

# AŞILAR VE BAĞIŞIK SERUMLAR

Yrd. Doç. Dr. Banu KAŐKATEPE

- Pasif bağışıklama aktif bağışıklık oluşturacak kadar zaman bulunamadığı durumlarda hastaya, insanlardan veya atlardan elde edilen spesifik ve yüksek titrede antikor taşıyan immunglobulinlerin verilmesidir. Kısaca saflaştırılmış antikorların veya antikor içeren serumların koruma veya tedavi amacıyla enjeksiyonu pasif immünüzasyon olarak adlandırılır.

- Oluşan koruyuculuk hemen başlar ve 3-4 hafta kadar sürer. Bağışıklık sistemi aktive edilmediği için bağışıklıkta hafıza oluşmaz. Yenidoğanlar doğal pasif immüniteyi plasentadan geçen veya anne sütünde bulunan maternal immünglobulinler ile kazanırlar.
- Büyük miktarda serum ve hiperimmünglobulin üretimi zor ve pahalı bir yöntemdir.

# Bağışık serumlar

- Hayvanların bağışıklanması sonucu elde edilen bağışık serumlar en çok difteri ve tetanoz gibi toksinlerle meydana gelen enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Hayvanlar öncelikle etkenin toksini ile bağışıklanır. Antikor titresi belirli bir seviyeye ulaştınca alınan serumlarına fenol ilave edilir. Antikor titreleri kontrol edilir, stabilite ve sterilite testleri yapılır. Hayvan deneyleri ile zararsızlıkları belirlenir ve şişelenip etiketlenir.

- Difteri, botulismus, tetanoz serumları
- Örümcek, yılan, akrep antitoksinleri
- Serumlar içerdikleri yabancı hayvan proteinleri nedeniyle yerini gama globulin preparatlarına bırakmıştır.

# Pasif immünizasyonda kullanılan immünglobulin tipleri

- **Spesifik 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. Bağışık serumlara göre 15-30 kat daha fazla antikor içerir.
- **Hiperimmün insan immünoglobulinleri:** Spesifik bir etkene veya toksine karşı yüksek miktarda antikor içerir. Spesifik gamaglobulinler doğal hastalık geçirmekle ya da gönüllü kişilerin aşılınması ile bağışık kılınmış bireylerin plazmalarından elde edilir.

# Kullanım alanları:

- **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
- İnfeksiyöz hepatitte kuluçka dönemi sonrası hastalıktan korunma ve tedavide.

## Hiperimmünglobulinlerin kullanımı

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



- **Aktif immünizasyon (bağışıklama):** İmmünolojik bir enfeksiyon etkenine maruziyet (doğal immünizasyon) veya aşı içindeki mikroorganizma veya mikroorganizma antijenleri ile karşılaşma sonucu immün yanıtın uyarımı ile gerçekleşir.
- Virülan etken ile tekrar karşılaşıldığında daha hızlı ve daha etkin sekonder immün yanıt oluşur.
- Primer immün yanıtta önce IgM, daha sonra IgG oluşur. Sekonder yanıtta ise hemen ve yüksek düzeyde IgG oluşur ve uzun süreli bağışıklık sağlar. Aşının ilk uygulamasında primer bağışık yanıt tekrarlanan aşılarından sonra oluşan yanıt sekonder bağışık yanıttır.

- 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)
- **Çođalma 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.

# Aşılamada bağışık yanıtı etkileyen faktörler

- Anneden geçen antikolar: Anneden bebeğe geçen IgG yapısındaki antikolar. 5-9 ay arasında kaybolur.
- Antijenin yapısı ve dozu: Partikül halindeki antijenler erimiş olanlardan daha güçlü bağışıklık verirler. Verilen antijen miktarı antikor yanıtında etkilidir.
- Aşının uygulama şekli
- Adjuvanlar
- Beslenme: Beslenme bozukluğu olan çocuklarda timüs küçülür, lenfoid organlarda lenfosit sayısı azalır, hücresel bağışıklık bozulur.

# Aşı türleri

- Canlı mikroorganizma Aşıları- Atenüe canlı Aşılar
- Cansız mikroorganizma aşıları
- Mikroorganizma ürünlerinden hazırlanan aşılar
  - Toksoid aşılar
  - Mikroorganizma komponentlerinden hazırlanan aşılar
    - Konjuge aşılar
    - Biyoteknolojik aşılar

# Canlı mikroorganizma Aşıları- Atenüe canlı Aşılar

- Canlı aşılar, hastalık oluşturma yeteneği azaltılmış (virölansı zayıflatılmış) mikroorganizmalar ile hazırlanır. Ölü mikroorganizmalarla hazırlanan aşılamadan daha etkili ve uzun süreli immün yanıt oluştururlar.
- Canlı aşı ile immünizasyon doğal enfeksiyona benzer, immün yanıt süreci, önce doğal savunma ile başlar sonuçta hümoral, hücresel 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 bakteri aşıları;**

- Tifo için oral olarak uygulanan canlı-atenüe *S.typhi* suşu (Ty21a) aşısı
- Tüberküloz için kullanılan ve atenüe bir *Mycobacterium bovis* suşu olan Basil Calmette-Guerin (BCG) aşısı

## **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.

# Cansız mikroorganizma aşıları

- Öldürülmüş bakteri ve inaktive edilmiş virüs aşılarıdır. Enfeksiyon etkenlerinin fiziksel ve kimyasal etkilerle inaktive edilerek enfeksiyözitelerinin ortadan kaldırılmasıyla hazırlanan aşılardır.
- Aşıya bağlı enfeksiyon riski yoktur. Daha zayıf ve kısa süreli bağışıklık sağlar. İnaktive aşılar mikroorganizmaların ısı ya da kimyasallar ile inaktivasyonu sonucu hazırlanırlar.
- İnaktive aşılar genellikle bir adjuvan ile birlikte uygulanır.
- Uygulamanın 4. gününde antikor oluşumu başlar.

## Cansız bakteri aşıları

- İnsanlarda kullanılan bakteri aşılarının hemen hepsi ısı veya %0.5 fenolle inaktive edilmiş ve SF ile süspansiyonu yapılmış ölü bakterilerden oluşmaktadır.
- Tifo, paratifo, kolera, veba, boğmaca

# Cansız virüs aşıları

- Virüsün ısı ya da kimyasal maddelerle inaktivasyonu sonucu hastalık yapma yetisinin giderilmesi ile hazırlanmaktadır. Vücuda verilince virüsün yüzey antijenlerine karşı antikor oluşur.
- İnfluenza, salk polio aşısı, semple kuduz aşısı

# Ölü aşı dezavantajları

- Kalıcılık için dozun tekrarı gerekir
- Formalinle tam öldürülememişse enfeksiyon görülebilir(Salk; paralitik hastalık)
- Hücresel immünite uyarımı zayıftır

# Toksoid aşılar

- Bakteri toksinlerinden hazırlanan inaktif aşılardır. Toksoid aşılar ekzotoksinleri yolu ile difteri, tetanoz gibi hastalık yapan mikroorganizmalardan korunmada kullanılır. Bakterilerin doğal toksinlerinin ısı ya da formolle (%0.3 formalin) muamelesi sonucu % 1-2 alüminyum hidroksit eklenmesi gibi kimyasal yöntemlerle ya da rekombinant DNA teknolojisi ile bakteri toksinlerinin toksik etkilerinin ortadan kaldırılması ile elde edilirler.

# Mikroorganizma komponentlerinden hazırlanan aşular

- Koruyuculuk etkileri yüksektir. *S. pneumoniae* ve *N. meningitidis*' in polisakkarit yapıları, İnfluenza A ve B'nin alt birimlerinden hazırlanan aşular örnek verilebilir.
- **Konjuge aşular:** Bir proteine antijenik bir polisakkaritin kovalan bağlanması sonucu oluşturulan aşılardır. Bazı bakterilerin hücre çeperinin dışında bulunan kapsül, bakterinin yüzeyel antijenlerinin gilenmesine yol açar. İnfantlar ve çocukları bağışıklık sistemi bu antijenleri tanımaz. Konjuge aşılarda, bağışıklık sisteminin tanıdığı bir başka antijen (protein ya da toksin) kapsüllü bakterinin kapsülüne adsorbe edilir ve daha önce tanınmayan antijenin tanınması sağlanır.

- **Biyoteknolojik aşılar:** Rekombinant DNA teknolojisi ile hazırlanan aşılardır. Enfeksiyon etkenlerinin immünolojik komponentlerini kodlayan genler özgül enzimlerle ayrılıp plazmid bakteriyofaj, virüs gibi bir vektöre bağlandıktan sonra canlı hücrede klonlanır.
- Rekombinant Hepatit B aşısı, HBV'nin yüzey antijenini kodlayan genetik materyal mayalara sokularak bu antijenin maya hücreleri tarafından bol miktarda üretilmesi sağlanır. Bu saf antijen aşı olarak kullanılır.



# Diğer aşılar

- **Mutant aşılar:** Mikroorganizmaların genetik yapısının mutasyonla değiştirilerek patojenitelerinin yok edildiği suşlardan hazırlanır. Ty21a aşısı, suşun radyasyon ve nitrozoguanidin kullanılarak mutasyona uğratılan avirülan suşundan elde edilmiştir.
- **Reasortan aşılar:** Bazı virüslerin kendi genetik materyalini komşu virüslerle değiştirmesi ile elde edilir. Vücut ısısında çoğalamayan influenza A mutantları istenilen nöraminidaz ve hemaglutinini sentezleyen doğal virüsle bir araya getirilerek düşük ısıda replike olan ve istenilen H, N antijenlerini içeren influenza reasortan aşı suşu elde edilmiştir.

- **Karma aşılar:** Birçok ölü bakteri aşısı, toksoid aşı ile karıştırılarak karma aşılar elde edilir.
- Tetanoz-Boğmaca-Difteri
- Tifo-Tifüs

# Aşı bileşenleri

- **Antijen:** Bakterinin tümü veya bakteriyel ürünler veya 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)

# 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)

# Aşılamada Genel Kurallar

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

# Aşılama Kontrendikasyonları

- Yüksek ateşli hastalara aşı yapılmaz.
- Immünsüpresif hastalara
- Yumurta alerjisi olanlara, (antibiyotik ve koruyuculara karşı alerji olup olmadığı sorulmalı)
- Hamilelere canlı aşı

# 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
<b>Hepatit B</b>	I	II			III					
<b>BCG (Verem)</b>			I							
<b>DaBT – İPA – Hib</b>			I	II	III		R			
<b>KPA</b>			I	II	III	R				
<b>KKK</b>						I			R	
<b>DaBT – İPA</b>									R	
<b>OPA</b>					I		II			
<b>Td</b>										R
<b>Hepatit A</b>							I	II		
<b>Su Çiçeği</b>						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) aşular 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) <sup>1</sup>	Her 10 yılda bir rapel doz aşı		
Kızamık (K) / Kızamık, kabakulak, kızamıkçık (KKK) <sup>2,3</sup>	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) <sup>4</sup>	1-2 doz aşı		1 doz aşı
Hepatit A	2 doz aşı ( 0, 6 -18. aylar )		
Suçiçeği <sup>2</sup>	2 doz aşı ( 0, 1 ya da 2. aylar )		
Meningokok <sup>5</sup>	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 aşular riskli bu nedenle yapılmaz.
- Aşılama için ilk trimestrin geçmesi beklenir. Gerektiğinde 14. haftadan sonra HBV, HAV, pnömokok aşuları yapılabilir.
- Emziren anneye canlı ve ölü aşular gerektiğinde yapılabilir.

# Sağlık alışanlarında Aşılama

- CDC önerilerine göre;
- KKK, VZV
- Kan ve kan ürünleri ile temas varsa HBV
- Yıllık İnfluenza
- Erişkinlerde rutin olarak önerilen(T,d 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

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

# 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.



# Aşı ile Önlenebilir Bakteriyel Enfeksiyonlar

- Difteri
- Tetanoz
- Boğmaca
- Tifo
- Tüberküloz
- Kolera
- Pnömonokok
- Meningokokal enfeksiyonlar
- Haemophilus influenza tip b (Hib)

# 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

# Seyahat Aşıları

- Sağlık Bakanlığı: [seyahatsagligi.gov.tr](http://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

# Kaynaklar

- Sağlık Bakanlığı aşı takvimi: <http://www.asm.gov.tr/asitakvimi.smt>
- Us, Dürdal. Temel İmmünoloji ve Seroloji. Hipokrat Kitabevi.2016
- Tıbbi Mikrobiyoloji (Medical Microbiology).Çeviri Editörleri. Dürdal Us, Ahmet Başustaoğlu. Antimikrobiyal Aşılar. 7. Baskı 2017.
- 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.