



Erişkin Bağışıklama

Adult Immunizations

 Şükran Köse¹,   Selda Aslan²

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İzmir, Türkiye

² Gaziantep Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

ORCID ID: Şükran Köse: <https://orcid.org/0000-0002-4228-1213>, Selda Aslan: <https://orcid.org/0000-0001-8695-7118>

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Selda Aslan, e-posta / e-mail: selda.aslan27@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 27-08-2024

Kabul Tarihi / Accepted: 12-09-2024

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2024

Köse Ş., Aslan S. Erişkin Bağışıklama. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2024; 8(3):172-188

Öz

Enfeksiyon hastalıklarından korunma, ilk ve en kolay yoldur. Bu sebeple, aşı ile önlenilebilir enfeksiyon hastalıklarında bağışıklama çocukluk döneminde olduğu kadar erişkin yaş grupları içinde önem taşımaktadır. Dünyada ve ülkemizde immünizasyon genellikle çocukluk dönemine özgü bir uygulama olarak kabul edilmesine rağmen yaşam boyu devam etmektedir. Erişkin bağışıklama ile aşı ile önlenilebilir enfeksiyon hastalıklarında hastalık insidansı düşürülmekte, mortalite ve sağlık harcamaları önemli oranda azaltılmaktadır. Arttırılmaya çalışılan farkındalığa rağmen erişkin bağışıklama düzeyleri halen ideal seviyelerde değildir. Erişkinlerin çoğu kendileri için gerekli olan aşıları bilmemektedir. Komorbiditeleri olan bireyler, yaşlılar, sağlık çalışanları, uluslararası seyahat edenler gibi birçok grup aşılansız olarak pek çok yaşamın korunmasını sağlayabilir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından uygulanan Genişletilmiş Bağışıklama Programı önerileri doğrultusunda birçok aşı ile önlenilebilir enfeksiyon hastalıkları eliminasyon noktasına gelmiştir. Koruyucu hekimlik kapsamında erişkin yaşta bağışıklama son yıllarda önem kazanmakta, bağışıklama stratejileri yeniden gözden geçirilmektedir. Yaşam Boyu Bağışıklama stratejisi ile erişkin morbidite ve mortalitenin önlenmesi, tedavi maliyetleri ve iş gücü kayıplarının azaltılması hedeflenmektedir. Bu derlemede amaç, erişkin yaş gruplarında güncel literatürü, bağışıklama önerilerini ve uygulamaları incelemektir.

Anahtar Kelimeler Bağışıklama, erişkin, immünizasyon

Abstract

Protection from infectious diseases is the first and easiest method. Therefore, immunization against vaccine-preventable infectious diseases is as important in adulthood as it is during childhood. Although immunization is generally accepted as a practice specific to childhood both worldwide and in our country, it continues throughout life. With adult immunization, the incidence of vaccine-preventable infectious diseases is reduced, and mortality and healthcare costs are significantly decreased. Despite efforts to raise awareness, adult vaccination rates are still not at ideal levels. Most adults do not know which vaccines they need. Many groups, such as individuals with comorbidities, the elderly, healthcare workers, and international travelers, can protect many lives by getting vaccinated. In line with the recommendations of the Expanded Immunization Program implemented by the World Health Organization, many vaccine-preventable infectious diseases have reached the point of elimination. In recent years, adult immunization has gained importance within the scope of preventive medicine, and immunization strategies are being reconsidered. The goal of the Life-Long Immunization strategy is to prevent adult morbidity and mortality, reduce treatment costs, and minimize workforce losses. The aim of this review is to examine the current literature, immunization recommendations, and practices for adult age groups.

Keywords Vaccination, adult, immunization

GİRİŞ

Bağışıklama, bulaşıcı hastalıkların önlenmesinde önemli bir rolü olan koruyucu sağlık hizmetidir. Aşılar ile patojenlere karşı koruma sağlanmakta, komplikasyonlar ve ölüm riski azaltılmaktadır. Dünya geneli aşı uygulamaları 19. yüzyılda başlanmış olmakla birlikte ilk yazılı kayıtlarda 15. yüzyılda Çin'de variolasyon tekniği ile çiçek aşısı uygulaması yapıldığı belirtilmiştir. İmmünite ile ilgili ilk gözlem ise MÖ 429 yılında Atina'da antik Yunan tarihçi Thucydides tarafından yapılmıştır. Çiçek hastalığı geçiren kişilerde aynı hastalığın tekrar etmediği belirtilmiş, bu kişiler hastaları tedavi etmekle görevlendirilmiştir.^{1,2} İlerleyen yıllarda aşıların hastalığın ortaya çıkmasını önleyebildiği, klinik belirtileri hafifletebildiği ve bireyde aktif bir bağışıklık tepkisi oluşturduğu fark edilmiştir. Nüfusun çoğunun aşılınması ile oluşturulan bağışıklık sistemi yanıtı ile kolektif koruma sağlanabileceği hatta hastalıkların eradike edilebileceği tespit edilmiştir.³ Bu duruma en iyi örnek ise Çiçek hastalığının küresel düzeyde bağışıklama ile eradike edilmesidir.

Küresel düzeyde bağışıklama programı uygulama tarihleri ülkelere göre değişmekte olup Türkiye'de 1981 yılında çocuklara yönelik genişletilmiş bağışıklama programı (GBP) başlatılmıştır. İlk programda bağışıklama uygulamasına beş hastalık dâhil edilmiştir. GBP uygulaması 2005 yılında yedi, 2013 yılında ise 13 hastalığı içerecek şekilde yeniden düzenlenmiştir. Tüm çocuklara uygulanan güncel aşı takvimi; tüberküloz, difteri, boğmaca, tetanoz, poliomyelit, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, hepatit B, hepatit A, suçiçeği, haemophilus influenzae tip b ve pnömokok aşılarını içermektedir.⁴

Aşı uygulaması sonrası, bağışıklık sistemi ilk kale olarak görev yapan etkene özgül olmayan doğal bağışıklık sistemini harekete geçirir. Bu yanıt etkene özgül değildir ve genel bir immun yanıttır. Daha sonra etkene özgül olan edinsel (kazanılmış) bağışıklık yolağı immuniteyi oluşturmak için görev alır. Bu bağışıklık yanıtının bellek özelliği mevcut olup yenileyen karşılaşmalar sonrasında antijeni

aylarca-yıllarca tanıyabilen bellek T ve B lenfositleri oluşturur. Antijenle tekrar karşılaşan bellek T ve B lenfositler, anamnestic reaksiyonlar ile antikor oluşturur. İmmun sistem tarafından oluşturulan aşı yanıtını birçok faktör etkilemektedir. Bu faktörler aşılana birey, aşı ve sağlık sistemi etmenleri olarak sınıflandırılabilir. Bireyin genetik yapısı, yaşı, cinsiyet komorbiditeleri, kullandığı ilaç tedavileri, beslenme şekli, bağırsak mikrobiyomunun yapısı gibi birçok faktör aşı yanıtını etkileyebilir. Aşı etmenleri; uygulama yolu (enjeksiyon tipi, mukozal yol), aşı türü (ölü inaktive, canlı attenüe, toksoid, polisakkarid ve rekombinant DNA vb) aşının doz sayısı ve kullanılan adjuvan maddeler olarak belirtilebilir. Sağlık sistemi etmenleri; uygulanan bağışıklama şeması, soğuk zincir kurallarına uyum, aşığı uygulayan sağlık çalışanının aşığı hazırlama ve uygulama konusunda bilgisi, eğitimi ve yetkinliği şeklinde sıralanabilir.^{5,6} Kullanılan adjuvan maddeler bağışıklık yanıtını güçlendirmektedir. Antijenler, adaptif bağışıklık tepkisinin spesifikliğini belirli bir patojene yönlendirirken, adjuvanlar, patojenle ilişkili moleküler modelleri (PAMP'ler) tanıyan model tanıma reseptörleri (PRR'ler) yoluyla doğuştan gelen bağışıklık sistemini uyarır. Adjuvanların aşı formülasyonlarına dahil edilmesinin nedeni, PRR'ler aracılığıyla doğuştan gelen bağışıklık tanınmanın, edinsel bağışıklığın aktivasyonu için gerekli sinyalleri ürettiğinin keşfiyle açıkça ortaya konmuştur.⁷

Ayrıca, çocukluk döneminde yapılan aşılar ile kazanılan koruyucu bağışıklığın ömür boyu sürmemesi, çocukluk döneminde farklı etmenler nedeniyle her bireyin aşılana maması, küresel boyutta seyahatlerin ve zorunlu göçlerin artması, yaşlanmaya bağlı olarak immun sistemin zayıflaması gibi birçok faktör nedeniyle erişkin ve yaşlı bireylerin aşılınması önem kazanmaktadır. Bu sebeple toplumsal düzeyde bir bağışıklık hedefine ulaşılması için aşı ile önlenbilir hastalıklara karşı Yaşam Boyu Bağışıklama anlayışının benimsenmesi ve planlanması gerekmektedir.

Bağışıklama amacıyla kullanılan aşılar köken, bileşim ve immünojenite bakımından farklı gruplara ayrılmaktadır.⁸

Aşılar; canlı-atenüe, inaktif, mRNA/DNA içeren ve vektör aşıları olarak sınıflandırılabilir. İnaktif aşılar ise toksoid, tam hücre ve fraksiyone aşıları olarak üçe ayrılmaktadır.⁹

1. Canlı-atenüe aşısı: Geliştirilen ilk aşı türüdür. Çiçek hastalığının başarıyla ortadan kaldırılmasında rol almıştır. Konaktaki hücreleri enfekte eden, kendi kendine çoğalan ve hastalığa neden olmadan doğal enfeksiyon benzeri bağışıklık yanıtı oluşturan aşılardır. Bu aşıların en önemli özelliği; ek adjuvan uygulamasını gerektirmemesidir.¹⁰ Kızamık, kabakulak, kızamıkçık (KKK), suçiçeği, Bacille Calmette-Guérin (BCG), oral poliovirüs, rotavirüs, intranasal zayıflatılmış influenza aşısı, oral tifo (Ty21a) ve sarıhumma aşıları bu grupta yer alır.

2. İnaktif aşısı: Patojenin ısı, radyasyon veya kimyasal bileşikler vb. kullanılarak etkisizleştirilerek virüsün insan vücudunda çoğalma yeteneğini yok edilir. Antijen türüne göre bağışıklık yanıtının değişmesi, adjuvan kullanımına ihtiyaç duyulması ve etkinliğinin düşük olması en önemli dezavantajlarıdır. Bu sebeple tekrarlayan dozlarda yapılması gerekmektedir. Difteri, tetanoz, inaktif polio (IPA), hepatit A, inaktif influenza aşısı, hepatit B aşısı, asellüler boğmaca, pnömokok aşısı, meningokok aşısı Haemophilus influenzae tip b ve HPV vb. aşıları yer alır.

2.1. Toksoid aşılar: Bakterilerden salgılanan ekzotoksinlerden hazırlanır. Adjuvan kullanımı mevcut olup immünojenitesi yüksek değildir. Difteri, tetanoz aşıları bu gruba örnek olarak verilebilir.

2.2. Tam Hücre Aşıları: Kültür ortamında üretilen mikroorganizmanın tamamı ısı ya da kimyasal yöntemler ile öldürülerek hazırlanır. İnaktif polio ve hepatit A aşısı örnek olarak verilebilir.

2.3. Fraksiyone Aşılar: İnaktive edilen mikroorganizmaların belirli kısımları içeren aşılardır.

2.3.1. Protein Bazlı Aşılar: Bakteri veya virüsün saflaştır-

ılmış ya da rekombinant teknoloji ile elde edilmiş protein yapılarının kullanıldığı aşılardır.

2.3.1.1. Split Aşılar: Mikroorganizmanın parçalandıktan sonra bir kısmını içeren aşılardır. İnaktif influenza aşısı örnek olarak verilebilir.

2.3.1.2. Subunit Aşılar: Bu aşılar patojenin tamamını içermeyip polisakkaritler, proteinler veya peptitler gibi antijenik kısımları içerir.¹¹ Dezavantajı; immünojenitelerinin sınırlı olması, rapel dozlar gerektirmesi ve adjuvanlara ihtiyaç duyulmasıdır. Antijenik kısmı protein olanlar; Hepatit B aşısı, asellüler boğmaca aşısıdır.

2.3.2. Genetik Bilgi İçermeyen Yapısal Aşılar: Virüsün tüm kapsidini içeren ancak enzim veya nükleik asitlerini içermeyen aşılardır. HPV aşısı örnek olarak verilebilir.

2.3.3. Polisakkarid Bazlı Aşılar: Bu aşılar patojenin tamamını içermeyip bakterinin yüzey kapsülünü oluşturan uzun şeker molekülleri zincirlerinden oluşan aşılardır.

2.3.3.1. Saf Polisakkarid Aşılar: Pnömomokok aşısı, meningokok aşısı bunun örnekleridir.

2.3.3.2. Konjuge Polisakkarid Aşılar: Konjuge pnömokok aşısı, konjuge meningokok aşısı, Haemophilus influenzae tip b aşısı bunun örnekleridir.

3. mRNA ve DNA içeren Aşılar: mRNA Aşıları, transkripsiyon özellikleri farklı olan mRNA temelli aşılarıdır. Bunlar amplifiye olmayan ve amplifiye mRNA aşılarıdır. Biontech/Pfizer, Moderna; COVID-19 aşıları örnek olarak sayılabilir. Birçok virus aşısının oluşturulmasında kullanılabilir.^{12,13} DNA Aşıları, hedeflenen mikroorganizmanın antikor oluşturan antijenik DNA yapısının içeren aşılarıdır. ZyCoV-D, COVID-19 aşısı örnek olarak sayılabilir.

4. Vektör Aşılar: İmmünojenin bir taşıyıcı (vektör) aracılığıyla bireylere verilir. Aşı vektörü genellikle modifiye

edilmiş virüslerdir. Oxford/AstraZeneca ve Sputnik-V, COVID-19 aşıları bu gruba örnektir. Salmonella typhi, Shigella flexneri, Listeria monocytogenes gibi bakteri vektörleri veya nano parçacıklar vektör olarak kullanılabilir.

Yeni geliştirilen aşılar: Nanopartikül aşılar: Nanopartiküller, antijen dayanıklılığını ve immünititeyi artırması, yavaş salınımlı olması sebebiyle aşı formüllerinde kullanılmaya başlanmıştır. Nanopartikül aşıları deney hayvanlarında kullanılmakta olup bu partiküllerin in-vivo davranışları tam olarak anlaşılammıştır.¹⁴ Geliştirilmekte olan tüberküloz aşıları: Tübekülozun 2035 yılına kadar ortadan kaldırılması hedeflenmekte olup aşı klinik çalışmaları yapılmaktadır. İki aşı adayı faz 2 ve 3 çalışmalarında etkinlik göstermektedir. M72/AS01E, iki M. Tuberculosis proteini (Mtb32A ve Mtb39A) ve bir adjuvandan (AS01E) oluşan bir subunit aşı olup aşı etkinliği %54'tür.¹⁵ SRL-172 ve DAR-901; SRL-172, tüberküloz dışı bir mikobakteriden türetilen inaktif aşıdır. DSÖ tarafından tüberküloz immunterapisinde önerilmektedir. DAR-901 ise SRL-172'den üretilmiştir.¹⁶ Geliştirilmekte olan sıtma aşıları; DSÖ, sıtmanın önlenmesi amacıyla RTS,S/AS01 ve R21/Matrix-M aşısının kullanımına çocuklarda onay verdi: RTS,S/AS01 aşısı, P.falciparum circumsporozoite proteinin RTS hibrid polipeptidine kovalen bağlı hepatit B yüzey antijeni ve AS01 adjuvan içeren preritrositik evre aşısıdır. R21/Matrix-M aşısı, P.falciparum circumsporozoite NF54 proteinine bağlı HBsAg'nin N-terminusuna kaynaşmış Matrix-M adjuvanı içeren preritrositik evre aşısıdır.¹⁷⁻¹⁹

Yaşam Boyu Bağışıklama Sürecinde Erişkin Dönemde Yapılması Önerilen Aşılar

Ülkemizde, aile hekimlikleri ve erişkin bağışıklama poliklinikleri aracılığıyla erişkin bağışıklama uygulamaları sürdürülmeye çalışılmaktadır. Erişkin birey ve hekimlerin bilgi ve farkındalığı, koruyucu hekimlik uygulamalarına erişim, planlanma ve uygulama çalışmaları gibi birçok etmen erişkin bağışıklama hedeflerine ulaşımı etkilemektedir.²⁰ Aşılar ile bireylerin sağlığı üzerinde olumlu etkiler oluşturulmaktadır. Bu sebeple bağışıklama endikasyonları,

altta yatan risk faktörlerine göre yaklaşımlar ve aşılar hakkında bilgileri içeren kılavuzlar oluşturulmakta ve yayınlanmaktadır.

Ülkemizde erişkin bireylere uygulanan aşılar ayrıntılı olarak aşağıda belirtilmiştir.

1. Difteri, Tetanoz, Boğmaca Aşıları

Ülkemizde aşı uygulamaları 1840 yılında çiçek aşısı, ardından 1887de kuduz aşısı ile başlamıştır. 1911 yılında tifo aşısı, 1913 yılında kolera, dizanteri ve veba aşıları 1927 yılında verem aşısı ile devam etmiştir. Daha sonra 1928 yılında Hıfzıssıhha Enstitüsü ile üretim merkezileştirilmiştir. Tetanoz ve difteri aşı üretimi 1931 yılında başladı, 1968 yılında ise üçlü karma aşı olarak yapılmaktaydı.⁴ Ülkemizde neonatal tetanoz eliminasyon programı 1994 yılında başlatılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü 2009 yılında ülkemizde elimine edildiği ilan etmiştir.²¹

Boğmaca inaktif, difteri ve tetanoz aşıları toksoid aşıdır. Dünyada 8 farklı formu kullanımda iken ülkemizde 6 formu kullanılmaktadır. Ülkemizde bulunan formlar; erişkin tip difteri-tetanoz (Td), erişkin tetanoz-difteri-asellüler boğmaca (TdaB), erişkin difteri, tetanoz, boğmaca (asellüler), çocuk felci (inaktif) kombine aşısı (DaBT- İPA), Haemophilus influenzae tip b konjuge aşısı ve erişkin difteri, tetanoz, boğmaca ile inaktif çocuk felci kombine aşısı (DaBT- İPA-Hib), tetanoz ile difteri aşılarını içeren kombine pediatrik difteri-tetanoz (DT), asellüler boğmaca aşısı içeren pediatrik difteri-tetanoz-asellüler boğmaca (DaBT) şeklindedir. Dünyada kullanımda olan diğer formlar ise, asellüler boğmaca aşısı içeren pediatrik difteri-tetanoz-asellüler boğmaca ve hepatit B ile çocuk felci (inaktif) kombine aşısı (DaBT-HepB-İPA), erişkin difteri, tetanoz, boğmaca (asellüler), çocuk felci (inaktif) aşısı, Haemophilus influenzae tip b konjuge aşısı ile hepatit B kombine aşısı (DaBT- İPA-Hib-HepB)'dir.

Ülkemizde erişkin yaş grubunda Td aşısı uygulanmaktadır. Son yıllarda çocukluk aşılarını tamamlayan kişilere 10

yılda bir Td rapeli yapılması ve yapılan rapel dozlardan birinin TdaB şeklinde olması önerilmektedir. Sağlık Bakanlığı erişkin aşı programı önerisi doğrultusunda gebeler ve erler de tetanoz aşısı ile aşılanmaktadır. Ayrıca, difteri ve tetanoz hastalığı geçirenlerde bağışıklık bırakmadığı için iyileşen bireylere de aşı yapılarak aşı şeması tamamlanmaktadır.

Gebelerde tetanoz aşılması: Ülkemizde maternal neonatal tetanoz eliminasyon programı gereğince 15-49 yaş arası doğurganlık çağında aşı takvimi gözetilerek bağışıklama yapılmaktadır. Bağışıklama, gebenin aşı durumu bilinmiyor veya eksik ise gebeliğin 4. ayında veya gebe ile ilk karşılaşıldığında başlanır. Önerilen programa göre 0, 4 hafta ve 6 ila 12 ay aralıklarla üç doz Td Yapılır. Tercihen 27 ila 36 hafta gebelik haftasında uygulanan 1 doz Td'nin yerine Tdap uygulanması önerilmektedir. Üçüncü dozdan bir yıl sonra bir yıl ara ile iki doz aşı yapılarak veya her gebelikte rapel yapılarak toplam beş doz aşı ile bağışıklama tamamlanır. Daha önce Tdab aşısı yaptırmamış kadınlara, gebelik sırasında Tdap aşısı yapılmamışsa, doğumdan hemen sonra Tdap aşısı yapılmalıdır. Gebelik sürecinde beş doz aşığı tamamlayanlara 10 yıl aralıklarla Td aşısının tekrarlama önerilmiştir.^{21,22}

Temas sonrası profilaksi: Yaralanma sonrası yaranın temizliği ve bireyin aşı durumu sorgulanarak Tablo 1'deki önerilere göre profilaksi yapılır.²³

Tetanoz aşı öyküsü	Temiz yara		Kirli Yara	
	Td	TIG	Td	TIG
< 3 doz veya bilinmiyor	Evet	Hayır	Evet	Evet
>3 doz	Evet (10 yılı geçmiş)	Hayır	Evet (5 yılı geçmiş ise)	Hayır

Profilaksi uygulanırken insan tetanoz immunglobulin dozu 250 IU olup IM yoldan uygulanır. Eğer insan tetanoz immunglobulin bulunamıyor ise heterolog (at kaynaklı) antiserum dozu 3.000-5.000 IU olup IM yapılabilir. Tetanoz immunglobulini yaralanmadan sonraki ilk 24-72 saate kadar yapılabilir.

Aşılama kontrendikasyonları ve önlemleri: Bir aşı bileşimine ciddi alerjik reaksiyonlar oluşmuş veya bir önceki dozdan sonra şiddetli alerjik reaksiyon (anafilaksi) öyküsü mevcut ise aşı kontrendikedir. Kişide orta veya şiddetli akut hastalık (ateşli veya ateşsiz) varlığında iyileşme sağlanana kadar acil değilse ertelenmelidir. Temas sonrası profilakside ertelenmesine gerek yoktur. Boğmaca aşısından sonra ilk bir hafta içinde ilerleyen veya stabil olmayan nörolojik bozukluk, kontrol edilemeyen nöbetler veya ilerleyici ensefalopati varlığı boğmaca aşı kontraendikasyonudur.²⁴Aşının en yaygın yan etkisi ateş ve enjeksiyon yerinde ağrı, ödem ve kızarıklık görülmesidir.

2. Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşılıarı

Kızamık, kabakulak, kızamıkçık (KKK) aşısı canlı atenü bir aşıdır. Diğer aşı ile önlenebilir hastalıklarda olduğu gibi Genişletilmiş aşı programı çerçevesinde 2010 yılına kadar kızamığın elimine edilmesi ve kızamıkçık ve Konjenital Rubella Sendromunun kontrol altına alınması hedeflenmekte idi.²⁵ Fakat Haziran 2012 yılından itibaren yurtdışından impoerte vakaların görülmesi, seyahatlar ve salgınlar nedeniyle maruziyet riski artışı ile birlikte vaka sayılarında artış görülmeye başlanmış ve alınacak önlemler yeniden belirlenmiştir.²⁶

1957 yılından önce doğanların kızamık ve kabakulağa doğal bağışık olduğu kabul edilmekte, kızamıkçık için bağışıklık durumu kesin olarak bilinmemektedir. KKK aşısı genellikle uzun vadeli bağışıklık sağlar. İki doz kızamık aşısı, bireylerde %99 bağışıklık sağlanmaktadır. Zaman içerisinde kızamık antikor titrelerinin azaldığı, yeniden aşılama ile bağışıklığın devam ettiğini gösterilmiştir.²⁴ Kabakulak aşısı oranları %84 ile %100 arasında değişmekteyken²⁷ kı-

zamıkçık aşısı serokonversiyon oranı yaklaşık %95'dir.

1957 veya sonrasında doğan bireylere, aşı kayıtları veya hastalığı geçirdiğine dair kanıt yoksa veya bağışıklığı gösteren laboratuvar verisi mevcut değilse en az bir doz KKK aşısı subkutan olarak uygulanmalıdır. Kızamıkçığa karşı bağışıklığı olduğuna dair kanıt olmayan doğurganlık çağındaki gebe olmayan kişiler aşılanmalıdır. Aşağıdaki durumlarda seronegatifse, KKK aşısının 2 dozu en az 28 gün ara ile yapılmalıdır.²⁸

- Sağlık çalışanları
- Yükseköğretim kurumlarındaki öğrenciler
- Uluslararası gezginler
- Yakın zamanda KKK maruz kalma veya salgın olması
- Şiddetli immün yetmezlik olmayan HIV ile enfekte bireyler (CD4 T-lenfosit yüzdesi > %15 veya CD4 sayısı > 200 hücre/ μ L)
- Aktif graft-versus-host hastalığı olmayan, hematopoitik kök hücre naklinden sonra 24 ay geçen ve immümsupresif tedavi almayan kişiler

Temas sonrası profilaksi: Kızamığa duyarlı bireylere temas sonrası 72 saat içinde (kontrendikasyon yoksa) MMR aşısı uygulanmalıdır. Aşılama, kızamığa karşı aktif ve uzun süreli bağışıklık sağladığı için aşının uygulanması, immünglobulin uygulanmasından daha etkilidir. İmmünsupresif kişiler ve gebelerde aşısı kontrendike olduğu için immünglobulin kullanılmalıdır. Standart immünglobulin ilk altı gün içerisinde immünkompetan bireyde 0.25 mL/kg, immün sistemi baskılanmış bireyde 0.5 mL/kg (maksimum 15 mL) dozunda intramusküler olarak uygulanır. İmmünglobulin uygulamasından 3-6 ay sonra aşılar yapılabilir. Kabakulak veya kızamıkçık maruziyeti olan duyarlı kişilerde KKK aşısı veya immünglobulin uygulaması etkili değildir. Sadece gebelerde hastalığın hafif geçmesini sağlar fakat konjenital rubella engellenemez.

Aşılama kontrendikasyonları ve önlemleri: Seronegatif bireyler gebelik öncesi veya doğumdan hemen sonra KKK

aşılarını tamamlamalıdır. Aşı sonrası dört hafta içinde gebe kalınmaması önerilmektedir. KKK aşısı kontrendike olan kişilerin seronegatif yakın temaslıları aşılanmalıdır. Ağır immün yetmezlik durumunda (CD4 T-lenfosit yüzdesi <%15 veya CD4 sayısı <200 hücre/ μ L olan HIV ile enfekte bireyler, hematolojik veya solid tümör malignite varlığı, kemoterapi alanlar, organ nakli alıcıları, \geq 2 hafta boyunca günde \geq 20 mg prednizona eşdeğer kortikosteroid kullananlar, vb) KKK aşısı kontrendikedir. Jelatin veya neomisine karşı anaflaksi gösteren bireylere aşı yapılması önerilmez. Trombositopeni öyküsü olan bireylerde ilk KKK aşı dozundan sonra altı hafta içerisinde trombositopeni tespit edilirse ikinci doz aşı önerilmez. KKK aşısı sonrası olumsuz reaksiyonlar arasında ateş, geçici döküntü, geçici lenfadenopati, artralji ve geçici artrit gibi eklem şikayetleri, parotit, aşırı duyarlılık reaksiyonları, immün trombositopeni gelişimi yer alır. Bu reaksiyonlar, ilk dozda daha sık olarak görülür.²⁴

3. Pnömonokok Aşısı

Pnömonokok aşısı, toplumda pnömonokokal hastalıklar önemli ölçüde azaltan önemli bir koruyucu sağlık hizmetidir. Pnömonokokal hastalık için risk faktörleri olan yetişkinlerde morbidite ve mortaliteyi etkiler. Pnömonokok aşısı ile S. pneumoniae polisakkarit kapsüllerine karşı antikor oluşumu sağlanır. Klinik kullanımda farklı pnömonokok aşıları uygulanmaktadır. Polisakkarit aşı (PPSV), 23 serotipten 23 pürifiye kapsüler polisakkaritlerden oluşurken konjuge aşı (PCV) 13 serotipe özgü proteine bağlı kapsüler polisakkaritlerden oluşur. PPSV23, T lenfosit bağımlı bağışık hafıza oluşturmamaktadır. PPSV23'ün aksine PCV13, PCV15 ve PCV20 mukozal bağışıklığı uyatarak T lenfosit bağımlı bağışıklık belleği oluşturabilir. Daha immünojenik bir yanıt sağlanır. PCV13'ün bebeklerde ve çocuklarda yaygın kullanımıyla pnömonokok bulaşı azalır ve böylece aşılanmamış bireylerde (yetişkinler dahil) koruma sağlanır. Yetişkinlerde invaziv pulmoner hastalıkların azalmasına sebep olur.²⁹

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme

Merkezleri'nin Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP), 2022'de aşı tavsiyelerini güncelledi.³⁰ 65 yaş üzerinde tüm yetişkinlerin aşılınması önerildi. 65 yaşın altındaki sağlıklı yetişkinler için aşılanma önerilmemektedir. 19 ila 64 yaş arası yetişkinlere ise aşağıdaki durumlarda aşı uygulanmalıdır.

- Hastalığa yatkınlık sağlayan tıbbi endikasyonlarda (örneğin, kronik akciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus, orak hücreli anemi vb.)
- Tekrarlayan menenjit riski varlığında (koklear implant varlığı, beyin omurilik sıvısı kaçağı vb.)
- Bağışıklık sistemi etkileyen hastalıklarda (HIV enfeksiyonu, Hodgkin hastalığı, multiple miyelom, lösemi gibi hematolojik hastalıklar, solid organ nakli, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, fonksiyonel veya anatomik aspleni vb.)
- İnvaziv pnömokok hastalığının geçmişi olan kişiler

ACIP, PCV20'nin bağışıklama endikasyonu olan tüm yetişkinler için yeterli seroalan kapsayıcılığı sağlaması sebebiyle tek başına kullanımını önermektedir. Bireylere PCV13 ve PCV15 yapılmış ise en az bir yıl sonra PPSV23 yapılması önerilir. Antikor titresinin çabuk yükseltilmesi istenilen yüksek riskli hasta grubunda önce PCV13 ve PCV15 yapılmış ise sekiz hafta sonra PPSV23 uygulanmalıdır. Bu grup hastada önce PPSV23 yapıldıysa bir yıl sonra PCV13, PCV15 yapılmalıdır. Yeniden bağışıklama yaklaşımı uzmanlar ve klinik uygulama kılavuzları arasında farklılık göstermesine rağmen ACIP, algoritmalar dahilinde en fazla 3 defa pnömokok aşı tekrarı önermektedir.

Özel endikasyonlarda bağışıklama: Splenektomi yapılmadan en az iki hafta önce, yapılmış hastalarda ise en erken iki hafta sonra aşı uygulanmalıdır. İmmünomodülatör veya immunsupresif tedaviden en az iki hafta önce aşı yapılmalıdır. TNF- α blokerleri, rituximab, metotreksat tedavisinden en az altı ay sonra aşı yapılmalı ve aşılardan en az dört hafta sonra tedavi uygulanmasına izin verilmelidir.

Hematopoietik kök hücre ve solid organ nakli yapıldıktan 4-6 ay sonra aşılabilir.

Aşılanma kontrendikasyonları ve önlemleri: Pnömonokok aşısına veya bileşenlerine karşı şiddetli alerjik reaksiyon öyküsü var ise aşılanma kontrendikedir. Aşılanma sonrası enjeksiyon yerinde hassasiyet, kızarıklık, şişlik görülebilir. Ateş yükselmesi olabilir, genellikle 24 saat içerisinde kendiliğinden kaybolur.

4. Mevsimsel Grip (İnfluenza) Aşısı

Grip etkeni orthomyxoviridae ailesine ait influenza virüsleri olup nükleoprotein ve matriks proteinlerinin antijenik özelliklerine göre, influenza A, B ve C olarak üç tiptir. İnfluenza A veya B virüsleri genellikle her yıl salgınlar halinde akut bir solunum yolu hastalığı yapar. İnfluenza C ise kısıtlı bölgesel, sporadik olgulara sebebiyet verir. İnfluenza virüsünün yüksek viral mutasyon oranları sebebiyle popülasyon bağışıklığından kaçabilen yeni varyantların oluşumuna yol açar, bu doğrultuda aşı suşlarının düzenli olarak güncellenmesi ihtiyacı doğar ve her yıl yeni aşı üretimi yapılır.³¹ İş gücü kaybı, sağlık kuruluşlarında iş yükü artışı, pandemi ve artan mortalite nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemi oluşturur. Hastalıktan korunmanın etkin yolu aşı uygulamasıdır. Kuzey Yarımküre için aşı antijenleri, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Şubat ayında, Güney Yarımküre için ise Ekim ayında seçilen antijenler ile aşı üretimi yapılır. Aşılarda nazal sprey şeklinde canlı aşı ve inaktif aşı formlarında bulunmaktadır. Canlı aşı uygulaması Ülkemizde mevcut değildir. Daha önce Ülkemizde bir tip B (Victoria veya Yamagata suşundan birisi) ve iki tip A (H3N2 ve H1N1) içeren trivalan aşı yaygın olarak kullanılırken şuan iki tip B (Victoria ve Yamagata suşları) ve iki tip A (H3N2 ve H1N1) içeren kuadrivalan aşı kullanılmaktadır. Fakat B/Yamagata suşları Mart 2020'den beri küresel olarak tanımlanmadığı için Amerika Birleşik Devletleri'nde 2024-25 sezonu için iki tip A (H3N2 ve H1N1) ve bir tip B (Victoria suşu) içeren trivalan aşı kullanılacaktır.^{32,33}

Aşı uygulaması DSÖ tarafından altı aydan büyük olan her birey için önerilmektedir. Yetişkinlere yılda bir kez tek doz mevsimsel grip aşısı uygulanmalıdır. Aşağıdaki durumlarda komplikasyon riski yüksek olacağı için aşı önerilmiştir.³⁴

- Sağlık çalışanları
- Beş yaş altındaki çocuklar (özellikle iki yaşından küçük çocuklar)
- Altmış beş yaş ve üzeri bireyler
- Gebe kadınlar (postpartum iki hafta dahil)
- Bakımevinde kalanlar
- Komorbid hastalığı olanlar (Astım, kardiyak hastalıklar, kronik akciğer hastalıkları, kan hastalıkları, karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları, metabolik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, immunsupresyonu yapan hastalıklar ve endikasyonlar)
- On dokuz yaşından küçük uzun dönem aspirin kullanıcıları
- Morbid obez bireyler

Aşılama için ideal zaman belirsizdir. Bu sebeple aşı kaynaklı bağışıklığın sezon boyunca azalması olasılığının dengelenmesi amacıyla gripin en sık görüldüğü aylardan önce, aşının koruyucu etkisinin uygulamadan 1-2 hafta sonra başlayacağı göz önüne alınarak aşılama zamanı belirlenmelidir. Ayrıca aşı etkililiği yıldan yıla değişmektedir; CDC, genel popülasyonda aşı etkinliğinin %40-60 arasında olduğunu, uç yaşlar gruplarında ise aşı etkinliğinin daha da azaldığı tahmin etmektedir.³⁵

Temas sonrası profilaksi: Aşı yaptırmamış kişiler temas sonrası aşılanabilir. Antiviral tedavi kullanan kişilere aşı yapılması kontrendikasyon oluşturmaz. Fakat antiviral tedavi (Oseltamivir veya zanamivir) canlı aşı yapılmadan 48 saat önce veya 14 gün sonra uygulanmalıdır.

Aşılama kontrendikasyonları ve önlemleri: Aşının herhangi bir bileşenine veya herhangi bir influenza aşısının önceki dozuna (yani yumurta bazlı proteinine) karşı şiddetli

alerjik reaksiyon öyküsü olması halinde aşılamının sağlık kuruluşunda gözetim altında yapılması önerilir. Hafif derecede olan enfeksiyonlarda aşılama yapılabilir ama orta/ağır derecede enfeksiyon varlığında iyileşme sonrası aşı uygulanmalıdır.³⁶ Aşı sonrası Guillian-Barre sendromu gelişmiş ise aşılama kontrendikedir. Aşı uygulaması sonrası en yaygın etki enjeksiyon yerinde ağrı olup subfebril ateş, miyalji, baş ağrısı ve yorgunluk belirtileri ise daha az görülür.³²

5. Suçiçeği (Varicella Zoster) Aşısı

Varicella zoster virüsü (VZV) ile primer enfeksiyon, duyarlı konaklarda suçiçeğine neden olur. Varicella genellikle sağlıklı çocukta kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyondur. Gebeler, immunsuprese bireyler gibi komplikasyon riski yüksek olan hastalarda ikincil bakteriyel cilt enfeksiyonları, pnömoni, santral sinir sistemi tutulumuna bağlı akut serebellar ataksi, ensefalit ve kanama hastalıkları, daha nadiren glomerülonefrit, artrit ve hepatite sebep olabilir.³⁷ Suçiçeği aşısı, canlı attenüe aşıdır. Erişkin ve çocuklar için aynı doz aşı kullanılmaktadır. Bağışıklığı olmayan bireylere iki doz, 4-8 hafta arayla yapılması önerilir. Aşılama ile %84 ila %98 arasında koruma sağlanmaktadır.³⁸ Suçiçeği aşısı eş zamanlı olarak diğer aşılar ile birlikte yapılabilir, eş zamanlı yapılamıyacak ise en az dört hafta aralık bırakılmalıdır. Çocuklarda yapılan suçiçeği aşısının herpes zoster (zona) riskini azalttığı gösterilmiştir.³⁹

Maruz kalma veya bulaşma açısından riski yüksek ve seronegatif olan aşağıdaki gruplara aşılama önerilmektedir.

- Doğurganlık çağındaki gebe olmayan kadınlar
- Uluslararası gezginler
- Göçmenler ve mülteciler
- HIV enfeksiyonu (CD4 T-lenfosit yüzdesi \geq 15 veya CD4 sayısı \geq 200 hücre/ μ L)
- Çocuk bakımı çalışanları, öğretmenler, üniversite öğrencileri, askeri personeller

Temas sonrası profilaksi: Suçiçeği ile temas sonrasında,

temastan sonraki ilk 72 saat içerisinde aşı yapılması veya immunsuprese ya da gebe ise temastan sonraki 96 saat içerisinde VZIG verilmesi önerilir. Ancak VZIG ülkemizde bulunmamaktadır. Suçiçeği aşısıyla maruziyet sonrası profilaksi, duyarlı kişilerin %70 ila %90'ında enfeksiyonu önler ve suçiçeği geliştirenlerde hastalığın şiddetini azaltır.⁴⁰

Aşılama kontrendikasyonları ve önlemleri: Önceki bir suçiçeği aşısı dozuna veya suçiçeği aşısının bileşenine (neomisin, jelatin vb.) karşı şiddetli alerjik reaksiyon gelişmiş ise aşı yapılması önerilmez. Gebelere aşı önerilmemekte olup seronegatif doğurganlık çağındaki kadınlara aşı yapılacak ise bir ay süre ile gebe kalmaması önerilir. Şiddetli bağışıklık baskılanması nedeniyle aşağıdaki durumlarda aşılama kontrendikedir.²⁴

- Solid tümörler ve hematolojik maligniteler (kan diskrazisi, lösemi, lenfoma, kemik iliğini veya lenf sistemini etkileyen malign neoplazmalar vb.)
- Kemoterapi alımı
- Solid organ veya hematopoietik kök hücre nakli nedeniyle immunsüpresif ajan kullananlar
- Otoimmün durumlar için biyolojik ajan kullananlar (IL-1 reseptör antagonistleri, tümör nekroz faktörü-alfa inhibitörleri ve anti-CD20 ajanları vb.)
- Doğuştan veya sonradan edinilmiş T-lenfosit immün yetmezliği
- HIV enfeksiyonu (CD4 T-lenfosit yüzdesi <%15 veya CD4 sayısı < 200 hücre/ μ L)
- Uzun süreli yüksek doz sistemik glukokortikoidler (günde \geq 20 mg prednizon veya günde \geq 2 mg/kg prednizon ilacını 14 günden daha uzun süredir alanlar)

Bireyler asiklovir, famsiklovir veya valasiklovir tedavisi alacak ise su çiçeği aşısından 24 saat önce veya aşılamadan 14 gün sonra kullanması önerilir; bu antiviral ajanlar aşının etkinliğini azaltabilir.²⁸

Suçiçeği aşısı genellikle iyi tolere edilir. Lokal reaksiyon

olarak enjeksiyon yerinde ağrı, hassasiyet veya kızarıklık lokalize bir döküntü görülebilir. Bazen subfebril ateş eşlik edebilir.

6. Herpes Zoster (Zona) Aşısı

VZV enfeksiyonu klinik olarak farklı iki hastalığa neden olur. Primer enfeksiyon olarak varicella, suçiçeği yapar. Duyusal ganglionlardaki nöronlarda latent VZV'nin yeniden aktif hale gelmesi ile herpes zoster olarak da bilinen zonaya sebep olur. VZV'ye özgü hücre aracılı bağışıklıktaki düşüş, VZV yeniden aktivasyonunun başlıca tetikleyicisi olup 55 yaş üstü kişilerin yaklaşık %30 ila %40'ında VZV'ye özgü T hücre yanıtları mevcut değildir.⁴¹ Herpes zoster enfeksiyonunun önlenmesi için aşılar mevcuttur. Zoster aşılaması ile VZV'ye özgü T hücresi bağışıklığı artar, hastalığı önlemeye veya hafifletmeye katkıda bulunur.⁴²

Bağışıklama, 50 yaş üzeri kişiler ile 19 yaş üzeri bağışıklık sistemi baskılayan hastalıkları ve endikasyonları olan kişilerde herpes zoster ve postherpetik nevralsi geliştirme riskini azaltmak için endikedir.⁴³ Aşağıdaki durumlar aşıya engel değildir, aşı endikasyonu varsa yapılmalıdır.

- Daha önce suçiçeği veya zona zoster geçirmiş veya geçirmemiş olması
- Suçiçeği serolojik testinin negatif veya pozitif olması

CDC, hastalığın akut evresi geçtikten ve lezyonlar iyileştikten sonra aşı yapılmasını önermektedir. Aşı rekombinant zoster aşısı ve canlı zoster aşısı olmak üzere iki türdür. Rekombinant aşı uygulaması iki doz arasında minimum dört hafta bırakılarak 2-6 ay arayla yapılırken canlı zona aşısı tek doz olarak uygulanır.

Aşılama kontrendikasyonları ve önlemleri: Zona aşısının bileşenine (neomisin, jelatin vb.) karşı şiddetli alerjik reaksiyon gösterenlerde aşılama önerilmez. Canlı zoster aşısı aşağıdaki immunsuprese durumlarda yaygın VZV enfeksiyonu geliştirme riski olabilmesi nedeniyle kontrendikedir.

- Pimer immün yetmezlikler (şiddetli kombine immün yetmezlik, lökosit-adezyon eksikliği ve sitotoksik granül defektleri vb.) veya edinilmiş immün yetmezlikleri (lösemi, lenfoma veya kemik iliğini veya lenf sistemini etkileyen diğer maligniteler vb.)
- Solid organ ve hematopoietik hücre nakli olanlar
- HIV enfeksiyonu (CD4 T-lenfosit yüzdesi <%15 veya CD4 sayısı <200 hücre/μL)
- Otoimmün durumlar için biyolojik ajan kullananlar (IL-1 reseptör antagonistleri, tümör nekroz faktörü-alfa inhibitörleri ve anti-CD20 ajanları vb.)
- Uzun süreli yüksek doz sistemik glukokortikoidler (günde ≥20 mg prednizon veya günde ≥2 mg/kg prednizon ilacının 14 günden daha uzun süredir alanlar)
- Gebeler

Bireyler asiklovir, famsiklovir veya valasiklovir tedavisi alacak ise canlı zoster aşısı aşısından 24 saat önce veya aşılamadan 14 gün sonra kullanması önerilir; bu antiviral ajanlar aşının etkinliğini azaltabilir.²⁸

Rekombinant zona aşısı, lokal reaksiyon olarak enjeksiyon yerinde ağrı, hassasiyet veya kızarıklık görülebilir. Bazen subfebril ateş, miyalji, yorgunluk, baş ağrısı ve gastrointestinal semptomlar eşlik edebilir. Olumsuz olaylar genellikle ikinci dozdan sonra daha az şiddetlidir, 50 ila 69 yaş arasındaki kişilere kıyasla 70 yaş ve üzeri kişilerde daha az sıklıkta görülür.⁴⁴

Canlı zona aşısı, genellikle iyi tolere edilir. Lokal reaksiyon olarak enjeksiyon yerinde ağrı, hassasiyet veya kızarıklık görülebilir. Subfebril ateş, miyalji, yorgunluk, baş ağrısı nadiren görülür. Aşılamadan sonra optik nörit, akut retinal nekroz, üveit veya keratit gelişen altı vaka bildirilmiştir; hastalarda görme kaybı gelişmiştir.⁴⁵

7. Hepatit A Aşısı

Hepatit A enfeksiyonunda etken hepatit A virüsü (HAV)'dür. İnsanlar bilinen tek rezervuardır. HAV genellikle fekal-oral yolla bulaşır. HAV enfeksiyonu genellikle

kronikleşmeyen kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Enfeksiyon ömür boyu bağışıklık sağlar ve aşılama yoluyla önlenemez. Ülkemizde HAV aşısı 2012 yılından itibaren rutin bağışıklama programına alınmıştır. Çocuklara ve sağlık çalışanlarına ücretsiz yapılmaktadır. Aşı uygulaması ve son yıllarda hijyen koşullarının daha iyi olması ve temiz su kaynaklarına daha fazla ulaşım nedeniyle epidemiyolojik değişim görülmüştür,⁴⁶ virüsle karşılaşma yaşı daha çok adolesan ve genç erişkin döneme doğru kaymaktadır.⁴⁷ Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ise nüfusun belirli kesimlerinde aşılama ile 2014 yılına kadar vaka sayısı azalırken 2019 yılında uyuşturucu kullanımı, artan evsiz kişi sayısı, erkeklerle seks yapan erkekler ve kirli gıdalarla ilişkili salgınlar nedeniyle HAV sayısı artış göstermektedir.⁴⁸ Günümüzde üç farklı tip aşı mevcut olup inaktive, kombine ve canlı atenüe türündedir. İnaktive hepatit A aşısı; dozlar arasında en az 6-12 ay olacak şekilde iki doz uygulanır. Kombine hepatit A aşıları: Hepatit A ve B aşılarının kombinasyonudur. Toplam üç doz aşı olarak 0-1-6. aylarda yapılır. Hepatit A virüsü ve tifo aşısının kombine formülasyonları ABD dışındaki bazı bölgelerde kullanımdadır. Canlı atenue hepatit A aşıları: ABD'de mevcut değildir ancak Çin, Hindistan, Guatemala, Filipinler, Bangladeş, Nepal, Özbekistan ve Şili dahil olmak üzere diğer ülkelerde mevcuttur.⁴⁹ Seronegatif herkesin aşılama önerilmekle birlikte aşağıda belirtilen risk gruplarında HAV aşılması tavsiye edilmektedir.

- Madde bağımlıları
- Eşcinsel erkekler
- Pıhtılaşma faktör bozukluğu
- Kronik karaciğer hastalığı
- Sık seyahat eden seronegatif kişiler
- HIV enfeksiyonu
- Solid organ ve kemik iliği nakli adayları ve alıcıları
- Sağlık çalışanları

Temas sonrası profilaksi: Aşılama, Hepatit A'ya maruziyet sonrası profilaksinin temelini oluşturur. Daha önce HAV aşısı yaptırmamış ve yakın zamanda HAV'a maruz kalmış

bireyler için, maruziyet sonrası profilaksi, mümkün olan en kısa sürede, maruziyetten sonraki iki hafta içinde, tek doz HAV aşısı uygulaması şeklinde yapılmalıdır. ABD, Kanada, İngiltere, Avustralya, Yeni Zelanda'da intramüsküler normal polivalan insan immunoglobulinleri ile pasif bağışıklama, aşılanmanın kontrendike olduğu veya ciddi hastalık risklerinin yüksek olduğu gruplarda, maruziyetten sonraki 2 hafta içinde önerilmektedir. Subkutan veya intravenöz normal polivalan insan immunoglobulin infüzyonu hepatit A temas sonrası profilaksi için önerilmektedir.⁵⁰ Türkiye'de ise uygulanmamaktadır.

Aşılama kontrendikasyonları ve önlemleri: Önceki HAV aşısı dozuna veya aşısının bileşenine karşı şiddetli alerjik reaksiyon gelişmiş ise aşı yapılması önerilmez. Ağır derecede enfeksiyon, yüksek ateş varlığında iyileşme sonrası aşı uygulanmalıdır. Lokal reaksiyon olarak enjeksiyon yerinde ağrı, hassasiyet görülebilir. Bazen miyalji, yorgunluk, baş ağrısı eşlik edebilir.

8. Hepatit B Aşısı

2022 yılında 254 milyon kişinin kronik hepatit B enfeksiyonu ile yaşadığını ve her yıl 1,2 milyon yeni enfeksiyon vakasının görüldüğü, çoğunluğu siroz ve hepatosellüler karsinomdan kaynaklı yaklaşık 1,1 milyon ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir.⁵¹ Dünya çapında milyonlarca kişiye uygulanmış, güvenilir ve etkin bir aşıdır. Aşılama yoluyla ortadan kaldırılması mümkün olan bir bulaşıcı hastalıktır. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı çerçevesinde HBV enfeksiyonu açısından risk altındaki gruplar aşağıda belirtilmiştir.⁵²

- Sağlık çalışanları
- Hemodiyaliz tedavisi alanlar
- Solid organ ve kemik iliği nakli yapılacak adaylar ve alıcılar
- Sık kan ve kan ürünü kullananlar
- Madde bağımlılığı olanlar
- Hepatit B seropozitif bireylerin aile içi temaslarının

dan seronegatif olanlar

- HBsAg seropozitif annelerin çocukları
- Seks işçileri ve çok sayıda cinsel partneri olanlar
- Biseksüel /eşcinsel erkekler
- Hepatit B seronegatif kronik karaciğer hastalığı olanlar
- Cezaevlerinde ve ıslahevlerindeki çalışanlar ve hükümlüler
- Piercing, dövme yaptıranlar, manikür-pedikürçüleri, berberler-kuaförler
- Güvenlik personelleri
- Göçmenler

Genel olarak uygulanan HBV aşısı şeması 0-1-6 ay olup, 0-1-2-6 ve 0-1-2-12 ay olarak da uygulanabilir. HBV aşılarının gebelikte ve emzirme döneminde kullanılabileceği bildirilmiştir. Sağlık çalışanlarında, ailede hepatit B olması ve immunsupresyon varlığında tam doz bağışıklama protokolü uygulanan kişilerde aşı uygulamasından bir veya iki ay sonra anti-HBs kontrolü yapmaları önerilmektedir. Anti-Hbs kontrolü rutin olarak önerilmemektedir.

Bağışıklama programında tüm aşı türlerinin uygulamasında bir kesinti olması durumunda tüm aşılama serisinin yeniden başlatılmasını veya ekstra dozlar eklenmesi gerekmez. Aşılama serisi ilk dozdan sonra bırakılırsa, ikinci doz mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır. Üç dozluk aşılamada ikinci ve üçüncü dozlar en az iki aylık bir arayla ayrılmalıdır. Sadece üçüncü doz yapılmamış veya gecikmiş ise uygun olduğunda uygulanmalıdır.⁵³

Temas sonrası profilaksi: Maruziyet sonrası profilaksi, hepatit B aşısı ve/veya hepatit B immunoglobulini (HBIG) kullanımından oluşur. HBIG uygulamasının ilk yedi günü içerisinde uygulanmalıdır. Temas sonrası profilaksi kaynağın durumuna göre aşağıdaki şekilde uygulanmalıdır.⁵⁴

1. HBsAg pozitif hastayla deri ve mukoza yoluyla temas etmiş seronegatif sağlık çalışanları; ilk 6-24 saat içerisinde

HBIG 0.06 mL/kg (8-10 IU/kg) dozunda başlanmalı ve eş zamanlı aşı uygulanmalıdır.

2. HBsAg pozitif hastayla deri ve mukoza yoluyla temas etmiş sağlık çalışanları; anti-HBs \geq 10 mIU/mL ise profilaksi önerilmez.

3. HBsAg pozitif hastayla deri ve mukoza yoluyla temas etmiş sağlık çalışanları; önceden üç doz aşı olmuş ve anti-HBs \leq 10 mIU/mL ise HBIG 0.06 mL/kg (8-10 IU/kg) dozunda başlanmalı ve eş zamanlı tekrar aşılama başlanmalıdır.

4. HBsAg pozitif hastayla deri ve mukoza yoluyla temas etmiş sağlık çalışanları; önceden iki seri (toplam altı doz) aşı olmuş fakat anti-HBs \leq 10 mIU/mL ise bir ay ara ile iki doz HBIG uygulanır ve aşılama yapılmaz.

6. HBsAg pozitif annenin bebeği; doğumdan sonra ilk 6-12 saat içerisinde 0.5mL/kg dozunda HBIG ve aşı uygulaması yapılmalıdır.

7. Hasta HBsAg negatif ise profilaksi yapılmaz.

8. Bilinmeyen kaynak ile deri ve mukoza yoluyla temas etmiş seronegatif sağlık çalışanları; aşı şeması uygulanmalıdır.

9. Bilinmeyen kaynak ile deri ve mukoza yoluyla temas etmiş sağlık çalışanları; anti-HBs \geq 10 mIU/mL ise profilaksi önerilmez.

10. Bilinmeyen kaynak ile deri ve mukoza yoluyla temas etmiş sağlık çalışanları; önceden 3 doz aşı olmuş ve anti-HBs \leq 10 mIU/mL ise HBIG 0.06 mL/kg (8-10 IU/kg) dozunda başlanmalı ve eş zamanlı tekrar aşılama başlanmalıdır.

11. Bilinmeyen kaynak ile deri ve mukoza yoluyla temas etmiş sağlık çalışanları; önceden iki seri (toplam altı doz) aşı olmuş fakat anti-HBs \leq 10 mIU/mL ise bir ay ara ile iki doz HBIG uygulanır ve aşılama yapılmaz.

Karaciğer nakli sonrası HBsAg pozitifliği ve/veya HBV DNA'nın saptanabilir düzeylerde olması, HBV rekürrensi ya da nüks olarak tanımlanır. Nakil sonrası nüksün önlenmesi için uzlaşmış bir protokol mevcut değildir. Karaciğer nakli sonrası standart yaklaşım, HBIG ile potent antivirallerin kombinasyonudur. HBIG; doz, süre, uygulama

yolu merkezler arasında farklılık göstermektedir. HBIG; karaciğer nakli sırasında intravenöz yolla bolus olarak uygulanan 5000-10 000 İÜ, nakil sonrası yedi gün boyunca günde 2000-10 000 İÜ, ilerleyen dönemde anti-HBs düzeyi 100 İÜ üzerinde kalacak şekilde haftalık ya da aylık HBIG idame tedavisi üç aşamalı plan şeklinde yaygın olarak uygulanmaktadır. HBIG idame tedavisinin dozu ve süresi hasta riski düzeyine göre belirlenmektedir.⁵⁵

Aşılama Kontrendikasyonları ve Önlemleri: Önceki HBV aşısı dozuna veya aşısının bileşenine karşı şiddetli alerjik reaksiyon gelişmiş ise aşı yapılması önerilmez. Ağır derecede enfeksiyon, yüksek ateş varlığında iyileşme sonrası aşı uygulanmalıdır. Lokal reaksiyon olarak enjeksiyon yerinde ağrı, hassasiyet görülebilir. Bazen miyalji, yorgunluk, baş ağrısı eşlik edebilir.

9. Meningokok Aşısı

Neisseria meningitidis tarafından oluşan, yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili olan invaziv bir hastalıktır. Menenjit, sepsis, pnömoni, perikardit, septik artrit gibi birçok hastalığa sebep olabilir. Dünya genelinde yılda 1,2 milyon meningokok enfeksiyonu gözlemlendiği ve 135.000 yaşam kaybı olduğu tahmin edilmektedir.⁵⁶ Neisseria meningitidis, insan nazofarenksinde kolonize olarak invaziv hastalık yapmadan taşıyıcılığa yol açabilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, taşıyıcılık oranının %7,5 olarak bildirilmiştir.⁵⁷ Meningokokların en önemli virulans faktörü kapsül polisakkariti olup buna göre 13 farklı serogruba ayrılır, en sık invazif hastalık yapan altı serogrup A, B, C, Y, X ve W-135'tir. Ülkemizde yapılan çalışmada en sık serotiplerin W-135 (%66,6) ve B (%9,4) olduğu görülmüştür.⁵⁸ Meningokok aşıları; polisakkarit, konjuge ve protein bazlı aşı seçenekleriyle bulunmaktadır.

Polisakkarit aşılar; geçmişte kullanılmakla birlikte günümüzde pek kullanılmamaktadır.

Konjuge aşılar; daha uzun süreli ve yüksek düzeyde bağışıklık oluşturular. Nazofarengeal taşıyıcılık üzerine de

etkilidir. İlk olarak tek valanlı üretilmiş, daha sonra tetra-valanlı konjuge aşular (serogrup A, C, W ve Y) geliştirilmiştir. MenACWY-D aşısı (taşıyıcı difteri toksoidi), MenACWY-TT aşısı (taşıyıcı tetanoz toksoidi), MenACWY-CRM aşısı (taşıyıcı *Corynebacterium diphtheriae*’dan üretilen CRM197 protein) kullanımdadır. MenACWY-D aşısı en az üç ay aralıkla iki doz olarak dokuz-23 ay arası bebeklere yapılmaktadır. MenACWY-TT aşısı 12. aydan itibaren bütün yaş gruplarında tek doz aşı olarak kullanılmaktadır. MenACWY-CRM aşısında 11-55 yaş bireyler için tek doz uygulama için onaylanmıştır.

Serogrup B’ye yönelik protein bazlı aşular; iki çeşittir. MenB4-C aşısı iki doz olarak en az bir ay arayla yapılabilir. MenB-FHbp aşısı ise üç doz olarak 0. 2. 6. aylarda uygulanır. İki aşı türü birbirinin yerine yapılamayacak olup aynı tür aşı ile bağışıklama tamamlanmalıdır.⁵⁹ İnvaziv meningokokal hastalık riskini arttıran aşağıdaki durumlarda aşılama önerilir.

- Anatomik veya fonksiyonel aspleni
- Kalıcı kompleman bileşeni eksiklikleri
- Kompleman inhibitörü kullananlar (ekulizumab, ravulizumab vb.)
- HIV enfeksiyonu
- Kohlear implant kullanımı
- Tekrarlayan menenjit atakları
- Rutin olarak *Neisseria meningitidis* izolatlarını inceleyen mikrobiyologlar
- Hiperendemik veya epidemik bölgelere seyahat edenler
- Yurtlarda kalan üniversite öğrencileri,
- Askerler

Aşılama kontrendikasyonları ve önlemleri: Ağır derecede enfeksiyon, yüksek ateş varlığında iyileşme sonrası aşı uygulanmalıdır. Lokal reaksiyon olarak enjeksiyon yerinde ağrı, hassasiyet görülebilir. Bazen ateş yüksekliği, baş ağrısı eşlik edebilir.

10. *Haemophilus İnfluenza* Tip B (Hib) Aşısı

Haemophilus influenzae, insan solunum yollarını yaygın olarak kolonize eder ve lokal ve invaziv alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. Tiplendirilebilir suşlar arasında H. İnfluenzae serotipi b (Hib) en virülandır. Çocuklarda menenjit ve epiglottit, yetişkinlerde pnömoninin önde gelen nedenidir.^{60,61}

Haemophilus influenzae, aşısı konjuge aşıdır. Aşılama endikasyonu aşağıda belirtilmiştir.⁶⁰

- Splenektomi/aspleni
- Orak hücreli anemi
- BOS kaçağı
- Kök hücre nakli

Planlı splenektomi yapılmadan en az 14 gün önce, tek doz yapılması önerilirken, acil splenektomi operasyonu sonrası en erken 14 gün sonra tek doz uygulanabilir. Hematopoitik kök hücre alıcılarına nakilden 6-12 ay sonra başlamak üzere en az dört hafta arayla üç doz aşı uygulanması önerilir. HIV ile infekte kişilerde enfeksiyon riski düşük olduğu için önerilmez.

Aşılama kontrendikasyonları ve önlemleri: Önceki *Haemophilus influenzae* aşısı dozuna veya aşısının bileşenine karşı şiddetli alerjik reaksiyon gelişmiş ise aşı yapılması önerilmez. Lokal reaksiyon olarak enjeksiyon yerinde ağrı, kızarıklık, kaşıntı, hassasiyet görülebilir.

11. Polio Aşısı

Poliomiyelit, virüsler tarafından meydana getirilen bulaşıcı bir hastalıktır. Sinir sistemini invaze etmekte paraliziyeye yol açmaktadır. Bulaş, insandan-insana, fekal-oral yolla, daha az sıklıkta kontamine yiyecekler ve sularla bulaşır. Dünyada ve ülkemizde polio eradikasyon programı 1989 yılından itibaren sürdürülmekte olup en son bildirim 1998 yılında yapılmıştır. Türkiye’nde içinde bulunduğu DSÖ Avrupa Bölgesi 21 Haziran 2002 poliodan arındırılmış bölge sertifikası almıştır. 2017 yılına gelindiğinde Nijerya, Pakistan, Afganistan endemik olarak görülmekte

olup vaka sayısı 37'e düşmüştür.⁶² Hem inaktif parenteral poliovirüs aşısı (İPA, Salk) hem de canlı attenüe oral poliovirüs aşısı (OPA, Sabin) olarak iki çeşit aşı mevcuttur. Ülkemizde bivalan OPA (tip 1 ve 3) 2016 yılında itibaren uygulanmaktadır. Polio aşısı, polioya karşı aşılınmamış veya eksik aşılınmış olduğu bilinen veya şüphelenilen tüm yetişkinlere önerilir.⁶³ Polio aşısı endikasyonları aşağıda belirtilmiştir.

- Çocuk felcinin endemik veya salgın olduğu bölgelere veya ülkelere seyahat edenler (aşılınmış olsalar dahi tek bir doz polio aşısı verilmesi önerilir)
- Vahşi polio virüslerin neden olduğu hastalık görülen toplulukların üyeleri
- Çocukları OPV alacak olan aşılınmamış bireyler
- Ulusal aşı takvimine göre OPA yapıldığı belgelenemeyen, vahşi poliovirüsleri yayma olasılığı olan hastalarla yakın temasta bulunan sağlık çalışanları veya poliovirüs içerebilecek numunelerle ilgilenen laboratuvar çalışanları
- Kemik iliği transplantasyonu sonrası 6-12 ay içerisinde, 2 ay ara ile 3 doz İPA aşı tüm alıcılara

Aşılama kontrendikasyonları ve önlemleri: OPA, fekal yolla atılması sebebiyle bağışıklığı baskılanmış hastalar ile yakın temasta olan kişilere yapılmamalıdır. İmmüsuprese hastaya ve ev temaslarına İPA önerilir. Bilinen şiddetli alerjik reaksiyon/anaflaksi öyküsü olanlara kontrendikedir. OPA uygulaması sonrası çok nadiren paralitik polio hastalığı görülebilir.

12. Human Papilloma Virüs (HPV) Aşısı

Papillomavirüsler, Papillomaviridae ailesinin Papillomavirüs cinsini oluşturan çift sarmallı DNA virüsleridir. Bu virüsler türlere özgüdür; insan papillomavirüsleri yalnızca insanları enfekte eder. Doku tropizmine göre kutanöz veya mukozal kategorilere ayrılabilen 200'den fazla HPV türü vardır. HPV; baş boyun kanserleri, prekanseröz genital lezyonlar, genital siğil, penil kanserler, serviks kanseri ve anal kanserlere yol açabilir. Onkojenik HPV, yüksek riskli

serotipler; 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59'dir. Düşük riskli serotipler ise 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89'dur. Yüksek riskli HPV tipleri prekanseröz servikal hastalıkların %99'unda tespit edilir. Serotip 16, servikal kanserlerin yaklaşık %50'sinin nedenidir. Serotip 16 ve 18 birlikteliği servikal kanserlerin yaklaşık %66'sından sorumludur. Serotip 31, 33, 45, 52 ve 58 ise servikal kanserlerin %15'inden ve HPV ile ilişkili tüm kanserlerin %11'inden sorumludur.²⁴ HPV aşıları içerdikleri serotiplere göre farklılık göstermektedir ve hepsi Dünyadaki tüm bölgelerde mevcut değildir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yalnızca 9 değerlikli aşı mevcuttur.

- HPV dört valanlı aşıları HPV tip 6, 11, 16 ve 18'i hedef alır.
- HPV dokuz valanlı aşıları HPV tip 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58'i hedef alır
- HPV iki valanlı aşıları HPV tip 16 ve 18'i hedef alır.
- Hem erkek hem kadınlar için dört ve dokuz valanlı aşı önerilirken. İki valanlı aşı sadece kadınlar için önerilmektedir. HPV aşısı aşağıdaki şekilde önerilmektedir.⁶⁴
- HPV aşısı rutin aşılama olarak 11 veya 12 yaşlarında önerilmektedir. (9-14 yaş arasında, iki doz olarak 0. ve 6. ayda uygulanır, 6. aydan önce ikinci doz yapılmış ise yeterli koruyuculuk sağlanamayacağı için üçüncü doz gereklidir)
- 26 yaşına kadar herkesin aşılmasını önerilmektedir. HPV aşısı, ilk aşılama yaşına bağlı olarak iki veya üç dozluk bir seri halinde verilir.
- HPV aşısına 15-26 yaşları arasında başlayan gençler ve genç yetişkinlere üç doz HPV aşısı önerilmektedir. Aşı; 0. 2. ve 6. ayda uygulanır.
- Bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler (HIV enfeksiyonu olanlar dahil) için üç doz HPV aşısı önerilmektedir. Aşı; 0. 2.ve 6. ayda uygulanmaktadır. Aşılama bir yıl içinde tamamlanmalıdır.
- Farklı valanlı aşılar birbirlerinin yerine kullanılmamalıdır, Mümkün ise aşılama aynı valanlı aşı ile tamamlanmalıdır. Daha önce iki doz dört valanlı aşı uy-

gulayanlar son dozdan en erken dört ay sonra dokuz valanlı aşı şemasına başlayabilirler. Daha önce bir doz dört valanlı aşı uygulayanlar son dozdan en erken iki ay sonra dokuz valanlı aşı şemasına başlayabilirler. Bir doz dokuz valanlı aşı yapılmalıdır.

Aşılama kontrendikasyonları ve önlemleri: Aşı içeriğine karşı alerjik reaksiyon gösterenler aşı uygulanmamalıdır. Gebelerde yeterli çalışma olmadığından önerilmemektedir. HPV aşısı güvenilir bir aşıdır. Lokal reaksiyon olarak enjeksiyon yerinde ağrı, kızarıklık, hassasiyet görülebilir.

SONUÇ

Birleşmiş Milletler'in yayımladığı rapora göre dünya nüfusunun 8,2 milyar kişiden 10,3 milyara çıkması beklenmektedir. Tahminlere göre 2050'ye kadar 60 yaş üstü yaşlı oranı %12,5'den %22-25'e; 80 üstü yaşlı sayısı 3-4 kat artarak 125 milyona çıkacağı öngörülmektedir. Aynı zamanda 2050 yılında her 5 yaş altı bir çocuğa karşı, iki 65 yaş üstü birey olacağı tahmin edilmektedir.65 Bağışıklama, her yaşta uygulanması gereken koruyucu bir sağlık hizmetidir. Bağışıklamanın genellikle çocukluk çağına özgü olduğu düşünülmektedir. Fakat her erişkin bireyin yaşı, sağlık durumu, komorbid hastalıkları gibi etkileyen birçok faktöre göre olması gereken aşılama mevcut olmakla birlikte çocukluk döneminde uygulanan aşılama yaşam boyu bağışıklık sağlayamayacağı da unutulmamalıdır. Bu sebeple erişkin bağışıklama programlarının sağlıklı yaşlanma yaklaşımının bir parçası olması önerilmektedir. Çocukluk bağışıklama oranlarına göre daha düşük olan erişkin bağışıklama oranlarının artırılması, aşılama güvenli ve etkili olduğunun belirtilmesi, bireylerin bilgilendirilmesi ve teşvik edilmesi önerilmektedir.

Etik Onay

Derleme çalışması olduğundan etik kurul izni alınmamıştır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.A., Ş.K., Dizayn: S.A., Ş.K., Veri Toplama ve İş-

leme: S.A., Ş.K. Analiz ve Yorumlama: S.A., Ş.K., Literatür Taraması: S.A., Ş.K., Makale Yazımı: S.A.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması yaşamadıklarını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek

Bu çalışmada herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

- Plotkin S. History of vaccination. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*. 2014;111(34):12283-12287. doi:10.1073/pnas.1400472111.
- Leung AKC. "Variolation" and Vaccination in Late Imperial China, Ca 1570–1911. In: Plotkin SA, ed. *History of Vaccine Development*. Springer; 2011:5-12. doi:10.1007/978-1-4419-1339-5_2.
- Canoui E, Launay O. [History and principles of vaccination]. *La Revue des Maladies Respiratoires* 2019;36(1):74-81. doi:10.1016/j.rmr.2018.02.015.
- Aşı Portalı. Accessed August 20, 2024. <https://asi.saglik.gov.tr/asi/>
- Velipaşaoğlu S. Aşı İmmünitesi ve Yanıtını Etkileyen Faktörler. *Osmangazi Tıp Dergisi*. Published online March 23, 2020:1-5. doi:10.20515/otd.676787.
- Geckin B, Konstantin Föhse F, et al. Trained immunity: implications for vaccination. *Current Opinion in Immunology*. 2022;77:102190. doi:10.1016/j.coi.2022.102190.
- Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997;388(6640):394-397. doi:10.1038/41131.
- D'Amico C, Fontana F, Cheng R, et al. Development of vaccine formulations: past, present, and future. *Drug Delivery and Translational Research*. 2021;11(2):353-372. doi:10.1007/s13346-021-00924-7.
- <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77805/asi-turleri.html>.
- Lauring AS, Jones JO, Andino R. Rationalizing the development of live attenuated virus vaccines. *Nature Biotechnology*. 2010;28(6):573-579. doi:10.1038/nbt.1635.
- Hansson M, Nygren PA, Ståhl S. Design and production of recombinant subunit vaccines. *Biotechnology and Applied Biochemistry*. 2000;32(2):95-107. doi:10.1042/ba20000034.
- Zhang C, Maruggi G, Shan H, Li J. Advances in mRNA Vaccines for Infectious Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:594. doi:10.3389/fimmu.2019.00594.
- Cohen J. Vaccine designers take first shots at COVID-19. *Science*. 2020;368(6486):14-16. doi:10.1126/science.368.6486.14.
- Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nature Reviews Immunology*. 2021;21(2):83-100. doi:10.1038/s41577-020-00479-7.
- Van Der Meeren O, Hatherill M, Nduba V, et al. Phase 2b Controlled Trial of M72/AS01E Vaccine to Prevent Tuberculosis. *The New England Journal of Medicine* 2018;379(17):1621-1634. doi:10.1056/NEJMoa1803484.
- von Reyn CF, Lahey T, Arbeit RD, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated whole cell tuberculosis vaccine booster in adults primed with BCG: A randomized, controlled trial of DAR-901. *PLoS One*. 2017;12(5):e0175215. doi:10.1371/journal.pone.0175215.
- <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/malaria>.
- Zencirci SA, Metintaş S. Sıtma aşılardaki gelişmeler. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi* 2017;2(1), 32-38.
- Genton B. R21/Matrix-MTM malaria vaccine: a new tool to achieve WHO's goal to eliminate malaria in 30 countries by 2030? *The Journal of Travel Medicine*. 2023;30(8):taad140. doi:10.1093/jtm/taad140
- Tan L. Adult vaccination: Now is the time to realize an unfulfilled potential. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2015;11(9):2158-2166. doi:10.4161/21645515.2014.982998.
- Gözdemir E, Kaygusuz İ. Gebelikle Tetanoz Aşısı. *Gaziosmanpaşa Tıp Dergisi*. 2014;6(3):159-167.
- Havers FP, Moro PL, Hunter P, et al. Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccines: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2019. *The Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2020;69(3):77-83. doi:10.15585/mmwr.mm6903a5.
- Sağlık Hizmetleri Daire Başkanlığı. Accessed August 26, 2024. <https://khgmsaglikhizmetleridb.saglik.gov.tr/TR-42863/yara-yonetiminde-tetanoz-proflaksismasi.html>
- Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Hall E., Wodi A.P., Hamborsky J., et al., eds. 14th ed. Washington, D.C. Public Health Foundation, 2021.
- Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi. Accessed August 21, 2024. <https://www.saglik.gov.tr/TR-11080/genisletilmis-bagisiklama-programi-genelgesi.html>
- Kızamık Eliminasyon programı Erişim tarihi: Accessed August 21, 2024. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Mevzuat/Genel_Nitelikli_Yazi_ve_Gorusler/Kizamik_Eliminasyon_Programi.pdf.
- Ma SJ, Li X, Xiong YQ, et al. Combination Measles-Mumps-Rubella-Varicella Vaccine in Healthy Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Immunogenicity and Safety. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(44):e1721. doi:10.1097/MD.0000000000001721.
- Murthy N, Wodi AP, McNally VV, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2024. *The Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2024;73(1):11-15. doi:10.15585/mmwr.mm7301a3.
- Ahmed SS, Pondo T, Xing W, et al. Early Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Use on Invasive Pneumococcal Disease Among Adults With and Without Underlying Medical Conditions-United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;70(12):2484-2492. doi:10.1093/cid/ciz739.
- Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *The Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2022;71(4):109-117. doi:10.15585/mmwr.mm7104a1.
- van de Sandt CE, Kreijtz JHMC, Rimmelzwaan GF. Evasion of influenza A viruses from innate and adaptive immune responses. *Viruses*. 2012;4(9):1438-1476. doi:10.3390/v4091438.
- Grohskopf LA. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023–24 Influenza Season. *The MMWR Recommendations and Reports*. 2023;72. doi:10.15585/mmwr.r7202a1.
- Monto AS, Zambon M, Weir JP. The End of B/Yamagata Influenza Transmission – Transitioning from Quadrivalent Vaccines. *The New England Journal of Medicine*. 2024;390(14):1256-1258. doi:10.1056/NEJMp2314801.
- Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022–23 Influenza Season. *The MMWR Recommendations and Reports*. 2022;71(1):1-28. doi:10.15585/mmwr.r7101a1.
- CDC. CDC Seasonal Flu Vaccine Effectiveness Studies. *Flu Vaccines Work*. August 8, 2024. Accessed August 26, 2024. <https://www.cdc.gov/flu-vaccines-work/php/effectiveness-studies/index.html>
- National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *The MMWR Recommendations and Reports*. 2011;60(2):1-64.
- Dilek M, Helvacı M, Aksu N. Evaluation of Varicella Complications. *The Turkish Journal of Biochemistry*. 2015;4(4):360-365. doi:10.5505/abantmedj.2015.67699.
- Marin M, Marti M, Kambhampati A, et al. Global Varicella Vaccine Effectiveness: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20153741. doi:10.1542/peds.2015-3741.
- Rafferty E, Reifferscheid L, Russell ML, et al. The impact of varicella vaccination on paediatric herpes zoster epidemiology: a Canadian population-based retrospective cohort study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2021;40(11):2363-2370. doi:10.1007/s10096-021-04298-z.
- Macartney K, Heywood A, McIntyre P. Vaccines for post-exposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;2014(6):CD001833. doi:10.1002/14651858.CD001833.pub3
- Weinberg A, Lazar AA, Zerbe GO, et al. Influence of age and nature of primary infection on varicella-zoster virus-specific cell-mediated immune responses. *The Journal of infectious diseases*. 2010;201(7):1024-1030. doi:10.1086/651199.
- Cunningham AL, Heineman TC, Lal H, et al. Immune Responses to a Recombinant Glycoprotein E Herpes Zoster Vaccine in Adults Aged 50 Years or Older. *The Journal of infectious diseases*. 2018;217(11):1750-1760. doi:10.1093/infdis/jiy095.
- Anderson TC, Masters NB, Guo A, et al. Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *The Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2022;71(3):80-84. doi:10.15585/mmwr.mm7103a2.
- Hesse EM, Shimabukuro TT, Su JR, et al. Postlicensure Safety Surveillance of Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix) - United States, October 2017-June 2018. *The Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2019;68(4):91-94. doi:10.15585/mmwr.mm6804a4.
- Charkoudian LD, Kaiser GM, Steinmetz RL, Srivastava SK. Acute retinal necrosis after herpes zoster vaccination. *Archives of ophthalmology*. 2011;129(11):1495-1497. doi:10.1001/archophthalmol.2011.320.
- Ödemiş İ, Köse Ş, Gireniz Tatar B, et al. Hepatitis A, B, C and HIV seroprevalence among young health care workers: A cross-sectional study. *Journal of Dr. Behçet Uz Children's Hospital*. Published online 2018. doi:10.5222/buchd.2018.008.

47. Aslan S, Şahin A, Doğanterkin E, et al. Gaziantep İlindeki Hepatit A Seroprevalansı ve Endemik Değişim. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*.2024;21(1):113-117. doi:10.35440/hutfd.1423081.
48. Foster MA, Hofmeister MG, Albertson JP, et al. Hepatitis A Virus Infections Among Men Who Have Sex with Men - Eight U.S. States, 2017-2018. *The Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*.2021;70(24):875-878. doi:10.15585/mmwr.mm7024a2.
49. Wang XY, Xu ZY, Ma JC, et al. Long-term immunogenicity after single and booster dose of a live attenuated hepatitis A vaccine: results from 8-year follow-up. *Vaccine*. 2007;25(3):446-449. doi:10.1016/j.vaccine.2006.08.004.
50. Brennan J, Moore K, Sizemore L, et al. Notes from the Field: Acute Hepatitis A Virus Infection Among Previously Vaccinated Persons with HIV Infection - Tennessee, 2018. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2019;68(14):328-329. doi:10.15585/mmwr.mm6814a3.
51. Hepatitis B. Accessed August 20, 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
52. Türkiye Viral Hepatit Önleme Ve Kontrol Programı 2018-2023. Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1102, 2018 https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Yayinlarimiz/Programlar/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi_2018-2023.pdf.
53. 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. *The MMWR Recommendations and Reports*. 2018;67(1):1-31. doi:10.15585/mmwr.rr6701a1.
54. CDC. Responding to HBV Exposures in Health Care Settings. Hepatitis B. May 16, 2024. Accessed August 26, 2024. <https://www.cdc.gov/hepatitis-b/hcp/infection-control/index.html>.
55. Tekin S, Karakeçili F, Binay U, et al. Management of Chronic Hepatitis B in Special Patient Groups: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023. *Klimik Dergisi/Klimik Journal*. 2023;36:23-42. doi:10.36519/kd.2023.4684.
56. Roupael NG, Stephens DS. Neisseria meningitidis: biology, microbiology, and epidemiology. *Methods in Molecular Biology*. 2012;799:1-20. doi:10.1007/978-1-61779-346-2_1.
57. Kizil MC, Kilic O, Ceyhan M, et al. Nasopharyngeal Meningococcal Carriage among Children and Adolescents in Turkey in 2018: An Unexpected High Serogroup X Carriage. *Children (Basel)*.2021;8(10):871. doi:10.3390/children8100871.
58. Tekin RT, Dinleyici EC, Ceyhan M, et al. The prevalence, serogroup distribution and risk factors of meningococcal carriage in adolescents and young adults in Turkey. *Human Vaccines&Immunotherapeutics*.2017;13(5):1182-1189.
59. doi:10.1080/21645515.2016.1268304.Yardımcı B, İneli B, Akdeniz M. Erişkinlerde Aşılama. *Aile Hekimliği*. 2016;8(2):29-47.
60. St Geme JW, Takala A, Esko E, et al. Evidence for capsule gene sequences among pharyngeal isolates of nontypeable Haemophilus influenzae. *The Journal of Infectious Diseases*. 1994;169(2):337-342. doi:10.1093/infdis/169.2.337.
61. Haemophilus influenzae Tip b (Hib) Hastalığı. Accessed August 19, 2024. <https://asi.saglik.gov.tr/asi/liste/5-haemophilus-influenzae-tip-b-hib-hastal%C4%B1%C4%9F%C4%B1-nedir.html>
62. Tezer H. Dünyada Polio'da Son Durum. *Journal of Pediatric Infection*. 2017;11(1):60-60. doi:10.5578/ced.201704.
63. Kidd S, Clark T, Routh J, et al. Use of Inactivated Polio Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *The Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2023;72(49):1327-1330. doi:10.15585/mmwr.mm7249a3.
64. HPV Vaccination Recommendations | CDC. May 22, 2023. Accessed August 20, 2024. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/hpv/hcp/recommendations.html>
65. Ageing | United Nations. Accessed August 22, 2024. <https://www.un.org/en/global-issues/ageing>