

ERİŞKİN AŞILAMASI

Doç.Dr. Selma TOSUN

İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

selma.tosun@yahoo.com



Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi mezunudur. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı'nda ihtisasını tamamlamıştır. 2005-2013 yılları arasında Manisa Devlet Hastanesi'nde görev yapmış, 2005 yılında Doçentlik unvanını almıştır. Nisan 2013 tarihinden itibaren İzmir Bozyaka Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde Eğitim Sorumlusu olarak çalışmalarına devam etmektedir. Özel ilgi alanları Viral Hepatitler ve Erişkin Aşılması konularıdır. Viral Hepatitle Savaşım Derneği'nin yönetim kurulu üyesi ve halen derneğin Genel sekreteridir. 1997-2013 yılları arasında derneğin Manisa Bölge Temsilciliği görevini yürütmüş olup şu anda İzmir İl Temsilcisidir. Bunun yanı sıra ülkemizde 2013 yılında kurulan Erişkin Aşı Derneği'nin kurucu üyelerinden olup derneğin yönetim kurulu üyesi ve kurucu Başkanidir.

HEPATİT A AŞILAMASI

Hepatit A virüs (HAV) enfeksiyonu viral hepatitlerin en sık görülen şeklidir. Hepatit A virüsünün tek doğal konağı insandır. Son yıllarda hijyen koşullarının düzelmesi, alt yapı koşullarının iyileştirilmesi, daha temiz su ve yiyecek kaynaklarının yaygınlaşması nedeniyle virüsün toplumdaki dolaşımı azalmış ancak hastalık tamamen ortadan kalkmamıştır. Akut hepatit A enfeksiyonu özellikle erişkinlerde daha fazla oranda olmak üzere fulminan hepatit etyolojisinde önemli bir yer tutmaktadır. Bu tablo nadir olmakla birlikte (vakaların %0.2-0.4'ü) prognoz ağırdır ve yaşla mortalite artmaktadır (50 yaşından büyüklerde %2). Bu nedenle fulminan hepatit gelişen ya da gelişme olasılığı düşünülen hastalar hastanede yakın takibe alınmalı ve hastanın durumuna göre tedavi yaklaşımları planlanmalıdır. Bu vakalarda genellikle acil karaciğer transplantasyonu gerekmektedir.⁶

Hepatit A virüs enfeksiyonundan korunmada, bulaşma yolu düşünüldüğünde temiz su ve temiz yiyecek sağlanmasının, özellikle tuvaletten çıkışta olmak üzere el yıkamanın önemi birinci sırada yer almaktadır. Ayrıca immünglobülin ile pasif korunma, aşı ile de aktif korunma mümkündür. ACIP tarafından hepatit A aşısının aşağıdaki risk gruplarına yapılması önerilmektedir:⁶ Gelişmekte olan bölgelere seyahat edenler (3 aydan daha uzun ve sık sık seyahat edenler, askeri ve diplomatik personel, kronik karaciğer hastalığı olanlar, sık sık faktör sekiz alan hemofili hastaları (aşı subkütan ya-

pılmalıdır), uyuşturucu kullananlar, laboratuvarında direkt olarak virüsle çalışan personel, HAV araştırma laboratuvarı çalışanları, salgınlar sırasında mental olarak zayıf kişiler, çocuk bakım merkezlerinde çalışan personel, homoseksüeller, hijyen uyumunun zayıf olduğu temizlik işçileri ve gıda elleyicileri, orta veya yüksek endemik bölgeden gelen kişilerle yakın temasta olan kişiler (ilk 60 gün içinde), HIV ile enfekte kişiler, indeks vakayla yakın temaslı aile bireyleri, salgın sırasında maruz kalan kişiler veya mesleği gereği maruz kalanlar, bağışık olmak isteyen herkes.

A) Pasif İmmünizasyon:

İmmün serum globulin (ISG), daha önceden hepatit A'ya karşı immünite geliştirmiş insanlardan elde edilir. ISG'nin plazma yarı ömrü 14-24 gündür; 0,02 ml/kg IM olarak uygulanan ISG'nin koruyuculuk süresi 3 aydır, 0,06 ml/kg daha kısa zamanda ve 6 ay süre ile korumaktadır.

Enfeksiyon hastalıklarından korunmada aşılamanın önemi tartışılmazdır. Ancak aşılama kavramı dünyada ve ülkemizde genellikle çocukluk dönemine özgü bir uygulama olarak kabul edilmektedir ve bu nedenle erişkin aşılama olması gerekenden daha düşüktür. Amerika'da The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) adı verilen kuruluş çok sayıda veriyi toplayarak aşı önerileri yapmakta, her yıl önerilerini güncellemektedir ve bir çok ülke aşı politikalarını belirlerken bu önerilerden yararlanmaktadır.¹⁻³

VİRAL HEPATİTLER

Viral hepatit etkenleri arasında aşısı olanlar hepatit A, B ve E'dir. Ayrıca Hepatit B aşısı yapılması sonucu D hepatitinden de korunma sağlanabildiği için aşıyla korunulabilen enfeksiyon hastalıkları arasında hepatit D enfeksiyonu da düşünülmelidir.^{4,5}

Hastalık kontrol ve önleme merkezi (CDC: Centers for Disease Control and Prevention) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) seyahate çıkacak olanların dört hafta önce aşılanmalarını, dört haftadan önce immünizasyonu gereken kişilere de aşı ile birlikte ISG uygulanmasını önermektedir. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda aşının etkinliğinin ilk 10-12 gün içinde ortaya çıkması nedeniyle tek başına aşının da bu amaçla kullanılabileceği bildirilmektedir.

B) Aktif İmmünizasyon:

İnaktive HAV Aşıları: Günümüzde inaktif, attenuue ve kombine olmak üzere üç farklı tip HAV aşısı mevcuttur. HAV enfeksiyonundan koruyucu olan gerekli anti HAV mutlak alt sınırı henüz tanımlanmamıştır. Hücre kültürü çalışmaları düşük antikor düzeylerinin de (örneğin <20 mIU/mL) nötralizan olabileceğini göstermektedir.

Havrix isimli inaktive HAV aşısının 720 ELISA unit/doz, 1440 ELISA unit/doz şeklinde 1 ml'lik preparatları mevcuttur. Aşı dozu olarak 1-18 yaş arası çocuklarda 720 ELISA ünitesi (EU), erişkinlerde ise 1440 EU dozlar önerilmektedir. Çocuklara 6 veya 12 ayarla 0,5 ml, erişkinlere aynı şemayla 1 ml uygulanır. Bir diğer inaktif aşının adı Avaxim olup 160 ELISA unit/doz (15 yaş üzeri) ve 80 ELISA unit/doz (1-15 yaş) şeklinde preparatları mevcuttur ve iki doz şeklinde önerilmektedir (0-6. ay veya 0-12. aylarda). Vaqta adı altında lisans almış

olan aşının 25 U antijen içeren pediatrik formu ve 50 U içeren erişkin formu bulunmaktadır; 25 U HAV 0. ve 6. /18. aylarda (2-17 yaş arası), 50 U HAV 0. ve 6. aylarda (18 yaş üzeri) önerilmektedir. Aüminyum hidrosit içermeyen, bunun yerine immün olarak güçlendirilmiş, yeniden oluşturulmuş influenza virosomları (Immüno-potentiating Reconstituted Influenza Virosomes: IRIVs) kullanılan bir başka aşı Epaxal adı altında lisans almıştır. Aşı şeması tek doz aşı ve 1 yıl sonra rapel yapımı şeklindedir. Epaxal, 0,5 ml'lik her bir dozda minimum 500 radyoimmunoassay unit HAV antijeni içerir; çocuk ve erişkin için tek formu bulunmaktadır. Adjuvant olarak alüminyum hidrosit içermeyen ilk HAV aşısıdır.

Canlı aşı çalışmaları genellikle Çin'de yapılmaktadır ve başarılı sonuçlar bildirilmektedir. İnaktive aşılarda oldukça başarılı sonuçlar alındığı için Batılı ülkelerde canlı aşı geliştirme çabaları azalmıştır.

Hepatit A virüs aşısı ile diğer aşılardan birlikte bulunduğu kombine aşılardan da bulunmaktadır. Bu amaçla yaygın kullanılan bir kombine aşı hepatit A ve hepatit B kombine aşısıdır. Twinrix junior (1-18 yaş) 360 EU HAV + 10 mcg HBsAg, Twinrix (18 yaş üzeri) 720 EU HAV + 20 mcg HBsAg içerir. Kombine A+B aşısı (Twinrix) 1997 yılından beri piyasada olup halen çok sayıda ülkede kullanılmaktadır ve FDA tarafından 2001 yılında onaylanmıştır. Aşı önerisi 0-1-6. aylarda birer doz şeklindedir. Ayrıca erişkin formunun çocukluk yaş grubunda 0 ve 6. aylarda olmak üzere iki doz şeklinde uygulanması da önerilmektedir. Bunun dışında yine A ve B kombine aşısı olan HEP-A+B-in-VAC; S. typhi purifiye Vi polisakkarid antijeni ile kombine hepatit A aşısı olan Hepatrix ve Viatim/Vivaxim isimli aşılardan da bulunmaktadır.⁶

Yan etkiler: Genellikle HAV aşısına ait yan etkiler nadir ve önemsenmeyecek düzeydedir. Orta derecede ateş, halsizlik, baş ağrısı, kemik ağrısı, gastrointestinal sistem belirtileri, miyalji ya da asteni gibi sistemik belirtiler görülmüştür. Lokal olarak ise; ağrı, deride hassasiyet ve kızarıklık, kabarıklık gözlenir. Bunların çoğu en geç 24 saat içinde kendiliğinden düzelir.

HAV aşılması öncesi test yapılması ülkemiz koşullarında erişkin yaş grubunda özellikle fiyat etkin olduğu için önerilmektedir. Aşılamaya herhangi bir firmanın aşısıyla başlanıp başka bir firmanın aşısıyla devam edilmesinin aşı etkinliğinde değişiklik yaratmadığı gösterilmiştir. Aşılananların hemen hepsinde koruyucu antikorlar geliştiği için aşı sonrası antikor kontrolü yapılması önerilmektedir. Aşılama sonrası koruyuculuk süresi üzerinde en çok tartışılan konu olup matematik model kullanılarak yapılan hesaplamalar ile inaktive hepatit A aşısı uygulandıktan sonra en azından 15 yıl daha koruyuculuğun süreceği tahmin edilmektedir. Bir çalışmada aşılanan erişkinler 6 yıl boyunca izlenmiş ve 2. dozu takiben ilk yıl içinde önce hızlı bir düşüş daha sonra daha yavaş bir düşüş olduğu ve bu azalma hızı ile antikor düzeyinin 20-25 yıl daha 20 IU/ml düzeyinde kalacağını tahmin edildiği belirtilmiştir. Bunun yanı sıra ülkemizde HAV enfeksiyonu sürekli endemik olarak bulunduğu için virüsle karşılaşma da sürekli söz konusu olacağı ve virüsle karşılaşmanın rapel doz etkisi yapacağı düşünülebilir.⁶ Genel olarak HAV aşısı ile yapılan çalışmaların çoğunda yaklaşık %100 antikor yanıtı elde edildiği bildirilmektedir.⁶ Yeni yapılan çift kör bir çalışmada iki grup erişkin (17-40 yaş ve 21-40 yaş) 0-6 ve 0-12. aylarda HAV aşısı yapılmış ve 17 yıl boyunca izlenmişlerdir. Onyedini-

ci yılda aşı şeması 0-6 ay olanlarda antiHAV antikor pozitifliği %100, 0-12 ay olanlarda %96,7 olarak saptanmıştır.⁷ Cochrane Data Base verisi olarak yapılan metaanalizde de hem inaktive hem de canlı aşıların etkili olduğu belirlenmiştir.⁸ DSÖ tarafından gerçekleştirilen bir metaanalizde ise 1997-2011 yılları arasında HAV aşısı ile ilgili olarak yayınlanmış literatürler incelenmiş, ulaşılan 299 çalışma arasında kriterleri karşılayanlar değerlendirilmiştir. Sonuçta gerek inaktive gerekse canlı HAV aşılarının 15 yıldan fazla koruyuculuk sağladığı belirlenmiş ve daha uzun süreli izlemlere devam edilmesi gerektiği vurgulanmıştır.⁹

Hepatit A virüs aşısının kronik hepatitli olgulara fazla gecikmeden yapılması önemlidir. Bir çalışmada 35 dekompanse, 49 kompanse sirezolu olguya HAV aşısı rapeli uygulanmış ve aşıdan bir ay sonra kompanse sirezolu grupta yanıt %98 iken, dekompanse sirezolu grupta %66 olarak saptanmıştır. Bu nedenle olguları henüz dekompanse olmadığı dönemde erken aşılanmanın önemi vurgulanmıştır.¹⁰

ACIP'in HAV aşısı ile ilgili olarak 2013 yılı önerilerinde aşı şeması ve uygulamalarda herhangi bir değişiklik yapılmamış olup sadece gerek intravenöz gerekse diğer ilaç bağımlılarının hepsine HAV aşısı önerilmektedir.

HEPATİT B AŞILAMASI

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu günümüzde gerek dünyada gerekse ülkemizde halen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Akut HBV enfeksiyonu sonrası herkeste tam iyileşme olmamakta ve özellikle yenidoğan bebeklerle küçük yaştaki çocuklar gibi virüsle çok erken karşılaşmalar başta olmak üzere bazı olgular kronikleşebilmektedir. Kronikleşen olguların bir kısmında zaman içinde kronik karaciğer hastalığı, siroz veya karaciğer kanseri gelişebilmesi HBV enfeksiyonunun önemini arttırmaktadır. Kronikleşme yaşla ters orantılı olduğu için hastalıktan korunmada yenidoğan bebekler ve çocuklar öncelikli olarak korunma programına alınmaktadır.

Virüsün başlıca bulaşma yolları; hepatit B taşıyıcı gebeden bebeğine bulaşma, cinsel ilişki (heteroseksüel veya homoseksüel), deri bütünlüğünün bozulduğu durumlarda hasta veya taşıyıcı bir kişinin kanının veya diğer vücut sıvılarının bulaşması (derideki kesikler, açık yara, yanık, iğne batması gibi), steril olmayan malzemelerle yapılan dövme, piercing, kulak delme vb işlemleri, steril olmayan malzemelerle yapılan diş tedavileri, aynı enjektörün birden fazla kişiye kullanılması şeklindedir. Ancak olguların yaklaşık %30-50'sinde bulaş yolunun saptanamadığı da bilinmektedir. Bunun nedenlerinden biri HBV enfeksiyonunun kuluçka süresinin oldukça uzun olması ve kişilerin bu tür riskli girişimleri, ufak yaralanmaları unutmaları olabilir. Virüs kanda ve akıntılı lezyonlarda yüksek konsantrasyonlarda, vajinal sekresyonlarda ve spermde orta konsantrasyonda, tükürükte ise düşük konsantrasyonlarda bulunur. Vücut dışında yedi gün yaşayabilen virüs, görünürde kan olmasa da hi objeler üzerinde, yüzeylerde bulunabilir.^{4,5,11,12}

Hepatit B virüsüne karşı oldukça etkili ve güvenilir aşılar 1982'den beri mevcuttur. İlk aşılar plazma kökenli aşılar olup, günümüzde rekombinasyon teknolojisiyle geliştirilen aşılar kullanılmaktadır. DSÖ ve ACIP taşıyıcı olduğu saptanan annelerin bebeklerine doğumda aşı ile birlikte 0.5 ml (100 IU) hepatit B hiperimmünglobülin (HBIG) uygulanmasını önermektedir.

Hepatit B aşısı ile ilgili olarak yapılan çok sayıda çalışmanın sonuçlarına göre gerek çocuklarda gerekse erişkinlerde en iyi antikor yanıtının elde edildiği 0,1,6. aylarda birer doz aşı uygulaması şeklindeki aşı şeması günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra hızlı yanıt elde edilmesi istendiğinde şema 0,1,2,12. aylar şeklinde de uygulanabilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün HBV aşı programı önerileri 0,1,6'ıncı ay, 0,1,12'inci ay ya da 0,1,2,12'inci ay şeklindedir ve universal aşılamada yaygın olarak kullanılan şema 0,1,6. ay şemasıdır. Ayrıca 0,10,21. günde ve 0,7,28. günlerde birer aşının yapıldığı ve 12. ayda bir doz daha aşının uygulandığı hızlandırılmış aşı şemaları da özellikle bazı özel gruplarda kullanılabilir. Hızlandırılmış aşı şeması özellikle kişilerin hızlı immünizasyonu gerektiğinde kullanılmakta olup, 0-7-21. gün ve 12. ayda rapel uygulama şeklinde Engerix B için lisanslıdır ve bu şemayla 28. günde seroproteksiyon %65, 13. ayda ise %99'a ulaşmaktadır. Benzer şekilde kombine A+B aşısı da (Twinrix) bu şemaya uygun olarak kullanılabilir. Çocuklarda da erişkinde olduğu gibi 0-6 ay veya 0-12. aylarda uygulanan iki doz aşı 0-1-6 aylarda uygulanan üç dozla benzer antikor yanıtı oluşturmaktadır. Hızlandırılmış aşı şeması (0-7-21. gün) çocukluk döneminde de gerektiğinde kullanılabilir.^{5,13}

Erişkinler üzerinde yapılan kontrollü çalışmalarda, HBsAg pozitif enfeksiyonların, aşı yanıtı zayıf olan kişilerde (yani 10 mIU/mL'den düşük olankişilerde) görülebileceği ortaya konmuştur. Bununla birlikte yüksek risk altındaki erişkinler ve çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda üçüncü aşıdan sonra 10 mIU/mL veya daha üzerinde antiHBs yanıtı elde edilmesi durumunda antikorların gösterilebilir düzeylerin altına düşmesine karşın kişilerde uzun süreli koruyuculuk sağladığı yönünde sonuçlar elde edilmiştir. İmmün sisteminde sorun olmayan kişilere rapel doz gerekmemekte, zamanla anti HBs düzeyleri saptanabilir düzeyin (<10 mIU/mL) altına inebile immün hafızaya bağlı olarak klinik hastalık tablosu oluşmamaktadır. Avrupa Hepatit B Uzlaşma Grubu'nun (European Consensus Group on Hepatitis B Immunity) önerileri de aşıları tam olan ve immün sistemde sorunu olmayan kişilere rapel doza gerek olmadığı yönündedir.^{13,14}

Günümüzde kullanımdaki hepatit B aşıları, HBV majör yüzey antijenini kodlayan genini taşıyan maya hücreleri (*Saccharomyces cerevisiae*, *Hansenula polymorpha*) kültüründen genetik mühendisliği yoluyla üretilir. Ülkemizde piyasada bulunan ruhsatlı hepatit B aşıları ve dozları alfabetik sırayla Engerix-B (10 ve 20 mcg), Euvax-B (10 ve 20 mcg), Hepavax-Gene (10 ve 20 mcg); GenHevac-B

(20 mcg) şeklindedir. Orijinal adı Recombivax olan ve ülkemizde HB-vax pro adıyla bir süre kullanılmış olan hepatit B aşısı artık piyasada bulunmamaktadır. Piyasadaki bu aşıların yanısıra Sağlık Bakanlığı tarafından açılan ihalelerle alınan HBV aşıları da sağlık kuruluşlarında kullanılmaktadır. Bu aşılarından biri olan Shanvac B (10 ve 20 mcg) isimli aşı halen Sağlık Bakanlığına bağlı kuruluşlarda kullanılmaktadır. Bir başka rekombinan aşının piyasa adı GenHevac B'dir, bu aşı maya kökenli aşılarından farklı olarak dişi hamster over hücrelerinden yararlanılarak üretilmektedir.^{1-3,5,13,14}

Hepatit B virüs aşılması önerilen kişiler: Universal HBV aşılmasının oldukça önemli, yararlı ve fiyat etkin olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir ve günümüzde HBV aşısı önerilerinin kapsamı oldukça genişletilmiş olup, özellikle yüksek riskli erişkinler başta olmak üzere HBV'den korunmak isteyen herkesin aşılması gerektiği görüşü benimsenmiştir.^{13,14} Önceleri HBV aşılması yapılması önerilen ve belli riskleri taşıyan kişiler ACIP (The Advisory Committee on Immunization Practices) tarafından tanımlanmış olmakla birlikte giderek bu kapsam oldukça genişletilmiştir. Günümüzde ACIP aşısı önerileri içine "HBV enfeksiyonu açısından korunmak isteyen herkes aşılanmalıdır" önerisi eklenmiştir.^{5,8,5,13-15}

Ayrıca Avrupa Birliği Talimatları altında, HBV virüsü zararlı bir biyolojik ajan olarak sınıflanmakta ve işverenlerin HBV'ye maruz kalma riski olan çalışanlarına ücretsiz olarak Hepatit B aşılması yaptırması önerilmektedir. Sağlık çalışanlarının mesleki risk kapsamında HBV için aşılması uzun yıllardır önerilmektedir. OSHA (Occupational Safety and Health Administration) sağlık çalışanlarının HBV ve benzeri etkenlerle ilgili risklerini ve yapılması gereken uygulamaları 1991 yılında ayrıntılı olarak tanımlamıştır.

ACIP'in HBV aşılması ile ilgili olarak yaptığı 2013 önerileri arasında sadece bir aşının (Recombivax) aşı şemasına küçük bir kelime eklemesi yapılmıştır. Diğer HBV aşılarının şemalarında ve uygulamada değişiklik yoktur.

DİFTERİ, TETANOZ, BOĞMACA AŞILARI

Difteri ve tetanoz toksoid, boğmaca inaktive aşısıdır.

TETANOZ: Ülkemizde ve dünyada yapılmış çeşitli çalışmalarda tetanoz antitoksin düzeyinin yaşla birlikte azaldığı, özellikle 50-60 yaş üzerinde oldukça düşük olduğu bildirilmektedir. Etken bakterinin rezervuarı toprak olduğundan tetanoz hiçbir zaman eradike edilemez. Tetanozda ölüm oranı %10-90 arasında değişmektedir ve olguların çoğu primer olarak aşılanmamış kişilerdir.

Erişkinler için primer aşılama üç dozdur ve dört hafta ara ile ilk iki doz, ikinci dozdan 6-12 ay sonra üçüncü doz Td aşısı yapılmalıdır. Antitoksin düzeyi zamanla düştüğü için her 10 yılda bir Td rapeli tekrarlanmalıdır. Primer aşı şemasını tamamlayan ve son aşı dozundan sonra 10 yıl ve üzerinde zaman geçen kişilere rapel doz Td aşısı yapılmalıdır. Her iki aşı için de rapel doz gerektiğinden, erişkinlerde tek başına tetanoz toksoidi yerine Td formunun (tetanoz ve difteri) uygulanması tercih edilmelidir. Difteri ve tetanoz hastalığı bulaşıcılığı bırakmadığı için bu hastalıklardan iyileşen kişilere de aşı yapılmalıdır. Aşı deltoid kasa IM yoldan uygulanır.

Herhangi bir yaralanma olduğunda kişinin önceki aşı durumu bilinmiyorsa veya 10 yıldan önceki bir tarihte aşılandı ise ya da anaerob ortamın olduğu

kirli bir yaralanma söz konusu ise aşının yanı sıra tetanoz immünglobülin yapılması da ihmal edilmemelidir. Profilakside insan tetanoz immünglobülini 250 IU, IM yoldan uygulanır. İnsan tetanoz immünglobülini bulunamaz ise heterolog antiserum 3000-5000 IU IM olarak yapılabilir.

Ülkemizde tetanoz aşılması yenidoğan döneminde rutin çocukluk çağı aşılması olarak başlamakta, ilköğretim 1. ve 8. sınıflarda rapel yapılmaktadır. Ayrıca askerlik ve gebelikte de aşılanma yapılmaktadır. Ancak ilerleyen yaşla birlikte tetanoz antitoksin düzeyinin koruyucu düzeyin altına inmesi nedeniyle her 10 yılda bir yapılması gereken rapel doz ülkemizde özellikle orta yaş ve üzerindeki kişilerde yeterince yaygın şekilde uygulanamamaktadır. DSÖ, rutin aşılamaya ulaşamadığı veya kısıtlı ulaşabildiği bölgelerdeki kadınlar için ilave tetanoz aşısı kampanyaları yapılmasını önermektedir. ACIP, 19 yaşın üzerindeki önceden Tdap almamış kişilere Td yerine tek doz tetanoz+azaltılmış difteri toksoidi+acelluler boğmaca içeren Tdap önermektedir. Endikasyon varsa Tdap son Td sonrası aralığa bakılmadan yapılabilir. Oysa daha önceki ACIP önerisinde Tdap önceki son Td dozundan minimum 2 yıl sonra yapılabilirdi.^{3,16} HIV/AIDS hastaları, solid organ alıcıları ve diğer immünsüpresif hastalığı olan kişiler Td aşısı olabilirler. Ancak immünsüpre-

sif hastalıklar, immünsüpresif tedavi, kortikosteroidler ve radyasyon aşya karşı immün cevabı azaltır. Bu nedenle mümkünse immünsüpresif tedavi sırasında aşı yapılmamalı, aşılanma tedavi sonrasında bırakılmalıdır.

ACIP'in 2013 yılı tetanoz aşısı önerileri ile ilgili olarak yaptığı değişiklikler şu şekildedir: Önceden Tdap uygulanmamış olan veya önceki aşısı durumu bilinmeyen diğer tüm erişkinlere Tdap uygulanır. Bu uygulamada yakın zamanda yapılmış tetanoz veya difteri aşılanma durumuna ve aşı aralığına bakılmaz. Tdap aşısı ile ilgili olarak 65 yaş üzerinde herkese bir doz Tdap yapılması şeklinde rutin aşılanmanın genişletilmesi ve gebelere önceki Td veya Tdap aşısı durumlarına bakılmaksızın her gebelikte Tdap yapılması önerilmektedir. Gebelikte tetanoz aşısının yapılması için ideal dönem 27-36. gebelik haftalarıdır. Td aşısı ile primer üç doz tetanoz aşılanma şemasını tamamlamamış olan kişilere Tdap ile aşı başlanabilir veya eksik aşısı varsa tamamlanır. Aşısız kişilere dört ay aralıklarla ilk iki doz yapıp üçüncü doz ikinci dozu takiben 6-12 ay sonra yapılır. Aşısı başlanmış ama yarım kalmış (üç doz tamamlanmamış) kişilerin kalan aşı dozları tamamlanır.

INFLUENZA (GRİP) AŞILAMASI

İnfluenza virüslerinin başlıca A,B ve C tipi bulunmakta olup A ve B tipi influenza virüsleri akut solunum enfeksiyonlarına yol açan yıllık epidemilerden sorumlu virüslerdir. Çoğu epidemide ortamda dolaşan iki ya da üç virüs suşu vardır. Bunlar aynı alt tipin suşları olabileceği gibi influenza A virüsünün farklı alt tipleri veya influenza A ve influenza B tipi virüsler olabilir. İnfluenza A virüsünde hemen her yıl küçük antijenik değişiklikler olmaktadır. Bunun yanı sıra ortalama her 30 yılda bir A tipi influenza virüsü antijenik değişim olarak bilinen önemli bir değişime uğrayarak dünyadaki tüm toplumları ciddi şekilde etkileyen yaygın epidemiy veya pandemilere yol açabilmektedir. A tipi influenza virüsü insanda görülen en önemli epidemilerden sorumlu olan virüsdür ve hayvanlarda da (domuz, at ve pek çok kuş türlerinde) bulunmaktadır. Bazı vakalarda, hayvanları etkileyen influenza virüsleri türler arası engeli kırarak, insanlar için

de patojen hale gelebilir. Yakın geçmişte yaşanan ve yaygın bilinen adıyla domuz gribi: H1N1 epidemisi buna bir örnektir. İnfluenza virüslerinin A ve B tipine ait suşları içeren inaktif aşılar (IIV: İnaktif influenza aşısı) 6 aydan büyük tüm sağlıklı kişiler veya kronik hastalığı olanlar için endikedir. Nazal yolla uygulanan zayıflatılmış canlı aşı ise 5-49 yaş arasında olan ve risk faktörü taşımayan kişiler için endikedir.

DSÖ, ulusal referans merkezleri yoluyla her yıl tüm dünyadaki virüs dolanımını belirlemekte ve buna göre bir sonraki sezonda hangi virüslerin dolaşımında olacaklarını tahmin ederek aşının içeriği ile ilgili olarak yeni önerilerde bulunmaktadır. Aşı firmalarının hepsi DSÖ'nün bu önerisine uygun şekilde aşı geliştirmek zorunda oldukları için piyasadaki tüm aşıların etkinliği birbirinin aynısıdır ve herhangi bir firmanın aşısının diğerine üstünlüğü söz konusu değildir. Aşının koruyucu etkisi, uygulamadan 1-2 hafta sonra başlar. Bu yüzden, aşının en uygun zamanı, gribin en sık görüldüğü ayların hemen öncesi, yani güz aylarıdır. Genellikle Ekim ve Kasım ayları tercih edilir. Ancak özellikle salgın başlamadıysa Aralık ayı da dahil olmak üzere her zaman aşı yapılabilir. Son yıllarda influenza epidemilerinin Mart ayına kadar uzayabildiği gözlenmektedir. Aşı yan etkileri ciddi olmayıp en çok gözlenen istenmeyen yan etki aşı yapılan kolda

birkaç saat veya bir gün kadar süren ağrı, kızarıklık, halsizlik-kırıklık hali, hafif ateş gibi bulgular gözlenebilmekte ve en geç 24-48 saat içinde düzelmektedir.

ACIP'in 2013 yılı influenza aşı önerileri şu şekildedir: FDA tarafından quadrivalan attenuue canlı (LAIV) influenza aşısı (bir influenza A (H3N2), bir influenza A (H1N1) ve dolaşımdaki iki influenza B suşu olmak üzere) onaylanmıştır. Aynı aşının inaktive formülasyonunun muhtemelen 2013-2014 sezonunda üretilmesi planlanmaktadır. Altı ay üzeri herkese yıllık aşı önerilir. Gebeler dahil herkese IIV: İnaktive influenza aşısı uygulanabilir. Sağlıklı, gebe olmayan 2-49 yaş arası kişilere intranazal olarak canlı influenza aşısı (LA-IV) uygulanabilir (FluMist) veya IIV uygulanabilir. Sağlık çalışanları ile altta yatan ciddi immün sistem sorunu olan kişilere LA-IV yerine IIV uygulanması önerilir. IIV aşısı 18-64 yaş arası erişkinlere IM veya intradermal uygulanabilir, 65 yaş üzeri kişilere standart IIV yapılabileceği gibi yüksek doz IIV (Fluzone High dose) yapılabilir.³ Yaşlılarda daha iyi koruma sağlamak için geliştirilen adjuvanlı tip grip aşısı (Fluad, Novartis) ülkemizde ruhsatlandırılmıştır ve önümüzdeki günlerde kullanıma girecektir.

PNÖMOKOK AŞILAMASI

Pnömonok enfeksiyonları pnömoni, menenjit ve sepsis gibi yaşamı tehdit edici enfeksiyonlar veya otitis media, sinüzit ve

bronşit gibi daha hafif seyirli ama sık görülen enfeksiyonlar şeklinde görülebilir. Bakterinin virülsansından kapsül sorumludur. Dış kapsülün yapısındaki farklılıklara bağlı olarak 90'dan fazla pnömokok serotipi tanımlanmıştır. Erişkinlerde en ciddi enfeksiyonlardan sorumlu serotipler 14, 3, 9, 19, 1, 6, 23 ve 7'dir. Pnömonokok enfeksiyonlarından korunmada pnömokok aşısından yararlanmak mümkündür. Erişkinlere uygulanan 23 valanlı pnömokok aşısının içeriğinde, invazif pnömokok enfeksiyonlardan sorumlu serotiplerin %90'dan fazlasını kapsayan 23 farklı serotip yer almaktadır (1 2 3 4 5 6B 7F 8 9N 9V 10A 11A 12F 14 15B 17F 18C 19A 19F 20 22F 23F 33F). İki yaşın üzerindeki risk grubu kapsamındaki çocuklara ve erişkinlere yapılan bu polisakkarit aşının yanı sıra iki yaş altı risk grubundaki çocuklara yapılmak üzere konjuge pnömokok aşısı da geliştirilmiştir. Aşı tercihen intramüsküler veya subkütan enjeksiyonla yapılır. Aşı etkinliği bağışıklık sorunları olmayan yaşlılarda %61-90 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Aşıya bağlı olarak en sık bildirilen yan etkiler, enjeksiyon yerinde beliren ağrı, eritem, sertleşme gibi hafif ve geçici reaksiyonlar şeklindedir. Hastaların %2 kadarında orta şiddette ve geçici ateş gözlemlenir ama 39°C'den daha yüksek ateş nadir görülür. Ateş yükselmesi genellikle, aşıdan hemen sonra görülür ve 24 saat içerisinde kendiliğinden kaybolur. Yine aşı sonrası adenit, eklem ağrıları, deri döküntüsü, ürtiker, enjeksiyon yerinde Arthus tipi (lokal, alerjik) reaksiyonlar çok ender görülür. Bunlar görüldüklerinde, daha sonra hiçbir etki bırakmaksızın düzelir ve daha çok pnömokok anti-kor düzeyi aşı öncesinde de yüksek olan bireylerde gelişmektedir.

Pnömonokok aşısı önerilen kişiler arasında 65 yaş üzeri herkes yer almaktadır; ayrıca toplum kökenli pnömoni riski yüksek olan akciğer hastalığı veya kardiyovasküler hastalığı olanlar, alkol bağımlıları, IV ilaç alışkanlığı olanlar, fonksiyonel veya anatomik dalak yokluğu olanlar (sickle cell anemi veya splenektomi), immünsüpresif durumlar (konjenital immün yetmezlik, HIV enfeksiyonun, lösemi, lenfoma, multipl miyelom, Hodgkin hastalığı, malignite, organ veya kemik iliği transplantasyonu), beyin

omurilik sıvısı kaçağı olanlar, alkile edici ajanlarla veya antineoplastiklerle kemoterapi veya uzun süreli yüksek doz kortikosteroid kullanımı olan kişilere de aşı önerilmektedir. Bir hastaya splenektomi yapılması ya da immünsüpresif bir tedavi uygulanması düşünülüyorsa, mümkünse aşı operasyondan veya tedaviden iki hafta önce yapılmalıdır. Benzer şekilde radyoterapi veya kemoterapi başlangıcından en az iki hafta önce aşı uygulanmalıdır. HIV ile enfekte bireylerin de tanı konduğu zaman hemen aşılama önerilmektedir. ACIP 2009 yılından beri sigara içenlere ve astımlı olanlara da PPSV23 aşısını (pnömokok polisakkarid aşı) önermektedir. FDA 2010 yılında 13 valanlı konjuge pnömokok aşısını (PCV13) onaylamıştır. Daha sonra 2011'de PCV13 mevcut güvenlik ve immünolojik verilere dayanılarak PPSV23 ile kıyaslanabilir hatta daha yüksek yanıt oluşturabildiği için 50 yaş üzeri kişiler için de onaylanmıştır.^{3,17,18}

PPSV23 ABD'de yıllardır 65 yaş üstüne ve belli riskleri olan daha genç kişilere önerilmektedir. PCV13'ün güvenilirlik profili PPSV23e benzerdir ve 2012 yılında ACIP, her iki aşığı da 19 yaş üzeri immünsüprese kişilerde (HIV, kanser, aspleni, solid organ transplantasyonu), BOS sızıntısı, koklear implant, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom gibi durumlarda önermeye başlamıştır.^{17,18}

ACIP'in 2013 yılı için yapılan aşı

güncellemelerden birisi erişkinlerde 13 valanlı pnömokok aşısının ilk kez kullanımının önerilmesi ve aşı uygulama yaşları ile ilgili değişikliktir.

Pnömokok aşılmasıyla ilgili olarak 65 yaş altındaki belli bazı endikasyonları olan kişilere iki doz PPSV23 önerilmektedir. Önceden PCV13 veya PPSV23 ile aşılanmamış olan kişilere tek doz PCV23 yapıp bundan en az sekiz hafta sonra da PPSV23 yapılması önerilmektedir. Eğer kişi PPSV23 ile önceden aşılanmışsa bu aşidan bir yıl veya daha uzun süre sonra PCV13 ile aşılanabilir.

ACIP'in 2013 önerilerine göre: Önceden PCV13 veya PPSV23 uygulanmamış olan hastalara tek doz PCV13 yapılabilir, bunu takiben en az 8 hafta sonra PPSV23 yapılır, önceden bir veya daha fazla doz PPSV23 yapılmış olan hastalara son PPSV23 dozundan bir veya daha fazla yıl sonra tek doz PCV13 yapılabilir, ek PPSV23 yapılması gereken hastalara son PPSV23 dozundan en az beş yıl sonra veya PCV13 dozundan en az sekiz hafta sonra olmak üzere uygulanır.

Her iki pnömokok aşısı da IM ve 0,5 ml dozda yapılır. Her ikisi de diğer aşılarda (örneğin influenza aşısıyla) birlikte yapılabilir, sadece ayrı koldan yapılması önerilir. İntradermal uygulama ciddi lokal reaksiyona yol açabilir ve bu nedenle uygun değildir. Aşıya bağlı yan etki olarak enjeksiyon yerinde ağrı,

sertlik, şişlik, kızarıklık görülebilir. Ateş ve kırgınlık gibi yan etkiler ile daha şiddetli lokal reaksiyonlar nadirdir.

KIZAMIK, KABAKULAK, KIZAMIKÇIK (KKK) AŞISI

Attenüe (zayıflatılmış) canlı aşılardır. KKK aşısı subkütan yoldan yapılır.

Kızamık, doğal yolla geçirildiğinde kalıcı bağışıklık bırakır. Ancak hastalığı geçirirken ve sonrasında ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Yapılan çok sayıda çalışma tek doz kızamık aşısının, aşılama kapsamının geniş olduğu popülasyonlarda bulaşmayı azalttığını, ancak tüm geçiş yollarının engellenmesi için iki dozun gerekli olduğunu göstermiştir. Ülkemizde de dünyada da aşı politikaları bu doğrultuda sürdürülmektedir. Kızamık virüsünün tek rezervuarı insan olduğundan, kızamığın eradikasyonu teorik olarak mümkündür. Ancak yine de zaman zaman epidemiler yaşanabilmektedir. Son bir yıldır dünyada ve ülkemizde özellikle erişkin yaş grubunda kızamık olguları gözlenmesi bu konuda uyarıcı olmuştur. ACIP'in 2013 yılı erişkinlere yönelik aşı önerilerinde 1957'den önce doğan kişilerin kızamığa bağışık oldukları kabul edilmekte ve daha sonra doğanların herhangi bir kontrendikasyon yoksa bir doz kızamık kızamıkçık kabakulak üçlü aşısı yaptırması önerilmektedir. Kızamık geçiren hasta ile temas sonrası duyarlı kişilere ilk 72 saat içerisinde KKK aşısı yapılması korunmada yeterli olabilir. Bir yaş üzerindeki temaslı olgularda immünglobulin yerine KKK aşısı tercih edilmektedir. Ancak ev içi yakın temaslarda, bu süre içerisinde genellikle tanı konulmadığından, immünglobülin kullanılması gerekmektedir. Kontrendike olduğu için immünsüpresif kişiler ve gebelerde temas sonrası profilakside kızamık aşısı kullanılmamalı, immünglobülin yapılmalıdır.

Kızamıkçık aşısı olup olmadığına dair kayıtlı bilgisi ya da güvenilir öyküsü olmayan kadınlara bir doz KKK aşısı yapılmalıdır. Kızamıkçık duyarlılığı ya da bağışıklığını öğrenmek için kızamıkçık aşısı öncesi serolojik test yapılması hem pahalı oluşu hem de her yerde kolaylıkla uygulanabilir olmaması nedeni ile önerilmemektedir. Ayrıca bağışık kişilere aşı yapılmasının ek bir zararı bulunmadığından

testsiz aşı yapılabileceği bildirilmektedir. Ancak ir kişi gebe ise veya aşı yapıldıktan sonra dört hafta içerisinde gebelik planlıyorsa aşılanmamalıdır. Gebe kalmama önerisi daha önce üç ay olarak belirtilirken günümüzde bir aylık sürenin yeterli olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte aşı firmalarının önerileri içinde aşı yapılan kişiye üç ay süreyle gebe kalması halen yer alabilmektedir. Gebelik sırasında aşı olanlarda ya da aşı yapıldıktan sonra belirtilen süreden önce gebe kalmalarda aşıya bağlı fetal anomaliler gösterilemediğinden gebeliğin sonlandırılması önerilmemektedir. Kızamıkçığa karşı immünitesi olmayan gebeler doğumdan hemen sonra KKK ile aşılanmalıdır. Emzirme, aşı için kontrendikasyon değildir.

Ağır immün yetmezliği olan kişilerde (kanser hastaları, organ nakli yapılanlar, uzun süre kortikosteroid kullananlar, kemoterapi veya radyoterapi alanlar, ağır immün yetmezliği olan HIV pozitif hastalar vb.) canlı bir aşı olması sebebi ile KKK aşısı kontrendikedir. Orta/ağır şiddette herhangi bir hastalığı olan kişilerde de akut dönem geçinceye kadar aşı ertelenmelidir. Aşı içeriğinde yer alması nedeniyle jelatin veya neomisine karşı anafilaktik tipte alerjik reaksiyonu olan kişilere KKK aşısı yapılmamalıdır. Yumurta allerjisi olanlarda aşıya bağlı anafilaksi riski oldukça düşüktür. Kontakt dermatit aşı için kontrendikasyon oluşturmaz.

Erişkinlere yönelik aşı önerilerinde kabakulak enfeksiyonu açısından 1957'den önce doğan kişilerin kabakulağa bağışık oldukları kabul edilmekte ve daha sonraki tarihlerde doğan kişilerin herhangi bir kontrendikasyon yoksa bir doz KKK üçlü aşısı yaptırması önerilmektedir.

Ülkemizde 2007 öğretim yılı itibari ile bebeklere ve okul çağı çocuklarına yapılmak üzere ulusal aşı programına kızamık kızamıkçık kabakulak (KKK) üçlü aşısı eklenmiştir. Halen mevcut uygulamada ilk KKK aşısı 12. ayın sonunda yapılmakta, ilköğretim birinci sınıfta da rapel uygulanmaktadır. Ayrıca seronegatif sağlık çalışanlarına Sağlık Bakanlığı tarafından ücretsiz olarak KKK aşısı sağlanmaktadır. Bunun yanısıra aşılanmak isteyen tüm erişkinlere KKK aşısı uygulanabilir.

ACIP'in KKK aşıları ile ilgili 2013 önerilerine göre minimal değişiklik önerileri vardır. KKK aşısı için daha önceki önerilerde yer alan 1957 yılından önce doğmuş olan bazı kişilere aşı yapılabileceği ile ilgili öneri kaldırılmıştır. Çünkü bu tarihten önce doğan kişiler immün kabul edilmektedir ve bu kişilere aşı önerilmemektedir.

Kızamık kabakulak kızamıkçık aşısı komponentleri ile ilgili olarak daha önceden rubella dışında kızamık ve kabakulak için laboratuvar tetkiki ile pozitif sonuç çıkmış olması kişinin bağışık olduğu yönünde bir ka-

nıt olarak kabul edilirken artık her üç hastalık için de immünite kanıtı olarak kabul edilmemektedir.³

SU ÇİÇEĞİ AŞISI

Su çiçeği, etkeni varicella zoster virüsü (VZV) olan, ileri derecede bulaşıcı, vesikülopapüler döküntülerle seyreden bir hastalıktır. Virüsün rezervuarı sadece insandır. Zona döküntüsü su çiçeği döküntüsü ile aynıdır. Su çiçeği genellikle iyi huylu bir çocukluk dönemi hastalığı olarak bilinmekle birlikte, erişkinlerde bazen ciddi seyredilmekte, hatta bağışıklığı zayıf kişilerde ve yenidoğan bebeklerde ölümcül olabilmektedir. Hastalığın yayılmasına karşı yapılan mücadelede en etkili yöntem aşılamadır. Genellikle bir veya birkaç dermatomu tutar. Sıklıkla döküntülerin olduğu bölgede ağrı ile birlikte. Bu ağrı, bazen zona geçtikten sonra bile devam edebilir. Su çiçeği gebelerde fetüsü etkileyebilir. Halen kullanılmakta olan aşı suşu (OKA) ile ilk klinik çalışmalar 1974'de Japonya'da yapılmıştır. Bu aşı insan diploid hücre kültürlerinde pasajlarla zayıflatılmış olan canlı bir aşıdır. Dünyada OKA suşundan türetilmiş üç su çiçeği aşısı üretilmektedir. Ülkemizde halen ruhsatlı olan aşılar Varilrix ve Okavax'dır. Aşının seronegatif erişkinlere dört veya sekiz hafta arayla iki doz şeklinde yapılması gerekmektedir.

ACIP'in 2013 aşı önerilerine göre varisella aşısı bağışıklık kanıtı olmayan tüm erişkinlere iki doz aşı şeklinde önerilir, eğer ilk dozu uygulanmışsa ikinci doz yapılır.

Ciddi hastalık için yüksek riskli olan kişilerle (sağlık çalışanı ve immünsüprese kişilerin yakın aile bireyleri) sıkı teması olan kişilere veya temas ya da maruziyet açısından yüksek riskli olan kişilere de (öğretmenler, çocuk bakıcıları, bakımevlerinin personeli, okul öğrencileri, askeri personel, çocuklarla aynı evde yaşayan adolesan ve erişkinler, gebe olmayan doğurganlık çağındaki kadınlar ve uluslararası seyahat edenler) aşı önerilebilir.

ACIP'e göre varisella için bağışıklık kanıtı olarak kabul edilen durumlar şunlardır: En azından dört hafta arayla iki doz varisella aşısı yapıldığına ilişkin kayıt varlığı, ABD için sağlık çalışanları ve gebeler hariç 1980 öncesi doğumlu olmak, sağlık

çalışanı tarafından doğrulanmış/belgelenmiş varisella enfeksiyonu geçirme öyküsü, sağlık çalışanı tarafından tanı konmuş/doğrulanmış herpes zoster enfeksiyonu geçirme öyküsü, laboratuvar kanıtı ile doğrulanmış olma.³

ZOSTER AŞISI

Zoster aşısı canlı attenue bir aşıdır, ABD, Avrupa ve Avustralya'da lisanslıdır.

Kronik hastalığı olan kişiler, klinik tabloları açısından kontrendikasyon veya önlem alınması gereken bir durum olmadığı sürece aşılanabilirler. ACIP zoster aşısı ile ilgili olarak 2006 yılında altta yatan hastalığı olsun veya olmasın 60 yaştan itibaren aşı kontrendikasyonu olmayan herkese aşı yapılabileceği önerisini getirmiştir.¹⁹ Daha sonra 2011 yılında FDA (the Food and Drug Administration) mevcut klinik çalışmaları gözönüne alarak 50-59 yaş arası kişilere onay vermiştir.²⁰ Bunun üzerine ACIP 2011 yılında aşı önerisini bu yaş grubuna indirmiştir.²¹

Pnömonokok aşısı zoster aşısının immünojenitesini azalttığı için bu iki aşı birlikte yapılmamalıdır. Sağlık çalışanları için zoster aşısı özel olarak önerilmemekle birlikte aşı önerilen yaş grubunda iseler aşılanabilirler.

MENİNGOKOK AŞISI

Menenjit etkeni Neisseria meningitidis'in çeşitli serogrupları (A, B, C, W135, Y gibi) vardır. Meningokokların hayvanda veya çevrede bir rezervuarı bu-

lunmamaktadır, tek doğal kaynağı insandır. Menenjit epidemileri esas olarak serogrup A meningokokta bağlıdır ancak diğer meningokok serogrupları da yaygın epidemilere yol açabilmektedir. Yakın zamanda, yalnızca bazı sporadik olgulardan sorumlu olduğu bilinen serogrup W-135'e bağlı olguların sayısında belirgin artış olduğu görülmüş ve 2001'de dünyanın çeşitli ülkelerinde Mekke' den dönen bazı hacılarda bu etkenin olduğu bildirilmiştir. Bununla ilişkili olarak 2001 yılında Hac ziyaretini takiben Suudi Arabistan'da 199 olgu ve 55 ölüm bildirilmiştir. Bu tarihten itibaren Suudi Arabistan Hac ziyaretine gelecek olanların meningokoksik hastalıklara karşı aşılanmalarını zorunlu tutmakta ve tüm hacılardan meningokok aşısı olduklarına dair belge istemektedir. Meningokok aşılmasına ilişkin belgenin üç yıldan eski olması ve Suudi Arabistan'a giriş yapılan tarihten en az 10 gün öncesine ait olması istenmektedir. Umre ve Hac mevsiminde Suudi Arabistan Sağlık Bakanlığı meningokoksik menenjit aşısının serotip A, C, Y ve W135'i içermesini şart koşmuştur. Bunun nedeni ise 2000 ve 2001 yıllarında tüm dünyada W135 serotipi ile oluşan olguların sayılarının artmasıdır. ABD'de Hac'a gitmeden önce bu dörtlü aşı ile aşılanmak resmi bir öneri durumundadır. Buna ek olarak endemik veya hiperendemik bölgelerden dönenlerde taşıyıcıların yüksek

oranda olması nedeniyle sağlıklı ve aşıli geri dönenlerle yakın temas edenler arasında az sayıda hastalık olgularının görülmesi sebebiyle bu yakın temaslıların da aşılanması önerilmektedir. Seyahat edecekler ülkelerinden hareket etmeden en az 10 gün önce aşılanmalıdırlar. Kısa bir süre önce serogrup B aşısı (Bexsero, Novartis) geliştirilerek 2013 yılında Avrupa İlaç Ajansı tarafından ruhsatlandırılmıştır (22). Böylece Serogrup X dışında diğer önemli serogruplar için çeşitli aşılar geliştirilmiştir. Günümüzde, A, C, Y ve W-135 serogruplarına karşı çeşitli tipte meningokok aşıları mevcuttur. Ülkemizde konjuge meningokok aşısı olarak Menveo (Novartis) üst yaş sınırı olmaksızın ruhsatlandırılmıştır. Konjuge aşının taşıyıcılığı önlediği ve tekrarlanan dozlarda koruyuculuğun azalmasına neden olmadığı düşünülmektedir. Türkiye'de yapılan bazı çalışmaların ışığında ülkemizden hac ve umre ziyaretine gidecekler konjuge aşı yapılması planlanmış olup, bu şekilde yurtdışından ülkemize meningokok taşınmasının engellenmesi amaçlanmaktadır.²³ Bivalan aşılar A ve C serogruplarına karşı korurlarken tetravalan aşılar A, C, Y ve W-135 serogruplarına karşı korurlar. Bu aşılar 2 yaşından itibaren kullanılabilirler, en az üç yıl süreyle koruma sağlarlar ve etkinlikleri %85-100 civarındadır. Epidemiler sırasında risk altındaki popülasyonların yaygın şekilde aşılanmaları için de önerilirler. Ülkemizde bulunan bir diğer aşı (Mencevax, GSK) ACWY suşlarını içeren tetravalan bir aşıdır.

Epidemik meningokoksik hastalıkla ilgili özel risk grupları kesin olarak belirlenmemiş olmakla birlikte bazı kişileri yüksek riskli kişiler kapsamında değerlendirmek mümkündür. Anatomik veya fonksiyonel dalak yokluğu ve kompleman sistemi bozuklukları olan kişilerin de yeterli antikor cevaplarını sağlayabilmek için tetravalan aşı ile rutin aşılanma önerilir. Bunun yanı sıra meningokokla enfekte kişilerin akrabaları ve onlarla yakın temas içinde olanlar, endemik bölgeye seyahat edenler, askeri birlikler ve özellikle yurtlarda yaşayacak olan üniversite öğrencileri ile ilk yıl kolej öğrencilerinin de aşılanması öneriler arasında yer almaktadır. Ülkemizde de askerlik görevini yapan erler ve hacca giden erişkinler tetravalan aşı ile aşılanmaktadır.

Meningokok aşılmasıyla ilgili olarak ACIP'in 2013 önerileri şu şekildedir: Asplenisi olan veya kalıcı kompleman eksikliği olan kişilere konjuge quadrivalan (MCV4) aşının en azından iki ay arayla yapılması önerilmektedir. HIV ile enfekte kişilerin de iki doz aşılanması önerilmektedir. Rutin olarak meningokoklarla çalışan mikrobiyologlar, askeri personel ve meningokok enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelere seyahat eden kişilerin tek doz aşılanması önerilmektedir. Daha önce aşılanmamış olan ve yurtda kalan 16-21 yaş arasındaki öğrencilerin aşılanması da önerilmektedir. Yaşı 55 ve daha genç olanlarda MCV4 tercih edilirken 56 ve daha üzerinde olanlarda meningokokal polisakkarid aşı (MPSV4) tercih edilmelidir. Altta yatan riskli durumları devam eden kişilerde önceden MCV4 veya MPSV4 aşılarının hangisiyle aşılanmış olurlarsa olsunlar her beş yılda bir MCV4 rapeli önerilmektedir.³

Haemophilus influenzae tip b (Hib) aşısı: Yapılan çalışmalar, orak hücre anemili, lösemili veya HIV enfeksiyonu olan ya da splenektomili (fonksiyonel veya anatomik) hastalarda iyi immunojen olduğunu göstermektedir. Bu hastalara bir doz aşı önerilmektedir.³

HUMAN PAPİLLOMA VİRUS (HPV) AŞILAMASI

HPV (human papilloma virus) insanlarda ve özellikle de kadınlarda genital bölgede sigil oluşumuna neden olabilmekte

HPV aşısı intramuskuler olarak kol veya kalça bölgesine uygulanır. Aşı şeması ilk aşıdan iki ay sonra ikinci aşı ve ilk aşıdan altı ay sonra üçüncü doz olmak üzere toplam üç doz olarak önerilmektedir (Gardasil için 0, 2 ve 6. aylarda, Cervarix için 0,1 ve 6. aylarda IM). Gebelikte aşılama önerilmemektedir. Aşıya başlandıktan sonra gebelik anlaşılırsa, sonraki aşı dozları doğum sonrasına ertelenmelidir. Gebeliğin sonlandırılması gerekmez. Ciddi hastalığı olanlarda aşı ertelenmelidir. Aşı içeriğine karşı allerjik olduğu bilinen kişilere aşı uygulanmamalıdır. Ciddi yan etkisi olmayan, güvenilir bir aşıdır.

ve servikste (bazen de vulva ve vajinada) prekan-seröz lezyonlara ve ileri aşamalarda da serviks (ba-zen vulva ve vajina) kanserine yakalanma riskini artırabilmektedir. HPV sıyrık gibi deri bütünlüğü-nün bozulduğu herhangi bir durumda vücuda gi-rer ve hücre içine yerleşir. Bundan sonra virüs bu aşamada kalıp 8 ay-2 yıl içinde olay gerileyebilir ama olguların %10'unda servikal intraepitelial neoplazi 1 (CIN 1) tablosu CIN 3'e doğru ilerleme gösterir. Servikal HPV enfeksiyonu olduğunda im-mün yanıt geç (6-12 hafta sonra) ve zayıf şekilde oluşmaktadır. Ayrıca kadınların hepsinde immün yanıt oluşmayabilmektedir. HPV'den korunmak için geliştirilen aşılar, rekombinasyon tekniği ile elde edilmiş virüs benzeri parçalar içerirler. HPV'nin 100'den fazla tipi vardır ancak 16 ve 18 servi-kal kanser için yüksek riskli, 6 ve 11 ise daha dü-şük riskli tiplerdir. Bu tipleri kapsayacak şekilde aşılar geliştirilmiş olup tetraavalan (Gardasil: Tip 6,11,16,18) ve bivalan (Cervarix: Tip 16,18) aşılar kullanıma girmiştir. Tetraavalan aşı HPV tip 16,18, 6,11'e benzer partikülleri içerir ve serviks kanserle-ri ile prekanseröz lezyonları haricinde dış genital bölgede bulunan siğilleri de önleyicidir. Aşının uzun süre kalıcı olabilmesi için bir kez yapıldıktan 2 ve 6 ay sonra tekrarlanması gereklidir. Bivalan aşı ise HPV tip 16 ile 18'e benzer partikülleri içerir. Özellikle servikal kanser ve prekanseröz lezyonları önlemeye yöneliktir. Oluşan antikor titresi uzun süre yüksek seviyelerde kalıcıdır. Bu aşılar ülke-mizde bulunmaktadır. Aşının yapılmasındaki en uygun dönem 9 ile 26 yaş arasındadır. Ancak en idea-li 20 yaşından önce yapılmasıdır. Esas olarak 11-12 yaş arasındaki kız çocuklarına önerilir. Daha önce aşılanmamış 13-26 yaş arasındaki kadınların da aşılanması tavsiye edilmektedir. Çünkü HPV'nin yerleşmesi en çok adolesan dönemde olmaktadır. Yaşla birlikte bu görülme sıklığında azalmalar gö-rülmektedir. Seksüel aktivite ile HPV'ye maruz kal-madan önce aşının yapılması son derece önemli-dir. HPV ile enfekte olmayan seksüel aktif kadınlar aşıdan tam yarar görürler. Daha önceden HPV ile enfekte olan kadınlarda ise aşı daha az etkilidir. Bununla birlikte seksüel aktivitesi olan kadınların da aşılanması önerilmektedir. Aşı farklı HPV tiplerine karşı bağışıklık sağlayabileceğinden, genital

siğilleri, anormal smear testi ya da HPV DNA testi pozitif olan kadınlara da aşı uygulanması tavsiye edilmektedir.

HPV aşılması ile ilgili olarak unutulmaması gereken önemli konular, aşının daha önceden HPV'ye bağlı olmuş hastalığı tedavi etmediği sadece henüz karşılaşmamış kişilerde koruyucu-luk sağladığı; aşılama sonra-sında serviks kanseri riskinin tamamen bitmediği ve serviks taramalarına devam edilmesi gerektiğidir.

HPV aşısı intramusküler olarak kol veya kalça bölgesine uygu-lanır. Aşı şeması ilk aşıdan iki ay sonra ikinci aşı ve ilk aşıdan altı ay sonra üçüncü doz olmak üzere toplam üç doz olarak önerilmektedir (Gardasil için 0, 2 ve 6. aylarda, Cervarix için 0,1 ve 6. aylarda IM). Gebelikte aşı-lama önerilmemektedir. Aşıya başlandıktan sonra gebelik ol-duğu anlaşılırsa, sonraki aşı dozları doğum sonrasına erte-lenmelidir. Gebeliğin sonlandı-rılması gerekmez. Ciddi hastalı-ğı olanlarda aşı ertelenmelidir. Aşı içeriğine karşı allerjik oldu-ğu bilinen kişilere aşı uygulan-mamalıdır. Ciddi yan etkisi ol-mayan, güvenilir bir aşıdır. Aşı sonrası en sık ortaya çıkan yan etkiler enjeksiyon yerinde ağrı, eritem ve şişliktir.

ACIP'in HPV aşılmasına ilişkin 2013 önerileri şu şekildedir: Kadınlar için aşı önerilerinde değişiklik yoktur. Erkekler için HPV4 11-12 yaştan itibaren üç doz olarak uygulanmalıdır,

eğer daha önceden aşılanmamışlarsa 13-26 yaş arasında da yapılabilir. Daha önceden aşılanmamış olan ve erkeklerle seks yapan erkekler için 26 yaşında HPV4 önerilmektedir. HIV ile enfekte kişiler gibi immünsüprese kişilere de önceden aşılanmamışlar ise 26 yaşında aşı önerilmektedir. Aşı şeması üç doz olup, ilk dozdan 1-2 ay sonra ikinci doz yapılmalı, üçüncü doz ilk dozdan en az altı ay sonra uygulanmalıdır. HPV aşısı gebelere önerilmemektedir. Şayet bir kadın ilk aşı başladıktan sonra gebe kalırsa kalan aşı/ lar doğum sonrasına ertelenmelidir. Sağlık çalışanları için meslekleriyle ilgili olarak HPV aşısı önerilmemek olup, yukarıdaki genel öneriler doğrultusunda aşılanabilirler.³ Bununla birlikte bazı çalışmalarda HPV aşısının genital kanseri önlemede yeterince etkinliğinin kanıtlanamadığı ve aşıyan etkilerinin önemli olduğu vurgulanmaktadır.²³

KUDUZ

Şüpheli temas sonrasında ilk yapılması gereken şey ısırılan yerin bol su ve sabunla iyice yıkanması (5-10 dakika süreyle), ardından antiseptik bir solüsyonla (povidon iyot) silinmesidir. Isırılan yere 48 saatten önce hiçbir şekilde dikiş atılması gerekmektedir. Çünkü dikiş işlemi sırasında ciltte oluşan mikro travmalar nedeniyle ince sinir uçları virüsün bulaşma riski ile karşı karşıya kalmaktadır. Eğer mutlaka dikiş atılması gerekli ise kuduz bağışık serumu

yara çevresine ve tabanına yapılmalıdır. Kuduz aşılmasında en çok kullanılan aşilar doku kültüründen hazırlanan aşılardır. Bunlar insan diploid hücre kültürlerinden hazırlanan aşilar (HDCV); primer hücre kültürü aşiları (hamster böbrek hücre kültürü, civciv embriyo hücre kültürü aşiları gibi), yeşil maymun böbrek hücre kültürü aşiları (Vero aşiları: PVRV) şeklindedir. Ülkemizde HDCV ve Vero aşiları kullanılmaktadır.

Aşı şeması HDCV için 0-3-7-14-28 ve gerekirse 90. günlerde birer doz aşı şeklinde, Vero aşısı için ise 2+1+1 şemasıyla 0-7-21. günler şeklindedir. Ancak yaralanma büyükse, baş boyun bölgesine yakınsa ve ısırılan hayvanın kuduz olma olasılığı çok yüksekse aşının yanı sıra kuduz immünglobülini de yapılması gerekmektedir. Kuduz immünglobülini olarak insan kökenli olan immünglobülin 20 IU/kg olarak uygulanır. At kökenli immünglobülin ise 40 IU/kg olarak uygulanmaktadır. Daha önceleri kuduz immünglobülininin yarısının yara yeri etrafına yarısının da gluteal bölgeye intramüsküler olarak yapılması önerilirken günümüzde tümünün yara etrafına yapılması önerilmektedir. DSÖ, immünglobülinin sağlanamadığı durumlarda 0. günde iki doz kuduz aşısının birden yapılmasını ve 0-7- 21. gün şeması ile 7. ve 21. günlerde birer doz daha aşı yapılmasını önermektedir. Eskiden kullanılan semple kuduz aşiları günümüzde birçok ülkede kullanılmamaktadır. Mesleki riski olan veteriner, veterinerlik öğrencilerine, endemik bölgelere seyahate gidenlere

Tablo 1: Erişkin aşılama takvimi

Aşı	19-21 Yaş	22-26 Yaş	27-49 Yaş	50-59 Yaş	60-64 Yaş	65+
Influenza	Yılda tek doz					
Td/Tdap	Bir kez Td yerine Tdap----- sonra 10 yılda bir Td rapel					
Varicella	İki doz					
HPV (kadın ve erkek)	Üç doz					
Zoster					Tek doz	
KKK	Bir veya İki doz					
PPPSV23	Bir veya iki doz					
PCV13	Bir doz					
Meningokok	Bir ve gerekirse daha çok doz					
HAV	İki doz					
HBV	Üç doz					

kuduz virüsü ile karşılaşma öncesinde profilaktik aşılama yapılması önerilmektedir. Bu kişilere 0,7,21 veya 28. günlerde üç doz aşı yapılmaktadır. Bu şekilde temas öncesi profilaksi uygulanmış kişiler herhangi bir şekilde kuduz şüpheli temasa maruz kalırlarsa 0. ve 3. günlerde iki doz aşı yapılması yeterli olmaktadır.

ACIP'in 2013 yılı erişkin aşı önerileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

SEYAHATE ÇIKARKEN YAPILMASI ÖNERİLEN BAZI AŞILAR SARI HUMMA AŞISI

Sarı humma sivri sineklerle geçen viral hemorajik ateşli bir hastalıktır. Sık sık salgınların olduğu Afrika ve Güney Amerika'nın tropikal bölgelerinde endemik olan bir hastalıktır. DSÖ'ye göre, her yıl 2000 sarı humma vakası görülmektedir ve bunların 30.000'i ölümle sonuçlanmaktadır. Vakaların %90'dan fazlası Afrika'da ortaya çıkmaktadır. DSÖ sarı humma vaka sayısını yılda 200.000 olarak tahmin etmektedir. Bunların 30.000'i ölümle sonuçlan-

maktadır. Sarı hummanın görüldüğü bölgelere yolculuk eden kişiler de, sarı humma hastalığına yakalanma riski taşımaktadır. Sarı hummanın özgül bir tedavisi bulunmamaktadır. Ancak 60 yıldan beri, etkinliği yüksek olan bir zayıflatılmış canlı aşı mevcuttur. Kontamine olmuş bir yolcunun ülkeye girişini takiben virüs sivri sineklere ve primatlara ve daha sonra da yerel topluma geçebilmektedir. Böylece, sarı humma hastalığına karşı korumasız ülkelerde sarı humma taşıma riski yüksek olan ülkelere gelen tüm yolcuların (riskli ülkelere transit geçmiş olsalar dahi) aşılması gereklidir.

Uluslararası yolculukta, enfekte bölgelerden veya sadece endemik bölgelerden gelen kişilerin, son 10 yıllık dönemde sarı hummaya karşı aşılandığını gösteren bir belge almaları (yolculuğa çıkmadan önceki 10 gün içinde alınmış olmalı) önerilmektedir. Ülkemizden de riskli bölgelere seyahat edecek kişilere sınır kapısında aşı uygulanmaktadır. Sarı humma 17D suşu aşısı (YF-Vax) canlı-attenué virüs içermektedir, 0,5 mL ciltaltı tek doz yapılır. Bağışıklık 10 gün sonra başlamakta, 30 günde olguların %99'unda koruyucu antikolar gelişmektedir. Ömür boyu koruyucu olduğu düşünülmeye karşın 10 yılda bir rapel önerilir. Aşının en

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

Sarı humma aşısı uluslararası belge gerektiren bir aşıdır. Hastalık Tropikal Afrika ve Amazon'da endemik olup, özellikle Nijerya ve Peru'da görülme sıklığı giderek artmaktadır. Riskli bölgelere gidecek dokuz aydan büyüklere uygulanır. Endemik zondaki ülkelerin büyük kısmı bu belgeyi şart koşarken bazı ülkeler ise bu belgeyi istememektedir. Ancak DSÖ, endemik bölgelerdeki tüm turistlere kendi sağlıkları açısından bağışıklanmayı önermektedir. Aşının yapılmaması gereken durumlar, yumurta allerjisi, gebelik ya da laktasyondaki kadınlar, altı aydan küçük bebekler ve immün yetmezliktir. Bu durumları hekimin aşı sertifikasına belirtmesi şarttır. Dikkat edilmesi gereken diğer bir nokta ise aşının ısı ile kolayca inaktive olması nedeniyle soğuk zincire kesinlikle uyulması gerektiridir. Ülkemizde aşı hava ve deniz limanlarındaki sağlık merkezlerinde bulundurulmaktadır.

Japon ensefalit virüs aşısı: Bu aşı 17 yaştan büyük erişkinlere 0,5 mL/doz şeklinde, toplam iki doz (0 ve 28. günlerde) olarak IM uygulanır. Aşılanmanın potansiyel maruziyetten yedi gün veya daha öncesinde tamamlanması gerekmektedir.

Polio aşısı: Çocukluğunda temel aşılama (üç doz) tamamlamış turistlere endemik bölgelere gitmeden önce tek doz oral polio OPV ya da inaktive polio IPV aşısı yapılması yeterlidir. Daha önce aşılanmamış erişkinlerin ise IPV ile temel aşılama tamamlamaları önerilmektedir. Yeterli bağışıklığın oluşması için en az iki dozun yapılmış olması akılda tutulmalıdır. Daha önceden polio geçirenlerin de aşılanmaları (diğer serotiplerle enfeksiyonu önlemek için) gerekmektedir. OPV, bağışıklığı baskılanmışlar ve onlarla yakın temasta olanlarda kontrendike olmakla birlikte salgın sırasında gebelerde kullanılabilir. Ayrıca OPV alanların %30'un-

da aşı suşunun çevreye yayılarak aşılanmamışlarda salgınlara neden olabileceği de akılda tutulmalıdır. Bu nedenle Polio'nun hala görüldüğü ülkeler dışında, polio eradikasyon programı uygulayan ülkelerde uzun süre kalacak turistlere de IPV yapılması önerilmektedir.

Tifo aşısı: Dünyada Ty21a antijeninin kullanıldığı oral (Vivotif-Berna ve Typhoral-Behring), Vi kapsüler polisakkarid parenteral (Typhim Vi-Pasteur-Merieux ve Typherix-SmithKline Beecham) ve inaktive tüm hücre olmak üzere üç farklı aşı kullanılmaktadır. Yalnız S. typhi'ye karşı bağışıklık sağlarlar.

Son söz

Görüldüğü gibi erişkin yaş grubunda düzenli olarak yapılması ve izlenmesi, belli aralarla tekrarlanması gereken bir çok aşı vardır. Sağlık Bakanlığı tarafından erişkin aşılması kavramını toplumda yerleştirebilmek amacı ile ilk kez 2007 yılında Nisan ayında diğer dünya ülkeleri ile birlikte "Erişkin Bağışıklama haftası" kapsamında çeşitli etkinlikler gündeme getirilmiştir ve o tarihten beri her yıl Nisan ayında erişkin aşılması konusu gündeme getirilmektedir. Ayrıca Sağlık Bakanlığı ile bazı uzmanlık dernekleri tarafından yapılan ortaklaşa bir çalışma sonucu 2009 yılında ülkemiz için bir "Erişkin Aşı Kılavuzu" oluşturulmuştur.²³

Kaynaklar

1. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al;

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). A comprehensive im-

munization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in

- the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54(RR-16):1-31.
2. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-16):1-33.
 3. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years and Older - United States, 2013 *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* February 1, 2013 / 62(01);9-19 <http://www.cdc.gov/MMWR/preview/mmwrhtml/su6201a3.htm> <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/httpp://www.cdc.gov/mmwr/>
 4. Franco E, Meleleo C, Serino L, Sorbara D, Zaratti L. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol.* 2012 Mar 27;4(3):50-109. <http://www.wjgnet.com/1948-5182/ejournals/WJHv4i3.pdf> (son erişim 01 Eylül 2013)
 5. Lavanchy D. Viral hepatitis: Global goals for vaccination. *J Clin Virol* 2012;55(4): 296-302.
 6. Tosun S. Hepatit A virüs enfeksiyonu. Tabak F, Tosun S, editörler. *Viral Hepatit 2013. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını* İstanbul. İstanbul Medikal Yayıncılık; 2013.p.215-46.
 7. Van Herck K, Crasta PD, Messier M, Hardt K, Van Damme P. Seventeen-year antibody persistence in adults primed with two doses of an inactivated hepatitis A vaccine. *Hum Vaccin Immunother* 2012 Mar;8(3):323-7.
 8. Irving GJ, Holden J, Yang R, Pope D. Hepatitis A immunisation in persons not previously exposed to hepatitis A. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Jul 11;7:CD009051. doi: 10.1002/14651858.CD009051.pub2.
 9. Ott JJ, Irving G, Wiersma ST. Long-term protective effects of hepatitis A vaccines. A systematic review. *Vaccine.* 2012 May 17;31(1):3-11.
 10. Arguedas MR, Johnson A, Eloubeidi MA, Fallon MB. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients. *Hepatology* 2001; 34:28.
 11. Framework for Global Action World Health Organization 2012. WHO/HSE/PED/HIP/GHP 2012.1 Prevention & Control of Viral Hepatitis Infection: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/GHP_framework.pdf (son erişim 01 Eylül 2013).
 12. Tosun S. Türkiye’de viral hepatit B Epidemiyolojisi-Yayınların Metaanalizi. Tabak F, Tosun S, editörler. *Viral Hepatit 2013. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını.* İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2013. p.25-81.
 13. Tosun S. Hepatit B aşılması, Dünyadaki ve Ülkemizdeki durum. Tabak F, Balık İ (editörler) *Viral Hepatit 2009, 1. Baskı*, İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği yayını 2009: 307-351.
 14. Tosun S. Hepatit B aşılması ve ülkemizde hepatit aşılama sonuçları. Tabak F, Balık İ editörler. *Viral Hepatit. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını.* İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık 2013. p.413-39.
 15. GAVI hepatitis B fact sheet 2005. Available from: URL: http://www.who.int/immunization_delivery/adc/gavi_hepb_factsheet.pdf
 16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine in adults aged 65 years and older - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61:468.
 17. FDA expands use of Prevnar 13 vaccine for people ages 50 and older. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm285431.htm> (Accessed on January 03, 2012).
 18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61:816.
 19. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008; 57:1.
 20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on herpes zoster vaccine: licensure for persons aged 50 through 59 years. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60:1528.
 21. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis* 2012; 54:922.
 22. Bexsero, meningococcal group B vaccine (rDNA, component, adsorbed), EMA/755874/2012, EMEA/H/C/002333. EPAR summary for the public.
 23. Ceyhan M. and Dinleyici E.C. The dynamic and changing epidemiology of meningococcal disease at the country-based level: the experience in Turkey. *Expert Rev Vaccines* 2012;11:515-518.
 24. Tomljenovic L, Shaw CA. Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: are they at odds? *Ann Med* 2013 Mar;45(2):182-93. doi: 10.3109/07853890.2011.645353.
 25. Erişkin Bağışıklama Rehberi. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Erişkin Bağışıklama Rehberi Çalışma Grubu. 2009 <http://www.ekmud.org/dosya/asirehber/eriskinasirehber.pdf>