

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA AŞI İLE KORUNABİLEN
HASTALIKLARA KARŞI ÖNERİLEN AŞI PROGRAMLARININ YETERLİLİĞİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. AYŞE UYAN ÖNAL

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. HÜSNÜ PULLUKÇU

İZMİR
2019

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA AŞI İLE KORUNABİLEN
HASTALIKLARA KARŞI ÖNERİLEN AŞI PROGRAMLARININ YETERLİLİĞİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. AYŞE UYAN ÖNAL

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. HÜSNÜ PULLUKÇU

İZMİR
2019

ÖNSÖZ

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitiminin sonuna gelmiş bulunuyorum.

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum Ege Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ailesinde yer alan değerli hocalarıma emeklerinden dolayı teşekkür ederim. Tez çalışması süresince tüm yardımlarıyla ve hoşgörüsüyle yanımda olan danışman hocam Prof.Dr.Hüsnü Pullukçu'ya teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresince birlikte çalıştığım ve bana manevi olarak destek olan özellikle başta sevgili eşim Dr.Uğur Önal olmak üzere Dr Günel Guliyeva, Dr Deniz Akyol, Dr Melike Demir , tüm asistan ve uzman arkadaşlarıma teşekkür ederim. Bugünlere gelmemi sağlayan ve eğitim hayatımın en büyük destekçisi olan canım aileme teşekkür ederim

Dr. Ayşe Uyan Önal
İzmir-2019

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	
İÇİNDEKİLER.....	I
ABSTRACT.....	III
TABLolar LİSTESİ.....	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VIII
KISALTMALAR LİSTESİ.....	IX
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Aşı Tarihçesi.....	2
2.1.1 Türkiye’de Aşılama Tarihçesi.....	3
2.2. Bağışıklamayı Etkileyen Faktörler.....	4
2.2.1 Antikor-aşı etkileşimleri.....	4
2.2.2 Aşıların eş zamanlı uygulanması.....	5
2.2.3 Aşıların farklı zamanlarda uygulanması.....	5
2.2.4 Aşılamaya kalınan yerden devam edilmesi.....	5
2.3 Aşı Tipleri.....	5
2.3.1 Viral aşılar.....	5
2.3.1.1 Attenüe (zayıflatılmış) canlı viral aşılar.....	5
2.3.1.2 İnaktif (ölü) viral aşılar.....	6
2.3.1.3 Subunit (alt birimli) viral aşılar.....	6
2.3.1.4 Rekombinan antijen aşıları.....	6
2.3.2 Bakteriyel aşılar.....	6
2.3.2.1 Tam hücreli bakteriyel aşılar.....	6
2.3.2.2 Toksoit aşılar.....	6
2.3.2.3 Subunit bakteri aşıları.....	7
2.3.2.3.1 Polisakkarit aşılar.....	7
2.3.2.3.2 Konjuge polisakkarit aşılar.....	7
2.3.3 Kombine aşılar.....	7
2.4 İmmüsupresyon ve Aşılama.....	7
2.4.1 Kemik İliği Nakli.....	8
2.4.2 Böbrek Nakli.....	10
2.4.3 HIV.....	11
2.5 Çalışma Kapsamında Kemik İliği Nakilli, Böbrek Nakilli Ve Hıv Pozitif Hastalarda	

Değerlendirilen Aşılar.....	13
2.5.1 Pnömonokok Aşısı.....	13
2.5.3 Hepatit B Aşısı.....	16
2.5.2 Hepatit A Aşısı.....	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1 Çalışmaya alınma kriterleri.....	20
3.2 Çalışmaya alınmama kriterleri.....	20
3.3 Aşı Uygulamaları.....	20
3.4 Laboratuvar Testleri.....	21
3.4 İstatiksel yöntemler.....	22
3.5 Etik kurul onayı.....	24
4. BULGULAR.....	23
4.1 Kemik İliği Nakli.....	25
4.1.1 Pnömonokok aşısı.....	25
4.1.2 Hepatit B aşısı.....	27
4.1.3 Hepatit A aşısı.....	28
4.2 Böbrek Nakli.....	28
4.2.1 Pnömonokok aşısı.....	28
4.2.2 Hepatit B aşısı.....	30
4.2.3 Hepatit A aşısı.....	31
4.3 HIV.....	31
4.3.1 Pnömonokok aşısı.....	31
4.3.2 Hepatit B aşısı.....	33
4.3.3 Hepatit A aşısı.....	35
4.4 Yan etkiler.....	36
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
7. KAYNAKLAR.....	49
8. EKLER.....	63

ÖZET

Amaç: Çalışmanın ana amacı retrospektif olarak immün yetmezlikli hastalarda aşı ile korunabilen hastalıklara karşı aşı öncesi ve sonrası immün yanıtı değerlendirmektir. İkincil amaçlar ise immün yetmezlikli hastalarda bağışıklama şemasının gözden geçirilmesi, aşılama programı hakkında ilgili klinisyenlerin algısını arttırmak ve bağışıklama alışkanlığının kazandırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine veya aşı polikliniğine 1 Ocak 2016-8 Ekim 2018 tarihleri arasında başvuran kemik iliği nakilli, böbrek nakilli ve HIV pozitif hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Belirtilen hasta gruplarında pnömokok, hepatit B ve hepatit A aşısı uygulanan, aşı öncesi ve aşı sonrası serolojik testleri bulunan hastaların demografik özellikleri, immün yetmezlik durumu ve aşı yanıtları kaydedilmiştir. Aşı yanıtı ve aşı yanıtını etkileyen faktörler değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışma kapsamında değerlendirilen hasta sayısı 168'dir (25 kemik iliği nakilli, 15 böbrek nakilli ve 128 HIV pozitif). Organ nakilli hastalarda nakil sonrası aşı başlanma medyan süresi sırasıyla kemik iliği nakillilerde 7 ay, böbrek nakillilerde 26 aydır ($p=0,010$). Çalışma kapsamında değerlendirilen üç immün yetmezlikli hasta grubunda pnömokok aşısı sonrası istatistiksel anlamlı antikor titrelerinde artış saptanmıştır, sırasıyla kemik iliği nakillilerde $p=0,001$,böbrek nakillilerde $p=0,036$ ve HIV pozitif hastalarda $p=0,000$ olarak bulunmuştur. Hepatit B aşısı uygulanan 12 kemik iliği nakilli hastanın sekizinde (%66,6) aşı sonrası serokonversiyon görülmüştür. Böbrek nakilli 15 hastanın sadece beşine nakil öncesi hepatit B aşısı uygulanmıştı, nakil sonrası hepatit B aşısı ile ise altı hastanın ikisinde bağışıklık gelişmiştir. HIV pozitif olgularda CD4 sayısı ile bazal pnömokok antikoru ve aşı sonrası pnömokok antikoru arasında korelasyon saptanmamıştır. CD4 sayısı <350 hücre/mm³ olan olgularda aşı ile antikor yanıtı artanların oranı %81,8 iken, ≥ 350 hücre/mm³ olan olgularda % 84 saptanmıştır. CD4 sayısına göre pnömokok antikorundaki artış arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,609$). CD4 sayısının Hepatit B aşı yanıtına etkisi değerlendirildiğinde; CD4 sayısı <350 hücre/mm³ olan olgularda bağışıklık %56,3 oranında iken, CD4 sayısı ≥ 350 hücre/mm³ olan olgularda bağışıklık oranı %88,7 saptanmıştır. CD4 sayısının ≥ 350 hücre/mm³ olması ile hepatit B aşısına bağışıklık yanıt istatistiksel anlamlı olarak artmaktadır ($p=0,008$). HIV RNA düzeyi ile hepatit B aşısına yanıt arasında ilişki saptanmamıştır ($p=0,35$). Hepatit A aşısı uygulanan 48 HIV pozitif hastanın 46'sında (%95) aşı sonrası bağışıklık gelişmiştir.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda tüm immünsupresif hasta gruplarında pnömokok aşı etkinliğinin gösterilmiş olması nedeniyle pnömokok aşısı immünsupresif hastalara uygulanmalıdır. Böbrek nakilli hastalarda nakil sonrası aşı yanıtı azaldığından bu hastaların

nakil öncesi aşılanması önemlidir. HIV pozitif hastalarda CD4 sayısı ile pnömokok aşısına yanıt arasında ilişki gözlenmezken, CD4 sayısının hepatit B aşısına yanıtı etkilediği gösterilmiştir. İmmün yetmezlikli hastaların rehber önerileri doğrultusunda aşıları yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: İmmün yetmezlik, bağışıklama, aşı



ABSTRACT

Objective: Retrospective evaluation of before and after immune responses among the immunocompromised patients by the vaccination against vaccine-preventable diseases was the main objective of our study. Secondary objectives were to review the vaccination schedule of the immunocompromised patients, to increase the perception of the clinicians about vaccination program and to gain the vaccination habitude.

Material and Method: Bone marrow transplanted, renal transplanted and HIV positive patients who were admitted to Ege University Outpatient or Vaccination Clinic between the dates of January 1st 2016 – October 8th 2018, were screened retrospectively. Patients in these group of diseases whose serological results were available before and after the vaccination against Pneumococcus, Hepatitis B and Hepatitis A, were recorded in the terms of demographic features, immune deficiency status and immune responses to vaccinations together with affecting factors.

Results: Total number of 168 patients (25 bone marrow transplanted, 15 renal transplanted and 128 HIV positive) were included in this study. Median duration of the vaccination start for the bone marrow transplanted patients were recorded as 7 days and for the renal transplanted patients as 26 months ($p=0,010$). According to our study results, there was statistically significant increase in antibody titers after the vaccination in all of the three immunocompromised patient groups which were found as $p=0,001$ for the bone marrow transplanted, $p=0,036$ for the renal transplanted and $p=0,000$ for the HIV positive patients, respectively. Seroconversion was seen in 8 out of 12 (66.6%) bone marrow transplanted patients after the Hepatitis B vaccination. Only 5 out of 15 renal transplanted patients had Hepatitis B vaccination before the transplantation and after the transplantation 2 out of 6 patients had immunisation via Hepatitis B vaccination. In HIV positive patients, there was no correlation between the CD4 titer with basal pneumococcal antibody titer and pneumococcal antibody titer after the vaccination. Antibody response rate via vaccination was 81.8% for the patients with $CD4 < 350$ cell/mm³ whereas 84% for the patients with $CD4 \geq 350$ cell/mm³. The increase of pneumococcal antibody titers according to CD4 levels was not found as statistically significant ($p=0,609$). On the other hand, Hepatitis B antibody response rate via vaccination was 56,3% for the patients with $CD4 < 350$ cell/mm³ whereas 88,7% for the patients with $CD4 \geq 350$ cell/mm³ which was found as statistically significant ($p=0,008$). There was no correlation between the HIV RNA levels and Hepatitis B vaccine response rate ($p=0,35$). 46 out of 48 (95%) Hepatitis A vaccinated HIV positive patients had the immunity after the vaccination.

Conclusion: Pneumococcal vaccination should be done for immunocompromised patients

according to our study results which shows the enough efficacy of vaccination in all group of these patients. Because of the decreasing vaccine response rates after the renal transplantation, it is important that these group of patients should be vaccinated before the transplantation. Although there was no relationship between the CD4 level and pneumococcal vaccine response in HIV positive patients, CD4 level was shown to affect the Hepatitis B vaccine response rate. Finally, vaccination should be performed according to guidelines for the immunocompromised patients.

Keywords : Immun deficiency, immunisation, vaccine



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1:Risk durumlarına göre pnömokok aşıları arasındaki olması gereken süre	15
Tablo 2:Çalışma kapsamında değerlendirilen ve çalışma dışı bırakılan hastalar	23
Tablo 3:Hastaların demografik özellikleri.....	24
Tablo 4:Kemik iliği nakilli hastalarda aşı öncesi ve aşı sonrası pnömokok antikor değerleri .	27
Tablo 5:Kemik iliği nakilli hastalarda Hepatit B aşısı sonrası bağışıklık durumları.....	28
Tablo 6:Böbrek nakilli hastalarda aşı öncesi ve aşı sonrası ortalama pnömokok antikor titreleri	30
Tablo 7:Pnömokok aşısı sonrası pnömokok titrelerinde artış görülen ve görülmeyen HIV pozitif hastaların özellikleri	33
Tablo 8:HIV pozitif hastalarda hepatit B aşısına bağışıklık ile yaş ve CD4 sayısı arasındaki ilişki	35

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: EKMUD Erişkin Bağışıklama Rehberi 2016 risk gruplarına göre aşı önerileri	8
Şekil 2: Allojenik ve Otolog KHN sonrası aşı önerileri.....	9
Şekil 3: Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye’de yıllara göre böbrek nakli sayısı	10
Şekil 4: Solid organ nakli alıcılarında aşılama önerileri.....	11
Şekil 5: Çalışma Kriterlerini Karşılıyan Hastaların Dağılımı.....	23
Şekil 6: Kemik iliği ve böbrek nakilli hastalarda nakil sonrası aşı başlanma süresi	25
Şekil 7: Kemik iliği nakilli hastalarda aşı öncesi ve aşı sonrası pnömokok antikor titresinin dağılımı.....	26
Şekil 8: Kemik iliği nakilli hastalarda nakil sonrası Hepatit B serolojileri	27
Şekil 9: Böbrek nakilli hastalarda pnömokok aşısı öncesi ve sonrası pnömokok antikor dağılımı	29
Şekil 10: Böbrek nakilli hastalarda nakil sonrası Hepatit B serolojileri.....	31
Şekil 11: HIV pozitif hastalarda aşı öncesi ve aşı sonrası pnömokok antikor dağılımı	32
Şekil 12: HIV pozitif hastalarda CD4 sayılarına göre ortalama bazal ve aşı sonrası pnömokok antikoru.....	32
Şekil 13: HIV pozitif hastalarda Hepatit B serolojileri	33
Şekil 14: HIV pozitif hastalarda CD4 sayılarına göre Hepatit B aşısı sonrası bağışıklık durumları	35
Şekil 15: HIV pozitif hastalarda CD4 sayılarına göre Hepatit A aşısı sonrası bağışıklık durumları	36

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ART: Antiretroviral tedavi

BCG: Bacillus Calmette-Guerin

BOS: Beyin-omurilik sıvısı

CMIA: Kemilüminisans mikropartikül immünassay

Dabt-P/Hib: Difteri, Boğmaca, Tetanos, İnaktif Polio, Hemofilus influenza Tip B

DBT: Tetanoz toksoidi, difteri toksoidi ve öldürülmüş boğmaca aşısı

DNA: Deoksiribonükleik asid

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation (Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Grubu)

ECIL 7: European Conference on Infections in Leukaemia 7

EIA: Enzyme immunoassay

EKMUD: Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği

ELISA: Enzyme Linked İmmunosorbent Assay

GVHH: Graft versus host hastalığı

HAV: Hepatit A virüsü

HBV: Hepatit B virüsü HIV: Human Immunodeficiency Virus

Hib: Hemofilus influenza Tip B

HPV: İnsan papilloma virüsü Td: Erişkin tip Difteri-Tetanoz

KHN: Kök hücre nakli

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

NK: Doğal öldürücü hücreler

mTOR:Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi

OPA: Opsonofagositik antikor titresini

PCP: Pnömonokokal kapsüler polisakkarit

PCV7: 7 valanlı konjuge pnömokok aşısı

PCV13: 13 valanlı pnömokokal konjuge aşı

PPSV23: 23 valanlı pnömokokal polisakkarit aşı

RNA: Ribonükleik asit

T.C.: Türkiye Cumhuriyeti

1.GİRİŞ

İmmün yetmezlikli hasta grubunda savunma sistemlerinin bozulmuş olması nedeniyle aşı ile önlenebilir enfeksiyon sıklığı ve şiddeti artmaktadır; bu nedenle bu hasta grubunun aşılınması önemlidir (1). Bu hastalar aynı zamanda sağlık kuruluşlarında sık bulunmaları nedeniyle patojenlere daha fazla maruz kalmaktadırlar (1,2). Bağışıklık sistemi zayıflamış hastalarda aşının güvenliği, immünojenik etkisi ve etkinliği hakkında veriler kısıtlıdır, yapılmış olan çalışmalar genelde küçük hasta grupları içermektedir (1,3).

Çalışmanın ana amacı: Bu çalışmada retrospektif olarak immün yetmezlikli hastalarda aşı ile korunabilen hastalıklara karşı aşı öncesi ve sonrası immün yanıtın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmanın ikincil amaçları: İmmün yetmezlikli hastalarda bağışıklama şemasının gözden geçirilmesi, aşılama programı hakkında ilgili klinisyenlerin algısını arttırmak ve bağışıklama alışkanlığının kazandırılmasıdır.

Çalışmanın hipotezi: İmmün yetmezlikli (kemik iliği nakilli, böbrek nakilli, HIV pozitif hasta gruplarında bağışıklama programı uygulanması sonrasında aşı antikor düzeyleri yetersizdir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Aşı Tarihçesi

Aşı hastalık, sakatlık ve bulaşıcı hastalıklara bağlı ölümleri engellemek için en etkili yollarından biridir. Tarihte aşılama açısından ilk uygulamalar çiçek hastalığı lezyonlarından alınan sıvının duyarlı bireylere uygulanması ile başlamıştır. Bu teknik ile genelde hafif klinik tablolar ile hastalık ortaya çıksa da ciddi komplikasyonlar da oluşmuş ve hastalığın yayılımında artış görülmüştür. 1796'da Edward Jenner inek çiçeği (vaccinia) vezikül sıvısı ile inokule edilen bir gönüllünün çiçek hastalığına karşı bağışık olduğunu göstermiştir (4). İnek çiçeği insanlarda hafif enfeksiyona neden olmakta, ancak çiçek hastalığına karşı da çapraz koruma sağlamaktadır (5,6). İnek lezyonlarındaki vezikül sıvısını insan cildine inokule ederek çiçek hastalığına karşı bağışıklama sağlanmasıyla aşılama resmi olarak başlamıştır (1). Bir sonraki geliştirilen insan aşısı 1885 yılında Pasteur tarafından attenüasyon kullanılarak test edilen kuduz aşısıdır (5,7). Bu şekilde üretilen aşılar sıklıkla ciddi yan etkilere neden olduğu için günümüzde insan kuduz aşılarının çoğu doku kültürlerinde üretilen inaktif virüslere dayanmaktadır (5,8). Doku kültüründe virüs üretme çalışmalarının gelişmesi ile 1950 ve 1960'larda kızamık ve poliomyelite karşı zayıflatılmış aşılar üretilmiştir (5,9) Daha sonra zayıflatma ilkesi kullanılarak; kızamıkçık, rotavirüs, grip, tüberküloz ve tifo aşıları geliştirilmiştir. Bu aşuların birçoğu güçlü ve sürekli bir bağışıklık yanıtı oluşturur. Üretilmeleri nispeten daha kolay ve ucuzdur. Aşı bileşenleri canlı olduğundan aşılamanın kişilere yayılabilir ve aşılamanın toplumdaki etkisini artırabilir. Ancak canlı aşular immun sistemi baskılanmış kişilerde hastalığa yol açabilir (5). Yirminci yüzyılın başlarında mikroorganizmaları aşıda güvenle kullanabilmek amacıyla mikroorganizmaları öldürme metodu ile pnömokok, meningokok ve tifo aşuları geliştirilmiştir. Bu aşular zayıf immunojeniktir ve ciddi yan etkilere neden olmuştur, böylece bütün hücre aşuları yerini daha çok subünit aşılara bırakmıştır (5). Difteri ve tetanoz gibi toksin üreten bakterilere karşı korunmanın, değiştirilmiş bir toksin (toksoit) ile sağlanabileceği ilk defa 1920'lerde gösterilmiştir. Tetanoz toksoidi, difteri toksoidi ve öldürülmüş boğmaca aşısı (DBT) 1931 yılında geliştirilmiştir ve halen bebek aşılama programlarının önemli bir parçasıdır. Bir çok ülkede boğmaca bileşeni daha az reaktogenik olan asellüler boğmaca ile yer değiştirmiştir. 1950'lerin sonunda gelişmiş ülkelerde DBT ve çocuk felci (poliomyelit) aşuları, bazı ülkelerde ise tüberküloza karşı rutin aşılama uygulanmakta idi (5). Ancak bu dönemde dünyanın bir çok bölgesinde çocuklarda aşılama oranı %5'in altında olarak belirtilmektedir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Genişletilmiş Bağışıklık Programı'nı başlatmıştır, bu program sayesinde aşılama oranları %5'in altından %80'lerin üzerine çıkmıştır (10).

Aşıların yaygın kullanımını girmesi ile birlikte şu ana kadar tek eradike edilen hastalık çiçek hastalığıdır (4,5). Çocuk felci ise Türkiye de dahil dünyanın bir çok ülkesinde elimine edilmiştir. Ancak Nijerya, Pakistan ve Afganistan’da halen çocuk felci devam etmektedir (11). Aynı zamanda aşılama ile bir çok hastalığın insidansında belirgin düşüş görülmüştür (4).

2.1.1 Türkiye’de Aşılama Tarihçesi

Ülkemizde yıllara göre aşı takvimine eklenen aşılama ve aşı programları aşağıda verilmiştir (12);

1930- Çiçek

1937- Difteri, Boğmaca

1952- Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşısı

1963- Canlı çocuk felci

1968- DBT

1970- Kızamık

1981- Genişletilmiş Bağışıklama Programı

1985- Türkiye aşı kampanyası

1989- Çocuk felci eradikasyonu programı

1995- Çocuk felci ulusal aşı günleri

1996- Kızamık aşısı hızlandırma kampanyası

1997- Polio (çocuk felci) “Mop-Up”

1998- Son çocuk felci vakası ve hepatit B aşılması

2003- Kızamık okul aşı günleri

2004- Erişkinlere tetanoz aşısı uygulanması gereken durumlarda Td aşısına geçilmesi

2005- Kızamık aşı günleri

2006- Hemofilus influenza Tip B (Hib), kabakulak, kızamıkçık aşısının programa eklenmesi, hepatit B ergen aşılamaının başlatılması

2007- Hepatit B ve kızamıkçık aşılamaının ilköğretim yaş gruplarında tamamlanması

2008- Difteri, Boğmaca, Tetanos, İnaktif Polio, Hemofilus influenza Tip B (Beş bileşenli /Dabt-P/Hib) aşısının uygulanmasına başlanması

2008- Yedi valanlı konjuge pnömokok aşısının takvime girişi

2009- Anne-yenidoğan tetanoz eliminasyonu

2010- İlköğretim birinci sınıfta canlı polio ve erişkin tip Difteri-Tetanoz (Td) aşısı yerine Difteri, Boğmaca, Tetanos, İnaktif Polio Tip B (Dabt/İpa) aşısının uygulanmaya başlanması

2011- Onüç valanlı konjuge pnömokok aşısının uygulanmasına geçilmesi

2012- Hepatit A aşısı

2013- Suçiçeği aşısının aşı takvimine eklenmesi

Ülkemizde 1981 yılında yayınlanan Genişletilmiş Bağışıklama Programı ile çocuklarda altı hastalığa (BCG, difteri, boğmaca, tetanoz, çocuk felci ve kızamık) karşı bağışıklama programı başlatılmıştır (13). 2008 yılında yayınlanan Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi doğrultusunda; boğmaca, difteri, tetanoz, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, tüberküloz, çocuk felci, hepatit B ve *Hemophilus influenza* tip b'ye bağlı hastalıkların morbidite ve mortalitesini azaltarak, bu hastalıkları kontrol altına almak ve hatta tamamen ortadan kaldırmak amacı ile hassas yaş gruplarına enfeksiyona yakalanmalarından önce ulaşım bağışıklanmalarını sağlamak amaçlanmıştır (14). İlk erişkinlere yönelik bağışıklama rehberi ise 2009 yılında Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD) önderliğinde Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Türkiye Aile Hekimleri Uzmanlık Derneği, Geriatri Derneği, Halk Sağlığı Uzmanları Derneği, Türk Hematoloji Derneği, Türk Toraks Derneği ve Viral Hepatitle Savaşım Derneği iş birliği ile hazırlanmıştır. 2016 yılında Sağlık Bakanlığının da katkılarıyla güncel verileri içeren Erişkin Bağışıklama Rehberi oluşturulmuştur (13).

2.2. Bağışıklamayı Etkileyen Faktörler

Aşı ile canlıya verilen antijenlerin immün cevap oluşturabilmesi için T ve B lenfositlerin birlikte çalışması gerekir. Erken dönemde oluşan antikorlar IgM sınıfında, geç dönemde ise IgG sınıfındadır. Genellikle aşılardan 7-10 gün sonra aşıya karşı yanıt oluşmaya başlar. Aynı antijen ile ikinci kez karşılaşıldığında, ikincil yanıt genellikle 4-5 gün içinde ortaya çıkar. Antijenin kimyasal ve fiziksel yapısı, adjuvanların varlığı, aşılardan saklanması, transfer koşulları, konağın genetik faktörleri, cinsiyet, yaş, beslenme, stres, fiziksel durum (obezite, malnütrisyon), immün yetmezlik, enfeksiyon varlığı, aşı uygulanma bölgesi, doz, dozlar arasındaki süre gibi bir çok faktör aşı yanıtını etkilemektedir (4,13).

Çoğu aşı T lenfosit bağımlı bağışıklık yanıtını uyaran protein antijeni uyarır. T lenfosit bağımlı yanıt; immünolojik hafızayı, tekrar uygulama ile güçlendirici etkiyi ve tüm yaş gruplarında iyi immüniteyi sağlar. Bakteriyel kapsüler polisakkarit aşılardan, bağışıklık belleğine yol açmayan ve tekrarlanan enjeksiyonlarla desteklenmeyen T lenfosit bağımsız bağışıklık yanıtını indükler. Polisakkarit aşılardan bebeklerde ve küçük çocuklarda zayıf immünojeniteye sahiptir. Polisakkaritin bir taşıyıcı proteine kovalent bağlantısı, antijeni T-lenfosit bağımlı bağışıklık yanıtını uyarır hale getirir (4).

Kullanımda olan modern aşılardan güvenli ve genellikle etkilidir. Hiçbir aşının etkinliği yüzde yüz değildir (4).

2.2.1 Antikor-aşı etkileşimleri

Genelde inaktif aşılardan antikorlardan etkilenmez ancak canlı aşılardan etkilenebilir. Antikorlar, aşı antijenine karşı oluşacak bağışıklık yanıtını azaltabilir yada tamamen

engelleyebilir. Başışıklık yanıtının oluşması, dolaşan antikorların düzeyi ve aşının türü ile ilişkilidir. İnaktif aşılar antikorlardan etkilenmedikleri için immünglobulinlerin uygulanma zamanından bağımsız olarak uygulanabilirler. Canlı aşı ile immünglobulin arasında ise yeterli sürenin bırakılması gerekmektedir. Canlı aşı önce uygulanmışsa immünglobulin uygulanması için en az iki hafta süre geçmelidir. İmmünglobulin canlı aşıdan önce uygulanmışsa, aşı uygulanmadan önce antikorların yıkımı için yeterli süre geçmesi için beklenmelidir. İmmünglobulinlerdeki antikor düzeyine bağı beklenmesi gereken süre değişebilir (13).

2.2.2 Aşıların eş zamanlı uygulanması

Tüm aşılar aynı anda uygulanabilir. Canlı ve inaktif aşıların aynı anda uygulanması antikor cevabını azaltmaz ve yan etki gelişim hızlarını etkilemez. Aşılar üretici firma tarafından karıştırılarak üretilmedikleri sürece aynı enjektörde uygulanmaz (13).

2.2.3 Aşıların farklı zamanlarda uygulanması

Enjekte edilerek uygulanan canlı aşılar aynı anda uygulanmamış ise, önce uygulanan aşının sonrakinin etkinliğini azaltmaması için aralarında en az 4 hafta süre olmalıdır. Bu süreye uyulmamış ise, ikinci aşı dört hafta sonra yeniden uygulanmalı veya bağışıklık serolojik testlerle değerlendirilmelidir. Canlı oral aşılar aynı anda uygulanmasalar da birbirlerinin etkinliğini azaltmazlar. Oral canlı aşılar ve enjekte edilen canlı aşılar birbirlerinden etkilenmezler. Diğer tüm aşı kombinasyonları birbirlerinden önce veya sonra herhangi bir zamanda uygulanabilirler (13).

2.2.4 Aşılamaya kalınan yerden devam edilmesi

Aşının daha önce yapıldığın ait kanıt olması şartıyla, aradan geçen süreye bakılmaksızın aşılamaya kaldığı yerden devam edilir (13).

2.3 Aşı Tipleri

Dünyada ve Türkiye’de kullanılmakta olan temel aşı tipleri, viral aşılar (attenué canlı viral aşılar, inaktif-ölü aşılar, subunit aşılar) ve bakteriyel aşılar (tam hücreli aşılar, toksoid aşılar, subunit aşılar, polisakkarid aşılar) ve kombine aşılardır (13).

2.3.1 Viral aşılar

2.3.1.1 Attenüé (zayıflatılmış) canlı viral aşılar: Virüsün anormal kültür ortamlarında uzun süre üretilmesi ve seri halinde 50 ya da daha fazla pasajdan geçirilmesi ile attenüasyon sağlanır. Virüsün virülansı zayıflatıldığı için hastalığa yol açmadan bağışıklık yanıtı başlatabilir. Günümüzde aşı üretmek amacıyla kullanılan virüs suşlarının çoğu ilk olarak 1960’larda ve 70’lerde zayıflatılmış suşlardır (13).

Zayıflatılmış canlı aşılar için, aşılanan kişide çoğularak doğal enfeksiyonu taklit ederek büyük miktarda antijenik uyarı oluşturması önemli bir avantajdır. Güçlü bir bağışıklık

belleğine yol açarak, uzun süren ve ömür boyu bağışıklığı sağlayabilmesi nedeniyle genelde tek doz aşılama yeterli olabilmektedir (12).

Zayıflatılmış canlı aşıların bozulmaması için +2 ile +8°C arasındaki ısılarda saklanmaları ve taşınmaları gerekmektedir. Kısa bir süre ısıya maruz kalması bile etkisini kaybetmesine neden olabilir. Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde, aşıda kullanılan virüsün bir miktar patojeniteye sahip olabilmesi ya da virülan bir forma dönüşüp hastalığa yol açabilmesi ihtimaline karşı canlı aşıların uygulanması risklidir. Bu nedenle organ nakli yada immünsupresif tedavi alan bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde ve gebelerde canlı aşı uygulaması kontraendikedir (13).

2.3.1.2 İnaktif (ölü) viral aşılar: İnaktif aşı üretimi sırasında virüs çoğaltılır, saflaştırılır ve ısı ya da kimyasallarla inaktive edilerek koruyucu bağışıklık yanıtına yol açan antijenlerin zarar görmemesi sağlanarak hastalığa yol açamayacak duruma getirilir (13). İnaktif aşılar, vücutta çoğalacak virüs içermedikleri için antijenik uyarıya yol açmazlar bu nedenle zayıflatılmış canlı aşılarından daha az etkilidirler, uzun dönemde yeterli bağışıklık oluşturabilmek için birden fazla doz veya rapel doz uygulanması gerekebilir (13).

2.3.1.3 Subunit (alt birimli) viral aşılar: Subunit (alt birimli) aşılar viral nükleik asitlerin serbestleştirilmesi ile elde edilen ve viral antijenler dışında antijen içermeyen saflaştırılmış aşılardır. Bu aşılarda, bir virüsün yüksek ölçüde saflaştırılmış bir veya daha fazla sayıda antijeni mevcuttur. Trivalan veya tetralan inaktif grip aşıları bu aşılar için örnek verilebilir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda güvenlidirler (13).

2.3.1.4 Rekombinan antijen aşıları: Bakteri, maya veya memeli hücre kültüründe herhangi bir proteinin rekombinan DNA teknolojisi ile klonlanarak pürifiye edilmesi ile üretilirler. Bu yöntemle hazırlanan ilk aşı Hepatit B aşısıdır (13).

2.3.2 Bakteriyel aşılar

2.3.2.1 Tam hücreli bakteriyel aşılar: Hastalık etkeninin zayıflatılarak bakteriyel aşı elde edilmesi işlemi çok başarılı değildir. Tüberküloza karşı uygulanan BCG aşısı genel kullanımda bulunan tek zayıflatılmış canlı bakteri aşısıdır ve etkinliği çok değişkendir (13).

2.3.2.2 Toksoit aşılar: Toksoit, kimyasal değişiklikler sonucunda zararsız hale getirilmiş, antijenik özelliklerini koruyan bir bakteriyel ekzotoksindir. Toksoit aşı üretiminde bakteriler uygun ortamlarda çoğaltılması sonrasında toksin kültür ortamından çıkartılır, saflaştırılır ve inaktive edilir. Toksoit ile yapılan aşılama ile toksin ile reaksiyona girip onu etkisizleştirebilen antikorların üretimi gerçekleşir. Bakteri ekzotoksinlerinin neden olduğu hastalıklara karşı korumada toksoit aşılar çok etkilidir. Difteri ve tetanoz aşıları toksoit aşıya örnek verilebilir (13).

2.3.2.3 Subunit bakteri aşıları: Subunit aşılar ile bakteriyel aşılarda gelişen olumsuz reaksiyonlar önlenir. Örnek olarak, asellüler boğmaca aşısında Bordetella pertussis'ten üretilen saflaştırılmış antijenler ve pertussis toksoidi bulunur. Bu antijenler küçük ve hücrenin cansız bileşenleri olmaları nedeniyle, hastalığa yol açma olasılıkları yoktur ve reaksiyon gelişme ihtimali azdır. Polisakkarit ve konjuge polisakkarit aşılar da bu grup içinde bulunmaktadır (13).

2.3.2.3.1 Polisakkarit aşılar: Polisakkaritler T-hücrelerinden bağımsız antijenlerdir ve yüksek immünojenik potansiyel taşıyıcılar. Bu durum polisakkaritlerin doğrudan B hücreleriyle etkileşime girmesi ile ilişkilidir. T hücreleri uyarısı olmadığı için , bağışıklık belleği çok az oluşur ya da hiç oluşmaz. İkinci doz aşı ile de rapel etkisi gözlenmez (13).

2.2.2.3.2 Konjuge polisakkarit aşılar: Bağışıklık belleği oluşturmak amacıyla polisakkaritler, tetanoz toksoidi gibi bir taşıyıcı proteine bağlatılır. “Konjugasyon” adı verilen bu işlem sayesinde polisakkarit antijeninin T hücrelerine bağımlı özellik kazanması sağlanır ve uzun süreli koruma elde edilir (13).

2.3.3 Kombine aşılar: Kombine aşılar ile enjeksiyon sayısını azaltmada, aşılama programına uyum artmakta ve maliyet düşmektedir. Ancak kombine aşılar ile yan etkiler daha sık görülebilir. Kombinasyonlar hazırlanırken interferans olasılığı göz önüne alınmalıdır. Uygun kombinasyonlara; BCG-sarıhumma, BCG-DBT-oral polio, BCG-kızamık, sarıhumma- tetanoz, DBT-hepatit B, DBT-sarıhumma aşıları örnek gösterilebilir . DBT-tifo-oral polio ve kolera-sarıhumma kombinasyonu önerilmemektedir (13).

2.4 İmmüsupresyon ve Aşılama

Primer immün yetmezlikler genellikle kalıtsaldır ve hücrenel veya humoral bağışıklığın eksikliği veya yokluğu mevcuttur. Sekonder immün yetmezlikler ise bir hastalık süreci veya tedavi ile ortaya çıkan hücrenel veya humoral bağışıklık bileşenlerinde kayıp veya eksiklik olarak tanımlanır. Sekonder immün yetmezliklere örnek olarak HIV enfeksiyonu, kanserler, immüsupresif ilaç tedavisi verilebilir. İmmüsupresif ilaçların klinik olarak anlamlı immüsupresyona yol açması doz ile ilişkilidir ve ilaca göre değişkenlik göstermektedir (15).

EKMUD Erişkin Bağışıklama Rehberi 2016'da immüsupresif hastaların da dahil olduğu genel aşı önerileri şekil 1'de verilmiştir (13).

Aşı	19-26 yaş	27-36 yaş	37-59 yaş	60-64 yaş	≥65 yaş
Td/Tdap ^{1,2}	Her 10 yılda bir rapel doz ²				
İnfluenza	Her yıl 1 doz				
PCV13 ³	1 doz				1 doz ⁴
PPSV23 ³	2 doz (5 yıl arayla)				1 doz ⁴
Hepatit B ⁵	3 doz (0,1,6.ay)				
Hepatit A ⁵	2 doz (0,6.ay)				
Zoster					1 doz
Suçiçeği ⁵	2 doz (1 ay arayla)				
KKK ⁶	1 veya 2 doz ⁷				
Meningokok	1 doz				
Hib	3 doz (4 hafta arayla)				
HPV	3 doz (0,1-2,6.ay) ⁸				

Td: Tetanoz-difteri; Tdap: Tetanoz-difteri-asetülüler boğmaca; Hib: *Haemophilus influenzae* tip b aşısı; HPV: Human papilloma virus aşısı; KKK: Kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı; PCV13: Konjuge pnömokok aşısı; PPSV23: Polisakkarit pnömokok aşısı.

- Tüm erişkinlere uygulanması önerilir.
- Risk faktörü veya endikasyonu olan erişkinlere uygulanması önerilir.
- Özel bir öneri olmayıp hastanın ve hekimin isteğine göre uygulanabilir.

Şekil 1: EKMUD Erişkin Bağışıklama Rehberi 2016 risk gruplarına göre aşı önerileri

2.4.1 Kemik İliği Nakli

Hematopoetik kök hücre nakli: Herhangi bir verici tipi veya herhangi bir kaynağın hematopoetik kök hücrelerin, hematopoetik sistemini tamamen veya kısmen değiştirmeyi amaçlanan bir alıcıya verildiği prosedürdür. Hematopoetik kök hücreler; kemik iliğinden, periferik kandan veya kordon kanından elde edilebilir. Verici tipleri; otolog, singeneik, tam uyumlu kardeş, diğer akrabalar ve akraba dışı olarak kategorize edilir (16).

Dünya’da her yıl 40.000’den fazla kemik iliği nakli uygulanmaktadır (17). Sağlık Bakanlığı verilerine göre 17.04.2015-31.10.2018 tarihleri arasında Türkiye’de toplam kemik iliği nakil sayısı 11.172, nakil olan hasta sayısı 10.574’dür. Bu nakillerin 4809’u allojenik, 546’sı haplo ve 5817’si otologdur (18).

Kemik iliği nakli sonrası ilk aylarda immün reaksiyon oldukça düşüktür. Aplastik faz (nötropeni) yaklaşık olarak 21 gün sürer. Nakilden sonraki ilk 100 gün; azalmış sitotoksik lenfositler, doğal öldürücü (NK) hücreler ve T hücre immünitesi ile karakterizedir. T hücre reseptörlerinin yeniden düzenlenmesi 3-6 ay sürebilmektedir. B hücrelerinin yeniden yapılanması ise 2 yıl kadar sürebilmektedir (19).

Bellek B hücrelerinin yokluğu, dolaşımdaki immünglobülinlerin azalması ve sınıf değişiminin bozulması *H.influenzae* ve *S. pneumoniae*’ya bağlı enfeksiyonlara karşı hastaları savunmasız hale getirmektedir (19). Pnömokok, influenza ve herpes zoster gibi etkenler daha fazla mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır (17). İnvaziv pnömokok enfeksiyonu allojenik kemik iliği naklinde 100.000’de 590, otolog kemik iliği naklinde 100.000’de 199 iken benzer yaş grubu kontrol grubunda 100.000’de 11,5 saptanmıştır, genel popülasyona göre 30 kat

artmış pnömokok enfeksiyonu riski bulunmaktadır (20). Kemik iliği nakli sonrası pnömokok ve *H.influenza*'ya karşı bağışıklık hızlı bir şekilde kaybolur. Polio ve tetanoz bağışıklığı bulunan hastaların birinci yılda yarısı ve ikinci yılda çoğunluğu seronegatif hale gelmektedir. Yeniden aşılama olmadığında hastaların çoğu 3-5 yılda kızamık, kızamıkçık ve kabakulağa yatkın hale gelmektedirler (17).

Kemik iliği nakli sonrası yeniden bağışıklamada en önemli nokta hastanın immün durumudur. CD4 sayısının düşük olması; bağışıklama başarısızlığı ile sonuçlanabilir. Kemik iliği verici tipi (otolog veya allojeneik), verici işlenmesi (CD34+ ayrışımı veya T hücre baskılanması), HLA uyum derecesi, Graft versus host hastalığı (GVHH) tablosu ve primer hastalık immün sistemin yapılanmasını etkileyen faktörlerdendir (21).

Otolog veya allojeneik kemik iliği nakilli olgularda 2 yıl süre ile canlı aşı uygulanması uygun değildir. Hepatit A aşılması açısından, genel aşılama önerileri doğrultusunda Hepatit A'nın endemik olduğu bölgelere seyahat veya endemik olduğu bölgede yaşama durumunda aşı yapılması önerilmektedir (13).

EKMUD Erişin Bağışıklama Rehberi 2016 önerileri aşağıdaki Şekil 2'de yer almaktadır (13).

Aşı	Öneri	KHN sonrası aşı zamanı	Doz
Pnömokok (konjuge)	Evet	3-6 ay	3 ^c
Tetanoz	Evet	6-12 ay	3
Difteri	Evet	6-12 ay	3
Boğmaca (aselüler)	Evet	6-12 ay	3
Hib (konjuge)	Evet	6-12 ay	3
Meningokok (konjuge)	Ulusal öneri	6-12 ay	1
Polio (inaktive)	Evet	6-12 ay	3
Hepatit B (rekombinant)	Ulusal	6-12 ay	3
Influenza (inaktive)	Yıllık	4-6 ay	1-2
Kızamık	Evet	24 ay	1-2
Kabakulak	Evet	24 ay	1-2
Kızamıkçık	Evet	24 ay	1-2

^aEBMT önerileri dikkate alınmıştır.

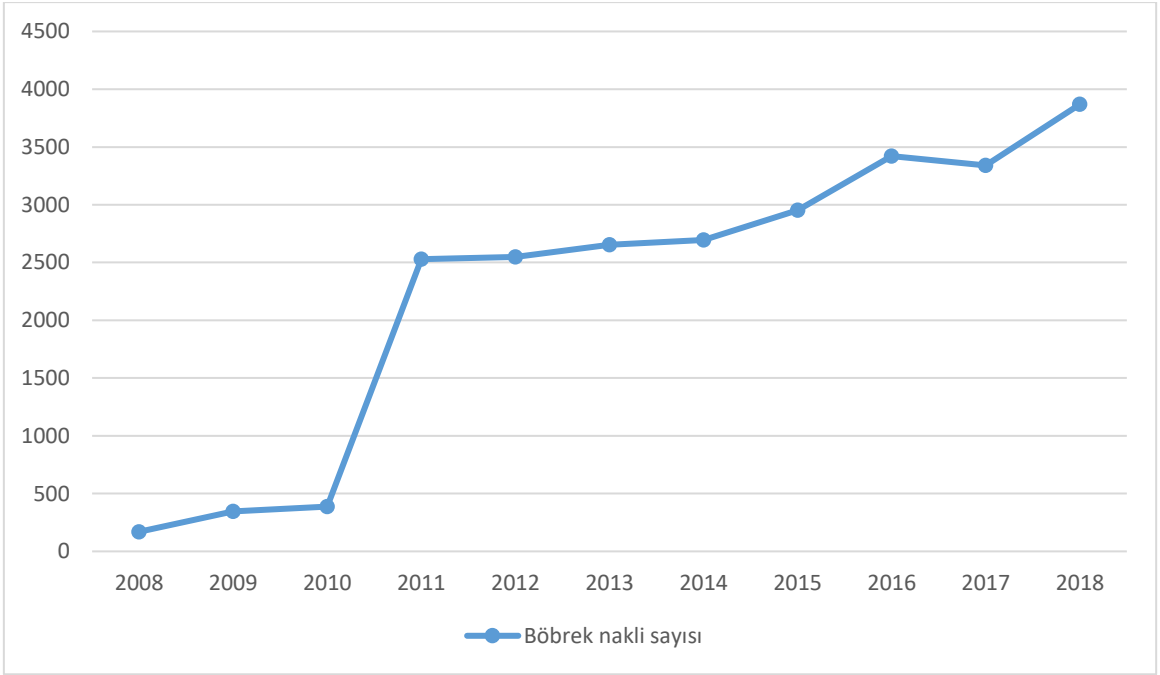
^bBCG, oral polio, intranasal influenza, kolera, tifo(oral), rota virüs aşısı önerilmez.

^c12 ve 24. ayda 2 doz polisakkarit aşı ile rapel

Şekil 2:Allojenik ve Otolog KHN sonrası aşı önerileri

2.4.2 Böbrek Nakli

Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye’de 2008 yılından itibaren 31.10.2018’e kadar gerçekleştirilen böbrek nakli sayısı 24.217’dir. Türkiye’de uygulanan böbrek nakli sayısı ve böbrek nakilli hasta popülasyonu yıllar içinde artış göstermektedir, bu artış şekil 3’de gösterilmiştir (22). Türk Nefroloji Derneği verilerine göre böbrek nakilli hastaların en sık ölüm nedeni enfeksiyonlardır (23) Aşı uygulamaları bu nedenle böbrek nakilli hasta grubunda önemlidir.



Şekil 3: T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye’de yıllara göre böbrek nakli sayısı

Solid organ nakil alıcılarının immün sistemleri kullanıkları immüsupresif ajanlar nedeniyle bağışıklamaya normal insanda olduğu gibi cevap verememektedir. Solid organ nakilli hastalarda nakil sonrası kullanılan immüsupresif rejimler genellikle glukokortikoid ile birlikte kalsinörin inhibitörlerini veya rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR) inhibitörleri şeklindedir. Kortikosteroid ilaçlar, IL-1, IL-2, IL-6, TNF, γ - IFN gibi sitokinleri inhibe ederler aynı zamanda antijene bağımlı T hücre proliferasyonunu bloke ederler. Diğer immüsupresif ajanlar ise, T ve B hücre fonksiyonlarını birlikte ya da ayrı ayrı etkilemektedirler. İmmüsupresiflerin kombinasyonları kullanıldığında immün sistemin yetersiz cevap verdiği kabul edilmektedir (13). Solid organ nakilli hastaların aşılardan yarar gördüğü ve aşılamanın yapılması gerektiği rehberlerde kabul edilmektedir (13,15,24). Ancak

aşılama zamanı önemlidir. Aşılamanın nakil öncesinde yapılması önerilmektedir, nakil sonrası ilk altı ayda bağışıklamaya immün cevap yetersizdir. Aşılama şemaları ülke ve merkezlere göre değişkenlik gösterebilmektedir (13).

EKMUD Erişkin Bağışıklama Rehberi 2016’da solid organ nakli alıcılarında önerilen aşılama şeması Şekil 4’de verilmiştir.

Aşılar	Geçerli Öneriler
Pnömonok	Nakil öncesi ve sonrasında
İnfluenza	Hasta ve yakınlarının nakil öncesi ve sonrasında
Tetanoz	Nakil öncesi ve sonrasında
Difteri	Nakil öncesi ve sonrasında
Hepatit A	Endemik bölgelerde nakil öncesi ve sonrasında
Hepatit B	Nakil öncesi ve sonrasında
Rubella	Tartışmalı
Varisella	Tartışmalı
Oral polio	Kontrendike
Sarı Humma	Kontrendike

Şekil 4: Solid organ nakli alıcılarında aşılama önerileri

2.4.3 HIV

DSÖ tarafından 2017 sonunda dünya genelinde HIV ile yaşayan yaklaşık 36,9 milyon kişi bulunduğu ve 2017 yılında yaklaşık 940.000 kişinin HIV ile ilişkili nedenlerden dolayı öldüğü belirtilmiştir (25). Ülkemizde ilk HIV vakası 1985 yılında bildirilmiştir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre; 1985 yılından 01 Kasım 2018 tarihine kadar doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirim yapılan vaka sayısı 18,557 kişidir. HIV pozitif vaka sayısı her yıl artış göstermektedir (26).

B hücre işlevlerinde bozukluk, hücrel immün yetmezlik ve humoral immün cevabın bozulması insan bağışıklık yetmezlik virüsü ile enfekte hastalarda bağışıklık baskılanma durumunu belirler. Bağışıklığın baskılanması nedeni ile bir bölümü aşılama ile önlenebilen enfeksiyonlara yatkınlık artmaktadır (27). Pnömonoksik pnömoni HIV pozitif hastalarda normal popülasyona göre 10-25 kat daha fazla görülmektedir ve invaziv pnömonok enfeksiyonları tedavi almayan HIV pozitif popülasyonda 80-100 kat daha fazladır. Antiretroviral tedavi ile diğer fırsatçı enfeksiyonlarda %90’dan fazla düşüş gözlenirken, pnömonok hastalığı ve pnömonok bakteriyemisinde en fazla %50’ye ulaşan düşüş gözlemlenmiştir (28). Bu nedenle özellikle bu grup hastalarda aşılama önem arz etmekte olup

bağışıklık baskılanma durumu bağışıklığın baskılanması enfeksiyonlara yatkınlığı arttırmakla birlikte aşılama verilen cevabı da olumsuz etkilemektedir (27).

İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü ile enfekte hastalarda hastanın bağışıklık baskılanma durumu ile birlikte hastaya uygulanacak olan aşı tipine dikkat edilmesi gerekmektedir. İlerlemiş bağışıklık baskılanma durumunda (CD4 sayısının <200 hücre/ mm^3 veya 5 yaşın altındaki çocuklar için yüzde 15'in altında olması) aşılama karşı oluşacak olan yanıt ve dolayısıyla aşılamanın etkinlikleri düşük olup oluşan antikor cevapları da daha kısa sürmektedir. Bu evrede aynı zamanda canlı aşılamanın yapılması kontraendikedir. İnaktif aşılama ise bu grup hastalarda güvenle yapılabilen olup geciktirilmeden uygulanmaları önerilmektedir fakat ilk aşılama sonrası yeterli antikor cevabının oluşmaması durumunda bağışıklık baskılanma durumu düzeliş virolojik yanıt sağlandıktan sonra tekrar aşılama önerilir (29). Antiretroviral tedavi (ART) altında virolojik baskılanma ve bağışıklık baskılanma durumu ileri evrede olmayanlar veya CD4 sayıları ≥ 200 hücre/ mm^3 olan hastalarda aşılama ile yeterli koruyucu antikor yanıtı sağlanabilmekte olup bu evrede canlı aşılama da güvenle uygulanabilmektedir. Bağışıklık baskılanma durumunun düzeliş sonrası aşılama durumunun tekrar değerlendirilmesi ve gerekirse bazı aşılamanın tekrarı yapılmalıdır (1,13). HIV ile enfekte hasta grubuna yapılan aşılama ile ilgili olarak aşılamanın hücresel bağışıklık sistemini aktive etme riski ile aşılama 1-3 hafta sonra HIV replikasyonunun artması ve enfeksiyon riskini artırması gibi konularda endişeler ortaya çıkmıştır ancak bu durumun geçici olması ve klinik ya da immünolojik olarak anlamlı olmaması nedeni ile aşılama sonrası viral yük kontrolüne gerek bulunmamaktadır (13).

Bu grup hastalara önerilen aşılama; influenza, tetanoz ve azaltılmış difteri toksoit aşısı, pnömokok, hepatit B, hepatit A ve İnsan papilloma virüsü (HPV) ile birlikte özel bir endikasyon olması durumunda ise meningokok, Hib ve canlı aşılama olmaları nedeniyle ancak seçilen özel hasta gruplarına da kızamık-kızamıkçık-kabakulak ($\text{CD4} > 200$ hücre/ mm^3 ise), su çiçeği ve zona aşısı ile sarı humma aşılardır ($\text{CD4} > 200$ hücre/ mm^3 ise) (30).

Pnömokok aşısı için aşılama şeması erişkin dönemde yapılması önerilen aşı şeması ile benzer olup en az bir doz 13 valanlı konjuge aşı (PCV13) takibinde en az 8 hafta sonra bir doz 23 valanlı polisakkarit aşı (PPSV23) yapılması önerilmektedir. İlk olarak polisakkarit aşı yapılmışsa, konjuge yapılabilmesi için en az 1 yıllık bir süre geçmiş olmalıdır. Konjuge aşı herhangi bir CD4 sayısında yapılabilmesiyle birlikte polisakkarit aşının yapılması CD4 sayısı ≥ 200 hücre/ mm^3 olana kadar ertelenmesi tercih edilebilir. Polisakkarit aşının 5 yıl sonra bir defa ve sonrasında da 65 yaşında bir doz pekiştirici aşısı yapılır (13,31).

HBV'ye karşı koruyucu antikor bulunmayan hastaların aşı sonrası %18-72'sinde koruyucu antikor görülmektedir ve bu oran sağlıklı erişkinlere göre daha düşüktür.

Antiretroviral tedavi (ART) alanlarda bu oran ART almayanlara göre daha yüksektir (13). Toplam 3 doz yapılması önerilen standart primer aşılama takvimi tamamlandıktan 1 veya 2 ay sonrası anti-HBs bakılması önerilip antikor yanıtının görülmemesi durumunda (anti-HBs <10 mIU/mL) ise standart doz ile veya çift doz olarak (standart 20 µg yerine 40 µg) tekrar 3 doz seri aşılama yapılması önerilmektedir (13,32).

Hepatit A virüsüne karşı serolojik olarak koruyucu antikorun olmayan hastalara önerilen hepatit A aşısına olan cevap Hepatit B virüsünde olduğu gibi ART alan hastalarda daha yüksek olarak görülmektedir. İki doz standart aşılama şemasından bir ay sonra antikor cevabına bakılır ve antikor yanıtı oluşmamışsa CD4 \geq 200 hücre/mm³ olduğunda aşılama tekrarlanır. Standart aşılama şeması uygulanan HIV pozitif hastaların yaklaşık %10'unda aşılama 2 yıl sonrasında antikor yanıtının kaybolduğu görülmektedir. Antikor yanıtı kaybolan bu hasta grubuna 3.doz aşının yapılması güvenlidir (13).

2.5 Çalışma Kapsamında Kemik İliği Nakilli, Böbrek Nakilli Ve Hiv Pozitif Hastalarda Değerlendirilen Aşılar

2.5.1 Pnömonokok Aşısı

Pnömonokok enfeksiyonları asemptomatik kolonizasyona, mukozal enfeksiyonlara (otit, sinüzit, pnömoni) ve invaziv enfeksiyonlara (steril bölgelerin enfeksiyonları) neden olabilir. Bu enfeksiyonlar içinde otitis media en sık görüleni, pnömoni ise mortalite ve morbidite ile en çok ilişkili olanıdır (28). Erişkin dönemde pnömonokok hastalığı görülme insidansı ve mortalite yaş ile beraber artmaktadır (28,33). Mortalite bakteriyemi ile artmakta iken , 65 yaş üzerindeki toplumda pnömokok pnömoni, bakteriyemi olmaksızın da mortalite ile ilişkilidir (28,34). Altta yatan hastalığı olan yaşlı popülasyonda (kronik akciğer, kalp, böbrek, karaciğer hastalığı, aspleni, solid organ ya da hematolojik malinite ve immünsupresyon), sağlıklı yaşlı erişkinlere göre mortalite 2-5 kat daha fazladır (28,35). Yaştan bağımsız olarak diyabet, altta yatan kronik hastalıklar, immünolojik hastalıklar, maliniteler ve immünsupresif tedavi mortalite ile ilişkili faktörlerdir. Hastalık insidasının en yüksek olduğu grup hematolojik ve solid organ maliniteleridir (28,36).

1997'de 14 valanlı polisakkarit pnömonokok aşısı lisans almıştır. 1983 yılından itibaren 23 valanlı polisakkarit aşı kullanılmaktadır. 7 valanlı konjuge pnömonokok aşısı bebek ve küçük çocuklarda 2000 yılında lisans almıştır. 13 valanlı konjuge pnömonokok aşısı ise 2010 yılında lisans almıştır (4).

Pnömonokoklarda virülansdan kapsül sorumludur. Kapsül yapısındaki farklılıklar değerlendirilerek yaklaşık 90 farklı pnömonokok serotipi tanımlanmıştır. Erişkinlerde en ciddi enfeksiyonlardan 14, 3, 9, 19, 1, 6, 23 ve 7 serotipleri sorumludur. Polisakkarit (PPSV23) ve konjuge (PCV13) olmak üzere iki tip pnömonokok aşısı vardır. Polisakkarit aşının içeriğinde,

invaziv pnömokok enfeksiyonlarına neden olan serotiplerin %90'dan fazlasını kapsayan 23 serotip mevcuttur (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F). Polisakkarit pnömokok aşısının etkinliği %50-85 olarak belirtilmektedir. Konjuge pnömokok aşısında ise toksik olmayan difteri toksinine (CRM197) bağlı 13 serotip (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14,18C, 19A, 19F, 23F) bulunmaktadır. Konjuge pnömokok aşısı T lenfosit bağımlı bağışıklık hafızası oluşturabilir, ancak bu etki, yalnızca B lenfositleri uyarması nedeniyle polisakkarit aşı ile sağlanamaz. Konjuge aşıyı takiben polisakkarit aşı uygulanması antikor yanıtının daha geniş olmasını sağlaması nedeniyle en etkin yöntemdir (13).

EKMUD Erişkin Bağışıklama Rehberi 2016 güncellemesinde pnömokok aşısının önerildiği kişiler ve durumlar aşağıda verilmiştir (13):

- Kronik pulmoner (astım dışında), kardiyovasküler, karaciğer hastalıkları ve nefrotik sendrom
- Diabetes mellitus
- HIV pozitif hastalar
- Fonksiyonel veya anatomik aspleni
- İmmüsupresif hastalıklar
- Uzun süreli immüsupresif tedavi almak
- Solid organ nakli
- Malinite
- Lösemi, Hodgkin lenfoma gibi hematolojik hastalıklar
- Koklear implant
- Beyin-omurilik sıvısı (BOS) kaçakları
- Bakım evinde kalan kişiler

Risk grupları ve yaşlara göre her iki aşı dozu arasında olması gereken en kısa süreler Tablo 1'de görülmektedir. Polisakkarit aşı en az 5 yıl ara ile en fazla 3 kez tekrarlanabilir. Konjuge aşı ise erişkin yaş grubunda kemik iliği nakilli hastalar dışında bir doz olarak uygulanır (13).

Kontrendikasyonlar: Aşıya veya içeriğindeki diğerlere karşı anafilaktik reaksiyon gelişenlere aşı uygulanmamalıdır (13).

Yan etkiler: Enjeksiyon yerinde ağrı, şişlik, kızarıklık gelişebilir. Aşı uygulananların %2 kadarında orta şiddette ve geçici ateş gözlemlenir. Baş ağrısı, titreme, iştah azalması, yorgunluk, kas ağrısı ve eklem ağrısı, deri döküntüsü, enjeksiyon yerinde Arthus tipi reaksiyonlar çok nadirdir (13).

Tablo 1: Risk durumlarına göre pnömokok aşuları arasındaki olması gereken süre

Risk durumu	Önce konjuge aşı yapıldıysa polisakkarit aşı için gereken süre		Önce polisakkarit aşı yapıldıysa konjuge aşı için gereken süre	
	19-64 yaş	≥ 65 yaş	19-64 yaş	≥ 65 yaş
Riskli durum yok	≥ 1 yıl*	≥ 1 yıl	≥ 1 yıl*	≥ 1 yıl
Kronik kalp hastalığı	≥ 8 hafta	≥ 1 yıl	≥ 1 yıl	≥ 1 yıl
Kronik akciğer hastalığı				
Diabetes mellitus				
Alkolizm				
Kronik karaciğer hastalığı				
Siroz				
Sigara içiciliği				
BOS kaçağı	≥ 8 hafta	≥ 8 hafta	≥ 1 yıl	≥ 1 yıl
Kohlear implant	≥ 8 hafta	≥ 8 hafta	≥ 1 yıl	≥ 1 yıl
Fonksiyonel ya da anatomik aspleni	≥ 8 hafta	≥ 8 hafta	≥ 1 yıl	≥ 1 yıl
Konjenital ya da kazanılmış immünyetmezlik	≥ 8 hafta	≥ 8 hafta	≥ 1 yıl	≥ 1 yıl
HIV enfeksiyonu				
Kronik böbrek yetmezliği				
Nefrotik sendrom				
Lösemi				
Lenfoma				
Hodgkin hastalığı				
Multipl myelom				
Yaygın malignite				
Solid organ transplantasyonu				
İmmüsupresif tedavi				

*Aşığı kendisi talep ederse

2.5.3 Hepatit B Aşısı

Hepatit B virüsü (HBV), *Hepadnaviridae* ailesinden hepatotropik bir DNA virüsüdür (37,38). HBV sitopatik bir virüs değildir, karaciğer hasarı genelde konak immün yanıtına bağlı gelişir. Günümüzde bulunan 10 genotipi mevcuttur. Enfeksiyöz virion (Dane partikülü) 42nm boyutunda olup kısmi çift iplikçi DNA içeren kor proteininden (HBcAg) oluşan nükleokapside sahiptir (38).

Yaklaşık olarak dünya nüfusunun %5'i (350-400 milyon) HBV ile kronik enfektedir ve HBV'ye bağlı yılda 600.000'den fazla ölüm meydana gelmektedir. HBV prevalansı bölgelere göre değişiklik göstermektedir; %1-2 arasında görülürse düşük endemisite, %2-7 arası orta endemisite ve >%8 yüksek endemisite olarak kabul görmektedir. Türkiye orta derece endemik ülke konumundadır (37).

Hepatit B aşısı ilk kez 1981 yılında plazma kökenli aşı olarak üretilmiş olup günümüzde kullanımdaki hepatit B aşısı, hepatit B virüsünün rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş majör yüzey antijenini içermektedir. Antijen, HBV majör yüzey antijenini kodlayan s genini taşıyan maya hücreleri (*Saccharomyces cerevisiae*, *Hansenula polymorpha*) kültüründen genetik mühendisliği kullanılarak üretilir. Rekombinasyon teknolojisi ile üretilen aşılarda enfeksiyöz parçacık içermediklerinden dolayı plazma aşılardan daha avantajlı ve daha güvenilirdirler. Günümüzde genetik mühendisliğinden yararlanarak farklı yöntemlerle yeni hepatit B aşısı üretme çalışmaları devam etmektedir (38,39).

Hepatit B aşısı 1984 yılından itibaren genişletilmiş aşı programı içinde yer almış, 1991 yılından itibaren HBsAg pozitifliğinin %8'in üstünde olduğu ülkelerde, 1997 yılından itibaren ise tüm ülkelerde doğumdan itibaren HBV aşısının yapılması önerilmiştir (38). Ülkemizde 1998'in ikinci yarısından itibaren yenidoğan ve risk grubu aşılama programına alınmıştır.

EKMUD Erişkin Bağışıklama Rehberi 2016'da hepatit B aşısının yapılmasının önerildiği kişiler aşağıda belirtilmiştir (13):

- Hasta ve hasta çıkartıları ile teması bulunan sağlık personelleri
- Tıp fakülteleri, sağlık meslek yüksekokulları ve diş hekimliği fakülteleri öğrencileri
- Hemodiyaliz hastaları
- Damar yoluyla uyuşturucu kullananlar
- Sık kan ve kan ürünü kullanması gerekenler
- Hepatit B taşıyıcısı ile aile içi temaslı ve aşısız olanlar
- Çok sayıda cinsel eşi olanlar ve para karşılığı cinsel ilişkide bulunanlar
- Homoseksüeller

- Hepatit B dışında kronik karaciğer hastalığı olanlar
- Cezaevleri ve ıslahevlerinde kalanlar
- Endemik bölgelere seyahat edenler
- Berberler-kuaförler, manikür-pedikürcüler
- Yetiştirme yurtlarında bulunan kişiler
- Zihinsel özürlü bakımevlerinde bulunanlar
- İtfaiye personeli
- Askerler (yüksek risk altındakiler)
- Polis memurları (yüksek risk altındakiler)
- Kazalarda ve afetlerde ilk yardım uygulayan kişiler

Bu risk gruplarının dışında, doktorun aşı yapılmasını uygun bulduğu kişilere de hepatit B aşısı uygulanmalıdır. Ayrıca, herhangi bir riskli durumu bulunmasa bile hepatit B enfeksiyonundan korunmak amacıyla aşı yaptırmak isteyen erişkinlere de aşı yapılabilir (13).

Aşının koruyuculuğu %95 civarındadır. Kırk yaş üstü olma, sigara içme, şişmanlık, genetik faktörler, uykusuzluk, diyabet ve immünsupresyon gibi konağa ait diğer faktörler aşı yanıtını azaltmaktadır. Konağa ait faktörlerin dışında aşının uygunsuz şekilde uygulanması ve aşının dondurulması da aşı yanıtını azaltan faktörler arasındadır (37). Erişkinler ve çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda, üçüncü aşıdan sonra 10 mIU/mL veya daha üzerinde anti- HBs yanıtı elde edilmesi durumunda koruyuculuğun uzun süre devam ettiği gösterilmiştir (40,41). Bağışıklık sisteminde sorun olmayan kişilere rapel doz gerekmemekte, zamanla anti- HBs düzeyleri saptanabilir düzeyin altına inse bile vücuda giren virüs antikor yapımını uyarmakta ve kişi hasta olmamaktadır (38,42).

Hepatit B aşısı üç doz (0,1,6.ayda) intramuskuler olarak uygulanır. İlk iki doz arasında en az dört hafta, ikinci ve üçüncü doz arasında en az sekiz hafta olmalı ve üçüncü doz ilk dozdan en az 16 hafta sonra uygulanmalıdır. Hızlı yanıt elde edilmek iztenen hastalar için ; 0, 1, 2 ve 12.aylar ya da 0, 10, 21. günde ve 0, 7, 28. günlerde birer aşının yapıldığı ve 12. ayda bir doz rapel aşının uygulandığı hızlandırılmış aşı şemaları mevcuttur (13). Koruyuculuk oranının yüksek olması nedeniyle HBV bulaşı açısından yüksek risk taşımayan sağlıklı bireylere aşı sonrası serolojik kontrol önerilmemektedir (37).

Kontrendikasyonlar: Aşı ya da bileşenine karşı anaflaktik reaksiyon durumunda kontrendikedir (13).

Yan etkileri: En sık yan etki enjeksiyon bölgesinde ağrıdır. Hafif ateş, baş ağrısı, halsizlik, kas ağrısı gibi semptomlar nadiren bildirilmiştir (37).

2.5.2 Hepatit A Aşısı

Hepatit A virüsü (HAV) *Picornaviridae* ailesinin *Hepatovirüs* cinsinde yer alan,

zarfsız ve pozitif iplikçi bir RNA virüsüdür (43). Bulaş fekal-oral yolladır; insan dışkısı ile kontamine sular, gıdalar ve kirli eller aracılığıyla olmaktadır. Hepatit A enfeksiyonu genelde kendi kendini sınırlayan bir tablo göstermekle birlikte olguların %1'inden azında fulminan karaciğer hastalığı görülmektedir (44). Fulminan hastalığa gidiş yaşla birlikte artmaktadır; tahmini vaka-ölüm oranı çocuklarda %1'lerde iken, 40 yaş üstünde yaklaşık %2,1'dir (45). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2015 yılında hepatit A 11.000 ölüme yol açmıştır (46). İmmünesupresif hastalar ve kronik karaciğer hastalığı bulan hastalar fulminan hepatit açısından artmış riske sahiptir (45).

İnaktif, canlı attenüe ve kombine olmak üzere üç farklı tip Hepatit A aşısı mevcuttur.

İnaktif hepatit A aşıları: Formalinle inaktive edilen aşılar viral kapsid antijenleri ve viral partikülleri içerir. İmmünojenik yanıtı kapsid antijenlerine bağlı oluşmaktadır. Hepatit A aşısı dışkıyla virüs yayılımını azalttığı için sadece aşılananları değil, aşılanmayanları da korur (13,47).

Canlı attenüe hepatit A aşıları: Canlı attenüe aşılar subkutan yoldan uygulanır. Çin'de ruhsatlı canlı aşı kullanılmaktadır (13,47). Ancak bu aşılar diğer canlı aşılarında olduğu gibi gebelerde ve immünesupresiflerde kullanılamaz (45).

Kombine hepatit A aşıları: Hepatit A ve B aşılarını içeren kombine aşılar bulunmaktadır. Kombine aşılar 0, 1 ve 6. aylarda birer doz olmak üzere 3 doz şeklinde uygulanır (13,47).

EKMUD Erişkin Bağışıklama Rehberi 2016'da Hepatit A enfeksiyonu açısından artmış risk altında olan ve aşılanması önerilen kişiler şunlardır (13) :

- Hepatit A'nın yüksek ya da orta derecede endemik olduğu yerlere seyahat edenler
 - Mesleki olarak artmış enfeksiyon riski taşıyan kişiler
 - Kronik karaciğer hastalığı olan seronegatif kişiler
 - Uyuşturucu bağımlıları
 - Özel bakım ihtiyacı bulunan hastalara bakan kurumlardaki hastalar ve sağlık/bakım personeli
 - Kreş ve yuvalardaki personel ve çocuklar
 - Kanalizasyon işçileri
 - Hijyen uyumunun kötü olduğu seronegatif temizlik işçileri ve gıda sektöründe çalışanlar
 - Solid organ ve kemik iliği nakli adayları ve alıcıları, pıhtılaşma faktör konsantreleri alan kişiler
 - HAV ile enfekte primatlarla veya araştırma laboratuvarlarında çalışan kişiler
- Hepatit A aşıları 0 ve 6. ayda iki doz olarak uygulanır. Eğer ikinci doz 6.ayda

uygulanamazsa 18.aya kadar aşı uygulanabilir (13). İki doz hepatit A aşısının koruyuculuğu %95 civarındadır. Tek doz aşının bile korunmada yeterli olduğu yönünde bir görüş mevcuttur. Ancak tek doz aşının uzun süreli etkinliği açısından bilimsel çalışmalara ihtiyaç vardır (45).

Ülkemiz koşullarında maliyet etkin olması nedeniyle aşılama öncesinde erişkin yaş grubunda test yapılması önerilmektedir (13). Aşıya yüksek yanıt oranı nedeniyle aşılama sonrası antikor kontrolü yapılmasına gerek yoktur (48). İnaktif hepatit A aşısı ile oluşan koruyuculuğun en az 25 yıl süreceği tahmin edilmektedir. Ayrıca, ülkemizde hepatit A enfeksiyonu endemik olduğu için sürekli virüsle karşılaşmanın rapel doz etkisi yapacağı düşünülebilir (13).

Kontrendikasyonlar: Aşının herhangi bir bileşenine karşı daha önce aşırı duyarlılık gelişmiş ise uygulanmamalıdır. Aşı yapılacağı gün ağır geçirilen bir enfeksiyon hastalığı veya yüksek ateş mevcut ise aşı ertelenmelidir (13).

Yan etkiler: Yan etki nadir görülmektedir ve en çok görülen yan etki enjeksiyon yerinde ağrı, deride hassasiyet ve kızarıklığıdır (13).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine veya aşı polikliniğine 1 Ocak 2016-8 Ekim 2018 tarihleri arasında başvuran kemik iliği nakilli, böbrek nakilli ve HIV pozitif hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Belirtilen hasta grubunda pnömokok, hepatit B ve hepatit A aşısı yapılmış olan, başlangıç ve aşı sonrası aşılardan serolojik tetkikleri istenmiş olan hastalar kaydedilmiştir. Uygun kriterleri karşılayan hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet) immünyosupresyon nedeni, nakil hastası ile nakil tarihi, HIV pozitif ise tanı tarihi, HIV pozitif ise CD4 sayısı ve viral yük, aşılanma öyküsü, aşılanma öncesi ve sonrası antikor titrasyonlarını içeren hasta takip formu doldurulmuştur. Aşılanma tarihleri aşı polikliniğinde düzenlenen aşı kartlarından ve T.C Sağlık Bakanlığı aşı takip sistemi üzerinden kontrol edilmiştir.

3.1 Çalışmaya alınma kriterleri;

- 18 yaş ve üstü olmak,
- Kemik iliği nakli, böbrek nakli nedeniyle halen immünyosupresif tedavi almak ya da HIV enfeksiyonu nedeniyle immünyosupresyon
- Aşı öncesi tarama testi istenmiş, sonrasında aşı şemasını tamamlamış ve kontrol serolojik tetkikleri yapılmış olmak
- Pnömonokok aşısı için değerlendirilen gruba alınan HIV pozitif hastaların aşı öncesi altı ay içinde tanı almış olması (yeni tanı HIV pozitif hastalar alındı; daha önce dış merkezde aşılanmış oldukları için aşı takibi bizim polikliniğimizde yapılmamıştır)

3.2 Çalışmaya alınmama kriterleri;

- 18 yaş altı olmak
- Çalışmanın sürdüğü dönemde kemoterapi alma
- Kemik iliği nakli sonrası ilk altı ay, solid organ nakli sonrası ilk üç ay içerisinde olan hastalar
- Gebe olmak
- Aşı öncesi tarama testinin olmaması yada aşılardan tamamlanmaması
- Aşı sonrası kontrol serolojik tetkiklerin olmaması

3.3 Aşı Uygulamaları

Kemik iliği nakli: Aşılar naklin altıncı ayından sonra başlanmıştır. Pnömonokok aşısı; iki ay arayla üç doz konjuge pnömokok aşısı , iki ay sonra polisakkarit aşı şeklinde , Hepatit B aşısı 0,1 ve 6.ayda, hepatit A aşısı 0.ve 6.ayda uygulanmıştır.

Böbrek nakli: Aşılar naklin altıncı ayından sonra başlanmıştır. Pnömonokok aşısı konjuge aşı ve sekiz hafta sonra polisakkarit aşı şeklinde, Hepatit B aşısı 0,1 ve 6.ayda, hepatit A aşısı 0.ve 6.ayda uygulanmıştır.

HIV: Pnömonokok aşısı konjuge aşı ve sekiz hafta sonra polisakkarit aşı şeklinde, Hepatit B aşısı 0,1 ve 6.ayda, hepatit A aşısı 0.ve 6.ayda uygulanmıştır.

3.4 Laboratuvar Testleri

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılmış olan serolojik testler değerlendirilmiştir. *Streptococcus pneumoniae*'nin pnömokokal kapsüller polisakkaritine (PCP) yönelik Pnömonokok IgG antikorları, kantitatif olarak, VaccZyme Anti-PCP IgG enzyme immunoassay (EIA) kiti ile (The Binding Site, İngiltere) çalışılmıştır. Bu EIA kitinde kuyucuklar 1-5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F PCP antijenleri ile kaplıdır. Analitik duyarlılığı 0.62 mg/L olan testte, 3.3 mg/L - 270 mg/L konsantrasyonlar laboratuvar tarafından rapor edilmiştir. Periferik kan örneklerinden elde edilen serumlardan kemilüminisans mikropartikül immünassay (CMIA) yöntemi ile Architect i2000SR (Abbott, ABD) sisteminde HBsAg (Architect HBsAg Kalitatif II Reagent Kit, Abbott, ABD), Anti-HBc (Architect Anti-HBc II Reagent Kit, Abbott, ABD), Anti-HBs (Architect Anti-HBs Reagent Kit, Abbott, A.B.D.) ve HAV IgG (Architect HAVAb-IgG Reagent Kit, Abbott, ABD) testleri çalışılmıştır.

Enzyme Linked İmmunosorbent Assay (ELISA) ile antikor tespiti;

- Mikropleyt çukurlara özgül antijen bağlıdır. Çukurlara hasta serumları dilüsyonları eklenir. Özgül antikorlar(IgG veya IgM) antijen ile birleşir.
- İnkübasyon ve yıkama işleminden sonra hangi tip antikor araştırılıyorsa ona özgül konjugat eklenir (IgG araştırılıyorsa enzimle işaretli anti-insan IgG, IgM araştırılıyorsa enzimle işaretli anti-insan M)
- İnkübasyon ve yıkama sonrası çukurlara kromojenik substrat eklenir
- Reaksiyon sonucu oluşan renk değişikliği hasta serumundaki antikor miktarı ile doğru orantılıdır ve spektrofotometrik olarak değerlendirilir.

Kemilüminesans yönteminde ise bir floropor reaksiyon sonucu ışık salınımı gerçekleşir ve luminometre ile ışık salınımı ölçülür (49).

Aşılar tamamlandıktan en az bir ay sonra alınan serumda aşuya karşı bağışıklık değerlendirilmiştir. Pnömonokok aşısı için anti pnömokok antikor >3,3mg/L pozitif olarak tanımlanırken aşı sonrası kesin koruyucu pnömokok antikoru titre değeri bilinmemektedir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılmış olan çalışmalar değerlendirilerek; WHO ELISA yöntemi ile ≥ 0.35 $\mu\text{g/mL}$ değeri ve serotip özgül antikor değerlerinde geometrik artış veya opsonofagositik antikor titresinin (OPA) $\geq 1/8$ olması pnömokok aşısı için etkinlik değerleri olarak tanımlanmıştır (50). American Academy of Allergy, Asthma & Immunology tarafından ise pnömokok aşısı sonrası koruyucu antikor titresi 1,3 $\mu\text{g/mL}$ olarak belirtilmiştir. Aşı öncesi pnömokok antikor titresi 1,3 $\mu\text{g/mL}$ 'nin üstünde olan olgularda ise antikor titresinde iki kat

artış aşı yanıtı olarak IIIc kanıt seviyesi ile kabul edilmiştir (51). Pnömonokok antikor titresindeki anlamlı artışa ait kesin bilgi olmaması nedeniyle çalışmamızda aşı sonrası pnömonokok antikor titresinde artış görülmesi pnömonokok aşı yanıtı açısından anlamlı kabul edilmiştir. Hepatit B aşısı için AntiHBs titresi <10 mIU/mL olanlar aşuya yanıtı olarak kabul edilmiştir. Hepatit B aşısı için AntiHBs titresi ≥ 10 mIU/mL olanlar aşuya yanıtı olarak kabul edildi. Hepatit A için laboratuvar tarafından verilen negatif ve pozitif değerler göz önüne alındı.

3.4 İstatiksel yöntemler

Araştırmada elde edilen veriler SPSS 18 programına girildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzdeleri, sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak sunuldu. Kategorik değişkenler arasında çapraz tablolar oluşturuldu ve "Chi Square" test yöntemleri ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenlerin gerek grafiksel bakı gerek normallik testi ve örnek çaplarına bakılarak normal dağılıma uygunluğu araştırıldı. Tüm bu değişkenlerin normal dağılıma uygun olmadığına karar verilerek bağımsız grup karşılaştırılmalarında "Mann-Whitney U" testi ile, bağımlı grupların karşılaştırılmalarında ise "Wilcoxon Signed Ranks" testi kullanıldı. Yine sürekli değişkenler arasındaki ilişkiye korelasyon testi ile bakıldı. Tüm testlerde birinci tip hata payı $\alpha=0,05$ olarak belirlendi, "p" değerinin 0,05'den küçük olduğu durumlarda istatistiksel anlamlı fark kabul edildi.

3.5 Etik kurul onayı

Çalışma için T.C. Ege Üniversitesi Rektörlüğü Tıp Fakültesi Dekanlığı Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16.11.2018 tarih ve 99166796-050.06.04 sayılı karar numarası ile etik ve bilimsel açıdan sorun olmadığına dair onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamında değerlendirilen hasta sayısı 217 idi; 35 kemik iliği nakli, 31 böbrek nakli, 151 HIV pozitif hasta değerlendirilmiştir. Çalışma kriterlerini karşılayan hasta sayısı 168 idi, çalışma dışı bırakılan hasta sayıları ve nedenleri tablo 2’de belirtilmiştir.

Tablo 2:Çalışma kapsamında değerlendirilen ve çalışma dışı bırakılan hastalar

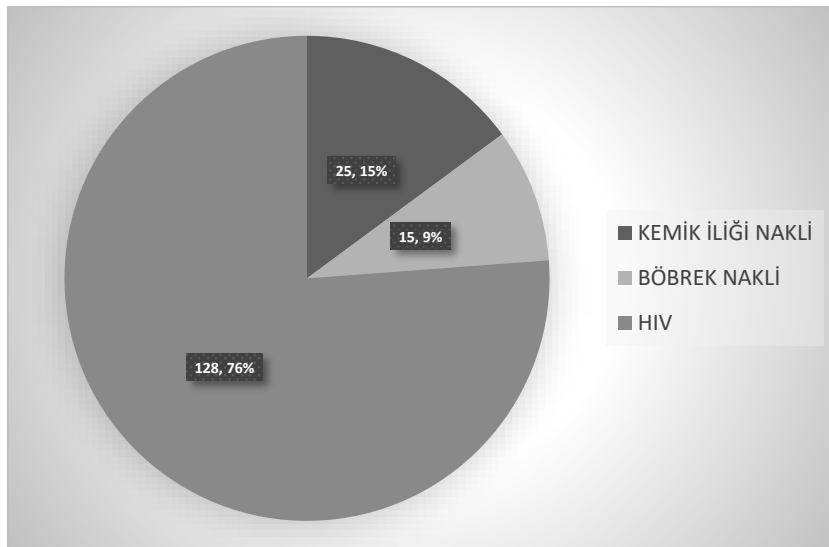
	Değerlendirilen hasta sayısı	Çalışma dışı bırakılan hasta sayısı	Çalışmaya alınan hasta sayısı
Kemik iliği	35	10*	25
Böbrek nakli	31	16 #	15
HIV pozitif	151	23 +	128

*2 hasta ölüm, 2 hasta relaps, 1 hasta izlemde meme kanseri, 3 hasta kontrole gelmemiş, 2 hastada aşılar henüz tamamlanmamış

7 hasta aşılara devam etmemiş, 2 hasta kontrole gelmemiş, 6 hastanın aşıları devam ediyor, 1 hastada rejeksiyon

+ 10 hastanın aşıları devam ediyor, 12 hasta kontrole gelmemiş, 1 hastada CD4 sayısı <50hücre/mm³ aşıları ertelenmiş

Hastaların altta yatan immüsupresif nedene bağlı dağılımı şekil 5’de, demografik özellikleri tablo 3’de verilmiştir.

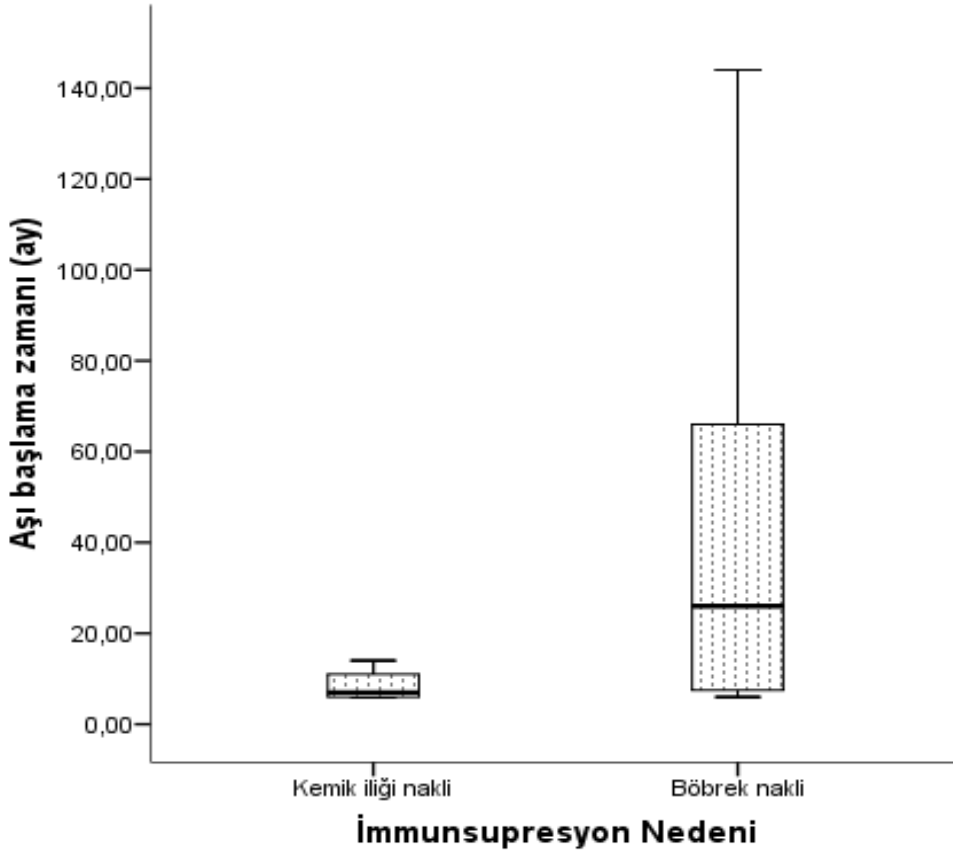


Şekil 5:Çalışma Kriterlerini Karşılayan Hastaların Dağılımı

Tablo 3:Hastaların demografik özellikleri

	Yaş ortalaması	Cinsiyet	
		Kadın (%)	Erkek
Genel	36,46 (standart sapma:10,68)	27 (%16,07)	141 (%83,92)
Kemik iliği nakli	36,08 (standart sapma:10,87)	12 (%48,00)	13 (%52,00)
Böbrek nakli	45,40 (standart sapma:11,02)	5 (%33,33)	10 (%66,66)
HIV pozitif	35,48 (standart sapma:10,19)	11 (%8,59)	117 (%91,40)

Kemik iliği nakli olan hastalarda nakil sonrası aşı başlanma medyan süre:7 (min 6; max:14) böbrek nakli olanlarda aşı başlanma medyan süre: 26 (min:6; max:144) ay olarak saptanmış, istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,010$). Kemik iliği ve böbrek nakli hastaların aşıya başlanma zamanı dağılımı şekil 6'da gösterilmiştir



Şekil 6: Kemik iliği ve böbrek nakilli hastalarda nakil sonrası aşı başlanma süresi

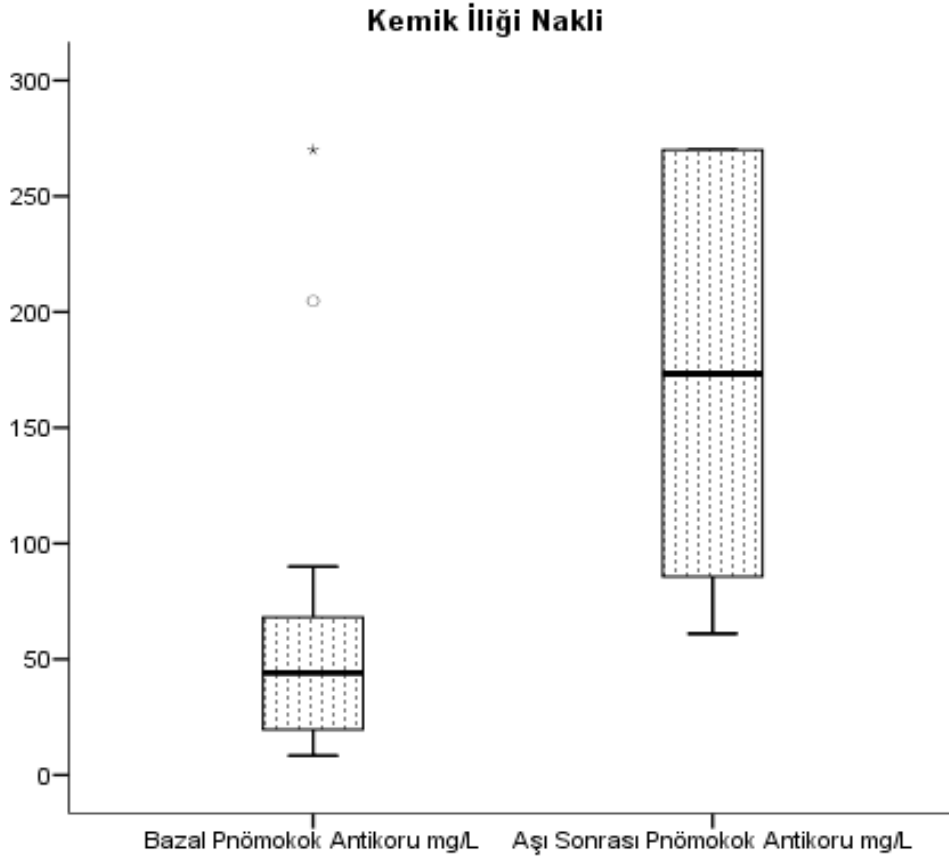
4.1 Kemik İliği Nakli

Kemik iliği nakilli 12 kadın, 13 erkek toplam 25 hasta değerlendirildi, 24 hastaya allojenik kök hücre nakli, bir hastaya ise olog kök hücre nakli uygulanmıştı. Dört (%16) hastada GVHH tablosu bulunmaktaydı.

4.1.1 Pnömonok aşı

Kemik iliği nakilli 20 hastada aşı öncesi ve aşı sonrası pnömokok antikor titreleri değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda pnömokok antikor pozitif saptanmıştır. Kemik iliği nakilli hastalarda aşı öncesi medyan pnömokok antikor: 44,09 mg/L (min:8,4; maks:270), aşı tamamlandıktan sonra medyan pnömokok antikor:173,35 mg/L (min:61; maks:270) saptanmış ve aşı sonrası pnömokok antikorundaki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$). Değerlendirilen 20 hastanın 19'unda aşı sonrası pnömokok antikor titrelerinde artış görülürken bir hastada aşı sonrası pnömokok antikor titresinde artış görülmemiştir. Antikor titresinde artış görülmeyen hasta allojenik kök hücre nakli uygulanmış, GVHH tablosu bulunmayan ve naklin 12. ayında aşılana başlanan 35 yaşında bir kadın hasta idi. Hastaların cinsiyet ve GVHH tablosu varlığına göre aşı öncesi ve aşı sonrası ortalama pnömokok antikor ortalama değerleri tablo 4'de verilmiştir.

Takiplerinde bir kemik iliği nakilli hastada 3 doz konjuge pnömokok aşısının son dozu üzerinden 17 gün geçtikten sonra gelişen pnömonide kanda *Streptococcus pneumoniae* üremesi saptanmıştır. Ancak kökenin tiplendirilmesi mikrobiyoloji laboratuvarı tarafından yapılamamıştır. Bu hastanın bazal pnömokok antikorunu:22,5 mg/L, üç doz konjuge pnömokok ve bir doz polisakkarit pnömokok aşısı sonrası pnömokok antikorunu 97 mg/L olduğu görülmüştür.



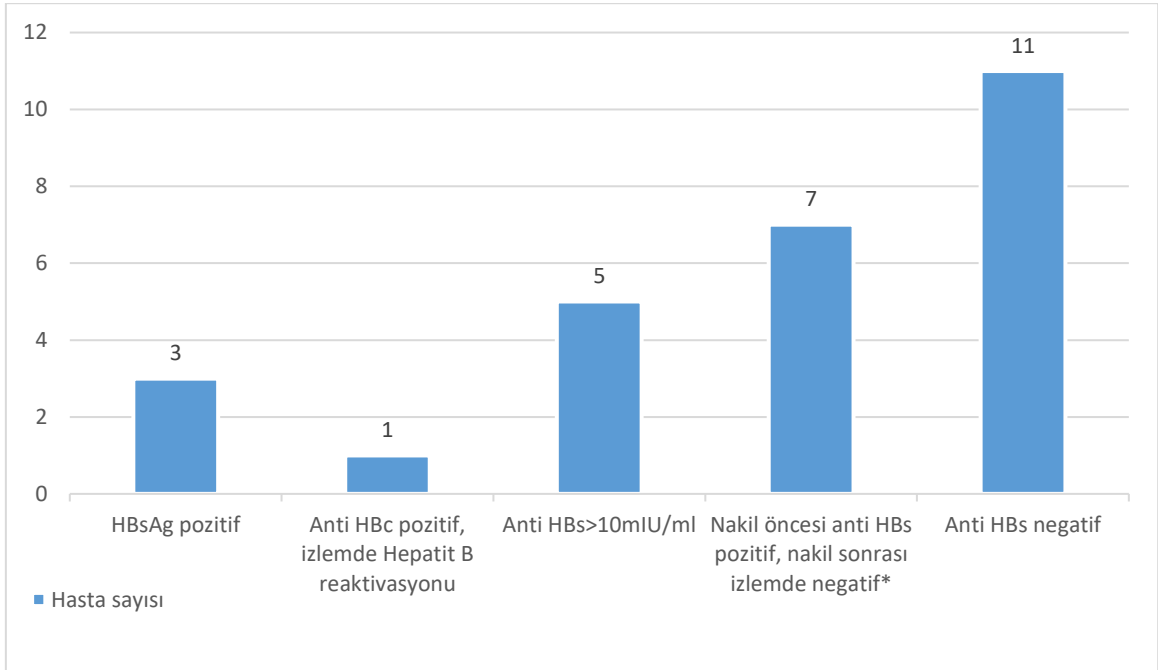
Şekil 7:Kemik iliği nakilli hastalarda aşı öncesi ve aşı sonrası pnömokok antikor titresinin dağılımı

Tablo 4:Kemik iliği nakilli hastalarda aşı öncesi ve aşı sonrası pnömokok antikor değerleri

	Kadın (n:9)	Erkek (n:11)	GVHH tablosundaki hastalar (n:3)	Genel (n:20)
Ortalama bazal pnömokok antikoru mg/L	97,63 (standart sapma:84,05)	29,98 (standart sapma:20,26)	126 (standart sapma:124,90)	60,42 (standart sapma:66,42)
Aşılama sonrası pnömokok antikoru mg/L	223,84 (standart sapma:76,13)	129,83 (standart sapma:70,26)	138 (standart sapma:114,84)	172,13 (standart sapma:85,68)

4.1.2 Hepatit B aşısı

Çalışma kapsamında değerlendirilen 25 hastanın nakil sonrası hepatit B açısından serolojik test sonuçları şekil 8’de verilmiştir.



*5 hastada nakil sonrası altıncı ayda anti HBs pozitif iken izlemde negatifleşti

Şekil 8:Kemik iliği nakilli hastalarda nakil sonrası Hepatit B serolojileri

Nakil öncesi serolojik tetkikleri ile birlikte değerlendirildiğinde; anti HBc pozitif olan bir hastada reaktivasyon gelişmiştir. HBsAg pozitif olan üç hastanın antiviral profilaksi aldığı görülmüştür. Nakil öncesi hepatit B'ye karşı bağışıklığı bulunan 11 hastanın dokuzunda aşılama ile ikisinde doğal bağışıklık mevcuttu. Aşılı hastalardan altısında, doğal bağışık hastalardan birinde, toplam yedi hastada anti HBs kaybı görülmüştür. Anti HBs kaybı gerçekleşen yedi hastanın beşinde nakil sonrası altıncı ayda anti HBs>10mIU/ml iken izlemde anti HBs kaybı gerçekleşmiştir. Anti HBs kaybı iki hastada 12.ay, bir hastada 14.ay, bir hastada 16.ay ve bir hastada 20.ayda gerçekleşmiştir. Anti HBs kaybı nakil sonrası altıncı aydan sonra gerçekleşen beş hastanın dördünde GVHH tablosu bulunması dikkat çekmiştir.

Kemik iliği nakilli hastaların Hepatit B aşısı sonrası bağışıklık durumları tablo 5'da verilmektedir. Hepatit B aşısı tamamlananlar arasında bir GVHH tablosunda bulunan hasta vardır ve hepatit B aşısı sonrası anti HBs>1000 mIU/mL'dir.

Tablo 5:Kemik iliği nakilli hastalarda Hepatit B aşısı sonrası bağışıklık durumları

	Kadın	Erkek	Genel (%)
Bağışıklık gelişen hasta sayısı/ toplam hasta sayısı	5/9	3/3	8/12 (%66,6)

4.1.3 Hepatit A aşısı

Kemik iliği nakilli hastaların nakil sonrası tetkiklerinde 23 hastada HAV IgG pozitif, iki hastada negatif saptanmıştır. Bir hastada iki doz Hepatit A aşısı uygulanmıştı ve aşı sonrası bağışıklık gelişmiştir.

4.2 Böbrek Nakli

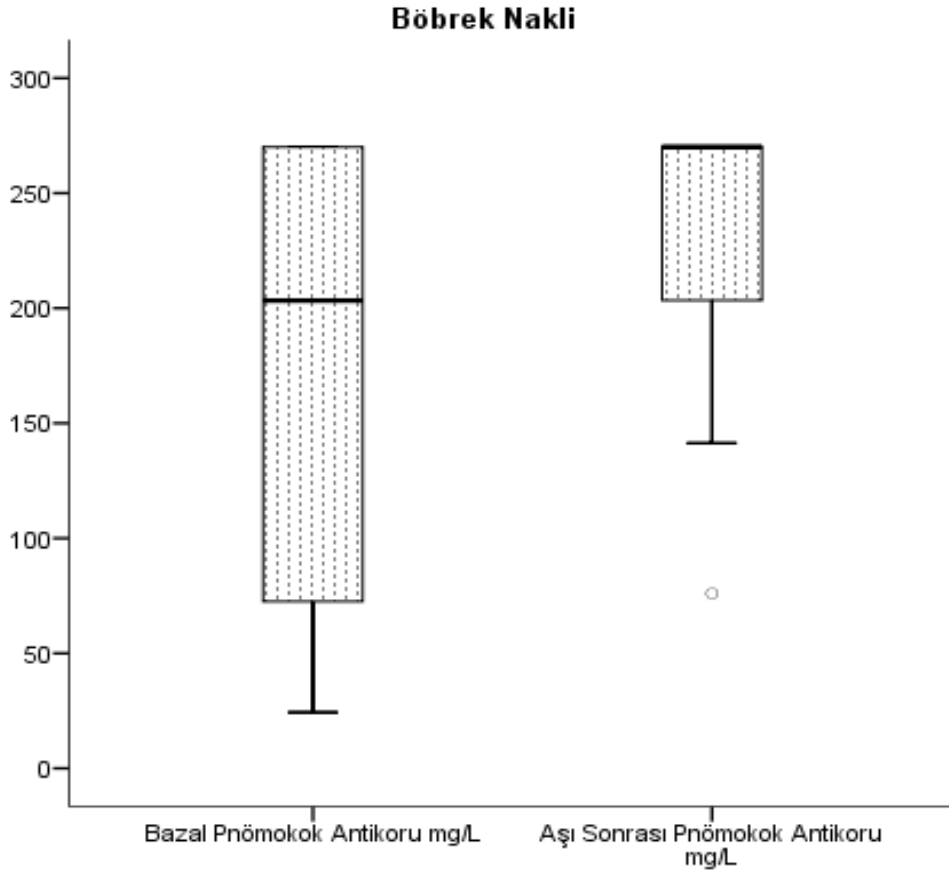
Böbrek nakilli beş kadın, 10 erkek toplam 15 hasta değerlendirilmiştir.

4.2.1 Pnömonokok aşısı

Böbrek nakilli 12 hastada aşı öncesi ve aşı sonrası pnömokok antikor titreleri değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda pnömokok antikoru pozitif saptanmıştır. Aşı öncesi medyan pnömokok antikoru:203,30 mg/L (min:24,39; maks:270) iken aşı sonrası medyan pnömokok antikoru:270 mg/L (min:75,99; maks:270) idi, aşı sonrası pnömokok antikorundaki

artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,036$). Pnömonok antikorlarının aşı öncesi ve aşı sonrası dağılımı şekil 9’da gösterilmektedir. Pnömonok aşısı sonrası 11 hastada pnömonok antikor titresinde artış görülürken bir hastada artış görülmemiştir. Bu hasta naklin altıncı yılında aşılama başlanan 35 yaşında bir erkek hasta idi.

Çalışma boyunca pnömonok aşısı uygulanan hastalarda kanıtlı invaziv pnömonok enfeksiyonu saptanmamıştır. Hastaların cinsiyete göre aşı öncesi ve aşı sonrası ortalama pnömonok antikor değerleri Tablo 6’da verilmiştir.



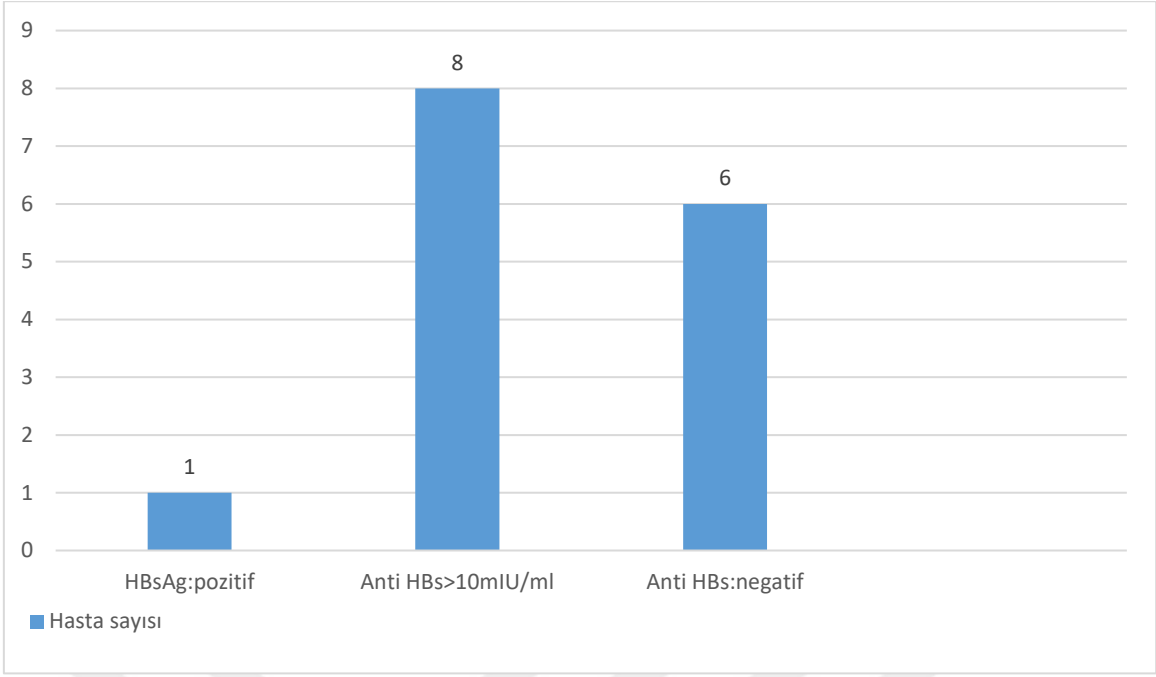
Şekil 9: Böbrek nakilli hastalarda pnömonok aşısı öncesi ve sonrası pnömonok antikor dağılımı

Tablo 6:Böbrek nakilli hastalarda aşı öncesi ve aşı sonrası ortalama pnömokok antikor titreleri

	Kadın (n:5)	Erkek (n:7)	Genel (n:12)
Bazal ortalama pnömokok antikoru mg/L	141,38 (standart sapma:119,00)	201,58 (standart sapma:82,35)	176,50 (standart sapma:99,04)
Aşılama sonrası ortalama pnömokok antikoru mg/L	205,47 (standart sapma:91,33)	248,09 (standart sapma:31,89)	230,33 (standart sapma:63,79)

4.2.2 Hepatit B aşısı

Böbrek nakilli hastaların nakil sonrası Hepatit B serolojik tetkikleri şekil 10'da belirtilmiştir. Anti HBs pozitif saptanan sekiz hastadan beşinde bağışıklık aşılama sonucu gelişirken üç hastada geçirilmiş enfeksiyonla uyumlu serolojik sonuçlar görülmüştür. Anti HBs negatif olan hiçbir hasta öncesinde hepatit B aşısı öyküsü belirtmemiştir. Hepatit B aşısı açısından değerlendirilen altı hastanın tamamı erkektir ve iki hastada bağışıklık gelişmiş, dört hastada bağışıklık gelişmemiştir.



Şekil 10:Böbrek nakilli hastalarda nakil sonrası Hepatit B serolojileri

4.2.3 Hepatit A Aşısı

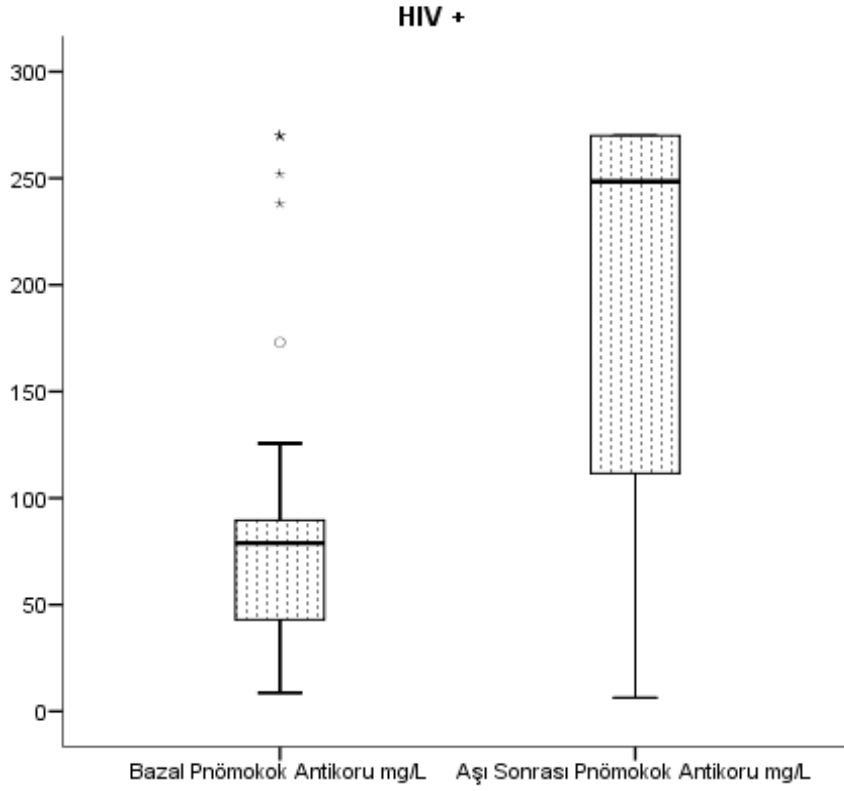
Böbrek nakilli hastaların tamamında nakil sonrası HAV IgG pozitif saptanmıştır.

4.3 HIV

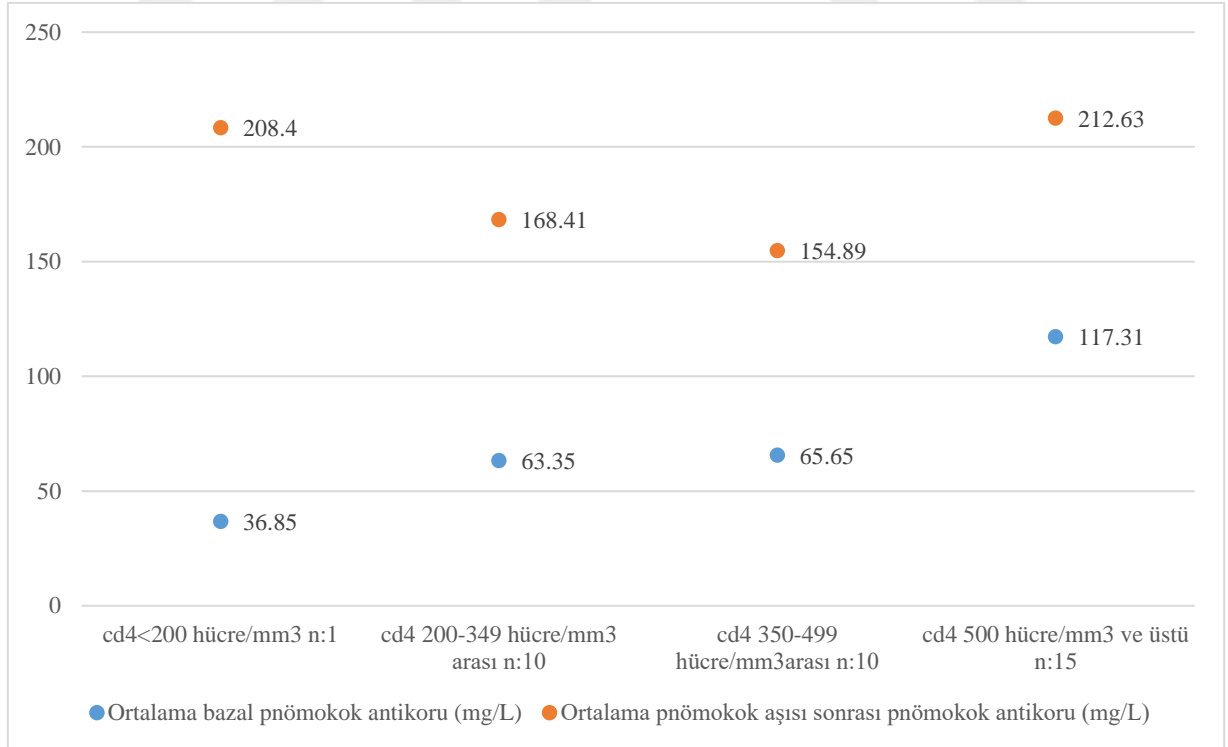
HIV pozitif 11 kadın, 117 erkek toplam 128 hasta değerlendirilmiştir.

4.3.1 Pnömonokok aşısı

HIV pozitif iki kadın, 34 erkek hasta pnömokok aşısı sonrası oluşan yanıt açısından değerlendirilmiştir. CD4 sayılarına göre ortalama bazal ve aşı sonrası pnömokok antikor titreleri aşağıdaki şekil 8’de verilmiştir. HIV pozitif olgularda CD4 sayısı ile bazal pnömokok antikor (r:0,087) ve aşı sonrası pnömokok antikor (r:0,167) arasında korelasyon saptanmamıştır. Aşı öncesi medyan bazal pnömokok antikor:78,88 mg/L (min:8,7; maks:270) iken aşı sonrası medyan pnömokok antikor:248,45 mg/L (min:6,4; maks:270) saptanmıştır. Aşı sonrası pnömokok antikorundaki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=000). Hastaların bazal ve aşı sonrası pnömokok antikor dağılımı şekil 11’de verilmiştir. Tüm hastalarda aşı öncesi ve aşı sonrası pnömokok antikor titreleri pozitif saptanırken 30 hastada pnömokok aşısı sonrası antikor titrasyonlarında artış gözlenmiş, altı hastada artış gözlenmemiştir. Çalışma boyunca pnömokok aşısı uygulanan hastalarda kanıtlı invaziv pnömokok enfeksiyonu görülmemiştir.



Şekil 11:HIV pozitif hastalarda aşı öncesi ve aşı sonrası pnömokok antikor dağılımı



Şekil 12:HIV pozitif hastalarda CD4 sayılarına göre ortalama bazal ve aşı sonrası pnömokok antikoru

CD4 sayısı <350 hücre/mm³ olan olgularda aşı ile antikor yanıtı artanların oranı %81,8

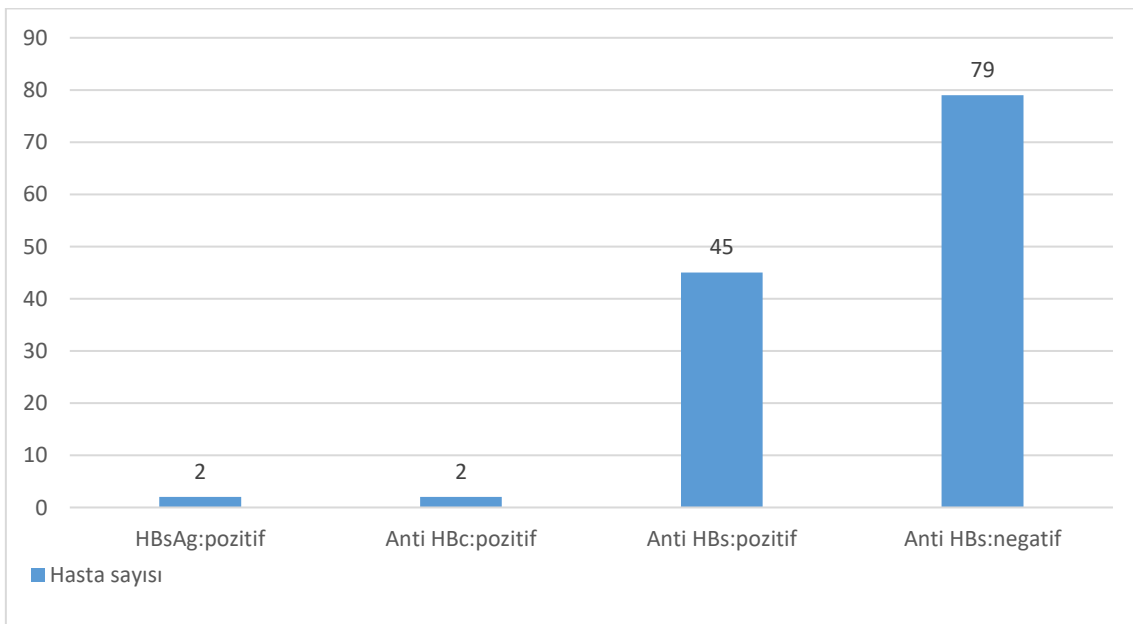
iken, ≥ 350 hücre/mm³ olan olgularda % 84 saptanmıştır. CD4 sayısına göre pnömokok antikorundaki artış arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,609).

Tablo 7: Pnömomok aşısı sonrası pnömokok titrelerinde artış görülen ve görülmeyen HIV pozitif hastaların özellikleri

	Pnömomok aşısı sonrası antikor titrasyonlarında artış görülmeyen hastalar n:6	Pnömomok aşısı sonrası antikor titrasyonlarında artış görülen hastalar n:30
Kadın/erkek	0/6	2/28
Medyan yaş	32,5 (min:24;maks:45)	35 (min:18;maks:55)
Medyan CD4 sayısı hücre/mm ³	409,5 (min:230;maks:912)	433 (min:166;maks:1104)
HIV RNA saptanabilir düzeyin altında olan hasta sayısı	1	5

4.3.2 Hepatit B aşısı

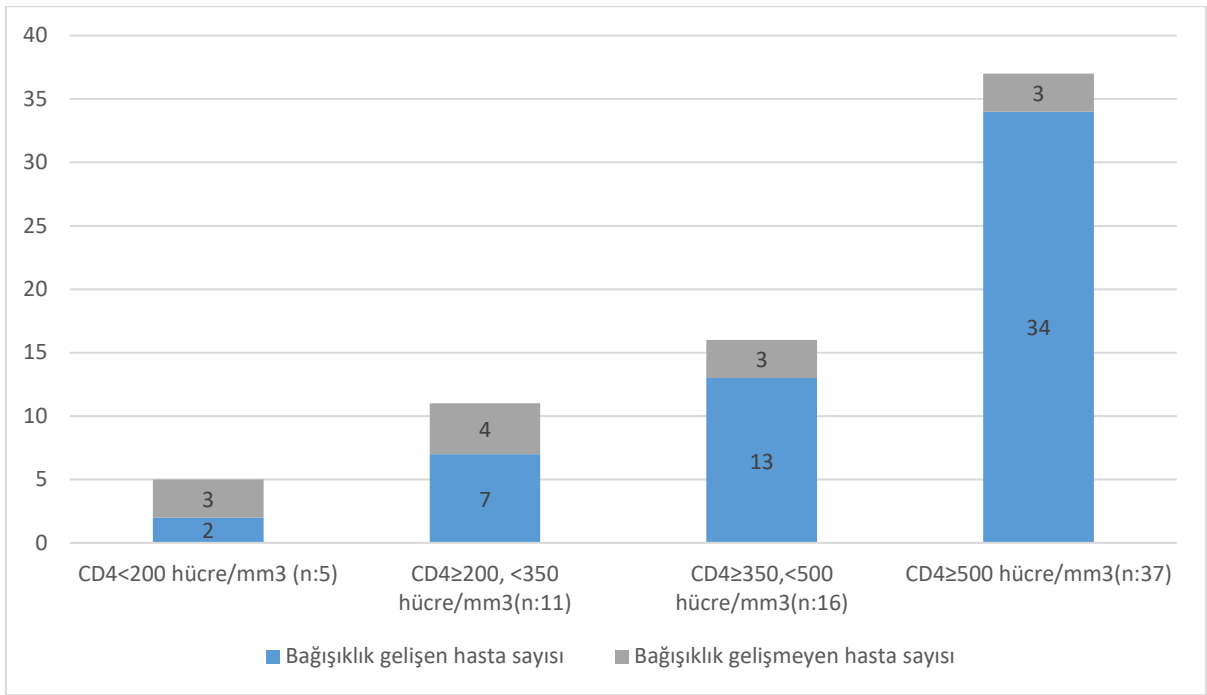
HIV pozitif 128 hastanın Hepatit B serolojik tetkikleri şekil 13’de verilmiştir.



Şekil 13: HIV pozitif hastalarda Hepatit B serolojileri

HIV pozitif dört kadın, 65 erkek toplam 69 hastada Hepatit B aşısı sonrası antikor titrasyonları değerlendirilmiştir. Hepatit B aşısı uygulanan 69 HIV pozitif hastanın 56'sında (%81) aşı sonrası bağışıklık gelişmiştir. CD4 sayısının aşı yanıtına etkisi değerlendirildiğinde; CD4 sayısı <350 hücre/mm³ olan olgularda bağışıklık %56,3 oranında iken, CD4 sayısı ≥350 hücre/mm³ olan olgularda bağışıklık oranı %88,7 saptanmıştır. CD4 sayısının ≥350 hücre/mm³ olması ile hepatit B aşısına bağışıklık yanıt istatistiksel anlamlı olarak artmaktadır (p=0,008). HIV RNA düzeyi ile aşıya bağışıklık yanıt arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; HIV RNA düzeyi saptanabilir düzeyin altında (<40 kopya/ml) ve üstünde (≥40 kopya/ml) olanlarda serokonversiyon oranları benzer saptanmıştır, sırasıyla %80,4 ve %82,6 idi (p=0,55). CD4 sayısının aşı yanıtına etkisini azaltmak amacıyla CD4 sayısı 350 hücre/mm³ ve üstü olanlarda HIV RNA düzeyi ile aşı yanıtı arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir. CD4 sayısı ≥350 hücre/mm³ olan hasta sayısı 53; bu hastalardan 37'sinde HIV RNA saptanabilir düzeyin altında (<40), 16'sında HIV RNA saptanabilir düzeyin üstünde saptanmıştır. HIV RNA düzeyi saptanabilir düzeyin altında olan hastaların 34'ünde (%91,9), HIV RNA düzeyi saptanabilir düzeyin üstünde olan hastaların 13'ünde (%81,3) serokonversiyon gelişmiştir. HIV RNA düzeyi ile hepatit B aşısına yanıt arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,35).

Bağışıklık gelişmeyen hastalardan üçü (%5,3) kadın, bağışıklık gelişen hastalardan da biri (%7,6) kadındı. Aşı sonrası serokonversiyon gelişen ve gelişmeyen hastalar değerlendirildiğinde yaş ile istatistiksel anlamlı ilişki saptanmazken (p=0,164), CD4 sayısı ile istatistiksel anlamlı ilişki (p=0,004) saptanmıştır (Tablo 8).



Şekil 14:HIV pozitif hastalarda CD4 sayılarına göre Hepatit B aşısı sonrası bağışıklık durumları

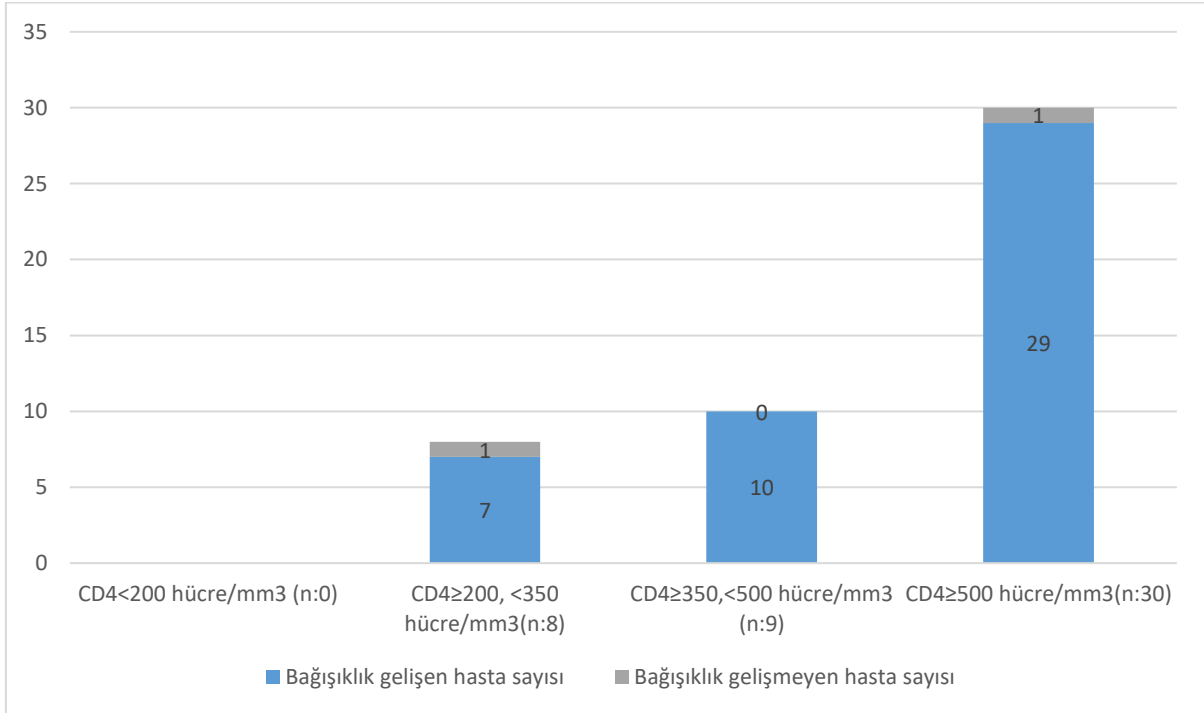
Tablo 8:HIV pozitif hastalarda hepatit B aşısına bağışıklık ile yaş ve CD4 sayısı arasındaki ilişki

		Hasta sayısı	Medyan değer	P değeri
Yaş	Bağışıklık gelişen	56	37,50 (min:21; max:59)	0,164
	Bağışıklık gelişmeyen	13	42 (min:27; max:66)	
CD4 sayısı hücre/mm ³	Bağışıklık gelişen	56	635 (min:80; max:2080)	0,004
	Bağışıklık gelişmeyen	13	340 (min:36; max:844)	

4.3.3 Hepatit A aşısı

HAV IgG 128 HIV pozitif hastanın 63'ünde pozitif, 65'inde negatif olarak saptanmıştır. 48 hastanın Hepatit A aşısı sonrası aşı yanıtları değerlendirilmiştir (Tablo 9). Çalışmaya alınan hastalardan 40'ında (%83,3) CD4 sayısı ≥ 350 hücre/mm³, 37'sinde (%77) HIV RNA saptanabilir düzeyin altında saptanmıştır. Hepatit A aşısı uygulanan 48 HIV pozitif

hastanın 46'sında (%95) aşı sonrası bağışıklık gelişmiştir. Bağışıklık gelişmeyen hastaların ikisi de erkekti, bir hastada CD4 680 hücre/mm³ HIV RNA negatif, diğer hastada CD4 217 hücre/mm³, HIV RNA 258543 kopya/ml idi.



Şekil 15:HIV pozitif hastalarda CD4 sayılarına göre Hepatit A aşısı sonrası bağışıklık durumları

4.4 Yan etkiler

Hastaların hiçbirinde ciddi yan etki bildirilmemiştir, 17 hastada enjeksiyon yerinde ağrı, deride hassasiyet ve kızarıklık gibi lokal reaksiyonlar görülmüştür.

5. TARTIŞMA

İmmün yetmezlikli hastaların enfeksiyonlara duyarlı hale gelmeleri nedeniyle bu hasta grubunda aşılama önemlidir. Uygulanan aşının etkinliği immünsupresyonun niteliğine ve derecesine bağlı olarak değişir, aşıya karşı yanıt immünsupresyon tipine göre azalır veya gelişmez (52). Çalışmamızda kemik iliği nakilli, böbrek nakilli ve HIV pozitif hastalarda pnömokok, hepatit B ve Hepatit A aşısı sonrası gelişen bağışıklık değerlendirilmiştir.

Türkiye’de immünsupresif hastalarda aşılama oranları düşüktür ve bu oranları arttırmak amaçlanmaktadır. Retrospektif olarak immünsupresif hastalarda hepatit B aşılama oranlarını değerlendiren bir çalışmada 58 HBV ile karşılaşmamış hastadan sadece sekizine aşı önerilmiş olduğu görülmüştür (53). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında (KOAH) aşılama durumunu değerlendiren çalışmalarda; grip aşısı için %34,7- %37-%40 oranları bildirilmiş, pnömokok aşısı için %10-%15 oranında aşılama bildirilmiştir (54-56). Kanser hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %9’unun tanı sonrası en sık gribe karşı olmak üzere aşılandığı; onkoloğu tarafından aşı önerilenlerin %80’i aşı yaptıırken, önerilmeyen hastaların %9’unun aşı yaptırdığı görülmüştür (57). Ülkemizde kemik iliği nakli, böbrek nakli ve HIV pozitif hastalarda aşılama oranlarına ait çalışma bulunmamaktadır. Aşı uygulanması gereken kişilerin aşılama hakkında bilgisinin olmaması, hekimlerin bilgisinin olmaması veya bilmesine rağmen hastayı aşılama açısından yönlendirmemesi yetişkin aşılama önündeki engellerdendir (58). Aşı polikliniği bilgilendirme toplantıları doğrultusunda hem kemik iliği nakilli hasta takip eden hem de böbrek nakilli hasta takip eden hekimlere bilgi verilmiş olmasına rağmen çalışmamızda böbrek nakli hastalarda aşılama devam etmeyen hasta sayısı diğer gruplara göre fazla saptanmış aynı zamanda böbrek nakilli hastalarda istatistiksel anlamlı olarak nakil sonrası aşılama daha geç başladığı görülmüştür. Bu durumun nedenlerini değerlendirmek amacıyla literatürde daha önce yapılmış olan çalışmalar irdelenmiştir. Almanya’da nefrologlar ve böbrek nakilli hastalar üzerinde yapılmış olan anket çalışmasında, nefrologlar hastalarını influenza (%90,8) ve hepatit B’ye (%27,3) karşı aşılarken; pnömokok , Hepatit A ve tetanoz aşılama oranlarının çok düşük olduğu görülmüştür. Hepatit B’ye karşı aşılama sonrası antikor bakılma oranı ise %10 olarak belirtilmiştir. Ankete katılan hekimlerinin %27’si böbrek nakli sonrası rehberdeki aşılama ilkelerini bildiğini ifade etmiştir. Aşılama önündeki en büyük engel; hekimlerin %84,7’sinin aşılamanın güvenilir olduğunu kabul etmesine rağmen %96,4’ünün aşının etkin olmadığını düşünmesi olarak görülmüştür. Aynı çalışmada böbrek nakilli hastalardan %56,1’i grip aşısı olduğunu belirtmiş, diğer aşılardan belirtilen oranlar çok düşük saptanmıştır (59). Hekimlerin nakil öncesi ve sonrası aşılama hakkında bilgilendirilmesi ile solid organ nakilli hastalarda daha erken aşılama başlanabilir ve aşılama oranları artırılabilir.

Kemik iliği nakilli hastalarda aşı ile korunabilen hastalıklara karşı antikor titrasyonları azalmaktadır. Bu açıdan olabildiğinde erken aşılama önerilmesine rağmen, nakil sonrası ilk 3-6 ay aşılama spesifik bağışıklık yanıtı yetersiz olacaktır. Nakil tipi, kullanılan immünsüpresif ajanlar ve GVHD gibi durumlar da bağışıklık yanıtının oluşma zamanını etkilemektedir (61).

Kemik iliği nakilli hastalarda pnömokok enfeksiyonları; pnömoni, kan dolaşım enfeksiyonları, bakteriyel menenjit ve mortalite ile ilişkilidir ve genel popülasyona göre 30 kat fazla görülmektedir (20,61). Bu nedenle pnömokok aşısı kemik iliği nakilli hastalarda aşı etkinliği normal popülasyona göre düşük olsa da yarar sağladığı için rehberler tarafından önerilmektedir (13,15,21,62,63).

Kemik iliği nakilli hastalarda pnömokok aşısı ve etkinliğinin değerlendirildiği bir çok çalışma 7 valanlı konjuge pnömokok aşısı ile yapılmıştır. Pao ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada; 7 valanlı konjuge pnömokok aşısı (PCV7) ve 23 valanlı polisakkarit pnömokok aşısının 127 kemik iliği nakilli hasta üzerinde etkinliği değerlendirilmiştir. Bu çalışmada aşıya karşı yanıt serokonversiyon yada ELISA ile serotip 14, 19F ve 23F'e karşı antikor titrasyonlarında 3 kat artış olarak tanımlanmıştır. Hastaların %40'ı ilk bir yıl içinde, %81'i 2 yıl içinde aşılanmış; %62'si 7 valanlı konjuge pnömokok aşısına yanıt vermiş, çocuklarda bu oran erişkinlere göre daha yüksek (sırasıyla %88 ve %44) saptanmıştır. Polisakkarit aşı yapılan 16 erişkinden sadece birinin aşıya yanıt verdiği görülmüştür (64). Cordonnier ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise önce 3 doz PCV7 aşısının etkinliği değerlendirilmiş ve sonrasında da PPSV23 uygulanarak etkisi değerlendirilmiştir. Kemik iliği nakilli hastalar aşıya başlangıç zamanları açısından ikiye ayrılmış; erken (üçüncü ayda) ve geç (dokuzuncu ayda). Erken aşılama uygulanan grupta bağışıklık oranı %79 iken geç aşılama uygulanan grupta %82 saptanmıştır. PCV 7'den yedi ay sonra PPSV 23 uygulanmış, PPSV 23 öncesi düşüş gösteren antikorların aşı sonrası aşı yanıt oranları erken ve geç grupta sırasıyla %69 ve %88 olarak saptanmıştır (65). Yedi valanlı konjuge pnömokok aşısına karşı bağışıklıklığın değerlendirildiği diğer çalışmalarda aşı sonrası bağışıklık %60-74 arasında belirtilmiştir (66-68). Onüç valanlı konjuge pnömokok aşısına ait kemik iliği nakilli hasta grubunda yapılmış çalışma sayısı kısıtlıdır. Avrupa, Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada birer ay arayla 3 doz PCV13, altı ay sonra bir doz daha PCV13, bir ay sonra da PPSV23 uygulanmış. Aşı yanıtı her bir serotip için spesifik Ig G düzeyinin $\geq 0.35 \mu\text{g/mL}$ olması olarak değerlendirilmiş. Üç doz PCV13 sırasında her doz aşı sonrası antikor titrasyonlarında belirgin artış (birinci doz ile %23.5–%89.7, üç doz sonrası %89.7–%98.0) görülmüş, altı ay sonra uygulanan PCV13 öncesi antikor titrasyonlarında düşüş gözlenirken aşı uygulanması sonrası belirgin artış (%46.3–%93.2) görülmüş, PPSV23 sonrası antikor titrasyonlarında nispeten daha az (%82.6–%98.8) bir değişiklik görülmüştür. Dördüncü doz PCV13 sonrasında

ve PPSV23 sonrası daha fazla yan etki bildirilmiş (69). Üç doz konjuge pnökokok aşısı sonrası polisakkarit aşısı ile serotip kapsamı artmakta ve hastaların aşısıya yanıt oranı artmaktadır. İnvaziv pnömokokkal hastalık riski nakil sonrası hemen başladığı göz önüne alındığında nakil sonrası erken koruyucu antikor titrelerinin elde edilmesi önemlidir. Bu nedenle erken bağışıklama önerilmektedir. Uzun süreli bağışıklık ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu bilgiler eşliğinde European Conference on Infections in Leukaemia 7 (ECIL 7) rehberinde eğer GVHH mevcutsa 3 doz PCV13'den altı ay sonra bir doz daha PCV 13 uygulanabileceği belirtilmektedir (62). EKMUD erişkin bağışıklama rehberinin önerileri ECIL 7 rehberi önerilerinden farklı olarak üç doz konjuge aşısı uygulanması sonrasında birer yıl arayla iki doz polisakkarit aşısı şeklindedir. Bizim çalışmamızda iki ay arayla üç doz PCV 13 sonrası iki ay sonra polisakkarit aşısı uygulanmış ve antikor titrasyonları değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda pnömokok antikor pozitif saptanmış, aşısı öncesi medyan pnömokok antikor: 44,09 (min:8,4; maks:270), aşısı tamamlandıktan sonra medyan pnömokok antikor:173,35 (min:61; maks:270) saptanmış ve aşısı sonrası pnömokok antikorundaki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p:0,001). Çalışmamızdaki hastalarda aşılamaya altıncı ay ve sonrasında başladığı için aşılamaya erken ve geç başlanma açısından karşılaştırma yapılamamıştır. Sonuçlar kemik iliği nakilli hasta grubunda pnömokok aşısı uygulanmasını desteklemektedir.

Pnökokok aşısı ile bakteriyemi dahil invaziv pnömokok enfeksiyonu ve genel pnömoni oranı azalmaktadır (70,71). Ancak Avrupa ve Amerika'da pnömokok aşısı uygulanması ile birlikte aşısı içinde bulunmayan özellikle 6C, 15A, 23A ve 35B serotip enfeksiyonlarında artış bildirilmiştir (72,73). Türkiyede 2165 sağlıklı çocuk üzerinde yapılmış bir çalışmada aşılamaya ile birlikte nazofarengeal taşıyıcılığın azaldığı saptanmış ancak pnömokok aşısı içinde bulunmayan serotiplerin taşıyıcı olan hastalarda oranının arttığı görülmüştür (74). Türkiye'den pnömokok aşısı sonrası aşısı içinde bulunmayan serotiplerle enfeksiyonlar bildirilmiştir (75). Çalışmamızda kemik iliği nakilli bir hastada 3 doz PCV13 aşısı sonrası gelişen pnömonide kanda *S.pneumoniae* üremesi saptanmıştır. Üreyen etkenin mikrobiyoloji laboratuvarında serotiplendirilmesinin yapılamamış olması nedeniyle aşısı içinde bulunmayan bir serotip ile enfekte olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak pnömokok aşısı sonrası aşısı içerisinde bulunmayan serotipler ile enfeksiyonlar gelişebileceği akılda bulundurulmalıdır. Öte yandan aşısı sonrası 17.günde pnömoni gelişmiş olması antikor titrasyonlarının henüz yükselmediğini düşündürmektedir, bu da aşının koruyuculuğu ile ilgili bir sorun olmadığı yönünde değerlendirilmiştir.

Kemik iliği nakilli hastalar sık kan transfüzyonu ve immünesupresyon nedeniyle hepatit B enfeksiyonu açısından riskli durumdadırlar (76). Akut hepatit B enfeksiyonu kemik iliği nakli sonrası mortalite ile sonuçlanabilmektedir (77). Bu nedenlerle HBV ile

karşılaşmamış ya da nakil sonrası anti HBs kaybı gerçekleşen tüm hastaların aşılanması önerilmektedir (13).

Kemik iliği nakli sonrası hepatit B reaktivasyonu daha önceki çalışmalarda %14-50 oranında bildirilmiştir (78-80); bizim çalışmamızda anti HBc pozitif olan bir hastada hepatit B reaktivasyonu gözlenmiştir. HBsAg pozitif olan üç hastaya profilaksi verilmiş olduğu görülmüştür.

Nakil sonrası anti HBs kaybının değerlendiren bir çalışmada nakil öncesi anti HBs pozitif olan 88 hastanın 58'inde kemik iliği nakli sonrası anti HBs kaybı gerçekleşmiş, anti HBs kaybının ortalama 22,9 ayda gerçekleştiği ve 73,6 aya kadar uzadığı bildirilmiştir (81). Türkiye'den yapılmış bir çalışmada nakil öncesi birer ay arayla üç doz hepatit b aşısı yapılmış 16 alıcıya hepatit B aşılı vericiden nakil yapılmış, nakil sonrası 14 hastada serokonversiyon gelişirken izlemde sekiz hastada anti HBS kaybı (ortalama 236,2 günde) gerçekleştiği belirtilmiştir. Hepatit B'ye karşı doğal bağışıklığı bulunan 23 hastadan ise dördünde nakil sonrası anti HBs kaybı gerçekleşmiştir (82). Bizim çalışmamızda nakil öncesi anti HBs pozitif olan 11 (dokuz aşılama ile, iki doğal bağışık) hastanın yedisinde nakil sonrası anti HBs kaybı, altı aşılı ve bir doğal bağışıklı hastada, görülmüştür. Çalışmamızda nakil sonrası yirminci aya kadar anti HBs kaybı görülmüştür ancak izlem süremiz nispeten kısadır. Nakil sonrası anti HBs pozitif hastaların anti HBs kaybı açısından izlemine devam etmek gerekmektedir.

Hepatit B aşısının kemik iliği nakilli hastalarda etkinliğini değerlendiren en önemli çalışma Jaffe ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 1992 ve 2004 yılları arasında 267 kemik iliği nakilli hasta değerlendirilmiş ve hepatit B aşısı sonrası serokonversiyon oranı %64 saptanmıştır. 18 yaş üstünde olmak (serokonversiyon oranı %73, erişkinde %59, $p<0,01$) ve GVHH varlığı ($p<0.0001$) aşı yanıtını etkileyen faktörler olarak belirtilmiştir (81). İspanyada gerçekleştirilmiş başka bir çalışmada ise hepatit B aşısı sonrası serokonversiyon oranı %75 olarak saptanmıştır (83). Bizim çalışmamızda hasta sayısı az olmakla birlikte serokonversiyon oranı benzerdir (%66,6; 12 hastanın 8'i), tüm hastaların 18 yaş üstü olması nedeniyle yaş açısından değerlendirilme yapılamamıştır. Çalışmamızda GVHH bulunan hastaların genelinde anti HBs birinci yıldan sonra negatifleştiği için aşıları geç başlanmıştır bu nedenle aşı sonrası kontrolleri bir hasta hariç yoktur, kontrolü bulunan bir hastada aşı sonrası anti HBs>1000 mIU/ml olarak saptanmıştır. Genel popülasyonda %95'lerde olan hepatit B aşı etkinliğinin (37), kemik iliği nakilli popülasyonda daha düşük olduğu daha önce yapılmış çalışmalarda görülmüştür (81,83), bizim çalışmamız da bu veriyi desteklemektedir. Kemik iliği nakilli bireylerde hepatit B enfeksiyonu sonrası gelişebilecek riskler değerlendirildiğinde normal popülasyona göre aşı yanıtı az olmasına rağmen hepatit B aşısı uygulanmalıdır. Hepatit B aşısının kemik iliği nakilli hasta grubunda etkinliğini arttırmaya yönelik daha fazla çalışmaya

ihtiyaç vardır.

Ülkemiz hepatit A enfeksiyonları açısından orta endemik bölgede yer almaktadır (84,85). Güneydoğu Anadolu' dan yapılan bir çalışmada genel seropozitiflik oranı %97,3 oranında bildirilmiş, yaşla birlikte seropozitiflik oranında %50'den %97,9'a artış görülmüştür (86). Karadenizden yapılan bir çalışmada seropozitiflik oranı %75 saptanmış, bu oran 17-27 yaş arasında %54,3 saptanmıştır (87). Ege bölgesinde gerçekleştirilen bir çalışmada ise seropozitiflik %69,68 saptanmış ve yaşla birlikte seropozitiflik oranının arttığı belirtilmiştir (88). Çalışmalarda Türkiye'de bölgelere göre değişmekle beraber %18-97 arası seropozitiflik oranı bildirilmektedir, genç yaş popülasyonunda seropozitiflik oranı giderek azalmaktadır (84-89).

Kemik iliği nakilli hastalarda Hepatit A aşısı endemik bölgeye seyahat veya endemik bölgede yaşama durumunda önerilmektedir (13). İmmünespresif hastalarda seyahat aşılarının değerlendirildiği bir çalışmada kemik iliği nakilli hastalarda hepatit A aşısına yanıt da değerlendirilmiş; 13 hepatit A aşısı uygulanan hastanın 10'unda (%76,9) serokonversiyon geliştiği saptanmıştır (90). Kemik iliği nakilli hastalarda hepatit A aşısı etkinliğine dair yayınlanmış veri kısıtlıdır (63). Türkiye'deki yüksek seropozitiflik oranı çalışmamıza dahil edilen kemik iliği nakilli hastalarda da görülmüş, 25 hastadan ikisinde HAV IgG negatif saptanmıştır. Bir hastaya iki doz aşı uygulanmış ve bağışıklık gelişmiştir. Çalışmamızda kemik iliği nakilli hastalarda hepatit A aşısının etkinliği seronegatif hasta sayısının azlığı nedeniyle değerlendirilememiştir.

Solid organ nakli sonrası pnömokok enfeksiyonları genel popülasyona göre 13 kat daha fazla görülmektedir (91), bu nedenle pnömokok aşısının bu hasta grubunda uygulanması önem arz etmekte ve önerilmektedir. Son rehber önerileri PCV13 ve sekiz hafta sonra PPSV23 uygulanmasını önermektedir (1,13,15,24). Pnömokok aşısının böbrek nakilli hastalarda etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda aşı sonrası pnömokok antikor titrasyonlarındaki artış gösterilmiştir (92-94). Türkiye'den yapılan bir çalışmada böbrek nakilli hastalarda polisakkarit pnömokok aşısının güvenliği ve etkisi değerlendirilmiş; 21 böbrek nakilli hastada PPSV23 sonrası bir hasta hariç antikor titrasyonlarında artış görülmüş ve belirgin bir yan etki bildirilmemiştir (92). 60 böbrek nakilli hasta üzerinde yapılmış olan bir çalışmada PCV7 ve PPSV23 aşıları serotip spesifik immünite açısından karşılaştırıldığında PCV7 ile daha yüksek immünite (%73- %53) saptanmıştır (93). Pnömokok aşısı sonrası üç yıllık izlemde neredeyse tüm serotiplerde pnömokok antikor titrelerinde belirgin düşüş gözlenmiştir, bu nedenle yıllık pnömokok antikor takibi önerisinde bulunulmuştur (95,96). Böbrek nakilli 62 hasta üzerinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada; PCV7 bir yıl sonrasında PPSV23 ile PPSV23 bir yıl sonrasında tekrar PPSV23 uygulamaları karşılaştırılmıştır; PCV7 sonrası uygulanan PPSV23

ile artan immünojenite saptanmamış ve 2 doz PPSV23 ile benzer görülmüştür (94). PCV13 ile yapılan bir çalışmada ise 45 böbrek nakilli hastada aşı sonrası pnömokok antikor titrelerinde 1,1 ile 1,7 kat artış görülmüştür (97). Çalışmamızda 13 valanlı konjuge pnömokok aşısından en az 8 hafta sonra 23 valanlı polisakkarit aşı uygulanmıştır, hasta sayısı az olmasına rağmen böbrek nakilli hasta grubunda PCV 13 ile yapılmış çalışma sayısının az olması nedeniyle çalışmamız literatüre katkıda bulunmaktadır. Aşı öncesi medyan pnömokok antikorü:203,30 (min:24,39; maks:270) iken aşı sonrası medyan pnömokok antikorü:270 (min:75,99; maks:270) idi, aşı sonrası pnömokok antikoründeki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,036$). Pnömomokok aşısı uygulanması sonrası antikor titrelerinin artmasına dayanarak pnömokok aşısının böbrek nakilli hasta grunda etkili olduğu çalışmamızda desteklenmektedir, bu nedenle pnömokok aşısının böbrek nakilli hastalarda uygulanması önerilir.

Hepatit B virüsü böbrek nakilli hastalarda ciddi mortalite ve morbidite nedenidir ve artmış greft rejeksiyonu ile ilişkilidir (98,99). Hepatit B aşısının normal popülasyonda etkinliği yüksek olsa da immüno-supresif hastalarda etkinliği daha düşüktür. Sağlık çalışanları, hemodiyaliz hastaları ve böbrek nakilli hastalarda subunit hepatit B aşısının etkinliğini değerlendiren bir çalışmada; aşı sonrası anti HBs pozitiflik oranı sağlık çalışanlarında %97, hemodiyaliz hastalarında %63 iken böbrek nakilli hasta grubunda %32 saptanmıştır (100). Rekombinant hepatit B aşısı ile gerçekleştirilen bir çalışmada nakilden sonra 0,1,2 ve 6 aylarda aşı uygulanması sonrası serokonversiyon oranı %36 iken nakil öncesi aşı uygulanıp rapel doz yapılanlarda anti HBs pozitiflik oranı %86 saptanmıştır, bu nedenle böbrek nakli planlanan hastaların mümkünse nakil öncesi aşılınması önerilmektedir (101). Böbrek nakilli hasta grubunda hepatit B aşının etkinliğini arttırmak için Pre S1 ve Pre S2 antijenlerini de içeren üçüncü jenerasyon hepatit B aşısı ile ve intradermal hepatit B aşısı çalışmaları mevcuttur. İntramuskuler aşıya yanıt vermeyen 24 böbrek nakilli hasta üzerinde yapılan çalışmada sekiz doz intradermal hepatit B aşısı sonrası bir yıl sonra intramuskuler aşı uygulandığında %62,5 aşı yanıtı gözlenmiştir (102). Tek doz üçüncü jenerasyon hepatit B aşısı ile yapılmış bir çalışmada ise daha önce üç doz hepatit B aşısına yanıt vermeyen 35 hastanın 17'sinde aşı yanıtı gözlenmiştir (103). Yapılan çalışmalar kısıtlı olmakla beraber bu aşılar böbrek nakilli hastalarda daha yüksek immünite sağlayabilir. Çalışmamızda böbrek nakilli altı hastaya aşı uygulanmış sadece ikisinde bağışıklık gelişmiştir. Sayısal olarak değerlendirme açısından yetersiz olmakla beraber aşının düşük etkinliği göze çarpmaktadır. Böbrek nakilli hastaların mümkünse nakil öncesi aşılınması gerektiği bilinmektedir, çalışmamızda nakil öncesi hepatit B aşısı olan hasta sayısının azlığı dikkat çekmiştir. Ülkemizde solid organ nakilli hastalarda nakil sonrası düşük serokonversiyon oranları nedeniyle nakil öncesi aşılınması konusundaki bilinci arttırmak gerekmektedir.

Çalışmamızdaki 15 böbrek nakilli hastanın tamamında HAV IgG pozitif saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda %97'lere varan seropozitiflik oranı bildirilmiş ve yaşla birlikte seropozitiflik oranlarında artış bildirilmiştir (84-89). Yüksek seropozitiflik oranı çalışmamızdaki diğer immüsupresif gruplara göre daha yüksek yaş ortalamasına sahip olması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda böbrek nakilli hastalarda hepatit A aşısının etkinliği değerlendirilememiş olsa da literatürdeki çalışmalar değerlendiriliğinde Stark ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada normal popülasyonda iki doz hepatit A aşısı sonrası serokonversiyon oranı %100 saptanırken böbrek nakilli hasta grubunda %72 olarak saptanmıştır (104). Aynı hastaların iki yıllık izleminde koruyucu antikor titresi bulunan hasta oranının böbrek nakilli hasta grubunda %52'ye düştüğü gözlenmiştir (105). Kore'den yapılan başka bir çalışmada ise böbrek nakilli hastalarda iki doz aşı sonrası serokonversiyon oranı %26,9 saptanmıştır (106). Hepatit A aşısının nakil sonrası düşük etkinliği nedeniyle özellikle genç yaş grubundaki hastaların nakil öncesi taranması ve aşı uygulanması önem arz etmektedir.

ART ile birlikte HIV enfeksiyonu ile ilişkili mortalite ve morbidite azalmakla birlikte bu hastalar halen aşı ile korunabilir hastalıklara karşı artmış risk altındadırlar (107-109). Başlangıçta HIV pozitif bireylerde aşılama ile HIV replikasyonunun artacağı ve HIV enfeksiyonunun kötüleşeceği yönünde endişe vardı ancak yapılan çalışmalar ile bu endişe desteklenmemiştir (110-113). Günümüzde HIV pozitif hasta grubunda yaşa ve risk grubuna özgü aşılama önerilmektedir (13).

Pnömonok enfeksiyonları HIV pozitif bireylerde sık karşılaşılan enfeksiyonlardandır. HIV pozitif hastalarda invaziv pnömokok enfeksiyonları 10-300 kat daha sık görülmekte, daha yüksek rekürrensle seyretmektedir ve artmış mortalite ile ilişkilidir (114-117). Antiretroviral tedavi ile invaziv pnömokok enfeksiyonu oranlarında düşüş gözlenmiş ancak yine de HIV ile enfekte olmayan bireylere göre 35 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir (114).

HIV pozitif hastalarda aşılama ile invaziv pnömokok hastalığı sıklığını ve mortaliteyi azaltmak amaçlanmaktadır. Uganda'da 1392 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada PPSV23 plasebo ile karşılaştırılmış; pnömokok enfeksiyonu gelişimi ve mortalite açısından iki grup arasında fark saptanmamış hatta pnömoni aşı grubunda daha sık görülmüştür (118). Aynı çalışmanın devamı niteliğinde olan altı yıllık izlem verisini veren çalışmada tüm nedenlere bağlı pnömoni aşı grubunda daha sık devam etmiş ancak mortalite aşı grubunda daha az saptanmıştır (119). Pnömonok aşılamaındaki esas amaç mortaliteyi azaltmak olduğu için aşılama alışkanlığından vazgeçilmemelidir. Çalışmamızda hasta sayısı az olmakla birlikte çalışma boyunca kanıtli invaziv pnömokok enfeksiyonu görülmemiştir.

Rehber önerileri 13 valanlı konjuge aşı sonrası sekiz hafta sonra 23 valanlı polisakksit aşı şeklindedir (13). HIV pozitif hastalarda 13 valanlı konjuge aşı kullanımı verileri genelde 7

valanlı konjuge pnömokok aşısının etkinlik ve güvenilirlik verilerine dayanmaktadır. Yedi valanlı aşının HIV pozitif hastalarda etkinliğini değerlendirmek üzere yapılan bir çalışmada dört hafta arayla iki doz PCV7 uygulanmış, plasebo grubu ile karşılaştırıldığında pnömokokal hastalığı azaltma etkinliği %74 olarak saptanmıştır (120). İki aşının da uygulanması gerektiğini destekleyen bir çalışmada; iki doz 4 valanlı konjuge aşından sonra polisakkarit aşı uygulanmasıyla sadece polisakkarit aşı uygulanmış olan hastalar karşılaştırılmış ve konjuge aşı sonrası polisakkarit aşı uygulanan popülasyonda yüksek immün yanıt geliştiği görülmüştür (121). PCV13 ile yapılmış bir çalışmada birer ay arayla üç doz PCV13 ardından PPSV23 aşısı ile oluşan yanıt değerlendirilmiş; ilk doz PCV13 sonrası tüm serotiplerin antikor titrelerinde belirgin artış görülürken, ikinci ve üçüncü doz konjuge aşı ve polisakkarit aşı sonrası antikor titrelerinde çok az artış görülmüştür (122). Çalışmamızda aşuya karşı immün yanıt polisakkarit aşı da uygulandıktan sonra değerlendirilmiş bu nedenle konjuge aşı sonrası ek polisakkarit aşı uygulanmasının immün yanıt etkileri değerlendirilememiştir. Aşı öncesi medyan bazal pnömokok antikor:78,88 mg/L (min:8,7; maks:270) iken aşı sonrası medyan pnömokok antikor:248,45 mg/L (min:6,4; maks:270) saptanmıştır. Aşı sonrası pnömokok antikorundaki artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=000). Çalışmamızın sonucu pnömokok aşısının HIV pozitif hastalarda etkili olduğunu desteklemektedir. Ancak CD4 sayısı<200 hücre/mm³ olan hasta sayısı bir idi, bu nedenle CD4 sayısı düşük olan hasta grubunda etkinliğine dair yorum yapılamamıştır.

HIV pozitif hastalarda konjuge ve polisakkarit aşının etkinliğini değerlendiren bir çok çalışmada aşı yanıtını etkileyen faktörlerden en önemlisi CD4 sayısıdır (123,124). CD4 sayısının aşuya yanıtı etkilediğini gösteren çalışmalardan biri konjuge ve polisakkarit aşuyu immünolojik duruma göre karşılaştıran çok merkezli bir çalışmadır. Bu çalışmaya CD4 sayısı 200 hücre/mm³'ün altında olan ve ART başlanmasına istekli hastalar alınmış; hastaların bir kısmına hemen aşı uygulanmış, bir kısmında ise CD4 sayısı iki kat artıncaya kadar beklenmiş ve gruplar PCV7 ve PPSV23 uygulanmak üzere ikiye ayrılmış. Çalışmanın sonucunda immün rekonstrüksiyon sonrası aşuya daha yüksek immün yanıt gözlenmiş, polisakkarit ve konjuge aşı arasında fark saptanmamıştır (123). PPSV23 aşısı ile yapılan bir çalışmada aşuya immün yanıt veren grupta CD4 sayısı 100hücre/mm³'ün üstünde olan hasta sayısının daha fazla olduğu ve daha iyi bir virolojik baskılanma sağlandığı belirtilmiştir (124). Ancak CD4 sayısı ve aşuya yanıt arasında ilişki olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. İspanya'da yapılan bir çalışmada PPSV23 sonrası aşı yanıtı ART alan HIV pozitif hastalar, ART almayan HIV pozitif hastalar ve sağlıklı kişilerde 1, 6B, 14, 19F, 23F'e karşı IgG antikor titreleri bakılarak değerlendirilmiş, IgG titresinde iki kat artış aşı yanıtı olarak değerlendirilmiş, gruplar arasında aşuya yanıt açısından fark saptanmamış ve CD4 sayısı ile aşı yanıtı arasında bir ilişki

görülmemiştir (125). Çalışmamızda da CD4 sayısı ile bazal ve aşı sonrası pnömokok antikor değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Ancak hastalarımızın neredeyse tamamında CD4 200 hücre/mm³'ün üstündeydi, CD4 sayısı 200 hücre/mm³'ün altında olan hastalarda bu nedenle korelasyon değerlendirilememiştir.

HIV ve hepatit B enfeksiyonunun benzer risk faktörleri ve bulaş yollarının olması nedeniyle koenfeksiyon sıklığı artmaktadır (126-128). Hepatit B enfeksiyonu HIV pozitif bireylerde özellikle CD4 sayısı düşükse artmış mortalite ile ilişkilidir, bu nedenle hepatit B enfeksiyonunun önlenmesi önem arz etmektedir (129).

HIV pozitif bireylerde hepatit B aşısına yanıtı değerlendiren ilk çalışmalardan birinde 17 hastanın yedisinde aşı sonrası bağışıklık gelişmemiştir (130). Bundan sonra yapılmış olan çalışmalarda standart doz rejimle %17 ile %55 arasında serokonversiyon oranları bildirilmiştir (131-135). Türkiyeden 2002-2010 yılları arasında standart doz aşılama ile yapılmış bir çalışmada serokonversiyon % 26,8 olarak bildirilmiştir (135). Aşı etkinliğinin yüksek doz aşılama ile artırılabilmesine dair hipotez üzerine yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. Standart doz aşılama şeması ile çift doz aşılama şemasını karşılaştıran bir çalışmada; standart doz ile bağışıklık %34 oranında saptanırken , çift doz ile %46,9 oranında bağışıklık saptanmış (p=0,07) ve çift doz aşılama ile bağışıklık yanıtının artırılabilceği gösterilmiştir (131). Hepatit B aşısının 10mcg ve 40mcg dozdan uygulamalarını karşılaştıran başka bir çalışmada ise doz ile serokonversiyon oranları arasında bir ilişki gözlemlenmezken (10mcg %61,5, 40 mcg % 60), CD4 sayısı 200 altı ve üstünde olan hastalar arasında 200'ün altında daha düşük olmak üzere serokonversiyon oranları arasında belirgin fark görülmüştür (136). Çalışmamızda standart doz aşılama şeması uygulanmış, %81 gibi nispeten yüksek bir serokonversiyon oranı görülmüştür. Bu durumun hastalarımızın CD4 sayılarının yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Aşıya yanıtı olmayan hastalar için çift doz aşılama şeması uygulanması düşünülmelidir.

HIV pozitif hastalarda CD4 sayısı ve HIV RNA düzeyi hepatit B aşı yanıtını etkileyen faktörler olarak çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir. CD4 sayısı ve HIV RNA düzeyinin aşı yanıtına etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada HIV pozitif hastalarda standart doz aşılama şeması ile %34, çift doz aşılama şeması ile %46,9 bağışıklık yanıtı sağlanırken, CD4 sayısı 350 hücre/mm³ üstünde ve HIV RNA <10.000 kopya/ml olması durumunda daha yüksek bağışıklık yanıtı, standart doz %47,6, çift doz %51,8 , gözlenmiştir (131). CD4 sayısı 200 hücre/mm³ ve üstü olanlara hepatit B aşısı uygulandığı bir çalışmada standart doz aşılama sonrası genel aşı yanıtı %55 saptanmış, aşı yanıtı CD4 hücre sayısı 500'ün altında olanlarda 500 üstü olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır (133). HIV RNA düzeyinin hepatit B aşısını yanıtı üzerine etkisini değerlendiren başka bir çalışmada ise HIV

RNA<400 kopya/ml olması durumunda aşuya karşı oluşan yanıtın daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,003) (132). Türkiye’den daha önce yapılmış bir çalışmada ise serokonversiyon oranı HIV RNA düzeyi ile ilişkili saptanmış; CD4 sayısı,yaş cinsiyet, antiviral tedavi alıp almama ilişkili saptanmamıştır (135). CD4 sayısının 350 hücre/mm³’ün üstünde olması ve HIV RNA düzeyinin düşük olmasının aşuya yanıtını arttırdığı başka çalışmalarda gösterilmiş olmakla birlikte, ART’nin aşı yanıtına etkisi üzerine net bir veri verilememektedir. ART’nin aşı yanıtını etkilemediğine, sayısal olarak aşuya yanıt veren hasta sayısında yükseklik saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığına ve ART’nin aşuya yanıtı artırıcı etki gösterdiğine yönelik çeşitli veriler mevcuttur (134,136,137). Çalışmamızda CD4≥350 hücre/mm³ olması durumunda daha yüksek aşı yanıtı gözlenmiştir (p=0,008) ve aşı sonrası serokonversiyon gelişen grupta daha yüksek CD4 sayısı saptanmıştır (p=0,004). HIV RNA düzeyi ve aşı yanıtı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,55). CD4 sayısının aşı yanıtına etkisini azaltmak amacıyla sadece CD4≥350 hücre/mm³ olan hastalar değerlendirildiğinde de HIV RNA düzeyi ve aşı yanıtı arasında ilişki saptanmamıştır (p=0,35). Yaş ile aşı yanıtı arasında ise istatistiksel anlamlı ilişki görülmemiştir (p=0,164). Çalışmamızda hepatit B aşısına yanıtı tek etkileyen faktör CD4 sayısı olarak saptanmıştır, CD4 sayısı düşük olan hastalarda hepatit B aşısı ile bağışıklık gelişmez ise ikinci aşılamanın CD4 sayısı arttıktan sonra yapılması düşünülebilir.

HIV için risk faktörü oluşturan homoseksüel ilişki ve damar içi madde kullanımı aynı zamanda hepatit A enfeksiyonu açısından da risk oluşturmaktadır (138-139). HIV ile enfekte kişilerde HAV süperenfeksiyonu karaciğer ile ilişkili mortalite ve morbiditeyi artırır (140). Aynı zamanda HIV pozitif hastalarda HAV viremisinin uzun sürmesi nedeniyle HAV’ın toplumda HAV bulaş ve yayılımı artmaktadır (141). Bu bilgiler eşliğinde hepatit A aşısı öneriler arasındadır. Türkiyede hepatit A seroprevelansı özellikle genç yaş gruplarında azalmaktadır (84-89). HIV pozitif olguların çoğunluğunun 20-39 yaş arasında olduğu düşünüldüğünde hepatit A aşılması ülkemiz için önem arz etmektedir (13,26).

Literatürde HIV pozitif bireylerde hepatit A aşısına karşı bağışıklık %36 ile %94 arasında bildirilmektedir (142-145). HIV ile enfekte bireyler ile HIV enfeksiyonu bulunmayan bireylerin hepatit A aşısına yanıtını değerlendiren bir çalışmada; HIV pozitif bireylerde %94, HIV negatif bireylerde %100 serokonversiyon oranı saptanmıştır. CD4 sayısı 300’ün üstünde olan HIV pozitiflerde normal popülasyon gibi %100 bağışıklık görülmüştür (142). Benzer bir çalışma homoseksüel erkekler üzerinde gerçekleştirilmiş; HIV pozitif bireylerde serokonversiyon %88,2 saptanırken, HIV negatif bireylerde %100 saptanmıştır. HIV negatif bireylerde olduğu gibi %100 bağışıklık sağlanmamakla birlikte %95 aşı yanıtı ile oldukça yüksek bir aşı yanıtı çalışmamızda görülmüştür. Aşı yanıtını etkileyen faktörler arasında CD4

sayısı, HIV RNA çalışmalarda gösterilmektedir (142,146,147). CD4 sayısının 300'ün altında olmasının birinci yılda aşı sonrası gelişen seropozitiflik oranında düşüşe neden olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur (142). Hepatit A aşının uzun dönem etkisini değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada; ilk doz sırasındaki CD4 ≥ 350 hücre/mm³ olan olgularda ilk üç yıllık takipte hepatit A'ya karşı serokonversiyon korunmuş, altı-on yıllık takiplerinde istatistiksel olarak serokonversiyon oranında düşüşle ilişkili saptanan parametreler HIV RNA düzeyi ve aşılama üzerinden geçen süre olarak bildirilmiştir (146). Aşı yanıtını etkileyen faktörlerin değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise; tek doz aşı sonrası serokonversiyon %49,6 saptanmış, aşı yanıtını etkileyen faktörler ise HIV RNA <1000 kopya/ml olması (p=0,011) ve erkek cinsiyet (p=0,016) saptanırken CD4 sayısının aşı yanıtını etkilemediği belirtilmiştir (147). Bizim çalışmamızda sadece 2 hastada bağışıklık gelişmemiştir; bağışıklık gelişmeyen hastaların CD4 sayısı ve HIV RNA düzeyi birbiriyle ilişkisizdi (bir olguda CD4 sayısı yüksek viral yük negatif, diğer olguda CD4 sayısı düşük viral saptanabilir düzeyin altında). Aşı yanıtını etkileyen faktörler aşıya yanıtız olgu sayısının az olması nedeniyle çalışmamızda değerlendirilememiştir. Ancak yüksek serokonversiyon oranının CD4 sayısı yüksek ve HIV RNA saptanamaz düzeyin altında olan hasta sayısının çoğunlukta olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızın sonucunda tüm immüsupresif hasta gruplarında pnömokok aşısı etkinliğinin gösterilmiş olması nedeniyle pnömokok aşısı immüsupresif hastalara uygulanmalıdır. HIV pozitif hastalarda CD4 sayısı ile pnömokok aşısına yanıt arasında ilişki gözlenmezken, CD4 sayısının hepatit B aşısına yanıtı etkilediği gösterilmiştir. HIV RNA düzeyi ile hepatit B aşısına yanıt arasında ilişki saptanmamıştır. HIV pozitif hastalarda Hepatit A aşısına yanıt normal popülasyona yakın saptanmıştır.

İmmün yetmezlikli hastaların aşılama konusunda toplum ve hekimlerin bilinci artırılmalıdır. Kemik iliği nakilli hastalarda nakil öncesi oluşan antikorlarda kayıp gözlenmesi nedeniyle nakil sonrası aşısı önerilmektedirken, solid organ nakli planlanan hastalarda aşılanmanın nakil öncesi yapılmasının daha etkili olacağı unutulmamalıdır. Rehber önerileri doğrultusunda hasta için uygun aşı şeması uygulanmalı ve aşı sonrası da mutlaka antikor titrelerinin takibine devam edilmelidir.

Kaynaklar;

1. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb;58(3):309-18. doi: 10.1093/cid/cit81640) Catherine FX, Piroth L. Hepatitis B virus vaccination in HIV-infected people: A review. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Jun 3;13(6):1-10. doi: 10.1080/21645515.2016
2. Burroughs M, Moscona A. Immunization of pediatric solid organ transplant candidates and recipients. *Clin Infect Dis* 2000; 30:857–69.
3. Stratton K, Andrew F, Rusch E, Clayton E. Adverse effects of vaccines: evidence and causality. Washington, DC: The National Academies Press, 2012.
4. Kroger AT, Pickering LK, Wharton M, Mawle A, Hinman AR, Orenstein WA. İmmunization. In:Editor Bennet J, Dolin R, Blaser M,editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Eighth edition. New York: Churchill Livingstone, 2015;3516-3553
5. Greenwood B. The contribution of vaccination to global health: past, present and future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014 May 12;369(1645):20130433.
6. Allen A, Fitzpatrick M. Vaccine: the controversial story of medicine's greatest lifesaver. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 2007;100.5: 241-241.
7. Geison GL. The private science of Louis Pasteur. Princeton University Press, 2014.
8. Wu X, Smith TG, Rupprecht CE. From brain passage to cell adaptation: the road of human rabies vaccine development. *Expert Rev Vaccines*. 2011 Nov;10(11):1597-608. doi: 10.1586/erv.11.140.
9. Wilson JR. Margin of safety: The story of poliomyelitis vaccine. Collins, 1963.
10. World Health Organisation. 2013 Global routine vaccination coverage 2012. *Wkly Epidemiol. Rec*. 88, 482–485. https://www.who.int/wer/2013/wer8844_45/en/
11. Global Polio Eradication Initiative. Where we work. 2019. Son erişim tarihi:24.01.2019 www.polioeradication.org
12. Baysal SU, Şahin F, Kondolot M, Gökçay G, Beyazova U, Gür E et al. Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları (2)Türkiye Mili Pediatri Derneği. Son erişim tarihi. 23.12.2018 <https://millipediatri.org.tr/tani-ve-tedavi-klavuzlari/>
13. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Erişkin Bağışıklama Rehberi Çalışma Grubu, Erişkin Bağışıklama Rehberi 2.Güncelleme, 2016

14. Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi, Son erişim tarihi:28.12.2018
<https://www.saglik.gov.tr/TR,11080/genisletilmis-bagisiklama-programi-gengelgesi.html>
15. Centers for Disease Control and Prevention, Vaccine Recommendations and Guidelines of the ACIP son erişim tarihi:10.12.2018 available from;
<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html>
16. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplant. 2010 Feb;45(2):219-34. doi:10.1038/bmt.2009.141.
17. Small TN, Cowan MJ. Immunization of hematopoietic stem cell transplant recipients against vaccine- preventable diseases. Expert Rev Clin Immunol 2011; 7:193–203.
18. T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri, TTDIS Karar Destek Uygulamaları, Kemik İliği Nakilleri. 2018. Son erişim tarihi: 02.11.2019
<https://organkds.saglik.gov.tr/KamuyaAcikRapor.aspx?q=KEMIKNAKIL>
19. Seggewiss R, Einsele H. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update. Blood. 2010 May 13;115(19):3861-8. doi: 10.1182/blood-2009-12-234096.
20. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, Siegal D, Franke N, Green K, et al. Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Invasive pneumococcal disease in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: a decade of prospective population-based surveillance. Bone Marrow Transplant. 2008 Apr;41(8):743-7.
21. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15(10):1143-238.
22. T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri, TTDIS Karar Destek Uygulamaları, Nakil sayıları. 2018. Son erişim tarihi: 02.11.2019
<https://organkds.saglik.gov.tr/KamuyaAcikRapor.aspx?q=ORGANNAKLI>
23. Türk Nefroloji Derneği. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon 2016, T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI VE TÜRK NEFROLOJİ DERNEĞİ ORTAK RAPORU son erişim tarihi:10.11.2018

<http://www.nefroloji.org.tr/icerik.php?gid=88>

24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Nov;9 Suppl 3:S1-155.
25. World Health Organization. HIV/AIDS. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> Son Erişim Tarihi:12.01.2019
26. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Dairesi Başkanlığı. HIV-AİDS İstatistik. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/862-hiv-aids/1135-h%C4%B1v-aids-istatistik.html> Son Erişim Tarihi:12.01.2019
27. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Oct;18 Suppl 5:93-9
28. Janoff EN, Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In:Editor Bennet J, Dolin R, Blaser M,editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Eighth edition. New York: Churchill Livingstone, 2015;2310-2327
29. Aberg JA, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Infectious Diseases Society of America. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014 Jan;58(1):1-10. doi: 10.1093/cid/cit757
30. Lopez A, Mariette X, Bachelez H, Belot A, Bonnotte B, Hachulla E, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun*. 2017 Jun;80:10-27. doi: 10.1016/j.jaut.2017.03.011
31. Lee KY, Tsai MS, Kuo KC, Tsai JC, Sun HY, Cheng AC, et al. Pneumococcal vaccination among HIV-infected adult patients in the era of combination antiretroviral therapy. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(12):3700-10. doi: 10.4161/hv.32247
32. Catherine FX, Piroth L. Hepatitis B virus vaccination in HIV-infected people: A review. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Jun 3;13(6):1-10. doi: 10.1080/21645515.2016
33. Centers for Disease Control and Prevention. ABCs Report: *Streptococcus pneumoniae*, 2010. Son erişim tarihi: 02.11.2018 <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/spneu10.html>. Accessed March 25, 2014.

34. Rubins JB, Boulware D, Janoff EN. Pneumococcal pneumonia in adults: epidemiology, clinical features, diagnosis, and therapy. In: Siber G, Klugman KP, Makela P, eds. *Pneumococcal Vaccines: The Impact of Conjugate Vaccine*. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2008:117-138
35. Feikin DR, Schuchat A, Kolczak M, Barrett NL, Harrison LH, Lefkowitz L, et al. Mortality from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997. *Am J Public Health*. 2000 Feb;90(2):223-9.
36. Kyaw MH, Rose CE Jr, Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al. Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis*. 2005 Aug 1;192(3):377-86.
37. Thio CL, Hawkins C. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus. In: Editor Bennet J, Dolin R, Blaser M, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Eighth edition. New York: Churchill Livingstone, 2015;1815-1839
38. Tabak F, Güner R. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği Viral Hepatit 2018*. 1.baskı, İstanbul, 2018;157-267
39. Brocke P. Recombinant hepatitis B vaccines: disease characterization and vaccine production. Gellisen G, (eds). In: *Production of recombinant proteins*. Weinheim, Germany: Wiley VCH; 2000, pp.319-259
40. McMahon BJ, Dentinger CM, Bruden D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose. *J Infect Dis*. 2009;200:1390-1396.
41. Ni YH, Huang LM, Chang MH, Yen CJ, Lu CY, You SL, et al. Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: impact and implication for future strategies. *Gastroenterology*. 2007;132: 1287-1293.
42. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine-do we need boosters. *J Viral Hepat* 2003;10:1-6
43. Melnick JL. Properties and classification of hepatitis A virüs. *Vaccine* 1992;10(Suppl 1):24-s26
44. Hepatitis Virüses. In: (eds) Murray, Patrick R, Ken S, Rosenthal, and Michael A. Pfaller. *Medical Microbiology*. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2016, p.546560
45. WHO position paper on hepatitis A vaccines. 2012;87(No. 28-29):261-276.
46. WHO, Global hepatitis report. Son erişim tarihi: 15.11.2018 <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>

47. Averhoff F, Khudyakov Y, Bell BP. Hepatitis A Virus. In:Editor Bennet J, Dolin R, Blaser M,editors. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Eighth edition. New York: Churchill Livingstone, 2015;2095-2112
48. Bryan JP, Nelson M. Testing for antibody to hepatitis A to decrease the cost of hepatitis A prophylaxis with immune globulin or hepatitis A vaccines. Arch Intern Med 1994;154:663-668
49. Us D. Serolojik Tanı Yöntemleri, Uygulama veDeğerlendirme. Hacettepe Üniversitesi Yayınları 2006; 31-37.
50. Expert committee on biological standardization, Geneva, 19 to 23 October 2009. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines.
http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/pneumo/Pneumo_final_23APRIL_2010.pdf, accessed March 2012.
51. Orange JS, Ballow M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De La Morena M, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2012 Sep;130(3 Suppl):S1-24.
52. Eibl MM, Wolf HM. Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities. Immunotherapy. 2015;7(12):1273-92.
53. Engin B, Günay S, Binicier ÖB, Hakim GD, Yıldız C, Paköz ZB. İmmünsüpresif hastalarda hepatit B virüs tarama sıklığı ve gerçek yaşam verileri. İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi,2016; 2(4), 256-259.
54. Taşbakan M, Pullukçu H, Sipahi H,Taşbakan MI. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı Olgularında İnfluenza Aşılama Oranları Ve Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection), 2007;21(2), 89-92.
55. Özsu S, Uçar E, Arslan Y, Maden E. Bilgiç H. The frequency of influenza and pneumococcal vaccination in COPD. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD), Solunum 2011;13(1): 21–25
56. Erer OF, Karadeniz G, Gazibaba D, Ürpek G, Yalnız E, Aktoğu SÖ. Immunization in the chronic obstructive pulmonary disease: Can we have really done it. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi, 2013;27, 31-40.

57. Akin S, Dizdar O, Ozisik L, Tanriover MD, Kamisli S, Erman M, et al. Vaccination Attitudes Among Patients with Cancer Receiving Chemotherapy. *International Journal of Hematology & Oncology/UHOD: Uluslararası Hematoloji Onkoloji Dergisi*, 2016;26(3).
58. Alici DE, Sayiner A, Unal S. Barriers to adult immunization and solutions: Personalized approaches. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Jan 2;13(1):213-215.
59. Struijk GH, Lammers AJ, Brinkman RJ, Lombarts MJ, van Vugt M, van der Pant KA, et al. Immunization after renal transplantation: current clinical practice. *Transpl Infect Dis*. 2015 Apr;17(2):192-200.
60. Seggewiss R, Einsele H. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update. *Blood*, 2010;115(19):3861–3868
61. Conrad A, Alcazer V, Valour F, Ader F; Lyon HEMINF Study Group. Vaccination post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: what is feasible? *Expert Rev Vaccines*. 2018 Apr;17(4):299-309.
62. 7th european conference on infections in leukaemia guidelines for vaccination of patients with hematological malignancies and HSCT recipients [Internet]. 2017. Available from: <http://www.ecil-leukaemia.com>. Son erişim tarihi:06.01.2019
63. Ljungman P, Engelhard D, de la Cámara R, Einsele H, Locasciulli A, Martino R, et al. Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Apr;35(8):737-46.
64. Pao M, Papadopoulos EB, Chou J, Glenn H, Castro-Malaspina H, Jakubowski AA, et al. Response to pneumococcal (PNCRM7) and haemophilus influenzae conjugate vaccines (HIB) in pediatric and adult recipients of an allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 Sep;14(9):1022-1030. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.06.012.
65. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, Ribaud P, De La Camara R, Martino R, et al. Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2009 May 15;48(10):1392-401.
66. Molrine DC, Antin JH, Guinan EC, Soiffer RJ, MacDonald K, Malley R, et al. Donor immunization with pneumococcal conjugate vaccine and early protective antibody responses following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*,

- 2003; 101(3), 831–836.
67. Antin JH, Guinan EC, Avigan D, Soiffer RJ, Joyce RM, Martin VJ, et al. Protective antibody responses to pneumococcal conjugate vaccine after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2005; 11(3), 213–222 .
 68. Meisel R, Kuypers L, Dirksen U, Schubert R, Gruhn B, Strauss G, et al. Pneumococcal conjugate vaccine provides early protective antibody responses in children after related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell Transplantation. *Blood* 2007;109(6), 2322–2326.
 69. Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, Maertens J, Selleslag D, Sundaraiyer V, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged ≥ 2 years: an open-label study. *Clin Infect Dis.* 2015 Aug 1;61(3):313-23.
 70. Kraicer-Melamed H, O'Donnell S, Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2016 Mar 18;34(13):1540-1550.
 71. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ.* 2009 Jan 6;180(1):48-58.
 72. Ubukata K, Chiba N, Hanada S, Morozumi M, Wajima T, Shouji M, et al. Invasive Pneumococcal Diseases Surveillance Study Group. Serotype Changes and Drug Resistance in Invasive Pneumococcal Diseases in Adults after Vaccinations in Children, Japan, 2010-2013. *Emerg Infect Dis.* 2015 Nov;21(11):1956-65.
 73. Tin Tin Htar M, Christopoulou D, Schmitt HJ. Pneumococcal serotype evolution in Western Europe. *BMC Infect Dis.* 2015 Oct 14;15:419.
 74. Soysal A, Karabağ-Yılmaz E, Kepenekli E, Karaaslan A, Cagan E, Atıcı S, et al. The impact of a pneumococcal conjugate vaccination program on the nasopharyngeal carriage, serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* among healthy children in Turkey. *Vaccine.* 2016 Jul 19;34(33):3894-900.
 75. Büyükcım A, Güdücüoğlu H, Karaman K, Gürbüz V, Aliyev E, Kara A, et al. Invasive pneumococcal infection due to serotype 15A after the pneumococcal conjugate vaccine implementation in Turkey. *Hum Vaccin Immunother.* 2017 Aug 3;13(8):1892-1894.

76. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol.* 2007 Mar;136(5):699-712. Review. Erratum in: *Br J Haematol.* 2007 Apr;137(1):81.
77. Senecal D, Pichon E, Dubois F, Delain M, Linassier C, Colombat P. Acute hepatitis B after autologous stem cell transplantation in a man previously infected by hepatitis B virus. *Bone Marrow Transplant.* 1999 Dec;24(11):1243-4.
78. Seth P, Alrajhi AA, Kagevi I, Chaudhary MA, Colcol E, Sahovic E, et al. Hepatitis B virus reactivation with clinical flare in allogeneic stem cell transplants with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2002 Aug;30(3):189-94.
79. Dhédin N, Douvin C, Kuentz M, Saint Marc MF, Reman O, Rieux C, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation.* 1998 Sep 15;66(5):616-9.
80. Knöll A, Boehm S, Hahn J, Holler E, Jilg W. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004 May;33(9):925-9.
81. Jaffe D, Papadopoulos EB, Young JW, O'reilly RJ, Prockop S, Kernan NA, et al. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine (rHBV) in recipients of unrelated or related allogeneic hematopoietic cell (HC) transplants. *Blood.* 2006 Oct 1;108(7):2470-5.
82. Idilman R, Ustün C, Karayalçın S, Aktemel A, Turkyılmaz AR, Ozcan M, et al. Hepatitis B virus vaccination of recipients and donors of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Clin Transplant.* 2003 Oct;17(5):438-43.
83. Adell C, Bayas JM, Vilella A, Perales M, Vidal J, Bertran MJ, et al. Post-transplantation vaccination of bone-marrow transplant recipients. *Med Clin (Barc).* 2002 Oct 5;119(11):405-9.
84. World Health Organization. The global prevalence of hepatitis A virus infection and susceptibility: a systematic review. 2010. Son erişim tarihi:20.12.2018 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70180>
85. Yoldaş Ö, Bulut A, Altındış M. Hepatit A enfeksiyonlarına güncel yaklaşım. *Viral Hepatit Dergisi*, 2012, 18.3: 81-6.
86. Temiz H, Özbek E, Toprak SF, Onur A, Ertuğrul S. Güneydoğu Anadolu'da bir Eğitim ve Araştırma hastanesine başvuran hastalarda hepatit A seroprevalansı.

- Dicle Medical Journal/Dicle Tıp Dergisi, 2015;42(4).
87. Ertürk A, Çiçek AÇ, Çopur A, Cüre E, Akdoğan RA, Öztürk Ç. Seroprevalence of hepatitis A in Rize Province and different adult age groups. *Viral Hepatit Dergisi*, 2013;19(2).
 88. Aşcı Z, Akgün S, Keşli R, Demirtürk N. Afyonkarahisar ilinde farklı yaş gruplarında hepatit A seroprevalansı. *Medeniyet Medical Journal*, 2014;29(2), 94-98.
 89. İraz M, Gültepe B, Doymaz MZ. Erişkin Yaş Gruplarında Hepatit A Seroprevalansı. *Abant Tıp Dergisi*, 2015;4(1), 54-58.
 90. Garcia Garrido HM, Wieten RW, Grobusch MP, Goorhuis A. Response to Hepatitis A Vaccination in Immunocompromised Travelers. *J Infect Dis.* 2015 Aug 1;212(3):378-85.
 91. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, Green K, Prasad GV, Siegal D. Toronto Invasive Bacterial Diseases Network, McGeer A. Invasive pneumococcal disease in solid organ transplant recipients--10-year prospective population surveillance. *Am J Transplant.* 2007 May;7(5):1209-14.
 92. Kazancıoğlu R, Sever MS, Yüksel-Onel D, Eraksoy H, Yıldız A, Celik AV, et al. Immunization of renal transplant recipients with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin Transplant.* 2000 Feb;14(1):61-5.
 93. Kumar D, Rotstein C, Miyata G, Arlen D, Humar A. Randomized, double-blind, controlled trial of pneumococcal vaccination in renal transplant recipients. *J Infect Dis.* 2003 May 15;187(10):1639-45.
 94. Tobudic S, Plunger V, Sunder-Plassmann G, Riegersperger M, Burgmann H. Randomized, single blind, controlled trial to evaluate the prime-boost strategy for pneumococcal vaccination in renal transplant recipients. *PLoS One.* 2012;7(9):e46133.
 95. Kumar D, Welsh B, Siegal D, Chen MH, Humar A. Immunogenicity of pneumococcal vaccine in renal transplant recipients--three year follow-up of a randomized trial. *Am J Transplant.* 2007 Mar;7(3):633-8.
 96. Danziger-Isakov L, Kumar D; AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013 Mar;13 Suppl 4:311-7.
 97. Dendle C, Stuart RL, Polkinghorne KR, Balloch A, Kanellis J, Ling J, et al. Seroresponses and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2018 Apr;20(2):e12866.

98. Rao KV, Kasiske BL, Anderson WR. Variability in the morphological spectrum and clinical outcome of chronic liver disease in hepatitis B-positive and B-negative renal transplant recipients. *Transplantation* 1991; 51: 391–396.
99. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Kanwal F, Dulai G. HBsAg seropositive status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant*. 2005 Dec;5(12):2913-21.
100. Grob PJ, Binswanger U, Zaruba K, Joller-Jemelka HI, Schmid M, Häcki W, et al. Immunogenicity of a hepatitis B subunit vaccine in hemodialysis and in renal transplant recipients. *Antiviral research*, 1983;3(1), 43-52.
101. Lefebure AF, Verpooten GA, Couttenye MM, De Broe ME. Immunogenicity of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in renal transplant patients. *Vaccine*. 1993;11(4):397-9.
102. Choy BY, Peiris JS, Chan TM, Lo SK, Lui SL, Lai KN. Immunogenicity of intradermal hepatitis B vaccination in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2002 Nov;2(10):965-9.
103. Lindemann M, Zaslavskaya M, Fiedler M, Wilde B, Heinemann FM, Heinold A, et al. Humoral and Cellular Responses to a Single Dose of Fendrix in Renal Transplant Recipients with Non-response to Previous Hepatitis B Vaccination. *Scand J Immunol*. 2017 Jan;85(1):51-57.
104. Stark K, Günther M, Neuhaus R, Reinke P, Schröder K, Linnig S, et al. Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in liver and renal transplant recipients. *J Infect Dis*. 1999 Dec;180(6):2014-7.
105. Günther M, Stark K, Neuhaus R, Reinke P, Schröder K, Bienzle U. Rapid decline of antibodies after hepatitis A immunization in liver and renal transplant recipients. *Transplantation*. 2001 Feb 15;71(3):477-9.
106. Jeon HJ, Ro H, Jeong JC, Koo TY, Han M, Min SI, et al. Efficacy and safety of hepatitis A vaccination in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2014 Jun;16(3):511-5.
107. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008 Jul 26;372(9635):293-9.
108. Geretti AM, Doyle T. Immunization for HIV-positive individuals. *Curr Opin Infect Dis*. 2010 Feb;23(1):32-8.
109. El Chaer F, El Sahly HM. Vaccination in the adult patient infected with HIV: a review of vaccine efficacy and immunogenicity. *Am J Med*. 2019 Jan 3. pii: S0002-

- 9343(19)30006-3.
110. Ho DD. HIV-1 viraemia and influenza. *Lancet*. 1992;339(8808):1549.
 111. Stanley SK, Ostrowski MA, Justement JS, Gantt K, Hedayati S, Mannix M, et al. Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*. 1996 May 9;334(19):1222-30.
 112. Glesby MJ, Hoover DR, Farzadegan H, Margolick JB, Saah AJ. The effect of influenza vaccination on human immunodeficiency virus type 1 load: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis*. 1996;174(6):1332-1336.
 113. Iorio AM, Francisci D, Camilloni B, Stagni G, De Martino M, Toneatto D, et al. Antibody responses and HIV-1 viral load in HIV-1-seropositive subjects immunised with either the MF59-adjuvanted influenza vaccine or a conventional non-adjuvanted subunit vaccine during highly active antiretroviral therapy. *Vaccine*. 2003 Sep 8;21(25-26):3629-37.
 114. Heffernan RT, Barrett NL, Gallagher KM, Hadler JL, Harrison LH, Reingold AL, et al. Declining incidence of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections among persons with AIDS in an era of highly active antiretroviral therapy, 1995–2000. *J Infect Dis* 2005;191:2038–45.
 115. Nunes MC, Madhi SA. Safety, immunogenicity and efficacy of pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Feb;8(2):161-73.
 116. McEllistrem MC, Mendelsohn AB, Pass MA, Elliott JA, Whitney CG, Kolano JA, et al. Recurrent invasive pneumococcal disease in individuals with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 2002 May 1;185(9):1364-8.
 117. Jordano Q, Falcó V, Almirante B, Planes AM, del Valle O, Ribera E, et al. Invasive pneumococcal disease in patients infected with HIV: still a threat in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004 Jun 1;38(11):1623-8.
 118. French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, Lugada E, Watera C, Moi MSc K, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet*. 2000;355(9221):2106-2111.
 119. Watera C, Nakiyingi J, Miiro G, Muwonge R, Whitworth JAG, Charles F, et al. 23-Valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected Ugandan adults: 6-year follow-up of a clinical trial cohort. *AIDS*. 2004;18(8):1210-1213.

120. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, White SA, Mwafulirwa G, Longwe H, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med.* 2010;362(9):812-822.
121. Kroon FP, van Dissel JT, Ravensbergen E, Nibbering PH, van Furth R. Enhanced antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccine after prior immunization with conjugate pneumococcal vaccine in HIV-infected adults. *Vaccine.* 2000;19(7-8):886-894.
122. Glesby MJ, Watson W, Brinson C, Lalezari JP, Skiest D, Sundaraiyer V, et al. Immunogenicity and Safety of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in HIV-Infected Adults Previously Vaccinated With Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. *J Infect Dis.* 2015;212(1):18-27.
123. Slayter KL, Singer J, Lee TC, Kayhty H, Schlech WF. Immunization against pneumococcal disease in HIV-infected patients: conjugate versus polysaccharide vaccine before or after reconstitution of the immune system (CTN-147). *Int J STD AIDS.* 2013 Mar;24(3):227-31.
124. Hung CC, Chang SY, Su CT, Chen YY, Chang SF, et al. A 5-year longitudinal follow-up study of serological responses to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination among patients with HIV infection who received highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2010;11(1):54-63.
125. Falcó V, Jordano Q, Cruz MJ, Len O, Ribera E, Campins M, et al. Serological response to pneumococcal vaccination in HAART-treated HIV-infected patients: one year follow-up study. *Vaccine.* 2006 Mar 24;24(14):2567-74.
126. Mendes-Corrêa MC, Barone AA, Cavalheiro Nd, Tengan FM, Guastini C. Prevalence of hepatitis B and C in the sera of patients with HIV infection in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2000 Mar-Apr;42(2):81-5.
127. Francisci D, Baldelli F, Papili R, Stagni G, Pauluzzi S. Prevalence of HBV, HDV and HCV hepatitis markers in HIV-positive patients. *Eur J Epidemiol.* 1995 Apr;11(2):123-6.
128. Ockenga J, Tillmann HL, Trautwein C, Stoll M, Manns MP, Schmidt RE. Hepatitis B and C in HIV-infected patients. Prevalence and prognostic value. *J Hepatol.* 1997 Jul;27(1):18-24.
129. Mendes-Corrêa MC, Barone AA, Cavalheiro Nd, Tengan FM, Guastini C. Prevalence of hepatitis B and C in the sera of patients with HIV infection in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2000 Mar-Apr;42(2):81-5.
130. Collier AC, Corey L, Murphy VL, Handsfield HH. Antibody to human

- immunodeficiency virus (HIV) and suboptimal response to hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med.* 1988;109(2):101-105.
131. Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Heloisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine.* 2005 Apr 22;23(22):2902-8.
 132. Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, Seyfried W, Groger RK, Aberg JA. Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis.* 2005 Oct 1;41(7):1045-8.
 133. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmit MP, Meyer P, Libbrecht E, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine.* 2000;18(13):1161-1165.
 134. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Wood KC, Fuhrer J, McCabe RE, et al. HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. *Clin Infect Dis.* 2004 May 15;38(10):1478-84.
 135. Inci A, Fincancı M. HIV ile Infekte Hastalarda Standard Doz Hepatit B Aşısına Karşı Antikor Yanıtı/Antibody Response to a Standard Dose of Hepatitis B Vaccine in HIV-Infected Patients. *Klimik Dergisi.* 2014; 27(1), 12.
 136. Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P, Escobedo-López K, Vilar-Compte D, Ruiz Palacios G, Soto-Ramírez LE. Randomized controlled trial of Hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. *AIDS Res Ther.* 2006;3:9.
 137. Landrum ML, Huppler Hullsiek K, Ganesan A, Weintrop AC, Crum-Cianflone NF, Barthel RV, et al. Hepatitis B vaccine responses in a large U.S. military cohort of HIV-infected individuals: another benefit of HAART in those with preserved CD4 count. *Vaccine.* 2009;27(34):4731-4738.
 138. Cotter SM, Sansom S, Long T, Koch E, Kellerman S, Smith F, et al. Outbreak of hepatitis A among men who have sex with men: implications for hepatitis A vaccination strategies. *J Infect Dis.* 2003 Apr 15;187(8):1235-40.
 139. Villano SA, Nelson KE, Vlahov D, Purcell RH, Saah AJ, Thomas DL. Hepatitis A among homosexual men and injection drug users: more evidence for vaccination. *Clin Infect Dis.* 1997 Sep;25(3):726-8.
 140. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic

- hepatitis C. *N Engl J Med.* 1998 Jan 29;338(5):286-90.
141. Ida S, Tachikawa N, Nakajima A, Daikoku M, Yano M, Kikuchi Y, et al. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on acute hepatitis A virus infection. *Clin Infect Dis.* 2002 Feb 1;34(3):379-85.
 142. Wallace MR, Brandt CJ, Earhart KC, Kuter BJ, Grosso AD, Lakkis H, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine among HIV-infected subjects. *Clin Infect Dis.* 2004 Oct 15;39(8):1207-13.
 143. Kemper CA, Haubrich R, Frank I, Dubin G, Buscarino C, McCutchan JA, et al. California Collaborative Treatment Group. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in human immunodeficiency virus-infected patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Infect Dis.* 2003 Apr 15;187(8):1327-31.
 144. Neilsen GA, Bodsworth NJ, Watts N. Response to hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-infected and -uninfected homosexual men. *J Infect Dis.* 1997 Oct;176(4):1064-7.
 145. Weissman S, Feucht C, Moore BA. Response to hepatitis A vaccine in HIV-positive patients. *J Viral Hepat.* 2006 Feb;13(2):81-6.
 146. Crum-Cianflone NF, Wilkins K, Lee AW, Grosso A, Landrum ML, Weintrob A, et al. Infectious Disease Clinical Research Program HIV Working Group. Long-term durability of immune responses after hepatitis A vaccination among HIV-infected adults. *J Infect Dis.* 2011 Jun 15;203(12):1815-23.
 147. Overton ET, Nurutdinova D, Sungkanuparph S, Seyfried W, Groger RK, Powderly WG. Predictors of immunity after hepatitis A vaccination in HIV-infected persons. *J Viral Hepat.* 2007 Mar;14(3):189-93.

8.EKLER

OLGU RAPOR FORMU

Tarih:

A.Hasta bilgileri

Olgu numarası:

Yaşadığı şehir:

Yaş:

Cinsiyeti: 1-kadın 2-erkek

B.İmmunsupresyon nedeni

1)kemik iliği nakli

-nakil tarihi

2)böbrek nakli

-nakil tarihi

3)HIV pozitif

-tanı tarihi

- son CD4 sayısı

-son viral yük

C.Önceki aşılama öyküsü

D. Antikor titrasyonları

	bazal	Aşılama sonrası
Hepatiti B		
Pnömonokok		
Hepatit a		

E. Aşı takvimi

Hepatit b	1.doz tarih	2.doz tarih	3.doz tarih
İlk aşılama			
İkinci aşılama			

Pnömonokok	13 valanlı tarih	23 valanlı tarih
İlk aşılama		
Kemik iliği nakilli hastalarda ikinci aşılama		
Kemik iliği nakilli hastalarda üçüncü aşılama		

Hepatit a	1.doz tarih	2.doz tarih
İlk aşılama		
İkinci aşılama		

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 17)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmada geriye dönük olarak bağışıklığı baskılanmış hastalarda aşı ile korunabilen hastalıklara karşı aşı öncesi ve sonrası koruyucu yanıtın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için 18 yaş ve üstü, organ nakli yada HIV enfeksiyonu gibi bağışıklık sisteminizi zayıflatan bir hastalığınız olması gerekir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Size erişkin bağışıklama rehberi önerilerine göre uygulanmış aşılardan önce ve sonra alınmış seroloji sonuçlarınız taranacak ve yeterliliği araştırılacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Daha önce bakılmış olan seroloji sonuçlarınızın kullanımına izin vermek.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 200 'dür.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Çalışma geriye dönük olarak yapılmaktadır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada sizin için beklenen yararlar ücret ödemediğiniz aşı ile korunulabilen hastalıklara karşı bağışıklığınızın belirlenmesi ve aşılardan yararlanmanızdır.

Biz araştırmacılar ise uygulanan aşı şemaları sonrası antikor aşısı koruyucu yanıtın yeterliliği hakkında bilgi sahibi olacağız ve bu çalışmadan çıkan sonuçların başka insanların yararına kullanılmasına katkı sağlayacağız.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Retrospektif çalışma olması nedeniyle beklenen bir risk yoktur.

GEBELİK

Gebe hasta alınmayacak

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Yoktur

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Aşılama sırasında organ nakli hastalarında rejensiyon gelişmiş ise sizi çalışma dışı bırakabilirim.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

yoktur

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Herhangi bir zararlanma söz konusu değildir

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun GELİŞİRSE0232 390 3309 no.lu telefondan Dr Ayşe UYAN'a başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3(üç) sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		





T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 99166796-050.06.04
Konu : Kararlar 18-11T/31

Sayın, Prof. Dr. Hüsnü PULLUKÇU
Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : 04/01/2019 tarihli ve 4020 sayılı yazı.

Kurulumuza başvurusunu yaptığınız ve 28.11.2018 tarih ve 18-11T/31 karar No' ile onay aldığınız "**İmmün Yetmezlikli Hastalarda Aşı İle Korunabilen Hastalıklara Karşı Önerilen Aşı Programlarının Yeterliliğinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi**" konulu çalışmanıza ilişkin onay belgenizin bir örneği, ilgede kayıtlı yazınızla istediğiniz üzere ekte gönderilmektedir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU
Kurul Başkanı

Ek: İlgili Etik Kurul Kararı (1 Adet aslı gibidir
örneği elden teslim edilecektir)



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İmmün Yetmezlikli Hastalarda Aşı İle Korunabilen Hastalıklara Karşı Önerilen Aşı Programlarının Yeterliliğinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi				
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Hüsnü PULLUKÇU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI	Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi /Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı				
	VARSA İDARİ SORUMLU ÜNVANI/ADI/SOYADI					
	DESTEKLEYİCİ					
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ ÜNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. kaynaklardan destek alanlar için)					
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ					
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 <input type="checkbox"/>	FAZ 2 <input type="checkbox"/>	FAZ 3 <input type="checkbox"/>	FAZ 4 <input type="checkbox"/>	
	Gözlemsel İlaç Çalışması <input type="checkbox"/>	Tıbbi Cihaz klinik Araştırması <input type="checkbox"/>				
	İn Vitro Tıbbi Tanı Cihazları İle Yapılan Performans Değerlendirme Çalışmaları <input type="checkbox"/>	İlaç Dışı Klinik Araştırma <input checked="" type="checkbox"/>				
	Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	08.10.2018		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	08.10.2018		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>		
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>				
Diğer	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar Nu: 18-11T/31	Tarih: 14.11.2018				
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun olduğuna toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI		Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU Başkan	Halk Sağlığı AD	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç.Dr. Şafak DAĞHAN Başkan Yardımcısı	Halk Sağlığı Hemşireliği AD.	Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Sadık AKŞİT Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı:		Araştırma Başvurusu Onay Belgesi				Sayfa



ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İmmün Yetmezlikli Hastalarda Aşı İle Korunabilen Hastalıklara Karşı Önerilen Aşı Programlarının Yeterliliğinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi
ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	

KARAR BİLGİLERİ		Karar Nu : 18-11T/31				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ayhan DÖNMEZ Üye	İç Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Murat ULUKUŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Ceyda KABAROĞLU Üye	Klinik Biyokimya BD.	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD. Klinik Biyokimya BD.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	Toplantıya katılmadı
Prof. Dr. Özen Önen SERTÖZ Raportör Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	Toplantıya katılmadı
Prof. Dr. Günay YETİK ANACAK Üye	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. H. Oya TÜRKOĞLU ÇAKAL Üye	Periodontoloji	Ege Üniversitesi Diş Hek. Fakültesi Periodontoloji AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	Toplantıya katılmadı
Doç. Dr. Recı MESERİ Üye	Beslenme ve Diyetetik AD	Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik AD	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Tahir ATİK Üye	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları AD Çocuk Genetik BD.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	Toplantıya katılmadı

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

ASLI GIBİDİR
EÜ TIP FAKÜLTESİ ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU ÜYELERİ

İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA AŞI İLE KORUNABİLEN HASTALIKLARA KARŞI ÖNERİLEN AŞI PROGRAMLARININ YETERLİLİĞİNİN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

% **17**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **17**

İNTERNET
KAYNAKLARI

% **2**

YAYINLAR

% **9**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

