



Journal of  
**BIOTECHNOLOGY  
& STRATEGIC  
HEALTH RESEARCH**  
(BSHR)

Cilt / Vol: 8

Sayı / Issue: 3

Aralık / December : 2024

e-ISSN 2587-1641

[jbiosad@gmail.com](mailto:jbiosad@gmail.com)



DergiPark tarafından yürürlüğe konulan kurallar çerçevesinde yazarların “Etik İlkeler ve Yayın Politikası” ile “Yazım Kuralları” na uyulması konusunda ilgili başlıkları dikkatlice incelemesi tavsiye edilmektedir.

**Dergi 2023 yılından itibaren sadece İngilizce yazı kabul etmeye başlayacaktır.**



Değerli Bilim İnsanları,

Biyoteknolojik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Dergisi (JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH), Deneysel, Biyoteknolojik, Klinik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Derneği'nin uluslararası, bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan açık erişimli, bilimsel yayın organıdır. Dergi, Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 sayı yayınlanır. Dergi ağırlıklı olarak İngilizce yayın kabul etmektedir.

Derginin amacı; etik kurallara uyumlu hazırlanmış biyoteknolojik, kritik, stratejik sağlık araştırmaları ile ilgili bilimsel makaleleri, klinik ve deneysel çalışmaları, derleme, olgu sunumu, editöre mektup ve editöryel yorum türündeki yazıları yayınlarak literatüre ve sağlık alanındaki tüm disiplinlerde katkı sağlamaktır.

Derginin hedef kitlesi; sağlık alanındaki tüm disiplinlerde çalışan araştırmacılarıdır.

Dergimizin 8. Yılı, Aralık 2024 sayımızda da yine birbirinden ilginç derleme ve araştırma yazıları ile karşınızdayız. Makalelerini gönderen değerli yazar arkadaşlarımıza ve zaman ayıran hakemlerimize teşekkür eder, bilginin kullanılarak toplum sağlığına değerli katkılar sağlanmasını temenni ederiz.

Editör

Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ

Editor in Chief



**Journal of Biotechnology and Strategic Health Research**  
**Journal Boards**

**Editör Kurulu/editorial Board**

**Prof.Dr. Nursan ÇINAR**

Department of Padiatric Nursing, Faculty of Health Sciences, Sakarya University, Sakarya, Türkiye  
ndede@sakarya.edu.tr, ORCID ID 0000-0003-3151-9975

**Prof. Dr. Haydar Sur**

Üsküdar Üniversite Faculty of Medicine Department of Public Health and Department of Health Management, İstanbul Türkiye  
haydar.sur@uskudar.edu.tr ORCID: 0000-0002- 6862-179X

**Prof Dr Mustafa Necmi İLHAN**

MD, PhD Public Health, PhD Occupational Health, MBA Hospital Management  
Dean of Gazi University Faculty of Medicine,  
Faculty of Medicine Dept. of Public Health and Chairman of Dept. of Work and Occupational Diseases mnilhan@hotmail.com

**Prof. Dr. Eyüp İlker SAYGILI**

SANKO University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Gaziantep /Türkiye,  
ilker.saygili@sanko.edu.tr ORCID ID: 0000-0002-0102-4237

**Prof. Dr. Osman HAYRAN**

İstanbul Medipol University School of Medicine Department of Public Health, İstanbul, Türkiye ohayran@gmail.com ORCID ID:0000-0002-9994-5033

**Prof. Dr. Şaban TEKİN**

SBU Deneysel tıp uygulama ve araştırma merkezi (detuam), SBU sağlık bilimleri Enstitü Müdürü, Türkiye. saban.tekin@sbu.edu.tr

**Prof. Dr. Secil Ozkan**

Gazi University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Ankara, Türkiye  
secilozkan70@gmail.com ORCID ID 0000-0003-1572-8777

**Prof. Dr. Tuba DAL**

Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara Türkiye  
tuba\_dal@yahoo.com ORCID ID 0000-0001-7045-1462

**Prof. Dr. Yeliz ÇETİNKOL**

Afyonkarahisar University of Health Sciences Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Afyonkarahisar, Türkiye  
Dr yelizcetinkol@gmail.com ORCID ID 0000-0003-4940-4498

**Prof. Banu Çakır, MD, MPH, PhD**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD Epidemiyoloji Bilim Dalı  
E mail: banucakir4@gmail.com ORCID 0000-0001-6645-6527

**Prof Dr Handan ANKARALI**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi AD, Üsküdar/İstanbul  
E mail: handanankarali@gmail.com ORCID: 0000-0002-3613-0523

**Prof. Yeliz Tanrıverdi ÇAYCI**

Ondokuz Mayıs University  
Faculty of Medicine Department of Medical Microbiology, Samsun, Türkiye  
yeliztanriverdi@gmail.com Orcid:0000-0002-9251-1953

**Prof. Dr. Hüseyin Kaya SÜER**

Near East University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Cyprus.  
kaya.suer@neu.edu.tr Orcid ID 0000- 0002- 2565-3425

**Prof. Dr. Ayşe Caner**

Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Türkiye  
Department of Basic Oncology, Institute of Health Sciences, Ege University, İzmir, Türkiye  
ORCID: 0000-0003-3058-9971 ayse.caner@ege.edu.tr

**Prof Dr Selma ALTINDIŞ**

Sakarya University, Dept Of Healthcare management, Sakarya Türkiye.  
Sakarya Üniversitesi İşletme Fakültesi Sağlık Yönetimi AD. Sakarya altindis@sakarya.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-2805-5516

**Prof. Dr. Dr. Asif Hanif (Ph. D, Ph. D, MS, MSc)**

Prof: Department of Biostatistics, Faculty of medicine, Sakarya University, Sakarya-Türkiye  
asifhanif@sakarya.edu.tr ORCID: 0000-0002-2670-6402

**Doç. Dr. Kaan YILANCIÖĞLU**

Department of Forensic Sciences Faculty of Engineering and Science Uskudar University İstanbul, Türkiye kaan.yilancioglu@uskudar.edu.tr



**Assoc. Prof. Emel ÇALIŞKAN**

Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Düzce University, Düzce, Türkiye  
ORCID ID 0000-0002-9451-7865 emelcaliskan81@yahoo.com.tr

**Assoc Prof Sinem Öktem Okullu, PhD.**

Department of Medical Microbiology, School of Medicine , Acibadem Mehmet Ali Aydınlar University, İstanbul, Türkiye,  
ORCID ID (0000-0002-2255-0930) sinem.oktem@acibadem.edu.tr

**Doç Dr Nihal KARAKAŞ**

İstanbul Medipol Unv Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı nkarakas@medipol.edu.tr

**Doç.Dr. Merve Köseoğlu**

Department of Prosthodontics, Faculty of Dentistry, Sakarya University, Sakarya, Türkiye,  
mervekoseoglu89@gmail.com, ORCID ID 0000-0001-9110-9586

**Doç. Dr. Feride TAŞKIN YILMAZ**

Sakarya University of Applied Sciences, Faculty of Health Sciences, Sakarya, Türkiye  
e-mail: feridetaskinyilmaz@subu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-0568-5902

**Dr. Öğr. Üyesi Selma SEZEN**

Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Ağrı İbrahim Çeçen University, Ağrı, Türkiye  
ssezen@agri.edu.tr, ORCID ID 0000-0001-6575-6149

**Dr. Öğr. Üyesi Mustafa NAKİPOĞLU**

Department of Molecular Biology and Genetics, Faculty of Science, Bartın University, Bartın, Türkiye  
mnakipoglu@bartin.edu.tr, ORCID: 0000-0001-6423-2917

**Dr Öğretim Üyesi Fatma CEVAHİR**

Sakarya Uygulamalı Bilimler Üni Akyazı SHMYO Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü Sakarya  
fatmacevahir@subu.edu.tr

**Dr.Öğr.Üyesi Hüseyin Haydar KUTLU**

Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Uşak University, Uşak, Türkiye  
huseyin.kutlu@usak.edu.tr ORCID ID 0000-0001-6616-046X

**Dr.Öğr.Üyesi Mehtap USTA**

Trabzon University, Tonya Vocational High School, Health Care Services, Trabzon, Türkiye  
mehtapyakupoglu@trabzon.edu.tr ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7656-5655>

**Assist. Prof. Dr. Yağmur Ekenoğlu Merdan**

Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine Biruni University  
ymerdan@biruni.edu.tr ORCID ID: 0000-0002-9551-1473

**Dr.Öğr.Üyesi Aysu YILDIZ KARAAHMET**

Department of Midwifery, Faculty of Health Sciences, Biruni University, İstanbul, Türkiye  
aysuyildiz@hotmail.com, ORCID ID 0000-0003-1134-9016

**Arş. Gör.Dr. Özge Karakaya SUZAN**

Department of Peadiatric Nursing, Faculty of Health Sciences, Sakarya University, Sakarya, Türkiye  
ozgekarakayasuzan@sakarya.edu.tr, ORCID ID 0000-0003-4526-4619

**Alfonso J. Rodriguez-MORALES**

Public Health and Infection Research Group, Faculty of Health Sciences, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia

**Catio CILLONIZ MD**

Pneumology Department Hospital Clinic of Barcelona; University of Barcelona/Spain

**Dr. Gumral ALAKBAROVA**

Azerbaycan Ulusal Hematoloji ve Transfüzyon Merkezinin Kan Bankasının başkanı.  
Coronavirus PCR laboratuvar koordinatörü ve TABİB-in Mikrobiyoloji grubunun başkanı

**Dr Gheyath Khaled NASRALLAH**

Department of Biomedical Science, College of Health Sciences, Qatar University, Doha, Qatar

**Dr. Marta COLARENI**

Infectious and Tropical Diseases Residency program, Università di Pavia, Italy.

**Dr. Nezar BAHABRİ**

Consultant Internal medicine and Infectious Disease, Suudi Arabistan



**Ra'ed ABUODEH, PhD**

College of Health Sciences Medical Lab Sciences University of Sharjah Sharjah, UAE  
Uzm.Dr.Fatma Can. Family Medicine. Phd. Molecular Neuroscience, Faculty of Health Sciences, Uskudar University, İstanbul, Türkiye  
drfatmacan7@hotmail.com, ORCID ID 0000-0003-1149-9655

**EDİTOR-IN-CHİEF:**

**Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ**

Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Clinical Virology and Microbiology, Sakarya, Türkiye  
maltindis@gmail.com ORCID ID 0000-0003-0411-9669

**Editor**

**Prof Dr Selma ALTINDIŞ**

Sakarya Üniversitesi İşletme Fakültesi Sağlık Yönetimi AD. Sakarya altindis@sakarya.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-2805-5516

**Prof. Yeliz Tanrıverdi ÇAYCI**

Ondokuz Mayıs University  
Faculty of Medicine Department of Medical Microbiology, Samsun, Türkiye  
yeliztanriverdi@gmail.com Orcid:0000-0002-9251-1953

**Doç. Dr. Feride TAŞKIN YILMAZ**

Sakarya University of Applied Sciences, Faculty of Health Sciences, Sakarya, Türkiye  
e-mail: feridetaskinyilmaz@subu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-0568-5902

**YARDIMCI EDİTÖR**

**Prof. Dr. Yeliz ÇETİNKOL**

Afyonkarahisar University of Health Sciences Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Afyonkarahisar, Türkiye  
Dr yelizcetinkol@gmail.com ORCID ID 0000-0003-4940-4498

**Arş. Gör.Dr. Özge Karakaya SUZAN**

Department of Padiatric Nursing, Faculty of Health Sciences, Sakarya University, Sakarya, Türkiye  
ozgekarakayasuzan@sakarya.edu.tr, ORCID ID 0000-0003-4526-4619

**Dr. Öğr. Üyesi Selma SEZEN**

Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Ağrı İbrahim Çeçen University, Ağrı, Türkiye  
ssezen@agri.edu.tr, ORCID ID 0000-0001-6575-6149

**Dr.Öğr.Üyesi Hüseyin Haydar KUTLU**

Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Uşak University, Uşak, Türkiye  
huseyin.kutlu@usak.edu.tr ORCID ID 0000-0001-6616-046X

**Assist. Prof. Dr. Yağmur Ekenoğlu MERDAN**

Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine Biruni University  
ymerdan@biruni.edu.tr ORCID ID: 0000-0002-9551-1473

**Dr.Öğr.Üyesi Aysu YILDIZ KARA AHMET**

Department of Midwifery, Faculty of Health Sciences, Biruni University, İstanbul, Türkiye  
aysuyildiz@hotmail.com, ORCID ID 0000-0003-1134-9016

**Dr.Öğr.Üyesi Mehtap USTA**

Trabzon University,  
Tonya Vocational High School, Health Care Services, Trabzon, Türkiye  
mehtapyakupoglu@trabzon.edu.tr ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-7656-5655

**Alan editörleri / Field Editor**

**Prof Dr Selma ALTINDIŞ**

Sakarya Üniversitesi İşletme Fakültesi Sağlık Yönetimi AD. Sakarya altindis@sakarya.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-2805-5516

**Prof. Dr. Haydar Sur**

Üsküdar Üniversite Faculty of Medicine Department of Public Health and Department of Health Management, İstanbul Türkiye  
haydar.sur@uskudar.edu.tr ORCID: 0000-0002- 6862-179X

**Prof.Dr. Nursan ÇINAR**

Department of Padiatric Nursing, Faculty of Health Sciences, Sakarya University, Sakarya, Türkiye  
ndede@sakarya.edu.tr, ORCID ID 0000-0003-3151-9975

**Dr.Öğr.Üyesi Hüseyin Haydar KUTLU**

Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Uşak University, Uşak, Türkiye  
huseyin.kutlu@usak.edu.tr ORCID ID 0000-0001-6616-046X



**Dr. Öğr.Üyesi Mehtap USTA**

Trabzon University, Tonya Vocational High School, Health Care Services, Trabzon, Türkiye  
mehtapyakupoglu@trabzon.edu.tr ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7656-5655>

**Assist. Prof. Dr. Yağmur Ekenoğlu Merdan**

Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine Biruni University  
ymerdan@biruni.edu.tr ORCID ID: 0000-0002-9551-1473

**Dr.Öğr.Üyesi Aysu YILDIZ KARAAHMET**

Department of Midwifery, Faculty of Health Sciences, Biruni University, İstanbul, Türkiye  
aysuyildiz@hotmail.com, ORCID ID 0000-0003-1134-9016

**Arş. Gör.Dr. Özge Karakaya SUZAN**

Department of Paediatric Nursing, Faculty of Health Sciences, Sakarya University, Sakarya, Türkiye  
ozgekarakayasuzan@sakarya.edu.tr, ORCID ID 0000-0003-4526-4619

**Dr. Öğr. Üyesi Selma SEZEN**

Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Ağrı İbrahim Çeçen University, Ağrı, Türkiye  
ssezen@agri.edu.tr, ORCID ID 0000-0001-6575-6149

**Dr. Öğr. Üyesi Mustafa NAKİPOĞLU**

Department of Molecular Biology and Genetics, Faculty of Science, Bartın University, Bartın, Türkiye  
mnakipoglu@bartin.edu.tr, ORCID: 0000-0001-6423-2917

**Prof. Dr. Hüseyin Kaya SÜER**

Near East University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Cyprus.  
kaya.suer@neu.edu.tr Orcid ID 0000-0002-2565-3425

**Prof. Dr. Ayşe Caner**

Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Türkiye  
Department of Basic Oncology, Institute of Health Sciences, Ege University, İzmir, Türkiye  
ORCID: 0000-0003-3058-9971 ayse.caner@ege.edu.tr

**Doç. Dr. Kaan YILANCIÖĞLU**

Department of Forensic Sciences Faculty of Engineering and Science Uskudar University İstanbul, Türkiye kaan.yilancioglu@uskudar.edu.tr

**Assoc. Prof. Emel ÇALIŞKAN**

Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Düzce University, Düzce, Türkiye  
emelcaliskan@duzce.edu.tr, ORCID ID 0000-0002-9451-7865

**Assoc Prof Sinem Öktem**

Okullu, PhD. Department of Medical Microbiology, School of Medicine , Acibadem Mehmet Ali Aydınlar University, İstanbul, Türkiye,  
ORCID ID (0000-0002-2255-0930) sinem.oktem@acibadem.edu.tr

**Doç Dr Nihal KARAKAŞ**

İstanbul Medipol Unv Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı  
nkarakas@medipol.edu.tr

**Doç.Dr. Merve KÖSEOĞLU**

Department of Prosthodontics, Faculty of Dentistry, Sakarya University, Sakarya, Türkiye,  
mervekeseoglu89@gmail.com, ORCID ID 0000-0001-9110-9586

**Prof. Banu ÇAKIR, MD, MPH, PhD**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD Epidemiyoloji Bilim Dalı  
E mail: banucakir4@gmail.com ORCID 0000-0001-6645-6527

**Prof Dr Handan ANKARALI**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi AD, Üsküdar/İstanbul  
E mail: handanankarali@gmail.com ORCID: 0000-0002-3613-0523

**Doç. Dr. Cansu Önlen GÜNERİ**

Department of Medical Laboratory Techniques, Medical Microbiology Gulhane Vocational School of Health Services University of Health Sciences Ankara-Türkiye  
cansuonlen.guneri@sbu.edu.tr ORCID ID: 0000-0002-6112-0693

**Dr. Öğr. Üyesi Sevinç BABA**

Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences, İstanbul Gelişim University, İstanbul, Türkiye  
sbaba@gelisim.edu.tr ORCID ID 0000-0003-3625-155X

**Arş. Gör.Dr. Gülşah ALTAN**

Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Kocaeli University, Kocaeli, Türkiye  
g.bilim35@gmail.com ORCID ID 0000-0002-0298-5216



**Dr. Dilek SEVER KAYA**

Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Clinical Nutrition and Microbiota Research Laboratory, Istanbul-Türkiye.  
ORCID: 0000-0001-9155-935X E-mail: dsever@istanbul.edu.tr

**Öğr. Gör. Aslıhan DEMİRCAN**

Istanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar ve Teknikleri Programı, İstanbul, Türkiye  
aslihandemircan@medipol.edu.tr ORCID ID 0000-0003-1919-4856

**Dr. Sevda DEMİR**

BSL-3 Laboratuvarları Mesul Müdürü  
Yeditepe Üniversitesi, İstanbul, Türkiye  
Sevda.demir@yeditepe.edu.tr ORCID: 0000-0003-0427-3519

**Uzm. Dr. Esra KAYA**

Medical microbiology, Kahramanmaraş Necip Fazıl City Hospital  
esra\_ytn@hotmail.com ORCID ID 0000-0002-0732-6471

**İstatistik Editörü / Statistical editor**

**Prof. Dr. Ünal ERKORKMAZ**

Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Sakarya, Türkiye  
E-mail: uerkorkmaz@sakarya.edu.tr

**Dil editörü / Language Editör**

**Alaa KALAGY**

Email: allan78deem@hotmail.com

**Prof Dr Öner ÖZDEMİR**

Sakarya üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Allerji immunoloji BD. Sakarya  
oner.ozdemir.md@gmail.com

**Son okuma editörü / Last reading editör**

**Dr Öğretim Üyesi Fatma CEVAHİR**

fatmacevahir@subu.edu.tr

Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Akyazı SHMYO Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü Sakarya

**Dizgi mizanpaj editörü / Typesetting layout editor**

**Ayşe Eda ÖZAYDIN**

ayse54eda@gmail.com

**İlayda ERDEM**

ilaydaerdem@gmail.com

**Concessionnaire and Publisher**

**Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ MD PhD MSc**

Owner of Behalf of Experimental, Biotechnological, Clinical and Strategic Health Research Society

**Contact Person**

**Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ**

maltindis@sakarya.edu.tr

Tel: +90 2642957277

Institution: The Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Sakarya University, Sakarya, Türkiye

**Dr Öğretim Üyesi Fatma CEVAHİR**

fatmacevahir@subu.edu.tr

Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi Akyazı SHMYO Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü Sakarya

**İlayda ERDEM**

ilaydaerdem@gmail.com

Sakarya Uni Health Science Institute, Dept of Microbiology, Sakarya, Türkiye

Whatsapp hattı: +90 542 4411075





### MAKALE YAZIM KURALLARI

#### Derginin Kapsamı

JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH, yılda üç kez Deneysel, Biyoteknolojik, Klinik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Derneği tarafından yayımlanmakta olup tıp alanında ve sağlık bilimlerinin ilgili konularında yazılmış İngilizce veya Türkçe makaleler kabul edilmektedir. Dergiye kabul edilecek yazı türleri deneysel araştırmaları, klinik ve laboratuvar çalışmalarının sunulması amaçlı özgün makaleler, vaka sunumları, derleme makaleleri ve editöre mektuplardır.

#### A. Genel Bilgiler

##### > Etik Kurallar

Dergiye gönderilen makalelerin daha önce başka bir dergide değerlendirilme sürecinde olmaması, yayım için kabul edilmiş ve de yayımlanmamış, bilimsel ve etik kurallara uygun şekilde hazırlanması gereklidir. Yazarlar, makalelerin bilimsel ve etik kurallara uygunluğundan sorumludur. (<http://www.icmje.org/about-icmje/faqs/conflict-of-interest-disclosure-forms/>).

Klinik araştırmaların protokolü etik komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda "Yöntem" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeler Deklarasyonuna ([www.wma.net/e/policy/b3.htm](http://www.wma.net/e/policy/b3.htm)) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almaktadır. Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir. JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH'ne gönderilen yazarların Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldığını, kurumsal etik ve yasal izinlerin alındığını varsayacak ve bu konuda sorumluluk kabul etmeyecektir. Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin "Yöntem" bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals ([www.nap.edu/catalog/5140.html](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır. Sonuç olarak, etik kurul kararı gerektiren klinik ve deneysel insan ve hayvanlar üzerindeki çalışmalar için etik kurul onayı alınmış olması, bu onay makalede "Etik Kurul Onay Numarası" ile belirtilmelidir ve belgelendirilmelidir.

Dergide çıkan yazıların tüm hakkı dergiye aittir. Yazarlar için yazarlara telif hakkı ödenmez. Makaleye ek olarak yukarıdaki şartları kaşif taramalarına dayalı yazılarda Anabilim Dalı (Bilim Dalı) Başkanlığı, Başhekimlik veya Servis Şefliği tarafından arşivde çalışılmasına izin verildiğine dair bir belgenin çalışmaya eklenmesi zorunludur. Prospektif klinik çalışmalar için resmi gazetenin 29.01.1993 tarih ve 21480 sayılı nüshasında yayımlanan yönetmeliğe uygun bir şekilde Etik Kurulu onayı alınmalıdır. Dergide yer alan makalelerin etik sorumluluğu yazarlarına aittir.

Dergiye gönderilen makalelerden hakeme gönderilmesi uygun görülen makaleler konunun uzmanı hakemlere gönderilir. Makalenin yayımlanabilmesi için iki hakemin de olumlu görüş bildirmesi gerekmektedir. Değişikliklere gerek görüldüğü takdirde, istenilen değişiklikler yazarlarca 15 gün içerisinde yapıldıktan sonra yayın tekrar incelemeye alınır, yazım ve dil bilgisi hataları makalenin içeriğine dokunulmaksızın yayın kurulu tarafından düzeltilir.

Derleme yazılarında, tüm yazarların derleme konusu ile ilgili en az bir SCI/SCI-expanded indekse giren yayınının bulunması gerekmektedir.

Sonucu desteklemek için istatistiksel analiz genellikle gereklidir. İstatistiksel analiz, tıbbi dergilerdeki istatistik verilerini bildirme kurallarına göre yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). İstatistiksel analiz ile ilgili bilgi, Yöntemler bölümü içinde ayrı bir alt başlık olarak yazılmalı ve kullanılan yazılım kesinlikle tanımlanmalıdır.

#### Dergi İntihal İfkesi

JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH'de makale göndermeden önce uygun intihal yazılım programlarıyla (iThenticate, Turnitin: Tezler için vb.) makalenizdeki benzerlik durumunu belirlemeye beklenir. Benzerlik oranlarının derginin için kaynaklar hariç % 20'un altında olması istenmektedir.

#### Singeler, Birimler ve Kısaltmalar

Dergimiz, İngilizce makalelerde Scientific Style and Format, The CSE Manual for Authors, Editors, and Publishers, Council of Science Editors, Reston, VA, USA (7th ed.) uzlaşlarını; Türkçe makalelerde ise TDK Yazım Kılavuzu, Türkiye Bilim Terimleri ve TÜBA Türkçe Bilim Terimleri Sözlüğü'nü esas almaktadır. p, x, µ, η, or v gibi karakterler, küçük işlem uygulamasının simge menüsünden seçilerek kullanılmaktadır. Sayılarla birimler arasında bir boşluk bırakılmalı (örn. "3 kg"), sayılarla yüzde simgesi arasında boşluk bırakılmamalıdır (örn. "%45"). Tüm kısaltma ve kısa adlar, ilk kez kullanıldıklarında tanımlanmalıdır. Canlıların ve mikroorganizmaların jenerik isimleri, tür adını değiştirmeden, uygun şekilde kısaltılmalı ve yatık olarak yazılmalıdır.

#### Makale Hazırlama Şekli ve Biçimi & Gönderim

Makale gönderimi çevrimiçi olarak <http://dergipark.gov.tr/bshr> adresine Microsoft Word dosyası olarak eklenmelidir. "Öz", "Ana Metin ve Kaynaklar (Çizelgeler dahil)" Microsoft Word dosyası (.docx uzantılı) olarak, 12 yazı tipi boyutunda, Times New Roman karakterleriyle, 1,5 satır aralığıyla ve paragraflar iki yana yaslanmış olarak yazılmalıdır. Makalelerin değerlendirilmeye alınabilmesi için, başvuru esnasında "Telif Hakkı devir formu" doldurulmalıdır. Bu formu içermeyen yazılar değerlendirilmeye alınmaz. Makaleler, Ana metnin sayfa numaraları, her sayfanın sağ alt köşesine belirtilmelidir. Makaleler, Türkçe veya İngilizce yazılabilir.

#### B. Yazım Kuralları

Metin içi ve metin sonu kaynak gösterimi için, AMA (Amerikan Tıp Birliği/American Medical Association) Stili kullanılmaktadır (<http://library.nymc.edu/informatics/amastyle.cfm>; <https://drive.google.com/drive/folders/1hzyvgnau1IBPUBYfKNIvTBKbPE31LBXQ>).

Dergide kör hakemlik uygulaması söz konusu olduğundan makale ana metin üstünde yazarlara ilişkin herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

Tüm makale yazarlarının, ORCID iD (Open Researcher and Contributor ID) numaraları başlık sayfasına eklenmelidir.

#### B. 1. Başlık Sayfası

Yazar başlık sayfasından başlanarak numaralandırılmalı, sayfa numaraları sağ alt köşeye yazılmalıdır. Başlık sayfasında; yazının başlığı (Türkçe ve İngilizce), başlık altında tüm yazarların ad ve soyadları, kurumları yer almaktadır. Sorumlu yazarın adı ve soyadı, telefon numarası, e-posta ve yazışma adresleri bulunmalıdır. Makale başlığı, 25 kelime ile sınırlı. Türkçe ve İngilizce dillerinde verilmelidir. Kısa başlık (running title, running head) 50 karakterle (boşluk dahil) sınırlı şekilde Türkçe ve İngilizce olmalıdır.

#### B. 2. Öz Sayfası

Öz (Abstract), Türkçe ve İngilizce olarak en fazla 250 sözcük olacak şekilde; Amaç (Objective), Yöntem (Methods), Bulgular (Results) ve Sonuç (Conclusion) bölümlerinden oluşmalıdır. Derleme ve olgu sunumunda öz sayfası bölümlere ayrılmadan yazılmalıdır.

Özün altına "anahtar kelimeler" (en az 3, en fazla 6) verilmelidir. Anahtar kelimeler Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. İngilizce anahtar kelimeler Index Medicus'da "Medical Subjects Headings" listesine uygun olmalıdır (Bkz: [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)). Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri, uygun olarak verilmelidir (Bkz: [www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com)). Bulunamaması durumunda bire bir Türkçe tercimesi verilmelidir.

#### B. 3. Ana Metin

##### B. 3. 1. Özgün Araştırma

Sırasıyla ve kesin sınırlarla ayrılmış "Giriş", "Yöntem", "Sonuç" ve "Tartışma" bölümlerinden oluşmalıdır. Sonuç kısmı, ayrı bir bölüm olarak veya Tartışma'nın son paragrafı olarak yazılabilir. Tartışma kısmının son paragrafında çalışmanın sonuçları ifade edilebilir, ek bir başlık açılmasına gerek yoktur.

En çok 15 sayfa (öz, teşekkür ve kaynaklar hariç) olmalıdır.

Sistemik derleme ve meta-analiz özgün araştırma makalesi kapsamındadır. Yazarlar, taslaklarını gönderirken sistemik derleme ve meta-analiz için, PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) beyanını (<http://www.prisma-statement.org/>), yönergesine uydularını gösteren standart kontrol listelerini kullanmalı ve istendiğinde sunulmalıdır.

Sözcük sayısı öz, teşekkür ve kaynaklar hariç en çok 5 000 olmalıdır. Kaynak sayısı, 50'yi geçmemelidir (derleme hariç). Metin boyunca bilimsel terimler yatık olarak yazılmalıdır.

##### B.3.2. Derleme

En çok 20 sayfa (öz ve kaynaklar hariç) olmalıdır. Derlemeler, standart yazı şeklinden farklıdır. Yazı yazma-nın evrensel formatı IMRAD derleme yazılarında uygulanmamaktadır. Ana hatlarıyla "Giriş" bölümü daha geniş olmakta ve derlemenin amacını ve yazı gereğini açıklamaktadır. "Yöntem" ve "Bulgular" kısmı bulunmamaktadır. Tartışma kısmı yine geniş tutulacak ve kişisel deneyimler doğrultusunda aynı konuda yapılmış çalışmalar ve onların sentezi yapılacaktır. Sonuç anlamında bir yorum ve değerlendirme paragrafı bulunmalıdır. Kaynaklar ise tüm yazılara göre daha fazla sayıda olacaktır. Ancak mutlaka yazarın kendi çalışmalarını da bulunacaktır.

##### B.3.3. Olgu Sunumu

En çok 10 sayfa (öz, teşekkür ve kaynaklar hariç) olmalıdır. Olgu sunumlarında ise sırasıyla giriş, olgu sunumu ve tartışma bölümlerini içermelidir.

##### B.3.4. Editöre Mektup

En çok 5 sayfa (öz ve kaynaklar hariç) olmalıdır. Çizim ve çizelge içermeyen. Bir makaleye ithaf olarak yazılmış ise sayı ve tarih verilecek belirtilmeli ve metnin sonunda yazarın ismi, kurumu ve adresi bulunmalıdır.

##### B.4. Çizim ve Çizelgeler

Metin içerisinde kullanılan fotoğraf, grafik, şekil, resim gibi görsel sunum araçları 'Çizim' olarak tanımlanır. 'Tablo' ise sınıflandırılmış verilerin yer aldığı görsel sunum araçlarıdır. Tablolar kaynaklardan sonra başlıklarıyla birlikte verilmelidir. Tablolar, başlığın alt ve üstünde, ayrıca alt satırın altında yatay kenarlık ve sol sütunun sağ dikey kenarlığı olacak şekilde düzenlenmelidir.

Figür ve Tablolar, numaraları ile metin içinde geçtiği yerlerde ilgili cümlelerin sonunda ayrıca içinde belirtilmeli; sırayla numaralandırılmalıdır.

##### Örnek tablo:

Tablo 1. Araştırmaya katılanların ilk başvurularını birinci basamakta çalışan hekime yapmama nedenleri



Başvurmama Nedeni	*n	%
Sadece psikiyatri uzmanı ruh sağlığı hizmeti sunabilir		
Birinci basamakta çalışan hekimin bu hizmeti sunduğunu bilmemem		
Ebeveyn kararıydı		
Birinci basamakta çalışan hekime güveniyorum ancak tercih etmedim		
47	53,4	
17	19,3	
12	13,6	
12	13,6	

\* Toplam hasta sayısı

Tablolar, metne dahil edilmemesi ve sistem üzerinden "Görseller" başlığı seçilerek yüklenmelidir. Görseller; JPG, GIFF, PNG veya TIFF formatında gönderilmelidir. Metine ek olarak sisteme yüklenen tüm çizim başlıkları, "Çizim Başlığı" altında, kaynaklardan sonra listelenmelidir. Kullanılan kısaltmalar çizim ve çizelgelerin altındaki açıklamada 10 yazı boyutunda belirtilmelidir. Ondalık sayıların belirtilmesinde Türkçe metinlerde virgöl işareti, İngilizce metinlerde nokta işareti kullanılmaktadır. Yüzde ile belirtilen sayılarda Türkçe metinlerde sayı öñünde, İngilizce metinlerde ise sayı arkasında % işareti kullanılmaktadır.

#### B. 5. Açıklamalar

Çalışmada teşekkür, daha önce sunulduğu kongre, çıkar çatışması olmadığı, maddi destek, başı ya da teknik yardım gibi konular metnin sonunda kaynaklardan önce belirtilmelidir. Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan çıkar ilişkileri belirtilmelidir. (Olmaması durumu da "Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur" şeklinde yazılmalıdır. Araştırma desteği (Üniversite Bilimsel Araştırma projeleri , TÜBİTAK projeleri ve benzeri kurumlardan) alınmışsa, proje numarası belirtilmelidir.

#### C. Kaynak Gösterimi

Dergimiz, kaynak gösteriminde AMA stilini kullanılmaktadır ve kaynak yazımında atf düzenleme programlarının kullanımını tavsiye edilmektedir (EndNote, Mendeley, Zotero vb.).

#### C. 1. Metin İçinde;

Kaynaklar, metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmaktadır ve kaynak numaraları üst simge olarak verilmektedir. Örneğin, "... belirtmektedir8, bildirilmiştir8,13,18. , şekildedir8-10

#### C. 2. 'Kaynaklar' Başlığı Altında;

Kaynaklar ayrı bir liste olarak metin içindeki sıralamalarına göre numaralandırılarak verilmektedir. Kaynak sayısı özün araştırılarda en çok 50, olgu sunularında en çok 20, editöre mektuplarda ise en çok 5 olmalıdır.

Kaynaktaki yazar sayısı 3 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli; 3'den fazla ise, Türkçe kaynak gösteriminde sadece ilk 3 isim yazılmalı "ve ark." şeklinde, İngilizce kaynak gösteriminde ise ilk 3 isim yazılmalı ve "et al." şeklinde gösterilmelidir.

Dergi isimleri Index Medicus/Medline/PubMed'de yer alan dergi kısaltmaları ile uyumlu olarak kısaltılmaktadır. Index Medicus'ta indekslenmeyen bir dergi kısaltılmadan yazılmaktadır. Çevrimiçi yayınlar için DOI (digital object identifier) numarası verilmelidir.

#### Örnek:

1. Gage BF, Fihn SD, White RH. Management and dosing of warfarin therapy. The American Journal of Medicine. 2000; 109(6): 481-488. doi:10.1016/S0002-9343(00)00545-3.

#### Örnekler:

1. Debes-Marun CS, Dewald GW, Bryant S, et al. Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma. Leukemia. 2003; 17: 427-436.  
2. Ozelik F, Ozotun M, Gülsün M, ve ark. İdiopatik trombositopenik purpura ön tanılı bir olguda EDTA'ya bağlı psödotrombositopeni. Türk J Biochem. 2012; 37(3): 336-339.

#### Örnek:

1. Yoldas O, Bulut A, Altindis M. Hepatit A Enfeksiyonlarının Güncel Yaklaşımı. Viral Hepatit J 2012; 18: 81-86.  
2. Bir derginin ek sayısı (Supplement) kaynak gösterileceği zaman; İngilizce makalelerde (Suppl.) ve Türkçe makalelerde ise (ES) şeklinde gösterilmelidir.  
Çevrimiçi makale ise tam yayın tarihi kullanılır. Genellikle cilt ve dergi sayıları, sayfa numaraları yoktur. Makaleye doğrudan ulaşım adresi ve erişildiği tarih verilmelidir.

#### Örnek:

5. Frederickson BL (2000, Mart 7). Cultivating positive emotions to optimize health and well-being. Prevention & Treatment 3, Makale 0001a. http://journals.apa.org/prevention/volume3/pre003000-1a.html adresinden 20 Kasım 2000'de erişildi.  
Kitabın kaynak gösterimi ise yazarların adı, kitabın adı, birden çok basımı varsa kaçınıcı basım olduğu, basımevi, basım yeri, basım tarihi belirtilmelidir

#### Örnek:

2. Strunk W Jr., White EB. The Elements of Style (4. baskı). Longman, New York, 2000.  
Kaynak çok yazarlı bir kitabın bölümü ya da bir makalesi ise bölümün ya da makalenin yazarı, bölümün ya da makalenin adı, kitabın adı, kaçınıcı baskı olduğu, cildi, kitabın yayın yönetmenleri, basım yeri, sayfaları,

tarih yazılmalıdır.

#### Örnek:

3. Meltzer HY, Lowy MT. Neuroendocrin function in psychiatric disorders. American Handbook of Psychiatry, 2. Baskı, cilt 8, PA Berger, HKH Brodie (Ed), New York. Basic Books Inc, 1986; s. 110-117.  
Çeviri kitaplar aşağıdaki şekilde kaynak olarak gösterilmelidir.

#### Örnek:

4. Liberman RP. Yetiitiminden İyileşmeye: Psikiyatrik İyileştirim Elkitabı. American Psychiatric Publishing Inc. Washington DC. 2008. Çev. Mustafa Yıldız, Türkiye Sosyal Psikiyatri Derneği, Ankara, 2011.  
Kaynak çevrimiçi (internetten yer alıyor) ise erişim tarihi ile birlikte yazılmalıdır.

#### MAKALE SÜREÇ YÖNETİMİ

##### A. Çift-Kör Hakemlik

JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH (J of BSHRS), yılda 3 kez yayınlanan ve çift-kör hakemlik sürecinden geçen bilimsel makalelerin yayımlandığı ulusal/uluslararası ve hakemli bir akademik dergidir. Yayınların incelenmesi için çalışmaların içeriğine ve hakemlerin uzmanlık alanlarına göre en az iki hakem, makale alan editörü/leri tarafından atanır. Bu süreçte hakem değerlendirmeye raporları elektronik ortamda isimsiz olarak gönderilir. Değerlendirmeyi yapan hakemlerin isimleri çift-kör yöntemi gereği raporlarda ve dergide belirtilmemektedir. Talep edilmediği halde, hakem olarak dergiyeye katkı sağladığına ilişkin yazılı bir belge hakemlere verilebilir. Yazarlar, hakemlerle doğrudan iletişime geçemez, değerlendirme ve hakem raporları dergi yönetim sistemi aracılığıyla iletilir. Bu süreçte değerlendirme formları ve hakem raporları editör aracılığıyla sorumlu yazara iletilir.

##### B. Karar Alma Süreçleri

Yayınlanmak üzere gönderilen tüm çalışmalar, değerlendirme için alanlarında uzman en az iki hakeme gönderilir. İnceleme sürecinin tamamlanmasından ardından editör, söz konusu çalışmanın doğruluğu, araştırımacı ve okuyucular için önemi, hakem raporları, telif hakkı ihlali ve intihal gibi yasal düzenlemeleri de göz önünde bulundurarak hangi çalışmaların yayınlanacağına karar verir. Editör, bu kararı verirken diğer editörlerden veya hakemlerden de tavsiyeler alabilir.

##### C. İvedilik

Hakem değerlendirmesi yapmak üzere davet alan bir hakem, ilgili çalışma için hakemlik yapmayı yapamayacağını yedi gün içinde editöre bildirmelidir. Kabul edilen hakemlik değerlendirme süreci onbeş, sorumlu yazara bildirilen değişikliklerin tamamlanması için, yazarlara verilen süre ortalama onbeş gündür. Sorumlu yazara son okuma için gönderilen metnin değerlendirme süresi ise üç gündür. Değerlendirme için hakemlere gönderilen çalışmalar gizli belge olarak tutulmalıdır. Çalışmalar başlarına gösterilmemesi, içerikleri tartışılmamalıdır. Gerekli durumlarda editörün izni dahilinde hakemler başka meslektaşlarından tavsiye isteyebilirler. Editör, bu izni ancak istisnai bir koşul olması durumunda verebilir. Gizlilik kuralı, hakemlik yapmayı reddeden kişileri de kapsamaktadır.

##### E. Tarafsızlık İlkesi

Değerlendirme sürecinde yazarlara yönelik kişisel eleştiriyi yapılmamalıdır. Değerlendirmeler, nesnel ve çalışmaların geliştirilmesine katkı sağlayacak şekilde olmalıdır.

##### F. Kaynak Belirtme

Hakemler, çalışmada atf olarak belirtilmeyen alıntılar varsa bunları yazarlara bildirmekle yükümlüdür. Hakemler, alandaki bulunulmayan eserlere ya da benzer eserlerle çıkışın alıntılara özellikle dikkat etmelidir. Hakemler, daha önce yayınlanmış herhangi bir çalışma ya da bilgiyle benzerliği olan yayınların farkedilmesi durumundaki editörleri bilgilendirmelidir.

##### G. Bilgilendirme ve Çıkar Çatışması

Hakemler, çalışmasını değerlendirmekle görevlendirildikleri herhangi bir yazar, şirket ya da kurumla işbirliğine dayalı herhangi bir bağlantıları olması durumunda değerlendirme yapmayı kabul etmemeli ve durumdan editörü haberdar etmelidir.

Hakemler, değerlendirme için gönderilmiş, yayınlanmamış eserleri ya da eserlerin bölümlerini yazar(lar)ın yazılı onayı olmadan kendi çalışmalarında kullanamaz. Değerlendirme sırasında elde edilen bilgi ve fikirler hakemler tarafından gizli tutulmalı ve kendi çıkarları için kullanılmamalıdır. Bu kuralar, hakemlik görevini kabul etmeyen kişileri de kapsamaktadır.

YAZI GERİ ÇEKME TÜM YAZARLARIN ONAYI İLE OLMALIDIR.

##### Yazışma Adresi (Corresponding Address)

Prof. Dr. Mustafa Altındış  
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası,  
KORUCUK, 54200, Sakarya

##### Dergi Yazı Gönderimi Sayfası:

http://dergipark.gov.tr/bshr

E-posta: jbiosad@gmail.com, maltindis@gmail.com

Tel: +90 (264) 295 72 77

Faks: +90.264.295 6629



### INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

#### Scope of the Journal

The JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH is published electronically 3 times a year by the Experimental, Biotechnological, Clinical and Strategic Health Research Association and accepts English or Turkish-language manuscripts in all fields of medicine (Experimental, Biotechnological, Clinical and Strategic Health Research) and other related health sciences. Contribution is open to researchers of all nationalities. The following types of papers are welcome: original articles (for the presentation of clinical and laboratory studies), case reports, review articles, and letters to the editor.

#### Submission Procedures

All manuscripts must be submitted electronically via the internet to the JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY AND STRATEGIC HEALTH RESEARCH through the online system for ULAKBIM <http://dergipark.gov.tr/bshr> You will be guided stepwise through the creation and uploading of the various files.

There are no page charges.

Papers are accepted for publication on the understanding that they have not been published and are not going to be considered for publication elsewhere. Authors should certify that neither the manuscript nor its main contents have already been published or submitted for publication in another journal. The copyright release form, which can be found at <http://dergipark.gov.tr/bshr> after you started submission, and it must be signed by the corresponding author on behalf of all authors and must accompany all papers submitted. Please see the form for additional copyright details. After a manuscript has been submitted, it is not possible for authors to be added or removed or for the order of authors to be changed. If authors do so, their submission will be cancelled. The peer review process is double-blind, i.e. both authors and referees are kept anonymous. Manuscripts may be rejected without peer review by the editor-in-chief if they do not comply with the instructions to authors or if they are beyond the scope of the journal. Any manuscript that does not conform to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, as reported at <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>, will also be rejected. After a manuscript has been accepted for publication, i.e. after referee-recommended revisions are complete, the author will not be permitted to make changes that constitute departures from the manuscript that was accepted by the editor. Before publication, the galley proofs are always sent to the authors for corrections. Mistakes or omissions that occur due to some negligence on our part during final printing will be rectified in an errata section in a later issue. This does not include those errors left uncorrected by the author in the galley proof.

The use of someone else's ideas or words in their original form or slightly changed without a proper citation is considered plagiarism and will not be tolerated. Even if a citation is given, if quotation marks are not placed around words taken directly from another author's work, the author is still guilty of plagiarism. Reuse of the author's own previously published words, with or without a citation, is regarded as self-plagiarism. All manuscripts received are submitted to iThenticate\*, a plagiarism checking system, which compares the content of the manuscript with a vast database of web pages and academic publications. Manuscripts judged to be plagiarised or self-plagiarised, based on the iThenticate\* report or Turnitin for these, will not be considered for publication. It is suggested for you to determine the ratio in the iThenticate\* report of your manuscript before you submit it. Editorial board decided that this ratio should be less than 30, and if not, then the manuscripts are not accepted and sent back to author(s).

All experimental or clinical researches done in humans or animals should follow the ethical rules. The ethical approval form must be sent and the number of approval must be given in the manuscript. The ethical problems belong only to the author(s).

All copyright of the published papers belong to Experimental, Biotechnological, Clinical and Strategic Health Research Association.

The copyright fee is not paid to all authors.

In manuscripts based on scanning of archive records, a consent form is needed that shows the permission for retrospective work and signed by Head of the Department, hospital manager or clinic manager.

#### Preparation of Manuscript Style and format:

Manuscripts should be submitted to <http://dergipark.gov.tr/bshr> as Microsoft word file in Times New Roman font. All manuscripts including references should be typed in 12 font size, one and a half (1.5) line space and justified. Upon submission, the copyright release form should be filled and downloaded. The manuscript submissions without a copyright release form will not be evaluated.

Each page of main text of the manuscript should be numbered on the right hand side. Manuscripts should be written in Turkish or English. Contributors who are not native English speakers are strongly advised to ensure that a colleague fluent in the English language or a professional language editor has reviewed their manuscript. Repetitive use of long sentences and passive voice should be avoided. It is strongly recommended that the text be run through computer spelling and grammar programs.

#### Symbols, Units, And Abbreviations:

In general, the journal follows the conventions of Scientific Style and Format, The CSE Manual for Authors, Editors, and Publishers, Council of Science Editors, Reston, VA, USA (7th ed.). Spaces must be inserted between numbers and units (e.g., 3 kg), but not between numbers and mathematical symbols (+, -, ±, ×, =, <, >) and between numbers and percent symbols (e.g., 45%). Please use International System (SI) units. All abbreviations and acronyms should be defined at first mention. Thereafter, generic names should be abbreviated as appropriate without altering the species name.

#### Types of Manuscripts Original Article

It should consist of "Introduction", "Methods", "Results" and "Discussion". Conclusion may be written as a last paragraph of discussion, there is no need to add a separate section for conclusion. The whole length of text should be maximum 5 000 words (except abstract, acknowledgements and references). The numbers of references should be maximum 50. Also, scientific names should be spelled italics throughout the text.

#### Review

It should be maximum 6 000 words (except abstract and references). The author(s) should have at least one published paper in a journal indexed in SCI/SCI-expanded related to the topics of the review. The abstract should be as one paragraph and should be written without a section. The numbers of references should be maximum 100.

#### Case Report

It should be maximum 1 500 words (except abstract, acknowledgement and references). Case reports should consist of abstract, keywords, introduction, case report and discussion sections. The numbers of references should be maximum 10. Figures or Tables should follow the main text in a separate pages.

#### Letter to Editor

It should be maximum 1 000 words (except abstract and references). No Tables or Figures are included. If it was written referring to another article, the number and the date should also be added. The name, affiliation(s) and address of author(s) should be written at the end of the text. The numbers of references should be maximum 5.

#### Manuscript Arrangement

Manuscripts should be arranged as follows: "Title page", "Abstract", "Keywords", "Main text", "Acknowledgements", "References", "Tables", and "Figures".

#### Title page

All submissions must include a title page, which is to be uploaded as a separate document. The title page should contain the full title in sentence case (e.g., Urothelial cancers: clinical and imaging evaluation). The title should be limited to 25 words or less and should not contain abbreviations. The title should be a brief phrase describing the contents of the paper. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible. It should be written in capital letters both in Turkish and in English. Title in English should be written using italic letters for Turkish manuscripts and vice versa. The first and the family names of the authors should be written in small letters as the first letter being the capital.

The full names and affiliations of all authors should be given clearly and briefly with their institutions, address with zip code and name of country, and the contact details of corresponding author (E-mail address and telephone). In addition, ORCID (Open Researcher and Contributor ID) numbers of all authors should be included into the title page.

#### Abstract

The abstract should be brief, indicating the purpose/significance of the research, methodology, major findings and the most significant conclusion (s). The abstract should not contain literature citations that refer to the main list of reference attached to the complete article. The abstract should be written as a single paragraph and should be in reported speech format (past tense); complete sentences, active verbs and the third person should be used. The abstract should be structured to include the study's "Objective", "Methods", "Results", and "Conclusion" under 4 separate headings. Abstracts of review articles should be a brief overview of the main points from the review. In reviews and case reports, abstract should be written without any sections. The abstract (English and Turkish) should not be more than 300 words.

#### Keywords

The authors must provide 3-6 keywords for indexing purposes and to facilitate the retrieval of articles by search engines. Keywords should be different from the words that make up the title of the article. Keywords should be written below the abstracts both in Turkish and English. Acronyms should be avoided. For English keywords, always try to use terms from the Medical Subjects Headings list from Index Medicus ([www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)). For Turkish keywords, terms from Turkish Scientific Terms ([www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com)) should be used.

#### Main text

##### Introduction

The introduction should be clear and concise, with relevant references on the study subject and the proposed approach or solution. There should be no subheadings. Excessive citation of literature should be avoided. Only necessary and the latest citations of literature that are required to indicate the reason for the research undertaken and the essential background should be given.

##### Methods

Explain clearly but concisely your clinical, technical, or experimental procedures. A precise description of the selection of your observational or experimental subjects (for example patients or laboratory animals including controls) must be presented. Experimental research involving human or animals should be approved by ethical committee. All chemicals and drugs used must be identified correctly, including the generic names, the name of the manufacturer, city and country in parenthesis. The techniques or methodology adopted should be supported with standard references. Briefly describe methods that have been published but are not well known as well as new or substantially modified methods. Description of established procedures are unnecessary. Apparatus should be described only if it is non-standard; commercially available apparatus used should be stated (including manufacturers' name, address in parenthesis). Only SI units should be used for each measurements.



### Results

The result section should provide complete details of the experiment that are required to support the conclusion of the study. The results should be written in the past tense when describing findings in authors experiments. Previously published findings should be written in the present tense. Speculation and the detailed interpretation of the data should not be included in the results but should be put into the discussion section.

### Discussion

Statements from the "Introduction" and "Results" sections should not be repeated here. The final paragraph should highlight the main conclusions of the study.

### Tables and Figures

The visual presentations like photographs, graphics, pictures etc. must be labelled "Figures". Whereas, the "Tables" shows the classified data. Tables should be added after the "References" section. Figure legends should be placed into the end of the main text. Figures should be uploaded as a separate file following the Dergipark System.

All tables and figures must have a caption and/or legend and be numbered (e.g., Table 1., Figure 2.), unless there is only one table or figure, in which case it should be labelled "Table" or "Figure" with no numbering. Captions must be written in sentence case (e.g., Figure 1. Macroscopic appearance of the samples.). The font used in the figures should be Times New Roman. If symbols such as  $\times$ ,  $\mu$ ,  $\eta$ , or  $v$  are used, they should be added using the Symbols menu of Word.

All tables and figures must be numbered consecutively as they are referred in the text. Please refer to tables and figures with capitalisation and unabbreviated (e.g., "As shown in Figure 2. ...", and not "Fig. 2" or "figure 2"). The resolution of images should not be less than 118 pixels/cm when width is set to 16 cm. Images must be scanned at 300 dpi resolution and submitted in .jpeg, .png or .tif format.

Graphics and diagrams must be drawn with a line weight between 0.5 and 1 point. Scanned or photocopied graphs and diagrams are not accepted.

Charts must be prepared in 2 dimensions unless required by the data used. Charts unnecessarily prepared in 3 dimensions are not accepted.

Figures that are charts, diagrams, or drawings must be submitted in a modifiable format, i.e. our graphics personnel should be able to modify them. Therefore, if the program with which the figure is drawn has a "Save as" option, it must be saved as .pdf. If the "Save as" option does not include .pdf extension, the figure must be copied and pasted into a blank Microsoft Word document as an editable object. It must not be pasted as an image file (.tiff or .jpeg) unless it is a photograph.

Tables and figures, including caption, title, column heads, and footnotes, must not exceed 16 x 20 cm and should be no smaller than 8 cm in width. For all tables, please use Word's "Create Table" feature, with no tabbed text or tables created with spaces and drawn lines. Please do not duplicate information that is already presented in the figures. Tables must be clearly typed, each on a separate sheet, and single-spaced. Tables may be continued on another sheet if necessary, but the dimensions stated above still apply.

Tables should be arranged as a horizontal borderline as well as below the last line. Moreover, there should be vertical line on the right of first column on the left hand side. Abbreviations used in the tables such as (\*) should be explained below the table in 10 font size.

In Tables written in Turkish, decimal numbers should be written with comma, however in English text, decimal numbers should be written with dots. Percentages (%) should be placed in front of the numbers without space and behind the numbers in Turkish and English text, respectively.

### Example for a Table:

Table 1. The reasons of not applying to general practitioner for the first application.

The reasons	n*	%
Only Psychiatrist can do it		
No information about general practitioner		
Parents decision		
Not preferred	47	53.4
17	19.3	
12	13.6	
12	13.6	

\*Total number of patients.

### Acknowledgement

All acknowledgements, poster/oral presentations, financial supports, grants, technical supports and the conflict of interest should be mentioned at the end of the text.

### Funding

The type of Project or the financial support such as scientific projects of University, TUBITAK projects etc. should be added at the end of the text including the numbers and the year of the projects.

### References

While talking about the source in the text, the first author's surname in Er and his friends' study<sup>12</sup>, ..... or in Er et al.<sup>12</sup>. Both authors should be given the surnames of both authors (similar results were found in the study

conducted by Öncü and İlke<sup>13</sup>).

Citations in the text should be identified by numbers as superscript, for example, "The results were as follows: 4. If there are more than one references, separate the numbers with comma, for example, "Several interventions have been successful at increasing compliance.<sup>11,14"</sup>

In following journals, first and the last numbers should be separated by "-.", for example: Diabetes mellitus is associated with a high risk of foot ulcers<sup>1-3</sup> or "As reported previously,<sup>1,3-6"</sup>

Do not include personal communications, unpublished data, or other unpublished materials as references, although such material may be inserted (in parentheses) in the text. In the case of publications in languages other than English, the published English title should be provided if one exists, with an annotation such as "(article in Turkish with an abstract in English)". If the publication was not published with an English title, provide the original title only; do not provide a self-translation. A short title for use as a running head (not to exceed 30 characters in length, including spaces between words) is needed. References should be formatted as follows (please note the punctuation and capitalisation):

The list of references at the end of the paper should be given in order of their first appearance in the text. All authors should be included in reference lists unless there are more than 6, in which case only the first 3 should be given, followed by "et al." in English and "ve ark." in Turkish references.

The number of references should not be more than 60 in original articles, not more than 100 in review articles, not more than 20 in case reports and not more than 5 in letter to editor. The journal requires DOI numbers, when available, to be included in all references. Personal experiences and researches without a DOI number should not be used.

In order to arrange the reference list easily, our journal suggest the use of reference arrangement programmes such as EndNote or Mendeley etc.).

For a reference in the reference list, the surname of author, the first letter of author's name, the title of the reference, the name of the journal, the year of the journal, the numbers of its volume, issue and pages should be written. The name of the journal should be abbreviated as in AMA (American Medical Association) (<http://library.nymc.edu/informatics/amastyle.cfm>). If the abbreviation is not available, whole name of the journal should be written.

### Published papers

Yoldas O, Bulut A, Altindis M. Current Approach to Hepatitis A Infections. *Viral Hepatit J* 2012; 18: 81-86.

Debes-Marun CS, Dewald GW, Bryant S, et al. Chromosome abnormalities clustering and its implications for pathogenesis and prognosis in myeloma. *Leukemia*. 2003;17:427-436.

Ozcelik F, Oztosun M, Gülsün M, ve ark. Pseudothrombocytopenia due to EDTA in a case with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Turk J Biochem*. 2012;37(3):336-339.

Gage BF, Fihn SD, White RH. Management and dosing of warfarin therapy. *Am J Med*. 2000;109(6):481-488. doi:10.1016/S0002-9343(00)00545-3.

If a supplement of a journal is referred, (suppl.) in English and (ES) in Turkish manuscripts should be used.

### Electronic journal articles

If a journal from a website is used, the date of publishing is used. Usually, there is no numbers of volume, issue or pages. The web address and date of download should be given.

### Example:

Acetaminophen poisoning. In: DynaMed [database online]. EBSCO Information Services. [http://0-](http://0-search.ebscohost.com/topcat.switchinc.org/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=113862)

[search.ebscohost.com/topcat.switchinc.org/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=113862](http://0-search.ebscohost.com/topcat.switchinc.org/login.aspx?direct=true&site=DynaMed&id=113862).

### Updated

March 09, 2010. Accessed March 23, 2010.

### Book

Harmening D. *Modern Blood Banking & Transfusion Practices*. 6th ed. Philadelphia, PA: F.A. Davis Company; 2012.

Strunk W Jr., White EB. *The Elements of Style*. 4th ed. New York, NY: Longman; 2000.

Chapter in a book

Solensky R. Drug allergy: desensitization and treatment of reactions to antibiotics and aspirin. In: Lockey R, ed. *Allergens and Allergen Immunotherapy*. 3rd ed. New York, NY: Marcel Dekker; 2004:585-606.

McCall RE, Tankersley CM. Phlebotomy and specimen considerations. In: Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE, editors. *Clinical Chemistry: Techniques, Principles, Correlations*. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Williams; 2010:33-73.

### Conference proceedings

Weber KJ, Lee J, Decresse R, Subjasis M, Prinz R. Intraoperative PTH monitoring in parathyroid hyperplasia requires stricter criteria for success. Paper presented at: 25th Annual American Association of Endocrine Surgeons Meeting; April 6, 2004; Charlottesville, VA.

Chiu H, Rosenthal M. Search engines for the World Wide Web: a comparative study and evaluation met-



hology. Paper presented at: American Society for Information Science Annual Conference; October 19-24, 1996; Baltimore, MD. <http://www.asis.org/annual-96/electronicproceedings/chu.html>. Accessed February 26, 2004.

### Theses

Fenster SD. Cloning and Characterization of Piccolo, a Novel Component of the Presynaptic Cytoskeletal Matrix [master's thesis]. Birmingham: University of Alabama; 2000.

### Publication Policy and Manuscript Evaluation Process

#### A. Double-blinded peer-reviewed method

Biotechnology and Strategic Health Research (J BSHRS) is published 3 times a year (April, August, December) and it is double-blinded peer-reviewed system national journal.

Editorial and publication processes of the BSHRS Derg. are shaped in accordance with the guidelines of the international organizations such as the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), the World Association of Medical Editors (WAME), the Council of Science Editors (CSE), the Committee on Publication Ethics (COPE), the European Association of Science Editors (EASE). The journal is in conformity with Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing ([doaj.org/bestpractice](http://doaj.org/bestpractice)). Processing and publication is free of charge with the Biyoteknolojik ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Dergisi. Authors are not charged a fee at any point during the publication process. All manuscripts should be submitted through the journal's web page at <http://dergipark.gov.tr/bshr>.

For the evaluation of papers, at least two referees are determined considering the content of the manuscript or the professional scientific area of the referees. In this step, referee assessment form is sent via internet without names. The personal data of the referee is not shown since the double-blind peer-reviewed method is used. Upon request, a written document given to referee as the referee for that contribute to the journal. The authors cannot directly contact with the referees. The referee's evaluation report is sent by the journal management system. The evaluation forms and the referees' reports are sent to the corresponding author(s) by the editor.

#### B. Decision process

After the referees' evaluation process, the editor decides whether the manuscript will be accepted or not considering the accuracy and the importance of the work, referee's reports, copyright infringement and ethical problems such as plagiarism.

As the editor decides about the manuscript, he or she may require the suggestions of the other member of editorial board or referees.

#### C. Instancy

A referee invited to the journal for the evaluation of a manuscript should inform the editor about the acceptance in 7 days. The referee should complete the evaluation in 15 days and the corresponding author(s) should download the revised manuscript in 15 days. The requested reading time for the last version of the manuscript by the corresponding author is only 3 days.

#### D. Confidentiality (Privacy Statement)

Personal information such as names and electronic mail addresses are only used for the scientific purposes of the journal. Other than these purposes this information will not be used and will not be shared with the third parties. The manuscripts sent to referees for assessment are kept as confidential documents. The manuscripts are not shown to other people and the contents of them should not be discussed. If it is necessary, reviewers may need suggestions from their colleagues after editorial permission. The editor may give that permission only in the presence of exceptional condition. The confidentiality rules are also valid for the referees not accepting the assessment of the manuscript.

#### E. Objectivity principles

In the evaluation process, no personal criticism of the authors should be done. The evaluations should contribute to the development of works and be objective.

#### F. Citation to reference

The referees should inform the authors if there are any citations that are not referred in the manuscript. The referees should pay particular attention to the citations that do not refer to the subject or to the citations that coincide with similar works. The referees should inform the editors if any publications that have similarity to any previously published work or information are recognized.

#### G. Information and Conflict of Interest

The referees should not agree to make any evaluation if they have any relation with any author, company or institution in which they are tasked to evaluate their work and inform the editor. The referees may not use the unpublished works or sections of the works submitted for evaluation in their own work without the written consent of the author(s). The information and ideas obtained during the assessment should be kept secret by the referees and should not be used for their own interests. These rules include those who refuse the manuscript assessment.

#### H. Prevention of Plagiarism

J of Biotechnology and Strategic Health Research (J of BSHR) reports the similarity rates of the articles through the iThenticate and Turnitin programs and shows the care and sensitivity required to prevent plagiarism.

THE WITHDRAW OF THE ARTICLE MUST BE WITH THE APPROVAL OF ALL AUTHORS.

### Corresponding Address

Prof. Dr. Mustafa Altındaş  
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası,  
KORUCUK, 54200, Sakarya

### Dergi Yazı Gönderimi Sayfası:

<http://dergipark.gov.tr/bshr>

### E-mail:

[jbiosad@gmail.com](mailto:jbiosad@gmail.com), [maltindis@gmail.com](mailto:maltindis@gmail.com)

Phone: +90 (264) 295 72 77

Fax: +90.264.295 6629



## DERLEME / REVIEW

**141 Aşı Uygulamalarında Genel Kurallar***General Rules in Vaccination Applications*

Özlem Çakıcı

DOI:10.34084/bshr.1538408

**148 Çocukluk Çağı Rutin Aşı Takvimi ve Bağışıklama Uygulamaları***Childhood Routine Vaccine Schedule and Immunization Practices*

Ayse Tekin Yılmaz

DOI:10.34084/bshr.1490570

**163 Ulusal Takvim Dışındaki Pediyatrik Aşular Hakkında Bilinmesi Gerekenler: Güncel Yaklaşım***What to Know About Pediatric Vaccines Outside the National Schedule: Current Approach*

Mustafa Törehan Aslan

DOI:10.34084/bshr.1529254

**172 Eriskin Bağışıklama***Adult Immunizations*

Sükran Köse, Selda Aslan

DOI:10.34084/bshr.1538465

**189 Aşılara Karşı Alerjik Reaksiyonlar: Tanı ve Yönetim***Allergic Reactions to Vaccines: Diagnosis and Management*

Hayrunnisa Bekis Bozkurt, Öner Özdemir

DOI:10.34084/bshr.1542004

**195 Birinci Basamakta Aşı Tereddüdü; Nedenleri, Sonuçları ve Öneriler***Vaccine Hesitation in Primary Care; Causes, Consequences and Recommendations*

Erhan Simsek

DOI:10.34084/bshr.1533718

**206 Otoimmün Hastalıklarda Probiyotikler Bir Tedavi Yöntemi Olabilir mi?***Can Probiotics be a Treatment Method in Autoimmune Diseases?*

Elif Seker, Öner Özdemir

DOI:10.34084/bshr.1542051



## ARAŞTIRMA MAKALESİ / RESEARCH ARTICLES

**211** *The Impact of the Centers for Disease Control and Prevention New Surveillance Definitions of Ventilator-Associated Event on Our Clinical Practice*

*Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinin Ventilatörle İlişkili Olaylara İlişkin Yeni Sürveyans Tanımlarının Klinik Uygulamalarımız Üzerindeki Etkisi*

Elif Hakko, Tülin Tünel, İpek Deger Karaman, Melda Özdamar

DOI:10.34084/bshr.1571591

**218** *Endometrial Örnekleme Sonuçlarımız: 1149 Olgunun Analizi*

*Our Endometrial Sampling Results: Analysis of 1149 Cases*

Serdar ÇİMEN, Emin Levent AKSOY, Mehmet Musa ASLAN

DOI:10.34084/bshr.1582866

**224** *Yaslılarda Solunum Yolu Enfeksiyonu Gelişiminde Rol Oynayan Faktörler*

*Factors Playing a Role in the Development of Respiratory Tract Infections in the Elderly*

Mustafa Volkan Karabas, Sevin Kırdar, Hüseyin Örün, Emel Ceylan

DOI:10.34084/bshr.1585314

**236** *Evaluation of Meropenem and Gentamicin Synergy on Klebsiella pneumoniae*

*Meropenem ve Gentamisin Sinerjisinin Klebsiella pneumoniae Üzerinde Değerlendirilmesi*

Ali Ünal, Yeliz Tanrıverdi Çaycı, İlknur Bıyık

DOI:10.34084/bshr.1590089

**242** *Evaluation of the Knowledge Levels of University Students about Human Papilloma Virus*

*Üniversite öğrencilerinin Human Papilloma Virüs ile İlgili Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi*

Ahmet Körmən, Arda Arslan, Zümra Yaran, Gülsüm Kaya, Mustafa Altundis

DOI:10.34084/bshr.1585878

**248** *Comparison of Perioperative Fluoropyrimidine, Docetaxel and Oxaliplatin Regimen with Adjuvant Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Regimen in Operable Gastric Cancer Patients*

*Ameliyata Uygun Mide Kanseri Hastalarında Perioperatif Floropirimidin,*

*Docetaxel ve Oksaliplatin Rejiminin Adjuvan Floropirimidin ve Oksaliplatin Rejimi ile Karşılaştırılması*

Aslı Yıldırım, Zeynep Ergenc, Nihal Kaplan Bozdağ, Hasan Ergenc

DOI:10.34084/bshr.1591847

**257** *Türkiye'nin En Küçük İli Olan ve Göç Sıralamasında Öncelikli Şehirlerden Yalova'da Tüberküloz Tanısı Alan Hastaların Değerlendirilmesi*

*Evaluation of Patients Diagnosed with Tuberculosis in Yalova, the Smallest Province in*

*Türkiye and a Priority City in Migration Ranking*

Gülsüm Kaya, Burcu Gürer Giray, Neslihan Köse Kabil, Deniz Uysal, Zeynep Ergenc, Hasan Ergenc, Vefik Arıca, Eyyüp Altunkıran

DOI:10.34084/bshr.1582378





## Aşı Uygulamalarında Genel Kurallar

### General Rules in Vaccination Applications

  **Özlem Çakıcı**

Sivas Numune Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, Sivas, Türkiye

**ORCID ID:** Özlem Çakıcı: <https://orcid.org/0000-0003-0970-5640>

**\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Özlem Çakıcı, e-posta / e-mail: [zlmckc@gmail.com](mailto:zlmckc@gmail.com)

**Geliş Tarihi / Received :** 25-08-2024

**Kabul Tarihi / Accepted:** 12-09-2024

**Yayın Tarihi / Online Published:** 30-12-2024

Çakıcı Ö. Aşı Uygulamalarında Genel Kurallar. J Biotechnol and Strategic Health Res. . 2024; 8(3):141-147

#### Öz

Bağışıklama en etkili koruyucu sağlık önlemlerinden biridir. Sağlık kurumuna herhangi bir nedenle başvuran her bireyin aşılanma durumu kontrol edilmeli ve herhangi bir kontrendikasyon yoksa eksik aşıları mutlaka yapılmalıdır. Aşı uygulayan kişilerin aşıların doğru şekilde nasıl uygulanacağı, kontrendikasyonların nasıl yönetileceği ve aşılama sonrası reaksiyonların nasıl tanınacağı da dahil olmak üzere aşılama prosedürünü anlamaları oldukça önem arz etmektedir. Aşılarla ilgili endikasyonların, kontrendikasyonların, dikkatli olunması gereken durumların ve özellikli durumlarda aşılamaların tüm hekimler tarafından bilinmesi gerekmektedir. Aşı uygulanan kişilerde ideal immun yanıtın elde edilebilmesi için aşıların önerilen zamanda, uygun doz ve yöntemle uygulanması gereklidir. Ayrıca aşılama sırasında riskleri en aza indirmek ve hasta güvenliğini sağlamak aşı uygulamalarının temelini oluşturmaktadır. Bu derlemede aşılama ile ilgili temel bilgiler ve aşı uygulamalarında dikkat edilmesi gereken hususlar belirtilmiştir.

**Anahtar Kelimeler** Aşılar, aşı güvenliği, bağışıklama

#### Abstract

Vaccination is one of the most effective preventive health measures. The vaccination status of every individual who applies to a health institution for any reason should be checked and if there are no contraindications, any missing vaccinations should definitely be done. It is very important for those administering vaccines to understand the vaccination procedure, including how to administer vaccines correctly, how to manage contraindications and how to recognize post-vaccination reactions. All physicians should be aware of the indications, contraindications, situations requiring caution and vaccinations in special cases regarding vaccines. In order to obtain an ideal immune response in vaccinated individuals, vaccines should be administered at the recommended time, with the appropriate dose and method. In addition, minimizing risks during vaccination and ensuring patient safety form the basis of vaccination practices. This review provides basic information about vaccination and points to be considered in vaccination practices.

**Keywords** Vaccines, vaccine safety, immunization



## GİRİŞ

Aşılama mikroorganizmanın tamamının ya da belirli işlemlerden geçmiş parçalarının canlılara verilmesi ile onlarda hastalık oluşturmadan veya başka ciddi bir soruna neden olmadan, doğal enfeksiyon sonrası oluşan immün cevaba benzer koruyucu yanıt oluşturulmasıdır. Ülkemizde uygulanmakta olan genişletilmiş bağışıklama programının amacı hassas yaş guruplarının enfeksiyona yakalanmalarından önce bağışıklanmalarını sağlamak ve aşı ile korunulabilir hastalıklardan kaynaklanan hastalık, sakatlık ve ölümleri önlemektir.<sup>1</sup> Bağışıklama en etkili koruyucu sağlık önlemlerinden biridir. Sağlık kurumuna herhangi bir nedenle başvuran her bireyin aşılanma durumu kontrol edilmeli ve herhangi bir kontrendikasyon yoksa eksik aşıları mutlaka yapılmalıdır. Bilinmeyen veya belirsiz bir aşılama öyküsüne sahip çocuklar için kabul edilebilir yaklaşımlar arasında aşıyla önlenemez hastalıklara karşı antikolar için serolojik test, yaşa uygun yeniden aşılama (çocuk aşılanmamış gibi) veya her iki yaklaşımın bir kombinasyonu yer alır.<sup>2</sup> Aşı uygulayan kişilerin aşıların doğru şekilde nasıl uygulanacağı, kontrendikasyonların nasıl yönetileceği ve aşılama sonrası reaksiyonların nasıl tanınacağı da dahil olmak üzere aşılama prosedürünü anlamaları oldukça önem arz etmektedir. Bu bilgi, aşılama sırasında riskleri en aza indirmeye ve hasta güvenliğini sağlamaya yardımcı olur. Bu derlemenin amacı aşı uygulamaları sırasında uyulması gereken kuralları bilimsel kaynaklar eşliğinde aşı uygulayan kişilerin bilgisine sunmak ve yanlış uygulamalar sonucu ortaya çıkabilecek olumsuz sonuçların önüne geçmek için katkı sağlamaktır.

### Aşı Öncesi Değerlendirme

Aşı uygulaması öncesinde aşı uygulanacak bebek, çocuk, ergen ya da yetişkinin aşılanma durumu, başvuru anındaki hastalık durumu, ilaç, gıda, lateks ya da aşı bileşenlerine karşı alerji, herhangi bir aşıdan sonra ciddi yan etki gelişme öyküsü, kalp hastalığı, akciğer hastalığı, böbrek hastalığı, metabolik hastalıklar, epilepsi veya diğer nörolojik hastalıkların varlığı, kan hastalıkları, kanser, lösemi, HIV/AIDS gibi immunsupresif hastalık varlığı, son 3 ay içeri-

sinde immün sistemi baskılayıcı tedavi alıp almadığı, son bir yıl içerisinde kan veya kan ürünleri veya antiviral ilaç alıp almadığı, gebelik durumu ve bir ay içerisinde gebelik planı, son dört hafta içinde aşı öyküsü değerlendirilmeli ve eksik aşıları varsa kişiye uygun şekilde tamamlanmalıdır. Bireylere ve çocukların ailelerine, uygulanacak olan aşının hangi hastalıktan koruduğu, aşının gerekliliği, olası yan etkileri ve bir sonraki aşı için gelmeleri gereken zaman hakkında bilgi verilmelidir. Aşı uygulaması öncesi uygulanacak aşılar için kontrendikasyonlar gözden geçirilmeli, dikkat edilmesi gereken durum varlığı değerlendirilmelidir. Aşılanan her bireye mutlaka aşı kartı verilmeli ve her başvuruda mutlaka aşı kartı incelenmeli ve eksik aşılar tamamlanmalıdır. Aşı uygulamalarından önce enjektör, aşı ve varsa sulandırıcı üzerindeki etiketi ve son kullanma tarihi kontrol edilmeli, miadı (kullanım süresi) önce dolacak veya son kullanma tarihi en yakın olan aşı ilk önce kullanılmalı, açılan çoklu aşı flakonlarına açılış tarih ve saati yazılmalı, kullanıma hazır enjektörlü aşılar hariç, her aşı için ayrı ve steril bir enjektör kullanılmalı, DaBT-İPA-Hib beşli karma aşısı dışındaki aşılar aynı enjektörde karıştırılmamalıdır.<sup>3</sup>

### Aşı Uygulaması Sırasında Dikkat Edilmesi Gerekenler

Aşıların uygulanması sırasında aşıyı uygulayacak kişinin enfeksiyon hastalıklarının yayılmasını önleyecek şekilde standart hijyen kurallarına uyması gerekir. Her aşı hazırlanması öncesinde ve hasta temasından önce ve sonra uygulayıcı ellerini su ve sabun ile yıkamalı veya alkol bazlı el dezenfektanları ile dezenfekte etmelidir. Aşı uygulanacak cilt temizse, daha fazla temizlemeye gerek yoktur. Sadece görünür şekilde kirli olan cildin sabun ve suyla yıkanması gerekir. Cildi dezenfekte etmek gerekli değildir. Çalışmalar, cildin izopropil alkol ile temizlenmesinin bakteri sayısını azalttığını göstermiştir ancak dezenfekte etmenin enjeksiyonların bakteriyel komplikasyonlarının sıklığında bir fark yaratmadığına dair kanıtlar mevcuttur.<sup>4</sup> Her aşı için uygulama yolu yapılan çalışmalarla ortaya konmuş ve uygulanmaları gereken anatomik bölge ve yol belirlenmiştir. Bu nedenle istenilen sonuçların elde edilebilmesi için

önerilen uygulama yolları dışında aşı uygulaması yapılmamalıdır.<sup>5</sup> Ulusal aşı takvimimizde yer alan aşılar kas içine (intramusküler) enjeksiyonla uygulama yapılması önerilen aşılar hepatit B, difteri, tetanoz, boğmaca, inaktif polio aşısı (İPA), Hemofilus İnfluenza Tip B (Hib), hepatit A ve konjuge pnömokok aşılarıdır. Deri altına (subkutan) uygulanması önerilen aşılar kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve su çiçeği aşılarıdır. Deri içine (intradermal) uygulanması önerilen aşı Bacille Calmette-Guérin (BCG), ağız yoluyla (oral) uygulama önerilen aşı Oral Polio Aşısı (OPA) dır. Ayrıca çocukluk çağı aşılama takvimi dışındaki aşılar inaktif influenza aşısı intramusküler veya subkutan, dört bileşenli konjuge meningokok aşısı intramusküler, dört bileşenli polisakkarid meningokok aşısı subkutan, meningokok b aşısı intramusküler, polisakkarid pnömokok aşısı intramusküler veya subkutan, kuduz aşısı intramusküler, sarı humma aşısı subkutan, tifo aşısı intramusküler, hpv aşısı intramusküler ve rotavirüs aşısı oral uygulanır. Canlı influenza aşısı burun içine (intranasal) uygulanan tek aşıdır.<sup>3</sup> İntramusküler enjeksiyonlarda tercih edilen bölgeler uyluğun iç anterolateral kısmı ve deltoid kasıdır. Özellikle ilk bir yaşta kas kitlesinin miktarı göz önünde bulundurulduğunda intramusküler aşı uygulamaları için uyluğun anterolateral kısmı önerilir.<sup>1-2</sup> yaş arası çocuklarda uyluğun anterolaterali tercih edilir ancak kas kitlesi yeterli ise deltoid kas içine de uygulama yapılabilir. 2 yaşın üzerindeki çocuklarda ve yetişkinlerde deltoid kasa aşı uygulaması tercih edilir. Intramusküler uygulamalar için 22 ila 25 numaralı iğne kullanımı önerilir. Önerilen iğne uzunluğu yaşa, cinsiyete ve kiloya göre değişir. İğne ile cilt arasındaki açı 90° olmalıdır.<sup>6,7</sup> Intramusküler aşı uygulaması öncesinde iğne yerleştirildikten sonra şırınga pistonunu geri çekmek gerekli değildir çünkü aşı için önerilen bölgeler büyük kan damarları içermez ve enjeksiyondan önce aspirasyon yapılması enjeksiyon ağrısını artırabilir.<sup>8</sup> Subkutan enjeksiyonlarda ilk bir yaşta uyluğun anterolateral kısmı önerilir, gerektiğinde üst-dış triseps kası kullanılabilir; 1 yaşından sonra triseps kasının üst-dış bölgesindeki yağ dokusu tercih edilir. Subkutan enjeksiyonlar için 5/8 inç (16 mm) uzunluğunda 23 veya 25

numaralı bir iğne kullanılması önerilir. İğne ile cilt arasındaki açı 45° olmalıdır.<sup>9</sup> Eğer aynı anda birden fazla aşının uygulanması gerekiyorsa her bir aşının ayrı bir anatomik bölgeden uygulanması tercih edilmelidir. Eğer bir bebekte aynı ekstremiteye birden fazla enjeksiyon yapılması gerekli olursa kas kitlesi daha uygun olduğu için ön-yan uyluk tercih edilmeli ve bölgesel istenmeyen reaksiyonların izlenebilmesi için enjeksiyonlar arasında en az 2,5 cm mesafe bırakılmalıdır.

### Eş Zamanlı Aşılama

Büyük çocuklarda ve yetişkinlerde birden fazla enjeksiyon uygulanacağına deltoid kas kullanılabilir.<sup>3,10</sup> Bir ziyarette birden fazla aşı gerektiğinde, en az ağırlı aşıların önce uygulanması, aşılamayla ilgili ağrı ve sıkıntıyı azaltabilir. Kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) ve konjuge pnömokok aşıları (KPA)nın diğer enjekte edilebilir aşıların uygulanmasından daha ağırlı olduğu düşünülmektedir bu yüzden bu aşıların en son yapılması uygun olacaktır. Aynı vizitte oral aşıyla birlikte parenteral aşı uygulanacaksa oral aşının önce verilmesi önerilir. Oral aşılar da uygulama aşının yanak ile damak arasına damlatılması şeklinde olmalıdır, oral aşıların hemen öncesinde veya sonrasında beslenme ile ilgili kısıtlama bulunmamaktadır.<sup>11,12</sup> Oral polio aşısının rotavirüs aşısı ile eş zamanlı uygulanması, rotavirüs aşısının ilk dozuna karşı bağışık yanıtın azalmasıyla ilişkili olabilir ancak bu etkileşim sonraki dozlardan sonra devam etmez.<sup>13,14</sup> OPA uygulaması sonrası 5-10 dakika içinde aşının bir kısmının çıkarıldığı ve kusulduğu sağlık personeli tarafından gözlemlenirse aşı dozu tekrarlanabilir. İkinci doz aşı da kusulursa, takip eden ikinci gün aşı tekrar verilmelidir. Oral rotavirüs aşısının çıkarılması veya kusulması durumunda tekrar edilmesi önerilmemektedir.<sup>3,10</sup> Tek seferde uygulanabilecek aşı sayısının üst sınırı yoktur. Çocuklar ve ergenler için rutin aşıların çoğu etkinlikten ödün vermeden aynı gün (farklı bölgelere) uygulanabilir. Böyle durumlarda aşı uygulanabilecek anatomik bölgelerin özelliklerine göre uygulanacak aşı miktarına karar verilmelidir.<sup>15</sup> İki veya daha fazla inaktif aşı, bir istisna dışında, diğer inaktif aşılarla aynı zamanda veya herhangi bir ara-

lıkta uygulanabilir. Konjuge pnömokok aşısı 13 (KPA13) ve 23 değerlikli polisakkarit pnömokok aşısı (PPSV23) birlikte uygulanması gerektiğinde KPA13, PPSV23'ten en az sekiz hafta önce uygulanmalıdır. Canlı ve inaktif aşılar aynı zamanda veya dozlar arasındaki herhangi bir aralıkta uygulanabilir. İki veya daha fazla canlı enjekte edilebilir aşı (örneğin kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşısı, suçiçeği aşısı, dang humması aşısı) veya canlı intranasal aşılar (örneğin canlı zayıflatılmış influenza aşısı) aynı gün veya  $\geq 28$  gün arayla uygulanabilir. Sarı humma aşısı bir istisnadır; diğer canlı enjekte edilebilir veya canlı intranasal aşılarla aynı gün veya  $\geq 30$  gün arayla uygulanmalıdır.<sup>3,16</sup> Canlı oral rotavirüs, polio, tifo aşıları inaktif veya canlı enjekte edilebilir aşılarla aynı gün veya herhangi bir aralıkta uygulanabilir. Aynı ziyarette aşı ve immüoglobulin preparatı uygulanması gerekiyorsa (örneğin hepatit B aşısı ve hepatit B immüoglobulini; tetanos içeren aşı ve tetanos immüoglobulini, hepatit A aşısı ve immüoglobulini), her enjeksiyon için farklı uzuvlar kullanılmalıdır.<sup>3</sup>

### İmmüoglobulin ve Aşıların Ayrı Zamanlarda Uygulanması

İmmüoglobulin ve kan ürünleri, aşı yanıtını etkileyecek antikorlar içerir. KKK ve suçiçeği aşıları immüoglobulin ile aynı gün veya immüoglobulin veya kan ürünlerinden sonraki birkaç ay uygulanmamalıdır. Bu süre verilen kan ürününe, immüoglobulin dozuna, kullanılan ürüne göre değişmektedir ve (Tablo 1)'de özetlenmiştir. KKK veya suçiçeği aşısının uygulanmasından sonraki 14 gün içinde immüoglobulin veya kan ürünleri verilmesi gerekiyorsa, önerilen aralıktan sonra aşının bir dozu daha uygulanmalıdır.<sup>3,17</sup> OPV ve sarı humma aşısı immüoglobulin uygulamasının herhangi bir zamanında yapılabilir, etkileşim olmaz. İmmüoglobulinlerin inaktif veya toksoid aşılarla etkileşimi azdır, bu nedenle immüoglobulinlerle ya da sonrasında verilmesinde herhangi bir sakınca bulunmamaktadır.<sup>18</sup>

Tablo 1. Kan ve Kan Ürünü Verilmiş Çocuklarda KKK ve KKKV Aşı Uygulanması İçin Geçmesi Gereken Süreler<sup>18</sup>

Ürün	Süre (ay)
<b>Kas içi İmmüoglobulin Uygulanması</b>	
Hepatit A koruma tedavisi (IG)	3
Kızamık koruma tedavisi (IG)	
Normal çocuk	5
Bağışıklığı baskılanmış çocuk	6
Tetanos immüoglobulin	3
Hepatit B immüoglobulin	3
Kuduz immüoglobulin	4
Suçiçeği koruma tedavisi (VarizIG)	5
RSV koruma tedavisi (Palivizumab (Synagis))	Yok
<b>Damar içi immüoglobulin (IVIG)</b>	
<b>Eksiklik tedavisi (IVIG)</b>	
300 to 400 mg/kg	8
<b>ITP için (IVIG)</b>	
400 mg/kg	8
800 to 1000 mg/kg	10
<b>ITP ya da Kawasaki sendromu için (IVIG)</b>	
1600 -2000 mg/kg	11
Siomegalovirüs immüoglobulin	6
Botulismus immüoglobulin	6
Suçiçeği koruma tedavisi (IVIG)	8
<b>Kan Ürünleri</b>	
Yıkamış alyuvar	0 (yok)
Alyuvar - adenine-saline ckenmiş	3
Paket alyuvar	6
Tam kan	6
Plazma ya da trombosit ürünleri	7

### Gebelikte Aşılama

Anne aşılaması hem anneyi hem de fetüsü belirli enfeksiyonların morbiditesinden korur. Ayrıca, bebeğe doğumdan sonra aşıyla önlenemez enfeksiyonlara karşı pasif koruma sağlayabilir. İdeal olarak, aşılamalar gebe kalmadan önce yapılır, ancak bazı durumlarda gebelik sırasında uygulanması endikedir.<sup>19</sup> Sağlık görevlileri, tıbbi veya maruz kalma endikasyonları nedeniyle aşı ile önlenemez enfeksiyonlara yakalanma riski taşıyan gebe hastalara uygun, canlı olmayan aşıları uygulamalıdır. Kızamık, kızamıkçık, kabakulak, su çiçeği gibi canlı aşılar gebelere uygulanmamalıdır. Gebelik sırasında kızamık ve kızamıkçık enfeksiyonlarıyla ilişkili maternal morbidite ve olumsuz gebelik sonuçları nedeniyle, gebe kalmadan önce bağışıklık oluşturmak,

doğurganlık çağındaki kadınların yönetiminin önemli bir parçasıdır.<sup>20,21</sup> Güvenlikle ilgili sınırlı bilgi nedeniyle herhangi bir HPV aşısının hamilelik sırasında uygulanması önerilmemektedir.<sup>22</sup> KKK, su çiçeği gibi canlı aşılar anne veya fetus için risk oluşturmadan, endike olduğunda hamile kişilerin ev halkına (örneğin çocuklara) verilebilir, çünkü enfeksiyon aşılanmış bireylerden bulaşmaz.<sup>23</sup>

### İmmunsuprese Bireyler ve Yakınlarının Aşılınması

İmmunsuprese bireylerin ev halkı ve yakın temaslarına OPV ve çiçek aşısı dışındaki aşıların uygulanmasında herhangi bir kontrendikasyon bulunmamaktadır ve duyarlı kişiler aşılanmalıdır. Ancak, immunsuprese bireylerin yakın temaslarında suçiçeği aşısından sonra döküntü geliştirirse, immunsuprese hasta bu temastan izole edilmeli ve immunsuprese bireye zoster immünoglobulini uygulanmalıdır. İmmunsuprese hastalar, aşılamadan sonraki dört hafta boyunca rotavirüs aşısı yapılmış bebeklerin bezlerine dokunmamalıdır.<sup>3</sup> Prematüre (< 37 gestasyonel haftada doğan) veya düşük doğum ağırlıklı bebekler için rutin aşılama programı, aşı dozları, doz aralıkları, kontrendikasyonlar/önlemler, hepatit B aşısı hariç  $\geq 37$  gestasyonel haftada doğan bebeklerle aynıdır. Doğumda <2000 gr ağırlığında olan ve hepatit B yüzey antijeni negatif olan kadınlardan doğan bebekler için, hepatit B aşısının ilk dozu hastaneden taburcu olana veya bebek 30 günlük olana kadar ertelenir, hangisi daha erken gerçekleşirse o tarihte uygulanır.<sup>24</sup>

İmmunsuprese bireyler, canlı zayıflatılmış virüs aşılarıyla aşılanmanın ardından ciddi komplikasyonlara (örneğin ensefalit, pnömonit) yakalanma riski altındadır. Doğuştan ve kazanılmış immunsuprese bireyler immunsupresyon ve enfeksiyona yatkınlık açısından farklılık gösterdiği için bu hastalarda aşı önerileri kişinin immun yetmezlik nedeniyle ve derecesine göre değişir. Uzmanlar, belirli antitümör nekroz faktörü ajanlarına (örneğin, infliximab, adalimumab, golimumab) anne karnında maruz kalan bebeklerde zayıflatılmış canlı aşıların uygulanmasından kaçınılmasını önermektedir çünkü bu bebeklerde ilacın kanda tespit edilebilir düzeylerinin dokuz aya kadar devam ettiği tes-

pit edilmiştir. Aşıların ertelenme süresi kullanılan ajana göre değişir, ancak genellikle en az altı aydır.<sup>25,26</sup> Art arda  $\geq 14$  gün boyunca yüksek günlük kortikosteroid dozlarını (günde  $\geq 2$  mg/kg veya  $>10$  kg olan kişiler için günde  $\geq 20$  mg prednizona eşdeğer) içeren sistemik immünosupresif tedavi alan kişilerde en az bir ay parenteral canlı aşıların uygulamasından kaçınılmalıdır. 14 günden daha az süreyle hergün veya aralıklı steroid alanlarda steroid kesildikten sonra hemen aşı yapılabilir ancak bazı uzmanlar parenteral canlı aşıların 2 hafta süreyle ertelenmesini önermektedir. Sistemik kortikosteroidlerin daha düşük dozları, fizyolojik dozları (yani replasman tedavisi) ve lokal kortikosteroid enjeksiyonları (örneğin eklem, tendon) parenteral canlı aşılar için bir kontrendikasyon değildir.<sup>27</sup>

Kızamık aşısı tüberkülin reaktivitesini geçici olarak baskılayabilir. KKK aşısı tüberkülin cilt testinden sonra veya aynı gün uygulanabilir. KKK aşısı yakın zamanda uygulanıyorsa, tüberkülin cilt testi KKK uygulamasından dört ila altı hafta sonrasına ertelenmelidir. Canlı virüs aşılamasının interferon gama salınım testi (IGRA) üzerindeki etkisi belirsizdir. Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP), IGRA testinin KKK/KKKV uygulamasıyla aynı gün veya dört ila altı hafta sonra yapılmasını önermektedir.<sup>3</sup>

### Aşılama Yaşı

Aşılar hastalık için risk altında olan ve yeterli immun yanıt oluşturabilecek en genç yaş gurubuna uygulanır. Aşılar önerildiği yaşta ve önerilen doz aralığında uygulandığında ideal korumayı sağlar, bu yüzden aşıların aşı takviminde belirtilen yaşta ve aralıkta uygulanması esastır.<sup>28</sup> Bazı istisnai durumlarda (salgın varlığı, transplantasyon hazırlığı vb.) çoklu doz uygulanan aşıların doz aralıklarının aşı takvimimizde belirtilen aralıktan daha erken yaşta ya da daha kısa aralıklarla uygulanması gerekebilir. Böyle durumlarda aşının uygulanabileceği en küçük yaş veya en kısa doz aralığı esas alınarak aşılama uygulanabilir. Örneğin salgın durumunda kızamık içeren aşı 6. aydan itibaren uygulanabilir ancak 12 aylıktan önce yapılan doz rutin aşı dozu ola-

rak sayılmaz ve 12 aylıktan itibaren uygun aralıklarla aşı şeması tamamlanır. Aşılar herhangi bir nedenle belirlenen en kısa zaman aralığından ya da en küçük yaştan en fazla 4 gün (1-4 gün arası) erken uygulandıysa aşı geçerli sayılır, 5 gün ve daha erken yapılan doz geçersiz sayılır ve uygun süre sonra tekrarlanır; bu istisnai durum farklı iki parenteral canlı aşı uygulandığında geçerli değildir.<sup>29</sup> (Tablo 2) de klinik olarak uygulamada olan aşuların yapılabilecekleri en erken zaman ve doz aralıkları özetlenmiştir.

Tablo 2. Rutin Kullanımda Olan Aşular<sup>30</sup>

Aşı ve Doz Sayısı	İlk Aşı Dozu İçin Önerilen Yaş	İlk Doz İçin Olası En Düşük Yaş	Bir Sonraki Doz ile Arasındaki Süre Önerisi	Bir Sonraki Doz İçin Minimum Süre Önerisi
Hepatit B1	Doğum	Doğumda	1-4 ay	4 hafta
Hepatit B2	1-4 ay	4 hafta	2-17 ay	8 hafta (ilk dozdan sonra)
Hepatit B3	6-18 ay	6 ay	-----	-----
DTaB1	2 ay	6 hafta	2 ay	4 hafta
DTaB2	4 ay	10 hafta	2 ay	4 hafta
DTaB3	6 ay	14 hafta	6-12 ay	6 ay
DTaB4	15-18 ay	12 ay	3 yıl	6 ay
DTaB5	4-6 yaş	4 yaş	-----	-----
Hib1	2 ay	6 hafta	2 ay	4 hafta
Hib2	4 ay	10 hafta	2 ay	4 hafta
Hib3	6 ay	14 hafta	6-9 ay	8 hafta
Hib4	12-15 ay	12 ay	-----	-----
IPV1	2 ay	6 hafta	2 ay	4 hafta
IPV2	4 ay	10 hafta	2-14 ay	4 hafta
IPV3	6-18 ay	14 hafta	3-5 yıl	4 hafta
IPV4	4-6 yaş	18 hafta	-----	-----
KPA 1	2 ay	6 hafta	2 ay	4 hafta
KPA2	4 ay	10 hafta	2 ay	4 hafta
KPA3	6 ay	14 hafta	6 ay	8 hafta
KPA4	12-15 ay	12 ay	-----	-----
KKK1	12-15 ay	12 ay	3-5 yıl	4 hafta
KKK2	4-6 yaş	13 ay	-----	-----
Varisella	12-15 ay	12 ay	3-5 yıl/ 4 hafta*	4-12 hafta *
Varisella 2	4-6 yaş	15 ay	-----	-----
Hepatit A1	≥ 12 ay	12 ay	6-18 ay	6 ay
Hepatit A2	≥ 18 ay	18 ay	-----	-----
Influenza	6-23 ay	6 ay	4 hafta	4 hafta
PPV1	-----	2 yaş	5 yıl	5 yıl
PPV2	-----	7 yaş	-----	-----

\*Varisella aşısı için 13 yaşından küçük çocuklarda iki dozluk öneride iki doz arasında en az 3 aylık, 13 yaşından büyük çocuklarda ise 2 dozluk öneride iki doz arasında en az 4 haftalık ara olması önerilir.

## SONUÇ

Bağışıklama, bir kişinin aşılama yoluyla bir hastalığa karşı korunması sürecidir. Bağışıklamanın uzun vadede hedefi, hastalığın ortadan kaldırılması, enfeksiyon bulaşmasının azaltılması ve ideal olarak enfeksiyona ve hastalığa neden olan patojenin ortadan kaldırılmasıdır. Bağışıklamanın yakın vadede hedefi kişilerde ve toplumlarda hastalığın önlenmesidir. Bu hedeflere ulaşmak için bebekleri, çocukları, ergen ve yetişkinleri zamanında bağışıklama öncelik haline getirilmelidir. Aşılamada önemli bir role sahip olan sağlık görevlilerinin aşılama öncesinde, sırasında ve sonrasında süreci doğru bir şekilde yönetebilmesi bağışıklama hedeflerine ulaşılabilmesi için anahtar rol oynamaktadır.

## Etik Onay

Derleme çalışması olduğundan etik kurul izni alınmamıştır.

## Çıkar Çatışması

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Finansal Destek

Beyan edilecek mali destek yoktur.

#### Kaynaklar

1. T.C. Sağlık Bakanlığı ASİE Genelgesi 2008.
2. American Academy of Pediatrics. Children who received immunizations outside the United States or whose immunization status is unknown or uncertain. In: Red Book: 2024-2027 Report of the Committee on Infectious Diseases, 33rd ed, Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2024. p.121.
3. Kroger A, Bahta L, Hunter P. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Timing and spacing of immunobiologics. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.html> (Accessed on August 18, 2024)
4. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB, et al. Is isopropyl alcohol swabbing before injection really necessary?. *Med J Aust*. 2001;174(6):306. doi:10.5694/j.1326-5377.2001.tb143609.x
5. Zhang L, Wang W, Wang S. Effect of vaccine administration modality on immunogenicity and efficacy. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14(11):1509-1523. doi:10.1586/14760584.2015.1081067
6. Beirne PV, Hennessy S, Cadogan SL, et al. Needle size for vaccination procedures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD010720. Published 2018 Aug 9. doi:10.1002/14651858.CD010720.pub3
7. Groswasser J, Kahn A, Bouche B, et al. Needle length and injection technique for efficient intramuscular vaccine delivery in infants and children evaluated through an ultrasonographic determination of subcutaneous and muscle layer thickness. *Pediatrics*. 1997;100(3 Pt 1):400-403. doi:10.1542/peds.100.3.400
8. Taddio A, McMurtry CM, Shah V, et al. Reducing pain during vaccine injections: clinical practice guideline. *CMAJ*. 2015;187(13):975-982. doi:10.1503/cmaj.150391
9. American Academy of Pediatrics. Vaccine administration. In: Red Book: 2024-2027 Report of the Committee on Infectious Diseases, 33rd ed, Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2024. p.52.
10. Immunize.org. Ask the experts. Administering vaccines. Available at: <https://www.immunize.org/askexperts/administering-vaccines.asp> (Accessed on August 18, 2024)
11. Taddio A, Flanders D, Weinberg E, et al. A randomized trial of rotavirus vaccine versus sucrose solution for vaccine injection pain. *Vaccine*. 2015;33(25):2939-2943. doi:10.1016/j.vaccine.2015.04.057
12. Goveia MG, DiNubile MJ, Dallas MJ, et al. Efficacy of pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine based on breastfeeding frequency. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(7):656-658. doi:10.1097/INF.0b013e318168d29e
13. Ramani S, Mamani N, Villena R, et al. Rotavirus Serum IgA Immune Response in Children Receiving Rotarix Coadministered With bOPV or IPV. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(10):1137-1139. doi:10.1097/INF.0000000000001253
14. Tregnaghi MW, Abate HJ, Valencia A, et al. Human rotavirus vaccine is highly efficacious when coadministered with routine expanded program of immunization vaccines including oral poliovirus vaccine in Latin America. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(6):e103-e108. doi:10.1097/INF.0b013e3182138278
15. Guerra FA, Gress J, Werzberger A, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of VAQ-TA given concomitantly versus nonconcomitantly with other pediatric vaccines in healthy 12-month-old children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(10):912-919. doi:10.1097/01.inf.0000238135.01287.b9
16. Staples JE, Gershman M, Fischer M. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-7):1-27.
17. Kowalzik F, Faber J, Knuf M. MMR and MMRV vaccines. *Vaccine*. 2018;36(36):5402-5407. doi:10.1016/j.vaccine.2017.07.051
18. American Academy of Pediatrics. Active Immunization After Receipt of Antibody-Containing Products. In: Red Book: 2024-2027 Report of the Committee on Infectious Diseases, 33rd ed, Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2024. p.68-70.
19. Englund JA. The influence of maternal immunization on infant immune responses. *J Comp Pathol*. 2007;137 Suppl 1:S16-S19. doi:10.1016/j.jcpa.2007.04.006
20. Keller-Stanislawski B, Englund JA, Kang G, et al. Safety of immunization during pregnancy: a review of the evidence of selected inactivated and live attenuated vaccines. *Vaccine*. 2014;32(52):7057-7064. doi:10.1016/j.vaccine.2014.09.052
21. Wilson E, Goss MA, Marin M, et al. Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from 10 Years of the pregnancy registry. *J Infect Dis*. 2008;197 Suppl 2:S178-S184. doi:10.1086/522136
22. Oshman LD, Davis AM. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *JAMA*. 2020;323(5):468-469. doi:10.1001/jama.2019.18411
23. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, et al. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [published correction appears in *MMWR Recomm Rep*. 2015 Mar 13;64(9):259]. *MMWR Recomm Rep*. 2013;62(RR-04):1-34.
24. 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. Published 2018 Jan 12. doi:10.15585/mmwr.rr6701a1
25. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(3):286-e24. doi:10.1016/j.cgh.2012.11.011
26. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology*. 2016;151(1):110-119. doi:10.1053/j.gastro.2016.04.002
27. American Academy of Pediatrics. Immunization and other considerations in immunocompromised children. In: Red Book: 2024-2027 Report of the Committee on Infectious Diseases, 33rd ed, Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2024. p.93.
28. Wodi AP, Murthy N, McNally V, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023; 72:137.
29. American Academy of Pediatrics. Minimum Ages and Minimum Intervals Between Vaccine Doses . In: Red Book: 2024-2027 Report of the Committee on Infectious Diseases, 33rd ed, Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2024. p.61.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Immunization schedules. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/index.html>. (Accessed August 17, 2024.)





## Çocukluk Çağı Rutin Aşı Takvimi ve Bağışıklama Uygulamaları

### Childhood Routine Vaccine Schedule and Immunization Practices

  Ayse Tekin Yılmaz

Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye

ORCID ID: Ayse Tekin Yılmaz: <https://orcid.org/0000-0002-5116-0181>

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ayse Tekin Yılmaz, e-posta / e-mail: [aaysetekin@gmail.com](mailto:aaysetekin@gmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 30-10-2024

Kabul Tarihi / Accepted: 05-11-2024

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2024

Yılmaz A.T., Çocukluk Çağı Rutin Aşı Takvimi ve Bağışıklama Uygulamaları. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2024; 8(3):148-162

#### Öz

Aşı enfeksiyon hastalıklarından korunmanın etkin ve güvenli aynı zamanda da en kolay yollarından biridir. Her gün farklı hastalıklarının tanımlandığı, yeni tedavi yöntemlerine bir yenisinin eklendiği modern tıbbın en parlak dönemlerinden birinin yaşandığı günümüze enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde halen temiz su kaynaklarının sağlanması dışında en etkili yöntem aşı uygulamalarıdır. Aşı uygulamaları aynı zamanda koruyucu sağlık hizmetleri içinde de önemli bir yer tutmaktadır. Aşı sadece bireysel koruma sağlamakla kalmaz toplum genelinde aşı uygulaması belirli oranların üzerine çıkartılabildiğinde toplumsal bağışıklığın da oluşmasını sağlar. Toplumsal bağışıklık sağlanmasından bir sonraki adım ise herhangi bir mikroorganizmanın eradike edilmesi yani neden olduğu hastalığın ortadan kalkmasıdır.

Bu yazıda ülkemizde sağlık bakanlığı tarafınca önerilen ve uygulanan çocukluk çağı aşı programında yer alan aşılarından, uygulama özelliklerinden ve uygulama öncesinde ya da sonrasında dikkat edilmesi gereken durumlardan bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler Aşı takvimi, bağışıklama, çocuk

#### Abstract

Vaccination is one of the effective and safest way to protect against infectious diseases. In today's world, where one of the brightest periods of modern medicine is experienced, where different diseases are being identified every day and new treatment methods are being added, the most effective method for preventing infectious diseases, apart from providing clean water resources, is vaccination. Vaccination practices also have an important role in preventive health practice. Vaccination not only provides individual protection, but also provides herd immunity when immunization in the general public can be increased above certain rates.

In this article, we will talk about the vaccines included in the childhood vaccination program recommended and implemented by the Ministry of Health in our country, their applications and the situations that should be taken into consideration before or after vaccination.

Keywords Vaccination schedule, immunization, childhood

## GİRİŞ

Aşı uygulamaları enfeksiyon hastalıklarından korunmanın etkin ve güvenli aynı zamanda da en kolay yollarından biridir. Her gün yeni hastalıklarının tanımlandığı, yeni tedavi yöntemlerine bir yenisinin eklendiği modern tıbbın en parlak dönemlerinden birinin yaşandığı günümüzde enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde halen temiz su kaynaklarının sağlanması dışında en etkili yöntem aşı uygulamalarıdır. Aşı uygulamaları aynı zamanda koruyucu sağlık hizmetleri içinde de önemli bir yer tutmaktadır. Aşı sadece bireysel koruma sağlamakla kalmaz toplum genelinde aşı uygulaması belirli oranların üzerine çıkarılabildiğinde toplumsal bağışıklığın da oluşmasını sağlar. Toplumsal bağışıklık sağlanmasından bir sonraki adım ise herhangi bir mikroorganizmanın eradike edilmesi yani neden olduğu hastalığın tamamen ortadan kalkmasıdır. Tarihte çok sayıda ölüme neden olmuş çiçek hastalığı yaygın ve etkin aşılamayla ortadan kaldırılmış bir hastalıktır. Aşılanma oranları ülkeden ülkeye farklılık göstermekle birlikte tüm dünyada COVID-19 pandemisi sonrası pek çok farklı etmenin katkısıyla aşılanma oranlarında düşüş olduğu bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2023 yılı aşılanma oranları halen 2019 öncesi oranların altındadır.<sup>1</sup>

Ülkemizde bağışıklama tarihi çok eskiye dayamakla birlikte 1981'den bu yana 'Genişletilmiş Bağışıklama Programı' uygulanmaktadır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığınca hazırlanan, önerilen ve ücretsiz uygulanan çocukluk çağı aşı takvimi en son 1 Temmuz 2020 tarihinde uygulanmaya başlanmıştır. Bu aşı takvimiyle 13 etkene karşı bağışıklama sağlanmaktadır. Bu etkenler/hastalıklar; Hepatit B, Hepatit A, tüberküloz, difteri, boğmaca, tetanoz, Haemophilus influenzae tip b, Pnömonokok (13 serotipe karşı), çocuk felci, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeğidir.<sup>2</sup>

Bu yazıda ülkemizde sağlık bakanlığı tarafınca önerilen ve uygulanan çocukluk çağı aşı programında yer alan aşıardan, uygulama özelliklerinden ve uygulama öncesinde ya da sonrasında dikkat edilmesi gereken durumlardan bah-

sedilecektir.

## Hepatit B Aşısı

Hastalığın etkeni, Hepadnaviridae ailesi içinde yer alan bir DNA virüsüdür ve tüm dünyada toplum sağlığı için sorun oluşturmaya devam etmektedir. Hem akut hem kronik enfeksiyona neden olmasının yanında kronik enfeksiyon zemininde siroz ve kanser gelişimi de izlenebilir.

Kan ve beden sıvılarının mukozayla teması ana bulaş yoludur. Diğer önemli bir bulaş yoluysa anne ile bebek arasındadır. Hasta ya da taşıyıcı bir anneden bebeğine anne karnında ya da doğum sırasında geçebilir. Uygun şekilde aşı ve immünglobulin uygulaması yapılmadığında anneden bebeğe geçiş riski %90'dır.<sup>3</sup>

Ülkemizde de kullanılmakta olan monovalan Hepatit B aşıları doğumdan hemen sonra bebeğe uygulanabilir. Sağlık bakanlığı tarafınca önerilen ve uygulanan çocukluk çağı aşı programında ilk doz ilk 72 saat tercihen 24 saat içinde uygulanmalıdır. Birinci ayın sonunda 2. doz ve 6. ayın sonunda da 3. dozu uygulanır. Toplam 3 doz Hepatit B aşısı uygulanmış kişi tam aşı kabul edilir.<sup>4</sup>

Hepatit B aşının ilk dozunun doğum sonrası ilk 24-72 saat içinde yapılması önerilmektedir ancak 2000 gram ve altında doğan bebeklere Hepatit B enfeksiyonu ya da bulaş açısından ek risk faktörü bulunmaması durumunda ilk doz aşıları kronolojik olarak 1. ayı tamamladıklarında ya da hastaneden taburcu edilirken (hangisi daha önce ise) yapılmalıdır.<sup>5</sup>

### A. Dozların uygulanması ve dozlar arasında bırakılması gereken süreler<sup>6</sup>

İlk doz: Doğumdan hemen sonra

Birinci doz ile 2. doz arasında olması gereken süre: En az 4 hafta

İkinci doz ile 3. doz arasında olması gereken süre: En az 8 hafta

Birinci doz ile 3. doz arasında olması gereken süre: En az



16 hafta

Üçüncü- son doz en erken 24. haftada yapılmalıdır.

Birincil bağışıklama serisinin tamamlanması için 3 doz aşı uygulanmalıdır.

Sağlıklı çocuk ve erişkinlerde hatırlatma (rapel) doz önerilmemektedir.

Aşı kas içi (intra-müsküler) uygulanmaktadır.

### Kontra-endikasyonlar

Aşı içeriğindeki herhangi bir bileşene karşı bilinen ağır alerjik reaksiyon-hipersensitivite öyküsü sonraki dozlar için kontra-endikasyon oluşturur.

### Hepatit B aşı uygulamasıyla ilgili diğer durumlar

Anti-HBs konsantrasyonun  $\geq 10$  mIU/mL olması Hepatit B enfeksiyonuna karşı koruyucu kabul edilmektedir. Ancak sağlıklı çocuklarda aşılama sonrası aşı etkinliğinin değerlendirilmesi için anti-HBs titre kontrolü diğer tüm aşılarla olduğu gibi gerekmemektedir. Bağışıklık sistemi sorunu olmayan çocuk ve erişkinlerde 3 doz aşılama sonrası anti-HBs konsantrasyonu düşük dahi olsa aşılamanın koruyucu olduğu düşünülmektedir. Aşı sonrası anti-HBs titre kontrolü önerilmemekle birlikte herhangi bir nedenle anti-HBs titresi bakılmış ve  $< 10$  mIU/mL olarak saptanmış sağlıklı çocuklar için izlenecek yaklaşımla ilgili konunun uzmanları arasında görüş ayrılıkları bulunmaktadır.<sup>7</sup> Ancak Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın önerisi; 3 doz aşı yapıldıktan sonra anti HBs yanıtı ( $\geq 10$  mIU/ml) gelişmeyen kişilere 3 dozluk hepatit B aşı serisinin tekrarlanması ve son dozdan 2 ay sonra antikor bakılması şeklindedir. İki seri 3 doz aşı yapılmasına rağmen cevap vermeyenler %5'lik aşı yanıtız gruba Hepatit B virüs enfeksiyonları ile ilgili bilgilendirme yapılır ve olası temasta HBIG (Hepatit B İmmün Globulini) ile koruyuculuk sağlanır.<sup>4</sup>

Hepatit B enfeksiyonu açısından riskli ve /veya aşı yanıtının düşük olduğu gruplarda Anti-Hbs titre kontrolü yapılabilir. Risk grupları ve önerilen yaklaşım Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1. Hepatit B Enfeksiyonu Açısından Riskli Gruplarda Bağışıklama ve İzlem Önerileri**

Hepatit B hastası ya da taşıyıcısı (HBs-Ag pozitif) anne bebeği	<ul style="list-style-type: none"><li>Doğumda Hepatit B immünglobulin uygulaması ve 0, 1 ve 6. Aylarda hepatit B aşısı</li><li>Son doz aşidan 1-2 ay sonra HBs-Ag ve anti-HBs titre kontrolü</li><li>HBs-Ag negatif ve anti-HBs konsantrasyonu <math>\geq 10</math> mIU/mL olması durumunda ek doz aşı önerilmez</li><li>HBs-Ag negatif ve anti-HBs konsantrasyonu <math>&lt; 10</math> mIU/mL olması durumunda ek 3 doz aşı önerilmektedir.</li></ul>
Kronik hemodiyaliz hastaları	Yıllık anti-HBs titre kontrolü Anti-HBs konsantrasyonu $< 10$ mIU/mL olması durumunda 1 doz hatırlatma
HIV pozitif ya da Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (AIDS) hastası bireyler	Yıllık anti-HBs titre kontrolü Anti-HBs konsantrasyonu $< 10$ mIU/mL olması durumunda 1 doz hatırlatma
Kronik Karaciğer Hastalığı	Yıllık anti-HBs titre kontrolü Anti-HBs konsantrasyonu $< 10$ mIU/mL olması durumunda 1 doz hatırlatma

## 2. Hepatit A Aşısı

Hepatit A virüsü Picornaviridae ailesinin Heparnavirus genusundan zarfsız bir RNA virüsüdür. İnsanda hastalık yapan bilinen 4 genotipi bulunmaktadır. Fekal- oral yolla bulaşması nedeniyle çok sayıda kişiyi çok kısa sürede enfekte edebilir. Daha önce aşıyla korunma sağlanmamış toplumlarda sero-pozitiflik oranı çok yüksektir. Hastalığın şiddeti yaşla birlikte artar. Hastalık çocuklarda çoğu kez asemptomatik enfeksiyon ya da hafif klinik bulgular izlenirken, erişkinlerde ölümle sonuçlanan fulminan hepatite neden olabilir. Tedavi destek tedavisidir. Bulaşın kolay olması, etkin bir tedavisinin olmaması, geniş nüfus kitlelerinde genel hijyen kurallarına uyumun olgu sayılarını kontrol altına alamaması nedeniyle hastalıktan korunmanın en etkin yolu bağışıklama uygulamalarıdır.

İlk lisanslı aşı 1995 yılında üretilmiş ve aşının uygulamaya girmesiyle olgu sayılarında hızlı düşüş sağlanmıştır. Birleşik Devletler’de yaygın bağışıklama programına 2006 yılında alınırken, ülkemizde 2012 yılı sonunda çocukluk dönemi aşı takvimine girmiş olup 1 Mart 2011 ve daha sonra doğan çocuklara 18 ve 24 ay sonunda olmak üzere 2 doz şeklinde uygulanmaktadır.<sup>8</sup>

### 2.A. Dozların uygulanması ve dozlar arasında bırakılması gereken süreler<sup>6</sup>

Birinci doz: En erken > 12 ay

İkinci doz: İlk dozdan en az 6 ay sonra

Pekiştirme dozu: Önerilmemektedir.

Ülkemizde sağlık bakanlığı tarafınca önerilen ve uygulanan çocukluk çağı aşı programında 18 ve 24 ay sonunda olmak üzere 2 doz şeklinde uygulanmaktadır.<sup>8</sup>

Aşı kas içi (intra-müsküler) uygulanmaktadır.

### 2.B. Kontra-endikasyonlar

Aşı içeriğindeki herhangi bir bileşene karşı bilinen ağır alerjik reaksiyon-hipersensitivite öyküsü varlığında diğer tüm aşılarla olduğu gibi aşı uygulanmamalıdır.

### 2.C. Hepatit A aşısı uygulamasıyla ilgili diğer durumlar

Aşısız ya da eksik aşılu çocuğun aşılınması:

Herhangi bir nedenle öncesinde Hepatit A aşısı uygulanmamış çocuklarda en az 6 ay ara ile 2 doz aşıyla, öncesinde yalnızca 1 doz aşı uygulanmış çocuklarda da ilk dozdan en az 6 ay sonra olacak şekilde 2. doz aşının uygulamasıyla primer aşı serisinin tamamlanması önerilmektedir.<sup>6</sup>

### 3. Bacille Calmette-Guerin (BCG) Aşısı

İnsanlık tarihinin bilinen en eski hastalıklarından biri olan tüberküloz (verem) günümüzde tüm dünya genelinde önemli bir hastalık yükü oluşturmaya devam ettirmektedir. DSÖ 2023 “Global Tuberculosis Report” verilerine göre 2022 yılında 7,5 milyon yeni tanı tüberküloz olgusu bildirilmiş olup bu sayı DSÖ tarafından düzenli tüberküloz verilerinin toplandığı 1995 yılından bu yana bildirilmiş olan en yüksek sayıdır.<sup>9</sup> Bu veri tüberküloz hastalığının

devam etmekte olan bir sağlığı sorunu olduğunun en önemli göstergesidir. Diğer yandan aynı raporda tüberküloz hastalığının en çok ölümüne neden olan ikinci enfeksiyon hastalığı olduğu da belirtilmektedir. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz Dairesi Başkanlığı’nın Türkiye’de Verem Savaşı 2021 Raporu verilerine göre ülkemizde olgu sayılarında yıllar içinde azalma görülmekle birlikte hastalık ülke genelinde görülmeye devam etmektedir.<sup>10</sup>

Hastalığın kontrol edilmesinde BCG aşısının uygulanması, erken- doğru tanı koyulması, hasta bireylerin uygun tedaviye erişimlerinin sağlanması ve önemli basamaklardır. Mycobacterium tuberculosis kompleks (MTBK)’in etken olduğu hastalık primer olarak solunum yoluyla bulaşır. Solunum yoluyla bulaşın sonucu olarak hastalığın ilk olarak akciğerleri etkiler ve hastalığın en sık görülen birincil formu akciğer tüberkülozudur. Ancak değişen oranlarda diğer sistem tutulumları da görülür.

Hastalık insanlık tarihi kadar eski olmakla birlikte Mycobacterium tuberculosis kompleks içindeki suşlardan biri olan Mycobacterium bovis’in zayıflatılmış formunu içeren BCG aşısı insanlarda ilk kez 1921’de Paris’te kullanılmıştır. 1928 yılında Milletler Cemiyeti ağız yoluyla uygulanan aşının güvenli olduğu açıklamasını yapmış olsa da Almanya’da 1929-1930 yılları arasında aşılanan 250 çocuktan 72’sinin hayatını kaybetmesi sonrasında aşının uygulanmasına son verilmiştir. Ancak aşı geliştirme çalışmalarına devam edilmesiyle, uzun süreli güvenlik ve etkinlik değerlendirmeleri sonucunda günümüzde kullanılmakta olan formu geliştirilmiştir ve 1974 yılından bu yana DSÖ’nün yaygın aşılama programı içerisinde dünyanın pek çok farklı ülkesinde uygulanmaya devam etmektedir.<sup>11</sup>

### 3.A. Dozların uygulanması ve dozlar arasında bırakılması gereken süreler

Mycobacterium bovis’in zayıflatılmış formunu içeren BCG canlı bir bakteri aşısıdır. Önerilen uygulama şekli intradermal olarak sol kol deltoid kasına özel enjektör uy-

gulanmasıdır. İntradermal uygulama teknik yeterlilik gerektirmektedir ve aşı uygulayıcılarının bu konuda eğitilmiş olmaları beklenmektedir. İntradermal dışı uygulamalarda aşı sonrası istenmeyen etki/komplikasyon riski belirgin olarak artmaktadır.

Aşının koruyuculuğu %0-80 gibi geniş bir aralıkta değişkenlik göstermektedir. Aşı etkinliğindeki bu değişkenliğin nedenleri arasında bireyin genetik özellikleri ve bağışıklık sisteminin durumu, çevresel mikobakterilerle aşı öncesi temas, aşının uygulandığı yaş ve aşı süşunun özellikleri gibi etmenler yer almaktadır.<sup>12</sup> Özellikle tüberküloz menenjit ve yaygın (dissemine) hastalık açısından koruyuculuk sağlamaktadır. Hem ülkemizde hem de dünyada tek doz olarak uygulanmakta olan aşının koruyuculuk süresiyle ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Aşı doğumdan hemen sonra uygulanabilir ancak ülkemizde uygulanmakta olan genişletilmiş aşı programı gereğince doğum sonrası 2.ayın sonunda uygulanmaktadır.<sup>2</sup>

Herhangi bir nedenle 2. ayda aşı uygulanmamışsa uygulama öncesi çocuğun yaşı değerlendirilir. Üç aydan büyük tüm çocuklara BCG aşı uygulaması öncesi tüberkülin deri testi (TDT) yapılmalı ve etkenle karşılaşma durumu değerlendirilmelidir. TDT sonucu negatif saptanması durumunda aşı önerilen doz ve şekilde uygulanır. TDT sonucu pozitif saptanırsa tüberküloz enfeksiyonu ve hastalığı açısından ileri klinik ve gereklilik halinde mikrobiyolojik değerlendirme yapılmalıdır.<sup>13</sup>

Herhangi bir nedenle öncesinde aşı uygulanmamış 5 yaşından büyük ve tanımlanmış risk gruplarında yer alan sağlıklı çocuklara BCG aşısı önerilmemektedir.<sup>13</sup> Aşı için önerilen doz; 1 yaş üstü çocuklarda 0,1 mL, 1 yaş altında ise 0,05 mL'dir.<sup>14</sup>

### 3.B. Kontra-endikasyonlar -Aşı sonrası istenmeyen etkiler

Aşı içeriğindeki herhangi bir bileşene karşı bilinen ağır alerjik reaksiyon-hipersensitivite öyküsü kesin kontra-en-

dikasyondur.

Zayıflatılmış canlı bakteri aşısı olması nedeniyle doğuştan hücrel immün sistem sorunu olanlar ve ağır kombine immün yetmezlik tanısı olan bireylere, HIV pozitifliği ya da AIDS tanılı bireylere, lösemi, lenfoma ve diğer malignitelerin varlığında, bağışıklık sistemini zayıflatan- baskılayan herhangi bir tedaviye devam etmekte olan kişilere kesinlikle BCG aşısı uygulanmamalıdır<sup>13</sup>. Annesi gebelikte ya da emzirme döneminde biyolojik ajan kullanan bebekler de aşı uygulanmaması gereken gruplardan biridir.<sup>15</sup>

Aşı sonrası istenmeyen etkiler genel olarak lokal reaksiyonlar ve sistemik reaksiyonlar olarak sınıflandırılabilir. Sağlıklı kişilerde lokal reaksiyonlar değişen sıklıklarda izlenebilirken sistemik reaksiyonlar nadirdir. Lokal reaksiyonlar arasında aşı yerinde kızarıklık, ülser gelişimi, aşı ile aynı tarafta gelişen aksiller, servikal ya da supraklaviküler lenfadenit yer almaktadır. Nadir ve sistemik komplikasyonların başlıcaları ise lupus vulgaris, eritema nodosum, osteomyelit ve yaygın verem enfeksiyonudur. Sistemik ve ağır komplikasyonların sağlıklı çocuklarda görülmesi beklenen bir durum değildir. Bu nedenle bu çocuklar özellikle bağışıklık işlevleri açısından ayrıntılı değerlendirilmez.<sup>16</sup>

### 4. Difteri Aşısı

Difteri doğada yaygın olarak bulunan gram pozitif bir basıl olan *Corynebacterium diptheria*'nin ekzotoksinlerinin neden olduğu ölümlü sonuçlanabilen solunum sekresyonlarıyla ya da temas yoluyla insandan insana bulaşabilen bir akut üst solunum yolu hastalığıdır. Nadiren cilt lezyonlarıyla da ortaya çıkabilir. *Corynebacterium diptheria* yalnızca insanlarda hastalığa neden olur. Hasta bireyler kadar asemptomik taşıyıcılar da etkeni bulaştırabilir. Difteri aşısıyla önlenemez hastalıklar arasında yer almaktadır ancak yeterli koruyuculuğun sağlanması için çoklu dozlarda aşı uygulanması ve belirli aralıklarla pekiştirme dozlarına gereksinim vardır. Yaygın bağışıklama ile hem ülkemizde hem dünyada olgu sayılarında belirgin azalma izlenen hastalıklardan biridir. Ülkemizde en son olgu bildirimini 2011

yılında yapılmıştır.<sup>17</sup>

Ülkemizde, yaygın bağışıklama programıyla difteri hastalığı kontrol altına alınmış olsa da, Bangladeş'te Cox Bazar bölgesi ve Yemen salgınlarında izlendiği gibi hastalık dünya üzerinde dolaşımını devam ettirmektedir.<sup>18-19</sup> Savaş, doğal afet gibi nedenlerle yaşanan düzensiz insan göçü ülkemiz için de hastalığın risk oluşturmaya devam etmesine neden olmaktadır.

#### 4.A. Dozların uygulanması ve dozlar arasında bırakılması gereken süreler<sup>20</sup>

Cansız, toksoid yapıda bir bakteri aşısıdır.

Kas içine (intramüsküler) 0,5 ml olarak uygulanır.

Ülkemizde difteri aşısı 5'li karma aşı (DaBT-İPA-Hib) şeklinde 2,4,6,18. aylarda 4 doz olarak uygulanmakta 48. ayda ise dörtlü karma aşı (DaBT-İPA) şeklinde pekiştirme dozu yer almaktadır. On üç yaşında da erişkin tip difteri-tetanoz (Td) aşısı olarak ayrı bir pekiştirme dozu uygulaması da devam etmektedir.

#### Bu 5 dozdan oluşan aşılama serisinde

İlk 3 dozda, dozlar arasında en az 4 hafta süre olmalıdır.

Üçüncü doz ile dördüncü doz arasında en az 6 ay süre olmalıdır.

Beşinci doz yaş 4 yaş ve sonrasında uygulanır ancak herhangi bir nedenle 4. doz 4 yaşından sonra ve 3. dozdan en az 6 ay sonra uygulanmış ise 5. dozun uygulanmasına gerek yoktur.<sup>6</sup>

Difteri aşısının 7 yaş ve altındaki çocuklarda tam doz (D), 7 yaş üzerinde ise olası yan etkileri azaltmak amacıyla azaltılmış doz (d) olarak uygulanması önerilmektedir. Ayrıca koruyucu toksoid düzeylerinde zamanla azalma olması nedeniyle her 10 yılda bir Td olarak aşılanmanın tekrarlanması önerilmektedir.

Boğmaca aşısı için geçerli bir kontra-endikasyon olması durumunda primer aşı serisi DT ile tamamlanır.

Difteri aşısı aşı takviminde yer alan diğer tüm aşılarla eş zamanlı uygulanabilir.

#### 4.B. Kontraendikasyonlar -aşı sonrası istenmeyen etkiler

Diğer tüm aşılarla olduğu gibi aşının bir önceki dozu ya da aşı içerisinde herhangi bir maddenin uygulanmasından sonra ciddi- ağır aşı duyarlılık reaksiyonu (anafilaksi gibi) gelişmesi bir sonraki doz için kesin kontraendikasyon oluşturur.

Diğer tüm aşılarla olduğu gibi aşı sonrası istenmeyen etki olarak en sık lokal yan etkiler izlenir. İlk 3 dozda aşı yerinde ağrı, kızarıklık ve şişlik gibi lokal reaksiyonların görülme sıklığı %20-40 iken 4. ve 5. doz sonra bu oran artmaktadır. Benzer şekilde sık aralıklarla yinelenen Td aşısı ciddi lokal reaksiyon (Arthus reaksiyonu) riskini artırmaktadır.<sup>21</sup>

#### 5. Tetanoz Aşısı

Tetanoz hastalığının etkeni gram pozitif bir basil olan Clostridium tetani zorunlu bir anerop bakteridir. Doğada yaygın olarak bulunmasının yanı sıra insan ve hayvan barsağı doğal florasının bir parçasıdır. Bakterinin ürettiği nörotoksinler klasik klinik bulgulara neden olur. Hastalık insandan insana bulaşmaz.

Kontamine yara ve ölü doku varlığı, derin kesikler hastalık gelişimi açısından risk oluşturur. Bir diğer risk grubu ise gebelikte ya da gebelik öncesinde uygun şekilde aşılanmamış anne bebekleridir. Göbek bağı bakımının da uygun yapılması durumunda genellikle ölümlerle sonuçlanan yenidoğan tetanozu görülür. Ülkemizde yaygın aşılama programları, doğurgan yaş aralığındaki kadınların eksik doz aşılarının tamamlanmasına yönelik çalışmalarla yenidoğan tetanozu büyük oranda ortadan kaldırılmış ve nadiren olgu bildirimleri yapılmaktadır.

### 5.A. Dozların uygulanması ve dozlar arasında bırakılması gereken süreler<sup>22</sup>

Tetanoz aşısı cansız toksoid yapıda bir aşıdır, tekli formu bulunmamaktadır, 5'li ve 4'lü karma aşının bir parçası olarak ya da difteri toksoidi ile kombine olarak uygulanmaktadır.

Ülkemizde sağlık bakanlığı tarafınca önerilen ve uygulanan çocukluk çağı aşı programında tetanos aşısı beşli karma aşı (DaBT-İPA-Hib) şeklinde 2,4,6. aylarda ve 18. ayda ve 48. ayda dörtlü karma aşı (DaBT-İPA) şeklinde pekiştirme dozu olarak uygulanmaktadır.

Primer serinin tamamlanması için 5 doz aşı önerilmektedir. Ayrıca 13. yaşında da erişkin tip difteri-tetanoz (Td) aşısı olarak ayrı bir pekiştirme dozu uygulaması devam etmektedir.

Boğmaca aşısının kontra-endike olduğu durumlarda DT uygulanmalıdır.

İlk 3 doz aşıda dozlar arasında en az 4 hafta süre olmalıdır. Üçüncü doz ile 4. doz arasında en az 6 ay Dördüncü doz ile 5. doz arasında en az 6 ay süre bulunmalıdır.

Yedinci yaş öncesi herhangi bir nedenle uygulanan difteri ve tetanoz toksoidi içeren aşılardan toplam sayısı altıyı geçmemelidir.

6 hafta -6 yaş arasındaki çocuklarda aşılama da DaBT ya da DT uygulanmalıdır. İlk 3 doz uygulamada sehven DaBT yerine Tdap uygulanması durumunda o doz geçersiz kabul edilmelidir. Dördüncü ya da beşinci dozda sehven Tdap uygulanması durumunda doz geçerli kabul edilir.

7-11 yaş arası çocuklarda önerilen aşı daha önce boğmaca aşılması herhangi bir nedenle tamamlanmamışsa en az 1 doz Tdap, diğer dozlar Td olarak devam edilebilir.

### 5.B. Kontra-endikasyonlar ve Aşı Sonrası İstenmeyen Etkiler

Aşının bir önceki dozu ya da aşı içerisindeki herhangi bir maddenin uygulanmasından sonra ciddi- ağır aşı duyarlılık reaksiyonu anafilaksi gibi ciddi- ağır aşı duyarlılık reaksiyonu gelişmesi bir sonraki doz için kesin kontra-endikasyon oluşturur. Tetanoz aşısıyla ilişkili olarak bildirilen Gullian Barre Sendromu ve brakial nörit ciddi reaksiyonlardır ancak nadir görülür. Gullian Barre Sendromu öyküsü olan bir çocuk tetanoz aşısı kontra-endike değildir ancak fayda-zarar oranı gözeticilerle diğer dozların yapıp yapılmayacağına karar verilmelidir. Aşı uygulama yerinde lokal eritem, şişlik ve ağır aşı sonrası sık görülen beklenen istenmeyen etkiler arasındadır.<sup>22</sup>

### 6. Boğmaca Aşısı

Boğmaca hastalığı aşıyla önenebilir bulaşıcı hastalıklardan biridir. Hastalık tüm yaşlarda görülebilmekte ancak 6 aydan küçük özellikle de 2 ayın altında hem daha sık izlenmekte hem de daha ağır seyrederek ölüm ya da kalıcı sekellere neden olabilmektedir. Boğmaca nedenli ölümlerin büyük ölümü henüz aşılama ya da eksik aşılanma küçük çocuklarda izlenmektedir.<sup>23</sup>

Olguların hemen hemen tamamından sorumlu hastalık etkeni Bordetella pertussis gram negatif bir basildir ve yalnızca insanlarda hastalık yapar. Diğer Bordetella türleri ise zaman zaman hafif klinik bulgularla seyreden klasik boğmaca hastalığında etken olarak karşımıza çıkabilir.

Ülkemizde ulusal aşı çizelgemizde yer almakta olan asellüler boğmaca aşısının en erken yaşamın 6. haftasında yapılabiliyor olması, rutin aşı takvimimizde ikinci, dördüncü ve altıncı aylarda temel aşılama ve 18. ayda da hatırlatma dozu uygulaması sonrasında 48. ayda uygulanıyor olması ve yenidoğan dönemi gibi duyarlı yaş grubunu korumak için önerilen koza stratejinin yaygınlaştırılmaması olması ve ayrıca bu strajenin etkinliğinin de düşük olması hastalık ve ağır klinik seyir açısından riskli yaş grubunun bir bölümünü korumasız bırakmaktadır. Bu nedenle rutin





lanan çocukluk çağı aşı programında İPA 5'li karma aşı (DaBT-İPA-Hib) şeklinde 2,4,6,18. aylarda 4 doz olarak uygulanmakta 48. ayda ise dörtlü karma aşı (DaBT-İPA) şeklinde pekiştirme dozu yer almaktadır. OPA ise 2 doz İPA uygulaması sonrası 6.ayını ve 18.ayını tamamlayan bebeklere her uygulamada ikişer damla ağızdan verilmek sureti ile uygulanmaktadır.

Dozlar arasından olması gereken süreler

İPA en erken 6. haftada uygulanabilir.

İlk 2 doz 2 ay ara ile uygulanmalı ve 3. doz 6-18 ay arasında uygulanmalıdır.

İPA için 4 yaş ya da sonrasında 5. ve son dozun uygulanması gerekir.

Dördüncü ve 5. doz arasında en az 6 aylık süre olmalıdır.

Hem İPA hem OPA diğer rutin çocukluk çağı aşılarıyla eş zamanlı uygulanabilir.

OPA canlı aşı olmakla birlikte ağız yoluyla uygulandığı ve parenteral uygulama olmadığı için diğer canlı aşılarla arasında belirli bir süre bırakılmasına gerek yoktur, eş zamanlı ya da diğer canlı aşı uygulamasından bağımsız herhangi bir zamanda uygulanabilir.

#### **7.B. Kontra-endikasyonlar ve aşı sonrası istenmeyen etkiler**

Diğer tüm aşılarla olduğu gibi aşının bir önceki dozu ya da aşı içerisindeki herhangi bir maddenin uygulanmasından sonra ciddi- ağır aşırı duyarlılık reaksiyonu (anafilaksi gibi) gelişmesi bir sonraki doz için kesin kontra-endikasyon oluşturur.

Bağışıklık yetersizliği sorunu bulunan çocuklara canlı virüs aşısı olması nedeniyle OPA uygulanmamalı, aşılama İPA ile tamamlanmalıdır. Bu çocuklarda İPA ile sağlanan koruma çocuğun bağışıklık yanıtına göre farklılık gösterir. Yine bu çocuklarla ya da herhangi bir nedenle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerle aynı evde yaşayan çocuklara da OPA uygulanmamalı, aşılama da sadece İPA kullanıl-

malıdır. Bağışıklık sistemi baskılanmış kişiyle aynı evde yaşayan sağlıklı kişiye sehven OPA yapılması durumunda, bu kişiler arasındaki temas 4-6 hafta boyunca en aza indirilmeli, mümkünse farklı tuvaletler kullanılması sağlanmalı, çocukla temas sonrası el yıkama uygulaması etkin şekilde yapılmalı ve bez değiştirme bağışıklığı baskılanmış kişi tarafından yapılmamalıdır. Aileye bu önlemlerle ilgili eğitim verilmelidir. OPA yapılmaması gereken diğer bir grup gebelerdir, gebe kişinin polio enfeksiyonu açısından yüksek riskli bir durumu bulunuyorsa aşılama için İPA tercih edilmelidir.<sup>28</sup>

#### **8. Haemophilus influenzae Tip B Aşısı**

İnsanlarda özellikle solunum epitelinde kolonize olan ve hastalığa neden olan Haemophilus influenzae gram negatif bir bakteridir. Bilinen en virülen suşu Haemophilus influenzae tip b 'dir. Aşı öncesi dönemde çocuk ve erişkinlerde hem pnömoni, menenjit, sepsis gibi ağır enfeksiyonların hem de sinüzit, otit gibi sık izlenen enfeksiyon hastalıklarının önde gelen etkenlerinden biri olmakla birlikte yaygın bağışıklama uygulamasıyla Haemophilus influenzae tip b' nin etken olduğu hastalıkların sıklığında dramatik bir azalma sağlanmıştır.

#### **8.A. Dozların uygulanması ve dozlar arasında bırakılması gereken süreler**

Cansız, karma aşı içerisinde yer alan bir bakteri aşısıdır.

Kas içine (intramüsküler) 0,5 ml olarak uygulanır.

Ülkemizde sağlık bakanlığı tarafınca önerilen ve uygulanan çocukluk çağı aşı programında boğmaca aşısı 5'li karma aşı (DaBT-İPA-Hib) şeklinde 2,4,6,18. aylarda 4 doz olarak uygulanmaktadır.<sup>29</sup> Beş yaşından büyük sağlıklı çocuklara rutin aşılama önerilmemektedir.

Haemophilus influenzae tip b aşısı aşı takviminde yer alan diğer tüm aşılarla eş zamanlı uygulanabilir.

### 8.B. Kontra-endikasyonlar ve aşı sonrası istenmeyen etkiler

Diğer tüm aşılarla olduğu gibi aşının bir önceki dozu ya da aşı içerisinde herhangi bir maddenin uygulanmasından sonra ciddi- ağır aşırı duyarlılık reaksiyonu (anafilaksi gibi) gelişmesi bir sonraki doz için kesin kontra-endikasyon oluşturur.

Aşı uygulaması sonrası uygulama yerinde kızarıklık, şişlik ve ağrı görülebilir. Kısa süreli ateş yüksekliği olası aşı sonrası yan etkilerden biridir.

### 9. Pnömonok Aşları

*Streptococcus pneumoniae*; 2020 yılı itibarıyla iyi tanımlanmış 100 serotipi bulunan çocuk ve erişkinler için önemli bir enfeksiyon etkeni olan gram pozitif bir bakteridir.

Damlacık yoluyla bulaşan pnömonoklar insanlarda solunum sistemi epitelinde kolonize olurlar, dolayısıyla da sinüzit, otit gibi mukoza ilişki enfeksiyonların önde gelen bakteri etkenleri arasında yer alırlar. Aynı zamanda bakteriyemi, menenjit, pnömoni gibi ciddi enfeksiyon hastalıklarının da en sık bakteriyel etkenlerinden biri olmaya devam etmektedir.<sup>30</sup>

Neden olduğu hastalıkların sıklığı ve ciddiyeti göz önüne alındığında toplum sağlığı açısından önemli bir sorun oluşturmaya devam etmektedir.

Bugün kullanımda olan pnömonok aşılarının tümü bakterinin kapsül yapısının antijenik özellikleri kullanılarak geliştirilmiştir. Polisakkarit ve protein ile konjuge edilmiş iki tip aşı kullanılmaktadır. En son kullanıma giren 23 bileşenli polisakkarit aşı 1980'lerin başında kullanılmaya başlanmıştır.<sup>31</sup> Ancak polisakkarit aşılarla kazanılan immün yanıtın kısa süreli olduğu, etkin yanıt için tekrarlayan dozlarda aşı uygulaması gerektiği bilinmektedir. İki yaş altı çocuklarda polisakkarit aşılarla etkin yanıt sağlanamamaktadır. Tüm bu nedenlerle pnömonok enfeksiyonların kontrol altına alınması için polisakkarit aşılar yeterli olma-

mış ve 2000'lerin başında proteinle konjuge aşılar sağlıklı çocukların rutin aşılama programlarında kullanılmaya başlanmıştır. Ülkemizde de Kasım 2008'de 7 bileşenli, Nisan 2011'de ise 13 bileşenli konjuge pnömonok aşısı kullanıma girmiştir.

### 9.A. Dozların uygulanması ve dozlar arasında bırakılması gereken süreler

Kas içine (intramüsküler) 0,5 ml olarak uygulanır.

Ülkemizde sağlık bakanlığı tarafınca önerilen ve uygulanan çocukluk çağı aşı programında 2'inci, 4'üncü ve 12'inci ayda olmak üzere 3 doz olarak uygulanmaktadır. 32

### 9.B. Kontra-endikasyonlar ve aşı sonrası istenmeyen etkiler

Tek bilinen kesin kontraendikasyonu aşının bir önceki dozu ya da aşı içerisinde herhangi bir maddenin uygulanmasından sonra ciddi- ağır aşırı duyarlılık reaksiyonu (anafilaksi gibi) gelişmesidir.

Aşı uygulaması sonrası uygulama yerinde kızarıklık, şişlik ve ağrı, iştahsızlık ve uyku sorunları görülebilir. Özellikle konjuge pnömonok aşısından sonraki ilk 1-2 gün içinde ateş yüksekliği izlenebilir.

### 10. Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (KKK) Aşısı

Kızamık, kızamıkçık ve kabakulak hastalıklarından korunmada etkin kombine zayıflatılmış canlı virüs aşısıdır. Aşıların tekli formu bulunmakla birlikte son dönemde rutin uygulamada kullanılmamaktadır. Kızamık, kızamıkçık, kabakulak ile suçiçeğinin de kombine edildiği 4'lü aşı formu da bulunmakla birlikte ülkemizde kullanımda değildir. Aşı özellikleri ve aşı uygulamalarına değinmeden önce kısaca kızamık- kızamıkçık ve kabakulak hastalıklarından bahsedilecektir.

### Kızamık

Paramyxoviridae ailesinden Morbillivirüs genusundan zarflı tek zincirli RNA virüsüdür ve intranükleer inklüz-



yon cisimciklerinin varlığıyla diğer paramyxovirüslerden ayrılır. İnsan bilinen tek doğal konağıdır- yalnızca insanlar için hastalık etkenidir. Lenfotrofik olması nedeniyle konakta ağır immün baskılanmaya neden olabilen kızamık virüsü aynı zamanda çok bulaşıcıdır. Duyarlı konakta virüsle karşılaşma sonrası hastalık gelişme riski %90 ve üzerindedir. DSÖ verilerine göre aşı ile önlenbilir hastalıklar içerisinde çocukluk çağında ölüme neden olan en sık hastalık ve 5 yaşından küçük çocuk ölümlerinin de en sık 5. nedenidir. İnsanlık tarihinin eski hastalıklarından biri olan kızamığa karşı ilk lisanslı aşı 1963 yılında uygulanmaya başlamış ve aşılama uygulamalarının yaygınlaştırılmasıyla hastalığın görülme sıklığında yıllar içinde dramatik bir azalma izlenmiştir. Öyle ki, 2016 yılında Amerika 'Kızamıksız Kıta' ilan edilmiş ancak 2019 yılında saptanan yeni olgularla bu durum uzun süre korunamamıştır. 2019 yılında saptanan yeni olgu sayısı 2001 sonrasında bildirilen en yüksek rakam olarak kayıtlara geçmiştir.<sup>33</sup>

Bulaştırıcılığı çok yüksek olan ve destek tedavisi dışında etkin bir tedavisi olmayan kızamık hastalığının kontrolü için en iyi ve etkin uygulamanın toplumda kızamık bağışıklamasının artırılması olduğu açıktır.

### **Kızamıkçık**

Matonaviridae ailesinden Rubivirus genusundan bir RNA virüsü olan kızamıkçık virüsü hastalığın etkenidir. Bulaş solunum sekresyonları aracılığıyla ve 14-23 günlük bir kuluçka dönemi sonrasında hafif ateş, halsizlik gibi hastalığa özgü olmayan bulgularla seyreden prodrom dönem sonrası yüksek ateş, lenfadenopati ve döküntü ile karakterize klinik bulgular ortaya çıkar. Klinik bulgular 3 gün gibi kısa bir sürede geriler. Prodrom dönem sonrasındaki yaklaşık 2 haftalık sürede solunum sekresyonlarıyla virüs yayılımı devam eder. Çocukluk çağının ateşli -döküntülü hastalıklarından biri olan kızamıkçık küçük çocuk ya da genç erişkinlerde genellikle kendi kendini sınırlayan hafif bulgularla seyrederken hastalığın asıl klinik önemi gebelerde primer kızamıkçık hastalığının neden olduğu konjenital kızamıkçık (rubella) sendromundan kaynak-

lanmaktadır. Özellikle gebeliğin ilk 12 haftası içerisinde annede kızamıkçık hastalığının gelişmesi fetüste ağır malformasyonlara neden olur. Konjenital rubella sendromu olgularının tamamen sonlandırılması için etkin bağışıklama uygulamalarıyla toplum bağışıklığının sağlanması ve dolayısıyla doğurgan yaş aralığındaki kadınların etkenle karşılaşmasının önüne geçilmesi gerekmektedir.

### **Kabakulak**

Kabakulak, aşılama yoluyla büyük oranda engellenebilen bulaşıcı hastalıklardan biridir. Paramyxoviridae ailesinin Rubula genusundan zarflı, tek zincirli bir RNA virüsü etkenidir ve yalnızca insanlarda hastalık yapar.<sup>34</sup> Kabakulak, çoğunlukla, başta parotis olmak üzere, en az bir tükürük bezinin şişmesine yol açan, kendiliğinden iyileşen bir hastalıktır. Kabakulak damlacık yolu ve virüslü salgı ve yüzeyle temasla kolaylıkla bulaşabilir. Kuluçka süresi 16-18 (12-25 gün) gündür. Bulaştırıcılık, parotiste yangının belirginleşmesinden günler öncesinde başlar, 9 gün sonrasına değin sürer.<sup>35</sup>

### **10.A. Dozların uygulanması ve dozlar arasında bırakılması gereken süreler**

Rutin aşılama programında en erken 12. ayda uygulanması önerilmektedir.

DSÖ kızamık görülme sıklığının düşük olduğu ülkelerde daha yüksek serokonversiyon sağlanması nedeniyle aşının ilk dozunun 12. ay ve sonrasında uygulanmasını önermekle birlikte kızamık görülme sıklığının yüksek olduğu ülkelerde ya da salgın dönemlerde ilk doz aşının 9. ayda uygulanmasını önermektedir.<sup>36</sup>

Primer aşı serisinin tamamlanması için en az 1 ay ara ile 2 doz aşı uygulaması önerilmektedir. Ülkemizde çocukluk çağı aşı takviminde 12. ay ve 4. yaşta birer doz olarak toplam 2 doz aşı uygulanmaktadır. Ayrıca artan kızamık olgu sayıları nedeniyle 9. ayda bir doz aşı uygulanması önerilmektedir.<sup>37</sup>

Subkutan olarak uygulanır.

### 10.B. Kontra-endikasyonlar ve aşı sonrası istenmeyen etkiler

Diğer tüm aşılar da olduğu gibi aşının bir önceki dozu ya da aşı içerisinde herhangi bir maddenin uygulanmasından sonra ciddi- ağır aşı duyarlılık reaksiyonu (anafilaksi gibi) gelişmesi bir sonraki doz için kesin kontraendikasyon oluşturur.

En sık diğer tüm aşılar da olduğu gibi lokal yan etkiler izlenir ve genellikle hafif ve geçici etkilerdir. Uygulama yerinde ilk 24 saat içinde ağrı, hafif ateş, lokal lenf bezlerinde büyüme izlenebilir.

Lokal reaksiyonlar ve hipersensitivite reaksiyonları dışındaki kızamık aşısıyla ilişkili istenmeyen etkiler genellikle aşı uygulamasından sonraki 6-12 gün içinde virüs replikasyonu ile ilişkili reaksiyonlardır (Tablo 2).<sup>38</sup>

**Tablo 2. Kızamık Aşısı Sonrası İstenmeyen Olası Sistemik Reaksiyonlar<sup>38</sup>**

- Aşı uygulamasını izleyen 7-12. günler arasında 39°C ve üzerinde 1-2 gün devam eden ateş (%5-15)
- Aşı uygulamasını izleyen 7-10. günlerde ortaya çıkan ve 1-3 gün devam eden döküntü (%5)
- Aşı uygulamasını izleyen ilk birkaç gün içinde trombosit sayısında baskılanma, nadiren immün trombositopenik purpura
- Aşı uygulamasını izleyen 7-12. günler arasında ateşli nöbet

Kabakulak aşısı sonrası nadir olarak aseptik menenjit saptanabilir. Aşı ilişkili aseptik menenjit görülme zamanı genellikle aşılama sonrası 2-3. Haftadır.<sup>39</sup>

Zayıflatılmış canlı virüs içermesi nedeniyle doğuştan ya da kazanılmış herhangi bir ağır immün baskılanma durumunda (primer konjenital immün yetersizlik sendromları, lösemi, lenfoma, immünsupresif tedavi, hiv pozitif ağır immünsupresif bireyler gibi) ve gebelerde aşı uygulanmamalıdır.<sup>6</sup>

Kızamık içeriğiyle ilişkili olarak; ilk doz kızamık aşısı son-

rası aşısı ilişkili olduğu düşünülen immün trombositopenik purpura (İTP) öyküsü ikinci doz aşı için kontraendikasyon oluşturmaz ancak fayda-zarar dengesi gözetilerek 2. doz aşı uygulamasına karar verilmesini öneren görüşler olmakla birlikte, kimi yayınlarda 2. doz aşı sonrası İTP tekrarlama riskinin çok düşük olduğu belirtilmektedir.<sup>40</sup> Bunun yanında kızamık aşısı ilişkili İTP olgularında yaşamı tehdit eden ciddi kanama gibi komplikasyonlar bildirilmemiştir.<sup>41</sup>

KKK aşısı aşı takviminde yer alan diğer tüm aşılarla eş zamanlı uygulanabilir. Ancak suçiçeği aşısı da zayıflatılmış canlı virüs aşısı olduğundan iki aşının eş zamanlı uygulanmadığı durumlarda en az 4 hafta ara ile uygulanmaları gerekir. Oral polio aşısı (OPA) da canlı virüs aşısı olmakla birlikte parenteral yolla uygulanmadığı için KKK aşısından önce, eş zamanlı ya da sonrasında arada belirli bir süre bırakılmaksızın herhangi bir zamanda uygulanabilir.

Canlı virüs aşıları Tüberkülin Deri Testini (TDT) bozabilir, bu nedenle TDT uygulaması kızamık içeren aşılar ile aynı günde veya 4-6 hafta sonra yapılmalıdır.<sup>13</sup>

Salgın dönemlerinde 6-11 ay arası bebeklere de KKK aşısı uygulanabilir. Ancak bu bebekler 1 yaşına geldiğinde rutin aşı uygulamasına devam edilir ve 12. ay öncesinde yapılan KKK dozu yapılmamış kabul edilerek 2 dozluk primer seri içerisinde değerlendirilmez.

Daha önce herhangi bir nedenle aşılanmamış çocuk ve erişkinlerde de en az 4 hafta ara ile 2 doz KKK aşılaması önerilmektedir.

İki dozluk primer aşı serisinin uygulanmasıyla serokonversiyon oranı %100'e yakındır.<sup>42</sup>

### 10.C. KKK aşısı uygulamasıyla ilgili diğer durumlar

Temas sonrası koruma (profilaksi)

Daha önce hastalığı geçirmemiş ve 2 doz kızamık aşısı uygulanmamış bireyler kızamık virüsüne karşı duyarlı birey

olarak kabul edilir ve riskli temas sonrası koruma tedavisi verilmesi önerilmektedir.

Kızamık hastalığının bulaştırıcı dönemi hastalığa özgü döküntülerin ortaya çıkmasından 4 gün önce başlar, döküntü başlangıcından 5 gün sonrasına devam etmektedir.

Sağlıklı ve kızamık duyarlı bireylere temas sonrası ilk 72 saat içinde aşı, gebelik ya da bağışıklık yetmezliği nedeniyle aşı uygulanamayan bireylere ise ilk 6 gün içinde immün-globulin uygulaması önerilmektedir.

Altı aydan küçük bebeklerde riskli temas durumunda ise annenin bağışıklık durumu değerlendirilir ve kızamık IgG antikor pozitif anne bebeklerinde ek uygulama yapılmazken kızamık IgG antikor negatif anne bebeklerinde ise intravenöz immunglobulin (İVİG) ile korunma sağlanır.

### 11. Suçiçeği Aşısı

Human Herpes 3 olarak bilinen Varisella virüsü Herpesviridae ailesinde Alphaherpes virüsler içinde yer alan bir DNA virüsüdür ve yalnızca insanlarda hastalık etkenidir. Primer enfeksiyon, vücutta yaygın eritemli ve kaşıntılı veziküler lezyonlarla karakterize suçiçeği hastalığına neden olur. Primer enfeksiyon sırasında dorsal sinir köklerine ve diğer sinir hücrelerine yerleşip bu anatomik yapılarda sessiz kalan virüs yaşamın herhangi bir döneminde aktive olursa gelişen ikincil enfeksiyon zonadır. Virüs solunum sekresyonlarıyla ve doğrudan temas yoluyla bulaşır ve bulaştırıcılığı çok yüksektir. Suçiçeği hastasıyla temas etmiş olan duyarlı bireylerde hastalık gelişme riski %90'dır. Genellikle 14-16 günlük bir kuluçka dönemi sonrasında klinik bulgular ortaya çıkar. Hastalığın bulaştırıcı dönemi karakteristik döküntüler ortaya çıkmadan 48 saat önce başlar, yeni lezyon çıkmayana ve tüm mevcut lezyonlar kabuklanana kadar devam eder.

#### 11.A. Dozların uygulanması ve dozlar arasında bırakılması gereken süreler

İlk dozun en erken 12. ayda yapılması önerilmektedir.

Aşı subkutan olarak 0,5 ml uygulanır.

Ülkemizde sağlık bakanlığı tarafınca önerilen ve uygulanan çocukluk çağı aşı programında uygulanan aşı programında suçiçeği aşısı 12. Ayda tek doz olarak yer almaktadır.<sup>43</sup>

DSÖ ve Amerikan Pediatri Akademisi (APA) primer aşı serinin tamamlanması için ilk doz 12-15. Aylar arasında, 2.doz 4-6 yaş arasında olmak üzere toplam 2 doz aşılama önerilmektedir. Bir yaş sonrası tek doz aşı ile suçiçeği hastalığına karşı %82 koruma sağlanırken, iki doz aşılama sonrası aşının koruyuculuğu %92-95'e yükselir.<sup>43</sup>

Zayıflatılmış canlı virüs aşısı olması nedeniyle 2 doz arasında en az 4 hafta süre bırakılmalıdır. Ülkemizde bulunmayan 4'lü kızamık- kızamıkçık- kabakulak – suçiçeği kombine aşısı uygulandığında 2 doz arasında en az 3 ay süre bırakılması önerilmektedir.<sup>6</sup>

#### 11.B. Kontra-endikasyonlar ve aşı sonrası istenmeyen etkiler

Diğer tüm aşılarla olduğu gibi aşı uygulaması sonrası en sık görülen istenmeyen etkiler ağrı, eritem, ısı artışı, ödem gibi lokal reaksiyonlardır. %1-3 sıklıkta lokalize döküntü izlenebilir, genellikle aşı uygulamasına yakın bir anatomik bölgede döküntü ortaya çıkar. Aşı uygulaması sonrası %3-5 sıklıkta ise suçiçeği benzeri daha yaygın döküntü izlenebilir. Bu döküntü genellikle aşı uygulamasından sonraki 5-26. günlerde izlenir. Genellikle makülopapüler özelliktedir ve daha az sayıda veziküler döküntü de görülebilir.<sup>43</sup>

#### Etik Onay

Derleme çalışması olduğundan etik kurul izni alınmamıştır.

#### Çıkar Çatışması

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### **Finansal Destek**

Beyan edilecek mali destek yoktur.

#### Kaynaklar

1. World Health Organization. Immunization coverage. 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>. Erişim: 20 Ekim 2024.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı. Aşı Portali. Aşı Takvimi Nedir? Nasıl Oluşturulur? <https://asi.saglik.gov.tr/>. Erişim: 20 Ekim 2024.
3. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med*. 1975 Apr 10;292(15):771-4. doi: 10.1056/NEJM197504102921503. PMID: 1113797.)
4. T.C. Sağlık Bakanlığı. Aşı Portali. Aşı İle Önlenebilir Hastalıklar. Hepatit B Hastalığı. <https://asi.saglik.gov.tr/aoh/hepatit-b.html>. (Erişim: 20 Ekim 2024)
5. American Academy of Pediatrics. Immunization in Preterm and Low Birth Weight Infants. Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (eds). Red Book: 2024-2027 Report of the Committee on Infectious Diseases, 33rd ed, American Academy of Pediatrics; 2024:88-89
6. Centre of Disease and Control. Vaccines and Immunization. Child Immunization Schedule Notes. Recommendations for Ages 18 Years or Younger, United States, 2024. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-schedules/child-adolescent-notes>. (Erişim: 20 Ekim 2024)
7. American Academy of Pediatrics. Immunization in Health Care Personnel. Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (eds). Red Book: 2024-2027 Report of the Committee on Infectious Diseases, 33rd ed, American Academy of Pediatrics; 2024:117-118
8. T.C. Sağlık Bakanlığı. Aşı Portali. Aşı İle Önlenebilir Hastalıklar. Hepatit A Hastalığı. <https://asi.saglik.gov.tr/aoh/hepatit-a.html>. Erişim: 20 Ekim 2024
9. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. <https://reliefweb.int/report/world/global-tuberculosis-report-2023>. Erişim:12 Ağustos 2024.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye'de Verem Savaşı 2021 Raporu. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Raporlar/Turkiyede\\_Verem\\_Savasi\\_2021\\_Raporu](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Raporlar/Turkiyede_Verem_Savasi_2021_Raporu). Erişim 20 Ekim 2024.
11. Lugosi L. Theoretical and methodological aspects of BCG vaccine from the discovery of Calmette and Guérin to molecular biology. *A review. Tuber Lung Dis*. 1992;73(5):252-261. doi:10.1016/0962-8479(92)90129-8
12. Setiabudiawan TP, Reurink RK, Hill PC, et al. Protection against tuberculosis by Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination: A historical perspective. *Med*. 2022;3(1):6-24. doi:10.1016/j.medj.2021.11.006
13. T.C. Sağlık Bakanlığı. Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi. Ankara, 2008. <https://www.saglik.gov.tr/TR-11080/genisletilmis-bagisiklama-programi-genelgesi.html>. Erişim: 20 Ağustos 2024
14. Zwerling A, Pai M. The BCG world atlas: a new, open-access resource for clinicians and researchers. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(8):559-561. doi:10.1586/eri.11.71
15. Zwerling A, Pai M. The BCG world atlas: a new, open-access resource for clinicians and researchers. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(8):559-561. doi:10.1586/eri.11.71
16. Casanova JL, Blanche S, Emile JF, et al. Idiopathic disseminated bacillus Calmette-Guérin infection: a French national retrospective study. *Pediatrics*. 1996;98(4 Pt 1):774-778.
17. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri Yıllıkları. <https://www.saglik.gov.tr/TR-84930/saglik-istatistikleri-yilliklari.html>. Erişim: 20 Ekim 2024.
18. World Health Organization. Rohingya crisis, situation Report 19. <https://www.who.int/bangladesh/emergencies/Rohingyacrisis/situation-report---rohingya-crisis>. Erişim: 20 Ekim 2024.
19. Badell E, Alharazi A, Criscuolo A, et al. Ongoing diphtheria outbreak in Yemen: a cross-sectional and genomic epidemiology study. *Lancet Microbe*. 2021;2(8):e386-e396. doi:10.1016/S2666-5247(21)00094-X
20. T.C. Sağlık Bakanlığı. Aşı Portali. Aşı İle Önlenebilir Hastalıklar. Difteri (Kuşpalazı) Hastalığı. <https://asi.saglik.gov.tr/aoh/difteri.html>. Erişim: 20 Ekim 2024
21. Center of Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. In Pink Book 2017. Chapter1 Diphtheria.
22. American Academy of Pediatrics. Tetanus. Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (eds). Red Book: 2024-2027 Report of the Committee on Infectious Diseases, 33rd ed, American Academy of Pediatrics; 2024:851-52
23. American Academy of Pediatrics. Pertussis. Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (eds). Red Book: 2024-2027 Report of the Committee on Infectious Diseases, 33rd ed, American Academy of Pediatrics; 2024:656
24. Saadatian-Elahi M, Plotkin S, Mills KHG, et al. Pertussis: Biology, epidemiology and prevention. *Vaccine*. 2016;34(48):5819-5826. doi:10.1016/j.vaccine.2016.10.029
25. T.C. Sağlık Bakanlığı. Aşı Portali. Aşı İle Önlenebilir Hastalıklar. Boğmaca Hastalığı. <https://asi.saglik.gov.tr/aoh/bogmaca-hastaligi.html>. Erişim: 20 Ekim 2024
26. Polio Global Eradication Initiative. Polio Now. <https://polioeradication.org/polio-today/polio-now>. Erişim:17 Temmuz 2024
27. T.C. Sağlık Bakanlığı. Aşı Portali. Aşı İle Önlenebilir Hastalıklar. Çocuk Felci (Poliomyelit) Hastalığı. <https://asi.saglik.gov.tr/aoh/poliomyelit.html>. Erişim: 20 Ekim 2024.
28. American Academy of Pediatrics. Poliovirüs Enfeksiyonları. Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (eds). Red Book: 2024-2027 Report of the Committee on Infectious Diseases, 33rd ed, American Academy of Pediatrics; 2024:688
29. T.C. Sağlık Bakanlığı. Aşı Portali. Aşı İle Önlenebilir Hastalıklar. Haemophilus İnfluenzae Tip B (HİB) Hastalığı. <https://asi.saglik.gov.tr/aoh/hib-hastaligi.html> Erişim: 20 Ekim 2024
30. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):1191-1210. doi:10.1016/S1473-3099(18)30310-4
31. Dagan R, Ben-Shimol S. Pneumococcal vaccines. In: Vesikari T, Van Damme P, eds. Pediatric Vaccines and Vaccinations. Cham, Switzerland: Springer. 2017:197-213.
32. T.C. Sağlık Bakanlığı. Aşı Portali. Aşı İle Önlenebilir Hastalıklar. Pnömonokokal Hastalık. <https://asi.saglik.gov.tr/aoh/pnomokokal-hastalik.html> Erişim: 20 Ekim 2024
33. Patel MK, Goodson JL, Alexander JP Jr, et al. Progress Toward Regional Measles Elimination - Worldwide, 2000-2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(45):1700-1705. Published 2020 Nov 13. doi:10.15585/mmwr.mm6945a6
34. Maldonado YA, Shetty AK. Mumps virus. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Long SS, Prober CG, Fischer M (ed), 5. bası, Philadelphia: Elsevier. 2018:6080-6097
35. Mclean HQ, Hickman CJ, Seward JF. Mumps. World Health Organization (WHO), Immunization, Vaccines and Biologicals. The Immunological Basis for Immunization Series, Module 16. Geneva: WHO. 2010:1-33 [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/Erişim: 14 Ağustos 2024)
36. World Health Organization. Measles vaccines: WHO position paper - April 2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92:205-227
37. T.C. Sağlık Bakanlığı Aşı Portali. <https://asi.saglik.gov.tr> Erişim: 14 Ağustos 2024
38. Plotkins: Moss WJ, Strebel M. Measles vaccines. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM (ed). Plotkin's Vaccines, 8. basım. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2024:648-60.
39. Clemmans N, Hickman C, Lee A. Mumps. Roush SW, Baldy LM, Kirkconnell Hall MA (ed). Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. Centers for Disease Control and Prevention, 2018; Ch. 9:1-18 <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt09-mumps.html>
40. Stowe J, Kafatos G, Andrews N, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura and the second dose of MMR. *Arch Dis Child*. 2008;93(2):182-183. doi:10.1136/adc.2007.126003
41. American Academy of Pediatrics. Measles. Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (eds). Red Book: 2024-2027 Report of the Committee on Infectious Diseases, 33rd ed, American Academy of Pediatrics; 2024:583
42. King GE, Markowitz LE, Patriarca PA, et al. Clinical efficacy of measles vaccine during the 1990 measles epidemic. *Pediatr Infect Dis J*. 1991;10(12):883-888. doi:10.1097/0006454-199112000-00001
43. American Academy of Pediatrics. Varicella-Zoster Virus Infections. Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (eds). Red Book: 2024-2027 Report of the Committee on Infectious Diseases, 33rd ed, American Academy of Pediatrics; 2024:939



## Ulusal Takvim Dışındaki Pediatrik Aşılar Hakkında Bilinmesi Gerekenler: Güncel Yaklaşım

### What to Know About Pediatric Vaccines Outside the National Schedule: Current Approach

  Mustafa Törehan Aslan

Koç Üniversitesi Hastanesi, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: Mustafa Törehan Aslan: <https://orcid.org/0000-0002-3966-4635>

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Mustafa Törehan Aslan, e-posta / e-mail: [torehanaslan@yahoo.com](mailto:torehanaslan@yahoo.com)

Geliş Tarihi / Received : 07-08-2024

Kabul Tarihi / Accepted: 14-08-2024

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2024

Törehan-Aslan M. Ulusal Takvim Dışındaki Pediatrik Aşılar Hakkında Bilinmesi Gerekenler: Güncel Yaklaşım.  
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2024; 8(3):163-171

#### Öz

Türkiye'de ulusal aşı takvimi dışında kalan aşuların mevcut durumunu, etkinliğini ve uygulanma protokollerini inceleyen bu derlemede rotavirüs, meningokok, Human Papilloma Virüs (HPV) ve influenza (grip) gibi aşuların enfeksiyon hastalıklarına karşı koruyucu etkisi ve bu aşuların yaygınlaştırılmasının halk sağlığı üzerindeki potansiyel faydaları değerlendirilmiştir. Yapılan araştırmalar bu aşuların çocuklar ve diğer yüksek risk grupları için önemli koruma sağladığını ve mevcut aşılama programlarının genişletilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Türkiye'de bu aşuların ulusal aşı takvimine dahil edilmesi, toplum bağışıklığını artırarak enfeksiyon hastalıklarının kontrol altına alınmasında kritik bir rol oynayacaktır. Gelecekte, ulusal ve uluslararası sağlık otoritelerinin önerileri doğrultusunda bu aşuların mümkün olduğunca daha geniş kitlelere ulaştırılması hedeflenmelidir. Bu yazıda ülkemizde sağlık bakanlığı tarafınca önerilen ve uygulanan çocukluk çağı aşı programında yer alan aşılardan, uygulama özelliklerinden ve uygulama öncesinde ya da sonrasında dikkat edilmesi gereken durumlardan bahsedilecektir.

Anahtar  
Kelimeler

Çocukluk çağı aşılama, HPV aşısı, influenza aşısı, meningokok aşısı, rotavirus aşısı, takvim dışı aşular

#### Abstract

In the review examining the current status, effectiveness, and application protocols of vaccines outside the national vaccination calendar in Türkiye, the protective effect of vaccines such as rotavirus, meningococcus, HPV, and influenza against infectious diseases and the potential benefits of disseminating these vaccines on public health were evaluated. Studies show that these vaccines protect children and other high-risk groups and that vaccination programs should be expanded. Including these vaccines in the national vaccination calendar in Türkiye will play a critical role in controlling infectious diseases by increasing population immunity. In the future, these vaccines should be aimed to be delivered to as wide a population as possible, in line with the recommendations of national and international health authorities. In this article, we will talk about the vaccines included in the childhood vaccination program recommended and implemented by the Ministry of Health in our country, their applications and the situations that should be taken into consideration before or after vaccination.

Keywords Childhood vaccinations, HPV vaccine, influenza vaccine, meningococcal vaccine, rotavirus vaccine, non-schedule vaccines

## GİRİŞ

Türkiye’de uygulanan ulusal aşı takvimi çocukları bulaşıcı hastalıklardan korumak ve toplum sağlığını artırmak amacıyla oluşturulmuş önemli ve kritik bir sağlık politikasıdır. Ancak belirli durumlarda çocuklara ulusal takvim dışındaki bazı aşilar da uygulanabilmektedir. Bu durumlar seyahat, özel sağlık durumları veya ebeveynlerin tercihlerine bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bu derlemenin amacı, Türkiye’deki ulusal aşı takvimi dışındaki pediatrik aşiların ele alınarak, ulusal ve uluslararası literatürde yapılan çalışmalar ile ülkemizdeki uygulamalar ışığında değerlendirilmesidir.

Son yıllarda dünya genelinde aşılamanın önemi üzerine yapılan araştırmalar artmış ve aşilar sayesinde pek çok bulaşıcı hastalık kontrol altına alınmıştır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından oluşturulan, ülkemizin her noktasında oldukça etkili ve verimli bir şekilde uygulanan ulusal aşı takvimi çocukların difteri, tetanoz, boğmaca, polio, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, verem, hepatit-A, hepatit-B, suçiçeği, pnömokok ve Haemophilus influenzae Tip-B gibi hastalıklardan korunmasını sağlamaktadır.<sup>1</sup> Ancak bu ulusal aşı takviminde olmayan veya belirli risk grupları için önerilen aşilar da bulunmaktadır. Bu bağlamda ulusal aşı takvimi dışındaki aşiların neden uygulandığına dair pek çok etken bulunmaktadır. Özellikle seyahat eden ailelerin çocukları gittikleri bölgelerde yaygın olan hastalıklara karşı korunmak amacıyla tifo ve sarı humma aşiları gibi ek aşilar da seyahat edilen bölgenin risk durumuna göre önerilebilmektedir. Ayrıca belirli kronik hastalıklara sahip çocuklar da yapılacak olan ek aşilarla korunma altına alınabilirler.<sup>2,3</sup> Ülkemiz için de özellikle pediatrik yaş grubunda meningokok, rotavirüs, HPV (Human Papilloma Virüsü) ve influenza aşiları da ulusal takvim dışında kalan ek aşilar olarak gündeme gelmektedir. Ebeveynlerin aşı tercihleri de ulusal aşı takvimi dışındaki aşiların uygulanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bazı ebeveynler çocuklarını daha geniş bir yelpazedeki hastalıklardan korumak amacıyla ek aşilar yaptırmayı da tercih edebilirler. Bu tercihlerin arkasında internet üzerinden yayılan doğru

olmayan bilgi akışı neticesinde de maalesef aşı kararsızlığına neden olabilecek yanlış bilgilendirmeler de etkili olabilmektedir.<sup>4</sup>

## Ulusal Aşı Takvimine Özet Bakış

Ülkemizde tüm dünyada olduğu gibi aşılama çocukluk çağında koruyucu sağlık hizmetlerinin önemli ve kritik bir parçasıdır. Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen standartlara göre uygulanmaktadır. Ülkemizin ulusal aşı takviminde doğumdan itibaren çeşitli yaş gruplarında uygulanması gereken aşilar bazı dönemlerde güncellenerek belirlenmektedir. Güncel ulusal aşı takviminde yenidoğan döneminde (doğumda), 1 ve 6. ayda uygulanan hepatit-B aşısı ile başlayan takvim, 2. ayın sonunda verem (BCG) aşısı ile 2, 4, 6. aylarda ve 18. ayda da rapel dozu olmak üzere DaBT (difteri, aselüler boğmaca, tetanoz), inaktif polio (İPA) ve Haemophilus influenzae Tip B (Hib) aşilarının (5’li karma aşı) uygulanmasını içermektedir. İkinci ve dördüncü aylar ile 12. ayda da rapel olmak üzere toplam üç doz konjuge pnömokok aşısı (KPA) uygulanmaktadır. Oral polio aşısı (OPA) da 6 ve 18. aylarda toplam iki doz olarak uygulanmaktadır. Kızamık, kızamıkçık ve kabakulak aşısı (KKK) 12. ayda (eğer salgın bölgesi ise 9. ayda da ilave doz olmak üzere) uygulanmaktadır. Hepatit-A aşısı ise 18 ve 24. aylarda toplam iki dozda uygulanmaktadır. Suçiçeği aşısı ise 12. ayda uygulanmakta ve çocukları bu yaygın enfeksiyondan korumaktadır. KKK aşının ikinci dozu ile DaBT-İPA aşilarının (dörtlü karma aşı) rapeli 48. ayda uygulanırken, tetanoz-difteri aşısı (Td) 13. yaşta uygulanmaktadır.<sup>5</sup>

## Ulusal Aşı Takvimi Dışındaki Aşiların

### Genel Tanımlaması

Ulusal aşı takvimi dışındaki aşilar, risk gruplarındaki çocuklar veya özel durumlar için önerilen aşiları içermektedir. Bu aşilar genellikle endemik hastalıkların yaygın olduğu bölgelere seyahat edenler, kronik hastalığı olan çocuklar ve ebeveyn tercihlerine göre de önerilebilmektedir. Örneğin, başta meningokok, rotavirüs, influenza gibi aşilar, bu gruplarda uygulanması önerilen aşilar arasında yer almaktadır. Ayrıca HPV aşısı da kız çocuklarını ileri-



de gelişebilecek serviks kanserinden korunmak ve erkek çocukların da genital sığillerin, anüs ve penis kanserinden koruyabilmek ve toplum taşıyıcılığını azaltabilmek adına, çocuklarının cinsel temas ve HPV'ye maruz kalmadan önce aşı uygulanması önerilebilmektedir. Bu aşılar ulusal aşı takviminde yer almamakla birlikte, belirli koşullar altında önemli koruyucu sağlık hizmetleri de sunmaktadır. Uygulama stratejileri, sağlık profesyonellerinin bireysel risk değerlendirmelerine dayanarak belirlenir ve aşıların etkinliği ve güvenliği hakkında yapılan güncel bilimsel araştırmalar dikkate alınarak şekillendirilir.<sup>6-8</sup>

### Ulusal Aşı Takvimi Dışında Kalan Aşıların

#### Klinik Önemi ve Koruyuculukları

Mevcut bu aşılar belirli risk gruplarında sağlık açısından büyük öneme sahiptir ve spesifik hastalıklara karşı yüksek düzeyde de koruyuculuk sağlayabilmektedir. Meningokok aşısı, özellikle küçük yaşlarda ve immün sistemi zayıf bireylerde meningokokal hastalıklara karşı önemli bir koruma sağlar. İnfluenza aşısı, her yıl tekrarlanarak hem çocuklarda hem de yetişkinlerde influenza virüsüne karşı koruma sağlar ve ciddi komplikasyonları önler. Rotavirüs aşısı, bebeklerde ciddi ishal ve dehidrasyonu önleyerek hastaneye yatış oranlarını ve ishale bağlı mortaliteyi düşürür. HPV aşısı, genç kızlarda ve erkeklerde HPV'ye bağlı kanserlerin önlenmesinde kritik bir rol oynar. Bu aşılar hastalık insidansını ve şiddetini azaltarak toplum sağlığını koruma ve sağlık sistemi üzerindeki yükü belirgin bir biçimde hafifletebilme açısından oldukça önemlidir.<sup>9,10</sup>

### Neden Bazı Aşılar Ulusal Aşı Takvimi Dışında

#### Kalabilmektedir?

Ulusal aşı takviminin dışında kalan aşıların çeşitli nedenleri bulunmaktadır. Bu aşılar genellikle yeni geliştirilen veya belirli risk gruplarına yönelik olan aşılar olabilmektedir. Örneğin bazı aşılar sadece yüksek riskli bölgelerdeki salgın hastalıkları önlemek için kullanılırken, diğerleri ise kronik hastalığı olan bireylere önerilebilmektedir. Ayrıca yeni geliştirilen aşılar, ulusal aşı programlarına dahil edilmeden önce uzun süren klinik denemeler ve değerlendir-

meler gerektirir. Meningokok, influenza, rotavirüs ve HPV aşıları genellikle ulusal aşı takvimi dışında kalan ancak herhangi bir kontraendikasyon olmadığı sürece pediatrik yaş grubunda uygulanması önerilen aşılar içindedir. Bu aşıların ulusal programlara dahil edilmemesinin bir diğer nedeni ise maliyet ve kaynak kısıtlamaları da olabilmektedir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkeler, sağlık bütçelerine ve önceliklerine göre aşı programlarını düzenlerken, her aşığı ulusal takvimine dahil edemeyebilirler. Ayrıca bazı aşıların belirli bir bölgede endemik olmaması veya düşük yayılma riskine sahip olması ve maliyet-etkin olmaması da bu aşıların ulusal takvime dahil edilmemesine neden olabilir.<sup>9-11</sup>

### Aşıların Uygulanma Protokolleri ve Stratejileri

Ulusal çocukluk çağı aşı takviminin dışında kalan aşıların uygulanma protokolleri belirli risk gruplarına yönelik stratejiler içermektedir ve bu aşılar genellikle sağlık otoritelerinin spesifik önerilerine dayanarak uygulanmaktadır. Örneğin meningokok ve HPV aşıları genellikle belirli risk altındaki küçük çocuklarda ve ergenlerde daha sıklıkla kullanılmaktadır. Bu uygulamalar COVID-19 pandemisi gibi bazı durumlarda sekteye de uğrayabilmektedir. Uygulama protokolleri aşının etkinliğini ve güvenliğini sağlamak için titizlikle düzenlenir ve aşıların doğru zamanlaması, doz aralıkları ve takip süreçlerini içerir. Ayrıca bu aşıların uygulanmasında hastaların düzenli olarak izlenmesi, olası yan etkilerin kaydedilmesi ve gerektiğinde sağlık profesyonellerinin müdahalesi de önemli ve kritik rol oynamaktadır. Bu protokoller genellikle sağlık otoriteleri ve uluslararası rehberler tarafından belirlenir ve güncel bilimsel araştırmalarla desteklenir.<sup>12-14</sup>

### Rotavirüs Aşıları

Türkiye'de ulusal aşı takvimi dışında kalan Rotavirüs aşısı çocuklarda rotavirüs gastroenteritini önlemek için kullanılan önemli bir aşıdır. Rotavirüs aşısının Rotarix ve Rotateq isimli iki ana türü bulunmaktadır. Rotarix, monovalan bir aşı olup bebeklere iki doz şeklinde uygulanmaktadır. Rotateq ise pentavalan bir aşı olup, bebeklerde üç doz şeklinde uygulanmaktadır. Bir marka ile başlanan aşılamanın aynı



marka ile tamamlanması gerekir. Dozlar arasında marka değişimi olursa aşılama toplam 3 doz ile tamamlanır. İlk doz en erken bebek 6 haftalık iken başlanabilir. İlk doz en geç bebek 14 hafta 6 günlük olduğunda uygulanabilir, daha sonra aşılama başlatılamaz. Son doz 8 aylıktan büyük bebeklere uygulanamaz. BCG ve OPA aşıları ile aynı gün ya da herhangi bir gün aralığı gözetmeksizin farklı günlerde de uygulanabilir (Tablo-1). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2021 yılında yayımladığı pozisyon kağıdına göre, rotavirüs aşıları ciddi rotavirüs gastroenteritine karşı yüksek düzeyde koruma sağlamaktadır ve birçok ülkede rutin aşı takvimine dahil edilmiştir. Amerikan Pediatri Akademisi tarafından yürütülen bir çalışmada, rotavirüs aşılarının etkinliğinin yüksek riskli bebeklerde %87-100 arasında değiştiği bildirilmiştir. Cochrane Enfeksiyon Hastalıkları Grubu'nun 2021 yılında güncellenen incelemesi de rotavirüs aşılarının etkinliğini doğrulamaktadır; bu incelemede, Rotarix ve RotaTeq'in düşük mortalite oranlarına sahip ülkelerde %90-97 arasında değişen oranlarda şiddetli rotavirüs ishalini önlediği belirtilmiştir.<sup>15-18</sup> Bu mevcut bilgiler doğrultusunda, Türkiye'de rotavirüs aşısının ulusal aşı takvimine dahil edilmesi çocuk sağlığının korunması açısından büyük önem taşımaktadır (Tablo 1'de Rotavirüs aşı şeması özetlenmiştir).

**Tablo 1. Rotavirüs Aşı Şeması**

Aşı Türü	Doz Sayısı	Başlama Süresi (En Erken)	En Geç İlk Doz	Son Doz Zamanı	Doz Aralıkları	Marka Değişikliği Durumunda Toplam Doz
Rotarix	2	6. hafta	14 hafta 6 gün	8 ay	4 hafta	3 doz
Rotateq	3	6. hafta	14 hafta 6 gün	8 ay	4-10 hafta	3 doz

### Meningokok Aşıları

Türkiye'de ulusal aşı takvimi dışında kalan meningokok aşıları, özellikle Neisseria meningitidis bakterisinin neden olduğu ciddi meningokok enfeksiyonlarını önlemek amacıyla kullanılan önemli aşılardır. Meningokok aşıları olarak MenACWY ve MenB-4C aşıları olarak farklı serogruplara karşı koruma sağlayan birkaç tür bulunmaktadır. Meningokokların ACWY serogruplarına karşı koruma sağlama amacıyla farklı firmalar tarafından farklı protein

konjugatlar [Nimenrix (MenACWY-TT), Menactra (MenACWY-D), Menveo (MenACWY-CRM), MenQuadfi (MenACWY-TT)] kullanılarak aşılar üretilmiştir. İçlerinden herhangi birinin uygulanması yeterlidir. Meningokokların B serogrubuna karşı koruma sağlamada Bexsero aşısı (MenB-4C) üretilmiştir. Meningokok aşıları ve diğer aşılarla aynı günde ya da bir zaman aralığı gözetilmeksizin farklı günlerde de uygulanabilmektedir.<sup>18-20</sup>

Nimenrix (MenACWY-TT) aşısının eğer ilk dozu 2-6. ay arasında uygulamaya başlandıysa ilk iki doz 2 ay ara ile ve son doz bebek >12 aylık olduğund; 6-12 ay arasında başlandığında dozlar arası en az 2 ay bırakılmalı ve son doz bebek >12 aylık olduğunda uygulanmalı iken, 12. ayını tamamlamış olanlarda aşılama başlanacaksa aşı tek doz olarak uygulanmalıdır. Menactra (MenACWY-D) aşısı en erken 9. ayda başlayarak dozlar arasında en az 3 ay bırakılmalıdır. Aşının ilk dozu eğer 12-24. ay arasında uygulamaya başlandıysa üç ay ara ile 2 doz şeklinde uygulanmalıdır. Eğer aşı 24. ayını tamamlamış olanlarda ilk defa uygulanmak isteniyorsa tek doz olarak uygulanmalıdır. Menveo (MenACWY-CRM) aşısının eğer ilk dozu 2-6. ay arasında uygulamaya başlandıysa ilk üç doz aralarında ikişer ay olmak üzere, son dozu da bebek >12 aylık olduğunda uygulanır. Eğer aşının ilk dozu 6-12 ay arasında başlanmışsa dozlar arası en az 3 ay bırakılmalı ve son dozu bebek >12 aylık olduğunda uygulanmalıdır. Aşının ilk dozu 12-24 ay arasında başlananlara ise 3 ay ara ile iki doz şeklinde uygulanır. Eğer aşı 24. ayını tamamlamış olanlarda ilk defa uygulanmak isteniyorsa tek doz olarak uygulanmalıdır. MenQuadfi (MenACWY-TT) aşısı ise aşı 12. ayını tamamlamış olanlarda ve tek doz olarak uygulanmaktadır.<sup>18-20</sup>

Bexsero (MenB-4C) aşısının ilk dozu 2-11. aylar arasında başlarsa toplam 3 doz uygulanır. İlk iki doz arasında en az 2 ay bırakılır ve son dozu bebek >12 aylık olduğunda uygulanmalıdır. Eğer aşının ilk dozu 12-24 ay arasında başlanmışsa ilk iki doz arasında en az 2 ay bırakılır ve son doz ikinciden en az 12 ay sonra uygulanır. Eğer aşılama 2-10

yaş arasında başlanırsa toplam iki doz aşı aralarında en az 2 ay süre bırakılarak uygulanır. Aşı eğer 10 yaştan sonra ilk defa uygulanmak isteniyorsa da bir ay ara ile toplam iki doz uygulanmalıdır. Dolayısıyla aşıların uygunlama şemaları yaşa bağlı olarak değişmektedir.<sup>18-21</sup> Dünya Sağlık Örgütü (WHO), meningokok aşılarının risk altındaki popülasyonlarda kullanılmasını önermekte ve aşının yaygın olarak uygulanmasının hastalığın prevalansını önemli ölçüde azaltabileceğini belirtmektedir. Yapılan çalışmalarda, meningokok aşılarının etkinliği ve güvenliği kanıtlanmış olup, aşılanan bireylerde ciddi yan etki oranlarının düşük olduğu gösterilmiştir. Özellikle genç yetişkinler ve askeri personel gibi kapalı ortamlarda yaşayan bireylerde meningokok aşılarının uygulanması, salgınları önlemede etkili bir strateji olarak kabul edilmektedir.<sup>18-22</sup> Türkiye’de, meningokok aşılarının ulusal aşı takvimine dahil edilmesi ve yüksek risk altındaki popülasyonlara yaygın olarak uygulanması, meningokok enfeksiyonlarının kontrol altına alınmasında kritik bir adım olacaktır (Tablo 2’de meningokok aşı şeması özetlenmiştir).

**Tablo 2. Meningokok Aşı Şeması**

Aşı Türü	Uygulama Yaşı	Doz Sayısı ve Aralığı
Nimenrix (MenACWY-TT)	2-6 ay	İlk iki doz 2 ay ara ile, son doz >12 aylık olduğunda
	6-12 ay	En az 2 ay ara ile, son doz >12 aylık olduğunda
	>12 ay	Tek doz
Menactra (MenACWY-D)	9-12 ay	En az 3 ay ara ile
	12-24 ay	Üç ay ara ile 2 doz
	>24 ay	Tek doz
Menveo (MenACWY-CRM)	2-6 ay	İlk üç doz aralarında 2 ay ara ile, son doz >12 aylık olduğunda
	6-12 ay	En az 3 ay ara ile, son doz >12 aylık olduğunda
	12-24 ay	Üç ay ara ile 2 doz
	>24 ay	Tek doz
MenQuadfi (MenACWY-TT)	>12 ay	Tek doz
MenB-4C (Bexsero)	2-11 ay	İlk iki doz en az 2 ay ara ile, son doz >12 aylık olduğunda
	12-24 ay	İlk iki doz en az 2 ay ara ile, son doz ikinciden en az 12 ay sonra
	2-10 yaş	Aralarında en az 2 ay süre ile 2 doz
	>10 yaş	Bir ay ara ile 2 doz

### Human Papilloma Virüs (HPV) Aşısı

Türkiye’de ulusal aşı takvimi dışında kalan Human Papilloma Virüs (HPV) aşıları, kadınlarda serviks kanseri başta olmak üzere hem kadınlarda hem de erkeklerde HPV ile ilişkili diğer kanserleri ve genital siğilleri önlemek amacıyla kullanılan önemli aşılar arasında yer almaktadır. HPV aşısı [Gardasil 9 (HPV9)], hem kız hem erkek çocuklara 9-14 yaş arasında 6 ay ara ile iki doz olarak önerilmektedir. Aşılama ilk dozunun 14 yaştan önce uygulandığı sağlıklı çocuklarda ikinci doz zamanında çocuk 15 yaşına ulaşmış olsa bile aşılama toplam iki doz olarak tamamlanır. İki doz şeması 15 yaştan önce başlanan aşılamalarda geçerlidir. 15 yaşından sonra başlanan aşılamalarda 0, 2 ve 6. ay şeması ile üç doz olarak uygulanmaktadır.<sup>18</sup>

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC), HPV aşılarının hem kadınlarda hem de erkeklerde yüksek etkinlik gösterdiğini ve aşının yaygın uygulanmasının HPV ile ilişkili hastalıkların insidansını önemli ölçüde azaltabileceğini belirtmektedir. HPV aşılarının güvenliği ve etkinliği üzerine yapılan birçok çalışma, aşının ciddi yan etkilerinin oldukça nadir olduğunu ve genellikle hafif ve geçici yan etkilerle sınırlı olduğunu göstermektedir.<sup>23-25</sup> Türkiye’de HPV aşısının ulusal aşı takvimine dahil edilmesi, özellikle genç kızlar arasında rahim ağzı kanserinin önlenmesinde büyük bir adım olacaktır (Tablo 3’te HPV aşı şeması özetlenmiştir).

**Tablo 3. Human papilloma virüs (HPV) Aşı Şeması**

Yaş Grubu	Doz Sayısı	Uygulama Aralığı	Aşılama Şeması
9-14 yaş arası	2	İlk dozdan 6 ay sonra	0, 6. ay
15 yaş ve üstü (ilk doz)	3	0, 2, ve 6. ay	0, 2, 6. ay

### Mevsimsel İnfluenza (Grip) Aşıları

Çocuk çağında mevsimsel influenza aşıları, özellikle 6 ay-18 yaş arasındaki çocukları hedef alarak, influenza virüsüne bağlı hastalıkların ve komplikasyonların önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. İnaktive influenza aşısı ve canlı zayıflatılmış influenza aşısı olmak üzere iki ana tür influenza aşısı bulunmaktadır. 6 ay-8 yaş arasındaki çocuklarda influenza aşısının ilk kez uygulanması durumunda iki doz yapılması önerilmektedir. İlk dozdan sonra ikinci doz, 4 hafta sonra uygulanmalıdır. Daha önce aşılanmış çocuklar için ise her yıl tek doz yeterlidir. Türkiye'de influenza aşısı, özellikle kronik hastalığı olan çocuklar ve bağışıklık sistemi zayıf olan çocuklar gibi yüksek risk grubundaki bireylerde önerilmektedir. Sağlık Bakanlığı, influenza aşısının her yıl sonbahar aylarında, influenza sezonu başlamadan önce uygulanmasını tavsiye etmektedir. İnaktive influenza aşısı intramusküler enjeksiyon yoluyla uygulanırken, canlı zayıflatılmış influenza aşısı burun spreyi şeklinde uygulanmaktadır ve 2-49 yaş arasındaki sağlıklı tüm bireylerde kullanılmaktadır.<sup>26-30</sup>

Mevsimsel influenza (Grip) aşısı en erken bebek 6 aylık olduğunda başlanabildiğinden, 6 aylıktan küçük çocuklarla yakın temasta olan bireylerin de koza stratejisi gereği influenza aşısı olmaları önerilmektedir. İlk 8 yaşta ilk başlandığı yıl iki doz uygulanır. Eğer ilk 8 yaşta ilk başlandığı sene iki doz uygulanmadıysa sonraki yıl iki doz uygulanmalıdır. Dokuz yaş ve üzerindeki yaş gruplarında ise mevsimsel influenza (Grip) aşısı tek doz olarak uygulanır.<sup>18</sup>

Son yıllarda yapılan araştırmalar, çocuklarda influenza aşılarının güvenli ve etkili olduğunu göstermektedir. İnfluenza aşısı, çocuklarda influenza kaynaklı hastaneye yatışları ve ciddi komplikasyonları önemli ölçüde azaltmaktadır.<sup>26-30</sup> Türkiye'de çocuklara yönelik influenza aşısının yaygınlaştırılması, özellikle okul çağı çocuklarında influenza salgınlarını kontrol altına almak ve toplum sağlığını korumak açısından kritik öneme sahiptir (Tablo 4'te mevsimsel influenza (Grip) aşı şeması özetlenmiştir).

Tablo 4. Mevsimsel İnfluenza (Grip) Aşı Şeması

Yaş Grubu	Aşı Türü	Doz Sayısı	Uygulama Zamanı
6 ay - 8 yaş	İnaktive veya canlı zayıflatılmış	2 (ilk kez aşılananlar için)	İlk dozdan 4 hafta sonra ikinci doz
6 ay - 8 yaş	İnaktive veya canlı zayıflatılmış	1 (daha önce aşılanmışsa)	Her yıl sonbaharda
9 - 18 yaş	İnaktive veya canlı zayıflatılmış	1	Her yıl sonbaharda
2-49 yaş (sağlıklı bireyler)	Canlı zayıflatılmış	1	Her yıl sonbaharda
6 ay - 8 yaş (ilk kez iki doz uygulanmadıysa)	İnaktive veya canlı zayıflatılmış	2	Sonraki yıl
6 aylıktan küçük çocuklarla yakın temasta olanlar	İnaktive veya canlı zayıflatılmış	1	Her yıl sonbaharda

### Td (Tetanoz-Difteri) Yerine Tdap Aşıları (Tetanoz-Difteri-Aselüler Boğmaca)

Bebeğin 2, 4 ve 6. aydaki rutin birincil boğmaca aşı şeması tamamlandıktan sonra bebek korunmaya başlanacağı için koza stratejisini mümkün olduğunca erken dönemde, bebek altıncı ayına ulaşmadan uygulamak gerekir. Ulusal aşı takvimindeki 13. yaş rutin Td (Tetanoz-Difteri) aşıları yerine, Tdap (Tetanoz-Difteri-Aselüler Boğmaca) aşıları (Adacel-4 veya Boostrix-4) uygulanabilir. Ayrıca 10 yılda bir yapılan Td aşıları pekiştirmelerinde de Td aşıları yerine Tdap aşıları da uygulanabilir.<sup>18</sup> (Tablo 5'te Tdap aşı şeması özetlenmiştir).

**Tablo 5. Tetanoz-Difteri-Aselüler Boğmaca (Tdap) Aşı Şeması**

Aşı Grubu	Aşı Türü	Doz Zamanı
Bebekler	Birincil boğmaca aşı şeması	2, 4 ve 6. aylar
13 yaş	Tdap (Adacel-4 veya Boostrix-4)	13. yaş
10 yılda bir pekiştirme	Tdap	Her 10 yılda bir
Koza Stratejisi	Tdap	Bebek 6 ayına ulaşmadan önce (Bebeğin çevresindeki bireylerin aşılınması, bebeği dolaylı yoldan korur)

#### Suçiçeği Aşısı (İkinci Dozunun Uygulanması)

Türkiye'de ulusal aşı takviminde ilk dozu 12. ayda uygulanan suçiçeği aşısının (varisella aşısı) ulusal aşı takvimi dışında kalan ikinci dozunun uygulaması çocuklarda suçiçeği enfeksiyonuna karşı korumanın artırılması amacıyla uygulanmaktadır. İlk doz genellikle 12. ayın bitiminde yapılır ve ulusal aşı takvimine ek olarak ikinci dozu ise 4-6 yaş arasında uygulanabilir. İkinci dozun uygulanması, birinci dozdan sonra oluşabilecek aşı başarısızlıklarını önlemekte ve hastalığa karşı bağışıklığı güçlendirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC), suçiçeği aşısının iki doz olarak uygulanmasını önermektedir. Yapılan araştırmalar, ikinci dozun eklenmesiyle birlikte suçiçeği vakalarının ve salgınlarının önemli ölçüde azaldığını göstermektedir. Ayrıca, ikinci dozun uygulanması, toplum bağışıklığını artırarak aşılınmamış bireyleri de koruma altına almaktadır. Türkiye'de, Sağlık Bakanlığı suçiçeği aşısının ikinci dozunun önemini vurgulamakta ve bu aşının yaygınlaştırılmasını desteklemektedir. İkinci doz aşı uygulaması, çocukların bağışıklık sistemini güçlendirmek ve suçiçeği hastalığının yayılmasını önlemek için kritik bir rol oynamaktadır.<sup>31-34</sup> (Tablo 6'da Suçiçeği aşı şeması özetlenmiştir).

**Tablo 6. Suçiçeği Aşı Şeması**

Aşı Türü	Doz Sayısı	Uygulama Zamanı	Açıklama
Suçiçeği Aşısı	1. Doz	12. ayın bitiminde	Ulusal aşı takvimine göre ilk doz 12. ayın bitiminde uygulanır.
Suçiçeği Aşısı	2. Doz	4-6 yaş arasında	Ulusal aşı takvimine ek olarak ikinci doz, aşı başarısızlıklarını önlemek ve bağışıklığı güçlendirmek amacıyla uygulanır. WHO ve CDC, iki doz önerir.

Türkiye'de Ulusal Aşı Takvimi Dışındaki Aşıların Geleceği Türkiye'de ulusal aşı takvimi içinde bulunan aşıların mevcut enfeksiyonlardan koruyuculukları dışında BCG ve kızamık aşısı gibi bazı aşıların ek olarak COVID-19 gibi kritik global salgınlarda da dahi farklı enfeksiyon hastalıklarından da koruyucu olabileceği bile öngörülebilen<sup>35,36</sup>, ulusal aşı takvimi dışındaki aşıların geleceği giderek artan bilimsel araştırmalar ve halk sağlığı politikaları doğrultusunda büyük önem kazanmaktadır. Özellikle yeni enfeksiyon hastalıkları ve mevcut aşılarla önlenemez hastalıkların yaygınlığına karşı geliştirilen aşılar, sağlık sistemine entegrasyon için güçlü adaylar olarak görülmektedir. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı ve diğer sağlık otoriteleri, bu aşıların ulusal aşı takvimine dahil edilmesi ve yaygınlaştırılması yönünde çeşitli çalışmalar yürütmektedir. Gelecekte, bilimsel kanıtların ve global sağlık önerilerinin ışığında, ulusal aşı takvimine yeni aşıların eklenmesi beklenmektedir. Bu gelişmeler, hem bireysel hem de toplum sağlığının korunmasında önemli katkılar sağlayacaktır.<sup>37,38</sup>

#### SONUÇ

Türkiye'de ulusal aşı takvimi dışında kalan aşılar, halk sağlığı açısından önemli bir yere sahiptir. rotavirüs, meningokok, HPV, influenza (Grip) ve suçiçeği aşısı (ikinci dozunun uygulanması için) gibi aşı uygulamalarının yaygınlaştırılması, enfeksiyon hastalıklarının insidansını ve bu hastalıklara bağlı komplikasyonları önemli ölçüde azaltabilir. Bilimsel veriler, bu aşıların güvenli ve etkili olduğunu göstermekte olup, özellikle çocuklar, kronik hastalığı olanlar ve diğer yüksek risk gruplarındaki yenidoğan, süt çocuğu, çocuk, adölesan ve yetişkinlikte dahi büyük fayda sağlayacağını ortaya koymaktadır. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın bu aşıları ulusal aşı takvimine dahil etme çaba-

ları ve bu yöndeki politikalar, toplum bağışıklığını artırarak genel sağlık düzeyini iyileştirecektir. Gelecekte, ulusal ve uluslararası sağlık otoritelerinin önerileri doğrultusunda, bu aşılarda daha geniş kitlelere ulaştırılması, enfeksiyon hastalıklarının kontrolünde kritik bir adım olacaktır.

#### **Etik Onay**

Derleme çalışması olduğundan etik kurul izni alınmamıştır.

#### **Çıkar Çatışması**

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### **Finansal Destek**

Beyan edilecek mali destek yoktur.

#### Kaynaklar

1. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Ulusal Aşı Takvimi. Sağlık Bakanlığı Yayınları. Erişim adresi: <https://asi.saglik.gov.tr/asi/> (Erişim zamanı: Temmuz 2024).
2. World Health Organization. International travel and health. WHO Press, 2022.
3. Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R. Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics, 2021.
4. Smith MJ, Marshall GS. Navigating parental vaccine hesitancy. *Pediatr Ann.* 2020;49(8). doi:10.3928/19382359-20200721-01.
5. Sağlık Bakanlığı Türkiye Ulusal Aşı Takvimi, Sağlık Bakanlığı Yayınları. Erişim adresi: <https://asi.saglik.gov.tr/asi/asi-takvimi2> (Erişim zamanı: Temmuz 2024).
6. Newcomer SR, Michels SY, Albers AN, et al. Vaccination Timeliness Among US Children Aged 0-19 Months, National Immunization Survey-Child 2011-2021. *JAMA Netw Open.* 2024;7(4):e246440. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.6440.
7. Australian Immunisation Handbook, Catch-up vaccination. Erişim adresi: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/catch-up-vaccination> (Erişim zamanı: Temmuz 2024).
8. Arsoy ES, Ciftci E, Hacimustafaoğlu M, et al. Clinical Practical Recommendations for Turkish National Vaccination Schedule for Previously Healthy Children (National Vaccination Schedule) and Vaccines not Included in the Schedule. *J Pediatr Inf* 2015; 9 (1): 1-11.
9. Zhang L, Li J, Li Z, et al. Adding new childhood vaccines to China's National Immunization Program: opportunities and challenges. *Lancet Public Health.* 2023;8(12). doi:10.1016/S2468-2667(23)00248-7.
10. The Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). Immunization and Vaccine Resources. Erişim adresi: <https://www.cms.gov/priorities/health-equity/minority-health/resource-center/immunization-vaccine-resources> (Erişim zamanı: Temmuz 2024).
11. UNICEF. Immunization. <https://data.unicef.org/topic/child-health/immunization/> (Erişim zamanı: Temmuz 2024).
12. Kapuria B, Hamadeh RS, Mazloum F, et al. Immunization as an entry point for primary health care and beyond healthcare interventions-process and insights from an integrated approach in Lebanon. *Front Health Serv.* 2023;3:1251775. doi:10.3389/frhs.2023.1251775.
13. Dalton M, Sanderson B, Robinson LJ, et al. Impact of COVID-19 on routine childhood immunisations in low- and middle-income countries: A scoping review. *PLOS Glob Public Health.* 2023;3(8):e0002268. doi:10.1371/journal.pgph.0002268.
14. Lv SR, Wang MK, Yu XL. Impact of COVID-19 pandemic on routine childhood vaccinations. *World J Virol.* 2024;13(2):90271. doi:10.5501/wjv.v13.i2.90271.
15. Rotavirus vaccines: WHO position paper - July 2021. *Weekly Epidemiological Record.* 2021;96(28):301-320.
16. van Dongen JAP, Rouers EDM, Schuurman R, et al. Rotavirus Vaccine Safety and Effectiveness in Infants With High-Risk Medical Conditions. *Pediatrics.* 2021;148(6):e2021051901. doi:10.1542/peds.2021-051901.
17. Bergman H, Henschke N, Hungerford D, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;11(11):CD008521. Published 2021 Nov 17. doi:10.1002/14651858.CD008521.pub6.
18. Sosyal Pediatri Derneği. Sağlıkli Çocuklarda Rutin Dışı Aşların Uygulanmasına İlişkin Önerileri (22.01.2024). Erişim adresi: <https://www.sosyalpediatri.org.tr/uploads/2024/sospedasi24.pdf> (Erişim zamanı: Temmuz 2024).
19. Basta NE, Mahmoud AA. Meningococcal vaccines: lessons learned from the use of polysaccharide and polysaccharide conjugate vaccines. *Vaccine.* 2021;39(29):3858-3866.
20. Presa J, Serra L, Weil-Olivier C, et al. Preventing invasive meningococcal disease in early infancy. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(5):1979846. doi:10.1080/21645515.2021.1979846.
21. Ladhani SN, Campbell H, Amin-Chowdhury Z. Timing of meningococcal vaccination with 4CMenB in children with invasive meningococcal group B (MenB) disease in England. *Vaccine.* 2022;40(10):1493-1498. doi:10.1016/j.vaccine.2021.12.010.
22. Rybak A, Ouldali N, Varon E, et al. Vaccine-preventable Pediatric Acute Bacterial Meningitis in France: A Time Series Analysis of a 19-Year Prospective National Surveillance Network. *Pediatr Infect Dis J.* 2024;43(1):74-83. doi:10.1097/INF.0000000000004134.
23. Brisson M, Kim JJ, Canfell K, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: A comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet.* 2020;395(10224):575-590.
24. Arbyn M, Xu L, Simoons C, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD009069. doi:10.1002/14651858.CD009069.pub3.
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HPV Vaccination: What Everyone Should Know. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/hpv/parents/vaccine.html>. (Erişim zamanı: Temmuz 2024).
26. Grohskopf LA, Alyanak E, Ferdinands JM, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020-21 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep.* 2020;69(8):1-24.
27. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Influenza Aşısı Uygulama Rehberi. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/influenza-asi-uygulama-rehberi>. (Erişim zamanı: Temmuz 2024).
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza Vaccination: A Summary for Clinicians. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vax-summary.htm>. (Erişim zamanı: Temmuz 2024).
29. Siddiqui FA, Padhani ZA, Salam RA, et al. Interventions to Improve Immunization Coverage Among Children and Adolescents: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2022;149(Suppl 5):e2021053852D. doi:10.1542/peds.2021-053852D.
30. Committee On Infectious Diseases. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2023-2024. *Pediatrics.* 2023;152(4):e2023063772. doi:10.1542/peds.2023-063772.
31. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Suçiçeği Aşısı. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/sucicegi-asi.html>. (Erişim zamanı: Temmuz 2024).
32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommended Child and Adolescent Immunization Schedule, United States. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html> (erişim tarihi: Temmuz 2024).
33. Marin M, Güris D, Chaves SS, et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2020;59(RR-5):1-25.
34. Lopez AS, Zhang J, Brown C, et al. Varicella outbreak surveillance in public schools in Houston, Texas, 2005-2010. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(2):135-139.
35. Aslan MT, Özer Aslan İ, Özdemir Ö. Could BCG Vaccination Indeed Have a Key Role for Reducing the Spread and Mortality of COVID-19 Worldwide? *Sakarya Med J* 2021;11(2):467-469.
36. Aslan MT, Özer Aslan İ, Özdemir Ö. Does Measles Vaccination Have Any Impact on Morbidity and Mortality of COVID-19? *J Biotechnol and Strategic Health Res.* 2020;4(3):338-340.
37. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Ulusal Aşı Takvimi. Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/asi-takvimi>. (Erişim zamanı: Temmuz 2024).
38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Immunization Schedules. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/> (Erişim zamanı: Temmuz 2024).



## Erişkin Bağışıklama

### Adult Immunizations

 Şükran Köse<sup>1</sup>,   Selda Aslan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> 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](mailto: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 önlenebilir 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 önlenebilir 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 aşılanarak pek çok yaşamın korunmasını sağlayabilir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından uygulanan Genişletilmiş Bağışıklama Programı önerileri doğrultusunda birçok aşı ile önlenebilir 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.<sup>1,2</sup> 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.<sup>3</sup> 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.<sup>4</sup>

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 immunitiyi 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 inaktif, 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.<sup>5,6</sup> 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.<sup>7</sup>

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.<sup>8</sup>

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

**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.<sup>10</sup> 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.<sup>11</sup> 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:** Pnömonokok 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.<sup>12,13</sup> 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.<sup>14</sup> Geliştirilmekte olan tüberküloz aşıları: Tüberkülozun 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.<sup>15</sup> 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.<sup>16</sup> 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.<sup>17-19</sup>

### **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.<sup>20</sup> 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 merkezleştirilmiştir. Tetanoz ve difteri aşı üretimi 1931 yılında başladı, 1968 yılında ise üçlü karma aşı olarak yapılmaktaydı.<sup>4</sup> Ülkemizde neonatal tetanoz eliminasyon programı 1994 yılında başlatılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü 2009 yılında ülkemizde elimine edildiği ilan etmiştir.<sup>21</sup>

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 karşılaştığında 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 Tdap 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.<sup>21,22</sup>

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

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 bileşenine 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.<sup>24</sup>Aşının 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.<sup>25</sup> 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.<sup>26</sup>

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.<sup>24</sup> Kabakulak aşısı oranları %84 ile %100 arasında değişmekteyken<sup>27</sup> 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.<sup>28</sup>

- 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/ $\mu$ L)
- Aktif graft-versus-host hastalığı olmayan, hematopoietik 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. İmmüsupresif 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/ $\mu$ 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.<sup>24</sup>

### 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.<sup>29</sup>

Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme

Merkezleri'nin Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP), 2022'de aşı tavsiyelerini güncelledi.<sup>30</sup> 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- $\alpha$  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 aşılar yapılabilir.

**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.<sup>31</sup> 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. Aşılar 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.<sup>32,33</sup>



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.<sup>34</sup>

- 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.<sup>35</sup>

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 aşılamanın sağlık kuruluşunda gözetim altında yapılması önerilir. Hafif derecede olan enfeksiyonlarda aşılama yapılabilir ama orta/ağır derecede enfeksiyon varlığında iyileşme sonrası aşı uygulanmalıdır.<sup>36</sup> 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.<sup>32</sup>

### 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.<sup>37</sup> 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.<sup>38</sup> 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.<sup>39</sup>

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/ $\mu$ 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.<sup>40</sup>

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.<sup>24</sup>

- 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/ $\mu$ 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.<sup>28</sup>

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.<sup>41</sup> Herpes zoster enfeksiyonunun önlenmesi için aşılar mevcuttur. Zoster aşılaması ile VZV'ye özgü T hücresi bağışıklığı artar, hastalığı önlemeye veya hafifletmeye katkıda bulunur.<sup>42</sup>

Bağışıklama, 50 yaş üzeri kişiler ile 19 yaş üzeri bağışıklık sistemi baskılayan hastalıkları ve endikasyonları olan kişilerde herpes zoster ve postherpetik nevralji geliştirme riskini azaltmak için endikedir.<sup>43</sup> 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.<sup>28</sup>

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.<sup>44</sup>

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.<sup>45</sup>

## 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,<sup>46</sup> virüsle karşılaşma yaşı daha çok adolesan ve genç erişkin döneme doğru kaymaktadır.<sup>47</sup> 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.<sup>48</sup> 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 atenüe hepatit A aşıları: ABD'de mevcut değildir ancak Çin, Hindistan, Guatemala, Filipinler, Bangladeş, Nepal, Özbekistan ve Şili dahil olmak üzere diğer ülkelerde mevcuttur.<sup>49</sup> 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.<sup>50</sup> 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.<sup>51</sup> 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.<sup>52</sup>

- 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.<sup>53</sup>

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.<sup>54</sup>

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.<sup>55</sup>

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.<sup>56</sup> Neisseria meningitidis, insan nazofarenksinde kolonize olarak invaziv hastalık yapmadan taşıyıcılığa yol açabilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, taşıyıcılık oranının %7.5 olarak bildirilmiştir.<sup>57</sup> 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.<sup>58</sup> 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.<sup>59</sup> 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.<sup>60,61</sup>

*Haemophilus influenzae*, aşısı konjuge aşıdır. Aşılama endikasyonu aşağıda belirtilmiştir.<sup>60</sup>

- 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’inde 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.<sup>62</sup> 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.<sup>63</sup> 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/anafilaksi 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.<sup>24</sup> 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.<sup>64</sup>
- 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. Gebelikte 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](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](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>



## Aşılarla Karşı Alerjik Reaksiyonlar: Tanı ve Yönetim

### Allergic Reactions to Vaccines: Diagnosis and Management

 Hayrunnisa Bekis Bozkurt<sup>1</sup>,   Öner Özdemir<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları BD, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları BD, Sakarya Sakarya, Türkiye

**ORCID ID:** Hayrunnisa Bekis Bozkurt: <https://orcid.org/0000-0001-8642-4872>, Öner Özdemir: <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

**\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Öner Özdemir, e-posta / e-mail: [ozdemir\\_oner@hotmail.com](mailto:ozdemir_oner@hotmail.com)

**Geliş Tarihi / Received :** 02-09-2024

**Kabul Tarihi / Accepted:** 12-09-2024

**Yayın Tarihi / Online Published:** 31-12-2024

Bozkurt H.B., Özdemir Ö. Aşılarla Karşı Alerjik Reaksiyonlar: Tanı ve Yönetim. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2024; 8(3):189-194

#### Öz

Çocukluk çağı aşıları, önlenebilir hastalıklarla mücadelede en uygun maliyetli yöntemdir. Aşılarla karşı alerjik reaksiyonlar genellikle nadirdir. Ancak tüm aşılar potansiyel olarak alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Bu alerjik reaksiyonlar aşının herhangi bir bileşenine (adjuvan, mikrobiyal ajan, stabilizatör, kalıntı antibiyotik, hücre kültürü, vb.) karşı gelişebilir. Aşılarla karşı alerjik reaksiyonların doğru teşhis edilmesi çok önemlidir çünkü aşılarla karşı şüpheli alerjik reaksiyonların sadece %15'i gerçek alerjik reaksiyonlardır ve bağışıklama prosedürlerinin devamı halk sağlığı için gereklidir. Aşılarla karşı alerjik reaksiyonlar bir alerjist-immünolog uzman tarafından değerlendirilmeli ve risk analizi yapılmalıdır. Bu çocukların güvenilir bir şekilde ve garantili bağışıklama prosedürü ile aşılanması hem çocukların hem de toplum sağlığının korunmasına da katkı sağlayacaktır. Bu derlemede aşılarla veya aşı bileşenlerine karşı gelişen ani ve gecikmiş reaksiyonların tanısı ve yönetimi güncel kılavuzlar eşliğinde derlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler** Alerjik reaksiyonlar, anafilaksi, aşılar, aşı alerjisi, aşı bileşenleri, aşırı duyarlılık reaksiyonları

#### Abstract

Childhood vaccinations are the most cost-effective method to combat preventable diseases. Allergic reactions to vaccines are generally rare. However, all vaccines can potentially cause allergic reactions. These allergic reactions can develop against any of the components of the vaccine (adjuvant, microbial agent, stabilizer, residue antibiotic, cell culture, etc.). It is very important to correctly diagnose allergic reactions to vaccines because only 15% of suspected allergic reactions to vaccines are real allergic reactions and the continuation of immunization procedures is essential for public health. Allergic reactions to vaccines should be evaluated by an allergist-immunologist expert and a risk analysis should be performed. Vaccination of these children in a reliable way and guaranteed immunization procedure will also contribute to the protection of both children and public health. This study compiles the diagnosis of immediate and delayed reactions to vaccines or vaccine components and their management with current guidelines.

**Keywords** Allergic reactions, anaphylaxis, vaccines, vaccine allergy, vaccine components, hypersensitivity reactions

## GİRİŞ

Aşılar genellikle güvenlidir ve birçok testten titizlikle geçmeleri nedeniyle aşırı duyarlılık reaksiyonları çok nadirdir.<sup>1</sup> Tıp Enstitüsü'ne göre, kızamık, kabakulak ve kızamıkçık (MMR), grip, meningokok, hepatit B, insan papilloma virüsü, suçiçeği ve kombine difteri, tetanoz, boğmaca aşısı dahil olmak üzere birçok aşı alerjik reaksiyonlara neden olabilir.<sup>2</sup> Şüphelenilen alerjilerin çoğu gerçek alerji değildir ve hastalar aynı formülasyonla aşılanmaya devam edebilir.<sup>3</sup> Tüm aşı bileşenleri potansiyel suçlu ajanlar olabilir, bu nedenle stabilizatörler, adjuvanlar, antimikrobiyal ajanlar ve hücre kültürü gibi aşı bileşenleri dikkate alınmalıdır.<sup>2,3</sup> Aşılar karşı alerjik reaksiyonlar iki ana kategoriye ayrılabilir: ani reaksiyonlar (İR'ler) ve gecikmiş reaksiyonlar (DR'ler).<sup>1-3</sup>

İR'ler tipik olarak aşılamadan sonra birkaç dakika ile 4 saat arasında ortaya çıkar ve İmmünglobulin E (IgE) aracılığı ile gerçekleşir. İR'ler için ürtiker, eritem, kaşıntı, anjiyoödem, rino-konjonktivit, dispne ve anafilaksiden bahsedilebilir.<sup>4,5</sup> Ürtiker daha sık görülebilirken, anafilaksi çok nadirdir. Vaccine Safety (aşı güvenliği veritabanı) Datalink'ten alınan sağlık verilerinin kullanıldığı 2016 tarihli bir çalışmada, anafilaksi oranı milyon aşı dozu başına 1.31'dir. Anafilaksi çok nadir görülen ancak hayatı tehdit eden ciddi bir reaksiyondur.<sup>6,7</sup>

DR'ler aşılamadan saatler veya günler sonra ortaya çıkar ve IgE'nin aracılık etmesi olası değildir. DR'ler genellikle kendi kendini sınırlar ve semptomlar arasında spesifik olmayan döküntüler, kontakt dermatit, kızarıklık, subkutan nodüller, ağrı veya şişlik yer alır. Gecikmiş ürtiker/anjiyoödem tüm DR'lerin yalnızca %10'unda gelişebilir.<sup>8,9</sup>

Bu çalışma, aşılar ve/veya aşı bileşenlerine karşı ani ve gecikmiş reaksiyonların yönetimini güncel kılavuzlarla derlemektedir.

### Aşılar Karşı Reaksiyonların Ayrıcı Tanısı

Öncelikle, tüm semptomlar gerçek bir neden için dikkat-

le değerlendirilmelidir. Şüphelenilen herhangi bir semptom olduğunda, hastalar bir alerjist-immünolog uzmana yönlendirilmelidir.<sup>4</sup> İR semptomları spesifik olmayabilir ve farklı tanılarla karışabilir. Vazovagal senkop, hipotoni, ağlama spazmları ve hipoglisemi ayırıcı tanılardan bazıdır.<sup>4,10</sup> Alerjik olmayan deri döküntüleri ürtiker ve/veya alerjik ekzantemden ayırt edilmelidir. Anafilaksi tanısı hayatı tehdit eden bir durum olduğu için çok önemlidir.<sup>11</sup> Güncel Dünya Alerji Örgütü (WAO) kriterlerine göre döküntü/cilt tutulumu olmasa bile (ki bu oranın yaklaşık %10-15 olduğu düşünülmektedir) şüpheli alerjen sonrası gelişen dispne ve/veya hipotoni ve/veya laringospazm (ses kısıklığı, öksürük) varlığı anafilaksi olarak kabul edilebilir ve derhal kas içine adrenalin uygulanmalıdır.<sup>12</sup> Aşılama öncesi ayrıntılı muayene ve aşılama sonrası yaşamsal bulguların yakından izlenmesi önemlidir. Anafilakside sıklıkla deri tutulumu görülür ve taşikardi beklenirken, vazovagal senkopta tam tersine soğuk terleme ve bradikardi daha fazla beklenir.<sup>11</sup> Ağlama spazmlarında genellikle ek semptomlar ve patolojik bulgular beklenmez.<sup>12</sup>

Alerjik olmayan deri döküntüleri ilaçtan bağımsız olarak gelişmiş olabilir ve DR döküntüleri ile karışabilir, öykü ayrıntılı alınmalıdır.<sup>9</sup> Sistemik viral enfeksiyonlar, kobalt, nikel gibi diğer kontakt dermatit nedenleri de göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>4,9</sup> Subkutan nodüller altta yatan romatolojik bir hastalığa işaret edebilir ve aşılama dönemine denk gelmiş olabilir.<sup>13,14</sup> Tüm bunların aşı ile ilişkisini ortaya koymadan önce ayırıcı tanılar akılda tutulmalı, muayene bulguları ve semptomlar kaydedilmelidir. Yine aşı bileşenlerinin de reaksiyondan sorumlu ajanlar olabileceği unutulmamalı ve aşı bileşenleri değerlendirilmelidir.

### Erken Aşı Reaksiyonların Teşhisi ve Yönetimi

Herhangi bir alerjik reaksiyon şüphesi geliştiğinde, öncelikle klinik olarak değerlendirilmeli ve aşılama ile reaksiyon arasındaki süreye göre IR tanısı düşünülebilir. Ayırıcı tanıdan sonra hala alerjik reaksiyon şüphesi varsa "Ek doz gerekli mi?" sorusu sorulmalıdır. Eğer evet ise hasta bir alerjist-immünologa yönlendirilmelidir. Gerçek alerjik

reaksiyonun doğrulanması için bir alerji çalışması önerilir.<sup>15,16</sup> Gıda alerjisi, astım, mastositoz ve ilaç alerjisi öyküsü gibi risk faktörleri değerlendirilmelidir. Hastada herhangi bir risk faktörü varsa ve IRs + ek doz aşığı ihtiyaç duyuyorsa, alerji testlerinin yapılabileceği 3. basamak merkeze yönlendirilmelidir.<sup>16</sup> Alerji testleri IRs'den en erken 4-6 hafta sonra yapılabilir, bu nedenle bu dönemde hasta aşından, aşı bileşenlerinden ve çapraz reaktivite yaratabilecek durumlardan kaçınılmalıdır.<sup>17</sup> Aşı deri testleri ve/veya spesifik IgE yapılabilir ve deri prick testi için 1/10 ve 1/1 dilüsyon, intradermal testler için 1/100 ve 1/10 dilüsyon deneyimli üst düzey merkezlerde ve güvenli ortam sağlanmalıdır.<sup>8,18</sup>

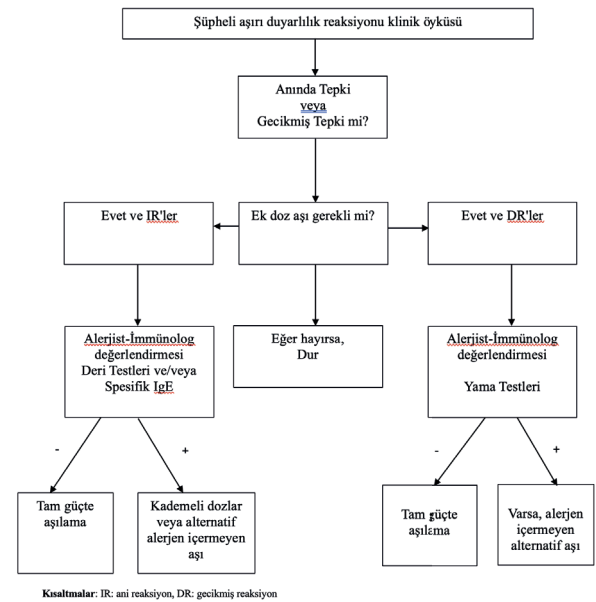
Ürtiker ve/veya anjiyoödem varsa, hekimler anafilaksiyi dışlamalı ve antihistaminikler verebilir. Anafilaksi kriterleri karşılanıyorsa, acil epinefrin intramüsküler uygulanmalıdır ve yönetim diğer klinik ortamlardaki anafilaksi ile aynı endikasyondadır ve anafilaksi kılavuzlarında ayrıntılı olarak gözden geçirilmiştir.<sup>11,12,19</sup>

Aşı sonrası anafilaksi nadir görülmekle birlikte, tekrarlanan dozlarda reaksiyonun ciddiyet riskinin artması nedeniyle şüpheli anafilaksinin teşhisi ve yönetimi çok önemlidir. Ayrıca aşı yaptırmayı bırakan çocuk sayısında artışa yol açabilir ve halk sağlığını tehlikeye atma riski oluşturabilir.<sup>16,20</sup>

### Gecikmiş Reaksiyonların Teşhisi ve Yönetimi

DR'ler genellikle kendi kendini sınırlar ve çoğunda hafif-orta şiddette reaksiyonlar görülür ve genellikle alerji araştırması gerekmez.<sup>21,22</sup> Sıklıkla gecikmiş lokal reaksiyonlar ve şişlik, kızarıklık ve ağrı gibi büyük lokal reaksiyonlar (>10 cm) gelişebilir.<sup>22</sup> Nadiren kontakt dermatit, subkutan nodüller ve makülopapüler eritem yani tip IV reaksiyonlar gelişebilir. Tip IV aşığı duyarlılık genellikle aşılamadan haftalar sonra gelişir.<sup>14</sup> Subkutan nodüller için bu süre 6 aya kadar uzayabilir. Literatürde alüminyum, stabilizatör, koruyucular, polimiksin, jelatin, maya, ovalbumin, polietilen glikol ve polisorbata 80 DR'lerde suşlu bileşenler

olarak tanımlanmaktadır.<sup>23,24</sup> Standart aşılama programının kesintiye uğramasını önlemek için şiddetli DR'lerin yönetilmesi önemlidir. Yine benzer şekilde, ayırıcı tanıdan sonra, herhangi bir alerjik reaksiyondan hala şüpheleniliyorsa, "Ek doz gerekli mi?" sorusu sorulmalıdır. Evet ise, hasta risk faktörlerini değerlendirmek üzere bir alerjist-immünologa yönlendirilmelidir. Yama testleri kesin tanı koymada her zaman faydalı değildir.<sup>23,25</sup> Bununla birlikte, suşlu aşı bileşenlerine karşı tip IV reaksiyonları ayırt etmek ve alternatif aşıların içeriğini değerlendirmek için de kullanılabilirler. Yama testi için piyasada alüminyum, polimiksin, polisorbata 80 ve neomisin gibi aşı haptenleri mevcuttur.<sup>25,26</sup> Reaksiyonun üzerinden en az 6 ay geçmiş olması tavsiye edilir. Yama testleri deneyimli merkezlerde yapılmalı ve ölçümler 48, 72 ve 96. saatlerde alınmalıdır.<sup>27</sup> Lokal reaksiyon gelişirken buz kompresi ve antihistaminikler uygulanabilir. Şiddetli reaksiyonlarda, tedavi için multidisipliner bir yaklaşım kullanılmalı ve aşı ve/veya bileşenlerinden kesinlikle kaçınılmalıdır.<sup>9</sup> IR ve DR'lerin yönetimi Şekil 1'de gösterilmiştir.



Kısaltmalar: IR: ani reaksiyon, DR: gecikmiş reaksiyon

Şekil 1. Ani ve gecikmiş aşığı reaksiyonlarına yaklaşım

### Aşı bileşenlerinin Değerlendirilmesi

Aşılar nadiren aşığı duyarlılık reaksiyonlarına neden olur,

ancak aşılama sonrası aşırı duyarlılık reaksiyonları genellikle yumurta proteini, jelatin ve potansiyel olarak diğer katkı maddeleri gibi bireysel aşı bileşenlerine bağlıdır. Literatürde özellikle aşı koruyucusu alüminyuma, anti-biyotik ajanlara karşı DR'ler ve jelatin, maya, ovalbumin, polietilen glikol, polisorbat 80 ve diğer katkı maddelerine karşı IR'ler bildirilmiştir.<sup>23,25-27</sup>

Şu anda mevcut olan ABD aşılarının her biri için üretici prospektüsü ABD Gıda ve İlaç İdaresi'nin (FDA) <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm093833.htm> adresindeki web sitesinde bulunabilir.<sup>3,4</sup>

Aşılarda bu bileşenler çok az miktarlarda bulunmaktadır.<sup>28</sup> Bu miktarların genellikle alerjik reaksiyonlara neden olmak için yetersiz dozlar olduğu düşünülmektedir. Ancak, özellikle hassas bireylerde anafilaksi riskinin her zaman mevcut olduğu unutulmamalıdır.<sup>29,30</sup> Tablo 1'de başlıca aşı bileşenleri ve ilgili aşılar ile aşılama önerileri verilmiştir.<sup>4</sup>

**Tablo 1. Alerjik Reaksiyona Yol Açabilen Aşı Bileşenleri (Referans no 5'ten uyarlanmıştır)**

Aşı İçeriği	Aşı	Tavsiye
Yumurta (ovalbumin ve yumurta beyaz)	Sarı humma Grip MMR	Deri testleri ve sIgE ile alerji değerlendirilmesi. Pozitif sonuç durumunda, donanımlı ortamda kademeli dozlarda uygulayın.  Alerji değerlendirilmesi önerilmez. Düşük albümin içeriği ile aşılayın.  Alerji değerlendirilmesi önerilmez. Standart koşullar altında aşılayın.

Jelatin ( $\alpha$ -Gal)	MMR, MMRV MVaricella	Deri testleri ve sIgE ile alerji değerlendirilmesi. Pozitif sonuç durumunda ilk seçenek olarak jelatinsiz bir aşı tercih edin, aksi takdirde donanımlı ortamlarda fraksiyone dozlarda uygulayın.
Maya	Hepatit B Human papilloma virus	Deri testleri ve sIgE ile alerji değerlendirilmesi. Pozitif sonuç durumunda ilk seçenek olarak mayasız bir aşı tercih edin, aksi takdirde donanımlı ortamlarda fraksiyone dozlarda uygulayın.
Antibiyotikler (neomisin, gentamisin, streptomisin ve polimiksin B)	MMR Suçiçeği İnaktive çocuk felci	Standart koşullar altında aşılayın. Yama testleri yapılabilir, pozitif sonuç durumunda anafilaksi öyküsü bildiren hastalar dışında aşılama kontrendike değildir

Kısaltmalar: MMR, measles, mumps, and rubella; sIgE, Spesifik IgE.

## SONUÇ

Birey ve toplum sağlığı için hayati önem taşıyan bağışıklama programlarının devamı için aşılara karşı alerjik reaksiyonların teşhis edilmesi ve yönetilmesi çok önemlidir. Alerjisi olduğu bilinen hastaların yeniden aşılanmasına ilişkin kararlar, önceki reaksiyonun ciddiyeti ve halk sağlığının önemi göz önünde bulundurularak hastanın durumuna göre bireyselleştirilmelidir. Özellikle şüpheli IR vakalarında bir alerji uzmanına sevk edilmesi önerilir. Aşı bileşenlerine karşı aşırı duyarlılığı olduğu belgelenen çocuklarda, her aşılamanın riskleri ve faydaları vaka bazında değerlendirilmeli ve alerjen içermeyen aşılar uygulanmalıdır.

## Etik Onay

Derleme çalışması olduğundan etik kurul izni alınmamış-

tır.

#### **Yazarlık Katkıları**

Konsept: H.B.B., Ö.Ö., Dizayn: H.B.B., Ö.Ö., Veri Toplama ve İşleme: H.B.B., Ö.Ö., Analiz ve Yorumlama: H.B.B., Ö.Ö., Literatür Taraması: H.B.B., Ö.Ö., Makale Yazımı: H.B.B., Ö.Ö.

#### **Çıkar Çatışması**

Yazar bu derleme ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### **Finansal Destek**

Bu çalışmada herhangi bir finansal destek alınmamıştır.



#### Kaynaklar

1. Chung EH. Vaccine allergies. *Clin Exp Vaccine Res.* 2014;3(1). doi:10.7774/cevr.2014.3.1.50
2. Stratton K, Ford A, Rusch E, Clayton EW. The National Academies Press Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality. Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality. Published online 2012.
3. Nilsson L, Brockow K, Alm J, et al. Vaccination and allergy: EAACI position paper, practical aspects. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2017;28(7). doi:10.1111/pai.12762
4. Arcolaci A, Scarmozzino R, Zanoni G. A practical guide to address reactions to vaccines in children. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2023;34(6). doi:10.1111/pai.13967
5. Halsey NA, Griffioen M, Dreskin SC, et al. Immediate hypersensitivity reactions following monovalent 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccines: Reports to VAERS. *Vaccine.* 2013;31(51). doi:10.1016/j.vaccine.2013.09.066
6. McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2016;137(3). doi:10.1016/j.jaci.2015.07.048
7. Chiang V, Mok SWS, Chan JKC, et al. Experience of the first 1127 COVID-19 Vaccine Allergy Safety patients in Hong Kong – Clinical outcomes, barriers to vaccination, and urgency for reform. *World Allergy Organization Journal.* 2022;15(1). doi:10.1016/j.waojou.2021.100622
8. Echeverria-Zudaire LA, Ortigosa-del Castillo L, Alonso-Lebrero E, et al. Consensus document on the approach to children with allergic reactions after vaccination or allergy to vaccine components. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(3). doi:10.1016/j.aller.2015.01.004
9. Aquino MR, Bingemann TA, Nanda A, et al. Delayed allergic skin reactions to vaccines. *Allergy Asthma Proc.* 2022;43(1). doi:10.2500/aap.2022.43.210105
10. Burks WA, Holgate ST, Bacharier LB, et al. Middleton's Allergy 2-Volume Set\_ Principles and Practice-. Elsevier. 2020;2(9).
11. Golden DBK, Golden DBK, Golden DBK, et al. Anaphylaxis: A 2023 practice parameter update. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* 2024;132(2). doi:10.1016/j.anai.2023.09.015
12. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organization Journal.* 2020;13(10). doi:10.1016/j.waojou.2020.100472
13. Sun J, Fu LB, Xu JS, et al. Confused subcutaneous nodules in children: Differential diagnosis of pilomatricoma in children. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(12). doi:10.1111/jocd.15868
14. Collinson AC, Moore L, Cheung A, et al. Subcutaneous nodules following vaccination. *J Paediatr Child Health.* 2022;58(3). doi:10.1111/jpc.15900
15. Kelso JM. Drug and Vaccine Allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(1). doi:10.1016/j.iac.2014.09.013
16. Wood RA, Berger M, Dreskin SC, et al. An algorithm for treatment of patients with hypersensitivity reactions after vaccines. *Pediatrics.* 2008;122(3). doi:10.1542/peds.2008-1002
17. Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012;130(1). doi:10.1016/j.jaci.2012.04.003
18. Wood RA, Setse R, Halsey N. Irritant skin test reactions to common vaccines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2007;120(2). doi:10.1016/j.jaci.2007.04.035
19. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2022;77(2). doi:10.1111/all.15032
20. Lagos M, Carolina Díaz C, Hernández P. Immune response and allergies to vaccines. *Revista Medica Clinica Las Condes.* 2020;31(3). doi:10.1016/j.rmcl.2020.04.003
21. Aytekin ES, Şekerel BE, Şahiner ÜM. Allergic reactions during childhood vaccination and management. *Turkish Journal of Pediatrics.* 2021;63(6). doi:10.24953/turkjped.2021.06.001
22. Sarti L, Lezmi G, Mori F, et al. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to vaccines. *Expert Rev Clin Immunol.* 2020;16(9). doi:10.1080/1744666X.2020.1814745
23. Leventhal JS, Berger EM, Brauer JA, et al. Hypersensitivity reactions to vaccine constituents: A case series and review of the literature. *Dermatitis.* 2012;23(3). doi:10.1097/DER.0b013e31825228cf
24. Zanoni G, Migliorini M, Gallo T, et al. Recurrent injection site reactions to vaccines: Two clinical patterns of presentation. *Vaccine.* 2020;38(45). doi:10.1016/j.vaccine.2020.08.073
25. Bergfors E, Inerot A, Falk L, et al. Patch testing children with aluminium chloride hexahydrate in petrolatum: A review and a recommendation. *Contact Dermatitis.* 2019;81(2). doi:10.1111/cod.13303
26. Bergfors E, Trollfors B. Sixty-four children with persistent itching nodules and contact allergy to aluminium after vaccination with aluminium-adsorbed vaccines - Prognosis and outcome after booster vaccination. *Eur J Pediatr.* 2013;172(2). doi:10.1007/s00431-012-1841-2
27. Bindslev-Jensen U, Mortz CG, Andersen KE, et al. Patients with positive patch test to formaldehyde can be safely vaccinated with formaldehyde-containing vaccines. *Contact Dermatitis.* 2023;89(2). doi:10.1111/cod.14350
28. Dreskin SC, Halsey NA, Kelso JM, et al. International Consensus (ICON): Allergic reactions to vaccines. *World Allergy Organization Journal.* 2016;9(1). doi:10.1186/s40413-016-0120-5
29. Echeverria Zudaire L, Ortigosa Del Castillo L, Alonso Lebrero E, et al. Consensus position document on the child with an allergic reaction after vaccination or an allergy to vaccine components. *An Pediatr (Engl Ed).* 2015;83(1). doi:10.1016/j.anpedi.2014.11.002
30. McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2018;141(2). doi:10.1016/j.jaci.2017.12.971



## Birinci Basamakta Aşı Tereddüdü; Nedenleri, Sonuçları ve Öneriler

### Vaccine Hesitation in Primary Care; Causes, Consequences and Recommendations

  Erhan Şimşek

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: Erhan Şimşek: <https://orcid.org/0000-0002-0473-7910>

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Erhan Şimşek, e-posta / e-mail: [erhansimsek@aybu.edu.tr](mailto:erhansimsek@aybu.edu.tr)

Geliş Tarihi / Received : 15-08-2024

Kabul Tarihi / Accepted: 19-08-2024

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2024

Şimşek E. Birinci Basamakta Aşı Tereddüdü; Nedenleri, Sonuçları ve Öneriler. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2024; 8(3):195-205

#### Öz

Aşı tereddüdü, bireylerin aşıları almayı ertelemeleri veya reddetmeleri olarak tanımlanır ve sağlık sistemleri için önemli bir sorun teşkil eder. Aşı tereddüdünün nedenleri arasında bilgi eksikliği, sağlık profesyonellerine güven eksikliği, yanlış bilgi ve komplo teorileri, kişisel inançlar ve kültürel faktörler yer alır. Ayrıca, sosyal medya ve yanlış bilgilendirme de tereddüdü artıran önemli etkenler arasında sayılmaktadır. Aşı tereddüdü toplum sağlığını tehdit etmektedir. Aşılama oranlarının düşük olması, toplumda hastalıkların yeniden ortaya çıkmasına ve salgınlara yol açmakta ve bu durum hem bireylerin hem de toplumun sağlığını riske atmaktadır. Aşı tereddüdünün üstesinden gelmek için sağlık profesyonellerinin eğitimi, toplumsal farkındalık artırma kampanyaları, güvenilir bilgi kaynaklarının sağlanması ve bireysel endişelere yönelik empatili yaklaşım gibi stratejiler uygulanabilir. Ayrıca, aşı konusunda doğru ve bilimsel bilgilerin geniş kitlelere ulaştırılması önemlidir. Bu öneriler, aşı tereddüdünü azaltarak halk sağlığını korumaya yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler Aile hekimliği, aşı karışıklığı, aşı reddi, aşı tereddüdü, birinci basamak

#### Abstract

Vaccine hesitancy, defined as individuals delaying or refusing vaccination, is a significant problem for health systems. Reasons for vaccine hesitancy include lack of information, lack of trust in health professionals, misinformation and conspiracy theories, personal beliefs and cultural factors. In addition, social media and misinformation are important factors in increasing hesitancy. Vaccine hesitancy is a threat to public health. Low vaccination rates lead to the re-emergence of diseases and epidemics in the community, putting the health of individuals and society at risk. Strategies such as education of health professionals, public awareness campaigns, provision of reliable sources of information and empathy with individual concerns can be used to overcome vaccine hesitancy. It is also important to disseminate accurate and scientific information about vaccination to the general public. These recommendations can help protect public health by reducing vaccine hesitancy.

Keywords Family medicine, anti-vaccine, vaccine rejection, vaccine hesitation, primary care

## GİRİŞ

Sağlığın korunarak devamlılığının sağlanması için kullanılan en etkili yöntemlerden biri aşılamadır. Aşılar, dünya genelinde yaygın görülen ve önemli sorun teşkil eden aşıyla önlenebilir hastalıkların önlenmesinde kritik rol oynar. Bulaşıcı hastalıkların engellenmesine dönük geliştirilen koruma yöntemlerinden biri olan aşılar, son yüzyılda halk sağlığı açısından en önemli uygulamalardan biri olarak kabul edilmiştir.<sup>1</sup> Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2017 tarihli raporuna göre, dünya genelinde hala yaklaşık 1,5 milyon insan, aşıyla önlenebilir hastalıklardan dolayı yaşamını yitirmektedir.<sup>2</sup> Maliyet-etkinlik analizlerine göre aşılar, sağlık hizmetleri arasında en düşük maliyete sahip olanlardan biridir. Aşılama sayesinde her yıl dünya genelinde yaklaşık 750.000 sakatlık ve 3 milyon ölüm engellenmektedir. Yine de, aşılar yeterince yaygın olarak kullanılmamaktadır ve aşı ile önlenebilir hastalıklar hala önemli bir tehdit oluşturmaktadır.<sup>1</sup> Gelişmekte olan ülkelerde bulaşıcı hastalıklar genellikle önemli ölüm nedenleri arasında sayılmaktadır. Ancak, 2019'un sonlarından itibaren dünya genelini etkisi altına alıp milyonlarca ölüme sebebiyet veren COVID-19 pandemisi, bulaşıcı hastalıkların hem mevcut durumda hem de gelecekte gelişmiş ülkelerde ciddi bir sorun olmayı sürdüreceğini ortaya koymuştur.<sup>3</sup>

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), etkili aşılama programları sayesinde Türkiye'nin 2002 yılında polioidan, 2009 yılında neonatal ve maternal tetanozdan arındırıldığını açıklamıştır.<sup>4</sup> Türkiye'de 2007'den önce zorunlu aşı uygulamaları mevcut olmasına rağmen, aşılama oranının %75 civarında kaldığı belirtilmiştir.<sup>5</sup> Bu durumun nedenleri arasında sağlık hizmetlerine erişimdeki zorluklar, coğrafi konum ve iklim koşullarının olumsuz etkileri, dosyalama ve arşivleme süreçlerindeki eksiklikler, ve mevzuat ile hukuki düzenlemelerdeki yetersizlikler yer almaktadır.<sup>4</sup> Sonraki yıllarda aşılama oranlarında olumlu bir gelişme yaşanmıştır. 2016 itibarıyla Türkiye'de genel bağışıklama oranının yaklaşık %95 olduğu rapor edilmiştir.<sup>6</sup> Türkiye'de aşılama oranlarının yükselmesinde aile hekimliği uygulamasının uygulanmaya başlanması ve yaygınlaştırılması gibi dev-

let politikaları önemli bir rol oynamıştır. Ancak, dünya genelinde ve Türkiye'de aşılama oranları artmış olmasına rağmen, özellikle son 8 yılda, 2000'li yılların başlarından itibaren aşı karşıtlığı ve aşıyla ilgili kaygılarda belirgin bir artış yaşanmıştır. Bu soruna çözüm bulmak amacıyla uluslararası kuruluşlar ve ülkeler türlü çalışmalar yürütmüştür. 2012 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), aşı reddini incelemek üzere "Aşı Tereddütleri Çalışma Grubu" (Vaccine Hesitancy Working Group) adlı bir ekip oluşturmuştur.<sup>7</sup> Bu ekibin incelemeleri sonrasında, DSÖ ve UNICEF tarafından hazırlanan bir raporda aşı tereddüdü ve aşı reddi arasındaki fark ortaya konmuştur. Aşı tereddüdü, belirli bir aşıya yönelik olarak yaşanan gecikmeler ya da aşıya erişilmesine rağmen aşı yapılmaması durumunu ifade eder. Aşı reddi ise, tüm aşıları kesin bir şekilde reddetme kararlılığını belirtir. Son yıllarda gerek dünya genelinde gerekse Türkiye'de aşı tereddüdü ve aşı reddinde hızlı bir artış gözlemlenmektedir. Türkiye'de 2011 yılında 183 olan aşı reddi vakalarının, 2017 yılında 23.600'e ulaştığı ortaya konmuştur.<sup>8</sup>

Bağışıklama, aile hekimliği ve birinci basamak sağlık hizmetleri için kritik bir öneme sahiptir. Birinci basamakta, topluma en yakın sağlık hizmeti sunulurken, aile hekimleri bağışıklama programlarının uygulanmasında ve takibinde merkezi bir rol oynar. Aile hekimliği disiplini, hastayla yapılan görüşme süreci açısından kendine özgü bir yaklaşıma sahiptir. Bu süreç, etkin bir iletişim aracılığıyla hasta ve doktor arasında zamanla güçlenen bir bağ kurar. Aile hekimliği, hastalarla kurduğu sürekli ve güvene dayalı ilişki sayesinde, aşıların düzenli ve etkin bir şekilde yapılmasını sağlar, aynı zamanda aşıyla ilgili bilgilendirme ve destek sunarak toplumda bağışıklık düzeyinin yükseltilmesine katkıda bulunur.<sup>9,10</sup> Hem çocuk hem de yetişkin aşılama hedeflerine ulaşabilmek amacıyla, hekimler başta olmak üzere sağlık çalışanlarının aşı karşıtı görüşlerin giderek yaygınlaştığını bilmesi ve bu durumu anlaması gerekmektedir. Ayrıca, bireylerin kafalarındaki sorulara net, doğru ve etkili yanıtlar verebilmeleri önemlidir. Bu yaklaşım, aşılama sürecini destekleyerek toplumsal bağışıklığı

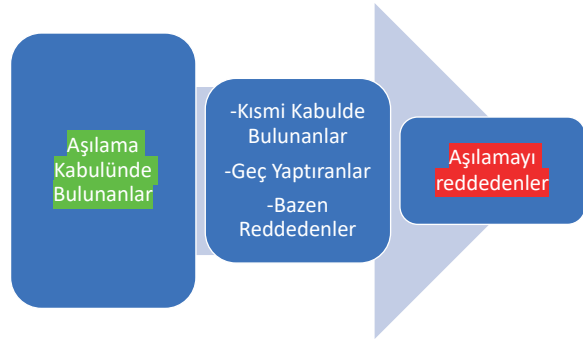
artırmaya yardımcı olacaktır.

Bu derleme, birinci basamak sağlık hizmetlerinde aşı tereddüdünün nedenlerini, sonuçlarını ve bu sorunun üstesinden gelmek için uygulanabilir önerileri inceleyerek, toplum sağlığını korumaya yönelik stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunmayı amaçlamaktadır.

### Aşı Karşıtlığı-Aşı Tereddüdü Tanımı ve Kapsamı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), aşı tereddüdünü, bir bireyin veya topluluğun aşılardan güvenliği, etkinliği veya gerekliliği konusundaki endişeleri nedeniyle aşı yaptırmayı erteleme veya reddetmesi olarak tanımlar. Aşı tereddüdü, aşı hizmetleri mevcut olmasına rağmen, aşılardan kabul edilmesi veya reddedilmesi konusunda yaşanan gecikmeler ifade eder. Bu durum, zamana, mekâna ve aşı türlerine bağlı olarak karmaşık ve bağlamsal olarak değişkenlik gösterebilir. Ancak, aşı tereddüdü, aşı hakkında yeterli bilgiye sahip olmayan, aşıya erişim sıkıntısı çeken veya aşı kliniklerine ulaşmada zorluk yaşayan kişileri kapsamaz.<sup>11</sup> Aşı reddi ise bireylerin tüm aşılardan reddetmesi ve aşılardan hiçbirini yaptırmama davranışı sergilemesidir.<sup>4</sup>

Aşı tereddüdü, aşılardan tamamen kabulü ile tamamen reddi arasında bir spektrumda yer alır. Bu spektrum, aşılardan bazılarını kabul edip bazılarını reddetme, aşı yaptırmayı geciktirme ya da belirli koşullar altında aşı olmayı tercih etme gibi farklı derecelerde ifade edilebilir. DSÖ'ye göre, aşı tereddüdü süreci, aşılardan tamamen kabulü ile tamamen reddi arasında bir spektrumda değerlendirilir. Bu spektrumda, aşılardan kısmen kabulü, geciktirilmesi veya kısmen reddedilmesi gibi durumlar yer alır ve bu değerlendirme Şekil 1'de gösterilmiştir.<sup>11</sup>



Şekil 1. Aşı tereddüdü süreci<sup>11</sup>

Aşı tereddüdü, küresel sağlık için ciddi bir tehdit olarak kabul edilmektedir, çünkü aşılardan geniş çapta kabul edilmemesi, toplum bağışıklığının zayıflamasına ve aşı ile önlenebilir hastalıkların yeniden ortaya çıkmasına yol açabilir. DSÖ, bu durumu yönetmek ve aşı tereddüdü ile mücadele etmek için çeşitli stratejiler geliştirmektedir. Bu kapsamda 2012 yılında, aşı tereddütlerini araştırmak amacıyla "Aşı Tereddütleri Çalışma Grubu" (Vaccine Hesitancy Working Group) adlı bir ekip kurulmuştur.<sup>11,12</sup>

Bir toplumda aşılamada oranlarının hedeflenen seviyelerin altında olması, aşı karşıtlığının varlığına işaret edebilir. Ancak, bu durumun yanı sıra, sunulan hizmetlerin yetersizliği, sağlık sistemindeki çeşitli sorunlar veya kişilerin aşıyı reddetme şanslarının bulunmaması gibi faktörler de dikkate alınmalıdır. Bu tür koşullar mevcutsa, düşük aşılamada oranlarının başlıca nedeni olarak aşı karşıtlığı kabul edilmemelidir.<sup>4</sup>

Aşı tereddüdü'nün nedenlerini anlamak için, DSÖ Aşı İletişim Çalışma Grubu tarafından 2011 yılında önerilen "3 Cs" adlı bir model kullanılmıştır. Bu model, aşı tereddüdü'nü etkileyen üç temel faktörü kapsamaktadır:

**1. Memnuniyet (Complacency):** Bu kavram, aşılarla önlenebilir hastalıkların sıklığındaki azalmanın bireylerin bu hastalıklara karşı koruma ihtiyacını düşürmesine işaret eder. Yani, hastalıkların nadir hale gelmesi, insanların aşıya olan ihtiyacını azalmış olarak algılamalarına yol açabilir.

**2. Kolaylık (Convenience):** Kolaylık, aşıların erişilebilirliği ve mevcut olma durumunu ifade eder. Bu, aşıların ne kadar yaygın olduğu, aşılama süreçlerinin ne kadar kolay gerçekleştirildiği ve insanların aşıya ne kadar rahat ulaşabildiği gibi faktörleri içerir. Eğer aşılar zor erişilen yerlerde yapılırsa veya uygulama süreci karmaşıkta, bu durum aşı tereddüdünü artırabilir.

**3. Güven (Confidence):** Aşının içeriğine, öneren sağlık kuruluşlarına ve aşıyı uygulayan sağlık sistemine duyulan güveni ifade eder. Eğer insanlar aşının içeriğinden veya uygulayıcıların profesyonelliğinden şüphe duyarsa, aşıya karşı bir tereddüt geliştirebilirler.

Bu kavramlardan herhangi birinde yaşanan değişiklik, bireylerin kendilerine veya çocuklarına aşı yaptıma kararlarını doğrudan etkileyebilir. Örneğin, eğer bir birey aşının güvenilirliğinden endişe ederse, aşı yaptıma kararını erteleyebilir veya tamamen reddedebilir. Benzer şekilde, aşıların erişilebilirliği azaldığında veya uygulama süreci karmaşıklaştığında, bu durum aşı tereddüdünü artırabilir ve aşılama oranlarını olumsuz etkileyebilir.<sup>13</sup>

### Türkiye’de Aşı Karşıtlığının Hukuki Durumu

Anayasa Mahkemesi, 5395 sayılı Çocuk Koruma Kanunu kapsamındaki zorunlu aşı uygulamasının, 11.11.2015 tarihli ve bireysel başvuru numarası 2013/1789 sayılı karar ile Anayasa’nın 17. Maddesi’nde güvence altına alınan “Maddi ve manevi varlığın korunması ve geliştirilmesi hakkı”nı ihlal ettiğine hükmetmiştir. Bu karar, 24.12.2015 tarihinde Resmî Gazete’de yayımlanmıştır.<sup>14</sup> Anayasa Mahkemesi’nin zorunlu aşı uygulamasını Anayasa’nın 17. Maddesi kapsamında bir hakkı ihlal olarak değerlendirmesi sonrası, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Aşı ile Önlenebilir Hastalıklar Daire Başkanlığı, 21001706 sayılı 19.01.2016 tarihli bir düzenleme yayınlamıştır. Bu düzenleme ile, aşılamanın reddedilmesi durumunda Aile ve Sosyal Politikalar İl Müdürlüğü’ne iletilmesi gerekliliği kaldırılmıştır. Bunun yerine, aşı yapılmasına izin verilmediğini belirten bir formun doldurulması yeterli sayılmıştır. Bu

form, Aile Hekimliği Uygulaması Performans Değerlendirmesi İtiraz Nedenleri ve Sunulması Gereken Evraklar kapsamında bulunur.<sup>15,16</sup>

### Aşı Karşıtlığının Nedenleri

Dünya genelinde, mevcut aşıların yanı sıra bağışıklama programları ve özel aşıların kabul edilmesi konusunda tereddütler veya reddetme durumlarının yaşandığı rapor edilmiştir.<sup>17</sup> Dünya Sağlık Örgütü tarafından aşılama karşıtlığındaki engeller üç başlık altında toplanmış olup Tablo 1’de verilmiştir.<sup>18</sup>

<b>BAĞLAMSAL ETKİLER</b> (Sosyo-kültürel, tarihsel, çevresel sağlık sistemi/kurumsal, ekonomik veya politik faktörlerin etkileri)	<ul style="list-style-type: none"><li>• İletişim-medya ortamı</li><li>• Bağışıklama programları, etkili liderler, aşılama kampanyaları veya bu amaçla yapılan lobiler</li><li>• Tarihsel etkiler</li><li>• Kültür, din, cinsiyet ve sosyo-ekonomik durum</li><li>• Siyasi durum ve politikalar</li><li>• Coğrafi faktörler</li><li>• İlaç endüstrisinin toplumdaki algısı</li></ul>
<b>BİREY VE GRUP ETKİLERİ</b> (Sosyal çevre ve kişisel algıdan kaynaklanan etkiler)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kişisel, aile ve/veya toplum üyelerinin aşı ile ilgili tecrübesi (Ağrı dahil)</li><li>• Sağlık ve korunma ile ilgili tutumlar, inançlar,</li><li>• Farkındalık / bilgi</li><li>• Sağlık sistemi ve sunucularına güven ve kişisel tecrübe.</li><li>• Risk / fayda (sezgi, algı)</li><li>• Sosyal norm olarak bağışıklama ile ilgili fikirler (gerekli/ gerekli değil)</li></ul>
<b>AŞI VE AŞILAMAYA ÖZGÜ SORUNLAR</b> (Bağışıklama ve doğrudan aşı ile ilgili olanlar)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Risk ve fayda dengesi (bilimsel ve epidemiyolojik kanıtlar)</li><li>• Yeni bir aşı, formülasyon veya mevcut bir aşıya yeni bir tavsienin uygulanması</li><li>• Bağışıklama programının dizaynı (örneğin, rutin program veya toplu aşı kampanyası)</li><li>• Aşı ve/veya aşılama teçhizatının güvenilirliği ve tedarigi</li><li>• Aşılama programları</li><li>• Maliyetler</li><li>• Sağlık profesyonellerinin tavsiyelerinin, bilgi düzeylerinin ve tutumlarının gücü</li></ul>

Aşılar hakkında hatalı veya eksik bilgiler, aşı içeriğiyle ilgili endişeler, toplumda dolaşan yanlış inanışlar, olası yan etkiler, geçmişteki büyük salgınların unutulması, aşı üreticilerine ve sağlık sistemine duyulan güvensizlik ve dini inançlar, aşı tereddüdünün başlıca nedenlerindedir.<sup>19</sup>

Ebeveynlerin aşılamaı reddetmesi, çocuklarda aşı ile önenebilir hastalıkların ve sakatlıkların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Çeşitli araştırmalar, ebeveynlerin çocuklarına aşı yaptırmayı öteleme, reddetme veya aşı hakkında tereddüt etme nedenlerini incelemiştir. Bu nedenler, ebeveynler arasında farklılık gösterebilir ve dini inançlar, kişisel veya felsefi görüşler, güvenilirlik endişeleri ve sağlık hizmeti sağlayıcılarından daha fazla bilgi talep etme gibi sebepler içerebilir. Dünya Sağlık Örgütü verileri, Türkiye’de aşı takviminin uygulanmasında yaşanan tereddütlerin başlıca nedenlerini aşı içeriğine olan güvensizlik, aşının kendisine duyulan güvensizlik ve dini faktörler olarak nitelendirmiştir.<sup>5</sup> Ebeveynlerin aşılamaı ile ilgili verdikleri kararlar; yaşam tarzları, çocukluk hastalıkları hakkındaki düşünceleri, hastalık ve sağlık risklerine ilişkin algıları, aşıların etkinliği ve içeriği hakkında sahip oldukları görüşler ve sağlık kurumlarına duydukları güven gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir.<sup>20</sup> Çocukluk dönemindeki aşı tereddüdü ile reddinin sosyokültürel, sosyodemografik yönlerini araştıran kimi araştırmalarda, dindarlık, genç ebeveyn olma, alternatif tıbbın tercih edilmesi ve ebeveynlerin yaşam tarzı gibi türlü faktörlerin etkin olduğu saptanmıştır. Ayrıca, çocuğun vücut ve bağışıklık sistemi hakkındaki algılar, aşıların yan etkileri ve etkinliği, hastalık riskleri, aşı güvenliği konusundaki endişeler, aşılamanın olumlu yönleri, geçmişte yaşanan olumsuz deneyimler ve sosyal çevre de bu sürece etki edebilen öteki önemli faktörler olarak görülmektedir.<sup>20-22</sup>

Sağlık çalışanlarının, ebeveynlerin aşı konusundaki endişelerine ve aşı reddine yönelik yaklaşımlarını incelemek de gereklidir. Amerika’da çocuk doktorları arasında yapılan bir araştırma, hekimlerin %30’undan fazlasının, aşırı reddeden ailelere hizmet vermektan kaçındığını göstermiştir. Ayrıca, maddi durumu iyi ve eğitim seviyesi yüksek ailelerle çalışan hekimlerin, aşı reddiyle daha sık karşılaştıklarını gözlemlenmiştir.<sup>23</sup> Sosyoekonomik durumu yüksek annelerle yapılan bir araştırmada, aşı reddinin artış gösterdiği belirlenmiş ve bu annelerin, çevreleri tarafından kabul görmediği, anlaşmazlıklar yaşadığı, sağlık hizmeti

sağlayıcılarıyla çatışmalara girdiği ve damgalandığı saptanmıştır.<sup>24</sup> Görüldüğü üzere aşı tereddüdü, bireylerin aşı yaptırmaya kararını etkileyen multifaktöriyel bir durum olup, bu konuyu kategorize ederek kapsamlı şekilde incelemek, tereddütün sebeplerini daha iyi kavramamıza yardımcı olabilir.

#### **Aşıların İçeriği ve Olası Yan Etkileriyle İlgili Kaygılar**

Aşılar dünya genelinde yılda bir milyardan fazla doz olarak sağlıklı insanlara uygulanmaktadır ve bu süreç, ürünlerin tasarımı, uygunluğu ve standardizasyonu konusunda titizlikle yürütülmektedir. Ancak, ebeveynlerin aşılarla ilgili endişelerinin başlıca nedenlerinden biri, aşı içeriğindeki maddelerin sağlık üzerindeki olası zararlı etkileridir. Özellikle alüminyum (Hepatit A, Hepatit B, Dörtlü Karma, Td Beşli Karma, ve KPA aşılarında) ve civa (Td ve Hepatit B aşılarında) gibi maddeler en çok endişe yaratan ve tartışılan bileşenlerdir.<sup>25,26</sup>

Aşıların otizme neden olup olmadığı konusundaki endişeler en büyük tereddütlerden biridir. Thiomersal adlı organik civa bileşiminin otizmle bağlantılı olup olmadığı tartışılmaktadır. Ancak, thiomersal ile otizm arasında ilişki olmadığını gösteren pek çok bilimsel çalışma mevcuttur. Avustralya’da 1 milyondan fazla çocuğa yapılan araştırmalar ve İngiltere, ABD ve Danimarka’da gerçekleştirilen epidemiyolojik çalışmalar, thiomersal içeren aşılarla otizm arasında bağlantı bulunmadığını ortaya koymuştur. Bu sebeple, aşı reddini azaltmak ve endişeleri gidermek için dünya genelinde ve Türkiye’de son 10 yıldır aşılar da civa kullanılmamaktadır.<sup>26-29</sup>

Çocuklarda alüminyumun sinir sistemine zarar verebileceği ve otoimmün hastalıklara yol açabileceği iddiaları ortaya atılmıştır. Ayrıca, alüminyum ve civanın nöron hücrelerinde toksik etkileri olabileceği ve bazı koyunlarda aşı sonrası ensefalit görüldüğü öne sürülmüştür. Ancak bu iddiaların çoğunun geçersiz olduğu ve aşı karşıtlığıyla ilişkili olduğu saptanmıştır.<sup>30-32</sup> Aşılar, insan vücuduna alınan alüminyum miktarının yanında oldukça düşük düzeyde



alüminyum içerir. Örneğin, 6 aylık bir bebek anne sütü ve bebek mamaları yoluyla çok daha fazla alüminyuma maruz kalabilirken, aşılarla alınan alüminyum miktarı çok daha düşüktür. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012'deki raporunda, alüminyum içeren aşılarla otizm arasında bir bağlantı bulunmadığı belirtilmiştir.<sup>33-35</sup>

2009 grip pandemisi sırasında, aşıların içerdiği skualen maddesi yan etkileri açısından tartışılmaya başlandı. Ancak araştırmalar, skualen içeren ve içermeyen aşılar arasında yan etki farkı bulunmadığını ortaya koymuştur. Ayrıca, skualen adjuvanının bazı otoimmün hastalıklara neden olabileceği tartışılmış olsa da, son çalışmalar skualenin güvenli bir bileşen olduğunu göstermektedir.<sup>34,36</sup>

Aşıların otoimmün hastalıklara yol açıp açmadığı tartışma konusu olmuştur. 1976'daki H1N1 salgınında, aşılamayla bağlantılı olarak nadiren Guillain-Barre Sendromu'nun (GBS) görüldüğü bildirilmiştir, ancak bu risk hastalığın kendisinden daha düşüktür. Bu tür vakalar aşı takviminde değişiklik yapılmasını gerektirmemektedir.<sup>37</sup>

Türkiye'de aşı karşıtlarının dini nedenlerle aşılara karşı çıkmalarının sebeplerinden biri, aşılarda domuz ürünü bulunduğu iddiasıdır. Ancak, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından temin edilen ve kullanılan hiçbir aşının içeriğinde domuz kaynaklı ürün bulunmamaktadır.<sup>38</sup>

### Aşıların İşlevselliği Üzerine Tartışmalar ve Aşılamanın Durdurulmasının Sonuçları

Yeterli aşılamanın yapıldığı bölgelerde, etkin aşılar sayesinde bazı hastalıkların ölüm ve hastalık oranları belirgin şekilde azalır; örneğin difteri, çiçek, çocuk felci, kuduz, boğmaca ve kızamıkta bu durum görülmüştür.<sup>39</sup> Aşıların başarılı olması, bazı hastalıkların neredeyse tamamen yok olmasına yol açmış ve bu durum, bazı kişilerin aşıların gereksiz olduğunu düşünmesine neden olmuştur. Aşı karşıtları, hastalıkların azalmasını hijyen koşullarındaki gelişmelere bağlamaktadır. Ancak CDC raporları, aşıların durdurulmasının ciddi sağlık sorunlarına neden olabilece-

ğini ortaya koymaktadır. Örneğin, difteri öncesi dönemde yılda 15.000'den fazla ölüm yaşanırken, 2004-2014 arasında sadece iki vaka bildirilmiştir. Benzer şekilde, 1965'teki kızamıkçık salgınında 12,5 milyon kişi hastalanmış, 2.000 bebek ölmüş ve 11.000 düşük yaşamıştır; 2012-2018 arasında ise yalnızca 15 kızamıkçık vakası saptanmıştır.<sup>40</sup> Benzer bir tablo Türkiye'de görülmüş, aşı uygulanan hastalıklarda belirgin azalmalar gözlemlenmiştir. Ancak, aşı oranları yüksek olmasına rağmen, 2013 yılında 7.397 kızamık vakası yaşanmış ve alınan önlemlerle salgın kontrol altına alınmıştır. Vaka sayısı 2016'da 9'a düşmüş, ancak 2018'de tekrar 566 vakaya yükselmiştir.<sup>41</sup>

Tarihte, aşı ile kontrol altında olduğu düşünülen hastalıklar, aşılama oranları düştüğünde salgınlara yol açarak sakatlık ve ölüme neden olmuştur. Örneğin, Japonya'da 1974'te çocukların %80'i boğmaca aşısı olmuşken, boğmaca vakası 393 ile sınırlı kalmış ve ölüm yaşanmamıştır. Ancak, 1979'da aşılama oranları %10'a düştüğünde 13.000'den fazla vaka ve 41 ölüm yaşanmıştır. Aşılamanın yeniden artmasıyla hastalık sayısı azalmıştır.<sup>40</sup>

Hastalık bazında incelendiğinde:<sup>40,42</sup>

- **Difteri:** 1921'de 206.000 vaka ve 15.520 ölüm görülmüştür. Aşılamaya başlanmasıyla 1923'te vakalar sıfırlanmıştır.
- **Tetanoz:** 2017'de dünyada 30.848 yeni doğan tetanoz nedeniyle ölmüştür. Aşılamanın durdurulması durumunda, herkes tetanoza karşı duyarlı hale gelir.
- **Polio:** Aşısız dönemde ABD'de her yıl 20.000 vaka görülürken, 1988'de 127 ülkede yıllık 350.000 vaka rapor edilmiştir. Aşılama sayesinde hastalık dünya çapında büyük ölçüde ortadan kaldırılmıştır.
- **Hepatit B:** Dünyada iki milyardan fazla kişi HBV ile karşılaşmış ve 350 milyon kişi ömür boyu taşıyıcı olmuştur. Aşı takviminin uygulanmaya başlamasıyla, ABD'de yeni enfeksiyon sayısı 1980'lerde 300.000'den 2008'de 50.000'in altına düşmüştür.
- **Haemophilus influenzae tip B (Hib):** Aşısı bulunmadan önce dünyada yıllık ortalama üç milyon vaka ve



400.000 ölüm yaşanıyordu. Aşının 1987'de uygulanmaya başlanmasıyla hastalık sıklığı %90, ABD'de ise %99 oranında azalmıştır.

#### Sağlık Profesyonellerinde ve Ebeveynlerde Aşı Bilgi Eksiklikleri

Sağlık profesyonelleri, ebeveynlerin aşılarla ilgili kararlarını verirken önemli bir etkiye sahiptir. Aşı tereddüdünde olan ebeveynler de dahil olmak üzere, sağlık hizmeti sunucuları, ailelerin en güvendiği ve en çok faydalandığı bilgi kaynağı olarak öne çıkar. Bazı sağlık uzmanları, aşırı reddeden hastalara hizmet vermektan kaçınmayı tercih edebilir. Ancak, Amerikan Pediatri Biyoetik Akademisi gibi pek çok kuruluş, sağlık profesyonellerinin bu duruma karşı olsa bile ebeveynlerin kaygılarını anlaması, aşılamasının risklerini onlarla konuşarak daha bilinçli bir yaklaşım sergilemesi gerektiği konusunda ortak bir görüşe sahiptir.<sup>43</sup> Aşı reddi vakalarında, ebeveynlerin bilgi eksikliği en önemli nedenlerden biridir. Doktorlar, ebeveynlerin sağlık konusunda bilinçlenmesinde kritik bir role sahiptir. Kısa süren poliklinik muayenelerinde, ebeveynlere aşılar hakkında bilgi verme yöntemleri üzerine yapılan bir araştırmada, üç farklı bilgilendirme türünün (basit sözel bilgi, geniş sözel bilgi ve yazılı bilgi) ailelerin karar verme sürecine etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada, basit sözel bilginin diğer yöntemlere kıyasla daha etkili olduğu bulunmuştur.<sup>44</sup> 2013 yılında gerçekleştirilen bir randomize kontrollü çalışma, annelerin bilgilendirilmesinin, ailelerin aşı tereddütleriyle nasıl ilişkili olduğunu araştırmıştır. Çalışma sonuçlarına göre, aşı tereddüdü doğum anında en yüksek seviyede bulunmuş, ancak bebeğin 24 aylık olmasına kadar bu tereddüt azalmıştır. Ayrıca, annenin aşıların güvenliği ve etkinliği konusunda duyduğu güven arttıkça, aşı tereddüdünün de azaldığı belirlenmiştir. Bu bulgular, aşı karışıklığının doğumda en üst düzeye ulaştığını, ancak ebeveynlerin aşı hakkında daha fazla bilgi ve deneyim kazandıkça değişebilen dinamik bir süreç olduğunu ortaya koymaktadır.<sup>45</sup>

#### Tamamlayıcı Tıp ile Aşıların Önleyebildiği Hastalıklardan

#### Korunma Düşüncesi

Aşı karşıtı bazı kişiler, tamamlayıcı tıp yöntemlerinin hastalıklardan korunmada aşılar kadar etkili hatta daha sağlıklı olduğunu savunmaktadır. Avustralya'da yapılan bir araştırma, aşırı reddeden ebeveynlerin tamamlayıcı tıp yöntemlerini daha fazla tercih ettiğini ortaya koymuştur. Bu kişiler, tamamlayıcı tıp yöntemlerinin daha doğal olduğunu, yan etkileri bulunmadığını, kimyasal madde içermediğini, güvenilir olduğunu ve büyük ilaç şirketlerinin finansal çıkarlarını gözetmediğini düşünmektedirler. Ancak, tamamlayıcı tıp yöntemleri tıbbi tedaviyi destekleyebilir, ama onun yerini almazlar.<sup>46-48</sup>

#### Aşı Üreticilerine ve İlaç Endüstrisine Karşı Şüphe

İlaç sektörünün halk sağlığı yerine kendi çıkarlarını ve kârını ön planda tuttuğu düşüncesi, aşılamaya karşı güvensizlik yaratabilir. Aşı endüstrisinin baskı altında olduğu ve aşılarla ilgili şeffaflık eksikliği algısı, aşılamayı olumsuz etkileyebilir.<sup>13</sup> Aşı karşıtları, aşı üreticilerinin araştırma bursları veya maddi desteklerle bilim insanlarını yönlendirdiğini öne sürmektedir.<sup>49</sup> İlaç sektörü ve tıp dergileri editörleri arasındaki çıkar ilişkilerini araştıran bir çalışma, editörlerin yüksek ödemeler aldığını ve bu ödemelerin kamuoyunun yayınlara olan güvenini azaltabileceğini ortaya koymuştur. Aşı üreten şirketler aynı zamanda bu hastalıkların tedavi ilaçlarını da üretebilen firmalardır. Kâr hedefi göz önüne alındığında, aşılamasının önlenmesi ve hastalık ilaçlarının satılması daha cazip olabilir düşüncesi de aşı üreticilerine olan şüpheyi besleyebilir.<sup>50</sup>

#### Aşılanma Sürecinde Yazılı, Görsel ve İşitsel Medyanın Rolü

Türkiye'de aşı karışıklığının özellikle son yıllarda artış gösterdiği, bu durumun kamuoyu ve medya üzerinde önemli etkiler yarattığı görülmektedir. Aşı karşıtları, web siteleri ve sosyal medya aracılığıyla geniş kitlelere ulaşabilmektedir. Aşı retlerinin artmasında, özellikle annelerin ağırlıklı olduğu sosyal medya platformları ve magazin sitelerinde yer alan 'aşının önlediği hastalıklar' yerine 'aşının neden olduğu hastalıklar' gibi olumsuz propagandalar ile aşı kar-

sıtı ebeveynlerin basın ve yayın organlarında sıkça gündeme getirilmesi büyük rol oynamıştır.<sup>51</sup> 2015 yılında Türkiye’de bir savcının, devlet görevindeyken çocuklarına aşı yaptırmamak amacıyla açtığı davayı kazanması, gazete ve sosyal medya haberlerinde “İkiz bebeklerine aşı yaptırmayan savcının hukuki başarısı” olarak yansıtılmış ve geniş ilgi görmüştür. Bu olayın kamuoyunda dikkat çekmesiyle, dini ve felsefi etkisi bulunan bazı kişiler öncülüğünde aşı karşıtı söylemler daha da yaygınlaşmıştır. Bu süreçte, giderek daha fazla anne ve babanın, kendi kararlarıyla ve imzalarıyla çocuklarına aşı yaptırmayı reddettiği gözlemlenmiştir.<sup>52</sup> Toplumda aşı karşıtlığının artmasının nedenlerine bakıldığında, internetin etkisiyle bilginin erişim yöntemlerinin değiştiği görülmektedir. Günümüzde, insanlar bilgi edinmek için sıklıkla internet üzerinden araştırma yapmayı tercih etmektedir. Ancak çevrimiçi ortamda, arama sonuçlarında aşı karşıtı siteler, bilimsel ve doğru bilgi sunan sitelerle birlikte listelenmekte, hatta bazen üst sıralarda çıkmaktadır. Bu tür aşı karşıtı sitelere kısa süreli maruz kalmanın bile aşılarla ilgili risk algısını artırdığı ve ailelerin bu etki sonrası aşı yaptırmayı erteledikleri saptanmıştır. İnternette aşılar hakkında araştırma yapan ailelerin, karşılaştıkları kişisel deneyimler, hikayeler ve olumsuz anlatıların risk algıları üzerinde önemli etkiler yarattığı bilinmektedir.<sup>53</sup>

### **Birinci Basamağın Aşılamadaki Rolü**

Birinci basamak hizmetlerinde kritik bir rol oynayan aile hekimliği, hastaların sağlık sistemine ilk adım attıkları yerdir. Aile hekimleri, sağlık hizmeti almak üzere başvuran tüm bireylere ayırım gözetmeksizin kapsamlı ve bütüncül bir yaklaşım sergileyerek, onları biyopsikososyal açıdan değerlendirir. Bunun yanı sıra, toplumun genel sağlık düzeyini ve iyilik halini geliştirmek de aile hekimlerinin temel sorumlulukları arasındadır.<sup>10</sup>

Aile hekimliği ve toplum sağlığı hizmetleri, birincil koruma çerçevesinde değerlendirilen temel sağlık hizmetleridir. Koruyucu sağlık hizmetleri, hastalıkların oluşmasını engellemeyi hedefleyen ve önleyici tedbirlere dayalı hiz-

metlerdir. Bu hizmetler altı başlıkta incelenir:<sup>54,55</sup>

**Temel (Primordiyal) Korunma:** Toplumsal düzeyde alınan önlemleri kapsar. Toplumun refah seviyesinin yükseltilmesiyle hastalıklara yol açan faktörlerin azaltılması veya ortadan kaldırılması amaçlanır. Hastalığa özgü olmayıp, genel yaşamla ilgili koruyucu tedbirleri içerir.

**Birincil (Primer) Korunma:** Hastalığın biyolojik olarak başlamadan önce çeşitli önlemlerle engellenmesini hedefler. Çevresel ve kişisel risk faktörlerine maruziyetin önlenmesiyle hastalıkların oluşması engellenir. Örnekler arasında bağışıklama, kazaların önlenmesi için alınan tedbirler ve sigara içmeme gibi davranışlar bulunur.

**İkincil (Sekonder) Korunma:** Hastalıkların erken teşhis edilmesi ve tedavi edilmesini amaçlar. Tarama programları, bu korunma düzeyinde önemli bir rol oynar.

**Üçüncül (Tersiyer) Korunma:** Hastalığın klinik belirtilerinin ortaya çıkmasından sonra tedavi, komplikasyonların önlenmesi ve rehabilitasyon hizmetlerini kapsar.

**Dördüncül (Kuartern) Korunma:** Aşırı tıbbi müdahale riski altındaki bireyleri ve toplumu tanımlamak, onları gereksiz tıbbi işlemlerden korumak ve bilimsel-etik açıdan kabul edilebilir tedavi ve bakım yöntemlerini sağlamak amacıyla yapılan faaliyetlerdir.

**Beşincil (Quinary) Korunma:** Sağlıkla ilgili uygunsuz bilgilerin yayılmasıyla ilgili riskleri azaltmayı ve bu tür yanlış bilgilerin hastalıkların ilerlemesi veya gelişmesi üzerindeki etkisini en aza indirmeyi amaçlayan bir dizi politika, koşul, eylem ve önlemdir.

Çocukluk dönemi aşılması ve erişkin aşılması uygulamalarını dikkatle izlemek, etkin bir şekilde kullanmak ve bilimsel ile teknolojik gelişmeleri takip etmek, birincil korumada görevli her sağlık personelinin, özellikle aile hekimlerinin sorumluluklarındandır. Bu nedenle, sağlık

profesyonellerinin aşı programlarını düzenli olarak takip etmeleri ve güncel gelişmeleri öğrenmeleri toplum sağlığının korunmasında önemli bir rol oynamaktadır.

### SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Aşı tereddüdünün sonuçları, bireysel ve toplumsal sağlık üzerinde ciddi etkiler yaratabilir. Başlıca sonuçlar şu şekildedir. Aşı tereddüdünün sonuçları, bireysel ve toplumsal sağlık üzerinde ciddi etkiler yaratabilir. Başlıca sonuçlar şunlardır:

**Hastalıkların yeniden ortaya çıkması ve yayılması:** Aşı tereddüdü, toplumda bağışıklık oranını düşürür. Bu durum, daha önce neredeyse tamamen ortadan kalkmış veya kontrol altına alınmış bulaşıcı hastalıkların yeniden ortaya çıkmasına neden olabilir. Örneğin, kızamık gibi hastalıklar, aşılamanın azalmasıyla tekrar yayılabilir.

**Toplum bağışıklığının zayıflaması:** Sürü bağışıklığı, toplumun büyük bir bölümünün aşılama ile sağlanır. Aşı tereddüdü, bu bağışıklığın zayıflamasına yol açarak, hem aşılanmamış bireyleri hem de bağışıklık sistemi zayıf olan kişileri (örneğin, bebekler, yaşlılar veya bağışıklık yetmezliği olanlar) hastalıklara karşı savunmasız bırakır.

**Sağlık sistemine ek yük getirilmesi:** Aşıyla önlenemez hastalıkların yayılması, sağlık sistemine ek bir yük getirir. Hastalıkların tedavisi, hastaneye yatışlar ve salgınlarla mücadele için yapılan harcamalar sağlık sisteminde maliyetlerin artmasına neden olur. Bu durum, kaynakların başka alanlardan çekilmesine ve genel sağlık hizmetlerinin kalitesinin düşmesine yol açabilir.

**Ölümler ve ciddi sağlık sorunları:** Aşı yapılmaması, ciddi komplikasyonlara ve ölümlere yol açabilecek hastalıkların yayılmasına sebep olabilir. Örneğin, difteri, tetanoz ve boğmaca gibi hastalıklar, aşılanmayan bireylerde ölümcül olabilir.

**Ekonomik kayıplar:** Aşıyla önlenemez hastalıkların yol

açtığı salgınlar, iş gücü kaybına, üretkenliğin azalmasına ve geniş çaplı ekonomik kayıplara neden olabilir. Ayrıca, sağlık sistemine getirdiği mali yük nedeniyle hükümetler ve bireyler üzerinde ek finansal baskılar oluşur.

**Kamu güveninin zedelenmesi:** Aşı tereddüdü, halkın sağlık otoritelerine ve aşılama programlarına olan güvenini zedeler. Bu durum, yalnızca aşılarla sınırlı kalmayıp, diğer kamu sağlığı girişimlerine karşı da bir güvensizlik dalgası yaratabilir.

**Uluslararası sağlık sorunları:** Küreselleşen dünyada, bir ülkede ortaya çıkan aşı tereddüdü kaynaklı bir salgın, uluslararası sağlık sorunlarına yol açabilir. Hastalıklar sınır tanımadığından, salgınlar hızla diğer ülkelere yayılabilir ve küresel bir tehdit oluşturabilir.

Bu sonuçlar, aşı tereddüdünün bireyler, toplum ve genel olarak sağlık sistemleri üzerinde ne kadar ciddi ve geniş kapsamlı etkiler yaratabileceğini göstermektedir. Aşı tereddüdüyle mücadele etmek, bu sonuçların önüne geçmek için kritik önem taşır. Bu kapsamda yapılabilecekler için öneriler şunlardır:

**Eğitim ve bilinçlendirme:** Aşılar hakkında doğru bilgi sağlayan eğitim programları ve kampanyalar düzenlenmeli, özellikle birinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışanların bu konuda donanımlı olması sağlanmalıdır.

**Güven inşası:** Sağlık çalışanları, toplumun güvenini kazanacak şekilde şeffaf ve empatik bir iletişim kurmalıdır. Aşıların güvenliği ve etkinliği konusunda açık bilgiler paylaşılmalıdır.

**Yanlış bilgilendirme ile mücadele:** Sosyal medya ve diğer platformlarda yayılan yanlış bilgilerin önüne geçmek için aktif olarak doğru bilgilendirme yapılmalı, yanıltıcı bilgilerin etkisi azaltılmalıdır.

**Toplumsal katılım:** Toplum liderleri, dini liderler ve ka-

naat önderleri, aşılanmanın önemini vurgulayan mesajlarla desteklenmelidir.

**Aşı erişimini artırma:** Birinci basamakta aşıya erişim kolaylaştırılmalı, aşılama hizmetleri yaygınlaştırılmalıdır.

Bu öneriler, birinci basamak sağlık hizmetlerinde aşı tereddüdü ile etkili bir şekilde mücadele edilmesine katkı sağlayabilir. Sağlık çalışanlarının, toplumun aşılamaya olan güvenini artırmak için proaktif bir rol oynaması, bu konuda uzun vadede olumlu sonuçlar elde edilmesine yardımcı olabilir.

#### **Etik Onay**

Derleme çalışması olduğundan etik kurul izni alınmamıştır.

#### **Çıkar Çatışması**

Yazar bu derleme ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

#### **Finansal Destek**

Bu çalışmada herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

#### Kaynaklar

- Ehret J. The value of vaccination: a global perspective. *Vaccine*. 2003;21(27-30):4105-4117. doi:10.1016/S0264-410X(03)00377-3
- World Health Organization (WHO). Immunization coverage. Erişim tarihi: 6 Ağustos 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
- Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports. Erişim tarihi: 6 Ağustos 2024. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- Bozkurt HB. Aşı Reddine Genel Bir Bakış ve Literatürün Gözden Geçirilmesi. *Kafkas Tıp Bilim Derg*. 2018;8(1):71-76. doi:10.5505/kjms.2018.12754
- Maurice JM, Davey S. State of the World's Vaccines and Immunization. 3. Baskı. World Health Organization (WHO); 2009.
- Gülcü S, Arslan S. Çocuklarda Aşı Uygulamaları: Güncel Bir Gözden Geçirme. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilim Enstitüsü Derg*. 2018;8(1):34-43.
- World Health Organization (WHO). Vaccine hesitancy (March 2012 to November 2014). Erişim tarihi: 13 Ağustos 2024. [https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/working-groups/vaccine-hesitancy-\(march-2012-to-november-2014\)](https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/working-groups/vaccine-hesitancy-(march-2012-to-november-2014))
- Yiğit T, Oktay BÖ, Özdemir CN, ve ark. Aşı Karşıtlığı ve Fikri Gelişimi. *Int J Soc Humanit Sci Res [SHSR]*. 2020;7(53):1244-1261. doi:10.26450/ijshsr.1881
- Türkiye Aile Hekimleri Uzmanlık Derneği (TAHUD). Aile Hekimliği Nedir? Erişim tarihi: 12 Ağustos 2024. <https://www.tahud.org.tr/page/aile-hekimligi%C4%9Fi-nedir>
- WONCA Europe. Aile Hekimliği/Genel Pratisyenlik Avrupa Tanımı. Erişim tarihi: 12 Ağustos 2024. <https://www.woncaeurope.org/content/turkey-aile-hekimligi%C4%9Figenel-pratisyenlik-avrupa-tanimi>
- World Health Organization (WHO). SAGE meeting of October 2014. Erişim tarihi: 12 Ağustos 2024. <https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/en/>
- Şimşek E, Artantaş AB. Evaluation of Physicians' Opinions, Attitudes and Behaviors about Anti-vaccination. *Ank Med J*. 2021;21(4):561-572. doi:10.5505/amj.2021.26878
- Macdonald N. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015;32. doi:10.1016/j.vaccine.2015.04.036
- T. C. Anayasa Mahkemesi. Halime Sare Aysal Başvurusu Genel Kurul Kararı. Resmî Gazete. Erişim tarihi: 12 Ağustos 2024. <http://www.kararlar.yeni.anayasa.gov.tr/BireyselKarar/Content/3153ee8-45d4-405d-904e-278df6360d37?wordsOnly=False>
- Şeker G. Anayasa Mahkemesi'nin Zorunlu Aşıya İlişkin Bireysel Başvuru Kararlarının Objektif Etkisinin İdare Hukuku Açısından Değerlendirilmesi. *Selcuk Univ Hukuk Fak Derg*. Published online March 4, 2021. doi:10.15337/suhfd.831148
- İzlem/Aşı Durumu Bilgilendirme Onam Formu. Erişim tarihi: 12 Ağustos 2024. [http://www.batmanhsm.gov.tr/upload/formlar/EK-7\\_izlem\\_asi\\_durumu\\_bilgilendirme\\_onam\\_formu.pdf](http://www.batmanhsm.gov.tr/upload/formlar/EK-7_izlem_asi_durumu_bilgilendirme_onam_formu.pdf)
- World Health Organization (WHO). Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. Conclusions and recommendations. *Biologicals*. 2010;38(1):170-177. doi:10.1016/j.biologicals.2009.12.007
- Group SVHW. What influences vaccine acceptance: A model of determinants of vaccine hesitancy. Erişim tarihi: 12 Ağustos 2024. [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/1\\_Model\\_analyze\\_driversofvaccineConfidence\\_22\\_March](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2013/april/1_Model_analyze_driversofvaccineConfidence_22_March)
- Larson HJ, Jarrett C, Schulz WS, et al. Measuring vaccine hesitancy: The development of a survey tool. *Vaccine*. 2015;33(34):4165-4175. doi:10.1016/j.vaccine.2015.04.037
- Harmen IA, Ruitter RAC, Paulussen TGW, et al. Factors That Influence Vaccination Decision-Making by Parents Who Visit an Anthroposophical Child Welfare Center: A Focus Group Study. *Adv Prev Med*. 2012;2012:1-7. doi:10.1155/2012/175694
- Smith PJ, Humiston SG, Marcuse EK, et al. Parental delay or refusal of vaccine doses, childhood vaccination coverage at 24 months of age, and the Health Belief Model. *Public Health Rep*. 2011;Jul-Aug(126)(Suppl 2):135-46. doi: 10.1177/00333549111260S215.
- Repalust A, Sević S, Rihtar S, et al. Childhood vaccine refusal and hesitancy intentions in Croatia: insights from a population-based study. *Psychol Health Med*. 2017;22(9):1045-1055. doi:10.1080/13548506.2016.1263756
- Susan L, Penny L, Karen E (2011, March 2) Pediatricians' Experience with and Response to Parental Vaccine Safety Concerns and Vaccine Refusals: A Survey of Connecticut Pediatricians <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/00333549111260S203> adresinden 12 Ağustos 2024' de erişildi.
- Reich JA. "We are fierce, independent thinkers and intelligent": Social capital and stigma management among mothers who refuse vaccines. *Soc Sci Med*. 2018;112015. doi:10.1016/j.socscimed.2018.10.027
- Stanley AP, Plotkin's Vaccines (7th Edition). Elsevier, New York, 2018.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. "Sağlığa Aşılama" Erişim tarihi: 12 Ağustos 2024. <https://www.saglik.gov.tr/TR,21088/sagliga-asilanin.html>
- Davidson M. Vaccination as a cause of autism myths and controversies. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19(4):403-407.
- Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine*. 2014;32(29):3623-3629. doi:10.1016/j.vaccine.2014.04.085
- Guducuoglu H. Thiomersal and Autism. *ANKEM Derg*. 2011;25(1):62-69. doi:10.5222/ankem.2011.62
- Miller NZ. Aluminum in childhood vaccines is unsafe. *J Am Physicians Surg*. 2016;21(4):109-117.
- Haley BE. Mercury toxicity: genetic susceptibility and synergistic effects. *Med Veritas*. 2005;2(2):535-542.
- Lujan L, Pérez M, Salazar E, et al. Autoimmune/autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA syndrome) in commercial sheep. *Immunol Res*. 2013;56(2):317-324. doi:10.1007/s12026-013-8404-0
- Ofit PA, Moser CA. The problem with Dr Bob's alternative vaccine schedule. *Pediatrics*. 2009;123(1):e164-e169. doi: 10.1542/peds.2008-2189. PMID: 19117838.
- Nilay E, Türkay M, Davas A, et al. Birinci Basamak Sağlık Çalışanları İçin Aşı Rehberi. *Türk Tabipleri Birliği*, Ankara, 2018.
- World Health Organization (WHO). Global Advisory Committee on Vaccine Safety, Wkly Epidemiol Rec Relevé Épidémiologique Hebdomadaire. 2013;88(29):301-312.
- Yaman G, Berktaş M, Guducuoglu H. Squalene: The Controversial Adjuvant. *ANKEM Derg*. 2012;26(1):46-54. doi:10.5222/ankem.2012.046
- Badur S. Aşı Karşıtı Gruplar ve Aşılarla Karşı Yapılan Haksız Suçlamalar. *ANKEM Derg*. 2011;25(2):82-86.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Aşı İçerikleri. Erişim tarihi 14 Ağustos 2024. <https://asi.saglik.gov.tr/asi/genel-bilgiler/36-asi-icerikleri.html>
- Yüksel GH, Topuzoğlu A. Aşı Redlerinin Artması ve Aşı Karşıtlığı Etkileyen Faktörler. *ESTÜ-DAM Halk Sağlığı Derg*. 2019;4(2):244-258. doi:10.35232/estudamhsd.525983
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC Works 24/7. Erişim tarihi: 14 Ağustos 2024. <https://www.cdc.gov/index.htm>
- Eskioçak M, Marangoz B. Türkiye'de Bağışıklama Hizmetlerinin Durumu. *Türk Tabipleri Birliği Yayınları*, Ankara, 2021.
- Oak Ridge Institute for Science and Education (ORISE). Erişim tarihi: 14 Ağustos 2024. <https://orise.orau.gov/index.html>
- Omer SB, Salmon DA, Orenstein WA, et al. Vaccine Refusal, Mandatory Immunization, and the Risks of Vaccine-Preventable Diseases. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1981-1988. doi:10.1056/NEJMsa0806477
- Tymińska J, Wysocki J. Is one minute enough to convince parents to vaccinate their child? *Przeegl Epidemiol*. 2017;71(3):439-455.
- Henrikson NB, Anderson ML, Opel DJ, et al. Longitudinal Trends in Vaccine Hesitancy in a Cohort of Mothers Surveyed in Washington State, 2013-2015. *Public Health Rep*. 2017;132(4):451-454. doi:10.1177/0033354917711175
- My C, Danchin M, Willaby HW, et al. Parental attitudes, beliefs, behaviours and concerns towards childhood vaccinations in Australia: A national online survey. *Aust Fam Physician*. 2017;46(3):145-151.
- Attwell K, Ward PR, Meyer SB, et al. "Do-it-yourself": Vaccine rejection and complementary and alternative medicine (CAM). *Soc Sci Med*. 2018;196:106-114. doi:10.1016/j.socscimed.2017.11.022
- Pedersen IK. "It can do no harm": Body maintenance and modification in alternative medicine acknowledged as a non risk health regimen. *Soc Sci Med* 1982. 2013;90:56-62. doi:10.1016/j.socscimed.2013.05.002
- Wolfé RM, Sharp LK, Lipsky MS. Content and design attributes of antivaccination web sites. *JAMA*. 2002;287(24):3245-3248. doi:10.1001/jama.287.24.3245
- Liu JJ, Bell CM, Matelski JJ, et al. Payments by US pharmaceutical and medical device manufacturers to US medical journal editors: retrospective observational study. *BMJ*. 2017;359:j4619. doi:10.1136/bmj.j4619
- Attwell K, Smith DT, Ward PR. 'The Unhealthy Other': How vaccine rejecting parents construct the vaccinating mainstream. *Vaccine*. 2018;36(12):1621-1626. doi:10.1016/j.vaccine.2018.01.076
- Akşit S. Zorunlu Bağışıklama mı, İsteğe Bağlı Bağışıklama mı? Ülkelere. *Deneyimler*. 4 Ulusal Sosyal Pediatri Kongresi; Antalya, Türkiye, 2016.
- Rodriguez NJ. Vaccine-Hesitant Justifications: "Too Many, Too Soon," Narrative Persuasion, and the Conflation of Expertise. *Glob Qual Nurs Res*. doi: 10.1177/2333393616663304.
- Şimşek E, Dağcıoğlu BF. A new concept in protective healthcare: Quinary prevention. *Ank Med J*. 23(1):137-150.
- Akdeniz M, Kavukçu E. Quaternary prevention: First, do not harm. *Türk Aile Hekim Derg*. 2017;21(2):74-81. doi:10.15511/tahd.17.00274



## Otoimmün Hastalıklarda Probiyotikler Bir Tedavi Yöntemi Olabilir mi?

### Can Probiotics be a Treatment Method in Autoimmune Diseases?

 Elif Şeker<sup>1</sup>,   Öner Özdemir<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları BD, Sakarya, Türkiye

**ORCID ID:** Elif Şeker: <https://orcid.org/0000-0002-2975-6616> , Öner Özdemir: <https://orcid.org/0000-0002-5338-9561>

**\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Öner Özdemir , **e-posta / e-mail:** ozdemir\_oner@hotmail.com

**Geliş Tarihi / Received :** 02-09-2024

**Kabul Tarihi / Accepted:** 18-09-2024

**Yayın Tarihi / Online Published:** 31-12-2024

Şeker E., Özdemir Ö. Otoimmün Hastalıklarda Probiyotikler Bir Tedavi Yöntemi Olabilir mi?. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2024; 8(3):206-210

#### Öz

Probiyotikler, günümüzde gastrointestinal enfeksiyonlar başta olmak üzere, ürogenital ve periodontal enfeksiyonların tedavi ve profilaksisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Gastrointestinal sistem (GİS) mikrobiyotanın en çok olduğu bölgedir. Diyet, toksinler, ilaçlar, patojenler ve çeşitli çevresel faktörler tarafından mikrobiyota değişikliğe uğrayabilir. Mikrobiyom içeriğinin değişmesi barsak bariyerinin bozulmasına ve kronik inflamatuvar hastalık ve otoimmün hastalıkların gelişmesine yol açabilir. Probiyotiklerin bağışıklık mekanizmalarını da düzenlediği bilinmektedir. Konak ve mikrobiyota arasındaki ilişki hastalıkların immünopatolojik açıdan değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Bağışıklık dengesini korumak ve geri kazanmak için probiyotiklerin etkisi birçok çalışmanın odak noktası olmuştur. Burada mikrobiyomun otoimmün hastalıklardaki rolünden ve probiyotik kullanımının otoimmün hastalıklara etkisinden bahsedeceğiz.

**Anahtar Kelimeler** Bifidobacterium, disbiyoz, Lactobacillus, mikrobiyota, otoimmün hastalıklar, probiyotik

#### Abstract

Probiotics are frequently used in the treatment and prophylaxis of gastrointestinal, urogenital, and periodontal infections. The gastrointestinal system (GIS) is the region where microbiota is the most abundant. Microbiota can be altered by diet, toxins, drugs, pathogens, and various environmental factors. Changes in microbiome content can lead to disruption of the intestinal barrier and the development of chronic inflammatory and autoimmune diseases. Probiotics are also known to regulate immune mechanisms. The relationship between the host and the microbiota has enabled the evaluation of diseases from an immunopathological perspective. The effect of probiotics on maintaining and restoring the immune balance has been the focus of many studies. Here, we discuss the role of the microbiome in autoimmune diseases and the effect of probiotic use on autoimmune diseases.

**Keywords** Bifidobacterium, dysbiosis, Lactobacillus, microbiota, autoimmune diseases, probiotic

## GİRİŞ

İnsan barsağında 30-400 trilyon ( $3 \times 10^{13}$  ila  $40 \times 10^{13}$ ) mikroorganizma kolonize olmuştur. Ve bunların büyük çoğunluğu distal kısımda bulunur.<sup>1</sup> Bunların bileşimi genetik, yaş, diyet, coğrafya ve immün faktörlere bağlı olarak farklılık gösterir.<sup>2-4</sup> Doğumdan itibaren doğum şekli ve beslenme şekli barsak mikrobiyotasını etkiler. Fetal gastrointestinal sistemin steril olduğu düşünülmektedir.<sup>4</sup> Vajinal yolla doğan bebeklerin edindiği bakteriler annenin vajen florasına benzer olup en sık karakterize edilen bakteriler; *Lactobacillus*, *Prevotella* veya *Sneathia* spp. iken, sezaryen doğum ile doğan bebeklerde cilt florasına benzer bakteriler olan *Staphylococcus*, *Corynebacterium* ve *Propionibacterium* spp. baskın olarak görülmüştür.<sup>2,5</sup> İnsan vücudunda çok fazla mikroorganizma kolonize olmuştur. Fakat sayı ve çeşitlilik olarak en zengin bölge gastrointestinal sistemdir. Mikrobiyota olarak bilinen bu mikroorganizmalar ve konak arasında simbiyotik bir ilişki vardır.<sup>6,7</sup> Barsak mikrobiyotası konakçıya besin ve vitaminlerin sindirimi ve fermentasyonu, barsak anjiogenezinin düzenlenmesi, barsakla ilişkili lenfoid dokunun gelişimi, mukozal bariyere katkı sağlaması ve immün sistemin çeşitlendirilmesi gibi birçok yarar sağlar.<sup>2,8</sup> Bu dengenin çeşitli nedenlerle bozulması disbiyoz olarak adlandırılır. Disbiyoz çeşitli nedenlerden kaynaklanabilir. En çok üç ana hat üzerinde durulmuştur. Bunlar; faydalı bakterilerin azalması, patojenik bakterilerin aşırı çoğalması veya genel bakteriyel çeşitliliğin azalmasıdır. Bu üç neden aynı anda da gelişebilir. Ayrıca disbiyoz, alerjik hastalıklar, tip 1 diyabet mellitus (DM), inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), otizm, kolorektal kanser ve çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir.<sup>9</sup> İnflamatuvar ve inflamatuvar olmayan hastalıkların vücuttaki mikrobiyal dengeyi sağlayan stratejilerle tedavi edilmesi ve önlenmesi fikri alternatif bir seçenek sunmuştur.<sup>7</sup> Günümüzde bozulmuş barsak florasını hem probiyotikler ile hem de fekal mikrobiyata nakli ile yeniden sağlamak mümkündür.<sup>4</sup> Hill ve ark.<sup>10</sup> probiyotikleri “Yeterli miktarda uygulandığında konakçıya sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlamışlardır. Probiyotikler barsak ilişkili lenfoid doku ile birlikte barsak

epitel bütünlüğünü korurlar ve sistemik bağışıklığı desteklerler. Ayrıca bakteriyel translokasyonu önler ve inflamatuvar yanıtı azaltırlar.<sup>8,9,11</sup> Diğer bakterilerin de faydaları bildirildiği halde en çok çalışılanlar laktik asit bakterileri olan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleridir.<sup>7,11-13</sup>

Hem probiyotikler hem de komensal bakteriler gastrointestinal sistem (GİS) epitelinin bariyer işlevini güçlendirir, mukus salgılanmasına yardımcı olur ve patojen bakterileri nötralize eden IgA salgılanmasını uyarır. Mevcut çalışmalar, probiyotiklerin bağışıklık sistemini ve hastalık patofizyolojisine özgü hücreler ve humoral bağışıklık tepkilerini düzenleyerek kontrol altına aldığı lehinidir.<sup>2-4,7</sup> T yardımcı (Th)-1, Th2, Th17 hücreleri veya T düzenleyici (Treg) hücrelerini uyaran probiyotiklerin immünomodülatör etkileri olduğu bilinmektedir.<sup>11,14,15</sup> Probiyotikler, proinflamatuvar molekülleri (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve Cox-2) azaltır aynı zamanda anti-inflamatuvar bir sitokin olan IL-10’u arttırarak inflamasyonu iyileştirirler.<sup>2,4</sup>

T helper tip 17 (Th17) hücreler, lenfositleri fungal ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunur. Ayrıca proinflamatuvar moleküller olan IL-17 ve IL-22 salgırlar, nötrofillerin de katılımıyla otoimmün hastalıklar gelişebilir.<sup>16</sup> Düzenleyici T hücrelerinin (Treg) barsakta azalmasına bağlı CD4+ T hücreleri anormal çoğalır ve barsak inflamasyonuna neden olur. Ayrıca *Bacteroides fragilis*’ in salgıladığı polisakkarit A, CD4+T hücrelerini Treg hücrelerine indükleyebilir, bu da IL-10 salgılanarak anti inflamatuvar etki gösterir ve mukozal bariyere katkı sağlar.<sup>17</sup> B hücreleri plazma hücrelerine farklılaşarak, Peyer plaklarında IgA salgırlar. Salgılanan IgA patojen bakterilerin epitele bağlanmasını ve invazyonunu engelleyerek bir bariyer görevi görür.<sup>2,18</sup>

Otoimmün hastalıklar konağın kendi savunma hücrelerine karşı antikor geliştirmesiyle ortaya çıkar. Nedeni tam olarak aydınlatılamamakla birlikte, diyet, enfeksiyonlar, çevresel ve genetik faktörler suçlanmıştır.<sup>4</sup> Mikrobiyomdaki değişiklikler bağışıklık toleransının azalmasına neden olabilir. Roman ve ark.<sup>19</sup> antibiyotik kullanımının artması



ile barsak florasının bozulduğunu ve sistemik lupus eritematosus (SLE), multipl skleroz (MS), tip 1 DM, inflamatuvar barsak hastalığı hastalıklarının artmasının buna paralel olduğunu savunmuştur. Barsak homeostazı ve bağışıklık yanıtını desteklemesi nedeniyle probiyotikler, otoimmün hastalıklar için adjuvan tedavi olarak düşünülmüştür. Ayrıca literatürde disbiyozun otoimmün hastalıklara zemin hazırladığını savunan yazılar da mevcuttur.<sup>4,9,15</sup> Buna göre mikrobiyomun bozulması bağışıklık yanıtını bozabilir ve otoimmün hastalıklar ortaya çıkabilir. Mikrobiyom içeriğinin değişmesi barsak bariyerinin bozulmasına ve bağışıklık toleransının azalmasına neden olabilir. Bu da kronik inflamatuvar hastalık ve otoimmün hastalıkların gelişmesine yol açabilir.<sup>4,20</sup>

Disbiyozlu hastaların için bir başka yöntem dışkı mikrobiyota naklidir. Sağlıklı donörlerden alınan dışkı mikrobiyotasının hasta bir alıcıya aşılması ile gerçekleşir.<sup>9</sup> Dışkı mikrobiyota nakli *Clostridium difficile* enfeksiyonunun tedavisinde oldukça başarılı bulunmuştur.<sup>21</sup>

### Tip 1 Diyabet Mellitus

Tip 1 diyabet, pankreas  $\beta$  hücresi harabiyeti sonucu gelişen otoimmün bir hastalıktır.<sup>22</sup> Hastalığın mekanizması henüz netleşmemekle beraber, genetik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. Disbiyozun tip 1 DM ile ilişkili olduğunu varsayan çalışmalar olmuştur.<sup>23-29</sup>

Matsuzaki ve ark.<sup>29</sup> diyabet olan ve diyabete yatkın olan farelere laktik asit bakterileri olan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* bakterilerini vermişlerdir. Bu sayede diyabetin önlendiği veya geciktiğini savunmuşlardır. Başka bir çalışmada diyabet dirençli farelerin dışkılarında *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi probiyotik benzeri bakterilerin daha fazla iken, diyabetli ve diyabete yatkın farelerde *Bacteroides*, *Eubacterium* ve *Ruminococcus* suşlarının daha fazla olduğu bulunmuştur.<sup>23</sup> De Goffau ve ark.<sup>25</sup> tip 1 DM olan 18 Finlendiyalı çocuğun barsak mikrobiyomunu incelediler. Ve sağlıklı çocuklara göre *Bifidobacterium* türlerinin azaldığını ve *Bacteroides* cinsinin arttığını gözlemle-

diler. *Bifidobacterium* türlerinin ve bütirat üreten bakteri cinslerinin azalmasını bağırsak epitel bariyer fonksiyonunu ve inflamasyonu olumsuz etkilediğini bildirdiler. Alkanani ve ark.<sup>28</sup> tip 1 DM tanılı 35 hastanın dışkı mikrobiyomunu sağlıklı deneklerinki ile karşılaştırdılar. Tip 1 DM'li hastaların dışkısında Firmicutes cinsi *Lactobacillus* veya *Staphylococcus*'un azaldığını buldular. Ve bu değişikliklerin tip 1 DM hastalığının ilerlemesiyle ilişkili olduğunu savunmuşlardır.

Uusitalo ve ark.<sup>27</sup> The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY, Gençlerde Diyabetin Çevresel Belirleyicileri) adı altında prospektif çok merkezli bir kohort çalışması yayımladılar. Bu çalışmada 7.473 çocuğa yaşamın ilk yılında probiyotik kullandırdılar. Ve adacık antikor gelişme riskinin azaldığını buldular.

Çalışmalar tip 1 DM hastalarında barsak mikrobiyomunun değişmesi ile bakteri metabolitleri barsak geçirgenliğinin etkilenebileceğini vurgulasalar dahi barsaktaki bağışıklık hücreleri aracılığıyla pankreas  $\beta$  hücrelerine karşı oreaktivite gösterildiğine dair günümüzde yeterli kanıt yoktur.<sup>30</sup>

### Multipl skleroz

Multipl skleroz merkezi sinir sistemini etkileyen fokal demiyelinizan inflamatuvar bir hastalıktır.<sup>31</sup> Diğer otoimmün hastalıklar gibi MS'de genetik, çevresel faktörler ve bağışıklık bozuklukları sonucu meydana gelebilir.<sup>19</sup>

Th17 hücrelerinin MS patogeneğinde önemli bir rol aldığı ve miyelin spesifik T hücreleri tarafından IL-17 salgılanarak hastalık ilerlemektedir. Th17 hücrelerinin kan beyin bariyerini aşarak T hücrelerini aktiflediği düşünülmektedir.<sup>32</sup> Yapılan fare çalışmalarında Th17 hücrelerinin barsakta aktiflendiği bulunmuştur.<sup>33-35</sup> Cosorich ve ark.<sup>32</sup> MS'li hastaların barsak mikrobiyotasında Firmicutes/*Bacteroidetes* oranı, *Streptococcus* türlerinin arttığını buldular. Ve yüksek hastalık aktivitesini intestinal Th17 hücrelerinin artmasına bağladılar.

Kouchki ve ark.<sup>36</sup> 30 MS hastası ve 30 sağlıklı kişi ile randomize çift kör bir çalışma yaptılar. Plasebo ve probiyotikler ile yaptıkları çalışmada MS'li hastalarda depresyon, anksiyete ve stres ölçeklerinde azalma olduğunu kaydettiler. Ochoa ve ark.<sup>37</sup> yaptıkları fare çalışmalarında *Bacteroides fragilis*'ten saflaştırılmış polisakkarit A ile oral tedavinin otoimmün ensefalomyelitte karşı koruma sağladığını buldular. Yine bir çalışmada *Lactobacillus* suşları ensafalomyetli farelere oral olarak uygulanmış ve mezenterik lenf nodlarında Treg hücrelerini etkileyerek hastalığın ilerlemesinin durduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca hastalığın klinik ve histolojik belirtilerinin tersine döndüğünü raporlamışlardır.<sup>38</sup> Yapılan çalışmalar probiyotik kullanımının MS hastalığının şiddetini azaltmada rol aldığını göstermektedir.<sup>32,34,35,37-39</sup>

### **Romatoid Artrit**

Romatoid Artrit (RA), sistemik bulguları olan, daha çok eklemlerde ağrı ve iltihap ile seyreden, sistemik, kronik otoimmün bir hastalıktır. Romatoid faktör (RF) ve anti-sitrülinat peptid antikollarının (ACPA) en önemli antikordur.<sup>2,4</sup>

Vaghef-Mehrabany ve ark.<sup>40</sup> randomize çift kör, plasebo ve probiyotiklerle (*Lactobacillus casei*) 23 vaka üzerine çalışma yapmıştır. RA hastalarının inflamatuvar yanıtlarında ve hastalık aktivitesinde düzelme olduğunu bulmuşlardır. Aynı şekilde 60 RA'lı hastaya yapılan bir çalışmada da 8 hafta boyunca plasebo ve probiyotikler (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* ve *Bifidobacterium bifidum*) verilmiştir. Hastalık aktivite skorunda iyileşme olduğunu gözlemlemişlerdir.<sup>41</sup> RA hastalarında probiyotiklerle ilgili sonuçlar cesaret verici olsa da daha büyük popülasyonlar ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.<sup>7</sup>

### **SONUÇ**

Probiyotikler; günümüzde enfeksiyöz birçok hastalığı sınırlamak için sıklıkla kullanılmaktadır. Kullanılan farklı mikroorganizmalar arasında en sık olanları açık ara *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleridir. Otoimmün hastalıkların

küratif bir tedavilerinin henüz olmaması probiyotik kullanım stratejilerini destekleyebilir. Probiyotikler profilaksi, alternatif veya adjuvan tedavi olarak kullanılabilirler. İnsanlarda yeterli çalışma olmamasına rağmen probiyotiklerin yararlı ve güvenilir olduğunu söylemek mümkündür. Otoimmün hastalıkları sınırlamak veya tedavi etmek için probiyotikler ile yapılan çalışmalar umut verici sonuçlar içerse de, bu mikroorganizmaların rolünü araştıran daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **Etik Onay**

Derleme çalışması olduğundan etik kurul izni alınmamıştır.

### **Çıkar Çatışması**

Yazar bu derleme ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

### **Finansal Destek**

Bu çalışmada herhangi bir finansal destek alınmamıştır

Kaynaklar

- Reinoso Webb C, Koboziev I, Furr KL, et al. Protective and Pro-Inflammatory Roles of Intestinal Bacteria. *Pathophysiology*. 2016;23(2):67. doi:10.1016/J.PATHOPHYS.2016.02.002
- de Oliveira GLV, Leite AZ, Higuchi BS, et al. Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases. *Immunology*. 2017;152(1). doi:10.1111/imm.12765
- Marietta E, Mangalam AK, Taneja V, et al. Intestinal Dysbiosis in, and Enteral Bacterial Therapies for, Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2020;11. doi:10.3389/FIMMU.2020.573079
- De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 2019;195(1). doi:10.1111/cei.13158
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971-11975. doi:10.1073/pnas.1002601107
- Ley RE, Peterson DA, Gordon JL. Ecological and Evolutionary Forces Shaping Microbial Diversity in the Human Intestine. *Cell*. 2006;124(4):837-848. doi:10.1016/J.CELL.2006.02.017
- Sales-Campos H, Soares SC, Oliveira CJF. An introduction of the role of probiotics in human infections and autoimmune diseases. *Crit Rev Microbiol*. 2019;45(4):413-432. doi:10.1080/1040841X.2019.1621261
- Rhee K-J, Sethupathi P, Driks A, et al. Role of Commensal Bacteria in Development of Gut-Associated Lymphoid Tissues and Preimmune Antibody Repertoire. *J Immunol*. 2004;172(2):1118-1124. doi:10.4049/JIMMUNOL.172.2.1118
- Degruttola AK, Low D, Mizoguchi A, et al. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1137. doi:10.1097/MIB.0000000000000750
- Hill C, Guarner F, Reid G, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014 118. 2014;11(8):506-514. doi:10.1038/nrgastro.2014.66
- Dargahi N, Johnson J, Donkor O, et al. Immunomodulatory effects of probiotics: Can they be used to treat allergies and autoimmune diseases? *Maturitas*. 2019;119:25-38. doi:10.1016/J.MATURITAS.2018.11.002
- Anusha RL, Umar D, Basheer B, et al. The magic of magic bugs in oral cavity: Probiotics. *J Adv Pharm Technol Res*. 2015;6(2):43. doi:10.4103/2231-4040.154526
- Holzäpfel WH, Haberer P, Geisen R, et al. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2 Suppl). doi:10.1093/AJCN/73.2.365S
- Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2004 46. 2004;4(6):478-485. doi:10.1038/nri1373
- Belkaid Y, Hand TW. Role of the Microbiota in Immunity and inflammation. *Cell*. 2014;157(1):121. doi:10.1016/J.CELL.2014.03.011
- Littman DR, Rudensky AY. Th17 and Regulatory T Cells in Mediating and Restraining Inflammation. *Cell*. 2010;140(6):845-858. doi:10.1016/J.CELL.2010.02.021
- Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(27):12204-12209. doi:10.1073/PNAS.0909122107/-/DCSUPPLEMENTAL
- Fagarasan S, Kawamoto S, Kanagawa O, et al. Adaptive immune regulation in the gut: T cell-dependent and T cell-independent IgA synthesis. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:243-273. doi:10.1146/annurev-immunol-030409-101314
- Vangoesenhoven R, Cresci GAM. Role of Microbiome and Antibiotics in Autoimmune Diseases. *Nutr Clin Pract*. 2020;35(3):406-416. doi:10.1002/NCP.10489
- Özdemir Ö. Any role for probiotics in the therapy or prevention of autoimmune diseases? Up-to-date review. *J Complement Integr Med*. 2013;10(1):229-250. doi:10.1515/JCIM-2012-0054/XML
- Aroniadou OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: Past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29(1):79-84. doi:10.1097/MOG.0B013E32835A4B3E
- Gianani R, Eisenbarth GS. The stages of type 1A diabetes: 2005. *Immunol Rev*. 2005;204:232-249. doi:10.1111/J.0105-2896.2005.00248.X
- Roesch LF, Lorca GL, Casella G, et al. Culture-independent identification of gut bacteria correlated with the onset of diabetes in a rat model. *ISME J*. 2009;3(5):536. doi:10.1038/ISMEJ.2009.5
- Dunne JL, Triplett EW, Gevers D, et al. The intestinal microbiome in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2014;177(1):30. doi:10.1111/CEI.12321
- De Goffau MC, Luopajarvi K, Knip M, et al. Fecal microbiota composition differs between children with  $\beta$ -cell autoimmunity and those without. *Diabetes*. 2013;62(4):1238-1244. doi:10.2337/db12-0526
- Meyers AJ, Shah RR, Gottlieb PA, et al. Altered Toll-like receptor signaling pathways in human type 1 diabetes. *J Mol Med (Berl)*. 2010;88(12):1221-1231. doi:10.1007/S00109-010-0666-6
- Uusitalo U, Liu X, Yang J, et al. Association of Early Exposure of Probiotics and Islet Autoimmunity in the TEDDY Study. *JAMA Pediatr*. 2016;170(1):20. doi:10.1001/JAMAPEDIATRICS.2015.2757
- Alkanani AK, Hara N, Gottlieb PA, et al. Alterations in Intestinal Microbiota Correlate With Susceptibility to Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2015;64(10):3510-3520. doi:10.2337/DB14-1847
- Matsuzaki T, Nagata Y, Kado S, et al. Prevention of onset in an insulin-dependent diabetes mellitus model, NOD mice, by oral feeding of *Lactobacillus casei*. *APMIS*. 1997;105(8):643-649. doi:10.1111/J.1699-0463.1997.TB05066.X
- Paun A, Yau C, Danska JS. The Influence of the Microbiome on Type 1 Diabetes. *J Immunol*. 2017;198(2):590-595. doi:10.4049/JIMMUNOL.1601519
- Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CE. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol*. 2007;17(2):210-218. doi:10.1111/J.1750-3639.2007.00064.X
- Cosorich I, Dalla-Costa G, Sorini C, et al. High frequency of intestinal TH17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis. *Sci Adv*. 2017;3(7). doi:10.1126/SCIADV.1700492
- Lee YK, Menezes JS, Umesaki Y, Mazmanian SK. Proinflammatory T-cell responses to gut microbiota promote experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(SUPPL. 1):4615-4622. doi:10.1073/pnas.1000082107
- Berer K, Mues M, Koutrolos M, et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nat* 2011 4797374. 2011;479(7374):538-541. doi:10.1038/nature10554
- Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009;139(3):485. doi:10.1016/J.CELL.2009.09.033
- Kouchaki E, Tamtaji OR, Salami M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2017;36(5):1245-1249. doi:10.1016/J.CLNU.2016.08.015
- Ochoa-Repáraz J, Mielcarz DW, Wang Y, et al. A polysaccharide from the human commensal *Bacteroides fragilis* protects against CNS demyelinating disease. *Mucosal Immunol*. 2010;3(5):487-495. doi:10.1038/mi.2010.29
- Lavasan S, Dzhabazov B, Nouri M, et al. A novel probiotic mixture exerts a therapeutic effect on experimental autoimmune encephalomyelitis mediated by IL-10 producing regulatory T cells. *PLoS One*. 2010;5(2). doi:10.1371/journal.pone.0009009
- Kumar N, Sahoo NK, Mehan S, et al. The importance of gut-brain axis and use of probiotics as a treatment strategy for multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;71(Febuary):104547. doi:10.1016/j.msard.2023.104547
- Vaghef-Mehrabany E, Alipour B, Homayouni-Rad A, et al. Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis. *Nutrition*. 2014;30(4):430-435. doi:10.1016/J.NUT.2013.09.007
- Zamani B, Golkar HR, Farshbaf S, et al. Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(9):869-879. doi:10.1111/1756-185X.12888



## The Impact of the Centers for Disease Control and Prevention New Surveillance Definitions of Ventilator-Associated Event on Our Clinical Practice

### Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinin Ventilatörle İlişkili Olaylara İlişkin Yeni Sürveyans Tanımlarının Klinik Uygulamalarımız Üzerindeki Etkisi

Elif Hakko<sup>1</sup>, Tülin Tünel<sup>2</sup>, İpek Değer Karaman<sup>3</sup>, Melda Özdamar<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Anadolu Medical Center, Department of Infectious Disease, Kocaeli, Türkiye

<sup>2</sup> Anadolu Medical Center, Department of Intensive Care Unit, Kocaeli, Türkiye

<sup>3</sup> Anadolu Medical Center, Department of Infection Control, Kocaeli, Türkiye

<sup>4</sup> Anadolu Medical Center, Department of Microbiology, Kocaeli, Türkiye

**ORCID ID:** Elif Hakko: <https://orcid.org/0009-0006-4067-4589>, Tülin Tünel: <https://orcid.org/0000-0001-9121-8598>

İpek Değer Karaman: <https://orcid.org/0009-0000-3070-4269>, Melda Özdamar: <https://orcid.org/0000-0003-3532-9255>

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Elif Hakko, e-posta / e-mail: [ehakko@yahoo.com](mailto:ehakko@yahoo.com)

Geliş Tarihi / Received : 23-10-2024

Kabul Tarihi / Accepted: 06-11-2024

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2024

Hakko E., Tünel T., Değer-Karaman İ., Özdamar M. The Impact of the Centers for Disease Control and Prevention New Surveillance Definitions of Ventilator-Associated Event on Our Clinical Practice. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2024;8(3):211-217

#### Abstract

Amaç	Ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) sürveyansı subjektif, net olmayan, zaman alıcı ve sonuçları tahmin edemeyen bir yöntemdir. Amerikan Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi (CDC) 2013 yılında Ventilatörle ilişkili pnömoni yerine Ventilatör ilişkili olay (VIO) tanımlarına kullanmayı önerdi. Bu nedenle, biz de bu yeni sürveyans algoritmasını VIP ve VIO yöntemlerinin sonuçlarını kıyaslayarak gözden geçirdik.
Gereç ve Yöntem	Hastanemizin 13 yataklı medikal ve cerrahi yoğun bakımında ünitesinde (YBÜ) mekanik ventilasyona bağlanmış hastaları değerlendirdik. Retrospektif olarak, 2018-2019 yılları arasında VIP tanısı almış hasta ve 2022-2023 yılları arasında 11 VIO tanısı almış hasta incelendi. Yeni tanımların mekanik ventilasyon süresi, antibiyotik kullanım süresi, YBÜ kalış süresi gibi klinik süreçlere etkisi enfeksiyöz durumları incelenerek gözden geçirildi.
Bulgular	Her iki VIP ve VIO grubunda demografik ve sayısal verinin istatistiksel olarak benzer olduğu görüldü ( $p<0.5$ ). Hastaların klinik süreçleri incelendiğinde, 2004 CDC kriterlerine göre tanımlanan dokuz VIP hastanın sadece ikisi ve yeni kriterlerine göre tanımlanan 3 olası VIP (OVIP) hastanın biri pnömoni nedeniyle kaybedilmiştir. OVIP grubunda pnömoni en önemli ölüm nedenidir.
Sonuç	Bu çalışmada, OVIP olarak tanımlanmış hastalarda pnömoni nedeniyle ölüm oranının daha yüksek olması durumu, yeni kriterlerin sadece pnömoniyi değil aynı zamanda kesin pnömoni tanısı koymayı zorlaştıran, mekanik ventilasyona bağlı komplikasyonları saptayabileceğini ortaya çıkarmıştır.
Anahtar Kelimeler	Mekanik ventilasyon, ventilatör-ilişkili olay, ventilatör- ilişkili pnömoni

#### Özet

Aim	Surveillance of ventilator-associated pneumonia is subjective, inaccurate, time-consuming, and does not predict outcomes. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recommended the use of ventilator-associated event (VAE) definitions instead of ventilator-associated pneumonia (VAP) in 2013. Therefore, we evaluated this novel surveillance algorithm by comparing the results of our VAP and VAE methods.
Material and Method	We evaluated mechanically ventilated adult medical and surgical patients in our 13-bed intensive care unit (ICU). Nine patients diagnosed with VAP in 2018-2019 and 11 patients diagnosed with VAE in 2022-2024 were retrospectively evaluated. The impact of the new definitions on clinical processes such as days on the mechanical ventilator, duration of antibiotic use, ICU stay in determining infectious status was monitored.
Results	Statistical analysis revealed that demographic and numeric data were similar in both VAP and VAE diagnosis groups ( $p<0.5$ ). When the clinical course of the patients was examined, it was found that only two of the nine VAP patients diagnosed according to the 2004 CDC criteria and one of the three probable VAP (PVAP) patients diagnosed according to the new criteria died of pneumonia. Pneumonia was the main reason of mortality in PVAP group.
Conclusion	The fact that mortality due to pneumonia was higher in those diagnosed with PVAP suggests that the new criteria may screen not only for pneumonia but also for complications that may confound accurate pneumonia diagnosis.
Keywords	Mechanical ventilation, ventilator-associated event, ventilator-associated pneumonia

## INTRODUCTION

Even though non-invasive mechanical ventilation and high-pressure nasal oxygen therapy have been more commonly used in intensive care units in recent years, invasive mechanical ventilation is still the predominant approach to the management of critical care patients.<sup>1</sup> Several conditions such as pneumonia, barotrauma, fluid overload, pulmonary embolism, pneumothorax and atelectasis are mostly seen in mechanically ventilated patients.<sup>2</sup> Ventilator-associated pneumonia (VAP) has been the primary quality indicator in inter-institutional comparisons.<sup>3,4</sup> VAP diagnosis included radiologic, systemic, and pulmonary criteria, with optional inclusion of pulmonary secretion culture positivity. Positive culture of pulmonary secretions was an optional inclusion.<sup>5</sup> However, this definition was considered time consuming and subjective, therefore in 2013 the CDC endorsed the use of ventilator-associated event (VAE) definitions as a replacement for VAP.<sup>6-8</sup> While VAE surveillance is more complex and requires trained human resources, even though it has been used in U.S. hospitals for nearly 10 years, it has not been widely adopted worldwide.

VAE provides a specific definition for complications occurring after 48 hours of mechanical ventilation, with three sub-conditions defined: Ventilator-associated condition (VAC), infection-related ventilator-associated complication (IVAC), ventilator-associated (VAE), and possible ventilator-associated pneumonia (PVAP). The VAE algorithm was implemented at Anadolu Medical Center in 2022. This study focuses on the impact of the new definitions on clinical processes such as ventilator days, antibiotic use, and length of stay ICU. Specifically, it evaluates the impact of these new definitions on determining infectious status compared to previous VAP diagnoses. This review provides valuable insights into the practical implications of these new definitions and promotes further interest and controversy in the field.

## MATERIALS and METHODS

Patients who fulfilled the criteria for VAP and VAE and were supported by mechanical ventilation in the 13-bed general intensive care unit of Anadolu Medical Center were retrospectively evaluated. All nine patients had VAP in 2018-2019; VAE was recognized in 11 patients between 2022-2023. The demographic information of the patients is summarized in Table 1. CDC criteria published in 2004 were used to diagnose VAP. The criteria identified patients with  $\geq 105$  cfu/mL growth in deep tracheal aspirate, quantitative culture, fever  $\geq 38.5^\circ\text{C}$  or  $\leq 35^\circ\text{C}$ , and abnormal leukocyte count ( $\geq 10,000$  or  $\leq 5,000/\text{mm}^3$ ) as VAP.<sup>9</sup> VAE algorithm's three-step VAC, IVAC, and PVAC criteria were used.<sup>8,10,11</sup> Patients diagnosed with VAP during the COVID-19 pandemic period were excluded from the study.

Patients' age, gender, primary diagnosis, diagnosis of admission to intensive care unit, number of days of intensive care stay, number of ventilator days; On the day of VAP / VAE diagnosis, APACHE II, Carlson Co-Morbidity index was calculated and presented as mean value (MV) + standard deviation (SD).<sup>12,13</sup> Differences between VAE and VAP groups were analyzed with the Mann-Whitney U test and  $p < 0.05$  was considered significant. Statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics 22.0 package program (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Since the study was retrospective and observational there was no need to take informed consent from the patients and we did not mention the names and pictures of patients.

## RESULTS

In this single centre retrospective study, the comparison of demographic and clinical features of our ICU patients for VAP and novel VAE criteria is summarized in Table 1. In the results of data analysis; the mean age of patients diagnosed with VAP was  $57.9 \pm 21$  years, while the mean age of patients diagnosed with VAE was  $43 \pm 18$  years. There was no statistically significant difference in age between patients diagnosed with VAP and VAE ( $p = 0.412$ ).

The gender distribution of the two groups was similar and there was no significant difference between the APACHE II score and the Carlson Co-Morbidity Index. The length of stay in the ICU, the duration of the ventilator days, the number of days with a diagnosis of VAP or VAE after admission to the ICU, and the number of days with antibiotic use after diagnosis were also similar between the two groups.

**Table 1. Demographic Features and Clinical Outcomes of Tte Groups**

	VAP	VAE	p
Age	57.9 + 2	43 + 2	0,4
Gender (F/M)	4/5	4/7	
Apache II (MV + SD)	27.6+5	28+11	0.4
Carlson Co-morbidity index (MV + SD)	5.7+ 2	6.5+ 2	0.3
VAP/VAE definition day (MV + SD)	10.8 + 6	10+9	0.3
Ventilation days (MV + SD)	29.4 + 2	20.2+11	0.2
Length of ICU (MV + SD)	32 + 26	21+11	0.2
Antibiotic usage days (MV + SD)	9 + 2	12 + 3	0.8

Differences between two groups were analyzed with the Mann-Whitney U test and p<0.5 was considered significant. MV: Mean Value, SD: Standard Deviation  
Abbreviations: F; female, M; Male, VAP; Ventilator-associated pneumonia, VAE; Ventilator-associated event, ICU; Intensive Care Unit

Surveillance data of patients in our hospital's 13-bed adult medical-surgical intensive care unit for 2018-2019 and 2022-2023 is shown in Table 2. VAP rate was found to be similar according to the years and diagnostic criteria.

**Table 2. Surveillance Data**

Definition	Year	Number	Device use days	Device use rate
VAP	2018	4	1230	0.40
VAP	2019	5	1418	0.45
VAE	2022	14	1880	0.55
VAE	2023	6	1593	0.57

Of the nine patients diagnosed with VAP, two were admitted to the intensive care unit due to cardiogenic shock, and seven due to organ dysfunctions related to underlying malignancy. Of the eleven patients diagnosed with VAE, only one patient was admitted to the intensive care unit due to trauma, while the remaining ten patients were admitted due to organ dysfunctions secondary to malignancy. Two of the nine patients diagnosed with VAP and one of the eleven patients diagnosed with VAE survived. Two patients diagnosed with VAP exhibited definitive evidence of pneumonia. Upon evaluation according to VAE criteria, pneumonia was identified in a single patient with PVAP. In respiratory tract samples, *Pseudomonas aeruginosa* was identified in seven out of nine patients diagnosed with VAP, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in one patient, and *Klebsiella pneumoniae* (which produces carbapenemases) in one patient. Following the application of VAP criteria for surveillance, only one out of eight patients identified with VAP exhibited growth of *Stenotrophomonas maltophilia*. In contrast, all two patients evaluated with PVAP criteria demonstrated growth of *Stenotrophomonas maltophilia*. Furthermore, only one out of 11 patients diagnosed with VAP survived. Pneumonia was observed in two patients diagnosed with VAP and one patient diagnosed with PVAP (Table 3).

**Table 3. Clinical Features of VAP and VAE Patients**

	Primary Diagnosis	Culture	Outcome	Cause of death
VAP	Brain injury	<i>Paeruginosa</i>	Alive	
	Trauma	MRSA	Alive	
	AML	<i>S.maltophilia</i>	Ex	Sepsis
	MVR	<i>K. pneumoniae</i>	Ex	Cardiogenic shock
	NHL	<i>Paeruginosa</i>	Ex	Pneumonia
	Pancreas ca	<i>Paeruginosa</i>	Ex	Malignancy
	Pancreas ca	<i>Paeruginosa</i>	Ex	Sepsis



	CVA+ Lung ca	<i>Paeruginosa</i>	Ex	Pneumonia
	MDS	<i>Paeruginosa</i>	Ex	Sepsis
VAE	HL	No growth	Ex	Sepsis
	NHL	<i>Cryseobacterium spp.</i>	Ex	Malignancy
	Lung ca	<i>S.maltophilia</i>	Ex	Sepsis
	Endometrium ca	<i>C.albicans</i>	Ex	Malaria
	Breast ca	<i>B.cepacia</i>	Ex	Sepsis
	Lung ca	<i>S.maltophilia</i>	Ex	Sepsis
	Gunshot wound	No growth	Alive	
	Lung ca	No growth	Ex	Malignancy
	MM	No growth	Ex	Pneumonia
	Lung ca	No growth	Ex	Sepsis
	HL	<i>S.maltophilia</i>	Ex	Sepsis

Abbreviations: AML: Acute Myeloid Leukemia; NHL: Non-Hodgkin Lymphoma; CVA: Cerebrovascular accident; HL: Hodgkin Lymphoma; MVR: Mitral Valve Replacement; MM: Multiple Myeloma EX: Exitus M: Male, F: Female. APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II); ca:cancer, *Paeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA: Methicillin-resistance *Staphylococcus aureus*; *S.maltophilia*: *Sthenotrophomonas maltophilia*; *C.albicans*: *Candida albicans*; *B.cepacia*: *Burkholderia cepacia*; *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*

## DISCUSSION

In this retrospective single-centre study, we aimed to compare the complication definitions and clinical outcomes of the new objective VAE criteria in mechanical ventilation processes with the traditional VAP criteria. Table 1 shows no significant differences in demographic data, length of ICU, ventilation days, severity scores, and clinical outcomes when comparing the periods in which the old and new definitions were used ( $p>0.05$ ). Upon examining the clinical outcomes, it was noted that two out of nine patients diagnosed with VAP and one out of three patients diagnosed with PVAP had reported as pneumonia. This highlights the significance of accurate and timely diagnosis, as it can substantially impact patient outcomes. As shown in Table 2; the rates of device usage were similar in both study periods. While VAP rate was 3.3/1000, the PVAP rate, according to VAE definitions, was found to be

1.5/1000. Although this decrease rate was not statistically significant, this may be due to our low numbers and the need for further research with larger sample sizes as shown by Rawat et al. after switching to VAE criteria, IVAC and PVAP rates decreased by nearly half compared to VAP.<sup>14</sup> This could encourage us for further researches which are crucial to fully understand the potential of VAE criteria. Bouadma et al. found that only 14.5% of patients with comprehensive VAC diagnosis had pneumonia, highlighting the need to consider other nosocomial infections, pneumothorax, atelectasis, pulmonary embolism, and similar conditions.<sup>15</sup>

Therefore, adding objective criteria to VAE definitions has brought about a focus on infection control and improved antibiotic use by reliably finding infectious conditions. Hassan et al. showed that VAE prevention packages reduced IVAC and PVAP rates but were not associated with decreased VAE rates.<sup>16</sup> Some other interventions, such as head-of-bed elevation, daily spontaneous awakening and breathing trials and the use of slight sedatives, are associated with a decrease in the incidence of VAE.<sup>17</sup> Detecting complications related to mechanical ventilation using new definitions is expected to improve the quality of care and outcomes for patients on mechanical ventilation. Therefore, other new precaution packages should be brought to the agenda in addition to known VAP prevention strategies.

We also thought that with the use of the VAP algorithm in our hospital, more accurate pneumonia diagnoses were made. When the patient documents and clinical processes were examined, it was seen that only two of the nine patients diagnosed with VAP according to the CDC 2004 criteria and one of the three patients diagnosed with PVAP according to the new criteria died due to pneumonia. The fact that the mortality rate due to pneumonia is higher in those diagnosed with PVAP gives a clue that the correct diagnosis of pneumonia is made and that we evaluate the non-infectious causes of those we define as VAP as pneu-



monia. Melson et al. showed in their study that although ventilator associated complications caused a similar extension of mechanical ventilation and intensive care stay, the mortality rate was higher in VAP cases.<sup>18</sup> Therefore, it was thought that making a clear distinction between complications and pneumonia would reduce antibiotic use. It was seen that there was no decrease in antibiotic use in our patients but when the clinical documents of the patients were examined retrospectively, it was determined that antibiotics had to be used for other reasons, such as pneumothorax, neutropenic fever, intra-abdominal sepsis, and septicaemia.

VAP definitions have also enabled the detection of mechanical ventilation complications. In addition to infection, atelectasis, pleural effusion, acute pulmonary oedema, ARDS, pulmonary embolism, and pneumothorax are frequently encountered in patients using mechanical ventilation.<sup>2</sup> It is known that bundle packages used for VAP prevention do not prevent complications.<sup>19,20</sup> Therefore, the need for accurate clinical quality measurements, not solely based on pneumonia, is urgent. More meaningful results will be obtained regarding quality healthcare by preventing other complications.

Ventilator-associated pneumonia is based on infiltrates on chest X-rays, leading to unnecessary prolonged antibiotic use for patients. It is known that chest X-rays taken in the ICU have difficulty distinguishing between infection and non-infectious causes and are not specific for infection. Interpreting radiographs is challenging; many films are portable and of poor quality, and pre-existing pulmonary disease can mimic pneumonia.<sup>21</sup> A weak correlation was found between the clinical diagnosis of VAP and histologically proven infection.<sup>22</sup> In a post-mortem histopathological study, Balthazar et al. detected pneumonia in only 20% of their patients with a clinical VAP diagnosis in lung biopsy samples. They found conditions such as ARDS, interstitial fibrosis, diffuse alveolar damage, diffuse alveolar oedema, and pulmonary embolism, among others.<sup>23</sup>

The complexity and unreliability of VAP surveillance have shown that more than healthcare-associated infection rates are needed for intra-institutional and inter-institutional comparisons. VAE definitions, with their more standardized surveillance reports and potential for automation in quality programs, could significantly improve the accuracy and efficiency of ventilator-associated infection surveillance.<sup>24</sup>

Our study is primarily helpful in comparing the new algorithm with the previous one in clinical practice and identifying areas for improvement. However, it is essential to note that our most significant limitations were the short study period and the small number of patients. These limitations may have affected our findings' generalizability and our conclusions.

VAE definitions demonstrate promising potential in identifying complications associated with mechanical ventilation suggesting a promising future for enhancing patient outcomes and infection control. With increased confidence in the new definitions, we anticipate a positive impact on patient care. This study will contribute to the more accurate use of the VAE algorithm in the coming years, as we are still in the testing, understanding, and adaptation phase.

#### **Ethics Approval**

This study was reviewed and approved by Ethics Committee of Anadolu Medical Center (ASM-EK ASM EK ASM-MM-24/407).

#### **Peer-review**

Externally and internally peer-reviewed.

#### **Authorship Contributions**

Concept: E.H., T.T., Design: E.H., T.T., Data Collection or Processing: T.T., I.K., M.O., Analysis or Interpretation: T.T., E.H., Literature Search: E.H., T.T., Writing: E.H., T.T.

### **Conflict of Interest**

No conflict of interest was declared by the authors.

### **Funding**

-The authors declared that this study received no financial support.

#### References

1. Al-Tawfiq JA, Abdramalnabi R, Taher A, et al. Surveillance of device associated infections in intensive care units at Saudi Arabian Hospital, 2017-2020. *J Infect Public Health*. 2023 Jun;16(6):917-921. doi: 10.1016/j.jiph.2023.04.007.
2. Pouly O, Lecalitel S, Six S, et al. Accuracy of ventilator-associated lower respiratory tract infections. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):6. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-0624-6>
3. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR*. 2004; 53(No. RR-3).
4. Klompas M: Complications of mechanical ventilation- The CDC's new surveillance paradigm. *N Engl J Med*. 2013;368:1472-1475. doi: 10.1056/NEJMp1300633
5. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008; 36:309–32. doi: 10.1016/j.ajic.2008.03.002.
6. Dudeck MA, Weiner LM, Allen-Bridson K, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, Data Summary for 2012, "Device-associated Module". *Am J Infect Control*. 41: (2013):1148-66.
7. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35:915-36 doi: 10.1086/677144
8. Magill SS, Klompas M, Balk R, et al. Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events. *Crit Care Med*. 2013;41:2467-75.
9. Meduri GU. Diagnosis and differential diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med*. 1995; 16:61
10. Klompas M, Khan Y, Kleinman K, et al. Multicenter Evaluation of a Novel Surveillance Paradigm for Complications of Mechanical Ventilation. *PloS One*. 2011 Mar 22;6(3):e18062. doi:10.1371/journal.pone.0018062
11. Raouf S, Baumann MH. Critical Care Societies Collaborative. An official multi-society statement: ventilator-associated events: the new definition. *Crit Care Med*. 2014;42:228-9.
12. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. "APACHE II: a severity of disease classification system". *Crit Care Medicine*. 1985;13 (10): 818-829.
13. Carlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40:373–383. Doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
14. Rawat N, Yang T, Ali KJ, et al. Two-state collaborative study of a multifaceted intervention to decrease ventilator-associated events. *Crit Care Med*. 2017;45:1208 doi: 10.1097/CCM.0000000000002463
15. Bouadma L, Sonneville R, Garrouste-Orgeas M, et al. Ventilator-associated events: prevalence, outcome, and relationship with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2015; 43(9):1798-806. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001091>
16. Hassan EA, Elsaman SE. Relationship between ventilator bundle compliance and occurrence of ventilator-associated events: a prospective cohort study. *BMC Nursing*. 2022; 21-207-213
17. Ramirez-Estrada S, Pena-Lopez Y, Eshwara VK, et al. Ventilator-associated events versus ventilator-associated respiratory infections –moving into new paradigm or merging both concepts, instead?. *Ann Transl Med*. 2018;6(21):425-425. <https://doi.org/10.21037/ATM.2018.10.54>
18. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patients data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(8):665-71. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70081-1.
19. Ramirez-Estrada S, Pena-Lopez Y, Rello J. The effects of sedatives, neuromuscular blocking agents and opioids on ventilator-associated events. *Eur J Anaesthesio*. 2020;37(2):67-69 doi:10.1097/EJA 0000000000001132.
20. Harris BD, Thomas GA, Greene MH, et al. Ventilator bundle compliance and risk of ventilator-associated events. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2018;39(6):637-643doi 10-1017/ice.2018.30
21. Klompas K, Kleinman K, Khan Y, et al. Rapid and reproducible surveillance for ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2012;54(3):370-377.
22. Tejerina E, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, et al. Accuracy of clinical definitions of ventilator-associated pneumonia: comparison with autopsy findings. *J Crit Care*. 2010; 25:62-68. doi: 10.1016/j.jcrc.2009.05.008
23. Balthazar AB, Von Nowakonski A, De Capitani EM, et al. Diagnostic investigation of ventilator associated pneumonia using bronchoalveolar lavage: comparative study with a postmortem lung biopsy. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34: 993-1001. doi: 10.1590/s0100-879x2001000800004
24. Shenoy ES, Rosenthal ES, Shao YP, et al. Real-time automated detection of ventilator-associated events: avoiding missed detections, misclassifications, and false detections due to human error. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39:826-833 doi: 10.1017/ice.2018.97. Epub 2018 May 17.



## Endometrial Örnekleme Sonuçlarımız: 1149 Olgunun Analizi

### Our Endometrial Sampling Results: Analysis of 1149 Cases

 Serdar ÇİMEN<sup>1</sup>,   Emin Levent AKSOY<sup>2</sup>,  Mehmet Musa ASLAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

<sup>2</sup> Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

<sup>3</sup> Yalova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ORCID ID: Serdar Çimen: <https://orcid.org/0000-0002-1655-5807>, Emin Levent Aksoy: <https://orcid.org/0000-0002-4862-1231>,

Mehmet Musa Aslan: <https://orcid.org/0000-0002-7830-5002>

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Emin Levent Aksoy, e-posta / e-mail: [eminleventaksoy@gmail.com](mailto:eminleventaksoy@gmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 18-11-2024

Kabul Tarihi / Accepted: 28-11-2024

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2024

Çimen S., Aksoy E. L., Aslan M. M., Endometrial Örnekleme Sonuçlarımız: 1149 Olgunun Analizi. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2024;8(3):218-223

#### Abstract

Amaç	Bu çalışmamızda tersiyer bir merkez olan kliniğimizde yapılan endometrial örnekleme sonuçları ile histopatolojik sonuçlar arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.
Gereç ve Yöntem	Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2015- Mart 2021 tarihleri arasında jinekolojik nedenler ile endometrial örnekleme yapılan 1149 hastanın patoloji sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Postmenopozal endometrial kalınlık artışı için sınır değer 5 mm olarak kabul edildi.
Bulgular	Çalışmaya dâhil olan hastaların yaş ortalaması 47,58 idi. 813 (%70,8) tanesi premenopozal dönemdeyken, 336 (%29,2) tanesi postmenopozal dönemdeydi. Endometrial örnekleme için en sık endikasyonun anormal uterin kanama olduğu izlendi. Endometrium kanseri için ise en riskli grubu postmenopozal kanaması olan hastalar oluşturduğu izlendi.
Sonuç	Endometrium kanseri riskinin arttığı anormal uterin kanama, postmenopozal kanama, postmenopozal endometrial kalınlık artışı olan ve tamoksifen kullanan hastalarda endometrial örnekleme yapılması uygun bir yaklaşım olacaktır. Bununla beraber benign nedenlerle histerektomi yapılacak hastalara preoperatif rutin örnekleme yapılmasını destekler sonuçlara ulaşamadık.
Anahtar Kelimeler	Endometrial örnekleme, anormal uterin kanama, endometrium kanseri, postmenopozal kanama, histerektomi

#### Özet

Aim	In this study, we aimed to investigate the relationship between the indications and histopathological results in endometrial sampling performed in our clinic, which is a tertiary center.
Material and Method	Pathology results of 1149 patients who underwent endometrial sampling for gynecological reasons at Sakarya Training and Research Hospital between January 2015 and March 2021 were evaluated retrospectively. The cut-off value for postmenopausal endometrial thickness increase was accepted as 5 mm.
Results	The mean age of the patients was 47.58. 813(70,8%) of them were in the premenopausal period and 336 (29,2%) of them were in the postmenopausal period. The most common indication for endometrial sampling was abnormal uterine bleeding. It was observed that patients with postmenopausal bleeding were the most at-risk group for endometrial cancer.
Conclusion	Endometrial sampling would be an appropriate approach in patients with abnormal uterine bleeding, postmenopausal bleeding, increased postmenopausal endometrial thickness, and those using tamoxifen, which are at increased risk of endometrial cancer. However, we could not find results that support routine preoperative sampling in patients undergoing hysterectomy for benign reasons.
Keywords	Endometrial sampling, abnormal uterine bleeding, endometrial cancer, postmenopausal bleeding, hysterectomy

## GİRİŞ

Endometrial örnekleme endometriyumun değerlendirilmesi amacıyla jinekoloji pratiğinde en sık yapılan girişimsel işlemlerden biridir. Premenozal veya postmenopozal kadınlarda anormal uterin kanama (AUK), histerektomi kararı verilen hastalarda endometriyumun preoperatif değerlendirilmesi, postmenopozal endometrial kalınlık artışı gibi endikasyonlarla tanı amaçlı yapılabildiği gibi meme kanseri nedeniyle tamoksifen kullanan hastaların endometrial hiperplazi ya da kanser gelişimi açısından ve endometrial hiperplazi gibi prekanseröz lezyonların takibi için de kullanılabilir. Aynı zamanda yine AUK'da tedavi amaçlı da kullanılabilir. Özellikle postmenopozal hastalarda erken tanı ve sonrasında tedavi açısından hayati önem taşımaktadır.<sup>1</sup> Endometrial biyopsi; endometrial fırça, Pipelle, Karmen kanül, aspiratörlerle, dilatasyon-küretaj şeklinde veya histereskopi eşliğinde yapılabilir. Hastaların büyük bir kısmı işlemi oral analjezik ile tolere edebilir. Tolere edemeyen hastalarda işlem lokal (servikal veya pudental blok) veya genel anestezi altında uygulanabilir.<sup>2</sup> Komplike olmayan çoğu vaka ofis şartlarında servikal hazırlık gerektirmeden yapılmaktadır. Ulusal ve uluslararası kadın hastalıkları ve doğum cemiyetlerinin endometrial örnekleme endikasyonları için önerileri olsa da klinikler arasında hasta yaklaşımı açısından farklılıklar olabilmektedir. Bu çalışmadaki amacımız tersiyer merkez olan hastanemizde çeşitli endikasyonlar ile yapılan endometrial biyopsi olgularında endikasyon ve histopatolojik tanımlar arasındaki ilişkiyi literatür eşliğinde değerlendirmektir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Etik Kurulu'ndan 25.10.2021 tarihinde, E.74630-467 evrak numarası ile onay alındıktan sonra başlandı. Bu çalışmada Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2015- Mart 2021 tarihleri arasında jinekolojik nedenlerle endometrial örnekleme yapılan hastaların patoloji sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Verilere hastanede kullanılan otomasyon programı ve hasta dosyalarından ulaşıldı. 18 yaşından küçük, 90 yaşından büyük,

obstetrik endikasyonlar ile kürete edilen, dosyada eksik verisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaş, menopoz durumu, endometrial örnekleme endikasyonu ve patoloji sonucu verileri çıkarıldı. Çalışmada yer alan sürekli değişkenler medyan, min, maks değerleri ile kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Endikasyonlar üzerindeki patoloji sonuçlarının dağılımı sayı ve yüzde şeklinde gösterilmiştir. Postmenopozal endometrial kalınlık artışı için sınır değer 5 mm olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza yaşları 21 ile 90 arasında değişen retrospektif olarak verilerine ulaşılabilen 1149 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 47,58+/-9,9 iken 813(%70,8) tanesi premenopoz, 336(%29,2) tanesi postmenopozal gruptaydı (Tablo-1). Endometrial örnekleme en sık AUK endikasyonu ile 756/(65,8%) hastaya uygulanmıştır. Daha sonra sırayla postmenopozal kanama 202/(17,6%), preoperatif endometriyumun değerlendirilmesi 108/(9,4%), postmenopozal kalınlık artışı 74/(6,5%), meme kanseri nedeniyle Tamoksifen kullanımı 9/(0,8%) olguya endometrial örnekleme uygulanmıştır (Tablo-2).

	*n	Yüzde(%)
Premenopoz	813	70,8
Postmenopoz	336	29,2
*Hasta sayısı		

	*n/yüzde
AUK	756/(%65,8)
Postmenopozal kanama	202/(%17,6)
Preoperatif (Histerektomi)	108/(%9,4)
Postmenopozal endometrial kalınlık artışı	74/(%6,5)
Meme ca nedeniyle Tamoksifen kullanımı	9/(%0,8)
Toplam	1149/(%100,0)
*Hasta sayısı	

En sık görülen histopatolojik sonuçlar ise sırayla, proliferatif/sekratuar endometriyum 534(%46,4) olguda, endo-

metrial polip 240 (%20,8) olguda, atrofik endometrium 221 (%19,2) olguda, yetersiz materyal 61 (%5,3) olguda, endometrit 44 (%3,8) olguda, endometrial hiperplazi 30 (%2,6) olguda, endometrium kanseri 19 (%1,6) olguda saptanmıştır (Tablo-3)

**Tablo 3. Patoloji Sonuçlarının Endometrial Örnekleme Endikasyonlarına Göre Dağılımı**

Endikasyon\Patoloji sonucu	Proliferatif/Sekretuar endometrium	Endometrial polip	Atrofik endometrium	Yetersiz materyal	Endometrit	Endometrial hiperplazi	Endometrium Kanseri	Toplam
AUK	477	170	9	36	37	25	2	756
Postmenapozal kanama	13	37	119	12	2	3	16	202
Preoperatif (Histerektomi)	32	8	55	9	3	1	0	108
Postmenapozal kalınlık artışı	8	24	34	4	2	1	1	74
Meme ca nedeniyle Tamoksifen kullanımı	4	1	4	0	0	0	0	9
Toplam	534(%46,4)	240(%20,8)	221(%19,2)	61(%5,3)	44(%3,8)	30(%2,6)	19(%1,6)	1149(%100)

### TARTIŞMA

Kadın hastalıkları ve doğum pratiğinin en sık yapılan uygulamalarından biri olan endometrial örnekleme özellikle endometriumun premalign ve malign lezyonlarının tanınması ve dışlanması büyük öneme sahiptir. Bunun yanında AUK'da tedavi edici işlevi de bulunmaktadır.

Özellikle endometrial malignite riskinin arttığı 35 yaşından büyük AUK'sı olan, vücut kitle endeksi yüksek, diyabet gibi ek risk faktörü olan ve postmenapozal kanama ya da endometrial kalınlık artışının olduğu durumlarda önerilmelidir.

Çalışmamıza dâhil olan hastaların yaş ortalaması 47,58 idi. Bu sonuç 2017 yılında İnal ve arkadaşlarının yayınladıkları, yine tersiyer bir merkez olan Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapılan 4247 hastanın sonuçlarıyla benzer bulunmuştur(46,87).<sup>3</sup> Bu durum her iki merkezin benzer hasta popülasyonuna hizmet vermesiyle açıklanabilir.

Çalışmamızda en sık endometrial örnekleme endikasyonu AUK'dur. AUK'nın jinekoloji polikliniğine en sık başvuru nedenlerinden biri olduğu düşünüldüğünde bu durum şartıtcı değildir.<sup>4</sup> Yine bir üçüncü basamak hastane olan Dumlupınar Üniversitesi Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde Kucur ve arkadaşlarının 744 hastayı değerlendirdiği çalışmayla örtüşmektedir.<sup>5</sup> Aynı coğrafi bölgede bulunan Kocaeli'de Çakmak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da en sık endometrial örnekleme endikasyonu AUK olmuştur.<sup>6</sup> Bu durumdan da anlaşılacağı üzere en sık endometrial örnekleme endikasyonu anormal uterin kanamadır ve çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Endometrium kanseri tipik olarak kendini vajinal kanama ile gösterir ve vakaların çoğunu 55 yaş ve üzeri hastalar oluşturur. Bu durum postmenapozal kanamalı hastaları endometrium kanseri açısından en yüksek riskli grup yapmaktadır. Gözlemsel çalışmaların bir meta-analizinde, endometriyal kanserli hastalarda postmenopozal kanamanın prevalansı tümör evresinden bağımsız olarak %91 olarak

bulunmuştur. Postmenopozal kanamalı hastalarda endometriyal kanser riski ise %9'dur.<sup>7</sup> Çalışmamızda ikinci en sık endikasyonumuzu oluşturan bu grupta (%17,6) literatür ile benzer olarak kanser oranını %7,9 bulduk.

Postmenopozal dönemde endometrial kalınlık ile kanser riski arasındaki doğrusal ilişki iyi bilinen bir geçektir.<sup>8</sup> Yapılan bir meta analizde transvajinal ultrasonun, eşik değerler 5, 4 ve 3 milimetre(mm) alındığında endometrial kanser tespit etme sensitivitesi sırasıyla %90, %95, %98 olarak bulunmuştur.<sup>9</sup> 57 çalışmanın dâhil edildiği bir başka meta analizde ise  $\leq 5$  mm sınır değer olarak kullanıldı ve pozitif bir test sonucu kanser olasılığını %14'ten %31'e çıkarırken, negatif bir testin bu olasılığı %2,5'e düşürdüğü izlenmiştir. Yazarlar, negatif bir sonucun ( $\leq 5$  mm) genellikle endometrial neoplaziyi dışladığı halde, endometrial kalınlık ölçümünün tek başına kanseri güvenilir bir şekilde dışlamak için kullanılamayacağı sonucuna vardılar.<sup>10</sup> Çalışmamızda ise postmenopozal kalınlık artışı nedeniyle yapılan 74 endometrial örnekleme bir tanesi endometrial hiperplazi gelirken bir tanesi kanser (%1,35) olarak raporlanmıştır.

Benign nedenlerle yapılan histerektomi öncesinde rutin endometrial örnekleme yapılması tartışmalı bir konudur. Bizimde dâhil olduğumuz birçok klinik öngörülemeden bir kanser riskini dışlamak için preoperatif endometrial örnekleme yapmaktadır. Hanlıgıl ve Ekici 309 hastayı dâhil ettikleri çalışmalarında preoperatif örnekleme yapılan ve yapılmayan iki grubu karşılaştırmış ve sonuç olarak eğer semptomu yoksa klinik ve radyolojik bulgusu olmayan hastalara rutin olarak preoperatif örnekleme önermemişlerdir.<sup>11</sup> Bizim çalışmamızda bu öneriyi destekler nitelikte sonuçlanmıştır. Preoperatif alınan 108 örneklemeden sadece bir tanesi endometrial hiperplazi olarak raporlandı ve hiç kansere rastlanmadı.

Tamoksifen meme kanserinde adjuvan tedavi olarak sıkça kullanılan bir non-steroidal antiöstrojen ajandır. Meme dokusundaki antiöstrojen etkisine karşın endometriumda östrojen benzeri etki yaparak endometrial hiperplazi, en-

dometrium kanseri ve sarkom riskini arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle Amerikan jinekoloji ve obstetri derneği özellikle postmenopozal ve semptomu olan hastalarda endometriumun araştırılmasını önermektedir.<sup>12</sup> Çalışmamızda tamoksifen kullanımı nedeniyle 9 (%0,8) hastaya endometrial biyopsi yapılmış ve hiçbirinde premalign veya malign lezyona rastlanmamıştır.

Endometrial patoloji sonuçlarımıza baktığımızda en sık proliferatif/sekretuar endometrium gözlenmiştir (%46,4). Sarı ve arkadaşlarının, anormal uterin kanama nedeniyle endometrial biyopsi yapılan hastaların sonuçlarını incelediği çalışmasında en sık patoloji sonucu proliferatif endometrium (%38,2) imiş.<sup>13</sup> Kucur ve arkadaşlarının çalışmalarında ise proliferatif/sekretuar endometrium oranını %72,8 olarak bulmuşlardır<sup>5</sup>. En sık patoloji sonucu proliferatif/sekretuar endometrium olmasına rağmen klinikler arasında oran olarak farklılıklar olmasının nedeninin hizmet verdiği hasta popülasyonundan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Bizim serimizde hastaların %3,8'inde endometrit bulunmuşken, endometrit sıklığını Khare ve arkadaşları %6,4, Jetley ve arkadaşları ise %9,1 olarak bildirmiştir.<sup>14,15</sup>

## SONUÇ

Endometrial örnekleme majör amacı endometriumun kanseröz ve prekanseröz lezyonlarının dışlanmasıdır. AUK için en sık endikasyon iken postmenopozal kanaması olan hastalar endometrium kanseri için en riskli grubu oluşturmaktadırlar. Benign nedenlerle yapılan histerektomi öncesinde rutin örnekleme maliyeti arttırmanın yanında ek bir fayda sağlamamaktadır. Özellikle semptomatik olan ve postmenopozal tamoksifen kullanan kadınlarda endometriumun araştırılması erken teşhis için hayati bir öneme sahiptir.

## Etik Onay

Çalışmaya Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Etik Kurulu'ndan 25.10.2021 tarihinde, E.74630-



467 evrak numarası ile onay alınmıştır.

#### **Yazar Katkıları**

Konsept: S.Ç., E.L.A., M.M.A., Dizayn: S.Ç., E.L.A., Veri Toplama ve İşleme: S.Ç., E.L.A., Analiz ve Yorumlama: S.Ç., E.L.A., M.M.A., Literatür Tarama: S.Ç., M.M.A., Makale Yazımı: S.Ç., E.L.A.

#### **Çıkar Çatışması**

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

#### **Finansal Destek**

Beyan edilecek mali destek yoktur.

#### References

1. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer*. 2009;9:460. Published 2009 Dec 22. doi:10.1186/1471-2407-9-460
2. Grimes DA. Diagnostic dilation and curettage: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;142(1):1-6. doi:10.1016/s0002-9378(16)32276-1
3. Inal ZO, Inal HA, Kucukosmanoglu I, et al. Assessment of Endometrial Sampling and Histopathological Results: Analysis of 4,247 Cases. *Eurasian J Med*. 2017;49(1):44-47. doi:10.5152/eurasianjmed.2017.16269
4. Shrestha DB, Thapa S, Singh R, et al. Presenting complaints in Gynecology Outpatient De-partment (OPD) and prevalence and assessment of dysmenorrhea. *Medical Journal of Shree Bi-rendra Hospital*. 2017;16(1):47-51. doi:10.3126/mjsbh.v16i1.16027
5. Kucur SK, Şencan H, Yüksel KB, et al. Endometrial örnekleme sonuçlarımız :744 Olgunun analizi (evaluation of endometrial biopsy results in our clinic; analysis of 744 cases). *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*. 2014;45(3):146. doi:10.16948/zktb.68266
6. Çakmak B.,Karataş A.,Turan G.Endometrial Örnekleme Sonuçlarımız: 400 Olgunun Analizi,Selçuk Tıp Dergisi 2012, Vol. 28(3)
7. Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, et al. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(9):1210-1222. doi:10.1001/jamainternmed.2018.2820
8. Tofiloska V, Velik-Stefanovska V, Dimitrov G. The Connection between the Endometrial Thickness and the Risk of Endometrial Malignancy in Postmenopausal Women. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(14):2263-2266. Published 2019 Jul 28. doi:10.3889/oamjms.2019.639
9. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(1):160-167. doi:10.1097/AOG.0b013e-3181e3e7e8
10. Gupta JK, Chien PF, Voit D, et al. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002;81(9):799-816. doi:10.1034/j.1600-0412.2001.810902.x
11. Hanligil E, Ekici MA. Is it necessary to perform an endometrial sampling prior to hysterec-tomies for benign conditions. *Experimental Biomedical Research*. 2019;2(2):76-84. doi:10.30714/j-ebr.2019250353
12. Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1394-1397. doi:10.1097/01.AOG.0000450757.18294.cf
13. Turhan Çakır A, Öz İ, Ün B. Endometrial Örnekleme Sonuçlarımız: 365 Olgunun Analizi. *Bozok Tıp Dergisi*. doi:10.16919/bozoktip.539875
14. Khare A, Bansal R, Sharma S, et al. Morphological spectrum of Endometrium in patients presenting with Dysfunctional Uterine Bleeding. . *People's Journal of Scientific Research*. 2012;5:13-16.
15. Jetley S, Rana S, Jairajpuri ZS. Morphological spectrum of endometrial pathology in middle-aged women with atypical uterine bleeding: A study of 219 cases. *J Midlife Health*. 2013;4(4):216-220. doi:10.4103/0976-7800.122242



## Yaşlılarda Solunum Yolu Enfeksiyonu Gelişiminde Rol Oynayan Faktörler

## Factors Playing a Role in the Development of Respiratory Tract Infections in The Elderly

Mustafa Volkan Karabaş<sup>1</sup>, Sevin Kırdar<sup>2</sup>, Hüseyin Örün<sup>3</sup>, Emel Ceylan<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Fiziyem Fizik Tedavi Dalı Merkezi, Aydın, Türkiye

<sup>2</sup> Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

<sup>3</sup> Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup> Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

ORCID ID: Mustafa Volkan Karabaş: <https://orcid.org/0000-0002-1566-1181>, Sevin Kırdar: <https://orcid.org/0000-0002-4511-578X>  
Hüseyin Örün: <https://orcid.org/0000-0002-4384-0881>, Emel Ceylan: <https://orcid.org/0000-0002-4723-2285>

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Sevin Kırdar , e-posta / e-mail: [dr.sevinkirdar@gmail.com](mailto:dr.sevinkirdar@gmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 15-11-2024

Kabul Tarihi / Accepted: 29-11-2024

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2024

Karabaş M.V., Kırdar S., Örün H., Ceylan E. Yaşlılarda Solunum Yolu Enfeksiyonu Gelişiminde Rol Oynayan Faktörler. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2024;8(3):224-235

## Abstract

**Amaç** Yaşlanma ile çeşitli sistemlerde oluşan fizyolojik değişiklikler ve bağışıklık sistemi fonksiyonlarında gelişebilen sorunlar nedeniyle, yaşlı bireyler, akciğer enfeksiyonları gelişimi için risk taşımaktadır. Özellikle kış aylarında kapalı ortamlarda ve diğer bireylerle yakın temas halinde olabilmeleri nedeniyle solunum damlacıkları yoluyla bulaşan viral solunumsal enfeksiyonlar açısından risktedirler. Çalışmamızda yaşlılarda solunum yolu enfeksiyonlarının gelişiminde rol oynayan kişisel özellikler, alışkanlıklar ve yaşam koşullarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem** Çalışma grubu, hastanemizin göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran solunum semptomları olan (hasta grubu) ve olmayan (kontrol grubu) 65 yaş üzeri yaşlılardan oluşturuldu. Planlanan influenza sezonu dönemlerinde, solunum semptomları ile başvuran 65 hasta ve 65 semptomsuz yaşlının, sosyodemografik özellikleri, tıbbi geçmişi, yaşam koşulları ve hijyen alışkanlıkları sorgulanmış ve standart anket formuna işlenmiştir. Verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler, ki-kare, Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanılmıştır.

**Bulgular** Ortalama yaşı 73,59 olan çalışma evreninde olguların yaş ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksekti. Akut solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) gelişiminde etkili olabilecek faktörler analiz edilerek anlamlı bulunanlar lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. ASYE gelişiminde, ileri yaşın risk oranı 1,069 kat olmasına rağmen kronik solunum yolu hastalığının riski 10,308 kat etkili bulunmuştur. Lojistik regresyonda etkili bulunan diğer faktörler için risk oranları, gelir yetersizliği için 3,269, ve şehir/ilçe yaşamının 3,170, ve evde okul çağında çocuk varlığının 3,709 olduğu ve kalabalıkta yapılan hobiler için ise risk oranı 4,124 olarak saptanmıştır.

**Sonuç** Yaşlılarda ASYE gelişiminde, yaş dışında eşlik eden kronik solunum yolu hastalığı olması ve bazı sosyodemografik özelliklerinin de rol oynayabileceği saptandı. Ayrıca yaşam tarzı, beslenme ve hijyen alışkanlıklarının da solunum enfeksiyonu gelişiminde farklı boyutta etkiler oluşturabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

## Anahtar Kelimeler

Enfeksiyonlar, solunum yolu, risk faktörleri, yaşlı

## Özet

**Aim** Elderly are at risk for pulmonary infections, due to physiological changes with aging and problems that may develop in immune system functions. Especially in winter, they spend most of their time in closed environments and in close contact with other individuals, posing a risk for viral respiratory infections transmitted through respiratory droplets. We aimed to evaluate the personal characteristics, habits and living conditions that play a role in the development of respiratory infections in the elderly.

**Material and Method** The study group consisted of elderly people over 65 years of age with (patient group) and without (control group) respiratory symptoms who applied to the chest outpatient clinic of our hospital. During the planned influenza season, participants were questioned about their sociodemographic characteristics, medical history, living conditions and hygiene habits and recorded on a standard questionnaire form. Descriptive statistics, chi-square, Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests were used for data analyse.

**Results** The mean age of whole study population was 73.59 years, and the age of the cases group was older than the controls. Factors that may be effective in the development of acute respiratory tract infection (ARTI) were analyzed and those found to be significant were evaluated using logistic regression analysis. Factors found to be effective in the development of ARTI, advanced age (OR 1.069), chronic respiratory disease (OR 10.308) insufficient income (OR 3.269), city/town living (OR 3.170), having school-age children at home (OR 3.709), hobbies done in a crowded place (OR 4.124).

**Conclusion** In addition to age, the presence of chronic respiratory diseases and some socio-demographic characteristics may play a role in the development of ARTI in elderly. It was also concluded that lifestyle, diet and hygiene habits may have different effects on the development of ARTIs

**Keywords** Infections, respiratory tract, risk factors, aged

## GİRİŞ

Teknolojinin ve sağlık hizmetlerinin gelişimine bağlı olarak gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde doğumla beklenen yaşam süreleri artmış olup bunun paralelinde doğum hızlarındaki düşüşle birlikte dünyamızdaki yaşlı nüfus geçmişe göre daha hızlı bir şekilde artmaktadır. Ömür uzaması, başta gelişmiş ülkelerde olmak üzere, yaşlı popülasyonun genel nüfus içerisindeki oranında artışı gündeme getirmiştir.<sup>1</sup> Gelişmiş ülkelerdeki kadar hızlı olmamakla beraber gelişmekte olan ülke konumundaki ülkemizde de yaşlı nüfus oranı, son 10 yılda giderek artış göstermiş ve 2023'te 65 yaş üstü kişilerin toplam nüfusa oranı %10,2 olarak bildirilmiştir.<sup>2</sup>

Yaşlı bireylerin kendine has yaşam tarzı ve tercihleri yanı sıra sağlık ve bakım gereksinimleri de farklıdır. Yaşlanma ile birlikte, her kişide farklı şekillerde ve oranlarda olmak üzere, kronik hastalık yükünde artış, kullanılan ilaç miktarında artış, fonksiyonellikte azalma ve bağımlılık oranında artma gibi yaşlıya özgü sağlık ve bakım sorunları ortaya çıkabilmektedir.<sup>1</sup> Diyabet ve kronik böbrek yetmezliği başta olmak üzere bazı kronik hastalıkların yanı sıra bazı otoimmün hastalıkların veya romatizma gibi hastalıkların tedavisinde kullanılabilen ilaçların bir kısmı, yaşlanma ile sindirim sistemi değişiklikleri ve beslenme sorunları immün fonksiyonları etkileyerek enfeksiyöz ajanlara karşı yetersiz bağışıklık yanıtına yol açabilir. Yaşlıların enfeksiyonlara karşı duyarlı olmasının önemli bir nedeni de immün sistemde yaşlanmanın yarattığı değişiklikler (immün yaşlanma) olabilir. Gerek değişen iklim koşulları ve hava kalitesindeki bozulma ve gerekse immün yaşlanma, bu popülasyonun solunum yolu enfeksiyonları yönünden daha duyarlı olması sonucuna yol açmıştır.<sup>3</sup>

Solunum yolu enfeksiyonları, en sık virüs ile bakteri enfeksiyonlarına bağlı gelişebilmekte ve yaşlı bireylerde kronik hastalıkların alevlenmesine, sepsis ve hatta mortaliteye neden olması bakımından önem taşımaktadır. Solunum yolu virüsleri, basit üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE), bronşit, KOAH ve astım atakları, pnömoni ve solunum ye-

tersizliği tablosuna neden olabilmektedir. Yaşlı bireylerin solunum yolu enfeksiyonlara bağlı hastalıkları, alışılmadık klinik yakınma ve bulgular nedeniyle tanı konulması zor ve tedavi süreci uzun olabilmekte; komorbiditeler ve kullanılan kronik ilaçlar nedeniyle tedavi sürecinde komplikasyonlar yaşanabilmekte, hastane yatışı gerektirebilmektedir. Rinovirüsler, influenza virüsleri, solunum sinsityal virüs (RSV)'leri, insan metapnömovirüs ve parainfluenza virüsleri yaşlılarda en yaygın solunum yolu enfeksiyon nedenleridir.<sup>4,5</sup> Bu virüsler ve COVID-19 hastalığı >65 yaş grubundaki nüfusta önemli morbidite ve mortaliteye yol açar.<sup>5</sup>

Solunum virüsleri damlacık yolu enfeksiyonu ile toplumda kişiden kişiye çok kolaylıkla bulaşabilir ve hızla yayılabilir.<sup>6</sup> Soğuk hava koşulları nedeniyle, kış aylarında, zamanlarının büyük çoğunluğunu kapalı ortamlarda geçirmek durumunda kalan yaşlıların yakın temas ve damlacık enfeksiyonlarına bağlı olarak hastalanma riski artmaktadır. Bu riski azaltmak için yaşlı bireylerin kapalı ve kalabalık ortamlardan uzak durmaları, maske takmaları ve el hijyenine özen göstermeleri önerilir. Öte yandan yaşlıların fizik ve mental sağlığı açısından sosyalleşmesi ve diğer bireylerle teması önerilmektedir. Böylece fonksiyonel bozulmaların azaldığı ve mental fonksiyonların iyileştiği gösterilmiştir. Ek olarak sosyal aktivitelere katılanların daha uzun ömürlü olduğu bildirilmiştir.<sup>7</sup>

Ulusal ve uluslararası sağlık otoriteleri solunum yolu enfeksiyonlarından korunmada, sıklıkla grip aşısının önemini vurgulamalarına rağmen, ilaç dışı korunma önlemleri (sosyal mesafe, maske kullanımı ve izolasyon) daha az gündeme gelmektedir. Yaşlılarla ilgilenen sağlık personeli ya da bakıcılar arasında konunun öneminin yeterince anlaşılması, yaşlılarda mevcut komorbiditeler ve immün durumlarındaki değişiklikler, bireysel bazı alışkanlık ve yaşam tarzı davranışları, bu grubu üst solunum yolu enfeksiyonlarına daha hassas kılmaktadır.<sup>8</sup> Bahsedilen bu özelliklerin ve sağlık okur yazarlığı düzeylerinin, ülkemizde yaşlı bireylerde, solunum yolu enfeksiyonlarının gelişimini ne ölçüde etkilediğine ilişkin bir çalışma mevcut

değildir.

Bu çalışmada yaşlılarda solunum yolu enfeksiyonları gelişiminde yaşlıların sosyodemografik özellikleri, geçmiş tıbbi yükleri, yaşam tarzı ve koşullarının ve hijyen alışkanlıklarının rolünün araştırılması amaçlanmıştır. Ek olarak solunum yolu enfeksiyonlarının yaşlıların genel sağlığı üzerindeki etkilerine ilişkin farkındalığın artırılması ve korunma yöntemlerine ilişkin bilgi edinilmesi amaçlanarak bu çalışma planlanmıştır.

### GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (Protokol No: 2018/060) onayı alındıktan sonra 2019 yılında başlanmıştır. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yapılmıştır. SARS-CoV Pandemisi nedeniyle yaşanan engeller sonrası Önemli Değişiklik Formu ile Etik Kurul'a başvurulmuştur. 25.02.2021 tarihinde etik kurulda değişiklik talepleri görüşülerek E-92340882-050.04.04-13186 sayılı karar ile çalışma son şeklini almıştır.

Araştırmamız solunum semptomu olan 65 olgu ve 65 sağlıklı kontroller ile olgu kontrol çalışması şeklinde kesitsel dizaynda tasarlandı. Çalışmamızın evrenini Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri ASYE semptomu taşıyanlar ile 65 yaş ve üzeri sağlıklı yaşlılar (kontrol grubu) oluşturmaktadır. Bölgemizde Kasım ayı ile başlayan ve mart ayı sonuna dek süren influenza sezonunda Göğüs Hastalıkları Polikliniğimize öksürük, ateş, yaygın kas ağrısı, baş ve boğaz ağrısı yakınmaları ile başvuran ve çalışma hakkında bilgilendirilerek gönüllü 65 yaş ve üzeri olgular, çalışmaya katılmaya davet edildi ve onam formunu okuyarak imzalamaları istendi. Çalışmamızın ilk yılında 65 hasta kaydedildi, olgu grubumuzu oluşturdu; COVID pandemisi nedeniyle yeni hasta kaydedilemedi. Takip eden yılda pandemi koşulları devam ettiği için yaş grubu ve cinsiyetleri olgu grubuna denk, 65 semptomsuz birey kontrol

grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Kronik solunum yolu hastalığının mevcudiyeti semptom gelişiminin temel belirleyicisi olması nedeniyle çalışmamızın etki büyüklüğü bu iki parametre için 0,453 bulunmuş olup buna göre posthoc güç analizi ile belirlenen power 0,99 çıkmıştır. Çalışmanın başında yapılan güç analizinde 201 hasta belirlenmişti. Bu olgu sayısına ulaşamamış olsak da posthoc güç analizine göre toplamda 130 olgunun yeterli olduğunu bulduk.

Olgu rapor formu, araştırmacılar tarafından hazırlanmış ve anketlere dayalı bilgileri içerir vasıftaydı. Anketler, olguların sosyodemografik bilgilerini içeren bir başlangıç bölümü; tıbbi ve geçmiş öykülerini içeren 2. bölüm; ardından solunum semptomları varlığının sorgulandığı 3. bölüm, yaşam tarzının sorgulandığı 4. bölüm ve son olarak da kişisel hijyen alışkanlıklarının sorgulandığı son bölümden oluşmaktaydı. Polifarmasi, çalışmamızda literatüre dayalı olarak aynı anda 5 veya daha fazla ilacın düzenli kullanımı olarak tanımlandı.<sup>9</sup>

### İstatistiksel Yöntem

Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak verilmiş; normal dağılıma uyan verilerde ortalama ve standart sapma; normal dağılıma uymayan verilerde ortanca, minimum, maksimum değerler verilmiştir. Araştırma grupları oluşturulurken, grupların sosyo-demografik özelliklerinden kategorik değişkenler, sayı ve yüzde olarak belirtilmiş olup gruplar arasındaki karşılaştırmalar için ki-kare testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplarda non-parametrik olan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U Testi ve Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Nominal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile kontrol edildi. Bağımsız iki grup karşılaştırmalarında, sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterdiği durumlarda Independent Samples t testi kullanılmıştır.

Araştırmaya katılan kişilerde akut solunumsal semptom gelişimini etkileyen faktörlerinin değerlendirilmesinde

Binary Lojistik Regresyon Analizi yapılmış, Backward LR metodu kullanılmıştır. Lojistik regresyon sonuçları OR ve %95 GA değerleri ile sunulmuştur. Model uyumluluğu Hosmer-Lemeshow testi ile kontrol edilmiştir. Semptom gelişimini belirlemede modele dahil edilen değişkenler; yaş (yüksek yaşa karşı düşük yaş), gelir düzeyi (yeterliye karşı diğerleri), yaşanılan yer (köye karşı diğerleri), evde okul çağında çocuk varlığı (olanlara karşı olmayanlar), kronik hastalık durumu (olanlara karşı olmayanlar), kronik solunum yolu hastalığı (olanlara karşı olmayanlar), psiko-sosyal durum (normale karşı normal değil), tütün kullanımı (kullananlara karşı kullanmayanlar), hobiler (kalahalıkla yapılanlara karşı diğerleri) ve el yıkama sıklığı (sık sık yıkamaya karşı diğerleri). Modelde bağımlı değişken olarak semptom görülüp görülmemeye durumu alınmıştır. Çalışmanın Tip 1 hata düzeyi ( $\alpha$ ) 0,05 kabul edilmiştir.

İstatistiksel analizler Windows için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 paket programı ile yapılmış olup istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0,05 (p değeri) olarak dikkate alındı.

## BULGULAR

Çalışmaya 65 kontrol ve 65 olgu olmak üzere toplam 130 kişi alındı. Kontrol grubundaki olguların %49,2'si ve olgu grubundakilerin %55,4'ü erkek olup cinsiyet dağılımları benzerdi. Çalışmaya katılan olguların ortalama yaşı 73,59 olup yapılan karşılaştırmalarda kontrol grubunun yaş ortalaması (71,77 yıl) olgu grubuna (75,42) göre daha gençti ve farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). Sosyal güvence, medeni durum, eğitim ve gelir durumu, yaşadıkları yer ve ev koşulları gibi sosyo-demografik özellikleri yönünden kontroller ve olgular karşılaştırıldığında gelir dağılımı ( $p=0,006$ ), yaşanılan yer ( $p<0,0001$ ) ve evde okul çağında çocuk varlığı ( $p=0,001$ ) gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulundu (Tablo 1).

**Tablo 2. Kontrol ve Olgu Gruplarının Geçmiş ve Mevcut Tıbbi Özellikleri**

DEĞİŞKENLER	KONTROL n=65	OLGU n=65	TOTAL n=130
<b>Kronik Hastalık Varlığı*</b>			
Yok (n,%)	23 (35,4)	7 (10,8)	30 (23,1)
Var (n,%)	42 (64,6)	58 (89,2)	100 (76,9)
<b>Kronik Hastalıklar</b>			
<b>Hipertansiyon</b>			
Yok (n,%)	38 (58,5)	30 (46,2)	68 (52,3)
Var (n,%)	27 (41,5)	35 (53,8)	62 (47,7)
<b>Diyabet</b>			
Yok (n,%)	48 (73,8)	44 (67,7)	92 (70,8)
Var (n,%)	17 (26,2)	21 (32,3)	38 (29,2)
<b>Osteoartrit</b>			
Yok (n,%)	62 (95,4)	63 (96,9)	125 (96,2)
Var (n,%)	3 (4,6)	2 (3,1)	5 (3,8)
<b>Kanser†</b>			
Yok (n,%)	62 (95,4)	48 (73,8)	110 (84,6)
Var (n,%)	3 (4,6)	17 (26,2)	20 (15,4)
<b>Böbrek hastalıkları</b>			
Yok (n,%)	63 (96,9)	58 (89,2)	121 (93,1)
Var (n,%)	2 (3,1)	7 (10,8)	9 (6,9)
<b>Karaciğer hastalıkları</b>			
Yok (n,%)	65 (100)	63 (96,9)	128 (98,5)
Var (n,%)	0 (0)	2 (3,1)	2 (1,5)
<b>Solunum yolu hastalıkları‡</b>			
Yok (n,%)	59 (90,8)	32 (49,2)	91 (70)
Var (n,%)	6 (9,2)	33 (50,8)	39 (30)
<b>Polifarmasi§</b>			
Yok (n,%)	49 (75,4)	31 (47,7)	80 (61,5)
Var (n,%)	16 (24,6)	34 (52,3)	50 (38,5)
<b>Beslenme takviyesi¶</b>			
Yok (n,%)	61 (93,8)	47 (72,3)	108 (83,1)
Var (n,%)	4 (6,2)	18 (27,7)	22 (16,9)
<b>Psikososyal durum**</b>			
Normal (n,%)	55 (84,6)	43 (66,2)	98 (75,4)
Anksiyete (n,%)	5 (7,7)	16 (24,6)	21 (16,2)
Depresyon (n,%)	5 (7,7)	6 (9,2)	11 (8,5)
<b>Yürümeye yardımcı araç</b>			
Yok (n,%)	50 (76,9)	44 (67,7)	94 (72,3)
Baston (n,%)	12 (18,5)	20 (30,8)	32 (24,6)

Koltuk değneği (n,%)	2 (3,1)	1 (1,5)	3 (2,3)
Walker (n,%)	1 (1,5)	0 (0)	1 (0,8)
Grip aşısı olma (geçen yıl)††			
Hayır (n,%)	56 (86,2)	41 (63,1)	97 (74,6)
Evet (n,%)	9 (13,8)	24 (36,9)	33 (25,4)
* Ki-kare: 9,750; df:1; p=0,002; † Ki-kare: 9,986; df:1; p=0,002; ‡ Ki-kare: 24,762; df:1; p<0,0001; § Ki-kare: 9,393; df:1; p=0,002; ¶ Ki-kare: 9,247; df:1; p=0,002; ** Ki-kare: 7,624; df:2; p=0,022; †† Ki-kare: 7,960; df:1; p=0,005			

Çalışmada değerlendirilen bireylerden kontrol ve olgu gruplarının sağlık durumuna ilişkin beyanı ve mevcut semptomlarına ilişkin bilgileri verilmiştir. Kontrol grubunda sağlık durumuna iyi cevabı verenler %56,9 iken, olgu grubunda bu cevabı verenler %23,1'dir. Ayrıca yine sağlık durumuna kötü cevabını veren kontrol grubu %4,6 iken olgu grubunda bu oran %20 olarak çıkmıştır ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,0001). Kontrol ve olgu grupları arasında tüm yakınmalar (öksürük, burun akıntısı, boğaz ağrısı, balgam, ateş, baş ağrısı, miyalji) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu. Tablo 3'te söz konusu karşılaştırmalar istatistiksel anlamlılık düzeyleri ile verilmiştir.

Çalışmada değerlendirilen bireylerden kontrol ve olgu gruplarının sağlık durumuna ilişkin beyanı ve mevcut semptomlarına ilişkin bilgileri verilmiştir. Kontrol grubunda sağlık durumuna iyi cevabı verenler %56,9 iken, olgu grubunda bu cevabı verenler %23,1'dir. Ayrıca yine sağlık durumuna kötü cevabını veren kontrol grubu %4,6 iken olgu grubunda bu oran %20 olarak çıkmıştır ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,0001). Kontrol ve olgu grupları arasında tüm yakınmalar (öksürük, burun akıntısı, boğaz ağrısı, balgam, ateş, baş ağrısı, miyalji) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu. Tablo 3'te söz konusu karşılaştırmalar istatistiksel anlamlılık düzeyleri ile verilmiştir.

Tablo 3. Kontrol ve Olgu Gruplarında Sağlık Durumu ve Yakınma Özellikleri				
DEĞİŞKEN	KONTROL n: 65	OLGU n: 65	TOTAL n: 130	p değeri Ki-kare
Sağlık Durumu				
Mükemmel (n,%)	1 (1,5)	3 (4,6)	4 (3,1)	p<0,0001 19,125
İyi (n,%)	37 (56,9)	15 (23,1)	52 (40)	
Fena değil (n,%)	24 (36,9)	34 (52,3)	58 (44,6)	
Kötü (n,%)	3 (4,6)	13 (20)	16 (12,3)	
Yakınmalar;				
Öksürük				
Yok (n,%)	64 (98,5)	6 (9,2)	70 (53,8)	p<0,0001 104,124
Var (n,%)	1 (1,5)	59 (90,8)	60 (46,2)	
Burun akıntısı				
Yok (n,%)	65 (100)	34 (52,3)	99 (76,2)	p<0,0001 38,123
Var (n,%)	0 (0)	31 (47,7)	31 (23,8)	
Boğaz ağrısı				
Yok (n,%)	65 (100)	51 (78,5)	116 (89,2)	p<0,0001 13,528
Var (n,%)	0 (0)	14 (21,5)	14 (10,8)	
Balgam				
Yok (n,%)	63 (96,9)	9 (13,8)	72 (55,4)	p<0,0001 90,776
Var (n,%)	2 (3,1)	56 (86,2)	58 (44,6)	
Ateş				
Yok (n,%)	65 (100)	51 (78,5)	116 (89,2)	p<0,0001 13,528
Var (n,%)	0 (0)	14 (21,5)	14 (10,8)	
Baş ağrısı				
Yok (n,%)	58 (89,2)	41 (63,1)	99 (76,2)	p<0,001 10,844
Var (n,%)	7 (10,8)	24 (36,9)	31 (23,8)	
Miyalji				
Yok (n,%)	61 (93,8)	25 (38,5)	86 (66,2)	p<0,0001 42,085
Var (n,%)	4 (6,2)	40 (61,5)	44 (33,8)	

Alkol ve tütün kullanımı, ev ortamında sigara içilmesi, spor-fiziksel aktivite sıklığı, uyku düzeni, hobiler, kalabalık ortamlarda bulunma durumu ve sıklığı değerlendirilmiştir. Gruplar arasında tütün kullanımı, uyku durumu, hobiler ve kalabalık ortamlarda bulunma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu (Tablo 4).



Tablo 4. Yaşam Tarzı ve Alışkanlıkların Kontrol ve Olgu Grupları Arasındaki Karşılaştırmaları				
DEĞİŞKEN	KONTROL n: 65	OLGU n: 65	TOTAL n: 130	p değeri Ki-kare
Alkol tüketimi				
Yok (n,%)	61 (93,8)	62 (95,4)	123 (94,6)	0,697
Var (n,%)	4 (6,2)	3 (4,6)	7 (5,4)	0,151
Tütün Kullanımı				
Yok (n,%)	44 (67,7)	30 (46,2)	74 (56,9)	p<0,0001 22,167
Halen içiyor (n,%)	13 (20)	4 (6,2)	17 (13,1)	
Bırakmış (n,%)	8 (12,3)	31 (47,7)	39 (30)	
Ev ortamında sigara içilmesi				
Hayır (n,%)	48 (73,8)	54 (83,1)	102 (78,5)	0,286
Evet (n,%)	17 (26,2)	11 (16,9)	28 (21,5)	1,138
Spor fiziksel aktivite				
Yok (n,%)	36 (55,4)	38 (58,5)	74 (56,9)	0,329 3,439
Haftada 1-2 gün (n,%)	14 (21,5)	7 (10,8)	21 (16,2)	
Haftada 3-4 gün (n,%)	5 (7,7)	5 (7,7)	10 (7,7)	
Hergün (n,%)	10 (15,4)	15 (23,1)	25 (19,2)	
Uyku durumu				
Düzenli (n,%)	51 (78,5)	26 (40)	77 (59,2)	p<0,0001 19,909
Düzensiz (n,%)	14 (21,5)	39 (60)	53 (40,8)	
Hobiler				
Yok (n,%)	18 (27,7)	6 (9,2)	24 (18,5)	p<0,0001 17,843
Tek başına (n,%)	41 (63,1)	38 (58,5)	79 (60,8)	
Grup ile (n,%)	5 (7,7)	10 (15,4)	15 (11,5)	
Kalabalıkta (n,%)	1 (1,5)	11 (16,9)	12 (9,2)	
Kalabalık ortamda bulunma durumu				
Hayır (n,%)	14 (21,5)	18 (27,7)	32 (24,6)	0,415
Evet (n,%)	51 (78,5)	47 (72,3)	98 (75,4)	0,665

Tütün kullanma oranı kontrol grubunda %20 iken olgularda %6,2 oranında saptandı; olgu grubunda ise bırakmış olanların oranı kontrol grubuna göre 3 kat yüksekti. Ayrıca kontrol grubunda hiç içmemişlerin oranı olgu grubuna göre daha yüksekti. Kontrol grubunda düzenli uyku bildirme oranı daha yüksekti ve olgu grubunda düzensiz uyku oranı daha yüksek olarak saptandı (p<0,0001). Olgu

grubunda tek başına yapılan hobi oranı grup ve kalabalıkta yapılanlara göre daha yüksek bulundu (%58,8). Kontrol grubunda hobi varlığı daha düşük oranda bildirilmiştir; tek başına hobi yapma oranı yüksekti (%63,1). Hobi varlığı açısından olgu ve kontrol grubunda farklılık gözlemlendi (%9,2 karşılık %27,7).

El hijyeni, hijyenik alışkanlıklar ve ağız hijyeni gibi kişisel hijyenik özellikler yönünden kontrol ve olgu gruplarını değerlendirdiğimizde öksürük veya hapsirlik sonrası el yıkama alışkanlıkları, günlük diş fırçalama, diş protez varlığı ve dolgulu en az bir diş varlığı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. El yıkama sıklığı (p=0,017), dışarıdan eve gelince el yıkama alışkanlığı (p<0,0001), öksürürken ya da hapsirirken koruyucu önlemler (p=0,001) ve hastayken kullanılan eşyaların ayrılması (p<0,0001) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu (Tablo 5).

Tablo 5. Kişisel Hijyen Özelliklerinin Kontrol ve Olgu Grupları Arasındaki Dağılımları				
DEĞİŞKEN	KONTROL n: 65	OLGU n: 65	TOTAL n: 130	p değeri Ki-kare
El yıkama sıklığı				
Sık sık (n,%)	59 (90,8)	51 (78,5)	110 (84,6)	<b>0,017 8,118</b>
Ara sıra (n,%)	6 (9,2)	9 (13,8)	15 (11,5)	
Nadiren (n,%)	0 (0)	5 (7,7)	5 (3,8)	
Dışarıdan eve gelince el yıkama				
Evet (n,%)	59 (90,8)	44 (67,7)	103 (79,2)	<b>p&lt;0,0001 19,432</b>
Hayır (n,%)	0 (0)	8 (12,3)	8 (6,2)	
Çoğunlukla (n,%)	6 (9,2)	9 (13,8)	15 (11,5)	
Bazen (n,%)	0 (0)	4 (6,2)	4 (3,1)	
Öksürük ya da hapsirirken;				
Ağızımı kapatmam (n,%)	1 (1,5)	5 (7,7)	6 (4,6)	<b>0,001 17,013</b>
Elimle ağızımı kapatırım (n,%)	22 (33,8)	33 (50,8)	55 (42,3)	
Dirseğimin içiyle ağızımı kapatırım (n,%)	18 (27,7)	3 (4,6)	21 (16,2)	
Mendil ile ağızımı kapatırım (n,%)	24 (36,9)	24 (36,9)	48 (36,9)	
Öksürük/hapsirik sonrası el yıkama				
Evet (n,%)	44 (67,7)	36 (55,4)	80 (61,5)	0,535 2,185
Hayır (n,%)	5 (7,7)	8 (12,3)	13 (10)	
Bazen (n,%)	12 (18,5)	16 (24,6)	28 (21,5)	
Çoğunlukla (n,%)	4 (6,2)	5 (7,7)	9 (6,9)	
Hastayken kullanılan eşyaların ayrılması				
Evet (n,%)	51 (78,5)	38 (58,5)	89 (68,5)	<b>p&lt;0,0001 15,829</b>
Hayır (n,%)	6 (9,2)	24 (36,9)	30 (23,1)	
Bazen (n,%)	8 (12,3)	3 (4,6)	11 (8,5)	
Günlük diş fırçalama				
İki ve üstü (n,%)	18 (27,7)	19 (29,2)	37 (28,5)	0,984 0,162
Bir kez (n,%)	24 (36,9)	22 (33,8)	46 (35,4)	
Nadiren (n,%)	13 (20)	13 (20)	26 (20)	
Hiç (n,%)	10 (15,4)	11 (16,9)	21 (16,2)	

Tablo 6. Akut Solunum Yolu Semptom Gelişimine Etki Eden Faktörlerin Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları					
Değişken	Beta	Standart Hata	p	OR	%95 Güven Aralığı
Yaş	0,067	0,031	0,031	1,069	1,006-1,136
Gelir düzeyi	1,184	0,600	0,048	3,269	1,009-10,591
Yaşanılan yer	1,154	0,505	0,022	3,170	1,178-8,529
Evde okul çağında çocuk varlığı	1,311	0,545	0,016	3,709	1,274-10,798
Kronik solunum yolu hastalıkları varlığı	2,333	0,564	<0,0001	10,308	3,411-31,145
Kalabalıkla yapılan hobiler	1,417	0,640	0,027	4,124	1,176-14,461
Sabit değer	-7,130	2,411	0,003	0,001	

ASYE açısından semptom olan ve olmayan grup karşılaştırmalarında anlamlı ilişkisi bulunan değişkenler için lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Yaşlı bireylerde ASYE gelişiminde etkili olabilecek risk faktörleri ve etki değerleri şöyle saptanmıştır: Akut solunum yolu semptom gelişiminde her bir birimlik yaş artışı için 1,069 kat risk (p=0,031), gelir yetersizliği ile 3,269 kat risk (p=0,048), şehir ve ilçelerde yaşama ile 3,170 kat risk (p=0,022), evde okul çağında çocuk varlığı ile 3,709 kat risk (p=0,016), kronik solunum yolu hastalığı varlığı ile 10,308 kat risk (p<0,0001), kalabalıkta yapılan hobiler ile 4,124 kat risk (p=0,027) saptanmıştır (Tablo 6).

## TARTIŞMA

Akut solunum yolu enfeksiyonları yaşlılarda tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yüksek mortalite ve morbidite nedenleri arasında yer almaktadır. Bu çalışmada, yaşlı bireylerde, sosyodemografik özellikler, kronik tıbbi durumları ve kronik ilaç kullanımı, yaşam tarzı değişiklikleri, bireysel alışkanlıkları ve hijyen alışkanlıkları gibi faktörlerin akut solunum yolu enfeksiyonları gelişimindeki rolleri ve ne düzeyde etkileri olduğunun belirlenmesi amaçlanmıştır. Yaşlı hastalar, birçok faktöre bağlı olarak, sağlıklı genç yetişkinlere göre solunum yolu viral enfeksiyonlarına daha duyarlıdır. Fizyolojik rezervlerin azalması, yaşlanan bağışıklık sistemi ve eşlik eden kronik hastalıkların immün sisteme yönelik yarattığı etkiler bundan sorumlu olabilir.

Akut solunum yolu enfeksiyon semptomlarının gelişiminde rol oynayan özellikler açısından olgu ve kontrol gruplarının karşılaştırılması ile anlamlı farklılık saptanan 10 parametre lojistik regresyon analizine dahil edilmiş olup yaş, gelir yetersizliği, şehir ve ilçelerde yaşama, evde okul çağında çocuk varlığı, kronik solunum yolu hastalığı varlığı ile kalabalıkta yapılan hobiler anlamlı değişkenler olarak saptanmıştır. Yaşın artması her bir birim için 1,069 kat, gelirin yetersiz olması 3,269 kat, şehir ve ilçelerde yaşamak 3,170 kat, evde okul çağında çocuk varlığı 3,709 kat, kronik solunum yolu hastalığı varlığı 10,308 kat, kalabalıkta yapılan hobiler 4,124 kat akut solunum yolu semptom gelişimi riskini arttırmaktadır.

Hindistan'da yaşlı bireylerde gelişen alt solunum yolu enfeksiyonu insidansı, risk faktörleri ve etiyolojilerin değerlendirildiği bir çalışmada, yaşlı yetişkinlerde alt solunum yolu enfeksiyon insidansı 1000 kişi-yılı başına 248 olarak tahmin edilmiştir. Akut alt solunum yolu enfeksiyonu semptomu gösterenlerin yalnızca %11'inde en az bir virüs tespit edilebilmiş ve influenza en sık saptanan virüs olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada akut alt solunum yolu enfeksiyon gelişiminde rol oynayan risk faktörleri arasında daha ileri yaş, önceden var olan kronik bronşit, önceden var olan diğer eşlik eden hastalıklar ve en düşük gelir diliminde bulunma durumu olduğu saptanmıştır. Yaş kategorileri karşılaştırılmasında 75 yaş üzerinde ASYE gelişme insidansı 1,8 kat yüksek bulunmuştur. ASYE için, en yoksul beşte birlik dilimde yer alan kişilerin, en zengin beşte birlik dilimdekilere kıyasla daha yüksek riskte olduğu saptanmıştır.<sup>10</sup> Çalışmamızda, gelir düzeyini yeterli, kısmen yeterli, yeterli değil olarak 3 seviyede kategorize ettiğimizde, kontrol grubu ile olgu grupları arasında geliri yetersiz olma oranları sırasıyla kontrol grubunda %9,2 iken olgu grubunda %30,8 idi ( $p=0,006$ ). Lojistik regresyon analizinde gelir yetersizliğinin alt solunum yolu enfeksiyon gelişim riskini 3,269 kat arttırabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Yaşlılarda akut solunum yolu enfeksiyon gelişiminde kronik hastalıkların kontrolü önem arz etmektedir. Alt solu-

num yolu enfeksiyonu olan yaşlı hastalarda rinovirüslerin rolünün araştırıldığı bir çalışmada, rinovirüslerle enfeksiyonların halen sigara içenlerde, kronik akciğer hastalığı olanlarda ve ek kronik hastalığı olanlarda daha sık olduğu gösterilmiştir.<sup>4</sup> Çalışmamızda olgularda kronik hastalık sıklığı kontrol grubuna göre daha yüksekti ( $p=0,002$ ). Kronik hastalıklar içerisinde hipertansiyon (%53,8) en sık; ikinci sıklıkta solunum yolu hastalıkları (%50,8); üçüncü sıklıkta diyabet, dördüncü sıklıkta kanser olarak bildirilmiştir. Bunlardan yalnızca kronik solunum yolu hastalıkları ve kanser, çalışma grupları arasında anlamlı farklı bulundu. Solunumsal semptom gelişimi için değerlendirilen parametrelerin çoklu analizinde ise kronik solunum yolu hastalığı varlığının akut solunum semptom gelişimi için 10,308 kat risk oluşturduğu saptanmıştır ( $p<0,0001$ ). Kumar ve arkadaşları, önceden kronik bronşiti olanların, olmayanlara kıyasla, ASYE'nuna yakalanma riskini 4,7 kat (%95 GA=3,9-5,6) daha yüksek bulmuştur. Çalışmada eşlik eden komorbidite bulunmasının akut alt solunum yolu enfeksiyonu için 1,3 kat (%95 GA=1,1-1,7) risk oluşturabileceği saptanmıştır.<sup>10</sup> Bu nedenle, yaşlanan popülasyon ve eşlik eden kronik hastalıklar (komorbidite), solunum yolu viral enfeksiyonlarına bağlı morbidite ve mortalite için önemli bir dolaylı etken olabilir. Kronik hastalıkların önlenmesi veya kontrol altında tutulması akut solunum yolu enfeksiyon semptomları ile başvuru oranlarını azaltabilir. Bir kohort çalışmada, çocuklarla temas halinde olan yaşlıların solunum yolu enfeksiyonu geçirme risk oranı, yalnız yaşayan yaşlılara göre 1,61 kat daha fazla olarak bildirilmiştir.<sup>11</sup> Okul çağındaki çocukların ve ebeveynlerinin grip aşısı olmaları, çevrelerindeki yaşlıların ASYE geçirme riskini azaltabilir. Çalışmamızda kontrol grubundaki olgularımızın %87,7'si evinde ya da yakın çevresinde çocuklarla temas etmediğini beyan ederken; olgu grubunun %38,5'i evlerinde okul çağında çocuk bulunduğunu bildirmiştir. Çoklu regresyon analizi ile evde okul çağında çocuk bulunmasının, alt solunum yolu enfeksiyonu gelişimini 3,709 kat arttırabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Alkol, tütün kullanımı ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı

alışkanlıkları, yaşlılarda akut solunum yolu enfeksiyonlarının gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle alkol tüketimi immün sistem fonksiyonlarını olumsuz etkileyebileceği gibi enfeksiyonlara da vücudu açık hale getirmektedir. Hollanda'da prospektif bir çalışmada yapılan anket sonuçlarına göre, alkol tüketimi ile solunum yolu enfeksiyon insidansı arasında ilişki olduğu bulunmuş, sigara ve fiziksel aktivitenin enfeksiyon gelişimine ve sıklığına etki etmediği saptanmıştır.<sup>12</sup> Çalışmamızda alkol tüketimi, kontrol ve olgu grupları arasında farklı bulunmazken; tütün kullanımı gruplar arasında farklı bulunmuştur (sırasıyla  $p=0,567$ ;  $p<0,0001$ ). Çalışmamızın göğüs hastalıkları kliniğindeki kronik solunum hastalarını yüksek oranda kapsamaya ve bunların tütün kullanımını zorunlu olarak bırakmış olmaları bu farklılığa yol açmış olabilir.

Wong ve arkadaşlarının fiziksel aktivite ile influenza kaynaklı ölümleri araştırdıkları çalışmada, düşük-orta sıklıkta egzersiz yapmanın bile mortalite riskini, egzersiz yapmamaya göre iyileştirdiği gösterilmiştir.<sup>13</sup> Bu çalışmanın aksine, çalışmamızda kontrol ve olgu gruplarında fiziksel aktivite sıklığının ASYE gelişimine etki etmesi bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,329$ ).

Kişinin psikososyal duygu durumu ile immün sistemi arasındaki bağlantı son yıllarda önem kazanmıştır. Psikolojik stres ve kişilik özellikleri ile solunum yolu enfeksiyonları arasındaki ilişkiyi araştıran bir makalede, stresin ve kişiliğin bu hastalıklar için predispozisyon yarattığı belirtilmiştir. Smoldren ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, katılımcılarda algılanan stres, kişilik ve kontrol değişkenleri (sigara kullanımı, evcil hayvan, fiziksel aktivite gibi) değerlendirilmiş ve olumsuz duygudurum ( $OR=1,05$ ;  $p=0,009$ ), sosyal kısıtlama ( $OR=0,97$ ;  $p=0,011$ ) ve algılanan stres ( $OR=1,03$ ;  $p=0,048$ ) solunum yolu enfeksiyonları için artan savunmasızlık ile ilişkilendirilmiştir.<sup>14</sup> Çalışmamızda psikososyal durum normal, anksiyete ve depresyon olarak kategorize edildiğinde; olgu grubunun %66,2'si ve kontrollerin %84,6'sı durumlarını normal olarak bildirmişlerdir. Ayrıca olguların %24,6'sı ve kontrollerin %7,7'si

anksiyete bildirmiştir. Gruplar arasındaki farklılıklar, literatürle desteklenecek şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,022$ ).

Yaşlının sosyal aktivitelere katılımı, depresyon, anksiyete gibi ruhsal problemlerin ve demans gibi bilişsel fonksiyon bozukluklarının oluşma riskini azaltmaktadır. Bir çalışmada, fonksiyonel ve bağımsız yaşlılara sosyal aktivite ne sıklıkta katıldıkları sorulmuş, cevaplar; haftada  $\geq 4$  kez, haftada 2-3 kez, haftada bir, ayda 1-3 kez, yılda birkaç kez veya hiç şeklinde kategorize edilmiştir. Sosyal katılım ve influenza enfeksiyonu arasındaki ilişkinin incelendiği bu çalışmada, iki veya daha fazla sosyal aktiviteye katılan aşılanmamış kadınların, sosyal katılım bildirmeyenlere göre, influenza enfeksiyonu olasılığını 2,20 kat arttırdığını göstermişlerdir (%95 GA 1,47- 3,29). Bunun aksine, iki veya daha fazla sosyal gruba katılan aşılanmış kadınlarda, sosyal katılımı olmayan yaşlı kadınlara kıyasla ek influenza enfeksiyonu riski saptanmamıştır.<sup>15</sup> Kalabalıkta yapılan hobilerle sosyalleşen yaşlıların aşılanmaları, hem kendilerini hem de çevresindeki insanları akut solunum yolu enfeksiyonlarından koruyabilir. Bir hobi ile uğraşmak yaşlılar için bilişsel, fiziksel ve psikolojik açıdan çok önemlidir. Çalışmamızda kontrol ve olgu grupları, kalabalık ortamlarda bulunma durumu açısından farklılık göstermemiştir (sırasıyla %78,5 e karşılık %72,3). Olgu grubumuzda hobi varlığı kontrol grubuna göre daha yüksek olup bireysel hobi varlığı oranı kalabalık ve grupla yapılan aktivitelere göre daha yüksek bulunmuştur.

Akut solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığını azaltmaya yönelik olarak influenza aşısı gibi önlemlerin yanı sıra hastalık bulaşının da önüne geçilmelidir. Akut solunum yolu enfeksiyonlarının toplumda yayılımı, havaya saçılan aerosol partiküllerin solunum yoluyla alınmasının önüne geçilmesi, yüzeylerin sık dezenfeksiyonu, kalabalık ortamlardan uzak durulması gibi önlemlerle engellenebilirse de el hijyeni en önemli kişisel faktörlerden biri olarak bildirilmektedir.<sup>16</sup> Jefferson ve arkadaşlarının yaptıkları bir metaanalizde, ülkeye giriş liman ya da kapılarında tarama,

izolasyon, karantina, fiziksel mesafe, kişisel korunma, el hijyeni, yüz maskeleri ve gargara gibi fiziksel girişimler değerlendirilmiştir. Bu metaanalizin bir bölümünde değişik yaşam ortamlarında el hijyeni müdahaleleri ile müdahale yapılmayan kontrol grupları karşılaştırılmış ve el hijyeni grubunda ASYE geçiren kişi sayısında %16'lık bir azalma saptanmıştır.<sup>17</sup> Literatür gözden geçirildiğinde yaşlı bireylerin ayrıca değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Öksürme ve hapşırma esnasında ağız ve burnu kapatmak, sık sık el yıkamak ve göz ve burna dokunmaktan kaçınmak enfeksiyondan korunmak için en etkili korunma stratejileridir. Çalışmamızda el hijyeni ile ilgili olarak el yıkama sıklığı, dışarıdan eve geldiğinde el yıkama, öksürük/hapşırırken ağız kapatılması ve sonrasında el yıkama alışkanlığını sorguladık. Kontrol grubunda sık el yıkama oranı olgu grubundan yüksek bulundu ve farklılık gruplar arasında anlamlı idi ( $p=0,017$ ). Merk ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, günlük el yıkama sıklığında artış ile ASYE'de azalma yönünde bir ilişki gösterilememiştir. Çalışmada toplum verilerinin hipotezi desteklememesinin el yıkama şekliyle ilgili olabileceği ve hijyenik el yıkama yapılmaması durumunda enfeksiyondan korunmanın mümkün olmayabileceğine vurgu yapılmıştır. Sağlık çalışanlarının dahil edildiği alt analizlerde, günde 10 kezden fazla el yıkayan sağlık çalışanları (yaklaşık %80'i) arasında, el yıkamanın sosyal katılım ve influenza enfeksiyonu arasındaki ilişkinin incelendiği ASYE'den koruyucu etkisi saptanmıştır. Bu çalışmada olguların %20'sinin 67 yaş ve üzeri kişilerden oluşmakla birlikte, yaşlı grubun ayrı bir değerlendirilmesi yapılmamıştır.<sup>18</sup> Finlandiya'da işyeri ortamlarında yapılmış bir kümeli-randomize müdahale çalışmasında, sabun ve suyla el hijyeninin akut ASYE gelişme riskini azaltabileceği sonucuna varılmıştır.<sup>19</sup>

Çalışmamızda dışarıdan eve gelindiğinde el yıkama alışkanlığı sorgulanmış ve kontrol grubunda %90,8'inde ve olguların %67,7'sinde saptanmıştır; gruplar arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur ( $p<0,0001$ ). Kişisel hijyen

alışkanlıkları ve solunum yolu enfeksiyonu sıklığı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği, ancak yaşlıların dahil edilmediği bir başka çalışmada, dışarıdan eve dönüşte el yıkama alışkanlığı, solunum yolu enfeksiyonunu sık geçiren ve sık geçirmeyen grupta değerlendirilmiş ve anlamlı bir fark saptanmamıştır.<sup>20</sup> Ek olarak hapşırma sırasında elle ağızın kapatılması, giysinin kullanılması, mendil kullanımı, dirsek içi ile ağız kapatılması ya da hiç kapatılmaması gibi aerosol kontrol yöntemleri açısından da gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmayı destekler şekilde bizim olgu ve kontrol gruplarımızda da öksürük/hapşırık sonrası el yıkama alışkanlıkları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak el yıkama sıklığı, öksürük/hapşırırken koruyucu önlem alma ve hastayken kullanılan eşyaların ayrılması değişkenleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklardan biri göğüs hastalıkları kliniği ve servisinde yatan hastalardan oluşturulmuş olması nedeniyle kronik solunum yolu hastalık varlığının yüksek saptanmasında ve örneklem seçiminde bilinçsiz bir taraflılık söz konusu olabilir. COVID pandemisi nedeniyle viral enfeksiyonlardan korunmada maske kullanımı, kişisel hijyen ve temas izolasyonunun önemi anlaşılmış olması nedeniyle kontrol grubunda bu konudaki farkındalık daha anlamlı bulundu. Çünkü, kontrol grubu pandemi sonrasında çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada hijyenik el yıkama konusunu değerlendirmemiş olmamız, diğer bir eksikliğimizdir.

## SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamızda eşlik eden kronik solunum yolu hastalığı olması ve bazı sosyodemografik özelliklerin yaşlılarda ASYE gelişiminde rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır. Ek olarak yaşam tarzı, beslenme ve hijyen alışkanlıklarının da solunum enfeksiyonu gelişiminde farklı boyutta etkileri olabileceği öngörülmüştür. Bulgularımızın daha kapsamlı ve çok merkezli epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmesi, yaşlılarda solunum yolu enfeksiyonları gelişimine ışık tutacaktır.

### **Etik Onay**

Bu çalışma için Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (2018/060). Pandemi sonrası revizyon başvurusu ile 25.02.2021 tarihli etik kurulda E-92340882-050.04.04-13186 sayılı karar ile tekrar onaylanmıştır. Bu çalışma için hastalardan araştırmacılar tarafından hazırlanmış olgu rapor formu içeriği için yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Bu çalışma yüksek lisans tezinden üretilmiştir.  
Harici ve dahili hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

### **Yazar Katkıları**

Konsept: M.V.K., E.C., Dizayn: M.V.K., E.C., Veri Toplama ve İşleme: M.V.K., E.C., Analiz ve Yorumlama: M.V.K., E.C., S.K, H.Ö., Literatür Tarama: M.V.K., E.C., S.K., H.Ö., Makale Yazımı: M.V.K., E.C., S.K.

### **Çıkar Çatışması**

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### **Finansal Destek**

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TPF-19050 proje numarası ile desteklenmiş yüksek lisans tezi için elde edilen veriler kullanılmıştır.

#### References

1. Bilir N. Yaşlılık Tanımı, Yaşlılık Kavramı, Epidemiyolojik Özellikler. In: Ertürk A, Bahadır A, Koşar F, eds. Yaşlılık ve Solunum Yolu Hastalıkları. TÜSAD (Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği); 2018:13-32.
2. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK). İstatistiklerle Yaşlılar, 2023. Yayınlanma Yılı: 2024. Erişim Tarihi: 12 Kasım 2024. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=İstatistiklerle-Yasli-lar-2023-53710>
3. Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe C, eds. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. National center for immunization and respiratory diseases. Yayınlanma Yılı:1953. Erişim Tarihi: 12 Kasım 2024. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/78725>
4. Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, Cancio E. Risk factors for lower respiratory complications of rhinovirus infections in elderly people living in the community: prospective cohort study. *BMJ*. 1996;313(7065):1119-1123. doi:10.1136/bmj.313.7065.1119
5. Watson A, Wilkinson TMA. Respiratory viral infections in the elderly. *Ther Adv Respir Dis*. 2021;15. doi:10.1177/1753466621995050
6. Parlakay A, Kara A. Yeni solunum virüsleri. *Çocuk Sağlığı ve Hast Derg*. 2010;53:59-65.
7. Åijö M, Parkatti T. Independent and combined association of physical activity and cardiac disease on mortality risk in the very old. *J Aging Health*. 2011;23(1):70-85. doi:10.1177/0898264310386484
8. Zheng Z, Chen H, Yang L. Transfer of promotion effects on elderly health with age: from physical environment to interpersonal environment and social participation. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(15):2794. doi:10.3390/ijerph16152794
9. Varghese D, Ishida C, Patel P, et al. [Güncelleme: 12 Şubat 2024]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Yayınlanma yılı: 2024. Erişim Tarihi: 11 Kasım 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532953/>
10. Kumar R, Dar L, Amarchand R, et al. Incidence, risk factors, and viral etiology of community-acquired acute lower respiratory tract infection among older adults in rural North India. *J Glob Health*. 2021;11:04027. doi:10.7189/jogh.11.04027
11. Hodder SL, Ford AB, FitzGibbon PA, et al. Acute respiratory illness in older community residents. *J Am Geriatr Soc*. 1995;43(1):24-29. doi:10.1111/j.1532-5415.1995.tb06237.x
12. Graat J. Acute Respiratory infections in elderly people: The role of micronutrients and lifestyle. Yayınlanma Yılı: 2003. <https://edepot.wur.nl/43874> Erişim Tarihi: 12 Kasım 2024.
13. Wong C-M, Lai H-K, Ou C-Q, et al. Is Exercise protective against influenza-associated mortality? *Montgomery JM*, ed. *PLoS One*. 2008;3(5):e2108. doi:10.1371/journal.pone.0002108
14. Smolderen KG, Vingerhoets AJ, Croon MA, et al. Personality, psychological stress, and self-reported influenza symptomatology. *BMC Public Health*. 2007;7(1):339. doi:10.1186/1471-2458-7-339
15. Shobugawa Y, Fujiwara T, Tashiro A, et al. Social participation and risk of influenza infection in older adults: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018;8(1):e016876. doi:10.1136/bmjopen-2017-016876
16. Warren-Gash C, Fragaszy E, Hayward AC. Hand hygiene to reduce community transmission of influenza and acute respiratory tract infection: A systematic review. *Influenza Other Respi Viruses*. 2013;7(5):738-749. doi:10.1111/irv.12015
17. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(11). doi:10.1002/14651858.CD006207.pub5
18. Merk H, Köhlmann-Berenzon S, Linde A, et al. Associations of hand-washing frequency with incidence of acute respiratory tract infection and influenza-like illness in adults: a population-based study in Sweden. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):509. doi:10.1186/1471-2334-14-509
19. Savolainen-Kopra C, Haapakoski J, Peltola PA, et al. Hand washing with soap and water together with behavioural recommendations prevents infections in common work environment: an open cluster-randomized trial. *Trials*. 2012;13:10. doi:10.1186/1745-6215-13-10
20. Bin Abdulrahman AK, Bin Abdulrahman KA, Almadi MK, et al. Do various personal hygiene habits protect us against influenza-like illness? *BMC Public Health*. 2019;19(1):1324. doi:10.1186/s12889-019-7726-9





## Evaluation of Meropenem and Gentamicin Synergy on *Klebsiella pneumoniae*

### Meropenem ve Gentamisin Sinerjisinin *Klebsiella pneumoniae* Üzerinde Değerlendirilmesi

Ali Ünal<sup>1</sup>, Yeliz Tanrıverdi Çaycı<sup>2</sup>, İlknur Bıyık<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

<sup>2</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

<sup>3</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

ORCID ID: Ali Ünal: <https://orcid.org/0009-0006-1014-4448>, Yeliz Tanrıverdi Çaycı: <https://orcid.org/0000-0002-9251-1953>,

İlknur Bıyık: <https://orcid.org/0000-0002-3247-883X>

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ali Ünal, e-posta / e-mail: [ali\\_unaal@hotmail.com](mailto:ali_unaal@hotmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 23-11-2024

Kabul Tarihi / Accepted: 27-11-2024

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2024

Ünal A., Tanrıverdi Çaycı Y., Bıyık İ., Evaluation of Meropenem and Gentamicin Synergy on *Klebsiella pneumoniae*. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2024;8(3):236-241

#### Abstract

**Amaç** Antimikrobiyal direnç, hem tıbbi hem de ekonomik sonuçlara neden olan ciddi bir küresel sorundur. *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), yaygın direnç mekanizmaları nedeniyle bu yüklerde önemli rol oynayan gram-negatif bir bakteridir. Bu çalışma, disk difüzyon yöntemini kullanarak meropenem ve gentamisin arasındaki sinerji ve antagonizmi araştırmakta ve bu bulguları dama tahtası yönteminden elde edilen sonuçlarla karşılaştırmaktadır. Sonuçlar tutarlıysa, disk difüzyon yönteminin güvenilirliğini doğrulayarak, diğer test yöntemlerine uygun maliyetli bir alternatif

**Gereç ve Yöntem** Dama tahtası yöntemi, iki antimikrobiyal ajanın etkileşimini (sinerjik, kayıtsız veya antagonistik) değerlendirmek için, ajanların değişen konsantrasyonlarını içeren kuyucuklardan oluşan bir ızgara hazırlayarak kullanılır. Kombinasyonun etkinliğini değerlendirmek için fraksiyonel inhibitör konsantrasyon indeksi (FICI) hesaplanır. Disk difüzyon yönteminde, bir ajanın antimikrobiyal aktivitesi, ajana batırılmış disklerin bakterilerle aşılansız bir agar plakasına yerleştirilmesiyle belirlenir. İnkübasyondan sonra, duyarlılığı değerlendirmek için inhibisyon bölgesinin çapı ölçülür.

**Bulgular** Her iki yöntemle de 30 *Klebsiella pneumoniae* izolatının hiçbirinde sinerji veya antagonizm tespit edilmemiştir.

**Sonuç** Disk difüzyon yöntemi, özellikle imkanların kısıtlı olduğu durumlarda, diğer in vitro sinerji testlerine uygun maliyetli ve güvenilir bir alternatiftir.

**Anahtar Kelimeler** gentamisin, in vitro sinerji, *Klebsiella Pneumoniae*, meropenem

#### Özet

**Aim** Antimicrobial resistance is a severe global problem, causing both medical and economic results. *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) is a gram-negative bacterium that plays a major role in these burdens due to its widespread resistance mechanisms. This study searches for the synergy and antagonism between meropenem and gentamicin using the disk diffusion method and compares these findings with results from the checkerboard method. If the results are consistent, validating the reliability of the disk diffusion method, it could be a cost-effective alternative to other testing

**Material and Method** The checkerboard method is used to assess the interaction of two antimicrobial agents (synergistic, indifferent, or antagonistic) by preparing a grid of wells containing varying concentrations of the agents. The fractional inhibitory concentration index (FICI) is calculated to evaluate the combination's efficacy. In the disc diffusion method, the antimicrobial activity of an agent is determined by placing discs soaked in the agent on an agar plate inoculated with bacteria. After incubation, the diameter of the inhibition zone is measured to assess susceptibility.

**Results** No synergy or antagonism was detected in any of the 30 *Klebsiella pneumoniae* isolates by either method.

**Conclusion** The disc diffusion method is a cost-effective and reliable alternative to other in vitro synergy tests, especially when facilities are limited.

**Keywords** gentamicin, in vitro synergy, *Klebsiella Pneumoniae*, meropenem

## INTRODUCTION

*Klebsiella pneumoniae* is a gram-negative bacterium that may be localized in various sites. In animals, it is found on mucosal surfaces and in environmental locations such as water and soil. In humans, it can also be found in the gastrointestinal tract and nasopharynx.<sup>1</sup> However, pathogenic strains of *K. pneumoniae* create significant challenges in treatment, due to the variety of their resistance mechanisms. These are extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and carbapenemases, which are responsible for resistance to many beta-lactam antibiotics, and plasmid-mediated AmpC enzymes promote multidrug resistance, complicating treatment options.<sup>2,3</sup> Some clinical *K. pneumoniae* isolates are resistant to all available antibiotics.<sup>4</sup>

The increase in these multidrug-resistant isolates necessitates the development of new classes of antibiotics or alternative treatment strategies.<sup>5</sup> Especially in populations such as immunocompromised patients or those with underlying conditions, infection can lead to serious diseases resulting in high morbidity and mortality rates.<sup>6,7</sup> Resistance of *K. pneumoniae* to broad-spectrum antibiotics significantly limits treatment choices and leads to increased healthcare costs, longer hospital stays, and the need for more expensive treatments.<sup>8</sup> As a possible treatment for these infections, this study aims to detect if there is synergy between meropenem, a widely used broad-spectrum carbapenem, and gentamicin, an aminoglycoside. This study aims to determine whether using of these antibiotics in combination is more effective against resistant *K. pneumoniae* strains. The reason for selecting these two antibiotics is based on previous studies showing that carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) strains resistant to meropenem may exhibit susceptibility to gentamicin.<sup>9</sup> Additionally, some studies have demonstrated a potential synergy between meropenem and gentamicin in certain cases.<sup>10</sup> Furthermore, gentamicin-based combinations showed a high level of synergy determined in the study conducted by Oliva et al.<sup>11</sup> The primary aim of this study, in addition

to identifying the potential synergy between these two selected antibiotics, is to evaluate the reliability of the disk diffusion method. In vitro synergy tests are highly costly procedures. Therefore, assessing the reliability of the disk diffusion method holds significant importance for determining antibiotic combinations in healthcare centers lacking access to such facilities. This study will further compare the outcomes of both methods to establish whether the disk diffusion method, while easy and accessible, gives results comparable to the more complex checkerboard method. If validated, the disk diffusion method may serve as a reliable alternative in resource-limited settings and may make treatment selection more cost-effective in the case of antimicrobial resistance.

## METHODOLOGY

Thirty carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) isolates obtained from samples sent to the Ondokuz Mayıs University Microbiology Laboratory were included in the study. The identification of the isolates was performed using the Vitek MS (Biomérieux, France) system, and antibiotic susceptibility was determined with the Vitek2 Compact (Biomérieux, France) device. Two different methods were used to evaluate synergy between meropenem and gentamicin: the disk diffusion method and the checkerboard method. The disk diffusion method is simpler and more cost-effective, while the checkerboard technique, which is complex and more costly. Initially, the inhibition zone diameters of all isolates were determined by the disk diffusion method. Additionally, the minimum inhibitory concentration (MIC) values of all isolates were determined using the microdilution method in a 96-well plate.

### Synergy with Disk Diffusion

A bacterial suspension was prepared from the isolate to be tested at a bacterial density of 0.5 McFarland, and then it was inoculated onto a Mueller-Hinton agar plate. Meropenem and gentamicin disks were placed 20 mm apart, and the plate was incubated at 37°C for 20 hours. Following

incubation, the presence or absence of bridging between the disks and a comparison with the initial zone diameter were evaluated. An increase of  $\geq 2$  mm in the inhibition zone diameter or the presence of bridging was interpreted as synergy.<sup>12</sup>

### Checkerboard Method

Stock solutions of each antibiotic were prepared for the synergy test, and two-fold serial dilutions were performed in separate tubes. In each well designated for combination testing, twice the desired final concentration was prepared in the tube, as both antibiotics were present in equal amounts in the same well, diluting each other by one-fold.

- Each well designated for the combination was given 50  $\mu$ L from each of the two antibiotic solutions, resulting in a final volume of 100  $\mu$ L per well.
- In each microplate panel, the first horizontal row (A2-A12) and the first vertical column (B1-H1) wells were reserved for determining the MICs of individual antibiotics (antibiotics a and b). The other wells contained the combinations of antibiotics a + b.
- While preparing the antibiotic dilutions to be transferred to the wells (at a higher concentration), the volume of solution was calculated as the number of wells  $\times$  50  $\mu$ L per well. For instance, if the desired concentration of antibiotic a in the well was 0.5  $\mu$ g/mL, then the concentration prepared in the tube was 1  $\mu$ g/mL, and the volume was calculated as the number of wells that required 0.5  $\mu$ g/mL of antibiotic a  $\times$  50  $\mu$ L (e.g., 8 wells  $\times$  50  $\mu$ L = 400  $\mu$ L in the tube).
- A bacterial suspension with a turbidity of 0.5 McFarland ( $1.5 \times 10^8$  CFU/mL) was prepared and diluted at a ratio of 1:30 ( $5 \times 10^6$  CFU/mL); 10  $\mu$ L ( $5 \times 10^4$  CFU) was then inoculated into each well, except for the sterility control well. Thus, each well with 100  $\mu$ L of antibiotic combination solution contained approximately  $5 \times 10^4$  CFU/100  $\mu$ L, or  $5 \times 10^5$  CFU/mL of bacteria.
- If Mueller-Hinton Broth (MHB) was used in the bac-

terial suspension, the antibiotic dilutions were also prepared in MHB.

- In each experiment, one well (A1) was left without antibiotics and used as a growth control. During reading, this well was expected to exhibit heavy turbidity.
- One well (H12) contained only medium and served as the medium sterility control.
- After the panel was completed, the microplate lid was closed and incubated for 16-20 hours at 35-37°C. At the end of incubation, wells without growth were identified, and the Fractional Inhibitory Concentration (FIC) index was calculated to determine synergy, which was then compared with the results of the disk diffusion synergy test.

If the FIC index was  $\leq 0.5$ , it was evaluated as synergy; between 1 and 4 as indifference; and  $>4$  as antagonism.<sup>13</sup>

The results obtained with the disk diffusion synergy method were compared with those obtained by the checkerboard method.

### DISCUSSION

In this study, no synergism between meropenem and gentamicin was found same as previous studies.<sup>14</sup> However, there are no further studies investigating the interaction between meropenem and gentamicin. This emphasises the continuing challenges in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP). Furthermore, this observation is in line with previous studies that underline the disc diffusion method as a reliable test.<sup>15,16</sup> Similarly, antimicrobial susceptibility results determined using the broth microdilution method and disc diffusion test results were found to be compatible.<sup>17</sup> CRKP is known for its ability to develop multidrug resistance due to mechanisms such as carbapenemase production, extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs), efflux pumps and alterations in membrane permeability.<sup>18,19,20,21</sup> These factors make it difficult to develop effective combination therapies and it has become preeminent to develop

treatment options as an alternative to antibiotic therapy for combating antibiotic-resistant pathogens.<sup>22</sup>

The consistency of the results obtained from both methods in this study emphasizes the reliability of the disc diffusion technique, which is an in vitro synergy test. This research contributes to the validation of the disk diffusion method, supporting its potential as a preliminary tool for detecting antibiotic synergy, especially in resource-limited settings. The disk diffusion method offers a more accessible and cost-effective alternative to the time-consuming and resource-intensive checkerboard method. The use of disk diffusion for initial screening may be useful in healthcare centres that do not have advanced microbiological testing and may allow timely definition of resistance profiles and identification of the appropriate antibiotic.<sup>23</sup> This procedure can help rapidly assess antibiotic effectiveness, especially in developing countries where resistance testing resources are limited.

The consistency of the results obtained from both methods in this study highlights the reliability of the disk diffusion technique, an in vitro synergy test. The consistency of the results obtained from both methods in this report justifies the disk diffusion technique as a reliable in vitro synergy test. This study contributes to the validation of the disk diffusion method, supporting its potential as a preliminary tool for the detection of antibiotic synergy, especially in resource-limited settings. The disk diffusion method offers a more accessible and cheaper alternative to the checkerboard method.<sup>24</sup> The use of disk diffusion for initial screening may be useful in healthcare facilities that do not have advanced microbiological testing infrastructure and may allow for timely determination of resistance profiles and identification of the correct antibiotic. This technique may offer the possibility of a rapid way of evaluating antibiotic efficiency, especially in developing and low-income countries where resistance-testing resources are limited.<sup>25,26</sup>

In conclusion, no synergy or antagonism detected between

meropenem and gentamicin against CRKP, as determined with both disk diffusion and checkerboard methods, underscores the complexity of treating infections caused by multidrug-resistant organisms. The validation of this study the disk diffusion method as a reliable tool in resource-limited settings represents a significant advancement in the fight against antimicrobial resistance, by making access easier for assessing resistance patterns.

However, unlike our findings, some studies have mentioned a synergistic interaction between meropenem and gentamicin.<sup>26,27</sup> These contrasting results highlight the need for investigation in search of more appropriate combination alternatives, new antibiotic drugs, and novel therapeutic approaches. Considering ongoing increases in worldwide antimicrobial resistance, clinical practice needs to evolve and include advances in diagnosis, as well as evidence-based programs, to enhance treatment outcomes and limit the spread of resistant pathogens. With collaboration in research and adapting healthcare practices, the medical community can work toward sustainable solutions in the management of infections caused by such challenging pathogens as CRKP.

## RESULTS

The disc diffusion method showed that there was no synergy between meropenem and gentamicin in any of the 30 *K. pneumoniae* isolates tested. The fact that the zones of inhibition remained below the 2 mm increase required to show synergy proves that the antibiotics do not enhance the effects of each other under these conditions.

The results of the checkerboard method were consistent with the findings of the disc diffusion method for all 30 isolates. FICI values in all combinations were above 0.5, indicating no synergy. In addition, no antagonistic interaction (FICI > 4) was observed. The disc diffusion and checkerboard methods gave the same results, indicating that there was no synergy between meropenem and gentamicin for the *K. pneumoniae* isolates tested.

## CONCLUSION

This study confirms that there is no synergy exists between meropenem and gentamicin against *K. pneumoniae* isolates based on both the disk diffusion and checkerboard methods. The consistency in results between these methods validates the disk diffusion method as a preliminary screening tool, especially in settings with limited resources, cost-effective approach for the initial testing of antibiotic combinations. Further studies are recommended using larger sample sizes with different antibiotic combinations to find effective treatments against resistant *K. pneumoniae* strains.

## Informed Consent

The patients were sampled through convenient sampling technique and enrolled after obtaining their written informed consent.

## Peer-review

Externally and internally peer-reviewed.

## Authorship Contributions

Concept: A.Ü., Y.T.Ç., İ.B., Design: A.Ü., Y.T.Ç., İ.B., Data Collection or Processing: Y.T.Ç., İ.B., Analysis and Interpretation: A.Ü., Y.T.Ç., İ.B., Literature Search: A.Ü., Writing: A.Ü., Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

## Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

## Funding

The authors declared that this study received financial support from TUBITAK-2209 (Number: 1919B012216444).

## References

1. Guoying W, Guo Z, Xiaoyu C, Longxiang X, Hongju W. the characteristic of virulence, biofilm and antibiotic resistance of klebsiella pneumoniae. *int j environ res public health*. 2020; 17(17): 6278. DOI: 10.3390/ijerph17176278
2. Baykal A, Cöplü N, Simsek H, Esen B, Gür D, Kan İzolati E. coli ve K.pneumoniae şuş-larında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, kpc-tip karbapenemaz ve plazmid aracılı ampc beta-laktamaz varlığının araştırılması. *mikrobiyol bul*. 2012; 46(2): 159-69. PMID: 22639305
3. Karampatakis, T.; Tsergoulis, K.; Behzadi, P. Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae: virulence factors, molecular epidemiology and latest updates in treatment options. *antibiotics* 2023, 12, 234. DOI: 10.3390/antibiotics12020234
4. Elemam, J. Rahimian, W. Mandell. infection with panresistant klebsiella pneumoniae: a report of 2 cases and a brief review of the literature. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 49, Issue 2, 15 July 2009, Pages 271–274. DOI: 10.1086/600042
5. Dennis J, Doorduyn, Suzan H.M. Rooijackers, Willem van Schaik, Bart W. Bardoel. complement resistance mechanisms of klebsiella pneumoniae. *immunobiology*. volume 221, issue 10, october 2016, pages 1102-1109. DOI: 10.1016/j.imbio.2016.06.014
6. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y. clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(3):813–21. DOI: 10.1128/AAC.01169-07
7. Martin, R.M.; Bachman, M.A. colonization, infection, and the accessory genome of klebsiella pneumoniae. *front. cell. infect. microbiol*. 2018, 8, 4. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00004
8. Havan M, Kendirli T, Parlar ÖT, et al. clinical management of a pandrug-resistant oxa-48 klebsiella pneumoniae infection in the pediatric intensive care unit. *microb drug resist*. 2023 Jun;29(6):256-262. DOI: 10.1089/mdr.2022.0247
9. Cojutti P, Sartor A, Bassetti M, Scarparo C, Pea F. is meropenem mic increase against kpc-producing klebsiella pneumoniae correlated with increased resistance rates against other antimicrobials with gram-negative activity? *j glob antimicrob resist*. 2018 sep;14:238-241. doi: 10.1016/j.jgar.2018.05.005. Epub 2018 Jul 9. DOI: 10.1016/j.jgar.2018.05.005
10. Firmo EF, Oliveira Júnior JB, Scavuzzi AML, et al. in vitro activity of polymyxin b in combination with meropenem, amikacin and gentamicin against Klebsiella pneumoniae clinical isolates co-harboring aminoglycoside-modifying enzymes, blaNDM-1 and blaKPC-2. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Sep;22:511-514. doi: 10.1016/j.jgar.2020.04.014.
11. Oliva A, Scorzolini L, Cipolla A, et al. in vitro evaluation of different antimicrobial combinations against carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae: the activity of the double-carbapenem regimen is related to meropenem MIC value. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Jul 1;72(7):1981-1984. DOI: 10.1093/jac/dkx084
12. Chen Z, Xiang J. preliminary study on resistance mechanism and virulence features in carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae from burn patients. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2018 Nov 20;34(11):796-801. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.11.015.
13. Yu L, Zhang J, Fu Y, et al. synergistic effects of combined treatment of colistin with meropenem or amikacin on carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae in vitro. *front cell infect microbiol*. 2019 Dec 10;9:422. doi: 10.3389/fcimb.2019.00422.
14. Toledo PV, Tuon FF, Arend L, Aranha Junior AA. efficacy of tigecycline, polymyxin, gentamicin, meropenem and associations in experimental Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae non-lethal sepsis. *Braz J Infect Dis*. 2014 Sep-Oct;18(5):574-5. DOI: 10.1016/j.bjid.2014.05.003
15. Gaudereto JJ, Neto LVP, Leite GC, Espinoza EPS, Martins RCR, villas boa prado g, rossi f, guimarães t, levin as, costa sf. comparison of methods for the detection of in vitro synergy in multidrug-resistant gram-negative bacteria. *bmc microbiol*. 2020 Apr 16;20(1):97. doi: 10.1186/s12866-020-01756-0.
16. Matuschek E, Copsy-Mawer S, Petersson S, Åhman J, Morris TE, Kahlmeter G. the european committee on antimicrobial susceptibility testing disc diffusion susceptibility testing method for frequently isolated anaerobic bacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2023 Jun;29(6):795.e1-795.e7. DOI: 10.1016/j.cmi.2023.01.027
17. Erinmez M, Zer Y. In vitro effects of deferroxamine on antibiotic susceptibility in Gram-negative bacteria. *Adv Clin Exp Med*. 2024 May;33(5):491-497. doi: 10.17219/acem/169794.
18. Nordmann, P.; Naas, T.; Poirel, L. global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg. Infect. Dis*. 2011, 17, 1791–1798. DOI: 10.3201/eid1710.110655
19. Foudraïne, D.E.; Strepis, N.; Klaassen, C.H.W. et al. rapid and accurate detection of aminoglycoside-modifying enzymes and 16s rna methyltransferases by targeted liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Clin Microbiol*. 2021. DOI: 10.1128/JCM.00464-21
20. Doménech-Sánchez, A.; Martínez-Martínez, L.; Hernández-Allés, S., et al. Role of Klebsiella pneumoniae OmpK35 porin in antimicrobial resistance. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2003, 47, 3332–3335. DOI: 10.1128/AAC.47.10.3332-3335.2003
21. Srinivasan, V.B.; Singh, B.B.; Priyadarshi, N.; Chauhan, N.K.; Rajamohan, G. Role of novel multidrug efflux pump involved in drug resistance in Klebsiella pneumoniae. *PLoS ONE* 2014, 9. DOI: 10.1371/journal.pone.0096288
22. Bhardwaj S, Mehra P, Dhanjal DS, et al. antibiotics and antibiotic resistance flip sides of the same coin. *curr pharm des*. 2022;28(28):2312-2329. DOI: 10.2174/138161282866620608120238
23. Jeannot K, Gaillot S, Tripoinny P, Portets S, Pouchet V, Fournier D, Potron A. performance of the disc diffusion method, mts gradient tests and two commercially available microdilution tests for the determination of cefiderocol susceptibility in acinetobacter spp. *microorganisms*. 2023 Jul 31;11(8):1971. DOI: 10.3390/microorganisms11081971
24. Mansour-Ghanaei F, Poostizadeh G, Joukar F, Siavoshi F. efficacy of disc diffusion and agar dilution methods in evaluating helicobacter pylori susceptibility to antibiotics. *middle east j dig dis*. 2022 Apr;14(2):207-213. DOI: 10.34172/mejdd.2022.274
25. Khaki P, Sharma A, Bhalla P. comparison of two-disc diffusion methods with minimum inhibitory concentration for antimicrobial susceptibility testing of neisseria gonorrhoea isolates. *ann med health sci res*. 2014 May;4(3):453-6. DOI: 10.4103/2141-9248.133477
26. Rogers TM, Kline EG, Griffith MP, et al. mutations in ompK36 differentially impact in vitro synergy of meropenem/vaborbactam and ceftazidime/avibactam in combination with other antibiotics against kpc-producing Klebsiella pneumoniae. *JAC-antimicrobial resistance*. 2023 Oct 26;5(5): dlad113. DOI: 10.1093/jacmr/dlad113
27. Dobreva E, Ivanov I, Donchev D, et al. in vitro investigation of antibiotic combinations against multi- and extensively drug-resistant Klebsiella pneumoniae. *Open Access Maced J Med Sci [Internet]*. 2022 Apr. 5;10(B):1308-14.



## Evaluation of the Knowledge Levels of University Students about Human Papilloma Virus

### Üniversite öğrencilerinin Human Papilloma Virüs ile İlgili Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Ahmet Körmen<sup>1</sup>, Arda Arslan<sup>2</sup>, Zümra Yaran<sup>3</sup>,  
 Gülsüm Kaya<sup>4</sup>, Mustafa Altındış<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 3. Sınıf Öğrencisi, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup> Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2. Sınıf öğrencisi, Sakarya, Türkiye

<sup>3</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi 4. Sınıf öğrencisi, Sakarya, Türkiye

<sup>4</sup> Yalova Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yalova, Türkiye

<sup>5</sup> Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Sakarya, Türkiye

**ORCID ID:** Ahmet Körmen: <https://orcid.org/0009-0004-6714-8613>, Arda Arslan: <https://orcid.org/0009-0005-6976-7247>

Zümra Yaran: <https://orcid.org/0009-0004-2670-3860>, Gülsüm Kaya: <https://orcid.org/0000-0003-2517-5512>

Mustafa Altındış: <https://orcid.org/0000-0003-0411-9669>

\***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Gülsüm Kaya, e-posta / e-mail: [gulsumkaya78@gmail.com](mailto:gulsumkaya78@gmail.com)

**Geliş Tarihi / Received :** 16-11-2024

**Kabul Tarihi / Accepted:** 09-12-2024

**Yayın Tarihi / Online Published:** 31-12-2024

Körmen A, Arslan A, Yaran Z, Kaya G, Altındış M. Evaluation of the Knowledge Levels of University Students about Human Papilloma Virus. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2024;8(3):242-247

#### Abstract

**Amaç** Human papilloma virüsü (HPV), üreme sisteminin en yaygın viral enfeksiyon etkenidir. Cinsel olarak aktif kadın ve erkeklerin büyük bir kısmı ömürlerinin bir noktasında bu virüslü enfekte olmaktadır. Bu çalışmada amaç üniversite öğrencilerinin HPV aşılıları hakkındaki bilgi, tutum ve davranışlarını incelemektir.

**Gereç ve Yöntem** Araştırma anketi online Google anket olarak gönüllü üniversite öğrencilerine uygulanmıştır. Anket formu, demografik bilgiler ve HPV aşılıları ile bilgi düzeylerinin değerlendirilmesine yönelik toplam 23 sorudan oluşmaktadır. Sonuçlar elektronik tablolara aktarılarak Microsoft Excel ve SPSS Version 25.0 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular** Araştırmaya toplam 300 öğrenci katılmıştır. Tanımlayıcı istatistik sonuçlarına göre katılımcıların %71'i kadın ve %92'si sağlık alanında (tıp, diş, ilk ve acil yardım, fizyoterapi, hemşirelik vb.) ve %8'i sağlık dışındaki bölümlerde okumaktadır. Öğrencilerin %7'si HPV aşısı olduğunu, %36'sı HPV aşısı olmak istediğini belirtirken; %45'i aşı olma konusunda kararsızdır. Öğrencilerin %63'ü HPV aşılılarının rutin aşı takvimine girmesi gerektiğini düşünürken; %33'ü çekimserdir. Öğrenciler yöneltilen "HPV aşısını önerirseniz kimlere önerirsiniz?" Sorusuna öğrencilerin 17'si "Ailesinde rahim ağzı kanseri öyküsü olan kadın ve erkekler", öğrencilerin 208'i "hem erkekler hem de kadınlara", 43'ü "tüm kadınlara", 10'u sadece "ailesinde rahim ağzı kanseri öyküsü olan kadınlara" cevabını verirken; öğrencilerin 22'si HPV aşılılarını önermediğini bildirmiştir. HPV aşısını önermemeye nedenleri incelendiğinde öğrencilerin 10'u aşının güvenliği hakkında şüpheler, 10'u oluşabilecek olumsuz sonuçlardan çekinme ve 2'si yeterli danışmanlık almada zorluk nedenleriyle HPV aşısını önermediğini belirtmiştir.

**Sonuç** Çalışmamızda, üniversite öğrencilerinin HPV aşısı ve enfeksiyonu ile ilgili bilgilerinin düşük olduğu ve aşılama oranının da (%7) düşük olduğu görülmüştür. Üniversite öğrencilerinin HPV aşısı ile ilgili bilgilenmelerinin sağlanması için gerekli eğitim ve danışmanlıkların yapılması için multidisipliner halk sağlığı çalışmalarının yapılması gereklidir.

**Anahtar Kelimeler** Farkındalık, Human papilloma virüs, HPV, bilgi düzeyi, üniversite öğrencileri

#### Özet

**Aim** Human papilloma virus (HPV) is the most common viral infection agent of the reproductive system. A large portion of sexually active women and men are infected with this virus at some point in their lives. The aim of this study was to examine the knowledge, attitudes and behaviors of university students about HPV vaccines.

**Material and Method** The research survey was applied to volunteer university students as an online Google survey. The survey form consists of a total of 23 questions aimed at evaluating demographic information and knowledge about HPV vaccines. The results were transferred to spreadsheets and evaluated using Microsoft Excel and SPSS Version 25.0 statistical package programs.

**Results** A total of 300 students participated in the study. According to the descriptive statistics results, 71% of the participants were female, 92% were studying in the health field (medicine, dentistry, first and emergency aid, physiotherapy, nursing, etc.) and 8% were studying in departments other than health. While 7% of the students stated that they had received the HPV vaccine, 36% stated that they wanted to receive the HPV vaccine; 45% were undecided about getting vaccinated. While 63% of the students thought that HPV vaccines should be included in the routine vaccination schedule; 33% were hesitant. When asked the question "If you recommend the HPV vaccine, to whom would you recommend it?", 17 of the students responded "To women and men with a family history of cervical cancer", 208 of the students responded "to both men and women", 43 of them responded "to all women", and 10 of them responded only "to women with a family history of cervical cancer"; 22 of the students reported that they did not recommend the HPV vaccine. When the reasons for not recommending the HPV vaccine were examined, 10 of the students stated that they did not recommend the HPV vaccine due to doubts about the safety of the vaccine, 10 of them stated that they were afraid of possible negative outcomes, and 2 of them stated that they did not recommend the HPV vaccine due to difficulties in receiving adequate counseling.

**Conclusion** Our study found that university students have low knowledge about HPV vaccine and infection and the vaccination rate is also low (7%). Multidisciplinary public health studies should be conducted to provide the necessary education and counseling to ensure that university students are informed about HPV vaccine.

**Keywords** Awareness, Human papillomavirus, HPV, knowledge level, university students



## INTRODUCTION

Human Papilloma Virus (HPV) is one of the most common viral infections transmitted through contact, especially sexually, and it is thought that every person is infected with a type of HPV at some point in their life. HPV, which is detected in 99.7% of cervical cancers, can infect both male and female individuals, so it is extremely essential to measure the level of knowledge of individuals about the HPV virus in addition to the studies conducted on this virus. In Turkey, the knowledge of society and especially university students about HPV should be evaluated and education and information meetings should be held to protect against this virus.<sup>1</sup>

Although HPV poses less of a health risk in men, certain types are associated with cervical cancer, genital warts, and other types of cancer. For this reason, especially young women being aware of this virus and learning how to protect themselves will increase the lifespan of women in the population and improve their quality of life in the future.<sup>2</sup> Considering that the HPV virus can be transmitted not only through sexual contact but also through public restrooms, beauty salons and even simple contact, educating the society at a young age, creating awareness on this issue, and informing them that this virus is a serious condition and that there is no harm in sharing it with their doctors and families if they are infected with HPV will prevent this virus from spreading to more individuals and provide a better quality of life for future generations.<sup>3</sup> Therefore, being informed about HPV, knowing the methods of protection and participating in regular screening tests are of great importance for public health.<sup>2</sup>

In this study, the results of a survey that measured the knowledge levels of university students about HPV were presented. In addition, these results were compared with similar surveys conducted in previous years and changes and trends in the knowledge level were examined.<sup>2-4</sup> The aim of this study was to examine the knowledge, attitudes and behaviors of university students about HPV vaccines.

## MATERIALS and METHODS

The study was conducted between April 1 and May 1, 2024. The ethics committee of the study was obtained from the Sakarya University Non-Interventional Ethics Committee (Issue no: E-71522473-050.04-349270-86). The research survey was applied to volunteer undergraduate students receiving health education as an online Google survey. The survey form consists of a total of 23 questions to evaluate demographic information and HPV vaccines. University students who agreed to participate in the study were asked to fill out the data collection form prepared as a Google survey. The results were transferred to spreadsheets and evaluated using Microsoft Excel and SPSS Version 25.0 statistical package program.

## RESULTS

A total of 300 students participated in the study. According to the descriptive statistics, 71% of the participants were female, 92% were studying in the health field (medicine, dentistry, first and emergency aid, physiotherapy, nursing, etc.) and 8% were studying in departments other than health. While 7% of the students stated that they had the HPV vaccine, 36% stated that they wanted to get the HPV vaccine, and 45% were undecided about getting vaccinated. While 63% of the students thought that HPV vaccines should be included in the routine vaccination schedule; 33% were hesitant. When asked the question "If you recommend the HPV vaccine, to whom do you recommend it?", 17 of the students answered "To women and men with a family history of cervical cancer," 208 of the students answered "To both men and women," 43 of the students answered "To all women," and 10 of the students only "To women with a family history of cervical cancer," while 22 of the students reported that they did not recommend HPV vaccines (Figure 1). When the reasons for not recommending the HPV vaccine were examined, 10 of the students stated that they did not recommend the HPV vaccine due to doubts about the safety of the vaccine, 10 due to fear of possible negative consequences, and 2 due to difficulty in receiving adequate counseling. The students'

answers about HPV vaccines are shown in Table 1.

**Table 1. Student responses to questions about Human papillomavirus (HPV) vaccines**

HPV vaccine information	Yes %	No %	No idea %
1. HPV vaccines can also be given in childhood	118 (39.3)	43 (14.3)	139 (46.3)
2. HPV vaccine should not be administered due to its side effects.	15 (5.0)	164 (54.6)	121 (40.3)
3. The risk of cancer increases after HPV vaccination.	7 (2.3)	150 (50.0)	139 (46.3)
4. HPV vaccine is safe.	17 (5.6)	6 (2.0)	124 (41.3)
5. HPV vaccination should be administered to women of childbearing age.	108 (36.0)	60 (20.0)	132 (44.0)
6. HPV vaccination should be given to all sexually active women and men.	187 (62.3)	28 (9.3)	85 (28.3)
7. HPV vaccination should definitely be done before the first sexual experience.	155 (51.6)	23 (7.6)	122 (40.6)
8. HPV vaccine is paid.	147 (49.0)	127 (42.3)	26 (8.6)
9. HPV vaccine is included in the routine vaccination calendar in our country.	18 (6.0)	159 (53.0)	123 (41.0)
10. HPV vaccination reduces the risk of urogenital infections and cervical cancer in women.	180 (60.0)	6 (2.0)	114 (38.0)
11. The contents and types of vaccines currently on the market are sufficient to cover cancer-causing types of HPV.	33 (11.0)	54 (18.0)	213 (71.0)
12. HPV can be transmitted through toilets in public areas and contact devices such as epilators.	172 (57.3)	27 (9.0)	101 (33.6)
13. Girls who have been vaccinated against HPV do not need to have a pap smear test later in life.	9 (3.0)	133 (44.3)	158 (52.6)

14. HPV vaccines protect against many types of cervical cancer and genital warts.	184 (61.3)	7 (2.3)	109 (36.3)
15. HPV vaccination is recommended for all women between the ages of 11 and 26.	159 (53.0)	19 (6.3)	122 (40.6)
16. HPV vaccine requires three doses.	97 (32.3)	13 (4.3)	190 (63.3)
17. Those who have received the quadrivalent HPV vaccine do not need to receive the nine-valent HPV vaccine.	22 (7.3)	30 (10.0)	248 (82.6)
18. HPV vaccination can also prevent the development of head and neck cancers by preventing the development of lesions outside the genital area.	64 (21.3)	34 (11.3)	202 (67.3)
19. Since HPV does not cause cancer in men, men do not need to be vaccinated.	20 (6.6)	164 (54.6)	116 (38.6)
20. People diagnosed with HPV do not need to get the HPV vaccine.	37 (12.3)	112 (37.3)	151 (50.3)
21. Both HPV vaccines available in Turkey protect against both genital warts and cervical cancer.	132 (44.0)	10 (3.3)	158 (52.6)
22. HPV vaccination is approved for males between the ages of 11 and 26.	93 (31.0)	16 (5.3)	191 (63.6)
23. When used in people infected with HPV, the HPV vaccine can yield positive results in treatment.	91 (30.0)	36 (12.0)	173 (57.6)

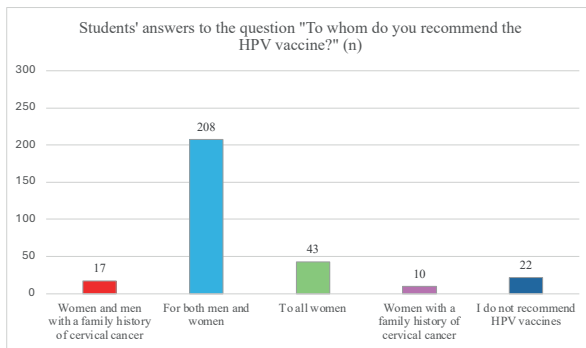


Figure 1: Student responses to the question “To whom would you recommend the HPV vaccine?”

## DISCUSSION

HPV is one of the most common sexually transmitted diseases in adults and adolescents. It is the main etiological agent of cervical cancer and is an important public health problem. It is important for our young people, who are the health workers of the future, to be informed about HPV infection and vaccination, both for their own health and for the health of the society they will be advising. In our study, the knowledge levels of university students about Human Papilloma Virus were evaluated and it was determined that university students' knowledge levels about HPV were low. In the study conducted by Şahin et al., it was determined that 35.5% of university students had never heard of HPV before and 47.6% did not know whether HPV caused cancer.<sup>5</sup> When the literature is examined, many studies support this information.<sup>6-9</sup> However, there are also studies where the level of knowledge is found to be different. In a study evaluating the knowledge levels and attitudes of students who completed their gynecology and obstetrics internship at a medical school about the HPV vaccine,<sup>10</sup> it was reported that more than half of the students (55.4%) reported themselves as knowledgeable about HPV. In another study,<sup>11</sup> it was reported that more than half of the nursing students (55.7%) had heard of HPV infection before. It can be thought that the differences between the studies are due to the lack of any standard in the education curriculum of university students.

In our study, 36% of the students stated that they wanted to get the HPV vaccine; only 7% of the students reported that they had been vaccinated. In a study conducted with the participation of 2nd year students of the Faculty of Medicine, it was determined that 75.7% of the students knew that they had received the HPV vaccine, but only 5 female students had received the vaccine, and 54% of these were female students.<sup>12</sup> In a study conducted with students of the Faculty of Medicine at Mustafa Kemal University in 2013, it was determined that no students had been vaccinated against HPV and 67% of the female students did not consider getting vaccinated.<sup>13</sup> In a study conducted by İlgüder et al., the rate of fourth year students knowing that the HPV vaccine was administered was determined as 25% in first year students and 90.3% in fourth year students, and only 2 students were reported to have been vaccinated, 80% of whom were female students.<sup>14</sup> It was thought that the fact that the number of those who had received the HPV vaccine in our study and other studies was quite low may be due to the lack of knowledge of the students.

While 63% of the students think that HPV vaccines should be included in the routine vaccination schedule, 33% are hesitant. When asked, “If you recommend the HPV vaccine, to whom would you recommend it?”, 17 of the students responded, “To women and men with a family history of cervical cancer,” 208 of the students responded, “To both men and women,” 43 of the students responded, “To all women,” and 10 of the students responded only, “To women with a family history of cervical cancer,” while 22 of the students reported that they did not recommend HPV vaccines. In our study, the students stated that they recommended that HPV vaccines be administered to both women and men. In the study conducted by Önsüz et al., 51.6% of the students stated that they would recommend the vaccine to adolescent girls, 50.6% to sexually active girls, 50.3% to all sexually active women, and 45.3% to all women with risky sexual behavior.<sup>10</sup> In other words, the students indicated the female gender as the priority when recommending the HPV vaccine. Some calculations have

shown that administering the HPV vaccine to both genders is much more effective than administering it to only women.<sup>15,16</sup> Therefore, it would be beneficial to administer HPV vaccines to individuals of both genders.

In our study, when the reasons for not recommending the HPV vaccine were examined, 10 of the students reported that they did not recommend the HPV vaccine due to doubts about the safety of the vaccine, 10 due to fear of possible side effects, and 2 due to difficulty in obtaining adequate counseling. In the study conducted by Önsüz et al., the cost of the vaccine was shown as the most important factor in students recommending the HPV vaccine.<sup>10</sup> When the literature was examined, it was reported that individuals stated that they would get vaccinated if the cost of the vaccine was eliminated.<sup>17-19</sup> In our study, it was concluded that vaccines cannot be recommended due to the problems that may be experienced regarding the safety and results of the vaccine and the difficulty of obtaining counseling, rather than the cost of the vaccine. Activities should be carried out to permanently improve the knowledge, attitudes, and behaviors of university students about infection, cancer, and vaccination, and interventions should be planned to facilitate access to the vaccine and screening test.

### CONCLUSION

University students in particular are a critical group in terms of increasing the level of knowledge and awareness regarding sexual health and personal hygiene. Awareness and behaviors acquired at a young age have an important place in terms of creating a healthy society in the coming years. In this context, it is necessary to measure the level of knowledge of university students regarding HPV and the related health risks that this virus may cause and to evaluate the results of studies conducted in previous years by comparing them. This will both show the effectiveness of the trainings and studies conducted in previous years and will reveal whether the knowledge and awareness levels of the society have increased. In this context, while it

is shown how important the trainings conducted are, the efficiency obtained from the trainings and studies can be increased by using different methods and can be compared with the studies to be conducted from now on. The level of education of the society can be monitored and this data will be a pioneer for other studies to be conducted on public health in the future and will shed light on them.

### Ethics Approval

The ethics committee of the study was obtained from the Sakarya University Non-Interventional Ethics Committee (Issue no: E-71522473-050.04-349270-86).

### Peer-review

Externally and internally peer-reviewed.

### Authorship Contributions

Concept: A.K., A.A., Z.Y., G.K., M.A., Design: A.K., A.A., Z.Y., G.K., M.A., M.G., Data Collection or Processing: A.K., A.A., Z.Y., Analysis or Interpretation: A.K., A.A., Z.Y., G.K., M.A., Literature Search: A.K., A.A., Z.Y., G.K., M.A., Writing: A.K., A.A., Z.Y., G.K., M.A.,

### Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

### Funding

-The authors declared that this study received no financial support.

#### References

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12-19.
2. Başlı M, Aksu H, Toptaş B. Bir üniversitede öğrenim gören sağlık yüksekokulu öğrencilerinin Human Papilloma Virüs ve HPV aşısı ile ilgili bilgi ve görüşleri. *Ankara Sağlık Bilimleri Derg.* 2019;8:1-17.
3. Şahbaz A, Erol O. HPV aşısı uygulamaları. *J Turk Soc Obstet Gynecol.* 2014;2:126-30.
4. Erdem HA, Taşbakan MI, Şanlıdağ G, et al. We get vaccinated, but do we really know why?: Evaluation of knowledge on HPV infection and vaccination in medical school students with HPV vaccine. *Flora.* 2020; 25 (1): 62-68.
5. Şahin MA, Şenel U, Şahin RA, ve ark. Üniversite öğrencilerinin human papilloma virüsü ve aşısı ile ilgili bilgi, tutum ve davranışları. *Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2022; 31(1):1-8.
6. Barnard M, George P, Perryman ML, et al. Human Papillomavirus (HPV) vaccine knowledge, attitudes, and uptake in college students: Implications from the precaution adoption process model. *Plus One.* 2017;12:e0182266.
7. Kızılca Çakaloz D, Öztürk G, Çoban A, ve ark. Ebelik öğrencilerinin servikal kanser ve HPV aşısı hakkında bilgi ve düşüncelerinin belirlenmesi. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Derg.* 2017;2:55-64.
8. Erbaydar N, Çilingiroğlu N, Keskin C, ve ark. Human Papilloma Virus aşısı bir üniversite hastanesi hemşireleri için ne ifade ediyor? Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Derg. 2016; 3:16-27.
9. Wilson KL, Lee Smith M, Rosen BL, et al. HPV vaccination status and mandate support for school-aged adolescents among college females: A descriptive study. *J Sch Nurs.* 2017;33:232-45.
10. Önsüz MF, Topuzoğlu A, Bilgi Z, ve ark. Bir Tıp Fakültesinde Kadın Hastalıkları ve Doğum stajını yapmış öğrencilerin HPV aşısı hakkında bilgi düzeyleri ve tutumlarının değerlendirilmesi. *TAF Prev Med Bull.* 2011; 10(5): 557-64.
11. Güvenç G, Akyüz A, Seven M. Hemşirelik Yüksekokulu Öğrencilerinin Human papilloma virüs enfeksiyonu ve aşıları ile ilgili bilgi ve tutumlarının belirlenmesi. *Gülhane Tıp Derg.* 2012; 54(2): 104-110.
12. Ozsaran Z, Demirci S, Aras AB. Tıp fakültesi öğrencileri arasında HPV aşısı düzeyini değerlendiren anket çalışması. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi.* 2011;14(2):40-44.
13. Kurt R, Karateke A, Erdem M, et al. Human Papilloma Virus and HPV vaccine knowledge among Mustafa Kemal University medical students. *Acta Med Anatol.* 2014;2(2):37-41.
14. İlgüder ÇK, Oktay G, Doğru HY, ve ark. Sağlık yüksekokulu öğrencilerinin HPV aşısı bilgi düzeyinin değerlendirilmesi. *Çağdaş Tıp Dergisi.* 2017; 7(1):1-7.
15. Hughes JP, Garnett GP, Koutsky L. The theoretical population-level impact of a prophylactic human papilloma virus vaccine. *Epidemiology.* 2002;3:631-639.
16. Garnett GP, Dubin G, Slaoui M, et al. The potential epidemiological impact of a genital herpes vaccine for women. *Sex Transm Infect.* 2004;80:24-29.
17. Mehta S, Rajaram S, Goel G, et al. Awareness about human papilloma virus and its vaccine among medical students. *Indian J Community Med.* 2013;38(2):92-94.
18. Patel DA, Zochowski M, Peterman S, et al. Human papillomavirus vaccine intent and uptake among female collage students. *J Am Coll Health.* 2012;60(2):151-61.
19. Naki MM, Celik H, Api O, et al. Awareness, knowledge and attitudes related to HPV infection and vaccine among non-obstetrician-gynecologist helathcare providers. *J Turk-Ger Gynecol Assoc.* 2010; 11(1): 16-21.



## Comparison of Perioperative Fluoropyrimidine, Docetaxel and Oxaliplatin Regimen with Adjuvant Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Regimen in Operable Gastric Cancer Patients

Ameliyata Uygun Mide Kanseri Hastalarında Perioperatif Floropirimidin, Docetaxel ve Oksaliplatin Rejiminin Adjuvan Floropirimidin ve Oksaliplatin Rejimi ile Karşılaştırılması

  Aslı Yıldırım<sup>1</sup>,  Zeynep Ergenc<sup>2</sup>,  Nihal Kaplan Bozdağ<sup>3</sup>,  Hasan Ergenc<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Yalova Training and Research Hospital, Department of Medical Oncology, Yalova, Türkiye

<sup>2</sup> Yalova Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Yalova, Türkiye

<sup>3</sup> Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Department of Medical Oncology, Istanbul, Türkiye

**ORCID ID:** Aslı Yıldırım: <https://orcid.org/0000-0002-2511-478X>, Zeynep Ergenc: <https://orcid.org/0000-0001-7598-4508>

Nihal Kaplan Bozdağ: <https://orcid.org/0000-0003-1452-0202>, Hasan Ergenc: <https://orcid.org/0000-0003-0519-0264>

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Aslı Yıldırım, e-posta / e-mail: [dr.asliyldirm@gmail.com](mailto:dr.asliyldirm@gmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 26-11-2024

Kabul Tarihi / Accepted: 10-12-2024

Yayın Tarihi / Online Published: 31-12-2024

Yıldırım A, Ergenc Z, Kaplan-Bozdağ N, Ergenc H. Comparison of Perioperative Fluoropyrimidine, Docetaxel and Oxaliplatin Regimen with Adjuvant Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Regimen in Operable Gastric Cancer Patients. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2024;8(3):248-256

### Abstract

Amaç	Bu çalışma, perioperatif 5-Fluorourasil (5-FU), oksaliplatin ve docetaxel (FLOT) kemoterapi rejimleri postoperatif adjuvan oral kapesitabin ve oksaliplatin/5-FU ve oksaliplatin (CAPEOX/FOLFOX) kemoterapi rejimleriyle karşılaştırılması amacıyla planlanmıştır.
Gereç ve Yöntem	Bu tek merkezli, retrospektif çalışmaya en az T2 veya daha fazla invaziv mide kanseri olan ve pozitif lenf nodu(ları) olan veya olmayan 59 hasta (17 kadın ve 42 erkek) dahil edildi. Tüm hastalara D2 lenf nodu diseksiyonu ile birlikte total veya subtotal ((sub) total) mide rezeksiyonu uygulandı. Araştırma bulgularını istatistiksel olarak analiz etmek için Sosyal Bilimler İstatistik Paketi (IBM SPSS) 26.0 programı kullanıldı.
Bulgular	30 hastadan oluşan perioperatif FLOT tedavi grubu, adjuvan CAPEOX/FOLFOX tedavi grubuna (29 hasta) göre tanı sırasında önemli ölçüde daha ileri klinik nodal (cN) evre ( $p<.005$ ), daha fazla komorbidite ( $p=.025$ ) ve daha kötü Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performansı ( $p=.007$ ) gösterdi. Medyan genel anket (mOS) ve medyan ilerleme serbest anket (mPFS)'nin adjuvan tedavi grubunun lehine istatistiksel olarak anlamlı (sırasıyla 21'e karşı 14 ay, $p=.018$ ve 17'ye karşı 8,5 ay $p=.009$ ) daha yüksek olduğu bulundu.
Sonuç	Gerçek yaşam verilerine göre, kanseri mümkün olan en kısa sürede ortadan kaldırmak için ilk tedavi seçeneği olarak cerrahiye seçen daha genç ve daha erken evre hastaların daha uzun mOS ve mPFS'lerinin olduğu görülmüştür.
Anahtar Kelimeler	Adjuvan, kanser, gastrik, neoadjuvan, tedavi

### Özet

Aim	<i>As no study has compared perioperative 5-Fluorouracil (5-FU), oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) chemotherapy regimens with postoperative adjuvant oral capecitabine and oxaliplatin/5-FU and oxaliplatin (CAPEOX/FOLFOX) chemotherapy regimens, the goal of this study was to compare them in terms of median and overall survival of operable gastric cancers.</i>
Material and Method	<i>This single-center, retrospective study recruited 59 subjects (17 females and 42 males) with at least T2 or more invasive gastric cancers with or without positive lymph node(s). All the patients underwent total or subtotal ((sub) total) gastric resection with D2 lymph node dissection. The Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS) 26.0 program was used to statistically analyze the research findings.</i>
Results	<i>The peri-operative FLOT treatment group with 30 patients displayed significantly more advanced clinical nodal (cN) stage (<math>p&lt;.005</math>), more comorbidities (<math>p=.025</math>), and worse Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance (<math>p=.007</math>) during diagnosis than the adjuvant CAPEOX/FOLFOX treatment group (29 patients). The median overall survival (mOS) and median progression free survival (mPFS) were found to be statistically significant (21 vs. 14 months, <math>p=.018</math> and 17 versus 8.5 months <math>p=.009</math>, respectively) higher in favor of the adjuvant treatment group.</i>
Conclusion	<i>According to real-life data, younger and earlier stage patients who chose surgery as the first treatment option to eliminate cancer as soon as possible had longer mOS and mPFS.</i>
Keywords	Adjuvant, cancer, gastric, neoadjuvant, treatment

## INTRODUCTION

Gastric cancer stands as the fifth most prevalent cancer among all malign tumors and the third leading cause of cancer-related deaths throughout the global boundaries.<sup>1</sup> Early stage gastric cancers are defined as tumors limited to the mucosa or submucosa without lymph node metastases, while locally- advanced stage gastric cancers are defined as those invading at least the muscular layer and/or metastasizing to the regional lymph node(s). Since the possibility of cure is low with surgery alone owing to the low rate of early diagnosis, perioperative or adjuvant treatment modalities, such as chemotherapy or chemoradiotherapy, should be added according to the current treatment guidelines.<sup>2</sup> (Sub) Total gastrectomy with D2 lymph node dissection, in which at least 15-16 lymph nodes must be removed, is currently the standard procedure for gastric cancer surgeries due to its lower recurrence and cancer-related mortality rates when compared with D1 lymph node dissection.<sup>3</sup> D1 lymph node dissection is a gastric resection, which involves the regional (peri-gastric) lymphatics, whereas D2 lymph node dissection includes D1 plus all nodes along the celiac axis (left gastric, common hepatic, celiac, and splenic arteries).<sup>3-6</sup>

In the Medical Research Council's Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) study conducted in 2005, patients with resectable gastric cancer were randomized into two arms to compare three cycles of pre-operative 5-FU, epirubicin, and cisplatin (ECF) combination chemotherapy regimen, followed by surgery and then three cycles of postoperative ECF, with surgery alone. At the last stage of the study, statistically significant tumor shrinkage and improved 5-year OS from %23 to %36 were observed in the patients in the chemotherapy arm compared to those in the surgery alone arm.<sup>7</sup> In the phase 3 Adjuvant Capecitabine and Oxaliplatin for Gastric Cancer After D2 Gastrectomy (CLASSIC) trial, stage 2-3B patients with D2 lymph node dissection were randomized to postoperative adjuvant CAPEOX combination regimen or surgery alone arm. According to this study, the 5-year disease free survey

(DFS) rate and 5-year OS rates were found to be statistically significant in the chemotherapy arm (%68-%53 and %78-%68, respectively).<sup>8-9</sup> In addition, neoadjuvant chemotherapy with the FOLFOX regimen has been found to improve survival rates without increasing adverse events. Beyond that, greater R0 resection rates have been obtained by employing neoadjuvant chemotherapies.<sup>10-11</sup> On the other hand, the Chemotherapy Versus Chemoradiotherapy After Surgery And Preoperative Chemotherapy For Resectable Gastric Cancer (CRITICS) trial did not show any benefit of adding radiotherapy to postoperative adjuvant chemotherapy when compared with perioperative chemotherapy in terms of PFS and OS.<sup>12</sup> Moreover, recent FLOT studies have shown that taxane-based treatments are more effective than epirubicin-based chemotherapies in neoadjuvant settings for resectable gastric cancer.<sup>13</sup> Therefore, instead of epirubicin, docetaxel-based regimens have been most widely prescribed, especially in the neoadjuvant settings of resectable gastric cancer, which invades at least the muscularis propria or has regional gastric lymphatic metastasis according to the 2.2022 version of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines.

Surgery is the main strategy for locoregional gastric cancer, although it is insufficient as a cure alone.<sup>2</sup> The benefits of both neoadjuvant and adjuvant chemotherapy have been demonstrated in patients with D2 lymph node-dissected gastric cancers. Since, to our knowledge, these treatment strategies have not been compared with each other, we aimed to compare FLOT chemotherapy regimens with postoperative adjuvant FOLFOX/CAPEOX chemotherapy regimens in terms of mPFS and mOS in patients with resectable gastric cancer who underwent D2 lymph node dissection.

## MATERIALS and METHODS

### Study Design and Eligibility of Patients

This single-center, retrospective study recruited 59 subjects, including 17 females and 42 males, with all patients having histologically or radiologically proven at least T2



or more invasive gastric cancers with or without positive lymph node(s) according to the American Joint Committee on Cancer, 8th edition Tumor, lymph node, and metastasis (TNM) Staging Classifications for Carcinoma of the Stomach. Patient selection was conducted between 01 January 2017 and January 31, 2020. The patients were sampled through convenient sampling technique and enrolled after obtaining their written informed consent based on Helsinki Declaration Principles and the study was approved by Malatya Training and Research Hospital Human Ethics Committee. The flow chart of the study is shown in Figure 1.

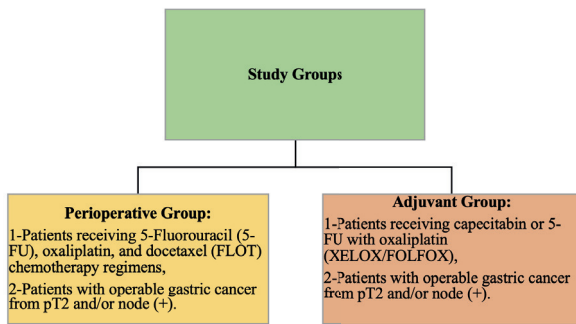


Figure 1: The flow chart of the study

All patients had adequate hematological, renal, and liver functions according to their blood tests, which were repeated before each chemotherapy cycle. Patients aged  $\geq 18$  years with ECOG performance status  $\leq 3$  were included in the study. The exclusion criteria were clinical T1 (cT1 N0) stage disease; presence of distant metastases including peritoneal spread; medically inoperable situations due to comorbidities; irresectable status due to infiltration to the root of the mesentery or para-aortic lymph node(s); patients with missing data; and insufficient hematological, renal, and liver functions at diagnosis.

Patients were staged according to their endoscopic ultrasound (EUS), computed tomography (CT), and/or magnetic resonance (MRI) findings at diagnosis. Positron emission tomography (PET-CT) was used as an optional approach when confounding findings were present in the

CT or MRI findings.

The primary endpoint was to defined mPFS, which is determined as the length of time from the date of the surgery to the development of local and/or distant recurrence(s) in the adjuvant group while in the perioperative group, it was determined as the length of time from the first cycle of chemotherapy to the development of local and/or distant recurrence(s). Our secondary endpoint was to determine mOS, which was defined as the length of time from the date of the first choice of treatment (either surgery in the adjuvant group or chemotherapy in the perioperative group) to death due to any reason.

### Chemotherapy Options, Surgical Procedures and Assessment of Responses

In the perioperative group, 30 patients received 2-4 cycles of neoadjuvant docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup> on day 1, leucovorin (LV) 200 mg/m<sup>2</sup> on day 1, oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> on day 1, and 5-FU 2600 mg/m<sup>2</sup> on days 1-2 cycled every 14 days FLOT of the treatment regimen after being subjected to an adequate endoscopic biopsy that showed a pathological diagnosis of gastric cancer. Two weeks after the end of neoadjuvant chemotherapy, radiologic response rates were evaluated using thorax-abdominal CT in line with the response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) 1.1, followed by (sub)total surgery with either laparoscopic or open procedures applied to the patients. The remaining 2-4 chemotherapy cycles were provided to patients 4-6 weeks after surgery with the aim of achieving a total of 6-8 cycles.

In the adjuvant group, 29 patients received 5-FU 2800 mg/m<sup>2</sup> on days 1-2 with oxaliplatin 100 mg/m<sup>2</sup> on day 1, and LV 400 mg/m<sup>2</sup> on day 1 cycled every 14 days FOLFOX or oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> on day 1 with capecitabine 2000 mg/m<sup>2</sup> on day 1-14, cycled every 21 days CAPEOX for a total of 6-8 cycles throughout the postoperative adjuvant treatment period. In the adjuvant group, CAPEOX or FOLFOX chemotherapy was applied 4-6 weeks after sur-

gery in an attempt to achieve a total of 6-8 cycles. Severe adverse events were classified using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.

### Assessment of Pathological Specimens

Pathological response rates were determined in surgical specimens using the Becker and/or Mandard Scoring Systems after completion of neoadjuvant treatment settings.<sup>14</sup> The pathological depth of invasion was assessed with pathological metastatic regional lymph nodes (pT and pN stages) after surgery using the TNM 8th edition. Lauren's classification was used to define tumor types as intestinal, diffuse, or unclassified. Tumor localization, grade, postoperative margin status, and the presence or absence of lymphatic and vascular invasion were assessed in this study. Treatment response to neoadjuvant chemotherapy is described as follows: complete response means no viable cancer cells, including lymph nodes, are visible. Near-complete response was defined as the presence of a single or rare group of cancer cells. Partial response is the existence of residual cancer cells with evident tumor regression, but more than single cells or small groups of cancer cells. Poor or no response is defined as extensive residual cancer with no evident tumor regression in post-operative pathology specimens.<sup>15</sup>

Human epidermal growth factor-2 (HER-2) expression in tumors was assessed using immunohistochemistry. Two positive results were assessed as equivocal findings in surgery or biopsy specimens, for which the fluorescence in-situ hybridization (FISH) method was used.<sup>16</sup>

Finally, R0 resection indicates no evidence of tumor, R1 resection indicates the presence of microscopic residual tumor at the resection margin, and R2 resection indicates macroscopic evidence of tumors beyond the resection margin.<sup>17</sup>

### Statistical Analyses

Data are presented as median (min-max), mean±stand-

ard deviation, and numbers as percentages. Conformity to the normal distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test. The Mann-Whitney U test, independent samples t-test, Pearson's chi-square test, Yates's corrected chi-square test, Fisher's exact and chi-square tests, and Kruskal-Wallis test were used in statistical analyses wherever appropriate. The Conover test was used for Kruskal-Wallis analysis in multiple comparisons. Survival analyses were performed using the Kaplan-Meier test. Statistical significance was set at <.05 The IBM SPSS Statistics program version 26.0 was used for the analysis.

In this study, the frequency and percentage values of the patients were given according to the general characteristics. Pearson's chi-square test was used to examine the clinical features of the patients according to the perioperative and adjuvant groups. Adjustments were made using Fisher's exact if the probability of in-group expected values less than 5 was less than %20. In the analysis,  $\alpha=0.05$  was determined as the critical decision value. IBM SPSS Statistics version 26.00 was used.

### Data Collection

In this study, our hospital management was consulted with the ethics committee report and access to the database was provided for data collection. Data were derived from the medical history of patients, radiological assessments, and pathology reports found in patient files.

### RESULTS

A total of 59 patients, including 17 women (%28.8) and 42 men (%71.2), with a mean age of 63 years, were included in this study. The mPFS of the patients involved in this study was 13 months, and the mOS was 18 months. The descriptive statistics for the other sociodemographic variables of the data-set are presented in Table 1.

Descriptive Properties of Patients		*n (%)
Age	65 and younger	37 (62.7)
	>65	22 (37.3)
Gender	Female	17 (28.8)
	Male	42 (71.2)
Lymphovascular Invasion (LVI)	Positive	50 (84.7)
	Negative	9 (15.3)
Perineural Invasion (PNI)	Positive	49 (83.1)
	Negative	10 (16.9)
T Stage at the Diagnosis	T1	0 (0)
	T2	3 (5.1)
	T3	27 (45.8)
	T4	29 (49.2)
N Stage at the Diagnosis	N0	8 (13.6)
	N1	15 (25.4)
	N2	18 (30.5)
	N3	18 (30.5)
Grade	1	1 (1.7)
	2	17 (28.8)
	3	41 (69.5)
Cerb2 (HER-2) Status	Negative	50 (84.7)
	Positive	9 (15.3)
Lauren	Intestinal	46 (78.0)
	Diffuse	11 (18.6)
	Mixt	2 (3.4)
Histology	Adenocancer	53 (89.8)
	Squamous cell ca	2 (3.4)
	Mucinous ca	3 (5.1)
	Adenosquamous ca	1 (1.7)
Chemotherapy Type Patients Received	Perioperative	30 (50.8)
	Only Adjuvant	29 (49.2)
Tumor Localization	Cardia	16 (27.1)
	Fundus	7 (11.9)
	Corpus	20 (33.9)
	Antrum	9 (15.3)
Tumor Regression Score After Neoadjuvant Chemotherapy	Pylorus	5 (8.5)
	Diffuse	2 (3.4)
	Complete Response	1 (3.3)
	Near Complete Response	6 (20.0)
	Partial Response	11 (36.7)
	Poor or No Response	12 (40.0)

Pathologic Response After Neoadjuvant Chemotherapy	Patients With Complete Response to Partial Response	18 (60.0)
	Patients With Poor or No Response	12 (40.0)
Surgical Margin	Positive	10 (16.9)
	Negative	49 (83.1)
Postoperative Chemotherapy Agents	FLOT	24 (43.6)
	FOLFOX	15 (27.3)
	CAPEOX	16 (29.1)
RT	Received	16 (27.1)
	Not Received	43 (72.9)
Reason For Receiving RT	Positive Surgical Margin	7 (43.8)
	N2 or N3 Lymph Node Metastasis	6 (37.5)
	Both N2-N3 Lymph Node metastasis and Positive surgical margin	3 (18.8)
Surgery Style	Subtotal Gastrectomy	9 (15.3)
	Total Gastrectomy	50 (84.7)
T Stage on Post-op Surgical Specimen After Neoadjuvant Chemotherapy	T	7 (23.3)
	T1	4 (13.3)
	T2	13 (43.3)
	T3	6 (20.0)
N Stage on Post-op Surgical Specimen After Neoadjuvant Chemotherapy	T4	0 (0)
	N0	12 (40.0)
	N1	9 (30.0)
	N2	6 (20.0)
Local or Distant Relaps Status During Follow-up	N3	3 (10.0)
	Relapsed	41 (69.5)
	Not Relapsed	18 (30.5)
Latest Status	Alive	26 (44.1)
	Exitus	33 (55.9)
ECOG Performance Status at the Time of Diagnosis	ECOG 0	29 (49.2)
	ECOG 1	13 (22.0)
	ECOG 2	12 (20.3)
	ECOG Between 2-3	5 (8.5)
Toxicity During Chemotherapy Periods	Developed	22 (37.3)
	Not Developed	37 (62.7)
Dose Reduction During Chemotherapy Periods	Applied	20 (33.9)
	Not Applied	39 (66.1)
Chemotherapy Interrupted or Stopped	Yes	46 (78.0)
	No	13 (22.0)
Comorbidity at the Time of Diagnosis	Existed	26 (44.1)
*n: Total Number of Patients		

The median age of the patients in the adjuvant group was significantly lower than that in the perioperative group (57 and 65 years, respectively;  $p=0.011$ ). The perioperative treatment group had a significantly more locally advanced clinical nodal (cN) stage than the adjuvant treatment group at diagnosis ( $p=0.008$ ), there was no statistically significant difference between the two groups in terms of cT stage ( $p=0.231$ ). Furthermore, the ECOG performance status of patients was significantly better in the adjuvant therapy group. The toxicities developed during the chemotherapy process, the necessity for chemotherapy dose reduction, and the presence of comorbidities at the time of diagnosis were also found to be statistically significantly lower. Finally, the mPFS was calculated as 8.5 in the perioperative group and 17.0 months in the adjuvant group, which was statistically significant ( $p=0.009$ ). Similarly, the mOS was significantly higher in the adjuvant treatment group than in the perioperative treatment group (21 and 14 months, respectively,  $p=0.018$ ). These findings are summarized in Table 2. Neutropenia was the most common toxicity detected in 23 (%39) patients, followed by leukopenia detected in 6 (%10.1) patients. Other toxicities that developed during chemotherapy are summarized in Table 3.

Variables Between Perioperative And Adjuvant Group		Treatment Type		X2**	P
		Perioperative (FLOT)	Adjuvant (CAPE-OX/FOLFOX)		
		n (%)	n (%)		
N Stage at Diagnosis	N0	0 (0)	8 (27.6)	11.25	0.008*
	N1	7 (23.3)	8 (27.6)		
	N2	13 (43.3)	5 (17.2)		
	N3	10 (33.3)	8 (27.6)		
	Negative	23 (76.7)	26 (89.7)		
ECOG Performance	ECOG 0	9 (30.0)	20 (69.0)	13.54	0.007*
	ECOG 1	7 (23.3)	6 (20.7)		
	ECOG 2	9 (30.0)	3 (10.3)		
	ECOG between 2-3	5 (16.7)	0 (0.0)		

ECOG Performance Good or Mild	Good (ECOG 0,1)	16 (53.3)	26 (89.7)	14.28	0.005*
	Mild (ECOG 2 and between 2-3)	14 (46.7)	3 (10.3)		
Toxicity During Chemotherapy	Developed	18 (60.0)	4 (13.8)	16.85	0.001*
	Not Developed	12 (40.0)	25 (86.2)		
Chemotherapy Dose Reduction	Applied	16 (53.3)	4 (13.8)	14.44	0.003*
	Not Applied	14 (46.7)	25 (86.2)		
Comorbidity at Diagnosis	Existed	18 (60.0)	8 (27.6)	5.63	0.025*
	Not Existed	12 (40.0)	21 (72.4)		

\*\*Chi-square analysis was performed. \*Denotes a significant difference at the 0.05 level.

Toxicities During Chemotherapy	*n (%)
Neutropenia	23 (52.3)
Leukopenia	6 (13.6)
Liver Functional Disorder	4 (9.1)
Diarrhea	3 (6.8)
Neuropathy	2 (4.5)
Fatigue	2 (4.5)
Nausea-Vomiting	2 (4.5)
Allergic Reactions	1 (2.3)
Hand-Foot Syndrome	1 (2.3)

\*n: Total Number of Patients

## DISCUSSION

Studies have confirmed statistically significant increases in surveys with multimodal treatments for locoregional gastric cancers. In the phase 3 CLASSIC trial, locoregional gastric cancers with stage 2 or 3 B were randomized into two groups: those receiving postoperative CAPEOX or surgery only. Three-year mDFS improved significantly in the chemotherapy arm compared with the surgery-only arm (%74 and %59, respectively,  $p<0.001$ ).<sup>18</sup> Since the phase 3 Adjuvant Chemoradiation Therapy in Stomach Cancer (ARTIST) trial showed no survival benefit of adding postoperative radiotherapy to chemotherapy compared with chemotherapy alone in patients with D2

lymph node resection, postoperative radiotherapy was no longer recommended except in patients with positive surgical margins.<sup>19</sup> Furthermore, the superiority of the FLOT chemotherapy schedule over ECF chemotherapy in terms of mPFS and mOS has changed the main perioperative treatment method to FLOT or FOLFOX chemotherapy (mOS was detected at 50 and 35 months in the FLOT and ECF groups, respectively). HR = 0.77; %95 CI, 0.63-0.94).<sup>13</sup>

In our study, 30 (%51) patients who received perioperative FLOT chemotherapy were compared with 29 (%49) patients who received postoperative adjuvant FOLFOX or CAPEOX chemotherapy in terms of surveillance. Their mean age was higher (65 vs. 57 years,  $p=0.011$ ), and the development of treatment-related toxicity ( $p=0.001$ ), presence of comorbidities ( $p=0.025$ ), the requirement of chemotherapy dose reduction was increasingly frequent among these patients ( $p=0.003$ ), and the ECOG performance status was worse ( $p=0.007$ ) in the perioperative FLOT chemotherapy group in this study. In addition, the cN stage in the perioperative underdiagnosis group was significantly more advanced than that in the adjuvant FOLFOX/CAPEOX treatment group ( $p=0.008$ ). These findings are summarized in Table 2.

Studies have shown that the age of the patient has a significant impact on the clinician's choice of treatment. For instance, older patients prefer to undergo surgery and are subjected to perioperative chemotherapy less frequently than younger patients.<sup>12</sup> However, the median age was significantly higher in the perioperative FLOT group. This may be accrued to the fact that clinicians in this study might avoid surgery in older patients in the first place, especially when these patients had a more advanced stage of the disease. In this situation, patients are first administered neoadjuvant chemotherapy to downstage tumors to decrease the rate of surgical morbidities and increase the rate of R0 resection.<sup>13</sup>

Several studies have demonstrated that older patients are

less fit and more susceptible to treatment-related toxicity. 19-21 According to these studies, mPFS and mOS were not negatively affected in older patients. However, both values were significantly lower in the perioperative FLOT treatment group in our study (17 versus 8.5 months,  $p=0.009$  and 21 vs. 14 months,  $p=0.018$ , respectively). From our perspective, the fact that patients included in prospective studies, even older ones, are more fit than those who are confronted by clinicians in real life should be considered when interpreting these results.

In a study conducted by Al-Batran et al., patients aged  $\geq 65$  years with locally advanced or metastatic esophagogastric cancer were randomly segregated to receive FLOT or FLO (without docetaxel). The toxicity in the FLOT group was higher, and the quality of life was negatively affected. In addition, docetaxel did not increase the response rate of patients aged  $> 70$  years. Hence, the benefit of adding docetaxel to perioperative treatment settings in older patients remains unclear. Generally, perioperative treatment should not be abandoned in older patients, although there is yet no clarity regarding the treatment that should be chosen.<sup>12-13, 21</sup>

## CONCLUSION

In conclusion, the adjuvant FOLFOX/CAPEOX treatment group, who preferred surgery initially with the goal of getting rid of cancer as soon as possible, had significantly fewer comorbidities, had lower (c) N-stage, experienced fewer chemotherapy toxicities, and had longer mPFS and mOS than the perioperative FLOT chemotherapy group in the real-life data in this study. The small number of patients, retrospective nature of the study, lack of laparoscopy and the bias arising from the preference of surgeons for surgery in the first place in younger and relatively earlier stage patients can be considered the most important limiting factors for this study.

## Ethics Approval

The Ethical approve of this study was obtained from Malatya Training and Research Hospital (Number no: E-23536505-604.02).

#### **Peer Review**

This study was externally and internally peer-reviewed.

#### **Authorship Contrubutions**

Concept and Design: A.Y., H.E., Z.E., Data Collection and Processing: A.Y., N.K.B., Analysis and Interpretation: G.K., Writing: A.Y., D.T.

#### **Conflict of Interest**

No conflict of interest regarding the publication of this article was declared by the authors.

#### **Informed Consent**

The patients were sampled through convenient sampling technique and enrolled after obtaining their written informed consent based on Helsinki Decleration Principles.

#### **Funding**

The authors declared that this study received no financial support.

### References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68:394- 424. Doi: 10.3322/caac.21492.
2. Slagter AE, Jansen EPM, Laarhoven HWM, et al. CRITICS-II: a multicentre randomised phase II trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus neo- adjuvant chemotherapy and subsequent chemoradiotherapy followed by surgery versus neo- adjuvant chemoradiotherapy followed by surgery in resectable gastric cancer. *BMC Cancer.* 2018; 18:877. Doi: 10.1186/s12885-018-4770-2.
3. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11(5): 439-449. Doi: 10.1016/S1470-2045(10)70070-X.
4. Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14:317-328. Doi: 10.1245/s10434-006-9218-2.
5. Karpeh MS, Leon L, Klimstra DM, et al. Lymph node staging in gastric cancer: Is location more important than Number? An analysis of 1,038 patients. *Ann Surg.* 2000; 232:362-571. Doi: 10.1097/00000658-200009000-00008.
6. Yu W, Choi GS, Chung HY et al. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer. *Br J Surg.* 2006; 93:559-563. Doi: 10.1002/bjs.5353.
7. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med.* 2006; 355:11–20. Doi: 10.1056/NEJMoa055531.
8. Noh SH, Park SR, Yang HK et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15:1389-1396. Doi: 10.1016/S1470- 2045(14)70473-5.
9. Bang YJ, Kim YW, Yang HK et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 379:315-321. Doi:10.1016/S0140-6736(11)61873-4.
10. Sun Z, Zhu RJ, Yang GF et al. Neoadjuvant Chemotherapy with FOLFOX4 Regimen to Treat Advanced Gastric Cancer Improves Survival without Increasing Adverse Events: A Retrospective Cohort Study from a Chinese Center. *Scientific World Journal.* 2014; 418694. Doi:10.1155/2014/418694.
11. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2006; 355(1):11– 20. Doi:10.1056/NEJMoa055531.
12. Slagter E A., Tudela B, Amelsfoort RM et al. Older versus younger adults with gastric cancer receiving perioperative treatment: Results from the CRITICS trial. *EJC European Journal of Cancer.* 2020; 130:146-154. Doi: 10.1016/j.ejca.2020.02.008.
13. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17:1697-1708. Doi:10.1016/S1470-2045(16)30531-9.
14. Cathomas G, Langer R. Tumor regression grading of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant treatment. *Frontiers in Oncology Review Article. Front Oncol.* 2013; 3:262. Doi: 10.3389/fonc.2013.00262.
15. Yildirim E, Bektas S, Aydin S G et al. Factors Predicting Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Gastric Cancer. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine.* 2022; 85(1): 41-50.
16. Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, et al. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American Pathologists, American Society of Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2017; 35:446-464. Doi:10.1200/JCO.2016.69.4836.
17. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated Analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116: A Phase III Trial of Adjuvant Radiochemotherapy Versus Observation After Curative Gastric Cancer Resection. *J Clin Oncol.* 2012;30:2327-2333. Doi:10.1200/JCO.2011.36.7136.
18. Lee J, Lim DH, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30:268-273. Doi: 10.1200/JCO.2011.39.1953.
19. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro- oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019 ;393:1948-1957. Doi:10.1016/S0140-6736(18)32557-1.
20. Trumper M, Ross PJ, Cunningham D et al. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophagogastric cancer: a pooled analysis of three clinical trials. *Eur J Canc.* 2006; 42:827e34. Doi: 10.1016/j.ejca.
21. Jatoi A, Foster NR, Egner JR et al. Older versus younger patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction, and stomach: a pooled analysis of eight consecutive North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) trials. *Int J Oncol.* 2010; 36:601e6. Doi: 10.3892/ijo\_00000535.





## Türkiye'nin En Küçük İli Olan ve Göç Sıralamasında Öncelikli Şehirlerden Yalova'da Tüberküloz Tanısı Alan Hastaların Değerlendirilmesi

### Evaluation of Patients Diagnosed with Tuberculosis in Yalova, the Smallest Province in Türkiye and a Priority City in Migration Ranking

**Gülsüm Kaya**<sup>1</sup>, **Burcu Gürer Giray**<sup>1</sup>, **Neslihan Köse Kabil**<sup>2</sup>, **Deniz Uysal**<sup>2</sup>, **Zeynep Ergenç**<sup>3</sup>, **Hasan Ergenç**<sup>3</sup>, **Vefik Arıca**<sup>4</sup>, **Eyyüp Altınkiran**<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Yalova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yalova, Türkiye

<sup>2</sup> Yalova Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yalova, Türkiye

<sup>3</sup> Yalova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yalova, Türkiye

<sup>4</sup> Yalova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yalova, Türkiye

<sup>5</sup> Yalova İl Sağlık Müdürlüğü, Yalova, Türkiye

**ORCID ID:** Gülsüm Kaya: <https://orcid.org/0000-0003-2517-5512>, Burcu Gürer Giray: <https://orcid.org/0000-0003-3165-8924>

Neslihan Köse Kabil: <https://orcid.org/0000-0001-5241-4043>, Deniz Uysal: <https://orcid.org/0000-0002-7292-0290>

Zeynep Ergenç: <https://orcid.org/0000-0002-4547-6489>, Hasan Ergenç: <https://orcid.org/0000-0003-0519-0264>

Vefik Arıca: <https://orcid.org/0000-0002-2080-4677>, Eyyüp Altınkiran: <https://orcid.org/0009-0002-2382-3256>

\***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Gülsüm Kaya, e-posta / e-mail: [gulsumkaya78@gmail.com](mailto:gulsumkaya78@gmail.com)

**Geliş Tarihi / Received :** 10-11-2024

**Kabul Tarihi / Accepted:** 11-12-2024

**Yayın Tarihi / Online Published:** 31-12-2024

Kaya G., Gürer Giray B., Köse Kabil N., Uysal D., Ergenç Z., Ergenç H., Arıca V., Altınkiran E. Türkiye'nin En Küçük İli Olan ve Göç Sıralamasında Öncelikli Şehirlerden Yalova'da Tüberküloz Tanısı Alan Hastaların Değerlendirilmesi. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2024;8(3):257-264

\*Bu çalışma 1. INTERNATIONAL COLOSSEUM SCIENTIFIC RESEARCHES AND INNOVATION CONGRESS, 13-14, OCTOBER, ITALY Kongresinde Sözlü Bildiri olarak sunulmuştur

#### Abstract

Amaç	Bu çalışmada amaç iç göçün Akciğer Tüberküloz (TB) epidemiyolojisine etkisini incelemek ve TB hastalarının sosyodemografik özelliklerini, tanı ve tedavi süreçlerini değerlendirmektir.
Gereç ve Yöntem	Çalışma Yalova Eğitim ve Araştırma Hastanesi (YEAH)'nde yürütüldü. Çalışmaya başlamadan önce gerekli kurum izinleri alındı. 2022-2024 arasında takip edilen TB hastalarına ait veriler, hastane bilgi sistem yönetimi üzerinden retrospektif olarak incelendi. Elde edilen veriler SPSS 22 programında analiz edildi.
Bulgular	Akciğer TB hastalarının (n:40) %73'ü erkek olup; yaş ortalaması 55'tir. Hastaların %68'i Yalova ilinde yaşarken; %32'si Yalova çevresi illerde ikamet etmektedir. Hastaların %78'i en az bir kronik hastalığa sahip olmakla birlikte görülen kronik hastalıklar sırasıyla hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve diyabetes mellitustur. Hastaların %93'ünün radyolojik görüntülemesinde TB lehine bulgular görülmüş olup bu hastaların balgam örneklerinde Aside Dirençli Basil (ARB) pozitiflik oranı %60; TB kültür pozitiflik oranı %87'dir. Mikobakteri epidemiyolojisi değerlendirildiğinde; klinik örneklerin %77'sinde Mycobacterium tuberculosis kompleksi izole edilirken; %23'ünde TB dışı mikobakteri izole edildi. TB hastalarının %23'ünün TB tedavisi devam ederken, %60'ının TB tedavisi tamamlanmış olup; hastaların %17'si ise tedavi sürecinde ex olduğu görüldü. Hastaların %11'inde HBsAg pozitifliği ve %4'ünde Anti HIV pozitifliği saptandı.
Sonuç	Çalışmamızda YEAH'a başvuran akciğer TB hastalarının en fazla oranda erkek cinsiyet olduğu, yaş ortalamasının yüksek olduğu ve kronik hastalık varlığına sahip bireyler olduğu görülmüştür. ARB pozitifliğinin orta düzeyde, kültür pozitifliğinin yüksek düzeyde olduğu belirlenmiştir. TB ülkemizde hala ciddi bir hastalıktır ve son yıllarda artan göç oranları nedeniyle vaka sayısının da artacağı öngörülmektedir. Göç alan illerin uygun alt yapı ve çevre düzenlemesi yapılmalı, hijyen eksikliği giderilmeli ve koruyucu sağlık hizmetlerinin sürekliliği sağlanmalıdır.
Anahtar Kelimeler	Mycobacterium tuberculosis kompleksi, Akciğer tüberkülozu, Göç, Yalova

#### Özet

Aim	The aim of this study is to examine the effect of internal migration on the epidemiology of Pulmonary Tuberculosis (TB) and to evaluate the sociodemographic characteristics, diagnosis and treatment processes of TB patients.
Material and Method	The study was conducted at Yalova Training and Research Hospital (YEAH). Necessary institutional permissions were obtained before starting the study. Data on TB patients followed between 2022-2024 were retrospectively examined through the hospital information system management. The obtained data were analyzed in the SPSS 22 program.
Results	Of the pulmonary TB patients (n: 40), 73% were male; the mean age was 55 years. While 68% of the patients lived in Yalova province, 32% lived in the provinces surrounding Yalova. 78% of the patients had at least one chronic disease, and the most common chronic diseases were hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, and diabetes mellitus, respectively. Radiological imaging of 93% of the patients had findings in favor of TB. The Acid-Fast Bacillus (AFB) positivity rate in sputum samples was 60%; the TB culture positivity rate was 87%. When the mycobacterial epidemiology was evaluated; Mycobacterium tuberculosis complex was isolated in 77% of the clinical samples, while non-TB mycobacteria were isolated in 23%. While 23% of TB patients were still on TB treatment, 60% had completed TB treatment, and 17% of the patients died during the treatment process. HBsAg positivity was detected in 11% of the patients and Anti-HIV positivity was detected in 4%.
Conclusion	In our study, it was observed that the majority of pulmonary TB patients applying to YEAH were male, had a high average age, and had chronic diseases. AFB positivity was determined to be at a moderate level and culture positivity was determined to be at a high level. TB is still a serious disease in our country and it is predicted that the number of cases will increase due to the increasing migration rates in recent years. Appropriate infrastructure and environmental arrangements should be made in the provinces receiving migration, hygiene deficiencies should be eliminated, and the continuity of preventive health services should be ensured.
Keywords	Mycobacterium tuberculosis kompleksi, Pulmonary tuberculosis, Migration, Yalova

## GİRİŞ

Dünyada ve ülkemizde önemli ölçüde mortalite ve morbiditeye neden olan Tüberküloz (TB) hastalığı önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. TB önlenilebilir ve genellikle tedavi edilebilir bir hastalıktır. 2022'de koronavirüs hastalığından (COVID-19) sonra dünyanın tek bir bulaşıcı etkenden kaynaklanan ikinci önde gelen ölüm nedeni olan TB, HIV/AIDS'e göre neredeyse iki kat daha fazla ölüme neden olmuştur.<sup>1</sup>

Tüberküloz, solunum yoluyla bulaşan Mycobacterium tuberculosis kompleks (MTBC) basilinin neden olduğu enfeksiyondur. Hastalık genellikle akciğerleri tutmakla birlikte diğer organları da etkileyebilmektedir. TB, daha çok erişkin bireyleri enfekte etmekte ve erkeklerde kadınlara oranla daha fazla oranda görülmektedir.<sup>1,2</sup> Ekonomik sorunlar, yoksulluk, kırılganlık, hassasiyet, ötekileştirme, ayrımcılık ve etiketlenme gibi olumsuz durumlar TB hastalarının karşı karşıya kalmış oldukları sorunlardır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2023 Küresel Tüberküloz Raporu'na göre, 2022 yılında yeni TB hasta sayısı 7.5 milyona ulaşmış olmakla birlikte (2019 7.1 milyon; 2020 5.8 milyon ve 2021 6.4 milyon) bu sayının 1995 yılından bu yana tespit edilen yıllık en yüksek yeni TB hasta sayısı olduğu bildirilmiştir. TB tüm ülkelerde görülmekle birlikte düşük ve orta gelirli ülkeleri etkilemektedir. Ülkelere göre TB dağılımı değerlendirildiğinde; hastaların çoğunluğu (%87) 30 ülkede olmakla birlikte; üçte ikisinin ise Hindistan, Endonezya, Çin, Filipinler, Pakistan, Nijerya, Bangladeş ve Demokratik Kongo'nun yer aldığı sekiz ülkeden olduğu raporlanmıştır.<sup>1</sup> Verem Savaşı Raporu 2021 verilerine göre, ülkemizde 2019 yılında 11.401 TB vakası, 2020 yılında ise 8.925 TB vakası bildirilmiştir.<sup>2</sup> DSÖ 2023 Küresel Tüberküloz Raporu'na göre ise, 2022 yılında ülkemizden 9.723 yeni veya tekrarlayan TB olgusu bildirilmiştir.<sup>1</sup>

İnsanların yaşadıkları bölge veya ülkelerden başka bir bölge veya ülkelere yer değiştirmesi olarak tanımlanan göç, insan hareketliliğinin büyük kısmını oluşturmaktadır.<sup>3</sup>

Bulaşıcı hastalıklar göç alan ev sahibi ülkeyi en çok korkutan sağlık sorunlarından birisidir. Göç ve iskân konusu halk sağlığı açısından değerlendirildiğinde göç grupları içinde yer alan bir enfeksiyon hastalığının, göç edilen bölgeye taşınmasına ve yayılmasına da etkisi olduğu sonucunu doğurmaktadır. Kızamık, TB, sıtma, hepatit, AIDS, ishal ve akut solunum yolu enfeksiyonları gibi bulaşıcı hastalıkların göçmenlerde sık görüldüğü bildirilmiştir.<sup>4</sup> TB, hem ülkede yaşayan insanları hem de göç eden insanları etkileyen önemli bir bulaşıcı hastalıktır. Göç eden ve göç alan toplumlarda, TB enfeksiyonunun hızla yayılmasıyla birlikte ölüme olan duyarlılık artar. Kalabalık yaşam koşulları, kötü beslenme, yoksulluk, kötü çalışma koşulları ve sağlık hizmetlerine erişimde sorunlar göçmenlerin TB'ye duyarlılığını artıran en önemli nedenlerdendir.<sup>5</sup> Göçmenlerde TB enfeksiyonunun bağlı olduğu nedenler bireylerde göç öncesi aktif TB hastalığının varlığı, latent TB enfeksiyonunun göçten sonra oluşan yaşam koşullarının durumuna bağlı olarak reaktif olması ya da göç sonrası yeni bulaşa bağlı aktif TB gelişmesi olarak sıralanabilir. Göç eden bireylerde direkt gözetim altındaysa tedavinin aksaması veya düzensiz tedaviye bağlı olarak ilaç direncinin gelişmesi de göçün TB üzerine olumsuz etkilerinden birisi olarak düşünülebilir.<sup>6</sup> Batı ülkelerinde son yüzyılda TB görülme sıklığı azalmışken, son zamanlarda göçlerden dolayı artış meydana gelmiştir. Fransa'da yapılan bir çalışmada, göçmenlerin TB bulaşı açısından 3 kat daha fazla riske sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>4</sup> Ülkemizin sınır komşularında yaşanan istikrarsızlık nedeniyle ülkemize çok sayıda sığınmacı göç etmiştir.<sup>7</sup> Ülkemiz tüm olanakları seferber etmesine rağmen hala sığınmacıların bir kısmının yaşam koşullarının standartların altında olduğu görülmektedir.<sup>8</sup> Türkiye'nin en küçük yüz ölçümüne sahip olan Yalova ilinin Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2023 verilerine göre aldığı göç 22.923 olup; net göç hızı oranı %34,8'dir.<sup>9</sup> Bu çalışmada iç göçün akciğer TB epidemiyolojisine etkisinin incelemesi ve TB hastalarının sosyodemografik özelliklerinin, tanı ve tedavi süreçlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Yalova Eğitim ve Araştırma Hastanesi (YEAH)'da yürütüldü. Çalışmanın etik kurul izini Yalova Üniversitesi Etik Kurullar Koordinatörlüğü Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulundan alındı (Protokol No: 2024/272). Araştırma, yayın etiği ve Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütüldü. Çalışmaya YEAH'da 2022-2024 arasında takip edilen, TB tanısı alan, Aside Dirençli Basil (ARB) pozitif ve TB kültür pozitif hastalar dâhil edildi. TB hastalarına ait veriler, YEAH otomasyon sistemi üzerinden ve Yalova İl Sağlık Müdürlüğü Halk Sağlığı Bulaşıcı Hastalıklar birimi dosya kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanıldı. Çalışma verilerinin gösterimi; kategorik değişkenler için frekans dağılımı (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, en büyük ve en küçük değer) verildi.

## BULGULAR

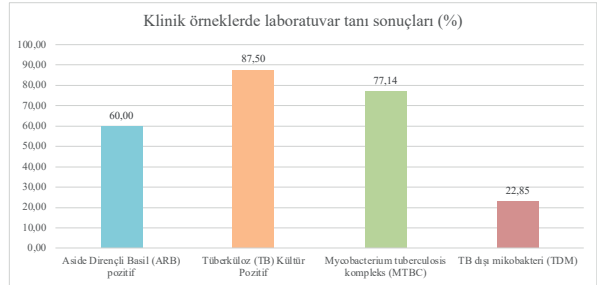
Çalışmaya alınan akciğer TB hastalarının (n:40) %72,50'si erkek olup; yaş ortalaması 55 yıldır. Yaş aralığına göre hastaların dağılımı incelendiğinde; hastaların %10,00'u 30 yaş altı, %15,00'i 31-40 yaş arası, %12,50'si 41-50 yaş arası, %17,50'si 51-60 yaş arası ve %45,00'i 61 yaş ve üzeri yaş grubu aralığındaydı. Hastaların %20,00'si aktif çalışırken; %40,00'i emekli, %17,50'si ev hanımı ve %22,50'si ise çalışmıyordu. TB hastalarının %67,50'si Yalova ilinde yaşarken; %32,50'si Yalova çevresi illerde yaşamaktaydı. Hastaların %77,50'si en az bir kronik hastalığa sahipti ve en sık saptanan kronik hastalık sırasıyla hipertansiyon (%45,16), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%32,25) ve diyabetes mellitus (%32,25) idi. Hastaların %47'si sigara kullanmaktaydı ve bu hastalar günde ortalama 38 paket/yıl sigara içmekteydi. TB şikayetleri değerlendirildiğinde; sağlık kurumuna başvurduğu zaman hastaların %90'nında en az bir hastalık semptomu vardı ve klinik semptomlar en fazla sırasıyla öksürük (%75,00), nefes darlığı (%38,89), balgam (%27,78) ve hemoptizi (%16,67) idi. Hastaların

%93'ünün radyolojik görüntülemesinde TB lehine bulgular vardı (Tablo 1). Klinik örnekler değerlendirildiğinde, balgam örneklerinde Aside Dirençli Basil (ARB) pozitiflik oranı %60, TB kültür pozitiflik oranı %87 idi. Klinik olarak TB kabul edilen 5 TB hastası vardı ve bu hastalar antitüberküloz ilaçlar ile tedavi edilmişti. Klinik örnekler epidemiyolojik açıdan değerlendirildiğinde, solunum yolu örneklerinin %77'sinde Mycobacterium tuberculosis kompleks (MTBC) izole edilirken; %23'ünde Tüberküloz dışı mikobakteri (TBDM) izole edildi (Şekil 1). TB hastalarının %60'ının TB tedavisi tamamlandığı, %23'ünün TB tedavisi devam ettiği ve %17'sinin ise tedavi sürecinde ex olduğu belirlendi. Hastaların serolojik test sonuçlarına göre, %11'inde HBsAg pozitifliği ve %4'ünde Anti HIV pozitifliği olduğu görüldü (Tablo 1).

Özellikler		N (%) / Ortalama ± SS (En büyük değer - En küçük değer)
	Yaş ortalaması	54,82 ± 17,69 (23-88)
Yaş Dağılımı	30 yaş ve altı	4 (10,00)
	31-40 yaş	6 (15,00)
	41-50 yaş	5 (12,50)
	51-60 yaş	7 (17,50)
	61 yaş ve üzeri	18 (45,00)
Cinsiyet	Kadın	11 (27,50)
	Erkek	29 (72,50)
Mesleği	Emekli	16 (40,00)
	Ev hanımı	7 (17,50)
	Çalışmıyor	9 (22,50)
	Kamu işçisi	4 (10,00)
	İtfaiye eri	2 (5,00)
	Çiftçi	1 (2,50)
	Öğretmen	1 (2,50)
Yaşanılan yer	Yalova	27 (67,50)
	Yalova dışı	13 (32,50)
Kronik hastalık	Var	31 (77,50)
	Yok	9 (22,50)

Kronik hastalıkların dağılımı	Hipertansiyon	14 (45,16)
	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	10 (32,25)
	Diyabetes mellitus	10 (32,25)
	Astım	8 (25,80)
	Venöz yetersizlik	5 (16,12)
	Kalp hastalığı	4 (12,90)
	Kronik hepatit	2 (6,45)
	Serebrovasküler hastalık	2 (6,45)
	Bening prostat hipertrofisi	2 (6,45)
	Malignite	2 (6,45)
	Kistik fibrozis	1 (3,22)
	Kronik psikiyatrik hastalık	1 (3,22)
	Karaciğer yetmezliği	1 (3,22)
	Hiperlipidemi	1 (3,22)
Steroid kullanımı	Var	10 (31,25)
	Yok	22 (68,75)
Sigara kullanımı	Var	14 (46,66)
	Yok	16 (53,33)
Sigara kullanım bilgileri	Günlük paket sayısı (ortalama)	1,3
	Kullanılan süre (yıl)	29
Alkol kullanımı	Var	6 (20,00)
	Yok	24 (80,00)
	Evde istirahat ile tedavi	7 (70,00)
Klinik bulgular	Var	36 (90,00)
	Yok	4 (10,00)
Klinik bulguların dağılımı	Öksürük	27 (75,00)
	Nefes darlığı	14 (38,89)
	Balgam	10 (27,78)
	Hemoptizi	6 (16,67)
	Göğüs ağrısı	4 (11,11)
	Ateş	4 (11,11)
	Gece terlemesi	3 (8,33)
	Ses kısıklığı	2 (5,56)
	Kokulara duyarlılık	1 (2,78)
	Kilo kaybı	1 (2,78)
	Genel durum bozukluğu	1 (2,78)
	Karında şişlik	1 (2,78)

Radyolojik görüntüleme (Bilgisayarlı tomografi) Bulguları	Var	37 (92,50)
	Yok	3 (7,50)
Aside Dirençli Basil (ARB)	Pozitif	24 (60,00)
	Negatif	16 (40,00)
TB kültürü	Pozitif	35 (87,50)
	Negatif	5 (12,50)
Mikobakteri epidemiyolojisi	Mycobacterium tuberculosis kompleks (MTBC)	27 (77,14)
	Tüberküloz dışı mikobakteri (TBDM)	8 (22,85)
TB Tedavi süreci	Tamamlanmış	18 (60,00)
	Devam eden	7 (23,33)
	Exitus	5 (16,67)
Serolojik testler	HBsAg (+)	3 (11,11)
	Anti HIV (+)	1 (3,70)
	Anti HCV (+)	0
	Anti Sifilis (-)	6 (100,00)



Şekil 1. Klinik örneklerin laboratuvar tanı sonuçları dağılımı

## TARTIŞMA

Halk sağlığını ilgilendiren konular her geçen gün değişim ve gelişim göstermektedir. Bu değişim ve gelişimler üzerinde ciddi bir etkisi olan salgın hastalıklar, kitlesel göç olguları ve birbirleriyle olan etkileşimleri insanlık tarihine de yön vermeye devam etmektedir. TB tedavi edilebilir ve korunabilir bir hastalık olmakla birlikte tüm dünyayı etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Erken tanı ve tedavinin gecikmesi halinde mortalite oranları yükselen epidemik bir hastalıktır. Günümüzde önemli halk sağlığı sorunlarının başında göçlerin neden olduğu nüfus artışı ve buna bağlı toplumda meydana gelen bulaşıcı hastalıklarda

artış dikkati çekmektedir. TB, hem göçmenleri hem de göç edilen bölgede yaşayan insanları etkileyen önemli hastalıklardan biridir.10 Türkiye'nin en küçük yüz ölçümüne sahip olan Yalova ilinin Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2023 verilerine göre aldığı göç 22.923 olup; net göç hızı %34,8 oranı ile en yüksek olan iller içerisinde yer almaktadır.

Bu çalışmada göçün TB epidemiyolojisine etkisinin incelenmesi, Yalova ilinde TB tanısı ile tedaviye alınan hastaların sosyodemografik özelliklerinin, tanı ve tedavi süreçlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

DSÖ, Küresel Tüberküloz Raporu 2023'e göre 2022'de TB'ye yakalananların %55'inin erkek, %33'ünün kadın olduğu raporlanmıştır.<sup>1</sup> Türkiye'de Verem Savaşı 2021 Raporu'na göre ise; 2020'de toplam TB olgularının %57,2'sinin erkek ve %42,8'inin kadın cinsiyette olduğu saptanmıştır.<sup>2</sup> Literatür incelendiğinde, yapılan çalışmalarda TB tanısı alan kadın ve erkek hastalar arasında farkların olduğu bildirilmiş, ülkemizde yapılan çalışmalarda TB hastalığının erkeklerde kadınlara göre daha sık görüldüğü ve erkeklerde TB sıklığının %81,7 ile %53,42 arasında değiştiği gösterilmiştir.<sup>11-13</sup> Çalışmamızda TB'ye yakalanan hastaların büyük çoğunluğunun (%72,50) erkek olduğu belirlenmiş ve çalışmamızın sonuçlarının literatürle uyumlu olduğu görülmüştür. TB hastalık görülme sıklığının erkeklerde kadınlara oranla daha fazla olması, iki cinsiyet arasındaki yapısal farklılıkların dışında erkeklerin çalışma ve sosyal yaşama daha fazla katılmasına bağlı olarak bulaşıcı hastalık etkenlerine daha fazla maruz kalma riskine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

TB kontrolünün dolaylı olarak arttığını gösteren bir gösterge TB hastalarının yaş ortalamasının yükselmesidir. Çalışmamızda TB hastalarının yaş ortalamasının 54,82±17,69 yıl ve en sık olgunun görüldüğü yaş aralığının %45 oranla 61 yaş ve üzeri bireyler olduğu tespit edilmiştir. Etiz ve arkadaşlarının<sup>13</sup> yapmış oldukları çalışmada, TB hastalarının yaş ortalaması 42.72±18.32 yıl, Arpaz ve arkadaşlarının<sup>14</sup> yapmış oldukları çalışmada ise TB hastalarının yaş ortala-

ması 42.90±19.86 yıl olduğu ve olguların 35-44 ve 65 üstü yaşlı hasta gruplarında yoğunlaştığı bildirilmiştir. Gönüllü ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise TB hastalarının ortalama 48±18 yıl olduğu tespit edilmiştir.<sup>15</sup> Çalışmamızda TB hastalarının yaş ortalamasının Türkiye'de yapılan diğer araştırmalardaki yaş ortalamalarından yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonucun Yalova'nın göç alan bir il olması, kaplıca ve deniz turizmi ile birlikte yaşlı bireylerin nüfus oranının yüksek olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda TB hastalarının meslek grubu olarak en fazla emekli (%40), çalışmayan bireyler (%23,33) ve ev hanımları (%16,67) olduğu görülmüştür. İstanbul'da yapılan bir çalışmada<sup>16</sup>, TB hastalarının en fazla işsizler (%18) ve ev hanımları (%16) olduğu, Eskişehir'de yapılan bir çalışmada<sup>10</sup>, esnaflar (%20) ve ev hanımları (%14) olduğu, Isparta<sup>17</sup> ve Diyarbakır'da<sup>18</sup> da hastaların en fazla ev hanımları olduğu bildirilmiştir (sırasıyla oranlar %30; %32). Literatürde araştırmalar arasında görülen TB hastalarının meslek dağılımlarının farklı olması toplumun sosyokültürel açıdan farklı olmasına bağlı olabilir. Çalışmamızda TB hastalarının emekli, çalışmayan bireyler ve ev hanımı meslek gruplarından olması Yalova'nın termal sağlık turizmi bölgesi olması nedeniyle özellikle yaşlı bireylerin iyilik hallerinin artırılması, korunması ve iyileştirilmesine yönelik bölgeyi tercih etmelerine bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Avrupa'da düşük insidanslı ülkelerde TB yerli nüfusa göre göçmenler arasında daha yaygındır. Düşük insidanslı ülkelerdeki göçmenlerde MDR-TB vakalarının önemli bir oranının göçten önce edinilen latent enfeksiyonun yeniden aktif hale gelmesinden kaynaklanması muhtemeldir. Latent TB'nin yeniden aktif hale gelmesi çoğunlukla göçten sonraki ilk 2-5 yıl içinde gerçekleşir. Bu artan risk göçmenlerde genel nüfusa kıyasla devam edebilir.<sup>19</sup> Göçmenler arasında TB vakalarının (yeni enfeksiyon veya yeniden enfeksiyon) önemli bir oranının, çoğunlukla arkadaşlarını veya akrabalarını ziyaret etmek için memleketlerine yap-

tıkları dönüş ziyaretleri sırasında yeniden maruziyetten kaynaklandığına dair bazı kanıtlar vardır ancak bu yolla edinilen MDR-TB enfeksiyonuna ilişkin veriler eksiktir. ek olduğunu belirtmek önemlidir.<sup>20</sup>

Bulaşıcı enfeksiyöz hastalık olan TB tanısında en önemli tanı yöntemleri mikrobiyolojik tetkiklerdir. Mikroskopik inceleme kolay uygulama, maliyetin düşük olması, hızlı sonuç verilmesi ve alınan örnekte mikobakterilerin sıklığının tespit edilmesi nedenleriyle TB tanısında kullanılmakla birlikte, mikroskopik sonuçların kültür yöntemiyle desteklenmesi gereklidir.<sup>21</sup> TB tanısında günümüzde en sık kullanılan yöntem balgam örneğinin Aside Dirençli Basil (ARB) boyama sonrası mikroskopik değerlendirilmesi olmasına rağmen TB'nin bilinen kesin tanı yöntemi kültürde MTBC'nin izole edilmesidir.<sup>22</sup> Ayrıca kültürün bir diğer açıdan direk mikroskopik incelemeye göre üstünlüğü, mikobakteri türlerinin identifikasyonu ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılmasıdır. Çalışmamızda hastaların tamamının akciğer TB tanısı aldığı, hastaların %87,50'sine klinik, radyolojik bulgu ve balgam kültürü pozitifliği ile (Klinik örneklerde ARB pozitiflik oranı %60; TB kültür pozitifliği %87,50) hastalık tanısı konulmuş ve hastaların %12,50'sine ise klinik ve radyolojik bulgular ile TB tanısı konulmuştur.

TB olgularımızın yaklaşık üçte ikisi Yalova ilinde (%67,50); üçte biri ise Yalova dışı illerde (%2,50) yaşamaktadır. Bu bulguyu Yalova ilinin göç alması ve termal sağlık turizmi bölgesi olması nedeniyle bireylerin bu bölgeyi tercih etmelerine ve bölgedeki büyükşehirlere göre sağlık kuruluşlarına kolaylıkla ulaşabilmelerine bağlıyoruz.

Sanayileşmiş ülkeler ile dünyanın geri kalanı arasında ekonomik farklılıklar devam ettiği sürece, insan göçü sanayileşmiş ülkelerde TB epidemiyolojisinin değişmesine önemli ölçüde katkıda bulunması kaçınılmaz olacaktır.<sup>23,24</sup> İspanya'da gerçekleştirilen bir çalışmada ülkeye göçle gelen kişilerde TB vaka oranının, İspanyol doğumlu kişilere göre üç ila dört kat daha fazla olduğu saptanmıştır<sup>25</sup>

TB, dünya çapında ilk 10 ölüm nedeninden biri olup; 2020 yılında yaklaşık 10 milyon kişi TB nedeniyle hastalanmış ve 1,4 milyon kişi ölmüştür. Türkiye Verem Savaşı Raporu'na göre TB olgularında ölüm oranlarının 2018'de %7,7 ve 2019'da %8,8 olduğu raporlanmıştır.<sup>2</sup> Akciğer TB olan 232 yeni olgunun retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada TB hastalarında ölüm oranı %4,3 olarak bildirilmiştir.<sup>13</sup> Gönlüğü ve arkadaşlarının 915 TB olgusunu değerlendirerek yapmış oldukları çalışmada TB'ye bağlı ölüm oranı %4,1 olarak bulunmuştur.<sup>14</sup> Bir başka çalışmada ise 9179 TB hastası değerlendirilmiş ve ölüm oranı %2,5 olarak saptanmıştır.<sup>20</sup> Ülkemizde yayınlanan diğer çalışmalarda ise TB ölüm oranının %0,2 ile %3,5 arasında değiştiği bildirilmiştir.<sup>21-24,25-29</sup> Ürdün'de yapılan bir çalışma, göç ile gelen mültecilerle birlikte artan TB vakalarında tanı ve izleme için geliştirilen aktif olarak tarama stratejisinin ne kadar önemli olduğunu gözler önüne sererken artan tedavi oranıyla yaşam oranının arttığını belirtmektedir. Araştırmacılar Irak, Lübnan ve Türkiye gibi bölgenin komşu ülkelerinde de dikkate alınması gerektiğine vurgu yapmıştır.<sup>30</sup> Gerçekleştirdiğimiz çalışmada TB hastalarının %16,67'sinin tedavi süreci ölümlerle sonuçlanmıştır. Çalışmamızdaki ölüm oranı yayınlanan verilerden daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni olarak çalışmamızdaki TB hasta grubunun yaş ortalamasının yüksek olması ve kronik hastalık oranının yüksek olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

## SONUÇ

Sonuç olarak, TB tüm dünyayı etkileyen dikkatli takip ve tedavi gerektiren en önemli ve tehlikeli enfeksiyon hastalıklarından birisidir ve ülkemizde hala ciddi bir sağlık sorunudur. Göç ve TB ilişkisi, göç kabul eden ülkeleri hem kendi vatandaşları açısından hem kabul ettiği göçmenler açısından tedirgin eden bir halk sağlığı sorunu olarak ifade edilebilir. Son yıllarda artan göç oranları nedeniyle vaka sayısının da artacağı öngörülmektedir. Çünkü göç olgusu ve göç kampları özellikle akciğer TB enfeksiyonunun meydana gelmesi ve yayılması için büyük bir risk alanı oluşturmaktadır. Bu nedenle, göçmenler için önle-



yici-koruyucu sağlık hizmetlerinin temin edilmesi hukuk kuralları çerçevesinde ele alınmalı, göç yoğunluğu yaşayan illerde sağlık politikalarının geliştirilmesi çalışmalarına öncelik verilmelidir. Göç alan illerin uygun alt yapı ve çevre düzenlemesi yapılmalı, hijyen eksikliği giderilmeli ve koruyucu sağlık hizmetlerinin sürekliliği sağlanmalıdır. Böylece TB'nin yönetimi ve önlenmesine yönelik etkili ve maliyet etkin yaklaşımların yaygınlaştırılmasını sağlamak için önemli olan bir sonraki adım atılmış olacaktır.

### **Teşekkür**

Verilerin toplanması aşamasında desteklerinden dolayı Bulaşıcı Hastalıklar Hemşiresi Bediha Dabakoğlu'na teşekkür ederiz.

### **Etik Onay**

Çalışmanın etik kurul izini Yalova Üniversitesi Etik Kurullar Koordinatörlüğü Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulundan alındı (Protokol No: 2024/272). Araştırma, yayın etiği ve Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütüldü.

### **Yazar Katkıları**

Konsept: G.K., B.G.G., N.K.K., D.U., Z.E., H.E., V.A., E.A.  
Dizayn: G.K., B.G.G., N.K.K., D.U., Z.E., H.E., V.A., E.A.  
Veri Toplama ve İşleme: G.K., B.G.G., N.K.K., D.U., E.A.,  
Analiz ve Yorumlama: G.K., B.G.G., N.K.K., D.U., Z.E.,  
H.E., V.A., E.A., Literatür Tarama: G.K., B.G.G., N.K.K.,  
D.U., Z.E., H.E., V.A., E.A., Makale Yazımı: G.K., B.G.G.,  
N.K.K., D.U., Z.E., H.E., V.A., E.A., Eleştirel İnceleme:  
G.K., B.G.G., N.K.K., D.U., Z.E., H.E., V.A., E.A.

### **Çıkar Çatışması**

Yazarlar bu özgün araştırma ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

### **Finansal Destek**

Beyan edilecek mali destek yoktur.



**References**

1. World Health Organization, Global tuberculosis report 2023, 7 November 2023, Global report [Internet]. Yayın Tarihi: 7 Kasım 2023. Erişim Linki: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851> Erişim Tarihi: 6 Kasım 2024
2. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Türkiye'de Verem Savaşı 2021 Raporu. Ankara 2023. [Internet] Erişim Linki: [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tu-berkuloz-db/Dokumanlar/Raporlar/Turkiyede\\_Verem\\_Savasi\\_2021\\_Raporu.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tu-berkuloz-db/Dokumanlar/Raporlar/Turkiyede_Verem_Savasi_2021_Raporu.pdf) Erişim Tarihi: 6 Kasım 2024
3. Bostan, H. Türkiye'de iç göçlerin toplumsal yapıda neden olduğu değişimler, meydana getirdiği sorunlar ve çözüm önerileri. *Cografya Dergisi*, 2017, 35, 1-16.
4. Aydoğan S, Metintas S. Türkiye'ye Gelen Dış Göç Ve Sağlığa Etkileri. *Türk Dünyası Uygulama Ve Araştırma Merkezi Halk Sağlığı Dergisi*. 2017; 2(2):37-45.
5. Sürücüoğlu S. Göçün tüberküloz üzerine etkileri. 5. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji, Kongre Kitabı, İzmir, Türkiye; 2019:153-5.
6. Abbara A, Almalla M, AlMasri I, et al. The challenges of tuberculosis control in protracted conflict: the case of Syria. *Int J Infect Dis*. 2020;90:53-9.
7. Kolcu G, Demirbaş T, Yıldırım AE, Gökgöz M, Öngel K. Kızamık Hastalığında Anamnez Bulgularının Önemi. *Smyrna Tıp Dergisi* 2015;5(3):7-10.
8. Kolcu G, Karabacak V, Uğur Ş, Başer A, Öngel K. Sığınmacıların Yaşam Koşulları: Standartların Altında Barınma ve Sağlık Hizmeti- Sosyal Bakış. 8. Aile Hekimliği Güz Okulu, Antalya, 24-28 Eylül 2014; PS 316.
9. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) İç Göç İstatistikleri, 2023. Yayın Tarihi: 24 Ağustos 2024. [Internet] Erişim Linki: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Ic-Goc-Istatistikleri-2023-53676#:-:text=%C3%9Ckemizde%202023%20y%C4%B1%C4%B1nda%20iller%20aras%C4%B1,e%C4%9Fitim%20medeniyle%20g%C3%B6%C3%A7%20etti%C4%9Fi%20g%C3%B6r%C3%BCld%C3%BC.> Erişim Tarihi: 7 Kasım 2024
10. Nacar E, Özer A. Göçlerin Çocuk Sağlığına Etkileri. *Türkiye Klinikleri Halk Sağlığı Özel Dergisi*, 2017, 3(1), 36-40
11. Kolsuz M, Ersoy M, Küçükkebaççı C, ve ark. Eskişehir Deliklitaş Verem Savaş Dispanseri'nde kayıtlı akciğer tüberkülozu olgularının değerlendirilmesi. *Tuber Toraks*, 2003;51(2):163-70.
12. Arınç S, Arınç B, Özvaran MK, ve ark. Akciğer tüberkülozlu yaşlı ve genç olguların değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları*. 2005,16(3):119-26
13. Etiz P, Altınsoy AT. Akciğer tüberkülozu olan 232 yeni olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2018, 48.2: 117-124.
14. Arpaz S, Keskin S, Sezgin N, ve ark. Doğrudan gözetimli tedavi uygulamalarında üç yıllık sonuçlar. *Toraks Dergisi*. 2005, 6(3):228-34.
15. Gönüllü T, Başol G, Gönüllü U, Küçük B. İlimiz dispanserlerinde takip edilen tüberküloz olgularının değerlendirilmesi. *İzmir Göğüs Hastalıkları Dergisi*. 2016;30(3):143-8
16. Talay F, Altın S, Çetinkaya E, ve ark. İstanbul Eyüp Verem Savaş Dispanserindeki Tüberküloz Hastalarının Değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi*, 2003, 10 (2):40-45.
17. Zengin E, Kışioğlu A, Sönmez Y. Isparta Merkez İlçe Verem Savaşı Dispanseri'nde Kayıtlı Tüberküloz Vakalarının Özellikleri ve Dispanser Kayıtlarının Yeterlilik Durumu: 2000-2007 Yılları. *SDÜ Tıp Fakültesi Derg*, 2009, 16(3):14-8.
18. Abakay A, Abakay Ö, Çetin TA, ve ark. Diyarbakır 1 no.lu Verem Savaş Dispanseri'nde temaslı muayene ve kemoprofilaksi hizmetlerinin düzeyi. *Göztepe Tıp Dergisi*, 2006,21(3):129135.
19. P.M. Ricks, K.P. Cain, J.E. Oeltmann, J.S. Kammerer, P.K. Moonan Estimating the burden of tuberculosis among foreign-born persons acquired prior to entering the US, 2005-2009 *PLoS One*, 2011,6:e27405
20. K. Lönnroth, G.B. Migliori, I. Abubakar, L. D'Ambrosio, G. De Vries, R. Diel, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries *Eur Respir J*, 2015,45:928-952
21. Abdulmajed O, Koç AN, Gültekin A, ve ark. Klinik örneklerden mikobakteri türlerinin izolasyonunda klasik tanı yöntemlerin karşılaştırılması ve primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılıklarının belirlenmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2012, 21(2):127-35.
22. İntepe YS, Kıyık M, Tiğin HC, ve ark. Balgam yayma negatif, Klinik ve radyolojik olarak akciğer tüberkülozu düşünülen olgularda BAL'da ARB'nin tanı değeri. *Bozok Tıp Derg*, 2014,4(2):31-6.
23. Talbot EA, Moore M, McCray E, et al. Tuberculosis among foreign-born persons in the United States, 1993-1998. *JAMA*. 2000, 13;284(22):2894-900.
24. İnigo J, García de Viedma D, et al. Analysis of changes in recent tuberculosis transmission patterns after a sharp increase in immigration. *J Clin Microbiol*. 2007;45(1):63-9.
25. Özkara Ş, Kılıçaslan Z, Öztürk F, ve ark. Bölge verileriyle Türkiye'de Tüberküloz. *Toraks Dergisi*, 2002, 3: 178-18
26. Taş D, Taşçı C, Demirer E, ve ark. Genç askerlerde tüberküloz insidansı ve primer ilaç direnç oranları: ülkemizdeki 14 asker hastanesinin verileri. *Mikrobiyol Bul*, 2012,46(1):26-32.
27. Ateş G, Ataman A, Ekinci Ş. Diyarbakır 1 No'lu Verem Savaşı Dispanseri'nde 2004 yılında tedaviye alınan tüberküloz olgularının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Derg*, 2007,12(1):59-61.
28. Kaya H, Çiftçi F, Taş D, ve ark. Hastanemizde 2007 yılında tanı alan tüberkülozlu asker hastaların tedavi sonuçlarının retrospektif olarak son altı yıllık veriler ile birlikte değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Derg*, 2009,5(2):80-5.
29. Aydın F, Kakkıkaya N, Bayramoğlu G, ve ark. Klinik örneklerden izole edilen Mycobacterium tuberculosis kompleks suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. *Mikrobiyol Bul*, 2011,45(1):36-42.
30. Cookson ST, Abaza H, Clarke KR, et al. "Impact of and response to increased tuberculosis prevalence among Syrian refugees compared with Jordanian tuberculosis prevalence: case study of a tuberculosis public health strategy". *Confl Health*. 2015,18:9:18.