



# Multipl Skleroz Tanılı Bireylerde Aşılama – Bölüm I

## *Vaccination in Individuals with Multiple Sclerosis – Part I*

• Bilge Piri Çınar<sup>1</sup>, • Aslı Tuncer<sup>2</sup>, • Nuray Bilge<sup>3</sup>, • Sena Destan Bünül<sup>4</sup>, • Rabia Gökçen Gözübatık-Çelik<sup>5</sup>,  
• Eda Derle Çiftçi<sup>6</sup>, • Gencer Genç<sup>7</sup>, • Bedriye Karaman<sup>8</sup>, • Ahmet Kasım Kılıç<sup>9</sup>, • Alp Sarıteke<sup>10</sup>, • Meral Seferoğlu<sup>11</sup>,  
• Bedile İrem Tiftikçioğlu<sup>12</sup>, • Abdulkadir Tunç<sup>13</sup>, • Gülgün Uncu<sup>14</sup>, • İrfan Yavaş<sup>15</sup>, • Mehmet Fatih Yetkin<sup>16</sup>,  
• Hüsnü Efendi<sup>4</sup>, • Aksel Siva<sup>17</sup>

<sup>1</sup>Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

<sup>4</sup>Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

<sup>5</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>6</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>7</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Eftal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>8</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>9</sup>Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>10</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>11</sup>Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Bursa, Türkiye

<sup>12</sup>Bakırçay Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

<sup>13</sup>Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Sakarya, Türkiye

<sup>14</sup>Eskişehir Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye

<sup>15</sup>Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Karabük, Türkiye

<sup>16</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

<sup>17</sup>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Multipl skleroz (MS) merkezi sinir sisteminin otoimmün ve demiyelinizan hastalığıdır. Kronik bir hastalık olup bireye ait tüm diğer sağlık ve yaşamsal süreçlerin değerlendirilmesinde hastalık süreci, hastanın kullandığı ilaçları göz önüne alarak karar vermek gereklidir. Aşılama, çocukluktan yetişkinliğe yaşamın her döneminde uygulanabildiği için MS tanılı bireylerde de her bir aşının özelliği dışında hastanın immün sistem etkinliği mutlaka gözden geçirilmelidir. Bu derlemede MS tanılı bireylerde farklı aşılama uygulamaları tartışılacak olup, farklı iki bölüm halinde yayınlanacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Multipl skleroz, aşılama, güvenlik

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Prof. Dr. Aslı Tuncer, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 312 305 10 80 E-posta: maslituncer@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-9449-4483

**Geliş Tarihi/Received:** 17.03.2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22.03.2023

©Telif Hakkı 2023 Türk Nöroloji Derneği

Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

## Abstract

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune and demyelinating disease of the central nervous system. It is a chronic disease, and in the evaluation of all other health and vital processes, decisions should be made by considering the disease process and the drugs used by the patient. Since vaccination can be performed at every stage of life, from childhood to adulthood, immune system activity, except where it is characteristic of the vaccine, should be reviewed in patients with MS. In this review, the applications of different vaccines in individuals with MS are discussed in two separate sections.

**Keywords:** Multiple sclerosis, vaccination, safety

## Giriş

Enfeksiyon hastalıklarından korunma ve ortaya çıkabilecek sorunların sınırlandırılmasında aşı uygulanması son derece önemlidir. Aşılamanın başlamasıyla mortalitenin en önemli nedenlerinden olan enfeksiyon hastalıklarının prevalansı hızla azalmış, bazıları da eradikasyon noktasına gelmiştir. Aşıların etkinliği ve güvenliği; aşı olan kişinin yaşı, mesleği, immün sisteminin durumu, kullandığı ilaçlar gibi pek çok nedene bağlıdır. Otoimmün hastalığı olan bireylerde de immün sistemin güncel durumu ve kullanılan immün modülasyon ya da supresyon yapan ilaçlar bu konuda belirleyicidir. Bu derlemede merkezi sinir sistemi, otoimmün demiyelinizan hastalığı olan multipl skleroz (MS) tanılı bireylerde aşılama prensipleri mevcut güncel bilimsel bilgiler ışığında tartışılacaktır.

### 1. Kızamık–Kızamıkçık–Kabakulak Aşısı (KKK)

Attenüe canlı bir aşı olan KKK aşısı, çocuklarda rutin olarak uygulanan aşı programı içerisinde yer almaktadır. Kombine ve monovalan formları mevcuttur. Çocuklarda ilk dozun 12–15. aylarda, ikinci dozun ise 4–6 yaş aralığında yapılması önerilmektedir. Daha önce KKK ile aşılanmamış ya da hastalığı geçirmemiş olan 6 yaşından büyük çocuklar, genç bireyler ve yetişkinlere en az bir doz aşılama yapılabilir. Yakın zamanda kızamık, kızamıkçık ya da kabakulak enfeksiyonu ile temas ya da maruz kalma durumu olan bireylerde 28 gün arayla iki doz aşılama önerilmektedir. Gebelere KKK aşısı uygulanmamalıdır ve aşı uygulamasını takip eden bir ay gebelik düşünülmemelidir. KKK aşısı, güvenli ve etkilidir. Yaygın yan etkiler arasında ateş, kızarıklık ve enjeksiyon yerinde ağrı vardır. Ciddi yan etkiler nadirdir (<https://vk.ovg.ox.ac.uk/mmr-vaccine>).

Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı tarafından 2020 yılında oluşturulan güncel aşı takvimine göre; KKK aşısı, ilk doz 12. ayın sonunda ve ikinci doz 48. ayına girmiş olan tüm çocuklara uygulanmaktadır. Erişkinler için; kişinin iki doz kızamık içeren aşı öyküsü olduğunda; KKK aşısı uygulandığına ya da kızamık geçirdiğine ilişkin kayıt varlığında; laboratuvar tetkikleriyle bağışık olduğu gösterildiğinde aşılmasına gerek yoktur. Bunun dışındaki durumlarda, gebelik dönemi dışındaki tüm erişkinlere dört hafta arayla bir doz KKK aşısı uygulanması önerilmektedir. Ülkemizde kızamıkçık aşısı 2006 yılında çocukluk çağı ulusal aşı takvimine eklenmiştir. Dolayısıyla kişi 2006 yılından önce bakanlık tarafından uygulanan kızamık aşıları kızamıkçık aşısıyla kombine olmadığı için kişi aşılanmış olsa bile kızamıkçık virüsüne karşı korunmamaktadır (<https://vk.ovg.ox.ac.uk/mmr-vaccine>).

#### 1.1. Multipl Skleroz Sürecinde Aşılama

İmmüno-supresif ilaç almayan ve yakın zamanda atak geçirmemiş MS'li kişilere, KKK aşısı da dahil olmak üzere rutin

aşılar uygulanabilir. Bununla birlikte, immüno-supresif ilaç kullanan veya yakın zamanda atak geçirmiş olan MS'li bireyler remisyona girene kadar (sıklıkla da atağın başlangıcından itibaren 4–6 hafta) aşılama ertelemeleri önerilmektedir (1,2). KKK aşısının MS'li kişilerde sağlıklı popülasyona benzer bir güvenlik profiline sahip olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda; hepatit B, influenza, tetanoz, kızamık veya kızamıkçığa karşı aşılamanın, bir kişinin MS ya da optik nörit geliştirme riskini artırmadığı sonucuna ulaşılmıştır (3,4,5,6,7). 2001 yılında New England Journal of Medicine'de yayınlanan VACCIMUS çalışmasında (5), aşı uygulanmış kişiler için uygulanmayanlara kıyasla MS gelişimi veya atak riskinde artış olmadığı bulunmuştur. Diğer yandan, canlı aşılar aktif enfeksiyon oluşturabileceği için atakları tetikleme ya da yalancı atağa neden olma olasılığı vardır. Canlı aşılarından sonra MS ataklarının meydana geldiğine dair nadir raporlar olsa da, KKK aşısı ile MS veya MS atakları arasında nedensel bir bağlantı bulunamamıştır ve atak sıklığını ya da engelliliği artırdığına dair yeterli kanıt yoktur (8).

Aşılamanın, duyarlı bireylerde MS'nin başlamasını da tetikleyebileceğine dair endişeler ortaya çıkmıştır (9). Bununla birlikte, ABD Tıp Enstitüsü'nden yakın zamanda yapılan kapsamlı bir inceleme, MS başlangıcı ile KKK'ye karşı aşılama arasında nedensel bir ilişkiyi kabul etmek veya reddetmek için yeterli kanıt bulamamıştır (10). Ayrıca, birleştirilmiş analizlerde de, kızamığa karşı aşılamanın MS geliştirme riskinin artmasıyla ilişkili olduğuna dair hiçbir kanıt gösterilememiştir (11).

#### 1.2. Multipl Skleroz Tedavisi ve Aşılama

Hastalık kontrol ve önleme merkezi, MS veya diğer otoimmün hastalıkları olan kişilerin, tıbbi bir neden olmadıkça KKK aşısı da dahil olmak üzere rutin aşılarını yaptırmalarını önermektedir. MS'de immüno-supresif/immünomodülatör tedaviler, aşılar ile ilgili iki genel kaygıyı gündeme getirir. İlk sorun; immünojenisitedir ki, bu tedaviler sırasında immünizasyon yapıldığında etkinlikte sınırlı da olsa azalma görülebilir. İkinci sorun ise; aşı uygulamasına bağlı olası güvenlik sorunlarıdır. Canlı aşılar, immüno-supresif tedavi kürü sırasında kontrendikedir. Mümkün olduğu kadar tüm aşılama ideal olarak her zaman immüno-supresif/immünomodülatör tedavilerin başlanmasından önce yapılmalıdır. MS tedavisinde kullanılan immünomodülatör ve immüno-supresif ilaçların KKK aşısının etkinliğini azaltabilme riski vardır, bu nedenle aşının etkinliğinin antikor ölçümü gibi geçerli bir test ile değerlendirilmesi gerekebilir (8).

Kortikosteroidler, MS'de yaygın olarak kullanılmaktadır ve aşılar karşı immün yanıtı ve dolayısıyla potansiyel olarak KKK aşısının etkinliğini azaltabilirler. KKK aşısının kortikosteroid tedavisi tamamlanana kadar ertelenmesi uygun bir yaklaşım olabilir. Yüksek doz steroidlerle tedavi durumunda, KKK aşısının son steroid dozundan üç ay sonra uygulanması önerilmektedir (kanıt düzeyi B2b) (12). İnterferon-beta ve glatiramer asetat kullanan MS

hastalarında doğrudan KKK aşısının immün yanıtına karşı etkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır ve interferon tedavisi alan MS hastalarında KKK aşısının MS aktivitesinde kötüleşmeye neden olduğuna dair bir kanıt yoktur. Dimetil fumarat, teriflunomid ve fingolimod tedavisi altında KKK aşısının immün yanıtına karşı etkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Ancak bu tedaviler sırasında etkinliğin yeterli olmayabileceği düşüncesiyle KKK aşılması yapılması önerilmez.

Natalizumab ve okrelizumab tedavisi süresince de KKK aşısı önerilmemektedir (13). B-hücreleri hedefleyen tedavi alacak hastalarda, KKK aşısı sonrası en az dört hafta beklenmesi önerilmektedir. Tedavi kesildikten sonra KKK aşısı uygulaması için de B-hücrelerin replase olması beklenmelidir. Alemtuzumab tedavisi süresince KKK aşısı uygulanması önerilmemektedir. KKK aşısı alemtuzumab tedavisi başlamadan en az altı hafta önce uygulanmalıdır. Kladrinin tedavisi süresince de KKK aşısı uygulanması önerilmez. Kladriline ilişkin son veriler, iki tedavi kürü arasında ve tedavinin tamamlanmasından sonra etkili immünizasyon potansiyeli olduğunu göstermektedir (1). Sonuç olarak, MS tedavilerinin hepsinde bu aşığı ait uygulama zamanlaması, etkinlik ve yan etki açısından son derece önem taşımaktadır.

## 2. Tetanoz Aşısı, Tetanoz–Difteri Aşısı (Td)/ Tetanoz–Difteri–Aselüler Boğmaca (Tdap) Aşısı

Tetanoz toksoid bir aşıdır. Yaşla beraber vücuttaki antitoksin düzeyleri oldukça gerilemekte hatta bazı olgularda negatifleşebilmektedir. Ülkemizde bebeklik ve çocukluk döneminde rutin aşılama programı içindedir. Ancak, birey daha önce hiç aşılanmamış ise erişkin dönemde primer aşılama üç dozdur. İlk iki doz dört hafta ara ile 3. doz ise 2.'den altı ay sonra önerilmektedir. Primer aşılamadan sonra 10 yılda bir rapel doz yapılması, bu rapellerden en az birinin ise Tdap olması önerilmektedir (14). Aşı deltoid kasa intramusküler yolla uygulanmaktadır. Aşı sonrası en sık görülen yan etki aşı bölgesinde ağrı, kızarıklık ve şişliktir (14).

Difteri ve tetanoz toksoid, boğmaca ise inaktif aşıdır. Erişkin dönemde erişkin Td formu ya da Tdap kombinasyonu olan preparatlar önerilmektedir. Erişkin dönemde aşılama da rapel dozlardan en azından birinin aselüler boğmaca aşısı içeren formda (Tdap) yapılması önerilmektedir (14). Hiç aşı olmamış bireylerde erişkin dönemde primer bağışıklama tetanozdaki gibidir.

### 2.1. Multipl Skleroz Sürecinde Aşılama

Çalışmalarda tetanoz, difteri ve boğmaca aşılarının MS gelişimine neden olabileceğine dair bir kanıt saptanmamıştır. Hatta bazı çalışmalarda tetanoz ve difteri aşılarının MS gelişim riskini azalttığına dair veriler de mevcuttur (7). MS hastalarında kullanılan tedavilerin immün sisteme etkilerinden dolayı aşılama için en ideal dönem tedaviye başlamadan öncedir (15).

### 2.2. Multipl Skleroz Tedavisi ve Aşılama

Tetanoz, difteri ve boğmaca için aşılama MS hastalarında genel popülasyonda olduğu gibidir (15). Ancak tedavinin sürekliliği nedeni ile sıklıkla tedavi altında aşılama yapılması gerekebilmektedir. Bu nedenle kullanılan tedavi şekline göre aşı için uygun zaman belirlenmelidir (16). Kullanılan ilaçların aşı yanıtları üzerine etki mekanizmalarına göre farklı düzeylerde olumsuz etkileri olabilir. Fingolimod ve okrelizumab kullanımı

sırasında TT aşılması sonrası immün yanıt gelişimi plaseboya göre daha düşük olmakla birlikte yeterli oranda olduğu gösterilmiştir (17,18). Dimetil fumarat ve interferon beta tedavileri benzer oranlarda aşı yanıtı sağlamıştır (19). Natalizumab tedavisinin aşı yanıtı üzerine etkisi kontrol grubu ile benzerdir (20).

## 3. Kuduz Aşısı (RV)

RV ile önlenebilen, zoonotik, *Rabies lyssavirus*'un neden olduğu hızlı progresyon gösteren nörodejeneratif bir enfeksiyondur. Her yıl dünyada 59.000 kişi kuduz nedeniyle ölmekte ve bunun %40'ı 15 yaş altı çocuklardan oluşmaktadır (21). Ülkemiz kuduz yönünden endemik bir bölgedir ve her yıl 1-2 kuduz olgusu görülmektedir (22). Virüsü insana taşıyan %99 olasılıkla köpeklerdir. Haftalar-aylar arası değişebilen inkübasyon sürecinden sonra klinik belirtiler ortaya çıktığında %100 fatal seyrettiği için maruz kalınmadan önce aşı ile profilaksi önemlidir. Köpeklerin aşılanması, bu amaçla geliştirilen oral köpek aşıları da hastalık eliminasyonu için önemli bir stratejidir (21).

Güncel RV'ler kırk yıldan bu yana kullanılmakta olup inaktif aşılar (23,24). Hücre kültürlerinden ya da embriyolaşmış yumurtadan purifiye edilirler. Enfeksiyon riski taşımazlar, güvenilir aşılar olup nadir ciddi yan etki yaparlar ve bu yan etkiler daha çok alerjik reaksiyonlardır. Hücre kültür aşısı, tavuk embriyosundan elde edilen aşı ve hücreden purifiye edilen, insan diploid hücre aşısı, ördek embriyosundan purifiye edilen aşı olmak üzere köken aldığı materyale göre kategorize edilebilirler. Aşı intradermal (İD) ve intramusküler (İM) uygulanabilmektedir. Gluteal bölgeye uygulama önerilmez ve İD uygulama tavsiye edilmektedir. Gebe ve emzirenlerde güvenlidir (25).

Normal popülasyonda RV uygulaması temas öncesi profilaksi (TÖP) ve temas sonrası profilaksi (TSP) olarak iki şekilde yapılmaktadır. TÖP riskli gruba önerilmektedir. Bu grupta; canlı rabies virüs ile çalışan laboratuvar personeli, profesyonel olarak yarasalarla çalışanlar, veterinerler, vahşi hayvanlarla karşılaşma riski olan doğa aktivitelerinde bulunanlar, orman bekçileri, hayvan bakıcıları ve endemik bölgeye seyahat edenler sayılabilir. TÖP 0. ve 7. günlerde İD olarak iki farklı bölgeye toplam dört doz ya da İM olarak aynı günlerde tek doz olarak yapılır. İmmün yetmezliği olanlarda 21-28. günler arasında 3. uygulama yapılabilir. Rapel şansı olmayan kişilerde 0. gün İD iki bölge, çift doz ya da İM tek doz aşı yapılıp en kısa zamanda aşı takvimini tamamlaması önerilir. TSP üç kategoriye ayrılır:

1. *Kategoride deri bütünlüğü korunmuş, hayvana dokunmuş ya da beslerken yalamıştır.*

2. *Kategori; açıktaki deri parçasında küçük bir ısırık ya da sıyrık vardır, kanama yoktur.*

3. *Kategori ise tek ya da çok sayıda transdermal ısırık, deri bütünlüğünün bozulması, bu bölgeden tükrük ya da mukus teması, kanama veya direk yarasa teması vardır.*

Sıra dışı temas durumlarında da TSP önerilir. Bunlar; yarasaların yoğun bulunduğu mağaralardaki havayı solumak, rabies enfekte insan tarafından ısırılmak, enfekte hayvan eti ile yapılan kasap işlemleri, enfekte hastanın idrar, tükrük, mukus ve sinir dokusuyla temas eden sağlık çalışanları ya da enfekte organın tranplantasyonudur. Birinci kategoride aşı gerekmez. İkinci kategoride yara yeri temizliği ve aşı gerekir. İkinci kategoride TSP 0, 3 ve 7. günde yapılır. İD olarak iki bölge çift doz, İM olarak tek bölge aşılanır. İM uygulamada 14-28. gün arası 4. rapel aşısı gerekir. Alternatif olarak, İM aşısı uygulaması 0. gün iki

bölge ve 7. ve 21. gün tek bölge şeklinde üç seferde de yapılabilir. Üçüncü kategoride aşı yanında immünooglobülin (RIG) vermek gerekir. Üçüncü kategoride aşı gün ve sayıları aynıdır. Ek olarak RIG uygulanır. Temas eden kişi daha önceden aşılanmış ise İD uygulama çift doz yerine tek doz ve sadece 0. ve 3. gün aşılanır. İM uygulama ise 4 rapel yerine 0. ve 3. gün iki kez tek doz aşı uygulanır. RV sonrası antikor testi önerilmemektedir. İmmün yetmezliği olanlarda tüm dozlar yapılmalı ve RIG eklenmelidir. İki-dört hafta sonra antikor bakılıp immün yanıt değerlendirilmelidir (25). Ülkemizde yayınlanan 2019 tarihli kuduz profilaksi rehberi de genel olarak aynı şemayı önermektedir.

### 3.1. Multipl Skleroz Sürecinde Aşılama

MS süresinde, RV sadece "büyük olasılıkla güvenli" bulunmakta ve TSP için kullanımını tavsiye edilmektedir (26). RV inaktif edilmiş aşı olduğu için immün yetmezliği olan kişilere de yapılabilmektedir (27). Hücre bazlı RV, MS hastalarında relaps ya da görüntüleme hastalık aktivitesi artışı ile ilişkili bulunmadığı için TÖP, özellikle riskli gruptakiler için, kuduzun tedavisinin olmaması, klinik belirtiler ortaya çıktıktan sonra %100 fatal olması nedeniyle düşünülebilir (28).

Kuduz nadir görülen bir hastalık olduğu için veriler yetersizdir. RV sonrası nörolojik komplikasyonlar daha çok olgu sunumları şeklindedir. Şimdiye kadar RV sonrası ensefalomyelit gelişen bir olgu Kulkarni ve ark. (29) tarafından 2004 yılında bildirilmiştir. Britton ve ark. (30) ise 1978 yılında RV sonrası 4. yılında tanı alan primer progresif MS olgusu bildirmiştir. Bu olguya, 24 yaşında ve eski tip, beyin dokusu içeren aşı uygulanmıştır (30). 2015 yılında biri Hindistan, diğeri Fransa'dan 8 yaşında çocuk olmak üzere 2 post-RV ADEM olgusu bildirilmiştir (31,32).

Rabies aşısı sonrası MS gelişme riskini araştıran çok az çalışmada vardır. Bu çalışmalarda RV ile MS gelişmesi arasında bir bağlantı bulunmamıştır (11). RV sonrası MS atak tetiklemesi ile ilgili olarak ise 2021 yılında yayınlanan, Huttner ve ark.'nın (28) gerçekleştirdiği retrospektif çalışmada, RV sonrası relaps riskinde artış tanımlanmamıştır. Aşı öncesi dönemde daha sık relaps görülmüş, aşı sonrası dönemde relaps oranında keskin bir düşüş görülmüştür (28).

### 3.2. Multipl Skleroz Tedavisi ve Aşılama

MS tedavisinde kullanılan ilaçların RV yanıtına etkisini araştıran tek çalışmada, teriflunomid kullanan grupta antikor düzeyleri, almayan gruptan düşük çıksa da koruyucu düzeyde olduğu görülmüştür (33). Sonuç olarak RV'nin faydası

riskinden daha fazla olduğu için TSP ve riskli gruptakilere TÖP önerilmektedir (34).

## 4. Pnömonokok Aşısı

*Streptococcus pneumoniae*, pnömoninin önde gelen bakteriyel nedenidir (35). *S. pneumoniae*'nin etken olduğu diğer hastalıklar arasında menenjit, bakteriyemi, septik artrit, osteomyelit, akut pürülan sinüzit, mastoidit ve orta kulak iltihabı yer alır. Bu pnömokok enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortaliteye nedenidirler (36). Pnömonokokal aşı, pnömokokal hastalık için risk faktörleri olan veya hastalık meydana geldiğinde ciddi olumsuz sonuçlara sahip yetişkinler için endikedir. Pnömonokok aşılması aynı zamanda dünya çapında bebek ve çocukluk aşılama programlarının rutin bir parçasıdır. Erişkinlerde aşılamanın amacı, invaziv pnömokok hastalığını (örneğin; bakteriyemik pnömoni, menenjit) ve bakteriyemik olmayan pnömoniyi önlemektir. Mikroorganizmanın polisakkarid kapsülü serotipi belirler, virülans faktörü ve aşı hedefidir. Türkiye'de klinik kullanım için iki tip pnömokok aşısı mevcuttur; pnömokok polisakkarid aşı (PPSV) ve pnömokok konjuge aşı (PCV). Her iki aşının aktif bileşenleri yaygın olarak invaziv hastalığa neden olan pnömokokal serotiplerden elde edilen kapsüller polisakkaritlerdir.

**Pnömonokokal polisakkarit aşı:** PPSV kısmen saflaştırılmış pnömokokal kapsüller polisakkaritlerden oluşur. Mevcut tek formülasyon, 1980'lerde yetişkinlerde pnömokok hastalığının en yaygın nedeni olan 23 serotipten 23 pnömokokal polisakkarit (PPSV23) (Pneumovax veya Pnu-Immune) içerir. PPSV23 invaziv pnömokok enfeksiyonlarından sorumlu serotiplerin %90'dan fazlasını kapsayan 23 farklı serotipi içerir. Yalnızca B-lenfositleri uyarır. Oluşan antikorlar nötrofil işlevlerini güçlendirir ve hızlandırır, bağışık hafıza oluşturmaz (Tablo 1). Aşının etkinliği %50-85 arasındadır. Tek başına 2 yaş altında antikor yanıtı düşüktür. Antikor yanıtının daha iyi olması için konjuge aşısı takiben yapılması önerilmektedir (14).

**Pnömonokok konjuge aşı:** PCV, bir proteine kovalent olarak bağlı (konjuge) pnömokokal kapsüller polisakkaritlerden oluşur. Konjugasyon için farklı taşıyıcı proteinler kullanılmıştır, en yaygın olanı difteri toksininin toksik olmayan bir varyantı olan CRM197'dir. Mevcut PCV formülasyonları arasında aşıda bulunan pnömokokal kapsül türlerinin sayısını gösteren rakamlara göre isimlendirilen 10-valanlı PCV (PCV10; Synflorix), 13-valanlı PCV (PCV13; Prevnar 13), 15-valanlı PCV (PCV15; Vaxneuvance) ve 20-valanlı PCV (PCV20; Prevnar 20) bulunur. Yedi değerlikli

Tablo 1. Polisakkarit ve konjuge aşı farkları

	Polisakkarid pnömokok aşısı PPSV-23 (Pneumo-23/Pneumovax-23)	Konjuge pnömokok aşısı PCV-13 (Prevnar-13)
İçeriği	Polisakkarit	Polisakkarit + difteri proteini
Bağışıklık yanıtı	T-lenfosit bağımsız, bağışıklık hafızası oluşmaz	T-lenfosit bağımlı bağışıklık hafızası oluşur
Antikor düzeyi	Düşük fonksiyonel antikor düzeyi	Yüksek fonksiyonel antikor düzeyi
İmmün yanıt	Kısa dönemli	Uzun dönemli
Nazofarengeal taşıyıcılık (uzun dönemde azalma)	Yok	Var
Tekrarlayan dozların etkisi	Bazı serotiplere karşı azalmış etkinlik	≥18 yaş ve üzeri yetişkinlerde tek doz, koruyucu etkinlik



PCV (PCV7; Prevnar 7), artık üretilmeyen daha eski bir formülasyondur. Türkiye'de kullanılan formu 13 serotip içeren PCV13'tür. T ve B-lenfositleri uyarak daha iyi antikor yanıtı oluşturmakta ve bellek hücrelerinin yanıtını indüklemektedir (Tablo 1). İmmünolojik olarak PCV sonrası oluşan antikorun kalitesi ve afinitesi polisakkarit aşıya göre çok daha yüksektir. PCV, IgG tipi antikor yanıtı sağlar ve bağışıklık hafızası oluşturur, iki yaş altında da immünojeniktir.

PPSV'nin aksine PCV, mukozal bağışıklığı uyarır ve böylece *S. pneumoniae*'nin nazal kolonizasyonunu önler. Mukozal bağışıklık popülasyon düzeyinde, dolaylı (sürü) bağışıklık ve yeni suşların ortaya çıkışı şeklinde iki etkiye yol açmaktadır. Bebeklerde ve çocuklarda PCV'nin yaygın kullanımı ile pnömokok bulaşı azalır ve böylece aşılanmamış bireylere (yetişkinler dahil) koruma sağlar. Bu nedenle, PCV7'de bulunan serotipler, pediatrik ve yetişkin popülasyonlarda neredeyse yok olmuştur. Ancak bu serotipler ortadan kalktıka, "yedek suşlar" olarak adlandırılan yeni pnömokokal serotipler ortaya çıkar (14).

Her iki tip aşıda 0,5 ml dozda, İM olarak uygulanır. Erişkinlerde konjuge ve polisakkarit aşının her ikisinin de yapılması önerilir. Polisakkarit aşı, beşer yıl ara ile en fazla üç kez tekrarlanabilir; üçüncü rapelinin de 65 yaş ve sonrasında yapılması önerilir. Konjuge aşı erişkin yaş grubunda tek doz (kemik iliği nakil hastaları dışında) olarak uygulanır. Ağır immüno-supresyon yaratan durumlar, beyin-omurilik sıvısı (BOS) kaçağı, kohlear implant, aspleni gibi antikor titrasyonlarının çabuk yükseltilmesinin istendiği durumlarda konjuge aşı ve polisakkarit aşı arasında 8 hafta olmalıdır. Riskli grupta yer almayan erişkinlerde her iki pnömokok aşısı (tercihen önce PCV13, sonra PPV23) arasında en az bir yıl süre olmalıdır (14).

Pnömokok aşısının endike olduğu durumlar aşağıda belirtilmiştir:

#### **Riskli hastalık grupları**

Kronik akciğer hastalığı  
Kronik kardiyovasküler hastalık  
Diabetes mellitus  
Kronik karaciğer hastalığı  
Bakım evinde kalan kişiler

#### **Yüksek riskli hastalık grupları**

Fonksiyonel veya anatomik aspleni  
İmmüno-supresif hastalıklar  
Koklear implantlar  
BOS kaçakları  
HIV enfeksiyonu

Altmış beş yaş ve üzeri kişilere pnömokok aşısı mutlaka yapılmalıdır. Altmış beş yaş üzerinde önce konjuge aşı (PCV13) ve bir yıl arayla polisakkarid aşının (PPSV23) uygulanması önerilmektedir. Risk grubunda olan 19–64 yaş arası ve ≥65 yaş immün yetmezlik, aspleni, BOS kaçağı veya koklear implant olanlara; önce PCV13 yapıldıysa sekiz hafta sonra PPSV23 yapılmalıdır eğer önce PPSV23 yapıldıysa en az bir yıl sonra PCV13 yapılmalıdır. Hematopoetik kök hücre alıcılarında yaştan ve aşılama durumundan bağımsız olarak transplantasyondan sonra; altıncı ayda başlamak üzere ikişer ay ara ile üç doz PCV13 uygulanır (14).

Aşılama sonrası enjeksiyon yerinde ağrı, şişlik, kızarıklık gelişebilir. Ateş yükselmesi genellikle, aşıdan hemen sonra olup

24 saat içerisinde kendiliğinden kaybolur. Baş ağrısı, yorgunluk, titreme, iştah azalması, kas ağrısı ve eklem ağrısı, deri döküntüsü, ürtiker, enjeksiyon yerinde Arthus tipi (lokal, alerjik) reaksiyonlar çok ender görülür (14).

#### **4.1. Multipl Skleroz Sürecinde Aşılama**

Pnömokok aşısı, tekerlekli sandalye ya da yatağa bağımlı hastalar dahil olmak üzere pulmoner enfeksiyon açısından yüksek risk taşıyan MS'li bireyler için önerilmektedir. Pnömokok aşısı ile MS veya MS atakları arasında nedensel bir ilişki yoktur.

#### **4.2. Multipl Skleroz Tedavisi ve Aşılama**

Beta interferon (IFN $\beta$ )-1a ve IFN $\beta$ -1b, immüno-modülatör etkileri olan sitokinlerdir. Çeşitli çalışmalarda inaktif mevsimsel grip aşısı, H1N1 aşısı ile aşılanan MS hastaları sağlıklı grupla ve ilaç kullanmayan MS hastaları ile karşılaştırılmış ve aşı yanıtlarının, IFN $\beta$  tedavisinden olumsuz etkilenmediği bildirilmiştir (37,38,39,40,41). Pnömokok aşı yanıtlarını inceleyen bir çalışmada, dimetil fumarat ve IFN $\beta$  alan tekrarlayıcı düzelen MS (RRMS) hastaları karşılaştırılmıştır (42). Çalışmada farklı tipteki bağışıklık tepkileri için; tetanoz-difteri toksoid aşısı, PPSV23 ve meningokok konjükat aşısı (MCV4) kullanılmıştır. Çalışmada diğer aşılar ve pnömokok aşı yanıtları aşılama sonrası ve öncesi immün yanıtlar, dimetil fumarat ve IFN $\beta$  gruplarında benzer bulunmuş. Sonuç olarak, interferonlar, aşılarla verilen hümmoral veya hümmoral tepkileri zayıflatıyor gibi görünmemektedir (37,38,39,40,41,42).

Glatiramer asetat, miyelin bazik proteinine benzeyen ve immüno-modülatör etkilere sahip peptitlerden oluşur. Yapılan çalışmalarda glatiramer asetat alan hastalarda IFN $\beta$  ile tedavi edilen hastalara ve sağlıklı kontrollere kıyasla inaktif influenza aşısına antikor yanıtının azaldığı gösterilmiştir. Bu zamana kadar elde edilen kanıtlar, canlı ve inaktif aşıların glatiramer asetat tedavisi alan hastalar için güvenli olduğunu ancak bağışıklık tepkilerinin yetersiz olabileceğini göstermektedir (41,42,43,44).

Teriflunomid, pirimidin sentezini inhibe eder ve aktiveleştirilmiş T-hücreleri gibi hızla bölünen hücrelerin proliferasyonunu inhibe eder. Teriflunomid tedavisi kullanan MS hastalarında pnömokok aşısı ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır ancak bildirilen çalışmalarda teriflunomid tedavisinin birden fazla aşı tipine karşı verilen yanıtlar üzerine etkisi plaseboya göre biraz düşük olsa da yeterli bulunmuştur ve teriflunomid tedavisinin aşı yanıtlarına klinik olarak anlamlı bir etkisi yok gibi görünmektedir (45,46).

Dimetil fumarat, Nrf2 yolu ile immüno-modülatör etkilere sahip olan monometil fumarata metabolize edilen bir ön ilaçtır. Dimetil fumarat ile tedavi edilen MS hastalarında pnömokok, tetanoz/difteri ve meningokok aşılarına verilen aşı tepkisi, interferon beta ile tedavi edilen MS hastaları ile benzer bulunmuş ve yeterli seroproteksiyona ulaştığı gösterilmiştir. Yanıt oranları iki grup arasında, meningokok için %53 ve pnömokokal serotip için %95 arasında değiştiği gözlenmiştir (42). Genel olarak, dimetil fumarat ile tedavi edilen hastalarda aşılamaya bağışıklık tepkilerinin korunduğu görülmektedir (47). Fingolimod, lenf düğümlelerinden lenfosit çıkışı önleyen seçici olmayan bir sfinjosin 1 fosfat (S1P) reseptör modülatörüdür. Daha önce yapılan çalışmalarda MS hastalarında fingolimod grubunda çeşitli aşılarla (mevsimsel grip aşısı, tetanoz toxoid güçlendirici aşı) önemli ölçüde daha düşük yanıt oranları olduğu ve aşı sonrası tüm zaman noktalarında korumada azalma olduğu gösterilmiştir (17,43,48). Başka bir S1P

blokorü olan siponimodun inaktif mevsimsel grip aşısı ve PPSV23 aşısı yanıtlarına etkisi incelenmiş ve gruplar arasında influenza A suşları için benzer yanıtlar ile birlikte birden fazla influenza suşu için siponimod gruplarında daha düşük seroprotektif yanıt oranı gösterilmiş ancak tüm gruplarda PPSV23'e yüksek yanıt oranları bildirilmiştir (49). Sonuç olarak kanıtlar fingolimod tedavisinin aşılamanın neden olduğu hümmoral bağışıklık tepkilerini azalttığını göstermektedir (17,43,48).

Kladribin, DNA yapısına katılan deoksiadenozinin sentetik bir analogudur, apoptoza, B ve T-hücrelerinin tükenmesine yol açar (50,51,52). Oral kladribin tedavisi sırasında aşılama yanıtlarını incelemek için SARS-CoV-2 aşılması dışında bir çalışma yapılmamıştır. Kladribin ile tedavi edilen hastaların şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirus-2 (SARS-CoV-2) mRNA aşılama bozulmamış bir hücresel yanıt oluşturabildiği bildirilmiştir (50,51,52). Mevcut kanıt az olmakla birlikte, inaktif aşılama kladribin tedavisi sırasında güvenli görünmektedir. Natalizumab lenfositler üzerindeki  $\alpha 4\beta 1$  integrine bağlanarak lenfositlerin kan-beyin bariyerini geçmesi için gerekli olan hücre adezyon molekülleri ile etkileşimlerini bloke eden hümanize bir monoklonal antikordur. Natalizumab kullanan hastalarda aşılar verilen yanıtlar üzerindeki etkileri çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır ancak pnömokok aşısı ile ilgili MS hastalarında yapılmış çalışma yoktur.

Alemtuzumab, CD52+ T ve B-hücrelerini tüketen bir anti-CD52 monoklonal antikordur. Mevcut prospektif bir olgu kontrol çalışmasında alemtuzumab alan hastalarda 23 valanlı PPSV'yi de içeren birden fazla aşı tipine karşı dozlamadan sonraki altı ay içinde aşılama yanıt verme oranı daha düşük olmasına rağmen aşı yanıtları korunmuştur. Alemtuzumab tedavisi başlandıktan iki ay sonra aşı uygulaması yapıldığında zayıf immün yanıt geliştiği görülürken, tedavi uygulamasından altı ay sonra yapılan aşılama yeterli immün yanıt geliştiği görülmüştür. Bu durum alemtuzumab sonrası çok erken dönemde aşılamanın etkili olmayabileceğini düşündürmektedir (53). Sonuç olarak, alemtuzumab tedavisinden sonra aşı yanıtları devam ediyor gibi görünse de, yeterli bir bağışıklık yanıtı sağlamak için önceki tedavi kürü ile aşılama arasında altı aylık bir ara verilmesi önerilmektedir. Okrelizumab, CD20+ B-hücrelerini tüketen bir anti-CD20 hümanize monoklonal antikordur. Okrelizumab tedavisi alan MS hastalarında tedavinin başlamasından 12 hafta sonra aşılama verilen immün yanıtlar araştırılmış, tetanoz toksoid, PPSV23 ve ek PCV13 ile aşılama 4 ve 8 hafta sonra, ortalama IgG seviyeleri ve pozitif yanıt veren hastaların oranı, kontrol katılımcılara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. PCV13 ile ek aşılama, PPSV23 aşısıyla ortak olan 12 serotipe yanıtı belirgin şekilde arttırmamıştır (18). Ek olarak okrelizumab kullanımında immün yanıtın 12. haftaya kadar etkili olduğu ancak ilerleyen haftalarda aşı etkinliğinin azalmaya başladığı bildirilmiştir. Benzer şekilde immün yanıtın interferon beta kullanan ya da tedavi almayan hastalara kıyasla düşük olduğu gözlenmiştir (12,15,54).

Okrelizumab tedavisi alan hastalarda uygun aşılama zamanlamasını belirlemek için spesifik çalışmalar yapılmamış olsa da, immün yanıtın gelişmesi için yeterli süre sağlamak amacıyla inaktif aşıların okrelizumab tedavisinden >4-6 hafta önce yapılması, birey tedavi altında ise bir sonraki uygulamadan bir ay önce yapılması önerilmektedir (16,55).

## 5. Hepatit B Aşısı

Hepadnaviridae ailesine ait, küçük, halkasal yapıda, zarflı, çift sarmallı bir DNA virüsünün etkeni olduğu hepatit B, yüksek oranda hem akut hem kronik karaciğer hastalığına sebep olabilen, kan ve diğer vücut sıvıları, venereal yol ya da doğum esnasında anneden çocuğa bulaş ile geçiş gösteren bir viral enfeksiyondur. Hepatit B enfeksiyonu tüm dünyada hepatoselüler karsinomun en önde gelen sebebi olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde de kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatoselüler karsinom olgularının yarısından fazlası (%50-70) viral hepatitlere bağlıdır (56). Hepatit B virüsü aşısı hepatit B enfeksiyonu ve buna ikincil komplikasyonları önlemede oldukça etkilidir.

Hepatit B aşısı, rekombinant DNA teknolojisi olarak isimlendirilen, maya hücrelerine hepatit B virüsü yüzey proteini (HBsAg; HBs-antijeni) geninin yerleştirilmesi ile *in vitro* sentezlenen proteinde viral DNA bulaş riskini ortadan kaldıran bir metotla üretilir. Hepatit B aşısı, virüsünün yüzey antijeni yanı sıra adjuvan olarak düşük miktarda alüminyum (immün yanıtı güçlendirir ve uzatır), maya proteini, formaldehit ve asidite düzenleyici bileşikler içerir; canlı virüs ya da viral DNA içermez. Hepatit B aşısı tek başına (monovalan), hepatit A aşısı ile birlikte (bivalan kombinasyon) ya da altı aşı içeren kombinasyon (heksavalan kombinasyon) olarak ticari üretimi yapılmaktadır. Aşının koruyucu yanıtı aşı şemasının tamamlanmasının ardından serumda HBs-antijenine karşı oluşmuş IgG antikorlarının bulunmasına bağlıdır. Bu koruyucu antikor yanıtı ileri yaş, obezite, sigara kullanma, kronik hastalık varlığı gibi durumlarda azalabilir (57).

Monovalan aşı ile virüse maruziyet öncesindeki aşılama (primer bağışıklama) programı üç dozda (0-1. ay-6. ay) uygulanır. Maruziyet riskinin devam ettiği ya da hepatit B antikor düzeyinin azaldığı durumlarda bir yıl ve beş yıl sonra rapel dozlar uygulanabilir. On sekiz yaş üstü erişkinlerde hızlı etki istendiğinde 0-7. gün - 21. gün ve birinci yılda olmak üzere dört doz hepatit B aşısı uygulaması yapılabilir (58). Aşı şemasının kesintiye uğraması halinde aşılama baştan başlanmaz. İkinci doz geciktiyse, en kısa zamanda uygulanmalı, üçüncü doz ise ikinci dozdan erken bir ay sonra uygulanmalıdır. Üçüncü doz geciktiyse, en kısa zamanda uygulanmalıdır (59). Hepatit B aşısı virüse teması izleyen erken dönemde hepatit B enfeksiyonuna etkilidir. Virüse maruziyetin ilk birkaç haftasında aşılama yapıldığında enfeksiyonu önlemede çok etkili olduğu bildirilmiştir (60). Önerilen ilk 24 saat içerisinde başlanmasıdır. Takiben birinci ay ve ikinci ayda rapel dozlar uygulanır.

Erişkinlerde hepatit B aşılması ise risk grubundaki bireylere önerilmektedir. Bunlar, "sağlık çalışanları, mesleki nedenle maruziyet riski yüksek bireyler, hepatit B dışında kronik karaciğer hastalığı olanlar, kronik böbrek yetmezliği olanlar, diabetes mellitus, hemodiyaliz hastaları, HIV-pozitif ya da bağışıklığı baskılanmış diğer hastalar, solid organ ve kemik iliği nakli aday ve alıcıları, sık kan ve kan ürünü kullanmak zorunda kalan bireyler, madde bağımlıları, çok sayıda cinsel partneri olan bulunan kişiler, eşcinsel/biseksüel erkekler, cezaevlerinde ve işahavlerinde bulunan hükümlüler, bakımevleri, yetiştirme yurtlarında bulunan kişiler, göçmenler" olarak tanımlanmıştır (56,61).

Rekombinant hepatit B aşısı genel olarak en güvenli aşılarından biri olarak kabul edilmektedir. Hepatit B aşısı, aşının içeriğindeki maddelerden birine ciddi alerjik reaksiyon öyküsü olan bireyler

hariç, tüm yaş gruplarında, bağışıklığı baskılanmış hastalar ve gebelerde güvenlidir. Bildirilen hafif yan etkiler arasında, ilk 24 saat içerisinde düzelen enjeksiyon alanında ağrı, miyalji, geçici ateş yüksekliği sayılabilir. Ciddi yan etki (anafilaksi) riski 1:1.1 milyon olarak bildirilmiştir (27).

### 5.1. Multipl Skleroz Sürecinde Aşılama

Aşı Güvenliği Küresel Danışma Komitesi (*The Global Advisory Committee on Vaccine Safety*) hepatit B aşısı ile nörolojik hastalıklar (örneğin; Guillain-Barré sendromu, MS) diabetes mellitus, kronik yorgunluk sendromu, otoimmün hastalıklar, demyelinizan hastalıklar, astım veya ani bebek ölümü arasında anlamlı bir nedensellik ilişkisi olmadığını bildirmiştir (62). Yapılan çalışmalarda hepatit B aşısı ile MS gelişmesi ya da MS atağının tetiklenmesi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (3,4,5,63). Bu veriler ışığında, Amerikan Nöroloji Akademisi'nde, 2019 uygulama kılavuzunda, MS gelişimi ile hepatit B aşılama öyküsü arasındaki ilişkiyi destekleyecek veya çürütecek yeterli veri olmadığı sonucunu açıklamıştır (6).

### 5.2. Multipl Skleroz Tedavisi ve Aşılama

Gıda ve İlaç İdaresi (FDA)/Avrupa İlaç Kurumu, MS'de kladribin, ofatumumab, okrelizumab, siklofosamid tedavileri öncesinde hepatit B taraması yapılmasını şart koşmuştur. Bunun yanı sıra, glukokortikoidler, glatiramer asetat, IFNβ hariç tüm immünoşpresif/immünomodülatör tedavilere başlanmadan önce HBV taraması yapılması, fingolimod, okrelizumab, ofatumumab, ozanimod, ponosimod, rituksimab tedavilerinden önce de hepatit B aşılması yapılması önerilmektedir (16).

Yüksek doz glukokortikoidler ile hastalık modifiye edici tedaviler (özellikle B-hücrelerini hedefleyenler) hepatit B enfeksiyonuna veya virüsün reaktivasyonuna sebep olabilir (64,65). HBsAg pozitif hastalar ile HBsAg negatif olup anti-Hbc pozitif hastalara HBV DNA'sı negatif dahi olsa profilaksi yapılması önerilmektedir (66). Reaktivasyon riski, daha düşük olmakla birlikte, anti-HBs pozitif hastalarda da mevcuttur (65). Hastalarda hepatit B enfeksiyonu ya da reaktivasyonu geliştiğinde immünoşpresif tedaviye ara verilmeli, enfeksiyon hastalıkları veya ilgili uzman klinik ile konsülte edilerek gerekli tedavi ve takip programı düzenlenmelidir. Bu nedenle, MS'li hastalara hastalık modifiye edici tedaviler başlanmadan önce aşılama durumları sorgulanmalı, hepatit B için serolojik tarama testleri (HBs-Ag, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG, anti-HBs IgG) kontrol edilmeli, latent enfeksiyon varsa tedavi edilmeli ve bu süreçte hastalık modifiye edici tedaviler başlanmamalıdır. Eğer hepatit B aşısı uygulanacaksa, canlı virüs aşısı olmadığı için, tedaviye başlamadan en az iki hafta (idealde 4-6 hafta) önce planlanmalıdır (6).

İnterferon-beta, azatioprin ve rituksimab tedavilerinin serumdaki mevcut anti-HBs antikor titresini düşürmediği bildirilmiştir (16). Ancak, B-lenfosit sayı ve fonksiyonlarının düşürülen tedaviler sırasında ya da hemen öncesinde uygulanan aşıya gelişecek antikor yanıtının düşük olabileceği de bilinmelidir. Yeterli antikor yanıtı alınmadığı durumlarda üç dozluk aşılama şeması tekrarlanabilir ya da bağışıklığı baskılanmış hastalarda çift doz uygulanabilir (67,68).

## 6. Hepatit A Aşısı (HAV)

HAV, insanlarda enfeksiyona neden olan zarfsız bir RNA virüsüdür. Dünyada en yaygın akut viral hepatit etkeni olduğu

bilinmektedir (69). Hepatit A enfeksiyonu kendini sınırlayan akut seyirli bir klinik geliştirmektedir. Genellikle fekal-oral yolla, kişiden kişiye temas, kontamine yiyecek, içecek ile bulaşmaktadır. HAV, aside dirençli bir yapısı olduğundan dolayı mideden geçerek karaciğere ulaşmakta ve hepatositlerde replike olarak viremi yapmaktadır. Serumdaki virüs konsantrasyonu dışkıdan daha düşüktür, virüs dışkı ile atılmaktadır ve enfeksiyonun da primer kaynağıdır (70,71). Virüse karşı hızlı IgG tipinde bağışıklık geliştiği için kronikleşmediği ve ömür boyu kalıcı bağışıklık bıraktığı düşünülmektedir. Hepatit A çocuklarda %90, erişkinlerde %25-50 oranında belirtsiz seyretmektedir. Kolestatik hepatit, relapslar ile seyreden hepatit, otoimmün hepatit ve en ciddi komplikasyon olarak bilinen fulminan hepatik yetmezlik hastalık sürecinde görülebilmektedir. Dünya genelinde yıllık 100 binden fazla ölümün başlıca sebeplerinden biri aşı ile önlenilen fulminan hepatit A enfeksiyonudur (69). Eşlik eden karaciğer hastalığı bulunanlar ve 50 yaş üstü bireyler risk altındadır. Ülkemiz gibi orta endemik bölgelerde HAV maruziyeti daha ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Bu da HAV bağlı komplikasyonların riskinde göreceli artışa neden olabileceğinden genç erişkinlerde bağışıklama daha da önem kazanmaktadır.

Ülkemizde ilk hepatit A aşılması 2012 yılında 18 ve 24. aylarda iki doz uygulama şeklinde başlamıştır (14). İnaktif, attenué ve kombine olmak üzere üç farklı aşı tipi bulunmaktadır. Canlı attenué HAV aşısı sadece bazı ülkelerde (Filipinler, Bangladeş, Nepal, Özbekistan, Şili vb.) bulunmaktadır. Canlı attenué aşı iyi tolere edilir ve immünitesi yüksektir (70). Ancak günümüzde inaktif aşıların etkinliği yüksek olduğundan, canlı attenué aşılar tercih edilmemektedir. Daha önce aşılama yapılmamış 2-18 yaş arası tüm çocuklar ve genç bireyler hepatit A'ya karşı aşılanmalıdır. Kronik karaciğer hastalığı (hepatit B ve hepatit C) olan bireyler, pıhtılaşma faktör bozukluğu nedeniyle pıhtılaşma faktör konsantrasyonu kullananlar, HIV enfekte bireyler, homoseksüel-biseksüel erkekler, uyuşturucu bağımlıları, araştırma laboratuvarında HAV ile çalışanlar, düşük endemik bölgelerden orta veya yüksek endemik bölgelere seyahat edenlerin aşılama önerilmektedir (14). Kırk yaş üstü immünokompromize bireylerde iki doz aşı, eğer süre kısıtlı ise ilk doz aşı ile birlikte immünglobülin uygulaması önerilmektedir (72).

Aşı uygulaması 0. ve 6. ay olarak iki doz şeklinde yapılmaktadır. İkinci doz uygulamanın kaçırıldığı durumlarda 18. aya kadar aşılama yapılabilir. Kombine aşı uygulamaları 0, 1. ve 6. aylarda üç doz olarak tamamlanmalıdır. Aşı 10-12 günde yüksek etkinlik sağladığından dolayı tek doz yeterli koruma sağlasa da uzun süreli immünizasyon sağlamak amacıyla ikinci dozun yapılması önerilmektedir (14). Erişkin ve çocuklarda aşıya yüksek yanıt nedeniyle aşı sonrası serolojik test gerekli görülmemektedir. Aşı programının tamamlanması ile ömür boyu koruma olduğu ve rapel doza gerek olmadığı kabul görmektedir. Bağışıklama sırasında ikinci doz gecikmesi durumunda sıfırdan başlamaya gerek olmadığı düşünülmektedir. Hangi aşı ile başlandı ise aynı aşı ile programa devam edilmesi önerilmektedir. HAV aşısının gebelik risk kategorisi C'dir. Anne sütüne geçiş durumu bilinmemektedir (70). İnaktif aşıların anne ve bebeğin emzirme güvenliğini etkilemediği düşünülmektedir. Aşı sonrası istenmeyen etkiler; en sık aşı yerinde lokal ağrı, hassasiyet, kızarıklık gibi enjeksiyon yeri reaksiyonları daha nadir olarak ateş, baş ağrısı, döküntü, halsizlik, gastrointestinal belirtiler ve bunların dışında çok nadir olarak Guillain-Barré sendromu, karaciğer enzim yüksekliği, immün



trombositopeni görülebilmektedir (70). Kombine hepatit A ve B aşısı 2001 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Kombine aşıda antikor yanıtı açısından tek aşıya göre fark olmadığı bildirilmiştir. Çocuklarda ve erişkinlerde uygulanan formları bulunmaktadır. Toplamda üç doz olacak şekilde 0–1 ve 6. aylarda intramüsküler olarak uygulanmaktadır (14).

### 6.1. Multipl Skleroz Sürecinde Aşılama

Hepatit A aşısının MS gelişme ve atak riski üzerindeki herhangi bir rolü olduğunu destekleyen yeterli kanıt bulunmamaktadır. MS'li bireylere rutin tarama ve aşılama yapılmasını öneren kılavuz bulunmamaktadır. Özellikle 40 yaş üstü immünosupresif tedavi kullanan hastalarda tarama sonucu seronegatif olan bireylere iki doz inaktif hepatit A aşısı yapılması genel kabul gören görüştür (73,74).

## 7. Bacille Calmette–Guerin Aşısı (BCG)

Calmette ve Guérin 1920'li yıllarda, bovin tipi canlı, virulansı azaltılmış tüberküloz (TB) basillerinden aşı üretmişler, basilin ve bulucularının isimlerinin baş harflerine ithafen aşı, BCG olarak isimlendirilmiştir (75). Aşılama teknikleri ve dozaj uygulaması değişkenlik göstermekle birlikte İD uygulama en sık kullanılan ve en etkin tekniktir (76). Sulandırılmadan, oda sıcaklığında bir ay, buzdolabında +2 ile +8°C de 1–2 yıl etkinliğini korur. Işığa ve ısıya karşı çok dayanıksızdır. Sulandırıldıktan sonra 6 saat içinde kullanılması gerekmektedir (77). BCG aşısı; immün yetmezliği olan veya immünosupresif tedavi alan kişilere, malignitesi olan kişilere ve antineoplastik tedavi alan kişilere uygulanmamalıdır. BCG aşısı, diğer rutin çocukluk aşılarıyla güvenli bir şekilde birlikte uygulanabilir (76).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından BCG aşısı, yüksek TB insidansı veya yüksek lepra yükü olan ülkelerde veya ortamlarda önerilmektedir. Mevcut canlı zayıflatılmış aşılar özellikle çocukluk çağı TB menenjit ve milier TB gibi şiddetli TB formları ile leprayı önlemede güvenli ve etkilidir (76). Sağlık Bakanlığı tarafından uygulama kolaylığı ve bağışıklamanın daha güçlü gelişmesi için iki ayı dolduran tüm bebeklere BCG aşısı uygulanmaktadır. BCG aşısı yapılmış çocuklara, skar olsun olmasın BCG tekrar yapılmaz. BCG yapılmamış üç aylık ve daha büyük çocuklarda, altı yaşa kadar önce tüberkülin deri testi (TDT) yapılır ve sonuç 0–5 mm ise aşı yapılır. TDT sonucu 6–9 mm ise aşı yapılmaz (77).

### 7.1. Multipl Skleroz Sürecinde Aşılama

Genel olarak, çalışmalarda BCG aşısı ile MS gelişim riski arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (11). Deneysel otoimmün ensefalomyelit modelinde BCG uygulamasının, merkezi sinir sisteminde ensefalitojenik Th17 hücrelerinin baskılanması yoluyla deneysel ensefalomyeliti üzerine olumlu etkileri olduğu ortaya konmuştur (78). 1999'da yapılan bir pilot çalışmada, BCG aşısının relaps ve RRMS'li bireylerde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (79). Çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma BCG aşısı veya plasebo uygulanan klinik izole sendromlu bireylere altı ay boyunca aylık MRG çekimleri yapılmış, aşılama kolda, gadolinum tutan lezyon sayısı, T1 hipointens lezyon sayısı ve yeni/genişleyen T2 lezyon sayısı daha az bulunmuştur. Ayrıca altmış aylık takip sonunda klinik olarak kesin MS'ye dönüşüm riski BCG grubunda daha düşük saptanmıştır (80). TDT ile MS gelişim riskinin arasındaki

ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada artmış TDT reaktivitesinin daha az MS gelişim riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (81).

Sonuç olarak, BCG aşısının MS patofizyolojisi üzerine olumlu etkilerini doğrulayacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte güncel bilgiler ışığında BCG aşısı MS gelişim riskini artırmamakta, MS'li bireylerde atakları tetiklememekte ve MS'li bireylerde BCG aşısının kullanımı genel olarak güvenli görünmektedir.

### Etik

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

**Konsept:** B.P.Ç., A.T., Al.S., H.E., **Dizayn:** B.P.Ç., A.T., **Veri Toplama veya İşleme:** Tüm yazarlar, **Analiz veya Yorumlama:** B.P.Ç., A.T., Ak.S., H.E., **Literatür Arama:** Tüm yazarlar, **Yazan:** B.P.Ç., A.T.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Gold R, Fätkenheuer G, Hartung HP, et al. Vaccination in multiple sclerosis patients treated with highly effective disease-modifying drugs: an overview with consideration of cladribine tablets. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14:17562864211019598.
2. Williamson EM, Chahin S, Berger JR. Vaccines in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:36.
3. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003;60:504-509.
4. Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol* 2014;71:1506-1513.
5. Confavreux C, Suissa S, Saddinger P, et al. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. N Engl J Med* 2001;344:319-326.
6. Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2019;93:584-594.
7. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol* 2017;264:1035-1050.
8. Zrzavy T, Kollaritsch H, Rommer PS, et al. Vaccination in multiple sclerosis: friend or foe? *Front Immunol* 2019;10:1883.
9. Salemi S, D'Amelio R. Could autoimmunity be induced by vaccination? *Int Rev Immunol* 2010;29:247-269.
10. Committee to Review Adverse Effects of Vaccines; Institute of Medicine. *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality.* Stratton K, Ford A, Rusch E, Clayton EW, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
11. Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2011;25:1197-1206.
12. Riva A, Barcella V, Benatti SV, et al. Vaccinations in patients with multiple sclerosis: A Delphi consensus statement. *Mult Scler* 2021;27:347-359.
13. Miauton A, Tan R, Pantazou V, Du Pasquier R, Genton B. Vaccine-associated measles in a patient treated with natalizumab: a case report. *BMC Infect Dis* 2020;20:753.
14. Erişkin bağışıklama rehberi. Available from: <https://www.ekmud.org.tr/emek/rehberler/1-ekmud-rehberleri>



15. Otero-Romero S, Ascherio A, Lebrun-Fréney C. Vaccinations in multiple sclerosis patients receiving disease-modifying drugs. *Curr Opin Neurol* 2021;34:322-328.
16. Winkelmann A, Loebermann M, Barnett M, Hartung HP, Zettl UK. Vaccination and immunotherapies in neuroimmunological diseases. *Nat Rev Neurol* 2022;18:289-306.
17. Kappos L, Mehling M, Arroyo R, et al. Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2015;84:872-879.
18. Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C, et al. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: The VELOCE study. *Neurology* 2020;95:e1999-e2008.
19. von Hehn C, Howard J, Liu S, et al. Immune response to vaccines is maintained in patients treated with dimethyl fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;5:e409.
20. Kaufman M, Pardo G, Rossman H, et al. Natalizumab treatment shows no clinically meaningful effects on immunization responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2014;341:22-27.
21. World Health Organization (WHO) 2023. Rabies fact sheet. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies>
22. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Kuduz Profeksi Rehberi. Ankara. 2019. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr>
23. Fuenzalida E, Palacios R, Borgono JM. Antirabies antibody response in man to vaccine made from infected suckling-mouse brains. *Bull World Health Organ* 1964;30:431-436.
24. Scott TF. Postinfectious and vaccinal encephalitis. *Med Clin North Am* 1967;51:701-717.
25. Frequently asked questions about rabies for clinicians. version 2018. Available from: [https://apps.who.int/rabies/Rabies\\_Clinicians\\_FAQs\\_20Sep2018.pdf?ua=1](https://apps.who.int/rabies/Rabies_Clinicians_FAQs_20Sep2018.pdf?ua=1)
26. Loebermann M, Winkelmann A, Hartung HP, et al. Vaccination against infection in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2012;8:143-151.
27. Center for Disease Control and Prevention. Principles of Vaccination. Available online: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/prinvac.html>
28. Huttner A, Lascano AM, Roth S, et al. Rabies vaccination and multiple sclerosis relapse: a retrospective cohort study. *Mult Scler Relat Disord* 2021;51:102906.
29. Kulkarni V, Nadgir D, Tapiawala S, et al. Biphasic demyelination of the nervous system following anti-rabies vaccination. *Neurol India* 2004;52:106-108.
30. Britton DE, Houff SA, Eiben RM. Possible interactions between rabies vaccination and a progressive degenerative CNS disease. *Arch Neurol* 1978;35:693.
31. Kumar R, Singh AK, Pradhan RN, Pathak VK. A case report of post rabipur (purified chick embryo rabies vaccine) acute disseminated encephalomyelitis. *J Assoc Physicians India* 2015;63:56-58.
32. Arrab R, Draiss G, Rada N, Bourouss M, Bouskraoui M. Encéphalomyélite aiguë disséminée post-vaccination antirabique: à propos d'un cas [Acute disseminated encephalomyelitis after rabies vaccination: a case report]. *Arch Pediatr* 2015;22:47-49.
33. Bar-Or A, Wiendl H, Miller B, et al. Randomized study of teriflunomide effects on immune responses to neoantigen and recall antigens. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e70.
34. Liu C, Cahill JD. Epidemiology of Rabies and Current US Vaccine Guidelines. *R I Med J* (2013). 2020 Aug 3;103(6):51-53. PMID: 32752569.
35. Shoar S, Musher DM. Etiology of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review. *Pneumonia (Nathan)* 2020;12:11.
36. GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis* 2018;18:1191-1210.
37. Schwid SR, Decker MD, Lopez-Bresnahan M; Rebif-Influenza Vaccine Study Investigators. Immune response to influenza vaccine is maintained in patients with multiple sclerosis receiving interferon beta-1a. *Neurology* 2005;65:1964-6.
38. Bar-Or A, Freedman MS, Kremenchtzky M, et al. Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2013;81:552-558.
39. Mehling M, Fritz S, Hafner P, et al. Preserved antigen-specific immune response in patients with multiple sclerosis responding to IFN $\beta$ -therapy. *PLoS One* 2013;8:e78532.
40. Olberg HK, Cox RJ, Nostbakken JK, et al. Immunotherapies influence the influenza vaccination response in multiple sclerosis patients: an explorative study. *Mult Scler* 2014;20:1074-1080.
41. Metzke C, Winkelmann A, Loebermann M, et al. Immunogenicity and predictors of response to a single dose trivalent seasonal influenza vaccine in multiple sclerosis patients receiving disease-modifying therapies. *CNS Neurosci Ther* 2019;25:245-254.
42. von Hehn C, Howard J, Liu S, et al. Immune response to vaccines is maintained in patients treated with dimethyl fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;5:e409.
43. Olberg HK, Eide GE, Cox RJ, et al. Antibody response to seasonal influenza vaccination in patients with multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy. *Eur J Neurol* 2018;25:527-534.
44. Winkelmann A, Metzke C, Frimmel S, et al. Tick-borne encephalitis vaccination in multiple sclerosis: a prospective, multicenter study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7:e664.
45. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and its mechanism of action in multiple sclerosis. *Drugs* 2014;74:659-674.
46. Ciotti JR, Valcheva MV, Cross AH. Effects of MS disease-modifying therapies on responses to vaccinations: A review. *Mult Scler Relat Disord* 2020;45:102439.
47. Sabatino JJ Jr, Mittl K, Rowles WM, et al. Multiple sclerosis therapies differentially affect SARS-CoV-2 vaccine-induced antibody and T cell immunity and function. *JCI Insight* 2022;7:e156978.
48. Signoriello E, Bonavita S, Sinisi L, et al. Is antibody titer useful to verify the immunization after VZV Vaccine in MS patients treated with Fingolimod? A case series. *Mult Scler Relat Disord* 2020;40:101963.
49. Ufer M, Shakeri-Nejad K, Gardin A, et al. Impact of siponimod on vaccination response in a randomized, placebo-controlled study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:e398.
50. Moser T, Schwenker K, Seiberl M, et al. Long-term peripheral immune cell profiling reveals further targets of oral cladribine in MS. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7:2199-2212.
51. Brill L, Rechtman A, Zveik O, et al. Effect of cladribine on COVID-19 serology responses following two doses of the BNT162b2 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2022;57:103343.
52. Sørensen PS, Centonze D, Giovannoni G, et al. Expert opinion on the use of cladribine tablets in clinical practice. *Ther Adv Neurol Disord* 2020;13:1756286420935019.
53. McCarthy CL, Tuohy O, Compston DA, et al. Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2013;81:872-876.
54. Baghbanian SM. Influenza vaccination in patients with multiple sclerosis is possible with some considerations. *Iran J Neurol* 2016;15:109-110.
55. Klotz L, Havla J, Schwab N, et al. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1756286419836571.
56. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı. Ankara: Sağlık Bakanlığı yayın no: 1102; 2018.
57. Averhoff F, Mahoney F, Coleman P, et al. Immunogenicity of hepatitis B Vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *Am J Prev Med* 1998;15:1-8.
58. Bock HL, Löscher T, Scheiermann N, et al. Accelerated Schedule for hepatitis B immunization. *J Travel Med* 1995;2:213-217.
59. Mangione R, Stroffolini T, Tosti ME, Fragapani P, Mele A. Delayed third hepatitis B vaccine dose and immune response. *Lancet* 1995;345:1111-1112.
60. Hepatitis B: The Green Book. Chapter 18: UK Health Security Agency; 2022.
61. WHO. Hepatitis B vaccines: WHO position paper-July 2017. *Weekly Epidemiological Record* 2017;27:369-392.
62. Information Sheet: observed rate of vaccine reactions: hepatitis B vaccine. World Health Organization, 2012.
63. Sirbu CA, Florea AA, Ghinescu MC, et al. Vaccination in multiple sclerosis - challenging practices (review). *Exp Ther Med* 2020;20:217.

64. Ciardi MR, Iannetta M, Zingaropoli MA, et al. Reactivation of hepatitis B virus with immune-escape mutations after ocrelizumab treatment for multiple sclerosis. *Open Forum Infect Dis* 2018;6:ofy356.
65. Köksal İ. Immunosuppressive therapy and hepatitis B virus reactivation. *Viral Hepat J* 2016;22:69-73.
66. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-1599.
67. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58:309-318.
68. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. The Pink Book. 13th ed: Washington DC: Public Health Foundation; 2015. p. 157-174.
69. Franco E, Meleleo C, Serino L, Sorbara D, Zaratti L. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol* 2012;4:68-73.
70. Viral hepatit 2018/editörler: Rahmet Güner, Fehmi Tabak ; editör yardımcısı: Cemal Bulut, Tansu Yamazhan, Ebubekir Şenates, Nurcan Baykam, Esragül Akıncı. 9786059528757. İstanbul Tıp Kitapevleri, 2018, İstanbul
71. Tosun S. Hepatit A virüs enfeksiyonu. Tabak F, Tosun S, editörler. *Viral Hepatit* 2013. p. 215-246.
72. Wu D, Guo CY. Epidemiology and prevention of hepatitis A in travelers. *J Travel Med* 2013;20:394-399.
73. Garcia Garrido HM, Wieten RW, Grobusch MP, Goorhuis A. Response to hepatitis A vaccination in immunocompromised travelers. *J Infect Dis* 2015;212:378-385.
74. Karadag O, Kasifoglu T, Birol O, et al. Guideline of the viral hepatitis screening before biologic agents use in patients with rheumatic diseases. *RAED Dergisi* 2015;7:28-32.
75. Luca S, Mihaescu T. History of BCG Vaccine. *Maedica (Bucur)* 2013;8:53-58.
76. World Health Organization. BCG vaccine: WHO position paper, February 2018 - Recommendations. *Vaccine* 2018;36:3408-3410.
77. T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, 2019. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz\\_db/haberler/Tuberkuloz\\_Tani\\_Ve\\_Tedavi\\_Rehberi\\_/Tuberkuloz\\_Tani\\_ve\\_Tedavi\\_Rehberi.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz_db/haberler/Tuberkuloz_Tani_Ve_Tedavi_Rehberi_/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf)
78. Matsuzaki G, Teruya N, Kiyohara Kohama H, et al. Mycobacterium bovis BCG-mediated suppression of Th17 response in mouse experimental autoimmune encephalomyelitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2021;43:203-211.
79. Ristori G, Buzzi MG, Sabatini U, et al. Use of Bacille Calmette-Guèrin (BCG) in multiple sclerosis. *Neurology* 1999;53:1588-1589.
80. Ciorti JR, Valtcheva MV, Cross AH. Effects of MS disease-modifying therapies on responses to vaccinations: A review. *Mult Scler Relat Disord* 2020;45:102439.
81. Nakken O, Holmøy T, Stigum H, et al. Strong tuberculin response after BCG vaccination is associated with low multiple sclerosis risk: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol* 2022;51:1637-1644.