Aşının HZ insidansını 50-59 yaş arasında %70, 60-69 yaş arasında %64 ve 70 yaş üzerinde ise %38 oranında azalttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda aşının, PHN insidansını 60-69 yaş arasında %66, 70 yaş ve üstünde %67 oranında azalttığı da saptanmıştır (50). Ancak aşının etkinliği yıllar içinde azalmaktadır. Aşının, uygulanmasından sonraki ilk sekiz yıl süresince HZ insidansını azalttığı gösterilmiştir. Aşının HZ insidansını azaltıcı etkisi ise, sekiz yıl sonrası için istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (51). Başka bir retrospektif kohort çalışmada da, canlı zoster aşısının, zona insidansını ve komplikasyonlarını azalttığı, ancak zona insidansına olan etkisinin zamanla azalırken, PHN ve zona ilişkili hastaneye yatış üzerine olan etkisini koruduğu gösterilmiştir (52). Bu aşı için ek rapel doz gereksinimi henüz net olarak bilinmemektedir. Bu konuda daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Herpes zoster aşısı canlı, zayıflatılmış Oka şuşundan elde edilmiştir. Bu aşı, suçiçeği aşısı ile aynı kökenden elde edilmekle birlikte, içerdiği antijen miktarı, suçiçeği aşısından 14 kat daha fazladır ve suçiçeği aşısında olmayan virusun diğer bazı parçalarını da içerir. Aşı, 2006 yılında 60 yaş ve üstü, 2011 yılında 50 yaş ve üstü için FDA tarafından onaylanmıştır. ACIP tarafından 2008 yılından itibaren 60 yaş ve üstü kişilere önerilmektedir (5).

Herpes zoster aşısını uygulamadan önce serolojik inceleme yapmak veya geçirilmiş infeksiyon öyküsünü sorgulamak gereksizdir. Diğer aşılarla birlikte uygulanabilir. Gebeler ve FDA'e göre üç ay (CDC ve Avrupa ilaç ajansına göre dört hafta) içinde gebe kalmayı planlayanlar, jelatin, neomisin veya diğer aşı komponentlerine alerji öyküsü olanlara aşı uygulanmamalıdır. Eğer neomisin alerjisi kontakt dermatit şeklinde ise, aşının yapılmasına bir engel oluşturmaz. Remisyonunda olmayan hematolojik kanserli hastalar veya son üç ay içinde sitotoksik kemoterapi alan hastalar, hematopoetik kök hücre transplant alıcıları, T-hücre immün yetmezliği olanlar (örneğin CD4 sayısı ≤ 200 /mm³ veya total lenfosit sayısının $< 15\%$), yüksek doz immün baskılayıcı tedavi alanlarda (örneğin, ≥ 20 mg prednizon/gün ≥ 2 hafta veya anti-TNF tedavi) bu aşının yapılması kontrendikedir. Aşı, immün baskılanmış tedaviye başlanmadan en az 14 gün (mümkünse bir ay) önce uygulanmış olmalıdır. Asiklovir, valasiklovir ve famsiklovir alan kişilerde, aşı uygulanmadan en az 24 saat önce bu ilaçlar kesilmeli ve aşı uygulandıktan en az 14 gün sonra kullanılmalıdır. Akut hastalığı olanlarda, örneğin ateş varlığında, aşılanmanın ertelenmesi düşünülmelidir. Aktif, tedavi edilmeyen tüberkülozlu hastalarda da aşılanma ertelenmelidir. Bu aşı çocuklarda kullanılmamalı ve suçiçeği aşısı yerini almamalıdır (46, 53-55).

Herpes zosteri önlemek için VZV'nin E glikoproteinini ve ASO1 adjuvanı içeren rekombinant adjuvanlı aşı (Shingrix, GlaxoSmithKline) 2017 yılında lisans almıştır. ACIP rekombinat zoster aşısını (RZV) 50 yaş ve üzerindeki immünokompetan kişilere 2-6 ay ara ile 2 doz şeklinde önermektedir (56).

Günümüzde ACIP tarafından 50 yaş veya üstündeki kişilerde, 2-6 ay ara ile iki doz RZV, önceki herpes zoster geçirme veya canlı zoster aşısı yapılmasına bakılmaksızın önerilmektedir. Daha önce canlı zoster aşısı yapılmış ise RZV'nin yapılabilmesi için en az iki ay geçmesi gerekmektedir. Eğer kişi 60 yaş ve üstünde ise, 2-6 ay arayla iki doz RZV veya daha önce aşılanmamışsa bir doz canlı zoster aşısı önerilmektedir. RZV, canlı zoster aşısına göre tercih edilmektedir (5).

Ülkemizde 65 yaş ve üstü erişkinlerde aşılama oranları çok düşüktür. Bu konuda özellikle sağlık çalışanlarının farkındalığının artırılması, erişkin aşı kayıt sistemlerinin oluşturulması ve halkın bilinçlendirilmesi, aşılama oranlarını artırılmasına katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. WHO. Ageing and health. (İnternet). (erişim18 Eylül 2017) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs404/en/>
2. Türkiye İstatistik Kurumu. İstatistiklerle Yaşlılar, 2016. (İnternet). (erişim18 Eylül 2017). <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24644.2017>
3. Crossley KB, Peterson PK. Infections in the Elderly. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2015: 3459-65.
4. Weyand CM, Goronzy JJ. Aging of the Immune System Mechanisms and Therapeutic Targets. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 (Supplement 5):S422-28.
5. CDC. Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older, United States, 2020. (İnternet). (erişim 20 Eylül 2020) <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf>
6. WHO. Influenza. (İnternet). (erişim 21 Eylül 2017) <http://www.who.int/immunization/topics/influenza/en/>
7. WHO. Influenza (Seasonal). (İnternet). (erişim 22 Eylül 2017) <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
8. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003; 289: 179-86.
9. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, et al. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(10): 1427-36
10. Sung LC, Chen CI, Fang YA, et al. Influenza vaccination reduces hospitalization for acute coronary syndrome in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Vaccine*. 2014; 32(30): 3843-9.
11. Wang CS, Wang ST, Lai CT, Lin LJ, Chou P. Impact of influenza vaccination on major cause-specific mortality. *Vaccine*. 2007; 25(7):1196-203

12. Aspinall R, Del Giudice G, Effros RB, Grubeck-Loebenstien B, Sambhara S. Challenges for vaccination in the elderly. *Immun Ageing*. 2007; 4: 9.
13. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2014; 371(7): 635-45.
14. DiazGranados CA, Robertsons CA, Talbot HK, Landolfi V, Dunning AJ, Greenberg DP. Prevention of serious events in adults 65 years of age or older: A comparison between high-dose and standard-dose inactivated influenza vaccines. *Vaccine*. 2015; 33(38): 4988-93.
15. Kaka AS, Filice GA, Myllenbeck S, Nichol KL. Comparison of Side Effects of the 2015-2016 High-Dose, Inactivated, Trivalent Influenza Vaccine and Standard Dose, Inactivated, Trivalent Influenza Vaccine in Adults \geq 65 Years. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(1):ofx001.
16. Domnich A, Arata L, Amicizia D, Puig-Barberà J, Gasparini R, Panatto D. Effectiveness of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017; 35(4): 513-520.
17. Seo YB, Choi WS, Lee J, Song JY, Cheong HJ, Kim WJ. Comparison of the immunogenicity and safety of the conventional subunit, MF59-adjuvanted, and intradermal influenza vaccines in the elderly. *Clin Vaccine Immunol*. 2014; 21(7): 989-96.
18. Janoff EN, Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2015: 2310-27.
19. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*, 13th edn. 2015. (İnternet). (erişim 20 Eylül 2017). <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/pneumo.pdf>
20. Corrales-Medina VF, Musher DM, Shachkina S, Chirinos JA. Acute pneumonia and the cardiovascular system. *Lancet* 2013; 381: 496-505.
21. Black RE, Cousens S, Johnson HL, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet*. 2010; 375: 1969-87.
22. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet*. 2009; 374: 893-902.
23. Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, et al. Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(3):313-321.
24. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med*. 2015; 372(12): 1114-25.
25. Heo JY, Seo YB, Choi WS, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination strategies for the elderly in Korea. *PLoS One*. 2017; 12(5): e0177342
26. Zhang YY, Tang XF, Du CH, Wang BB, Bi ZW, Dong BR. Comparison of dual influenza and pneumococcal polysaccharide vaccination with influenza vaccination alone for preventing pneumonia and reducing mortality among the elderly: A meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12(12): 3056-64
27. Wagner KS, White JM, Andrews N., et al. Immunity to tetanus and diphtheria in the UK in 2009. *Vaccine*. 2012; 30(49): 7111-7.
28. Dietz V, Galazka A, van Loon F, Cochi S. Factors affecting the immunogenicity and potency of tetanus toxoid: implications for the elimination of neonatal and nonneonatal tetanus as public health problems. *Bull World Health Organ*. 1997; 75: 81-93.
29. Pascual FB, McGinley EL, Zanardi LR, Cortese MM, Murphy TV. Tetanus surveillance—United States, 1998-2000. *MMWR Surveill Summ*. 2003; 52: 1-8.
30. Collins S, Amirthalingam G, Beeching NJ, et al. Current epidemiology of tetanus in England, 2001-2014. *Epidemiol Infect*. 2016; 144 (16): 3343-53.

31. Filia A, Bella A, von Hunolstein C, et al. Tetanus in Italy 2001-2010: a continuing threat in older adults. *Vaccine*. 2014; 32(6): 639-44.
32. Tanriover MD, Soyler C, Ascioğlu S, Cankurtaran M, Unal S. Low seroprevalence of diphtheria, tetanus and pertussis in ambulatory adult patients: the need for lifelong vaccination. *Eur J Intern Med*. 2014; 25(6): 528-32.
33. Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012--the resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med*. 2012; 367(9): 785-7.
34. World Health Organization. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system: 2016 global summary (In-ternet). Geneva: World Health Organization; 2016. (erişim 21 Eylül 2017). http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary
35. European Centre for Disease Prevention and Control. Vac-cine schedule (Internet). European Centre for Disease Pre-vention and Control; 2016 (erişim 21 Eylül 2017). <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Schedul-er.aspx>
36. Lee HJ, Choi JH. Tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccination for adults: an update. *Clin Exp Vaccine Res*. 2017; 6(1): 22-30.
37. Cohen JL. Herpes zoster. *N Engl J Med*. 2013; 369: 255-63.
38. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82(11): 1341-9.
39. Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas AA. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med* 2005; 20:748-53.
40. Whitley RJ. Chincenpox and Herpes Zoster /Varicella-Zoster Virus. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2015: 1731-1737.
41. Rimland D, Moanna A. Increasing incidence of herpes zoster among Veterans. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(7): 1000-5.
42. MacIntyre R, Stein A, Harrison C, Britt H, Mahimbo A, Cunningham A. Increasing trends of herpes zoster in Australia. *PLoS One*. 2015; 10(4): e0125025
43. Kelly HA, Grant KA, Gidding H, Carville KS. Decreased varicella and increased herpes zoster incidence at a sentinel medical deputising service in a setting of increasing varicella vaccine coverage in Victoria, Australia, 1998 to 2012. *Euro Surveill*. 2014;19 (41).
44. Studahl M, Petzold M, Cassel T. Disease burden of herpes zoster in Sweden--predominance in the elderly and in women - a register based study. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 586.
45. Johnson RW, Rice ASC. Postherpetic Neuralgia. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1526-33.
46. Hales CM, Harpaz R, Ortega-Sanchez J, Bialek SR; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on recommendations for use of herpes zoster vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014; 63(33): 729-31.
47. Schmader KE. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain*. 2002;18(6): 350-4.
48. White CJ. Herpes zoster and quality of life:a self-limited disease with severe impact. *Neurology*. 1995; 45:Suppl 8: S52-S53.
49. Nagel M, Gildea D. Editorial commentary: varicella zoster virus infection: generally benign in kids, bad in grown-ups. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(11): 1504-6
50. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005; 352(22): 2271-84.

51. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis.* 2015; 60(6): 900-9.
52. Izurieta HS, Wernecke M, Kelman J, et al. Effectiveness and Duration of Protection Provided by the Live-attenuated Herpes Zoster Vaccine in the Medicare Population Ages 65 Years and Older. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(6): 785-93.
53. European Medicines Agency (EMA). (erişim 21 Eylül 2017). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000674/WC500053462.pdf
54. Food and Drug Administration (FDA). (erişim 21 Eylül 2017). <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM132831.pdf>
55. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2008; 57(RR-5): 1-30.
56. Dooling KL, Guo A, Patel M, at al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of herpes zoster vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(3): 103-108.

