



Sevtap Velipaşaoğlu,
Özlem Dicle*

Erişkin Dermatoloji Hastalarının Aşılınması

Vaccinations in Adult Dermatology Patients

Öz

Dermatolojik hastalıklarda enfeksiyonlara eğilimin hastalığa ve kullanılan immünosupresif ve immünomodülatuar tedavilere bağlı arttığı bilinmektedir. Klinik uygulamalarda, eskiden beri var olan, iyi bilinen immünosupresan tedavilerden son yıllarda kullanım alanına giren çok sayıda biyolojik ajana kadar birçok tedavi seçeneği kronik hastalıklarda kullanılmaktadır. Dermatolojide bu grup tedavilerin sık kullanımına en iyi örnekler psoriasis ve pemfigus ve büllöz pemfigoid gibi otoimmün büllöz hastalıklardır. Her ne kadar birçok enfeksiyon aşı ile önlenilebilir olsa da dermatolojide bu tedavilerin kullanıldığı hasta gruplarında immünizasyonun yeri yeterince bilinmemektedir. Hastayla her karşılaşma, gereksinim duyduğu aşılardan önermek için bir fırsat olduğundan bu gözden geçirme yazısında erişkin dermatoloji hastalarının, özellikle de bağıışıklığı baskılayıcı ilaç kullananların bağıışıklanmasına değinilecektir.

Anahtar kelimeler: Dermatoloji, bağıışıklama, psoriasis, pemfigus, büllöz pemfigoid, immünosupresyon

Abstract

It is known that, susceptibility to infections may increase in dermatologic diseases due to the disease itself or the immunosuppressive/immunomodulatory treatments used. In clinical practice, many treatment options are used in chronic diseases, ranging from the long-standing, well-known immunosuppressive therapies to the numerous biological agents that have come into use in recent years. In dermatology, these kinds of drugs are frequently incorporated into the treatments of patients with psoriasis, pemphigus, bullous pemphigoid and other autoimmune bullous diseases. Although many infections are vaccine preventable, the importance of vaccines in adult dermatology patients undergoing such treatments is not sufficiently known. As every encounter with a patient is an opportunity to advise appropriate immunizations, this review focuses on immunizing adult dermatology patients with special emphasis on the patients using immunosuppressive treatments.

Keywords: Dermatology, immunization, psoriasis, pemphigus, bullous pemphigoid, immunosuppression

Giriş

Bağıışıklama, temiz su ve sanitasyondan sonra en çok yaşam kurtaran ikinci halk sağlığı uygulamasıdır. Türkiye'de 13 hastalığa karşı olan çocukluk çağı aşılardan %95'in üzerinde kapsayıcılık oranıyla uygulanmaktadır. Ne yazık ki erişkinlerde ve alta yatan hastalıkları nedeniyle bulaşıcı hastalıklara daha yatkın olan bireylerde bağıışıklama oranları hala düşüktür (1-4). Dermatolojik hastalığı olan bireyler hem hastalıklarına hem de kullanılan bağıışıklığı baskılayıcı tedavilere bağlı olarak artmış enfeksiyon riskine sahiptir. Bariyer işlevi gören deri bütünlüğünün bozulması, birçok hastalıkta çoklu organ tutulumu olması, sık

poliklinik başvurusu, hastane yatışları ve kullanılan bağıışıklığı baskılayıcı tedavilerle aşıyla önlenilebilir hastalıklara yakalanma ve bunlar nedeniyle ölümün temel nedenleri arasındadır. Aşıyla önlenilebilir hastalık risklerinde artışa karşın kronik hastaların bağıışıklanma oranları oldukça düşüktür. Bu hastaların bağıışıklanmasının önündeki temel engeller ise; eklenebilecek hastalıkları önleyecek bütüncül yaklaşım yerine var olan hastalığın tedavisinin öncelenmesi, aşılardan endikasyon ve kontrendikasyonları ile ilgili bilgi eksikliği ve sağlık çalışanları arasında aşılama ile ilgili konularda işbirliğinin sınırlı olmasıdır (örneğin; hastayı kim, hangi aşı ve şema ile nerede aşılayacaktır?) (Tablo 1).

Akdeniz Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Sosyal Pediatri Bilim Dalı,
Antalya, Türkiye

*Akdeniz Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Deri ve Zührevi
Hastalıklar Anabilim Dalı,
Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Sevtap Velipaşaoğlu,
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim
Dalı, Antalya, Türkiye
Tel.: +90 242 249 65 29
E-posta: sevtapv@akdeniz.edu.tr
ORCID-ID:
orcid.org/0000-0002-0200-8079
Geliş Tarihi/Submitted: 21.11.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 21.11.2017

©Telif Hakkı 2017 Türk Dermatoloji Derneği

Türk Dermatoloji Dergisi, Galenos
Yayınevi tarafından basılmıştır.

Bu yazının amacı Türkiye'nin bağışıklama programını kısaca tanıtmak ve erişkin dermatoloji hastalarında kullanılması gereken aşılara ilgili bilgi vermektir. Klinik uygulamada bağışıklığı baskılayıcı tedaviler sıklıkla psoriasis ve otoimmün büllü hastalıklarda kullanıldığı için bu tür hastalığı olan bireylerin bağışıklanmasına da değinilecektir.

Türkiye'nin Bağışıklama Programı

Her ülke hastalık ve aşının özelliklerini göz önünde bulundurarak kendi bağışıklama şemasına karar verir. Bu kararı verirken göz önünde bulunduran hastalığa ait etmenler; hastalığın bir halk sağlığı sorunu olarak önemi (örneğin; hastalığın o ülkedeki epidemiyolojisi, hassas yaş grupları, hastalığın komplikasyonları, ölüm hızı, vb.) ve hem sağlık sistemine hem de topluma (örneğin; işe, okula devamsızlık gibi) getirdiği ekonomik yüküdür. Aşıyla ilgili etmenlerse güvenilirliği, etkinliği, fiyatı, lojistik gereksinimi, zaten çok sayıda aşı içeren bir şemaya yeni bir aşı eklenmesinin zorluğu, aşının toplum ve sağlık çalışanları tarafından benimsenebilirliğidir.

Türkiye'de çocukluk çağı aşılama programı iyi yerleşmiş bir sistemle ve yüksek bağışıklama oranıyla 13 aşıyla önlenebilir hastalığa karşı yürütülmektedir. Çocukluk çağında kullanılan aşılardan hedeflediği hastalıklar ve aşının bağışıklama programına eklenme yılları (parantez içinde) şu şekildedir: Boğmaca (1968), difteri (1937), *haemophilus influenzae* tip B (2006), hepatit A (2012), hepatit B (1998), kızamık (1970), kızamıkçık (2006), kabakulak (2006), pnömokok (2008), poliomyelit

(1963), suçiçeği (2012), tetanos (1968) ve verem (1952). Bu bilgi erişkin hastaya geçmişte hangi aşılardan yararlanmış olabileceğini anlamak açısından önemlidir. Bazı aşılardan programa eklenme zamanı 1930'lar olsa da ancak 80'li yıllarda yürütülen aşılama kampanyalarından sonra bağışıklama oranları %20'lerden %80'lere; son 5 yılda ise %95'in üzerine çıkabilmiştir. Yani dermatoloji kliniklerinde görülen pek çok erişkin hasta bu hastalıklara karşı hiç aşılanmamıştır. Seroepidemiolojik çalışmalar ülkemizde 40 yaşın üzerindeki bireylerin %90'ından fazlasının hepatit A, kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve suçiçeği için seropozitif olduklarını göstermiştir (5-7). Diğer taraftan ortanca yaşı 57,1 olan erişkin grubunda yapılan çalışmada; grubun %65'inin difteriye, %69'unun tetanosa ve %90'unun boğmacaya karşı korunmadığı saptanmıştır (8). Bu rakamlar pek çok erişkinin yaşam boyu koruyuculuk bırakan viral hastalıkları önceden geçirerek şu an bağışık olduklarını, fakat aşıyla önlenebilir diğer hastalıklara halen açık olduklarını göstermektedir.

Türkiye'de ne yazık ki Sağlık Bakanlığı'nca yürütülmekte olan erişkin bağışıklama programı çok kapsamlı değildir. Buna karşın uzmanlık dernekleri Sağlık Bakanlığı ile iş birliği yaparak daha kapsamlı erişkin bağışıklama şemaları önermiş ve sonuncusunu 2016 yılında güncellemişlerdir. Bu önerilerden bazıları Tablo 2'de sunulmuştur (9). Şu an için Sağlık Bakanlığı'nın erişkin bağışıklama programı tetanos ve difteri aşılarının pekiştirme dozları ile 65 yaş üzeri bireyler için influenza ve pnömokok aşılarını içermektedir. Belli risk gruplarındaki erişkinler için çocukluk çağı aşı takvimindeki

Tablo 1. Niçin bazı dermatolojik hastalıklarda, hastalar aşıyla önlenebilir enfeksiyonlara daha yatkındır? Tam ve zamanında bağışıklamanın önündeki engeller nelerdir?

Niçin bazı dermatolojik hastalıklarda, hastalar aşıyla önlenebilir enfeksiyonlara daha yatkındır?	Bazı dermatolojik hastalıklarda, hastaların tam ve zamanında bağışıklanmasının önündeki temel engeller
- Bozulmuş deri bariyeri - Çoklu sistem tutulumu - Sık poliklinik başvuruları ve hastane yatışları - İmmünespresif ve immünomodülatuar tedavi kullanımı	- İlave morbiditeleri önlemeye yönelik bütüncül yaklaşım yerine hastalığın tedavisine öncelik verilmesi - Aşıların endikasyon ve kontrendikasyonlarının bilinmemesi - Aşılamada sağlık çalışanları arasında sınırlı iletişim

Tablo 2. Türkiye için tavsiye edilen erişkin bağışıklama şeması

Aşı	Yaş grupları				
	19-26 yaş	27-36 yaş	37-59 yaş	60-64 yaş	≥65 yaş
Td/Tdap ¹	Her 10 yılda bir, dozlardan birinin Td yerine mümkünse Tdap aşısı olması				
İnfluenza					Her yıl 1 doz
KPA13					Bir doz
PPA23					Bir doz
Hepatit B	Seronegatiflerde 0., 1., 6. ay şemasıyla 3 doz				
Hepatit A	Seronegatiflerde 0., 6. ay şemasıyla 2 doz				
KKK	Seronegatiflerde en az 1 ay arayla 2 doz		Sıklıkla doğal kazanılmış bağışıklık vardır		
Suçiçeği	Seronegatiflerde en az 1 ay arayla 2 doz		Sıklıkla doğal kazanılmış bağışıklık vardır		
HPV	0., 2., 6. ay şemasıyla 3 doz				
Zoster				Bir doz	

¹Td: Tetanos-difteri, Tdap: Erişkin tip tetanos-difteri-asetülüler boğmaca, KPA: Konjuge pnömokok aşısı, PPA: Polisakkarid pnömokok aşısı, KKK: Kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı, HPV: Human papilloma virus aşısı

aşılarda erişkinlere ücretsiz olarak uygulanabilmektedir. Benzer şekilde erişkin risk gruplarında influenza ve konjuge pnömokok aşılı da devlet tarafından karşılanmaktadır. Ancak human papilloma virus aşılı, konjuge meningokok aşılı, herpes zoster aşısı ve polisakkarid pnömokok aşısı risk gruplarında bile karşılanmamaktadır. Bu aşılarda, ücreti hasta tarafından ödenerek reçete ile alınabilir.

Aşılar Genel Bakış

Aşılarda, canlı ve ölü aşılarda olmak üzere temel olarak iki gruba ayrılır (Tablo 3). Bacillus Calmette-Guerin (BCG), kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK), oral polio aşısı (OPA), suçiçeği ve herpes zoster aşılı canlı aşılardır. Bunlara ek olarak rotavirüs aşılı (yalnızca küçük çocuklarda kullanılır) ve iki seyahat aşısı (sarı humma ve oral tifo aşısı) canlı aşılardır. Canlı intranasal influenza aşısı Türkiye'de bulunmamaktadır. Diğer bütün aşılarda ölü aşılardır. Ölü aşılarda canlı mikroorganizma içermez. Ölü aşılarda içinde ya bütün mikroorganizma ölü halde ya da mikroorganizmanın belli kısımları veya ürünleri bulunur (örneğin; saflaştırılmış proteinler, polisakkaridler, oligosakkaridler, toksoidler, virüse benzer parçacıklar ya da proteinle konjuge edilmiş oligo/polisakkaridler gibi) (10).

Bir aşıya ya da aşının içindeki bir maddeye karşı bilinen anafilaksisi olan kişiye o aşının uygulanması kontrendikedir. Atopik dermatit bu bağlamda herhangi bir kontrendikasyon oluşturmaz.

- Canlı aşılarda etkin olabilmeleri için vücutta çoğalmaları gerekir. Bağışıklığı baskılı bireylerin vücutlarının, bu replikasyonu kontrol altında tutma becerisi belirgin olarak azalmıştır. Bu nedenle bağışıklığı orta ya da ağır düzeyde baskılı bireylerde ve gebelerde aşının güvenilirliğinde oluşabilecek sorunlar nedeniyle canlı aşılarda kontrendikedir. Bağışıklığı baskılı bireylerde ölü aşılarda uygulanmasının hasta güvenliği açısından bir sakıncası yoktur. Ancak bağışıklık baskılanmasının düzeyine göre değişen oranlarda aşı yanıtları azalabilir (10-12).

- Aşılama zamanında orta şiddetli ya da şiddetli hastalık olması, önlem alınarak aşı uygulanması (precaution) ya da dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Önlem alınarak aşı uygulanması gereken durum; aşı uygulanan kişide ciddi yan etki riskini artıran ya da tanınmış karmaşaya neden olabilen veya aşı yanıtını azaltabilen durum şeklinde tanımlanır. Orta şiddetli ya da şiddetli hastalık atakları sırasında aşığı ertelemek tercih edilir. Ancak klinisyen hastalık şiddetinde azalmanın çok uzun zaman alacağını öngörüyorsa hastanın aşılmasına devam etme ya da etmeme konusunda karar vermek zorundadır. Eğer hekim aşının getireceği korumanın olası yan etki riskinden daha önemli olduğunu düşünüyorsa aşılama devam edebilir (10,11).

- Kan/kan ürünü transfüzyonunun suçiçeği aşısına ve kızamık içeren (örneğin; KKK) aşılarda yanıtı azalttığı bilinmektedir. Bunun nedeni, kan ürünü aracılığıyla bireye aktarılan kızamık ve suçiçeğine karşı pasif antikorların aşı virüsünü nötralize

Tablo 3. Canlı ve ölü aşılarda arasındaki farklar

	Canlı aşılarda	Ölü aşılarda
Aşılarda	<ul style="list-style-type: none"> - BCG - KKK - OPA - Suçiçeği - Herpes zoster - Rotavirüs (sadece çocuklarda endike) - Sarı humma ve oral tifo aşısı (bazı ülkelere seyahat aşılı) - Canlı influenza aşısı (Türkiye'de lisanslı değildir) 	<ul style="list-style-type: none"> - DaBT (çocuklar için) - HAV - HBV - Hib - HPV - IPA (bu aşı Türkiye'de tek başına bulunmamaktadır) - MCV4 - KPA - PPA - Mevsimsel influenza - Td - Tdap (erişkinler için)
Genel kontrendikasyonlar	<ul style="list-style-type: none"> - Aşı veya bileşenlerine karşı bilinen anafilaksi öyküsü - Gebelik - İmmünosupresyon 	<ul style="list-style-type: none"> - Aşı veya bileşenlerine karşı bilinen anafilaksi öyküsü
Dikkatli olunması, önlem alınarak aşı uygulanması gereken durumlar	<ul style="list-style-type: none"> - Bağışıklama sırasında orta şiddetli ya da şiddetli hastalık varlığı - Pasif kazanılmış antikor varlığında KKK ve suçiçeği aşı yanıtında azalma - Herpes virüslere etkili antiviral ajanların suçiçeği ve herpes zoster aşı yanıtlarını baskılaması - Bağışıklığı baskılanmış bireylerle aynı evde yaşayan kişilere OPA, suçiçeği, herpes zoster ve rotavirüs aşılı uygulanırken özel önlem alınması (lütfen immünosuprese bireyle yakın temaslarının aşılama ile ilgili bölüme bakınız) 	<ul style="list-style-type: none"> - Bağışıklama sırasında orta şiddetli ya da şiddetli hastalık varlığı

BCG: Bacillus Calmette-Guérin aşısı, KKK: Kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı, OPA: Oral polio aşısı, DaBT: Difteri-asetüleri boğmaca-tetanos aşısı, HAV: Hepatit A, HBV: Hepatit B, Hib: Haemophilus influenzae tip B, HPV: Human papilloma virus aşısı, IPA: İnaktif polio aşısı, MCV4: A, C, W, Y bileşenlerini içeren konjuge meningokok aşısı, KPA: Konjuge pnömokok aşısı, PPA: Polisakkarid pnömokok aşısı, Td: Tetanos-difteri toksoid aşısı, Tdap: Tetanos, difteri, asetüleri boğmaca aşısı

etmesidir. Böyle bir durumun varlığında alınan kan/kan ürününün dozuna göre suçiçeği ve KKK aşısını uygulamadan belli süreler boyunca beklemek gerekir (Tablo 4). Benzer şekilde bu aşılama uygulandıktan sonra 14 gün içinde kan/kan ürünü verilmemeli, eğer verilmek zorunda kalınırsa bekleme süresinin sonunda birey yeniden aşılanmalıdır. Herpes zoster aşısı, suçiçeği aşısına göre çok daha fazla miktarda virüs içerdiği için kan ürününün içindeki antikolarla etkinliğinin azalması beklenmez. Bu nedenle herpes zoster aşılanmasında herhangi bir erteleme yapılmasına gerek yoktur (10-12).

- Herpes virüslere karşı etkili antiviraller (örneğin; asiklovir, valasiklovir) suçiçeği ve herpes zoster aşısının etkinliğini azaltır. Bu tür antiviralleri alan bireylerde suçiçeği ve herpes zoster aşılanması ilaç kesildikten en erken bir gün sonra yapılabilir. Bu aşılama uygulandıktan sonra hastalara mümkünse 14 gün süreyle herpes virüslere etkili antiviraller başlanmamalıdır. Eğer mecbur kalınarak aşılanma üzerinden 14 gün geçmeden bu ilaçlara başlandıysa; aşı yanıtı, aşılanmadan 4-6 hafta sonra serolojik testlerle değerlendirilmelidir (12).

Dermatolojik Hastalığı Olan Bireylerin Bağışıklanması

Rutin erişkin bağışıklaması sıklıkla birinci basamak hekimleri tarafından yürütülmektedir. Ancak kronik hastalığı olan erişkinlerin ek aşılamaya gereksinimi olabilir. Hastayla her karşılaşma, özellikle de kronik hastalık varlığında hastanın gereksinim duyduğu aşıları konuşmak için dermatologlar açısından da bir fırsattır. Ayrıca dermatolog tarafından önerilen tedaviler de hastaya ek aşı uygulanması gereksinimini doğurabilir. Aşıların dermatolojik hastalıkların alevlenmesine neden olduğu gösterilmemiştir. Aşının hastalık alevlenmesine neden olduğunu söyleyen olgu sunumları bulunsa da bir neden-sonuç ilişkisi kurabilmek için hastalık alevlenmelerinin olağan hızlarını göz önüne almak, rastlantısal alevlenmeleri dışlamak ve doğal enfeksiyonların neden olduğu alevlenme riskiyle aşıların neden olduğu alevlenme riskini karşılaştırmak gereklidir (13). Diğer yandan aşıların etkinlikleri aşının türünden, aşılanan bireyin yaşından ve bağışıklık durumundan, immüno-supresif/immüno-modülatuar ilaçların kullanımından, ek başka hastalık ya da komorbid durum varlığından etkilenir. Kronik hastalığı olan bir bireyi aşılamak için dermatoloğun 4 sorunun yanıtını araması gereklidir: *i.* Var olan hastalık ya da kullanılan ilaç hastada aşıyla önlenebilir herhangi bir hastalık riskini artırmakta mıdır? *ii.* Var olan hastalık ya da kullanılan

ilaç hastada herhangi bir aşıyı kontrendike hale getirmekte midir? *iii.* Hastanın sağlığını tehlikeye atmadan hangi aşılar önerilebilir? *iv.* Aşıları kim, hangi şema ile uygulayacaktır?

Aslında hangi aşılamaya gereksinim olduğuna ya da hangi aşıların kontrendike olduğuna karar verirken yine genel bağışıklama ilkeleri bize yardımcı olacaktır. Erişkin dermatoloji hastaları, bağışıklıkları baskılanmadığı sürece yukarıdaki genel bilgiler göz önüne alınarak, rutin erişkin bağışıklama şemasıyla aşılanmalıdır. Bağışıklığı baskılayan durumlarda ise başka etmenleri de göz önüne almak gerekir.

Bağışıklık Baskılanması ve Aşılar

Erişkinlerde bağışıklık baskılanması, hastalıklar (örneğin; kanser, AIDS, immün aracı hastalıklar gibi) ya da kullanılan kortikosteroid, kemoterapi, radyoterapi, immüno-supresif ve/veya immüno-modülatuar ilaçlar gibi tedaviler sonucunda gelişebilir. Bağışıklığı baskılı bireylerin güvenli ve etkin bir şekilde bağışıklanabilmesi için bazı ek kurallara dikkat etmek gerekir. Hangi aşıların kişiye uygulanacağı kararı, kişinin ileride bağışıklığı baskılayıcı tedavi kullanımı adayı olup olmamasına ya da şu anda bağışıklığının düşük veya yüksek düzeyde baskılı olup olmadığına göre değişir (14-21).

a) Bağışıklığı Baskılayıcı Tedavi Adayı Olan Bireyler

İleride bağışıklığı baskılayıcı ilaç kullanımının gerekebileceği öngörülen hastalarda aşıların immüno-supresif ilaçlara başlamadan önce uygulanması en iyisidir. Erişkin hastalarda çoğu zaman aşılanma belgeleri kayıptır ve bağışıklanma öyküsü net değildir. Böyle bir durumda hastanın belli hastalıklara (örneğin; kızamık, kızamıkcık, kabakulak, suçiçeği, hepatit A, hepatit B) karşı bağışıklık durumunu değerlendirmek amacıyla serolojik testler yapılarak, birkaç istisna dışında erişkin çağı bağışıklama şemasının (Tablo 2) uygulanması gerekir. İstisna oluşturan aşılar influenza ve pnömokok aşılarıdır. Bu aşılamaya 65 yaş beklemeyen hemen başlanmalıdır (14-21). İnfluenza aşısı her yıl yinelenmelidir. Pnömomokok aşılanmasına ise önce konjuge pnömokok aşısıyla başlanmalı (KPA13) ve bu aşılardan en erken 8 hafta sonra polisakkarid pnömokok aşısı (PPA23) uygulanmalıdır. Bu hastalarda herpes zoster aşısının 50 yaşa kadar çekilebileceğini söyleyen çalışmalar bulunmaktadır (16). Çünkü herpes zoster riski örneğin azatioprin kullanımıyla 2 kat, sisklofosamid kullanımıyla 4,2 kat ve glukokortikoid kullanımıyla 1,5-2,5 kat artabilmektedir (22). Ayrıca psoriasis hastalarında

Tablo 4. Kan/kan ürünü infüzyonu ardından KKK ve suçiçeği aşısı uygulamadan önce beklenmesi gereken süreler

Kan ürününün türü	Ürünün dozu	KKK ve suçiçeği aşısı uygulamadan önce beklenmesi gereken süreler
Eritrosit süspansiyonu (yıkılmış)	10 mL/kg	Beklenmeden uygulanabilir
Eritrosit süspansiyonu (salin eklenmiş)	10 mL/kg	3 ay
Eritrosit süspansiyonu (sıkıştırılmış)	10 mL/kg	6 ay
Tam kan	10 mL/kg	6 ay
Plasma/trombosit	10 mL/kg	7 ay
İntravenöz immüno-globulin	400 mg/kg 1000 mg/kg 2000 mg/kg	8 ay 10 ay 11 ay

KKK: Kızamık-kızamıkcık-kabakulak aşısı

metotreksatin biyolojik tedavilerle birlikte verilmesinin de herpes zoster riskini artırdığı bilinmektedir (22).

Aşıya karşı yanıtın en uygun şekilde gelişebilmesi için ölü aşılar bağışıklığı baskılayıcı tedaviye başlanmadan 2 hafta, canlı aşılar ise 4 hafta ya da daha uzun bir süre önce tamamlanmış olmalıdır. Ayrıca bağışıklığı baskılayıcı tedaviye bu süreler beklenmeden başlanması canlı aşılar açısından yan etki riski doğurabilir (10,12,16,19).

b) Bağışıklığı Baskılayıcı Tedavi Almakta Olan Hastalar

Bağışıklığı baskılayan tedavi alan hastaları aşılama başlamadan önce hekim, hastanın bağışıklığının düşük düzeyde mi, yüksek düzeyde mi baskılanmış olduğuna karar vermelidir. Erişkinlerde, bağışıklığı düşük düzeyde baskılayan tedaviler şu şekilde tanımlanmaktadır: 20 mg/gün ya da daha düşük düzeyde prednizon veya eşdeğerlerinin kullanımı, düşük doz metotreksat (<0,4 mg/kg/hafta ve <20 mg/hafta) kullanımı, düşük doz 6-merkaptopürin kullanımı (<1,5 mg/kg/gün) ya da düşük doz azatioprin (<3 mg/kg/gün) kullanımı (4,16,19). Bağışıklığı yüksek düzeyde baskılayan tedaviler ise yukarıdaki ilaçların tanımlanan dozları aşacak şekilde kullanılması ya da tümör nekrozis faktör inhibitörleri ya da rituksimab gibi biyolojik ajanların kullanılmasıdır (4,16,19).

Bağışıklığı Düşük Düzeyde Baskılayan İlaç Kullanan Bireyler: Topikal ve sistemik steroidler pek çok dermatolojik hastalıkta kullanılabilir. Topikal steroid kullanımı hiçbir aşı için tek başına kontrendikasyon oluşturmaz. Düşük düzeyde bağışıklığı baskılayan tedavi kullanan bireylere tüm ölü aşılar uygulanabilir. İnfluenza aşısı bu durumdaki erişkin hastanın yaşına bakılmaksızın başlanmalı ve her yıl tekrarlanmalıdır (4,16,19,20). Daha önce pnömokok aşılması başlanmamış bireylerde, pnömokok aşılmasına önce konjuge pnömokok aşısıyla başlanmalı (KPA13) ve bu aşından en erken 8 hafta sonra polisakkarid pnömokok aşısı (PPA23) uygulanmalıdır. Polisakkarid pnömokok aşısı 5 yıl sonra ikinci kez verilmelidir.

Geçmişte yalnızca polisakkarid aşı uygulanmış olan bireylere ise konjuge aşıya başlamadan önce en az bir yıl beklenmelidir.

Uzun süreden beri bağışıklığı düşük düzeyde baskılayan ilaç kullanan bireylere canlı aşıları uygulamadan önce bağışıklama konusunda uzman birinin görüşünü almak en iyisidir. Çünkü bu konudaki literatür hızla değişmektedir ve birbiri ile çelişen önerilere rastlanabilmektedir. Canlı aşı uygulanma kararı hastanın içinde yaşadığı koşullara göre de değişebilir (örneğin; işine, kalabalık evde yaşamasına, hastalığın o sıradaki sıklığına, vb.). Bugün için bağışıklığı düşük düzeyde baskılayan tedavi alan, daha önce suçiçeği geçirmemiş bireylere suçiçeği aşısının uygulanabileceği düşünülmektedir. Erişkinlere bu aşı en az 4 hafta arayla, iki doz şeklinde uygulanır. Herpes zoster aşısı normalde ≥60 yaş üzerindeki bireylere uygulansa da yeni çalışmalar ve uzmanlık derneklerinin bazılarının önerileri, bu grup hastalarda aşıya 50 yaşta da başlanabileceğini belirtmektedir (16,19,23). Yeterli çalışma bulunmaması nedeniyle pek çok klinik kılavuz KKK aşısını önermekten çekinmektedir (16,17,19). Bu nedenle KKK aşısını uygulamadan önce mutlaka uzman görüşü alınmalıdır. Türkiye'de diğer canlı aşılar olan OPA ve BCG aşıları erişkin bağışıklama programında zaten yer almamakta; canlı influenza aşısı ise bulunmamaktadır. Yeterli güvenilirlik verisi olmaması nedeniyle bu hastalarda seyahat aşılarından OPA aşısı, sarı humma aşısı ve canlı *Salmonella* aşısının kullanılmaması önerilmektedir.

Bağışıklığı Yüksek Düzeyde Baskılayan İlaç Kullanan Bireyler: Yüksek dozda steroid kullanan erişkinlerde canlı aşılar kontrendikedir. Kortikosteroidlerde yüksek doz sınırı ≥20 mg/gün prednizon ya da eşdeğeridir. Yüksek doz steroid uygulaması 14 günden kısa süre kullanılırsa tedavi kesilir kesilmez canlı aşılar başlanabilir. Yüksek doz steroid tedavisi ≥14 gün sürdüyse; ilaç kesildikten sonra canlı aşılar başlamadan en az bir ay beklemek gerekir (11,12,16,17).

Tablo 5. Sistemik tedavi alan erişkin psoriasis hastalarında canlı aşılarla bağışıklamada dikkat edilecekler

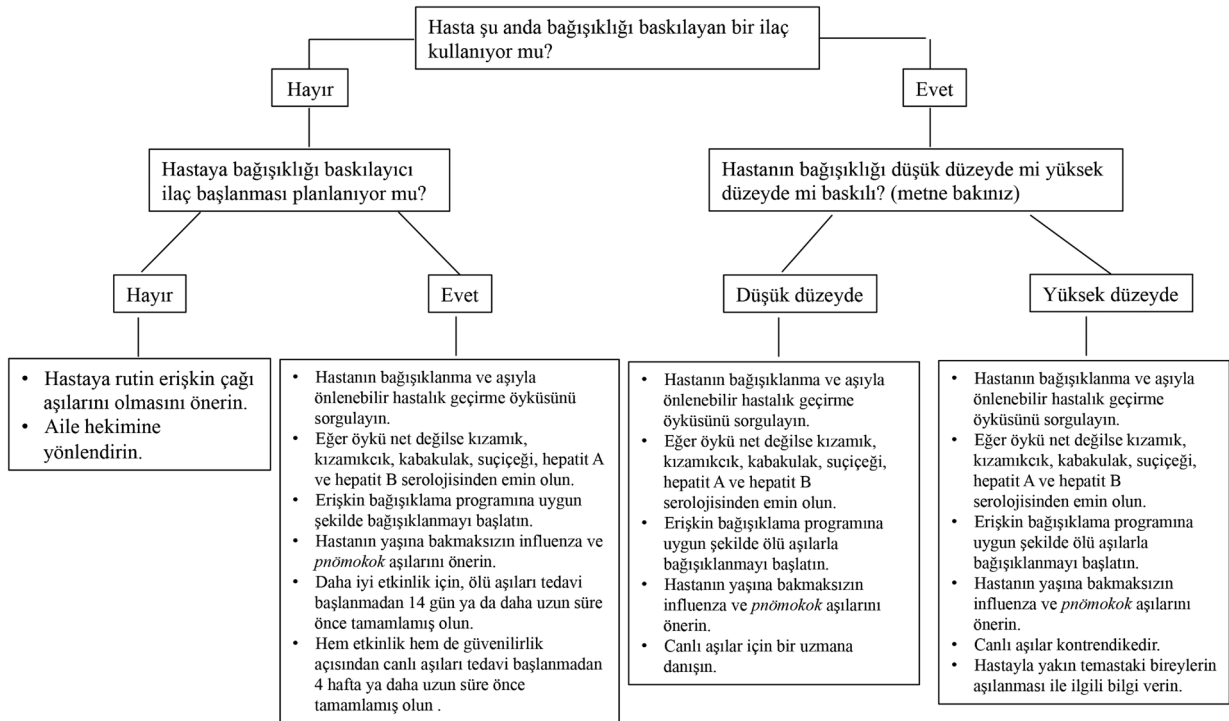
İlaçlar	Canlı aşılar	Notlar*
Retinoid	Kontrendikasyon yok	
Düşük doz metotreksat	Yapılabilir (lütfen metni gözden geçirin ve konunun uzmanı ile görüşün)	Düşük doz aşağıdaki gibi tanımlanmıştır; <0,4 mg/kg/hafta ve <20 mg/hafta
Yüksek doz metotreksat	Kontrendike	Yüksek doz aşağıdaki gibi tanımlanmıştır; ≥0,4 mg/kg/hafta ve ≥20 mg/hafta
Siklosporin	Kontrendike	
Etanersept İnfliksımab Adalimumab Ustekinumab Sekukinumab	Kontrendike	- Bu ilaçlardan herhangi birini kullanmakta olan hastaya canlı aşılar uygulanamaz. - Canlı aşılar ancak tedaviye başlanmadan 4 hafta önce uygulanabilir. - Bu ajanlarla tedavinin sonlandırılmasından sonra canlı aşıların başlanabilmesi için beklenmesi gereken süreler: Etanersept (4 hafta), infliksımab ve adalimumab (3 ay), ustekinumab (6-12 ay), sekukinumab (6 ay). - Aynı evde yaşayan bireylere OPA aşısı uygulanmamalıdır. - Aynı evde yaşayan bireylere rotavirüs, suçiçeği, herpes zoster aşıları uygulanırken dikkatli olunmalıdır (lütfen temaslıların aşılama ile ilgili metne bakınız).
*Bu ilaçlardan herhangi birini kullanmakta olan hastalarda hiçbir ölü aşı kontrendike değildir. Mevsimsel influenza ve pnömokok aşıları unutulmamalıdır OPA: Oral polio aşısı		

Tablo 6. Sistemik tedavi alan erişkin otoimmün büllöz dermatoz hastalarında canlı aşılarda bağışıklamada dikkat edilecekler

İlaç	Canlı aşı	Notlar*
Düşük doz metotreksat	Yapılabilir (lütfen metni gözden geçirin ve konunun uzmanı ile görüşün)	Düşük doz aşağıdaki gibi tanımlanmıştır: <0,4 mg/kg/hafta ve <20 mg/hafta Daha yüksek metotreksat dozlarında canlı aşılarda kontrendikedir.
Düşük doz sistemik steroid	Yapılabilir (lütfen metni gözden geçirin ve konunun uzmanı ile görüşün)	Erişkinler için düşük doz aşağıdaki gibi tanımlanmıştır: <20 mg/gün prednizon veya eşdeğeri Daha yüksek steroid dozlarında canlı aşılarda kontrendikedir.
Düşük doz azatioprin	Yapılabilir (lütfen metni gözden geçirin ve konunun uzmanı ile görüşün)	Düşük doz sınırı: <3 mg/kg/gün Daha yüksek azatioprin dozlarında canlı aşılarda kontrendikedir.
Mikofenolat mofetil	Kontrendike	Canlı aşı kullanımı tedaviye başlanmadan en az 4 hafta önce sonlandırılmalıdır. Tedavi sonlandırıldıktan sonra en az 6 ay süreyle canlı aşı uygulanmamalıdır.
Rituksimab	Kontrendike	Canlı aşı kullanımı tedaviye başlanmadan en az 4 hafta önce sonlandırılmalıdır. Tedavi sonlandırıldıktan sonra en az 6-12 ay süreyle ve B hücre sayısı normale dönene kadar canlı aşı uygulanmamalıdır.
Siklofosfamid	Kontrendike	
Dapson	Kontrendike değil	Dapson kullanımı seyahat aşılardan oral tifo aşısına yanıtı azaltır.
İntravenöz immüno globulin	Kontrendike değil	KKK ve suçiçeği aşısına optimal yanıtı elde edebilmek için belli süreler boyunca beklenmelidir (bkz. Tablo 4).

*Bu ilaçlardan herhangi birini kullanmakta olan hastalarda hiçbir ölü aşı kontrendike değildir. Mevsimsel influenza ve pnömokok aşılı unutulmamalıdır. Bu ilaçların bazıları ölü aşılarda oluşan yanıtı ciddi şekilde baskılayabilir

KKK: Kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı

**Şekil 1. Erişkin dermatoloji hastalarını aşılama için mini rehber**

İmmünoşpresif/immünomodülatuar tedavilerin kullanımı tüm canlı aşılarda için kontrendikasyon oluşturur. Bu ilaçlar kesildikten sonra canlı aşılar başlamadan önce bağışıklık baskılanması kalkana kadar beklenmelidir (19,24,25). Steroidler dışındaki ilaçlarda bu bekleme süresinin ilacın yarı ömrünün 5 katı olduğu düşünülür. Psoriasis ve otoimmün bülül hastalıklarda kullanılan bağışıklığı baskılayıcı tedavilerden ne kadar süre sonra canlı aşılar başlanabileceği ve bu konudaki genel öneriler sırasıyla Tablo 5 ve 6'da özetlenmiştir. Bağışıklığı baskılayıcı ilaç kullanan ya da kullanacak olan hastalarla ilgili özet bir akış şeması da Şekil 1'de sunulmuştur.

Ölü aşılar bağışıklığı yüksek düzeyde baskılı bireylere güvenle uygulanabilir. İnfluenza ve pnömokok aşılama, düşük düzeyde bağışıklık baskılanması olan bireylerdeki gibi sürdürülür. Ancak bu aşılar yanıt azalabilir.

Dermatolojide kullanılmakta olan bağışıklığı baskılayıcı ilaçların aşı yanıtları üzerine etkisiyle ilgili bilgiler, sıklıkla bu ilaçların kullanıldığı diğer immün aracılı enflamatuvar hastalıklardaki (enflamatuvar barsak hastalıkları ve romatoid artrit gibi) çalışmalardan gelmektedir. Örneğin bu çalışmalar metotreksat ve anti-tümör nekroz faktör- α ajanlarının kullanımının influenza aşı yanıtını genel olarak azaltmadığını; ancak aşı içindeki suş, komorbid durumların varlığı ya da birlikte kullanılan bağışıklığı baskılayıcı diğer ilaçların aşı yanıtını azaltabileceğini göstermiştir (26,27). Konjuge pnömokok aşısı ile yapılan çalışmalar ise aşı içindeki bazı serotiplere karşı yanıtın metotreksat kullanımı ile azalabileceğini, ancak anti-tümör nekroz faktör- α ajanlarının yanıtı azaltmadığını göstermiştir (26). Rituksimab (anti CD-20) hem influenza hem de pnömokok aşı yanıtlarını azaltmaktadır (26).

Bağışıklığı Baskılı Hastalarla Yakın Temastaki Bireylerin Aşılama

Bu grubu oluşturan bağışıklığı baskılı bireylerin çevresinde bir koruma çemberi oluşturabilmek için aynı evde yaşayan bireylerin ve sağlık çalışanlarının rutin erişkin aşılarına ek bazı aşıları olması gerekmektedir. Bunun sağlanmadığı durumda, yakın temastaki kişiler hastalar için bulaş kaynağı olabilmektedir. Temas edilen hastayı korumak amacıyla aynı evde yaşayan bireylerin ve sağlık çalışanlarının influenza aşısını her yıl yaptırması gerekmektedir. Ev içinde bağışıklığı baskılı birey varsa o evdekilere ölü aşıların uygulanmasının hiçbir sakıncası yoktur. Ancak canlı aşı uygulamalarında birkaç istisnaya dikkat etmek gerekir (11,12,16,17). Bağışıklığı baskılı bireylerle aynı evde yaşayan çocuklara OPA aşısı uygulanmamalıdır; çünkü aşı virüsünün fekal oral yolla bağışıklığı baskılı bireye bulaşma riski vardır. Aynı evde yaşayan çocuklara rotavirüs aşısı uygulanabilir; ancak bebeğin bezinin bağışıklığı baskılı olmayan kişilerce değiştirilmesi ve bez değiştirmeden sonra el hijyenine dikkat edilmesi gerekir. Bağışıklığı baskılı bireylerin yakın temaslarına suçiçeği ve herpes zoster aşısı uygulanabilir. Bu iki aşıya bağlı döküntü çıkaran bireyler, döküntüleri kabuklanıncaya kadar bağışıklığı baskılı bireylerle temastan kaçınılmalıdır. KKK ve BCG aşısı herhangi bir ek önlem alınmadan bağışıklığı baskılı bireylerle temas edenlere uygulanabilir.

Sonuç

Dermatologların hastayla her karşılaşmayı aşılama konusuna değinmek için bir fırsat olarak görmesi önemli bir başlangıçtır. Bağışıklığı baskılayıcı tedavi almayan erişkin dermatoloji hastaları rutin erişkin çağda aşılarının uygulanması için aile hekimine yönlendirilebilir. Bağışıklığı baskılayıcı ilaç kullanma olasılığı olan hastaların, bu tedavilere başlanmadan yeterli süre önce bağışıklanması sağlanmaya çabalanmalıdır. Bağışıklığı baskılı bireylere canlı aşılar uygulanacağına ise konunun uzmanlarının görüşünü almak gereklidir.

Etik

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.V., Ö.D., Dizayn: S.V., Ö.D., Veri Toplama veya İşleme: S.V., Ö.D., Analiz veya Yorumlama: S.V., Ö.D., Literatür Arama: S.V., Ö.D., Yazan: S.V., Ö.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Blank PR, Schwenkgenks M, Szucs TD. Vaccination coverage rates in eleven European countries during two consecutive influenza seasons. *J Infect* 2009;58:446-58.
2. Mazzola G, Macaluso FS, Adamoli L, et al. Diagnostic and vaccine strategies to prevent infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Infect* 2017;74:433-41.
3. Dipasquale V, Romano C. Vaccination strategies in pediatric inflammatory bowel disease. *Vaccine* 2017;35:6070-5.
4. Wine-Lee L, Keller SC, Wilck MB, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:1003-13.
5. Kader C, Kara M, Göçmen AY, et al. Antibodies against vaccine preventable diseases in pregnant women measles, mumps, rubella, varicella and tetanus in Yozgat, Turkey. *Konuralp Medical Journal* 2017;9:29-34.
6. Kose S, Mandiracioglu A, Senger SS, et al. Seroprevalence of varicella-zoster virus in the prevaccine era: a population based study in Izmir, Turkey. *J Infect Public Health* 2013;6:115-9.
7. Demiray T, Köroğlu M, Jacobsen KH, et al. Hepatitis A virus epidemiology in Turkey as universal childhood vaccination begins: seroprevalence and endemicity by region. *Turk J Pediatr* 2016;58:480-91.
8. Tanriover MD, Soyler C, Ascioğlu S, et al. Low seroprevalence of diphtheria, tetanus and pertussis in ambulatory adult patients: the need for lifelong vaccination. *Eur J Intern Med* 2014;25:528-32.
9. Erişkin bağışıklama kılavuzu. Available from <http://ekmud.org.tr/akademi/rehberler/>
10. American Academy of Pediatrics. Active immunization. In: Kimberlin DW, editor. 2015 Red Book: Report of the committee on infectious diseases. 30rd ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. p.13-57.
11. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). General recommendations on immunization. *MMWR* 2011;60:3-60.
12. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunizations. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, editors. 2015 Pink Book: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 13th ed. Washington D.C.: Public Health Foundation; 2015. p.9-32.
13. Gunes AT, Fertil E, Akarsu S, et al. Possible triggering effect of influenza vaccination on psoriasis. *J Immunol Res* 2015;2015:258430.
14. Lopez A, Mariette X, Bachelez H, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: a systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun* 2017;80:10-27.

15. McMahan ZH, Bingham CO 3rd. Effects of biological and non-biological immunomodulatory therapies on the immunogenicity of vaccines in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2014;16:506.
16. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. M. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:44-100.
17. CDC. Advisory Committee on Immunization Practices. Best practice guidelines: Altered Immunocompetence. Available at <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html>
18. Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:94-105.
19. Tanrıöver MD, Akar S, Türkçapar N, et al. Vaccination recommendations for adult patients with rheumatic diseases. *Eur J Rheumatol* 2016;3:29-35.
20. Van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the EULAR evidence based recommendations for vaccinations in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2011;10:341-52.
21. Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, et al. Vaccinations in patients with immune mediated inflammatory diseases. *Rheumatol (Oxford)* 2010;49:1815-27.
22. Tran CT, Ducancelle A, Mason C, Lunel-Fabiani F. Herpes zoster: Risk and prevention during immunomodulating therapy. *Joint Bone Spine* 2017;84:21-7.
23. Hales CM, Harpaz R, Ortega-Sanchez I, et al. Update on recommendations for use of herpes zoster vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:729-31.
24. British Association of Dermatologists. Secukinumab. Available at <http://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=3700&itemtype=document>
25. British Association of Dermatologists. Ustekinumab. Available at <https://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=135&itemtype=document>
26. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumour necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1016-26.
27. Jain VK, Bhashini N, Balajee LK, et al. Effect of disease-modifying antirheumatic drug therapy on immun response to trivalent influenza vaccine in rheumatoid arthritis. *Indian J Med Res* 2017;145:464-70.

Sorular

1. Dermatoloji hastalarının bağışıklamasında temel engeller nelerdir?

- Uzmanlar arasında aşı uygulama endikasyonları hakkında bilgi eksikliği
- Uzmanlar arasında aşı kontrendikasyonları hakkında bilgi eksikliği
- Riskleri azaltmaya yönelik bütüncül yaklaşım yerine hastalığın tedavisine öncelik verme
- Sağlık çalışanları arasında iletişim eksikliği
- Yukarıdakilerin hepsi

2. Aşağıdaki aşılarından hangisi erişkinlere uygulanmaz?

- Rotavirüs aşısı
- Tetanoz-difteri toksoit aşısı
- Hepatit B aşısı
- İnfluenza aşısı
- Konjuge pnömokok aşısı

3. Aşağıdakilerden hangisi canlı aşıdır?

- KKK aşısı
- Konjuge pnömokok aşısı
- Polisakkarid pnömokok aşısı
- Hepatit A aşısı
- Human papilloma virüs aşısı

4. Erişkin bir hasta pemfigus vulgaris tedavisi için bir ay önce intravenöz immünoglobulin tedavisi aldı. Bu hastada aşağıdaki aşılarından hangisi birkaç ay ertelenmelidir?

- Human papilloma virüs aşısı
- Hepatit A aşısı
- Hepatit B aşısı
- Konjuge pnömokok aşısı
- Suçiçeği aşısı

5. Altmış bir yaşındaki hasta oral asiklovir tedavisi almaktadır. Bu hastada asiklovir tedavisinin sonlandırılmasından sonra herpes zoster aşılması için gereken minimum süre ne kadardır?

- Bir gün
- Bir hafta
- Bir ay
- Bir yıl
- İki yıl

6. Aşağıdakilerden hangisi yüksek doz immünosupresif tedavi olarak kabul edilir?

- 10 mg/gün sistemik prednizon
- 2 mg/kg/gün azatioprin
- 0,2 mg/kg/hafta metotreksat
- 1 mg/kg/gün 6-merkaptopürin
- 500 mg rituksimab

7. Aşağıdaki aşılarından hangisi yüksek doz immünosupresyonda olan hastanın evde temas ettiği yakınlarına uygulanmaz?

- Oral polio aşısı
- KKK aşısı
- BCG aşısı
- İnaktif influenza aşısı
- Hepatit B aşısı

8. Aşağıdaki aşılarından hangisi tedavide infliksimab kullanmakta olan bir erişkin psoriasis hastasında kontrendikedir?

- İnaktif influenza aşısı
- Tetanoz-difteri toksoit aşısı
- Human papilloma virüs aşısı
- Hepatit B aşısı
- Suçiçeği aşısı

9. Türkiye'de 60 yaş üzerindeki erişkinlerin çoğu aşağıdaki hastalıklardan biri hariç diğerlerine karşı koruyucu antikorlara sahiptir. Hangisine karşı koruyucu antikor bulundurma olasılığı düşüktür?

- Kızamık
- Kabakulak
- Kızamıkçık
- Suçiçeği
- Boğmaca

10. Aşağıdaki önermelerden hangisi doğrudur?

- Bütün ülkelerde aynı erişkin bağışıklama programı uygulanır
- Türkiye'de sağlıklı erişkinlerin bağışıklanma oranları çok yüksektir
- Türkiye'de kronik hastalığı olan erişkinlerin bağışıklanma oranları çok yüksektir
- Dermatologlar her yıl influenza aşısı olmalıdır
- Bağışıklığı baskılı bireylerle aynı evde yaşayan kişilere polisakkarid pnömokok aşısı uygulanması gerekir

1.e, 2.a, 3.a, 4.e, 5.a, 6.e, 7.a, 8.e, 9.e, 10.d

Cevap anahtarı