

AŞILAR VE SERUMLAR

Doç. Dr. Banu KAŐKATEPE

Pasif immünizasyon

- Bazı viral hastalıklarda duyarlı ve riskli kişilerin hızlı ancak kısa süreli ve geçici olarak korunması için uygulanır.
- Pasif bağışıklama aktif bağışıklık oluşturacak kadar zaman bulunamadığı durumlarda hastaya immünoreaktif serumlar (hiperimmün serum) verilir.
- Konak etkenle karşılaşmadığı için immün yanıt söz konusu değildir.

- **Özgül olmayan standart immünglobulinler:** Standart gamaglobulinler, polivalan immünoglobulinlerdir ve en az 1000 donörün plazma karışımından elde edilir. Çeşitli antijenlerle önceden karşılaşmış kişilerde oluşmuş antikorların toplanması ile elde edilen karışımdır. IgG ve diğer immünglobulinleri içerir. Hepatit A ve Kızamık enfeksiyonlarında kullanılır.
- **Özgül Hiperimmün insan immünoglobulinleri:** Belirli bir virusa karşı yüksek konsantrasyonda özgül immünoglobulinleri içerir. Spesifik gamaglobulinler doğal hastalık geçirmekle ya da gönüllü kişilerin aşılınması ile bağışık kılınmış bireylerin plazmalarından elde edilir. (Hepatit B, kuduz, varicella-zoster)

Kullanım alanları

- **Özgül olmayan Standart immünglobulinler; Kızamık** etkeniyle temastan sonraki 5 gün içerisinde aşılanmamış çocukların korunması için
- Hastalığa yakalanma tehlikesi olan gebelerde (**su çiçeği** ve kızamıktan korumak için)
- Hasta ile temastan sonra **kabakulaktan** korunmak için
- **Enfeksiyöz hepatitte** kuluçka dönemi sonrası hastalıktan korunma ve tedavide.

Özgül Hiperimmün insan immünoglobulinlerin kullanımı

- **Kuduz** bir hayvanın ısırmasından sonra kuduz immünglobulinlerin dozunun yarısı yara çevresine, yarısı da kas içine yapılır.
- **VZV** korunmada immünsüpresif hastalarda sistemik enfeksiyonlardan korunmak için
- **Hepatit B** immünglobulini kontamine kan ile temastan sonra 7 gün içinde uygulanır ve 3-4 gün sonra tekrarlanırsa korunma sağlanır.

- **Aktif immünizasyon (bağışıklama):** Viral etkene maruziyet (doğal immünizasyon) veya aşı içindeki viral antijenler ile karşılaşma sonucu immün yanıtın uyarımı ile gerçekleşir.
- Virülan etken ile tekrar karşılaşıldığında daha hızlı ve daha etkin sekonder immün yanıt oluşur.

- **Aşı:** Aktif immünizasyonla immün sistem cevabını düzenlemek amacıyla verilen, canlı enfeksiyon hastalıklarından koruyan, saflaştırılmış patojen mikroorganizma veya ürünleridir.
- Aşı uygulanan kişi enfeksiyon etkenine karşı yapay aktif bağışıklık kazanmış olur.
- Aşı antijeniktir ancak patojenik değildir. Aşılama da esas amaç hastalıkları oluşmadan önlemektir.

Primer bağışık yanıt üç dönemden oluşur;

- **Latent dönem:** Bu dönem aşının verilmesi ile serumda antikorların belirmesine kadar geçen süredir. Bu süre aşı uygulanan bireyin bağışıklık sistemine, kullanılan antijenin yapısına ve dozuna bağlı olarak değişir. (24 saat-2 hafta)
- **Çoęalma dönemi:** Serumdaki antikorların en üst düzeye ulaşma dönemi (4gün-4 hafta)
- **Azalma dönemi:** En üst düzeye ulaşan antikorlar önce hızlı bir şekilde, sonra yavaş yavaş azalmaya başlar.

Aşı türleri

- ❖ Canlı aşılar
- ❖ İnaktif aşılar
- ❖ Subunit-Rekombinant virüs aşıları

Canlı- attenüe aşilar

- Canlı aşilar, hastalık oluşturma yeteneği azaltılmış (virülansı zayıflatılmış) virüslerden hazırlanır. İnaktif aşılamadan daha etkili ve uzun süreli immün yanıt oluşturlar.
- Attenüe suşlar patojenitelerini kaybetmiş ancak immün sistemi uyaran antijenik özelliklerini kaybetmemiş mutantlardır.
- Canlı aşı ile immünizasyon doğal enfeksiyona benzer, immün yanıt süreci, önce doğal savunma ile başlar sonuçta hümmoral, hüccresel ve bellek yanıt kazanılmış olur.

Canlı aşılar ile ilgili sorunlar;

- Aşı virüsü immünsüpresif kişiler ve gebeler için tehlikelidir.
- Aşı virüsü mutasyonla virülan forma dönüşebilir.
- Saklanmaları zor, soğuk zincire ihtiyaç var.
- Doğal enfeksiyonlarda olduğu gibi komplikasyon riski bulunmaktadır.
- Bazen antijenik özelliklerini kaybederek bağışıklık oluşturmamaları

Canlı virüs aşıları;

Çiçek, Çocuk felci (Sabin), Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, Varicella-Zoster, Sarı humma

- İlk aşı olan çiçek aşısı Edward Jenner tarafından geliştirilmiştir. Jenner'in çiçek virüsü le ortak antijenik determinantlar içeren ve başka bir türde virülan olan inek çiçeği (vaccinia) virüsünün insanlarda hafif enfeksiyona yol açtığını buna karşın çiçek hastalarına koruyucu immünite oluşturduğunu fark etmesi ile ortaya çıkmıştır.
- Günümüzde de rotavirüslerine karşı korunmada kullanılan aşının temeli insan ve sığır rotavirüsleri arasında bir genetik karışımın oluşturulması temeline dayanır.

İnaktif aşılar

- Virion bütünlüğü korunurken virüsün replikatif özelliğinin yok edilmesi esasına dayanarak hazırlanır. İnaktivasyon için ısı ya da kimyasal maddeler (formalin, betapropiolakton) kullanılır. Tüm virüs partikülünü içerebildiği gibi virüsün alt ünitelerinden de (influenza) hazırlanabilir.
- İnaktif aşıların oluşturduğu immünite daha kısa sürelidir ve yeterli yanıtın alınabilmesi için birden fazla doz uygulamasına (rapel) gerek vardır.
- İnfluenza, salk polio aşısı, semple kuduz aşısı

Dezavantajları;

- Lokal/mukozal immün yanıt oluşturmaması
- Rapel gereksinimi
- Antijen miktarının yüksek olmasına bağlı olarak aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gelişme riski

Özellik	Canlı virüs aşılıarı	İnaktif virüs aşılıarı
İçerdiği antijen dozu	Düşük	Yüksek
Uygulanması gereken rapel dozu	1 veya 2	En az 2
Adjuvana gereksinim	Yok	Var
Oluşturduğu İmmünite süresi	Uzun	Kısa
Oluşturduğu immün yanıt tipi	IgA, IgG, hücreseel yanıt	Sadece IgG
Stabilite	Düşük	Yüksek
İmmün sistemi baskılanmış kişilerde ve hamilelerde kullanım	Kontrendike	Endike
Maliyet	Düşük	Yüksek

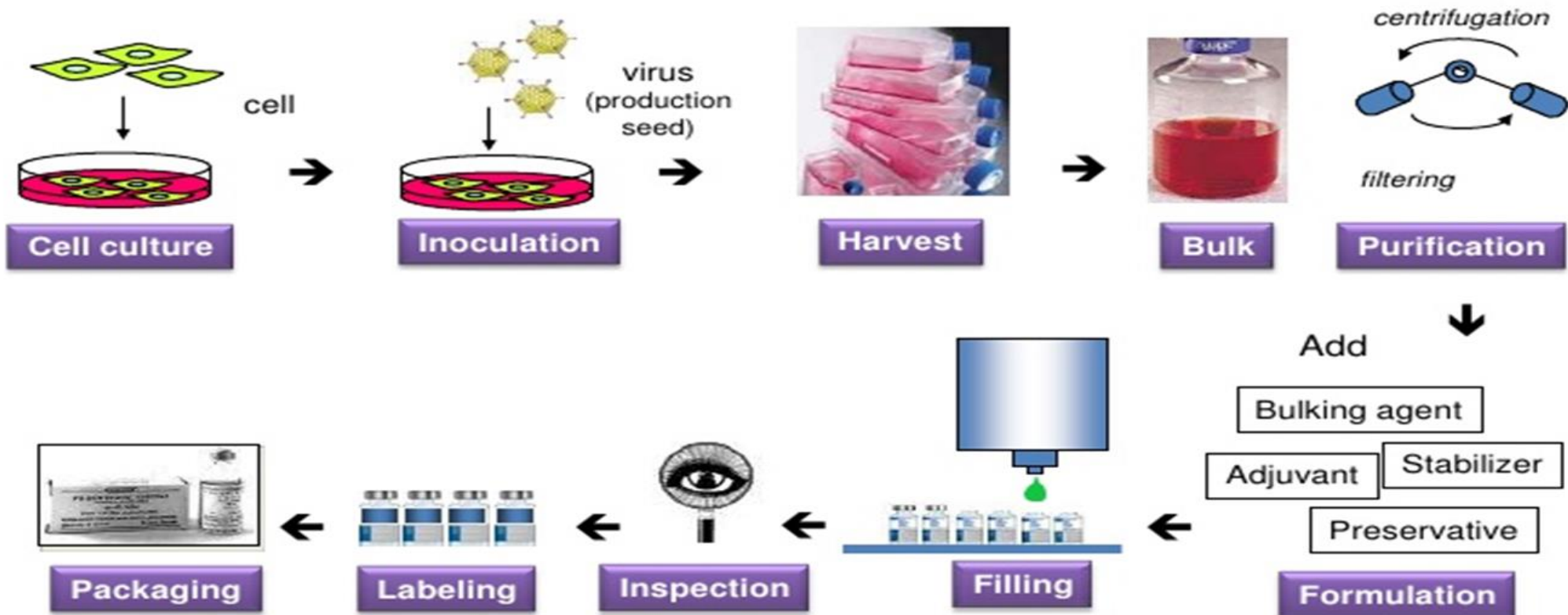
Rekombinant aşılar

- Rekombinant DNA teknolojisi ile hazırlanan aşılardır. Bu amaçla virüsün genomu elde edilir ve immün yanıtı oluşturması istenen viral proteinleri kodlayan gen bölgeleri viral genomdan kesilerek çıkarılır ve çoğaltılır. Bu gen bölgeleri plazmidler içine klonlanır ve prokaryotik, ökaryotik hücrelerde ekspresyonu yapılır. Bu şekilde bol miktarda üretilen gen ürünü saflaştırılarak aşı olarak kullanılır.

Aşı bileşenleri

- **Antijen:** virüs veya yapısal elemanları, proteinler vs. aktif immünite oluşturur.
- **Süspansiyon sıvıları:** su, SF, proteinler
- **Prezervatif, stabilizatörler:** thimerosal, albumin, glisin, antibiyotik, fenol. Başka bakterilerin üremesini önleyen veya antijeni stabilize eden kimyasal maddelerdir.
- **Adjuvanlar:** Alüminyum tuzları (Hidroksit, fosfat)

How to produce Vaccine?



Mevsimsel Grip Aşılarının Üretim Süreci..



Aşı geliştirme aşamaları

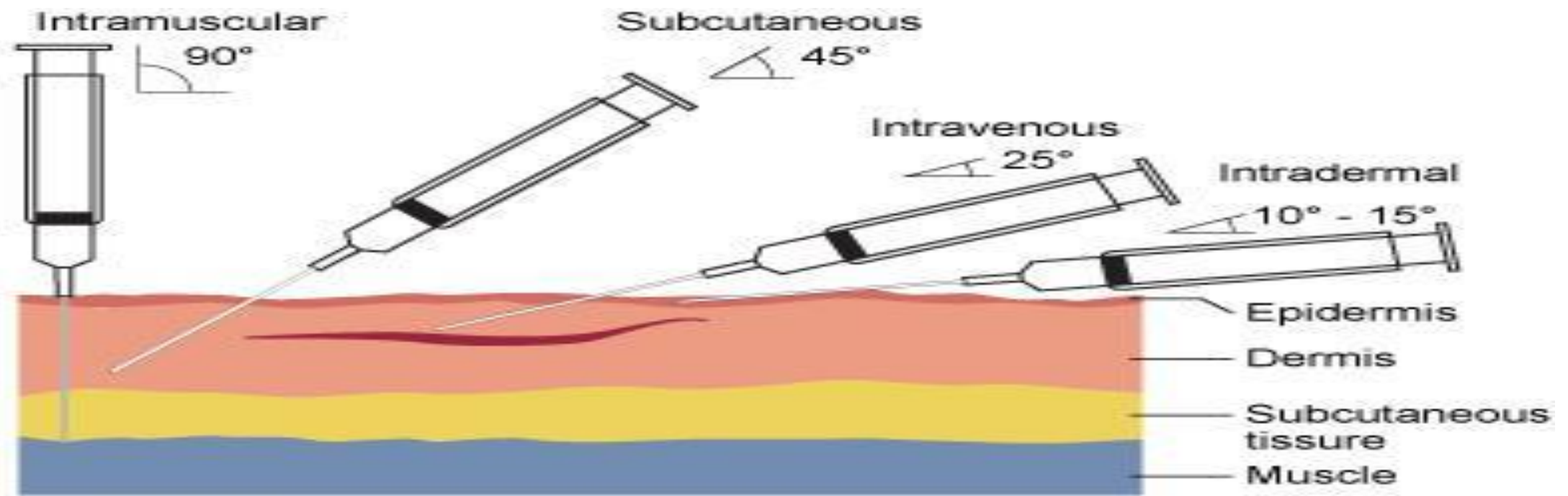
- **Hedeflenen etkene karşı aşı üretiminde kullanılacak suş ve antijenlerin üretilmesi -oluşturulması**
 - hücre kültürü
 - mikrobiyolojik kültür yöntemleri
 - rekombinant DNA teknolojisi
- **Aşılarda kullanılacak antijenlerin ve suşların uluslararası standartlara uygun üretilmesi**
 - Avrupa Farmakopesi
 - ICH-Uluslararası Harmonizasyon Topluluğu: insan kullanımı için geliştirilen farmasötiklerin kayıtlanması için teknik gereklilikleri
- **Aşı formülasyonlarının hazırlanması**
- **in vitro deneyler ve in vivo hayvan deneylerinin (klinik öncesi) yapılması**
 - Etkin hücresel ve/veya hümmoral bağışıklık oluşturan güvenilirliği kanıtlanmış prototip aşı
- **Prototip aşı/aşıların geliştirildikten sonra: klinik çalışmaların (Faz 1, Faz 2, Faz 3) tamamlanması**
- **kaliteli, etkin ve güvenilir aşı/aşıların ruhsat aşamasına getirilmesi**

İdeal bir aşıda bulunması gerekenler

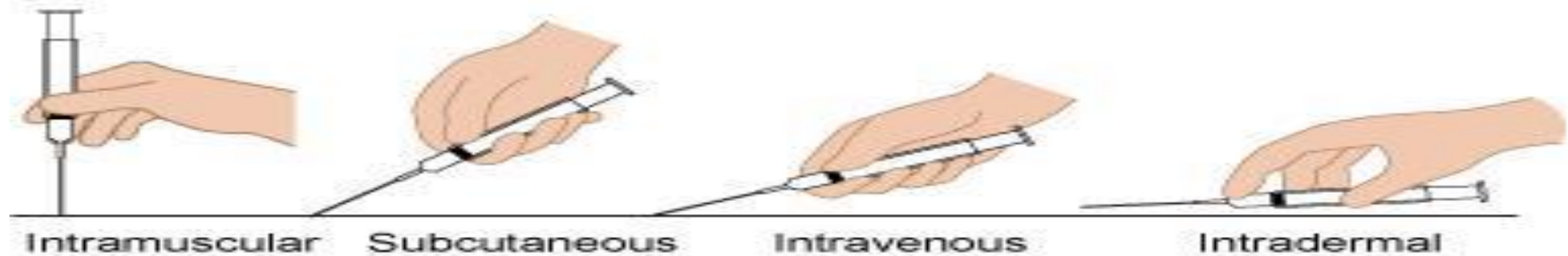
- Etkinlik: Gelişen immün yanıt hastalığa karşı korumalıdır.
- Hayat boyu korumalı rapellere gereksinim olmamalı.
- kolay, ağrısız ve bir defada uygulanabilmeli
- Güvenilir olmalı: Aşıdan sonra erken veya geç yan etkileri olmamalı
- Erişilebilir, Ucuz olmalı

Aşı uygulama yolları

- ❖ Intravenöz
- ❖ Intramusküler (Kas içi)
- ❖ Oral
- ❖ İntradermal
- ❖ Subkutan (deri altı)



Angle of injections



Aşılamada Genel Kurallar

- Steril tek kullanımlık enjektörler kullanılmalı
- Doğru yoldan uygulanmalı
- Soğuk zincire uyulmalı
- Kontamine olduğundan kuşku edilen veya uygun saklama koşullarında saklanmamış aşilar kesinlikle uygulanmamalı.
- Özellikle canlı aşilar-soğuk zincir uygulanmalı, ışığa duyarlıdırlar
- Liyofilize aşilar sulandırımından sonra hemen uygulanmalı.

Aşıların Olası Yan Etkileri

- **Lokal tepkimeler:** İnfeksiyon terinde kızartı, şişlik ve ağrı, bazen de lokal lenf bezlerinde şişlik görülebilir. Aşılamadan sonra 1-2 gün içerisinde kaybolur.
- **Genel sistemik tepkimeler:** Orta derecede ateş yükselmesi, kırıklık, bulantı, kusma. 1-2 gün sonra geçer.

- **Sitemik anaflaksi:** Aşının bazı komponentlerine karşı alerjik olan bireylerde görülür. Aşı da kullanılan yumurta proteinleri, at serumundan hazırlanan aşılar da at proteinlerine karşı alerjik reaksiyonlar sistemik anaflaksiye neden olabilir.
- **Organ tepkimeleri:** Özellikle tifo-paratifo A-paratifo B (TAB) aşısından sonra bazı bireylerde böbrek hastalığında yineleme, tüberküloz lezyonlarında aktifleşme görülebilir.

Aşı ile Önlenebilir Viral Enfeksiyonlar

- Kızamık
- Kızamıkçık
- Çocuk Felci
- Kabakulak
- Grip
- Kuş gribi
- Domuz gribi
- Kuduz
- Hepatit A
- Hepatit B
- Çiçek
- Su çiçeği
- HPV
- Sarı humma
- Rotavirüs
- Tick-Borne (Kene) ensefaliti

Türkiye' de Aşı Takvimi (Çocuklar)

	DOĞUMDA	1. AYIN SONU	2. AYIN SONU	4. AYIN SONU	6. AYIN SONU	12. AYIN GÜNÜ	18. AYIN SONU	24. AYIN SONU	İLKÖĞRETİM 1. SINIF	İLKÖĞRETİM 8. SINIF
Hepatit B	I	II			III					
BCG (Verem)			I							
DaBT – İPA – Hib			I	II	III		R			
KPA			I	II	III	R				
KKK						I			R	
DaBT – İPA									R	
OPA					I		II			
Td										R
Hepatit A							I	II		
Su Çiçeği						I				

DaBT – İPA – Hib : Difteri, Aselüler, Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio, Hemofilus Influenza Tip b aşısı (Beşli Karma Aşı)

KPA : Konjuge Pnömonokok Aşısı

KKK : Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı

DaBT – İPA : Difteri, Aselüler, Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio Aşısı (Dörtlü Karma Aşı)

OPA : Oral Polio Aşısı (Çocuk Felci Aşısı)

Td : Erişkin Tipi Difteri – Tetanoz Aşısı

Henüz aşı şemasına dahil edilmeyen (ancak ülkemizde ruhsatlandırılmış olup mevcut olan) aşılar ise şunlardır:


- Rotavirus aşısı (RV) (Rotarix, Rotateg)
- İnfluenza aşısı (IV)
- Human papillomavirus aşısı (HPV) (Gardasil, Cervarix)
- Tetanoz-difteri-aselüler boğmaca aşısı (Tdap)
- Konjuge meningokok aşısı (KMA). (Mencevax)

Erişkinlerde Aşılama

Erişkin Aşılama Şeması

Aşı	18-49 yaş	50-64 yaş	65≥ yaş
Tetanoz, difteri (Td) ¹	Her 10 yılda bir rapel doz aşı		
Kızamık (K) / Kızamık, kabakulak, kızamıkçık (KKK) ^{2,3}	1 veya 2 doz aşı		
Hepatit B	3 doz aşı (0, 1, 6. aylar)		
İnfluenza	Yılda 1 doz aşı		Yılda 1 doz aşı
Pnömonokok (polisakkarid) ⁴	1-2 doz aşı		1 doz aşı
Hepatit A	2 doz aşı (0, 6 -18. aylar)		
Suçiçeği ²	2 doz aşı (0, 1 ya da 2. aylar)		
Meningokok ⁵	1 ya da daha fazla doz aşı		

 İmmünitesi ve kontrendikasyonu olmayan tüm bireyleri kapsar.

 Risk faktörü olan ve kontrendikasyonu olmayan bireyleri kapsar.

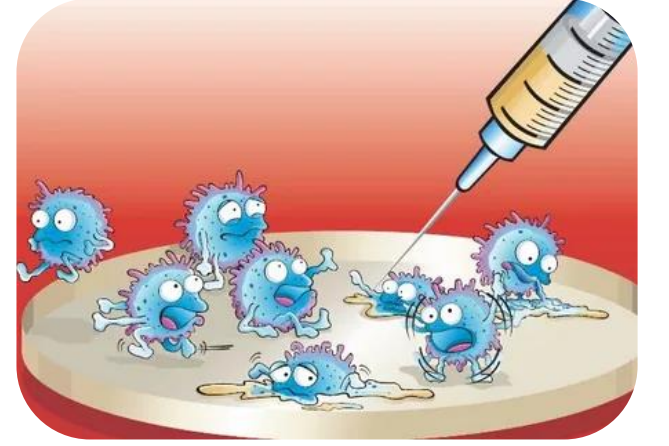
Gebelerde Aşılama

- Canlı aşılar riskli bu nedenle yapılmaz.
- Aşılama için ilk trimestrin geçmesi beklenir. Gerekğinde 14. haftadan sonra HBV, HAV, pnömokok aşıları yapılabilir.
- Emziren anneye canlı ve ölü aşılar gerektiğinde yapılabilir.



Sağlık alışanlarında Aşılama

- CDC önerilerine göre;
- KKK, VZV
- Kan ve kan ürünleri ile temas varsa HBV
- Yıllık İnfluenza
- Erişkinlerde rutin olarak önerilen (Td ve pnömokok)
- Risk altındaki sağlık personeli için polio, meningokok, BCG, tifo, HAV önerilir.



Ülkemizde Askerlikte yapılan aşılar

- HBV
- 4 valanlı polisakkarit meningokok aşısı
- Kızamık
- İnfluenza
- Pnömonokok aşısı
- Tetanoz

Önemli notlar

- Aşı nedeniyle proflaktik antipiretik kullanımı . Önerilmiyor. 38.5 ateşe kadar parasetamol vermemek lazım, çünkü immun cevabı olumsuz etkiliyor.
- Aynı gün içerisinde birden fazla aşı yapılabilir.
- Emziren anneye aşı yapılabilir.
- OPV aşısı yapıldıktan sonra kusan bebeklerde doz tekrar edilir.

Seyahat Aşıları

- Sağlık Bakanlığı: seyahatsagligi.gov.tr'den gideceğiniz ülkenin sağlık koşulları ve zorunlu aşılar hakkında bilgi alın.
- Zorunlu aşınız bulunuyorsa, web sitesi üzerinden size en yakın Seyahat Sağlığı Merkezini belirleyin ve telefonla randevu alın. Seyahatinize en geç 6 hafta kala randevu almış olmanız gerekiyor.
- Zorunlu aşılardan herhangi birisini olduğunuz zaman uluslararası aşı karnesi düzenleniyor. Bu karne artık pasaportunuz kadar önemli. Her yurt dışı seyahatinde yanınızda bulundurmanız gerektiğini göz ardı etmeyin.

Rutin aşılama programında bulunan aşuların bazıları:

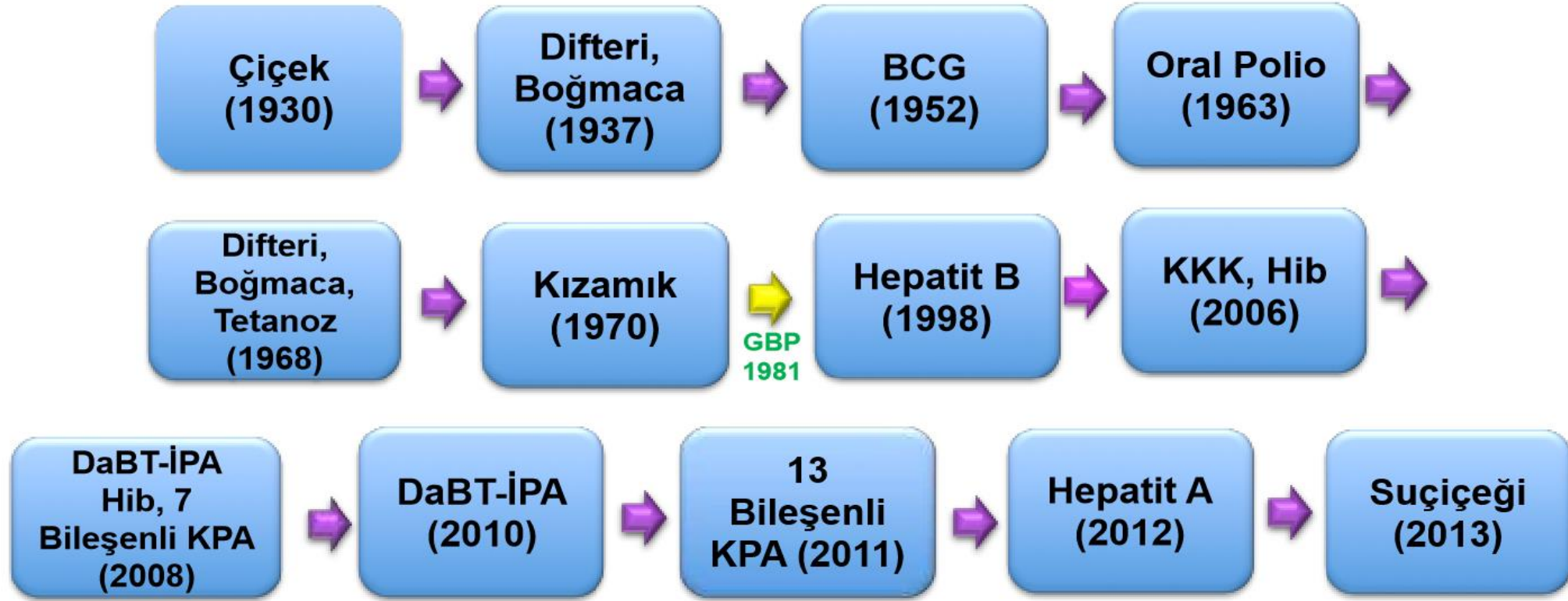
- Tetanoz-Difteri (Td)
- Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (KKK)
- Polio

Seyahat Aşıları

- Her yolcu için yolculuk risk deęerlendirmesi temel alınarak tavsiye edilir.
- Sarı Humma (zorunlu)
- Meningokok (zorunlu) (HAC-umre ziyareti)
- Tifo
- Kolera
- Hepatit A
- Kuduz
- Japon Ensefaliti
- Kene kaynaklı ensefalit



Ülkemizde Aşı Uygulamaları



Aşı Karşıtlığı

Aşı Hakkında Yanlış Bilinen Gerçekler



- ▶ **YANLIŞ:** Bebeklere gereksiz yere çok erken aşı uygulanıyor. Anne sütü onları korur.
- ▶ **YANLIŞ:** Bir çocuğa, bir kerede birden fazla aşı verilmesi zararlı olabilir ve çocuğun bağışıklık sistemine aşırı yüklenilmiş olur.
- ▶ **YANLIŞ:** Aşıyla önlenemez çocukluk hastalıkları yaşamın bir parçasıdır.
- ▶ **YANLIŞ:** Aşılar güvenli değildir.
- ▶ **YANLIŞ:** Aşılar faydalı değildir.
- ▶ **YANLIŞ:** Aşılar otizme neden olur.

▶ YANLIŞ: Aşılanan çocuklar aşılanmamış çocuklara kıyasla daha fazla alerjik, otoimmün ve solunum yolu hastalıkları ile karşılaşır.

▶ YANLIŞ: Aşılar zararlıdır.

▶ YANLIŞ: Aşıların içerisinde çocuğuma zararlı olabilecek maddeler var.

▶ YANLIŞ: Kızamık aşısı Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE)ye yol açar.

▶ YANLIŞ : Ülkemizde aşı ile önlenebilir hastalıklar neredeyse yok edildi, dolayısıyla aşılamaı desteklemeye veya arttırmaya gerek yok

▶ YANLIŞ: Aşılar ücretli olarak uygulanmaktadır.

Aşıyla önlenabilir hastalıklar; yaşamın bir parçası olmak zorunda değildir, önlenebilirler.

Aşıyla önlenabilir hastalıklar ciddi hastalıklardır, hem çocuklarda hem de yetişkinlerde zatürre, beyin iltihabı, körlük, kan iltihabı, kulak enfeksiyonları, konjenital kızamıkçık sendromu ve hatta ölüm gibi ciddi sonuçlara (komplikasyonlara) yol açabilirler.



- Bu hastalıklar aşılarla önlenabilir. Bu hastalıklara karşı aşı yapılmaması çocukların gereksiz yere savunmasız kalmasına ve sağlıklarının riske atılmasına neden olur.
- Aşılama; karantina/izolasyon uygulamaları yaygın tarama/tanı testleri gibi diğer salgın önleme faaliyetlerinden çok daha etkili ve ucuzdur.



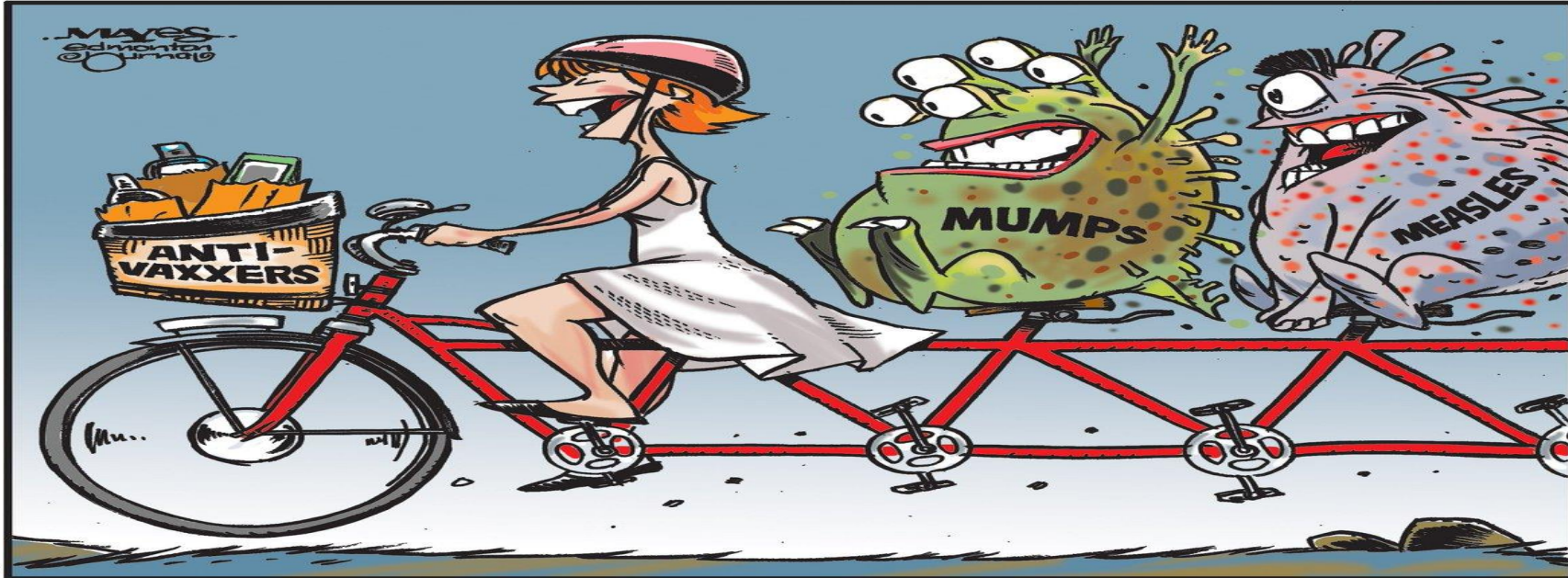
- Aşılar son derece güvenilir biyolojik ürünlerdir. Üretim ve dağıtım aşamalarında çok sıkı kontrolden geçmektedirler.
- Ülkemizde kullanılan aşılar, Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen ve onaylanan GMP (İyi Üretim Prosedürleri) kurallarına uygun üretilmiş ve uluslararası referans laboratuvarlarında test edilmiş aşılardır.



- Dünya çapında halen her yıl bir milyondan fazla insan aşı ile önlenebilir hastalıklar yüzünden ölüyor. Bu hastalıkların birçoğu aşılama programımız sayesinde ülkemizde hiç görülmüyor ya da nadir görülüyor.
- Aşılar, birçok bebek, ocuk ve erişkinleri öldüren veya zarar veren bulaşıcı hastalıkları önleyebilir. Yaygın aşılama ile icek hastalığı yok edilmiştir, ocuk felci hastalığında ise %99'luk bir azalma sağlanmıştır.



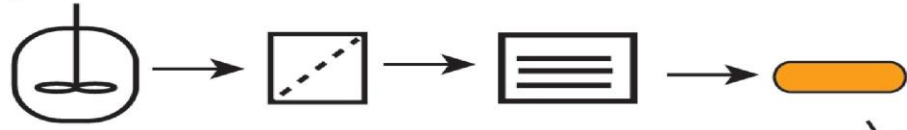
- Çocuklar aşılanmadığında kızamık, çocuk felci, menenjit, tetanoz, sarılık gibi pek çok aşı ile önlenebilir hastalık ve bunların yol açabileceği sakatlık ve ölüm riski altındadır.



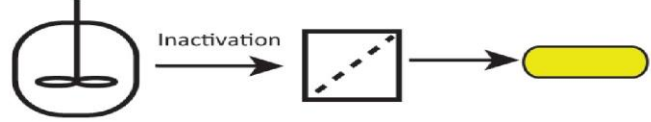
- Kızamık-kabakulak-kızamıkçık (KKK) aşısı (veya başka bir aşı) ile otizm veya otistik bozukluklar arasında bir bağlantı olduğuna dair bir kanıt yoktur.
- 1998 yılında, KKK aşısı ile otizm arasında olası bir ilişki olduğunu öne süren makale ciddi şekilde kusurlu bulunarak yayınlanan dergi tarafından geri çekilmiştir.
- Bu makalenin yazarı 2010 yılında Genel Tıp Konseyi tarafından “mesleki görevini kötüye kullanmadan” dolayı suçlu bulunmuş ve doktorluk lisansı iptal edilmiştir.
- Yapılan birçok çalışmada, KKK ile otizm arasında herhangi bir bağlantı olmadığına dair güçlü kanıtlar sağlanmıştır.



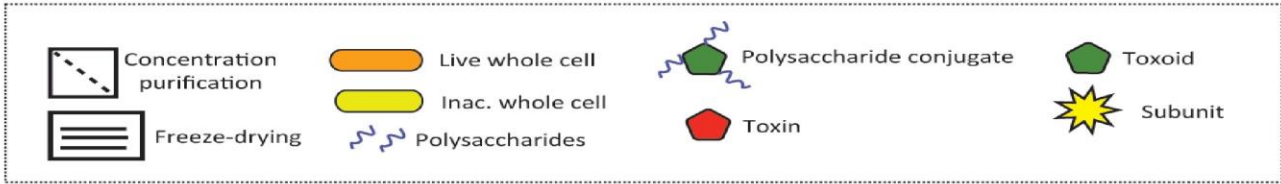
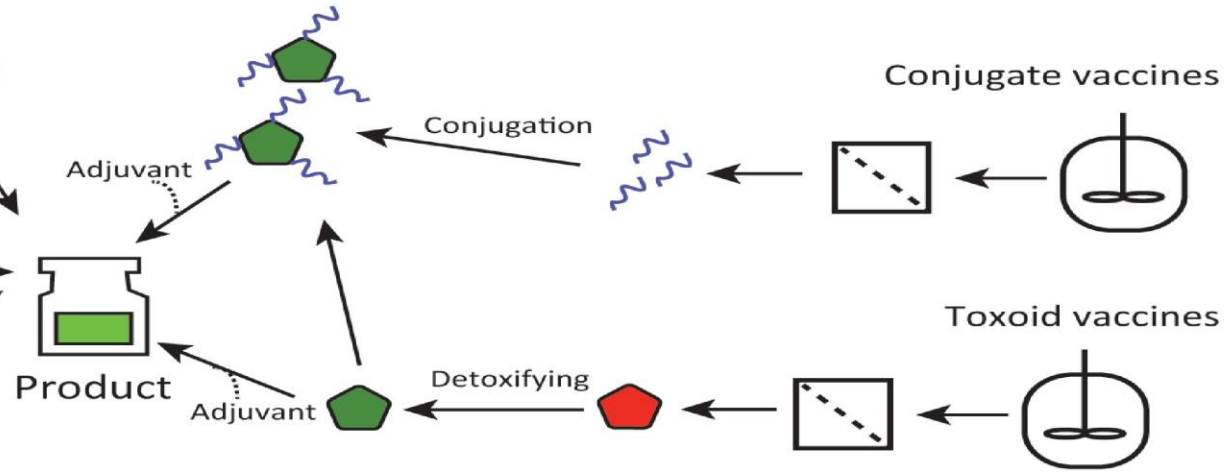
(A) Live-attenuated vaccines



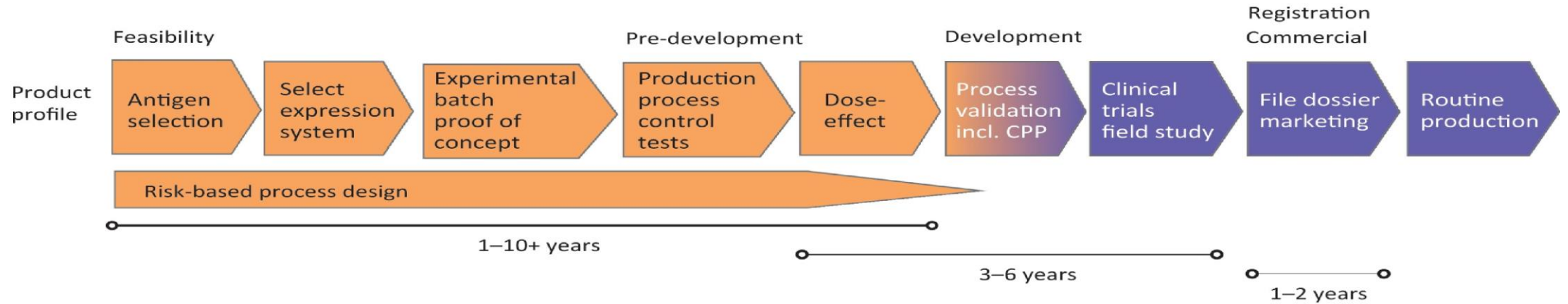
Whole-cell inactivated vaccines



Subunit vaccines



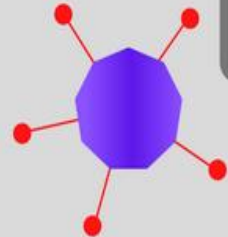
(B)



Chimpanzee adenovirus

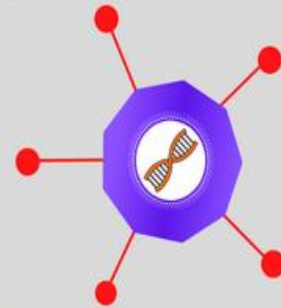


Modified



Unable to cause disease

ChAdOx1 viral vector



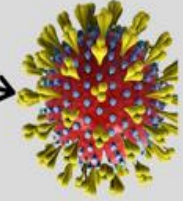
ChAdOx1 nCoV-19 vaccine



Genes coding spike protein

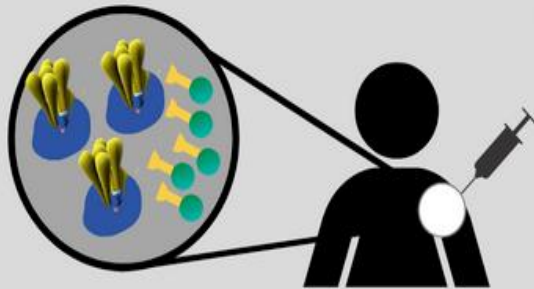
Spike protein

SARS-CoV-2



Cells express spike protein

Body produces antibodies against spike proteins



If infected, immune system attacks SARS-CoV-2

KAYNAKLAR

- Aşı ile önlenebilen Enfeksiyonlar, Mikrobiyal Aşılar. Ahmet Akın. 1. Baskı. Akademisyen Tıp Kitabevi
- Farmasötik Mikrobiyoloji, Edt: Ufuk Abbasoğlu, Adile Çevikbaş. Efil Yayınevi. 1. Baskı 2011.
- CDC. Epstein-Barr Virus and Infectious Mononucleosis. <https://www.cdc.gov/epstein-barr/index.html>
- Epstein-barr Virus Enfeksiyonlari. Bulaşıcı Hastalıkların Laboratuvar Tanısı için Saha Rehberi. Sağlık Bakanlığı, Türkiye halk Sağlığı Kurumu.
- Linde A, Falk KI. Epstein-Barr virüs. (In: Manual of Clinical Microbiology. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, eds.) Klinik Mikrobiyoloji, 9. Baskı. Çeviri editörü: Başustaoglu A, Atlas Kitapçılık, Ankara, ISBN 978-975-7175-84-1, 2009; s. 1565-1573