

Koruyucu Hekimlikte AŞI

Editör
Prof. Dr. Hasan SOLMAZ



Karabük Üniversitesi
Yayınları
2021

KORUYUCU HEKİMLİKTE AŞI

Editör
Prof. Dr. Hasan Solmaz





KARABÜK ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI -70

E-ISBN: 978-605-9554-65-7

Aralık 2021

Editör

Prof. Dr. Hasan Solmaz

Karabük Üniversitesi Yayın Onayı

Prof. Dr. Refik Polat (Rektör)

Karabük Üniversitesi Yayın Koordinatörü

Prof. Dr. Ufuk Karadavut

Tıp Fakültesi Yayın Onayı

Prof. Dr. Mehmet Melih Sunay (Dekan)

Tıp Fakültesi Yayın Komisyonu

Dr. Öğr. Üyesi Erkay NACAR (Başkan)

Prof. Dr. Hakkı Uğur ÖZOK

Doç. Dr. Hatice Gülşah KARATAŞ

Fakülte 17.12.2021 tarih ve 45-01 sayılı Komisyon Kararı

Kapak Tasarım

İbrahim Solmaz

Mizanpaj

Arş. Gör. Oğuz Bozoğlu

Her hakkı saklıdır. Yayıncının izni olmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Kaynak gösterilmek şartıyla iktibas edilebilir.

Eserde yayınlanan yazıların her türlü sorumluluğu yazarlarına aittir.

İrtibat | Contact

Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Karabuk Universty, Faculty of Medicine

www.karabuk.edu.tr - <https://unika.edu.tr/>

Adres: Karabük Üniversitesi Demir Çelik Kampüsü, Kılavuzlar Köyü Öte

Karşı Üniversite Kampüsü Merkez / Karabük

Tel: 444 0 478

İçindekiler

Önsöz	vi
Prof. Dr. Hasan Solmaz.....	ix
1. Bölüm	
Aşılama Tarihçesi	1
Oğuz Karabay.....	1
2. Bölüm	
Aşı Teknolojileri ve Yerli Aşılar	18
Havva Kaya & Mehmet Özdemir	18
3. Bölüm	
Aşı Üretiminde Kullanılan Yapılar	45
Elif Şeyma Koç & Mehmet Gürbilek.....	45
4. Bölüm	
Aşıların Uygulanması ve	71
Aşılarda Kullanılan Adjuvanlar	71
Mehmet Özdemir* & Merve Afacan.....	71
5. Bölüm	
Aşıların Bağışıklık	123
Mekanizmasındaki Etkileri	123
Ahmet Ünver	123

6. Bölüm

Aşı Araştırmalarında İzlenen Yol..... 134

Meryem Çolak..... 134

7. Bölüm

Koruyucu Hekimlikte Aşının Yeri 156

Burcu Korkut& Didem Adahan..... 156

8. Bölüm

Türkiye’de Rutin Toplumsal 185

Aşılama Programı 185

Gülay Okay 185

9. Bölüm

Aşılarda Biyogüvenlik 199

Mehmet Çolak..... 199

10. Bölüm

Aşı Sonrası Gelişen Yan Etkiler..... 218

Nergiz Sevinç& Burcu Korkut 218

Önsöz

Dünya ölçeğinde ve ülkeler bazında toplumların sağlıklı bireylerden oluşmasını sağlamayı hedeflemek, insan sağlığını bozan bütün hastalık nedenleri dikkate almayı gerektirir. Bunun için hem bireysel hem de toplumsal olarak alınması gereken tedbirler, uyulması gereken kurallar vardır.

İnsanlardaki hastalık nedenlerinin önemli bir kısmı bakteri, virüs ve mantar gibi mikroorganizmalardır. Bu hastalıkların bir kısmı bireysel olarak insanları hastalandırmakta, toplumda yayılma özelliği göstermemekte ve genellikle kolay tedavi edilmekte, hasta olan kişiden başkasına zarar vermemektedirler. Bazı enfeksiyon hastalıkları ise kişiden kişiye bulaşma özelliklerinden dolayı sadece hasta olan kişiye değil çevresindeki insanlara da kısa sürede bulaşabilmekte, toplumun çoğunluğunu etkileyen salgınlara neden olabilmektedir. Bu özellikteki hastalıklar bulaşıcı hastalıklar olarak ifade edilmektedir. Bulaşıcı hastalıklar, enfeksiyon etkeni olan mikroorganizmaların veya onların toksik metabolik ürünlerinin doğrudan veya dolaylı çeşitli yollarla duyarlı kişiler tarafından alınması sonucu oluşan hastalıklardır. Bu hastalıkların ortaya çıkmasında; hastalık etkeninin virulans özellikleri, bireysel ve toplumsal davranışlar ile ilişkili sebepler etkili olabilmektedir. Özellikle salgınlara neden olan enfeksiyonlarda kişisel ve toplumsal alınacak tedbirler enfeksiyonun yayılmasını önlemek açısından son derece önemlidir.

Antibiyotiklerin keşfi ve enfeksiyonların tedavisinde kullanımının yaygınlaşması ile mikroorganizmaların neden olduğu hastalıkları tedavi etmede büyük aşamalar kaydedilmiştir. Fakat bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi, antibiyotiklerin virüslere etkili olmaması ve hastalığın tedavi edilmesine rağmen hastalıkların hasta vücuduna verdiği zararlar görüldükçe, önemli olanın bireylerin ve dolayısıyla toplumun enfeksiyona yakalanmaması olduğu gerçeği daha iyi

anlaşılmıştır. Bununla ilgili olarak koruyucu hekimlik çalışmaları önem kazanmıştır.

Hastalıklar ile mücadele etmenin en kolay ve en ucuz yolu; hastalıkların ortaya çıkmasında hazırlayıcı sebeplerin ortadan kaldırılması, toplumdaki kişilerin bağışıklık sistemlerinin güçlü tutulması ve bulaşıcı hastalıklara karşı aşılama programları yapmak suretiyle gerekli önlemlerin alınmasıdır. Bu ve benzeri yapılan çalışmalara genel olarak koruyucu hekimlik uygulamaları denilmektedir. Koruyucu hekimlik uygulamaları; hastalığın ne zaman ve nasıl başladığı veya bireyleri nasıl hasta ettiğini epidemiyoloji biliminin metotlarını kullanarak tedbirler alma yöntemidir. Koruyucu hekimlik uygulamalarında; bir hastalığın birey veya toplumda ortaya çıkmaması, eğer ortaya çıktıysa hangi aşamada olursa olsun ilerlemesinin durdurulması hedeflenir.

Koruyucu hekimlik uygulamalarında, duyarlı ve hastalık etkenine maruz kalma ihtimali bulunan bireylerde aşılama yoluyla hastalık etkenlerine karşı bağışıklık oluşturulması, bulaşıcı hastalıklarla mücadelede büyük önem taşır. Bireylerde bağışıklık oluşturulması, bulaşıcı hastalıklardan korunmanın, bulaşıcı hastalıklar kaynaklı hastalık ve ölüm vakalarının azaltılması ve önlenmesi için en etkili yoldur. Bir enfeksiyon hastalığına yakalanan kişi iyileşmeden sonra aynı zamanda hastalığa karşı bağışıklık da kazanmış olur. Fakat toplum bireylerini bulaşıcı hastalıklardan korumak amacıyla toplumda görülme olasılığı olan hastalık etkenlerine karşı toplumsal bağışıklık kazandırmak için bireyler belli bir program dahilinde aşılanırlar. Aşılama ile oluşan toplumsal bağışıklık hastalıklara karşı bireyleri korur. Bireyler hastalansa bile hastalığı hafif atlatırlar.

Aşı; insanlarda ve hayvanlarda hastalık yapan virüs, bakteri, mantar gibi mikroorganizmaların veya bazı bakterilerin toksinlerinin insanlarda hastalık yapmayacak şekilde işleme

tabi tutulduktan sonra doz ayarlaması yapılarak kullanılan, vücuda çeşitli yollarla verilen biyolojik üründür. Aşı, enfeksiyon hastalığını geçirmeden hastalığa karşı canlı vücudunun bağışıklık geliştirmesini sağlayan önemli bir koruyucu yöntemdir. Aşı uygulandıktan sonra insan vücudu bağışıklık sistemi organ ve hücreleri aracılığıyla kendisine zarar vermeyen mikroorganizmanın kendisi, bazı parçaları veya toksinlerini tanır ve onlara karşı savunmada kullanılacak yapılar (antikor) üretir. Vücutta aynı zamanda bu yabancı yapılara karşı duyarlılaşmış hücreler şekillenir. Böylece aşı olan bireyler hastalık etkeni ile karşılaştıklarında hastalığa yakalanmazlar veya hafif atlatırlar. Dolayısıyla aşılama yoluyla insan vücudu bulaşıcı hastalığa karşı mücadele için hazır hale gelmiş olur.

Aşı uygulamaları; bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkmasının önlenmesinde, eğer bulaşıcı hastalık ortaya çıktıysa yayılmasının sınırlandırılması, hastalığın insanlarda ortaya çıkardığı zararın en aza indirilmesi amacıyla yapılan mücadelede çok fayda sağlar. Aşı uygulamaları, bulaşıcı hastalıklarla mücadelede göz ardı edilmemesi gereken bir unsurdur ve aşıyla önlenbilir hastalıklarla, bu hastalıklardan dolayı olası ölümlerin önlenmesi açısından en önemli toplum sağlığı müdahaleleri arasında yer alır. Aşılanmak suretiyle bağışıklık oluşturulmuş bireylerden oluşan toplumlarda salgın hastalıklar görülmez, görülse bile hastalığın hafif atlatılmasıyla zayıfın en az düzeyde olduğu görülür.

Aşılar, hastalık olan veya hastalık çıkma ihtimali olan bölgelerde, hastalık etkenine karşı duyarlı ve risk altındaki bireylere uygulanır. Böylelikle vücut mikroorganizma veya toksinleri tanır ve bunlara karşı savunma geliştirir. Bu amaçla Sağlık Bakanlığının farklı kategorilerde aşılama takvimi ve aşılama uygulamaları mevcuttur. Aşı takvimi uygulamalarında Sağlık Bakanlığı birimleri tarafından yapılan saha çalışmalarının sonuçları zaman zaman takvimde bazı değişikliklerin yapılmasına neden olabilir. Bu konuda karar mercii Sağlık Bakanlığıdır.

Sonuç olarak; gerek antibiyotiklerin bulunması gerekse aşılamadaki ilerlemeler sonucunda enfeksiyon hastalıkları eski çağlara göre daha iyi kontrol altına alınabilmektedir. Bakteriyel hastalıklara karşı hem aşılarla bağışıklama ve hem de antibiyotik kullanımı yoluyla tedavi edilerek mücadele edilebilmektedir. Viral hastalıkların tedavisinde yeterince etkili antiviral ilaçlar bulunmadığından viral enfeksiyonlarla mücadelede aşılarla bağışıklık sağlama ve bireylerin bağışıklık sisteminin gl tutulması son derece önemlidir.

Bu alışma ile koruyucu hekimlikte aşının çeşitli yönlerden değerlendirilmesi amaçlandı. Katkıda bulunan yazarlarımıza, değerlendirme komisyonlarına, mizanpaj ekibine ve çalışmamızı e-kitap olarak yayınlayan Karabük niversitesine teşekkür ediyorum. Çalışmanın ilgililerine faydalı olması temel dileğimizdir.

Prof. Dr. Hasan Solmaz

Aralık 2021

1. Bölüm

Aşılama Tarihçesi

Oğuz Karabay*

Aşılar, insan sağlığını koruyan, en etkili ve ucuz buluşlardan biridir. Yüzyıl önce bir insanın 70 yaşını aşma olasılığı azdı. Çünkü birçok insan, daha genç yaşında kızamıktan, çiçekten, gripten ya da zatürreden ölmekte idi. Aşılar insan ömrünü uzatan en önemli buluşlardan biri olmuştur.

İlk aşının keşfinden günümüze kadar çok uzun zaman geçti. Milattan önce Yunanistan'da çiçek hastalığını geçirenlerin bir daha aynı hastalığa yakalanmadığını gözlemlediler. İşte bu bilgi aşılanmanın temelini oluşturan en önemli bilgilerden biri oldu. 16. yüzyılda Çin'de, çiçek döküntüleri olan hastaların lezyonlarından alınan irinin henüz enfekte olmamış insanlara sürülmesi ile çiçek hastalığının önlendiği bulundu. Çiçek hastalığı geçirenlerin deri kabuklarının sağlıklı kişilerin burun mukozasına sürülmesiyle ya da toz haline getirilmiş yara kabuklarının burna uygulanmasının etkin bir koruma sağladığını buldular. Bu yöntem **variolyasyon** olarak tanımlandı. Bu yöntem aşılanmanın en eski şekli olarak bilinmektedir.

* Prof. Dr., Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.

Atıf© Karabay, Oğuz. "Aşılama Tarihçesi". *Koruyucu Hekimlikte Aşı*. ed. Hasan Solmaz. s. 1-17. Karabük: Karabük Üniversitesi Yayınları, 2021.

Türkler öğrendikleri variolasyon yöntemini göçlerle çok farklı coğrafyalara taşıdılar. Bu yöntem Türklerle beraber en son İstanbul'a kadar ulaştı. O dönemde batıda bu uygulama ve nasıl yapıldığı tam olarak bilinmiyordu. Üstelik Avrupa'da çiçek salgınları oluyor ve bu salgınlarda on binlerce insan ölüyordu. Hastalığa yakalananların $\frac{1}{5}$ 'i ölüyor, $\frac{1}{3}$ 'ü kör oluyor ve çoğunda elde-yüzde ömür boyu sürecekle izler kalıyordu. O yıllarda İstanbul'da gönüllü olarak iki İngiliz (Emanuel Timoni ve Giacomo Pilarino) variolasyon yaptırdı. Buradan elde ettikleri bilgileri Londra Kraliyet Derneğine bildirdiler. Variolasyon tekniğini tanımlayan mektuplar yazdılar. Fakat, İngiliz akademi hekimleri bu uygulamayı çok saçma ve hatta komik olarak nitelediler. Böyle bir yönteme izin verilmeyeceğini vurguladılar. Adeta uygulamanın önünü kestiler. Bir süre sonra o dönemde İngiltere büyükelçisinin eşi olan Lady Montagu, bu yöntemi kendisi bizzat gördü. Önce bu işleme çok şaşırdı. Ancak bu müdahalenin yapıldığı çocukların hasta olmadığını gördüğünde derhal kendi çocuklarına da aşı yaptırdı. Kendi çocuklarının çiçeğe karşı bağışık olduğunu ispatladı. Buradan elde ettiği deneyimleri bildiren mektuplarını kaleme almaya başladı. Bütün bu uygulamaların detaylarını yazdığı mektuplarla İngiltere'ye gönderdi. Buradaki bilgilerin İngiltere'ye ulaşmasından sonra variolasyon yayılmaya başladı. On sekizinci yüzyılda aşılamadaki bu teknik hızla farklı ülkelere yayılmaya başladı. Önceleri toplumun üst sınıfları bu teknikle aşılanırken giderek alt sınıflarda da variolasyon uygulanmaya başladı. Sonra buradan da Amerika'ya yayıldı.

Jenner'in Çiçek Aşısı

Birleşik Krallık'ta Jenner adlı araştırmacı çiçek için ürettiği aşığı 'vacca'- tedavi aşısı adını verdi. Jenner bu konuda ünlü bir deney yaptı. 1796'daki ünlü deneyde, Sarah Nelmes adlı bir sütçü kızın derisindeki yaradan bir sığır çiçeği püstülü topladı ve 14 Mayıs 1796'da James Philips adlı

sekiz yaşındaki bir çocuğun koluna aktardı. Jenner bu sonuçları Variola aşılarının nedenleri ve etkilerine dair bir araştırma ismiyle yayınladı. Başlangıçta Jenner'in çalışmaları kabul görmedi ve hatta reddedildi. Ancak zamanla, Jenner'in haklı olduğu anlaşıldı. Kısa süre sonra binlerce insan, kendilerine kasıtlı olarak inek çiçeği bulaştırarak, ölümcül çiçek hastalığından korumaya başladı. Jenner artık immünolojinin babası olarak anılmaktaydı.

Çiçeğin Ortadan Kaldırılması

1970'lerde çiçek hastalığına yakalanma riski o kadar düştü ki, Birleşik Devletler Halk Sağlığı Servisi rutin çiçek aşısının sona erdirilmesini önerdi. 1974'e gelindiğinde, DSÖ çiçek aşılaması programı; Pakistan, Hindistan, Bangladeş, Etiyopya ve Somali'nin bazı bölgeleri hariç, diğer bölgelerde çiçek hastalığının olmadığını bildirdi. Dünyanın bilinen son doğal çiçek vakası 1977'de saptandı. Hastalık o zamandan beri dünyadan elimine edildi. 1977'de DSÖ, Somali'deki bir laboratuvarında edinilen son çiçek hastalığı enfeksiyonu vakasını kaydetti. 1980'de DSÖ resmen dünyada çiçek hastalığı olmadığını, hastalığın eradike olduğunu ilan etti. Bu nedenle aşı artık üretilmemektedir. Çiçek virüsü şu anda yalnızca ABD'deki Hastalık ve Önleme Merkezleri (CDC) ve Sovyetler Birliğinde Koltsovo'daki Eyalet Araştırma Merkezinde yüksek koruma düzeyli laboratuvarlarındaki dondurucularda bulunmaktadır. Çiçek aşılama yeryüzünden eradike edilmiş bir hastalıktır. Çiçek aşısı, aşılamanın yüz akıdır.

1974'te Dünya sağlık örgütü çocukları önlenabilir altı bulaşıcı hastalığa karşı korumak için 1990 yılına kadar evrensel aşılamayı hedefini benimsedi. Bu süreçte kızamık, çocuk felci, difteri, boğmaca, tetanoz ve tüberküloz aşısı hedefteydi. Aşıların keşfindeki tarihsel süreç tablo 1'de özetlenmiştir.

Tifüs Aşısı

20. yüz yıl başlarında, tifüs binlerce ölüme neden olmaktaydı. Osmanlı birçok cephede savaşmak ve düşman kadar önemli bir başka zararlı olan tifüsle de mücadele etmekteydi. Tarihte lekeli humma, kıtlık ateşi gibi isimlerle anılan tifüs, Kafkas Cephesinde ordumuzun başarısızlığında en önemli nedenlerden biri olmuştur. Askerlerin cepheden cepheye gönderilmesiyle, tifüs salgını da farklı cephelere yayılıyordu. Salgını önlemek için o zamanda dahi temel kurallardan biri hijyendi. Tifüs bitlerle bulaşıyordu. Bu salgında bitle ciddi bir mücadele gerekiyordu. İlk kez 1916 yılında Biyolog Reşat Rıza Kor tarafından aşıya ait ciddi araştırmalar yapılmıştır. İlk tifüs aşısı Rıza Kor tarafından geliştirilmiştir. Rıza Kor tifüslü hastadan aldığı kanı ısıyla defibrine ederek elde ettiği serumdan aşı geliştirmiş ve bu Kafkas Cephesinde savaşan askerlere uygulanmıştır. Tifüs geçiren hastalardan alınan kanla yapılan bu aşı dönemin Türk Başkumandanı olan Kâzım Karabekir Paşa, diğer kurmay subaylar ve cephedeki askerlerimize de yapılmıştır. O dönemde ordu kumandanı olan Alman Mareşal Von Der Goltz ve onun doktoru olan Oberndörfer'e bu aşidan olması önerilmiş ama onlar bu aşığı reddetmişlerdir. Ancak aşıya inanan Dr. Oberndörfer ağır bir tifüse tutulmuş ve iki hafta sonra ölmüştür. Bu olaydan iki hafta sonra Mareşal Von Der Goltz da tifüsten ölmüştür. Oysa Türk aşısının uygulandığı Türk askerleri hastalıktan kurtulmuştur. Bu aşı İkinci dünya savaşı sırasında çok sayıda ülkeye gönderilmiştir.

Tablo 1. Aşıların keşfinde tarihsel süreç

Yıl	Gelişme
1796	E. Jenner çiçek aşısını geliştirdi.
1885	Pastör gerçek anlamda ilk Kuduz aşısını denedi.
1935	Max Theiler 17D kökenli Sarı Humma aşısını uyguladı.
1936	İnfluenza virüsünün embriyolu yumurtada üretilmesi başarılı. İl inaktive aşı üretildi.

Aşılama Tarihçesi

1955	Jonas Salk tarafından formalinle inaktive edilmiş olan ilk Polio aşısı geliştirildi.
1963	Albert Sabin canlı atenüe Çocuk Felci aşısını geliştirdi.
1969	Kızamık aşısı geliştirildi.
1971	Maurice Hilleman üçlü canlı virüs (Kızamık-Kabakulak-Kızamık-çık) aşısını geliştirdi.
1974	Meningokok etkenine karşı ilk kapsül polisakkarit aşısı geliştirildi.
1977	Pnömonokok etkenine karşı ilk kapsül polisakkarit aşısı geliştirildi.
1986	Hepatit B aşısı Mayalar tarafından kodlanan rekombinant DNA teknolojisiyle üretildi.
2000	Tersine aşılama denilen teknoloji geliştirildi. Bu teknikte patojen genomu kullanılmaktadır. Bu yolla üretilen Meningokok B aşısı 2013 yılında lisans aldı.
2013	İnfluenzaya karşı tamamıyla sentetik RNA aşısı geliştirildi.
2020-2021	SARS COV-2'ye karşı inaktif, vektör bazlı ve mRNA aşıları ilk kez geliştirildi ve insanlara yaygın olarak uygulama alanı buldu.

Difteri Aşısı

Difteri, 19. yüzyılın başına kadar çocuklar arasında önemli bir ölüm nedeniydi. 1920'lerde toplu aşılama için bir formül bulundu. Bu yöntemde, formaldehitte toksinden arındırılan difteri toksinini geliştirildi. Kabul edilen difteri aşısı hastalığın kontrolüne yol açtı. Bakteriyoloji ve immünolojideki eşzamanlı ilerleme, detoksifiye edilmiş toksinlerin halen mevcut aşılarda kullanılan, güvenli ve etkili alt birim aşılar olarak kullanılmaktadır. Tarih 1924 yılını gösterdiğinde, difteri için üretilen toksinin antitoksini ilk kez tanıtıldı. Bu aşı bugün yaygın olarak ve başarıyla kullanılmaktadır. Difteri toksoid ile yapılan aşılama, gelişmiş ve gelişmekte olan birçok ülkede hastalığın sıklığını azaltmıştır. Bununla birlikte, çocukluk aşılama programlarının tam olarak uygulanmadığı ülkelerde, özellikle kalabalık bölgelerde hastalık halen görülmektedir. Yüksek aşılama oranlarının sürdürülmesi gerekmektedir. Aksi halde bölgesel difteri salgını riski artıracaktır.

Tetanoz Aşısı

Aşı üretilirken önce *C. tetani* üretilip, hücre parçalanır, santrifügasyon ile toksin toplanır. Ultrafiltrasyon ve formalinle detoksifikasyon son olarak alüminyum adjuvan olarak katılıp kullanılır. Tetanoz aşısı en etkili aşılarından biridir. Bu aşıda koruyucu antikor titresini 0,01 IU/ml'dir. ELISA ile $\geq 0,1$ IU/ml'dir. 1923'te Alexander Glennie, tetanoz toksini formaldehit ile etkisiz hale getirmek için bir yöntem geliştirdi. Aynı yöntem, 1926'da difteriye karşı bir aşı geliştirmek için kullanıldı. 1925 yılında tetanoz toksoit aşısı tanıtıldı. Aynı yılda temaslı vakalarda ve salgın hastalıklarda kullanılan boğmaca toksoit aşısı geliştirildi. 1937 tetanus toksoit aşısının A.B.D.'de ilk lisans aldı. Genişletilmiş bağışıklama programına alındı. Ancak bu aşılar önceleri sadece askerler için kullanılmaktaydı. Uzun yıllar bu şekilde kullanıldı. 1945 yılından sonra siviller için mevcut tetanoz toksoit piyasaya sürüldü. 1947'de kombine tetanoz-difteri aşısının çocuklar için A.B.D.'de lisans aldı. 1953'te erişkinlerde Td aşısı şeklinde ilk kez A.B.D.'de lisans aldı.

Kuduz Aşısı

Fransız biyolog Louis Pasteur, ilk kez kuduzla karşı aşı geliştirdi. Pasteur'ün yaptığı araştırmalarda hastalığı geçirenlerin kanındaki antikorların, koruyucu etkisi konusunda daha detaylı bilgilere ulaşıldı. 1885'te Pasteur, 9 yaşındaki bir çocuğun kuduz bir köpek tarafından ısırılmasının ardından, ona her gün (13 gün boyunca) zayıf bir formda kuduz virüsü enjekte ederek hayatını kurtardı. Çocukta hiç kuduz kliniği gelişmedi ve tedavi başarılı oldu. Pasteur bu tedavisini bir "kuduz aşısı" haline getirerek aşının anlamını genişletti. Louis Pasteur elde ettiği bu deneyler sonucunda geliştirdiği kuduz aşısını detaylandırmak ve tekniğini iletirmek için paraya ihtiyaç duydu. Bu amaçla birçok ülkeden yardım istedi. Yardım istediği ülkeler içinde İngiltere, Almanya,

Portekiz, İspanya sayılabilir. Louis Pasteur, Osmanlı padişahı II. Abdülhamid'den de yardım istedi. Osmanlı Padişahı, Pasteur'e 800 bin altın ve bir devlet nişanı gönderdi. Ama bir de ricası olmuştu. Bir grup Türk hekime kuduz aşısının üretiminin öğretilmesini talep etti. Bu rica yerine getirildi ve o dönemde ünlü Zoeros Paşa ve ekibi (7 kişi) Pasteur'ün yanına giderek aşı için gereken eğitimi uygulamalı olarak yerinde aldı. Bu araştırmacılar bir yıl sonra yurda dönmüş ve 1886'da İstanbul'da kuduz aşısı üretilmeye başlamıştır. Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane'de Zoeros Paşa'nın kliniğinde kurulan **Kuduz Tedavi Müessesesi** dünyada kuduz aşısı üretilen üçüncü kuduz merkezi olarak tarihe geçecekti.

Tüberküloz Aşısı

Tüberküloz bakterisi 1882 yılında Robert Koch tarafından gösterildi. Tüberküloz o yıllarda o kadar öldürücüydü ki birçok araştırmacı tüberküloza karşı aşı geliştirmeyi planladı. Ancak yapılan bütün denemeler genellikle başarısızlıkla sonuçlandı. 20. yüzyılın başlarında, Fransız Doktor Albert Calmette ve Veteriner Hekim Camille Guérin bir tüberküloz aşısı geliştirdi. Bu araştırmacılar insanlarda hastalık yapan tüberküloz bakterisi yerine sığırlarda hastalık yapan *Mycobacterium bovis* adlı kökeni seçtiler. Bu bakterinin 230 kez kültür ortamlarından geçirip her geçişte daha zayıf ve daha zayıf versiyonları seçtiler. Tüm bu çabaların sonucunda Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşısını geliştirdiler. Yapılan çalışmalarda, bu şekilde üretilen basillerin insanlarda tüberküloz hastalığı yapmadığı, fakat tüberküloz basiline karşı insanlarda bir bağışıklık oluşturduğu bulundu. Bu şekilde virulansı azaltılmış, canlı fakat hastalık yapmadan bağışıklık kazandıran basili bulan araştırmacıların soy isimlerinin baş harfleri alınarak kısaca BCG ismi verildi. BCG aşısı yaklaşık 90 yıldır kullanılmaktadır. BCG aşısının koruyuculuğu %0 ila %80 arasında değişmektedir. Bu aşı bebeklerde miliyer tüberküloza ve tb. menenjitte karşı

koruyucudur. Koruyucu etkisi 20 yıl sürer. Ancak bu aşı canlı bakteri aşısıdır ve bazı riskleri de bünyesinde taşır. Bu aşı yaygın olarak kullanılırken 1929 yılında istenmeyen olaylara neden olmuştur. Almanya'da yerel olarak hazırlanan, BCG ile aşılanan bebeklerin birçoğu ölmüş, bazılarında enfeksiyon gelişmiştir.

Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak Aşısı

Kızamık binlerce çocuğun ölümüne neden olan bir hastalıktır. Halen Kızamık geçirenlerin %20'sinin hastaneye yatması gerekmektedir. Kızamık olanların %17'sinde, orta kulak iltihabı, pnömoni oluşmaktadır. Günümüzde bile her 1000 kızamıklıdan biri ölür. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre aşılama yapılmadığında yılda 2,7 milyon çocuğun Kızamıktan öleceği öngörülebilir. Bu virüse karşı ilk kez 1969'da canlı Kızamık aşısı geliştirildi. Dr. John Enders ve Dr. Thomas Peebles ilk kez kızamık virüsünü böbrek hücre kültürlerinde ürettir. Üretilen bu etken sonrasında aşı için kullanıldı. Daha sonra amnion hücrelerinde pasajlar elde edilerek, zayıflatılmış virüs elde edilmiştir. Üretilen bu canlı aşı lisans almış olup bugün bu aşığı kullanmaktayız. Aşının ilk kullandığı yıllarda milyonlarca kızamık varken bugün sayı yüzlere inmiştir.

Kızamıkçık (Rubella) gebelik dışında döküntülerle seyreder ve kendini sınırlayan bir hastalıktır. Ancak gebelikte oldukça tehlikelidir. Yeni doğan bebekte körlük, sağırılık, patent ductus arteriosus denilen kalp hastalığı, zekâ problemleri, endokrin problemlere neden olur. Bu hastalık için aşı çalışmaları 1960'larda başlamıştır. Aşı virüsü diploid insan hücrelerinde üretilmiş canlı aşıdır. Daha sonraları bu aşı, insan fibroblast hücrelerinde üretilmiş ve en son aşı 1971'de kızamık, kızamıkçık ve kabakulak aşılı ile birleştirilmiştir.

1981 Temmuz ayında canlı bir virüs aşısı olan **kabakulak** aşısı tanıtıldı. 1983 Şubat ayına gelindiğinde iki aşı

birleştirilerek kızamık-kabakulak aşısı başlatıldı. Daha sonrasında kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşıları, viral suşlarla tek bir aşı halinde geliştirildi.

Çocuk Felci Aşısı

Çocuk felci, polio virüs tip I, II III'ün sebep olduğu, özellikle ılıman bölgelerde, fakir ülkelerde görülen bulaşıcı bir hastalıktır. Çocuk felci özellikle Afganistan, Pakistan, Nijerya, Türkiye'de ciddi salgınlar yapmaktaydı. Hastalık A.B.D.'de ciddi etkilenmeye neden olmuştur. Aslında bir pilot olan Roosevelt, 39 yaşında çocuk felci geçirdi. Başkanlığı sırasında, 1938'de Ulusal Çocuk Felci Vakfını kurarak, çocuk felci aşılarının geliştirilmesine öncülük etti.

1952 yılında ABD, tarihinde görülen en ciddi çocuk felci salgını yaşandı. Yaklaşık 58000 çocuk etkilenmişti. Bu olaydan iki yıl sonra formaldehitte inaktive virüsten aşı elde etmeyi başardı. İlk olarak kendi karısı ve üç çocuğunu medya önünde aşıladı. Ardından 1954 ve 1955 yıllarında yapılan geniş çapta deneyimler, aşının çocuk felcine etkili olduğunu kesin olarak gösterdi. Dr. Salk, ülke çapında kahraman ilan edildi. 1957 yılına gelindiğinde, Salkın aşısı sayesinde ABD'de görülen çocuk felci vakaları %80-90 oranında azaltılmıştır. Daha sonra Dr. Albert Sabin, zayıflatılmış bir tür canlı virüs kullandı. Atenué aşı ilk kez 1962 yılında lisans aldı. Salk'ın avantajı: Aşıya bağlı bir çocuk felci vakasına asla neden olmaması iken, Sabin'in aşısının avantaj ise ağızdan kullanılan bir aşı olması idi. Bu da çocuk felci aşısının kolayca yapılmasını sağlıyordu. Kitlesel aşılama artık daha kolaydı. Aşı sayesinde birçok ülkede polio eradikasyonu başlatılmıştır. Aşılamayla Türkiye'de son Poliomyelit olgusu 1998 yılında görülmüştür.

Pnömonokok Aşısı

Zatürre etkeni olan pnömonokok bakterisi, genç, yaşlı binlerce insanın ölümüne neden olmaktadır. İlk kez 1982 yılında pnömonokok hastalığı için tanıtılan, bakterinin kapsülüne karşı antikor üreten Pneumovax aşısı geliştirilmiştir. 1987 yılına gelindiğinde pnömonokok hastalığı için tanıtılan Pneumovax 23 aşısı piyasaya sürüldü. Bu aşı 1998 yılına gelince 65 yaş ve üstü kişiler için kullanıma sunuldu. Saf polisakarit aşılarının bağışıklık oluşturma gücü zayıftı. Bunun üzerine proteinle birleştirilen konjuge aşılar geliştirildi. 10 Kasım 2008'den itibaren konjuge edilmiş pnömonokok aşısı uygulanmaya başlanmıştır. Bugün bu aşı 60 aylıktan küçük tüm çocuklara, orak hücreli anemisi olanlara, asplenilere, kronik kalp ve akciğer hastalığı, diabetes mellitusu olanlara, beyin omurilik sıvı kaçağı olanlara, kohlear implantlılara önerilmektedir.

Haemophilus influenzae Tip B (Hib) Aşısı

H. influenzae bakterisi çocuklarda orta kulak iltihabı ve sinüzitin önemli etkenlerinden biridir. *Haemophilus influenzae* tip b aşısı 1985 yılında ruhsatlandırıldı ve 1989'da önerilen aşılama programına yerleştirildi.

Hepatit B Aşısı

1965 yılında ilk kez Avustralya antijeni keşfedildi. Ardından 1973 yılında şempanzelerde HBV enfeksiyonu tanımlandı. 1981 yılına gelindiğinde plazma derivesi HBV aşısı lisans aldı, ama bu aşının olumsuzlukları da baş gösterdi. Plazma kökenli aşıların ciddi enfeksiyon bulaştırma riskleri vardı. Bu riskin uzaklaştırılması gerekiyordu. HBsAg geni taşıyan plazmidin bir maya olan *Saccharomyces cerevisiae* içine yerleştirilmesi ile maya kaynaklı rekombinant aşılar üretildi. Aşıda virüsün zarfında bulunan HBsAg proteini (5-40 mcg/mL) bulunur. Aşıda mantara ait herhangi bir DNA

Aşılama Tarihçesi

bulunmaz. Bu aşıda potansiyel enfekte viral DNA olmadığı için aşıya bağlı HBV enfeksiyonu gelişme olasılığı yoktur. Aşıda alüminyum hidroksit (adjuvan) adsorbe edilmiş HBsAg bulunur. Bu aşı ilk kez 1986 yılında rekombinant HBV aşı lisans almış ve 1991 yılında universal infant aşılanması başlatılmıştır. Bundan sonra 1996 yılında universal adölesan aşılması, 1998'de 7. Sınıf ortaokul programında tanıtılan Hepatit B pediatrik aşısı (3 doz) aşılama programına girmiş ve 2000 yılı Mayıs'ında Hepatit B doğum dozu başlatılmıştır. 2001 yılında en önemli risk gruplarından biri olan damar içi madde kullanıcıları için Hepatit B aşısı başlatılmış, 2007 yılında Hepatit B ile yaşayan bir kişinin ev içi temaslar için Hepatit B aşısı başlatılmıştır.

Sonraki yıllarda hepatit B aşısı, anneleri hepatit B yüzey antijeni pozitif olan bebekler, sağlık çalışanları, damar içi uyuşturucu kullanıcıları, eşcinsel erkekler ve birden fazla cinsel partneri olan kişiler gibi yüksek riskli gruplar için önerilmiştir. Bununla birlikte, bu grupların aşılınması, hepatit B virüsünün bulaşmasını etkili bir şekilde durdurmakta yeterli olmadı. Bunun nedeni, akut hastalığı olan hastaların yaklaşık üçte birinin tanımlanabilir risk gruplarında olmamasıydı. 1991'de tüm bebeklerin aşılmasına yönelik öneri geldi. Bu tavsiyenin ardından 18 yaşından küçük çocuklarda hepatit B hastalığı azalmaya başladı. Ancak bu öneriye zengin fakir ayırt etmeksizin tüm ülkelerin uyması önemlidir. Doğan tüm bebeklerin aşılınması ile hepatit B'nin dağılımında dramatik azalmalar başladı.

Hepatit A Aşısı

Su ve gıdalarla bulaşan sarılık etkeni olan hepatit A virüsüne karşı geliştirilen hepatit A aşısı 1993 Temmuz ayında tanıtıldı. Bu virüs için önce inaktif virüs aşısı ardından atenüe aşı geliştirildi. Aşı oldukça güvenli ve immünitesi yüksek bir aşıdır. 2001 yılında hepatit B ve A'nın

birleştirildiği ikili aşı twinrix 720 EU hepatit A + 20 mcg hepatit B aşısı bulundu. Aşı 0, 1 ve 6. aylarda uygulanır.

HPV aşısı

Her yıl binlerce kadın rahim kanserine yakalanmaktadır. Geliştirilen insan papilloma virüs aşılılarıyla rahim kanserinin büyük oranda önlenebileceği saptandı. HPV aşısı 2006'da kullanıma sunuldu. 2018'de ruhsat 45 yaşına kadar olan kişileri kapsayacak şekilde genişletildi.

Zona Aşısı

Zona deride oldukça ağrılı deri lezyonlarıyla kendini gösteren bir hastalıktır. Zona aşısı ilk kez 2006 yılında ruhsatlandırıldı. Bu aşının iki ila altı ay arayla iki dozu 50 yaş ve üstü kişiler için önerilir.

COVID-19 Aşıları

2020'nin sonlarında gelişen COVID-19 pandemisine yanıt olarak ilk COVID-19 aşıları kullanım için onaylandı. Bu aşıların tümü, vücudun bağışıklık sistemine COVID-19'a neden olan virüsü güvenli bir şekilde yok etmeyi hedeflemektedir.

İnaktif Aşı: Bağışıklık yanıtı oluşturan etkisizleştirilmiş virüs partikül içeren aşılardır. Örneğin Çin Sinovac aşısı bu gruptan bir aşıdır.

Canlı Atenüe Aşılar: Hastalığa neden olmayan ancak bağışıklık yanıtı oluşturan zayıflatılmış virüs içeren aşılardır.

Partikül Aşıları: Bağışıklık oluşturmak için COVID-19 benzeri protein parçalarını kullanan aşılar.

mRNA Aşıları: COVID-19 RNA parçacıklarını taşıyan hastalık yapmayan aşılar. Örneğin Biontech-Pfizer ya da Amerikan Moderna aşısı bu gruptandır.

Aşılama Tarihçesi

Vektör Aşıları: Taşıyıcı virüslerin kullanıldığı viral vektör aşıları. Örneğin Sputnik-V aşısı bu gruptandır.

Kombinasyon Aşıları

1950'lerin başında dört aşı mevcuttu: difteri, tetanoz, boğmaca ve çiçek hastalığı. Bu aşılardan üçünün tek (Difteri-Tetanoz-Boğmaca, DTB) seferde birleştirilerek uygulama kolaylığı elde edilmiştir. 1980'lerin ortalarında, yedi aşı mevcuttu: difteri, tetanoz, boğmaca, kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve çocuk felci. Bu aşılarından altısı iki aşı halinde birleştirilip (DTB ve KKK) ve çocuk felci aşısı ağızdan verilerek yapılmaktadır. Bununla birlikte, DTaP ve KKK aşılarının birleştirildiği gibi, aşı sayısını azaltmak için yeni kombinasyonlar yapılmaktadır. Farklı yaş gruplarında kullanılan aşağıdaki aşı kombinasyonları artık mevcuttur. Oluşturulan aşı kombinasyonları tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Aşı kombinasyonları

Önemli Aşı Kombinasyonları
Difteri, tetanoz ve aselüler boğmaca
Difteri, tetanoz, aselüler boğmaca ve inaktive çocuk felci
Difteri, tetanoz, aselüler boğmaca, inaktive çocuk felci ve hepatit B
Difteri, tetanoz, aselüler boğmaca, inaktive çocuk felci ve Haemophilus influenzae tip b
Difteri, tetanoz, aselüler boğmaca, inaktive çocuk felci, Haemophilus influenzae tip b ve hepatit B
Kızamık, kabakulak ve kızamıkçık
Kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve suçiçeği

Yıllara Göre Aşılama Şemaları

Ulusal aşılama şemaları elde bulunan ve toplumlarda risk oluşturan aşılarla göre değişiklikler göstermiştir. Tablo 3'te Dünya genelinde kullanılan ulusal aşılama şemaları özetlenmiştir.

Tablo 3. Yıllara göre aşılama şemaları

1940-1950	1950-1960	1960-1970	1970-1980	1985-1994	1994-2000
Çiçek Difteri Tetanoz Boğmaca	Çiçek Difteri Tetanoz Boğmaca Çocuk felci	Çiçek Difteri Tetanoz Boğmaca Çocuk felci Kızamık Kabaku- lak Kızamık- çık	Difteri Tetanoz Boğmaca Çocuk felci Kızamık Kabaku- lak Kızamık- çık	Difteri Tetanoz Boğmaca Kızamık Kabaku- lak Kızamık- çık Çocuk Felci Hib	Difteri Tetanoz Boğmaca Kızamık Kabaku- lak Kızamık- çık Çocuk Felci Hib Hepatit B Suçiçeği Hepatit A
2000-2010	2010-2020				
Difteri Tetanoz Boğmaca Kızamık Kabaku- lak Kızamık- çık Çocuk Felci Hib Hepatit B Suçiçeği Hepatit A Pnömo- kok İnfluenza	Difteri Tetanoz Boğmaca Kızamık Kabaku- lak Kızamık- çık Polio (IPV) Hib Hepatit B Suçiçeği Hepatit A Pnömo- kok İnfluenza Rotavirüs				

Ülkemizde Aşı Çalışmaları

Ülkemizde tarihsel olarak aşılama büyük önem verilmiştir. Türkler çiçek aşısını ilk kullanan ve üretimini yapabilen milletlerden biri olmuştur. Öyleki "çiçek nizamnamesi" adlı yasal düzenleme çıkarılmış ve aşı olmayanlar askeri birliklere dahi kabul edilmemiştir. Osmanlı'da aşı

Aşılama Tarihçesi

üretimine oldukça değer veriliyordu. Nitekim Dünyada ilk tifüs aşısı, Rıza Kor tarafından ülkemiz topraklarında üretilmiştir. Bu aşı sayesinde birçok askerimiz kurtulmuştur. Daha sonra bu aşı farklı ülkelere verilmiştir. 1928 yılına gelindiğinde Hıfzıssıhha Enstitüsü sayesinde modern aşı üretimi gerçekleştirilmeye başlanmıştır. İkinci dünya savaşı sırasında Türkiye'de, tifo, tifüs, difteri, BCG, kolera, boğmaca, tetanoz, kuduz aşısı seri olarak üretilmiştir. Ancak 1971'de tifüs aşısının üretimi durdurulduktan sonra 1980'de çiçek aşısı üretimi bitirilmiştir. 1990'lı yıllarda ülkemizde üretilen, birçok aşının ithal edilmesine göre oldukça maliyetli olduğu fikri hakim olmaya başladı. Aşı üretilen yerli tesislere, yeterli modernizasyon yapılmadıkça onların teknolojileri geride kalmaya başladı. 1996 yılında difteri, boğmaca ve tetanoz aşısının üretimi durduruldu. Bundan sadece bir yıl sonra da verem aşısının üretimi durdu. Bu işlemlerden sonra aşı ihraç eden Türkiye, aşı ithal eden bir ülke haline geldi.

Son yıllarda ülkemizde aşıya ve aşı alt yapısına destek veren ciddi projeler gerçekleşmektedir. Özellikle TÜBİTAK ve TÜSEB kaynaklı ciddi aşı destekleri verilmektedir. 2020 yılına gelindiğinde yaşanan COVID-19 pandemisi, aşının ne kadar kritik ne kadar önemli olduğunu bütün dünyaya gösterdiği gibi bize de gösterdi. Bugün bu pandemi için ülkemizde üretilmeye çalışılan ondan fazla COVID-19 aşısı adayı bulunmakta ve bunlardan bazıları insan üzerinde denenен faz çalışması aşamasına gelmiştir.

Kaynaklar

- Prof. Dr. Oğuz Karabay'dan Aşının Tarihçesi - COVID-19 HUB. 22 May 2020 [cited 8 Apr 2021]. Available: <https://covid19.tatbipacademy.com/2020/05/22/prof-dr-oguz-karabaydan-asinin-tarihcesi/>
- Riedel, S., Edward Jenner and the History of Smallpox and Vaccination. Baylor University Medical Center Proceedings. 2005. pp. 21–25. doi:10.1080/08998280.2005.11928028
- Magner, L.N., A History of Medicine, Second Edition. CRC Press; 2005.
- Afyoncu, E., Bulduğumuz aşıya inanmayan Alman Mareşal ve doktoru tifüsten ölmüştü. In: www.sabah.com.tr [Internet]. 10 May 2020 [cited 20 Apr 2021]. Available: <https://www.sabah.com.tr/yazarlar/erhan-afyoncu/2020/05/10/buldugu-muz-asiya-inanmayan-alman-maresal-ve-doktoru-tifusten-olmustu>
- Akdeniz, M., Kavukcu, E., Aşılama ve Aşıların Tarihçesi. Klinik Tıp Aile Hekimliği. 2016;8: 11–28.
- Sathyanarayana, S.D., Fernandes, S.D., Castilino, L.J., Vadakkepapakath, A.N., Shriram, R.G., Vaccines in the United States: a systematic review on history of evolution, regulations, licensing, and future challenges. Clin Exp Vaccine Res. 2020;9: 69–75.
- Department of Health, Human Services. Vaccine history timeline. [cited 6 Apr 2021]. Available: <https://www2.health.vic.gov.au:443/public-health/immunisation/immunisation-schedule-vaccine-eligibility-criteria/vaccine-history-timeline>
- A brief history of vaccination. 22 Sep 2016 [cited 8 Apr 2021]. Available: <https://www.immune.org.nz/vaccines/vaccine-development/brief-history-vaccination>
- Cody Meissner, H., Diphtheria: A largely forgotten disease because of a vaccine. AAP News. 2021 [cited 21 Apr 2021]. Available: <https://www.aappublications.org/news/2018/03/01/ids-napshot030118>
- [No title]. [cited 14 Apr 2021]. Available: https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2019/11/1-tetanoz-as%CC%A7%C4%B1lar%C4%B1_compressed.pdf

Aşılama Tarihçesi

- World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-third report. World Health Organ Tech Rep Ser. 2014; 1–489, back cover.
- Kızamık Aşısı ve Ülkemizdeki Durum - Türkiye Milli Pediatri Derneği. [cited 14 Apr 2021]. Available: <https://www.millipediatri.org.tr/menu/kizamik-asisi-ve-ulkemizdekidurum-188>
- Türkiye’de Aşının Tarihçesi. [cited 22 Apr 2021]. Available: <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77801/turkiyede-asinin-tarihcesi.html>
- isil_arican. Aşılar ve Komplo Teorileri – Bölüm 3: Aşı Karşıtı İddialar ve Yanıtları. 19 Jan 2012 [cited 20 Apr 2021]. Available: <https://yalansavar.org/2012/01/19/asilar-ve-komplo-teorileri-bolum-3-asi-karsiti-iddialar-ve-yanitlari/>
- Baker, J.P., The First Measles Vaccine. PEDIATRICS. 2011. pp. 435–437. doi:10.1542/peds.2011-1430
- Hilleman, M.R., The Development of Live Attenuated Mumps Virus Vaccine in Historic Perspective and Its Role in the Evolution of Combined Measles–Mumps–Rubella. History of Vaccine Development. 2011. pp. 207–218. doi:10.1007/978-1-4419-1339-5_23
- The Children’s Hospital of Philadelphia. Vaccine History: Developments by Year. [cited 21 Apr 2021]. Available: <https://www.chop.edu/centers-programs/vaccine-education-center/vaccine-history/developments-by-year>
- COVID-19 Aşısı Çeşitleri. [cited 21 Apr 2021]. Available: <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77708/covid-19-asisi-cesitleri.html>

2. Bölüm

Aşı Teknolojileri ve Yerli Aşılar

Havva Kaya* & Mehmet Özdemir**

Aşı, insanlarda ve hayvanlarda hastalık oluşturabilen virüs, bakteri, parazit vb. mikroorganizmaların hastalık yapıcı özelliklerinden arındırılarak hazırlanan; bağışıklık sisteminde uyarı oluşturabilen biyolojik ürünlere verilen addır. Aşı ile mikroorganizmanın tamamı ya da kapsül, protein, nükleik asit materyali vb. yapıları çeşitli yollarla (ağızdan, kasa enjeksiyon, burun) vücuda tanıtılarak mikroorganizma ya da toksininin neden olduğu hastalığı geçirmeden bağışıklık sağlanmış olur. Aşılama ile konakçı, mikroorganizmayla karşılaşmadan antikorlar hazır vaziyette beklediği için o mikroorganizmanın sebep olduğu hastalığa ya hiç yakalanmaz ya da hafif atlatır. Aşılama ile meydana gelen bağışık yanıtın etkisi aşının türüne ve veriliş yoluna göre değişmekle beraber ömür boyu ya da belirli bir süre koruyucu olur.

Aşı Geliştirme Aşamaları

Aşıların insanlara özellikle de çocuklara uygulanacak olması ruhsatlandırma aşamasına kadar bir sürü

* Uz. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Viroloji Bilim Dalı, Konya

** Prof. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Viroloji Bilim Dalı, Konya

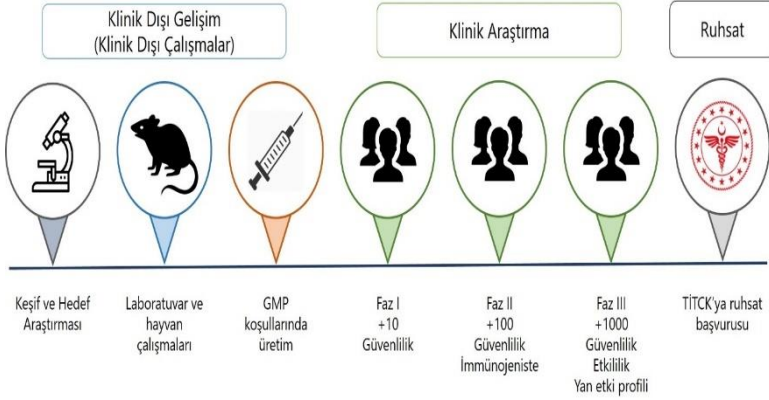
aşamalardan, incelemelerden geçmesini gerektirmektedir. Preklinik ve klinik aşamalara ulaşmadan da hipotez veya hayvan deneyleri aşamasında elenen çok sayıda aşı çalışması vardır. Her bir aşamanın sonucu bir sonraki aşamaya geçilip geçilmeyeceğini belirleyen önemli göstergedir. Aşıyla ilgili fikrin ortaya atıldığı andan preklinik, klinik ve ruhsatlandırma aşamasına kadar her aşama yüklü bir maliyeti de beraberinde getirmektedir¹.

Aşı geliştirme çalışmalarının temel olarak Araştırma Geliştirme (Ar-Ge), preklinik çalışmalar ve klinik araştırma fazları olmak üzere üç aşamadan geçer. Bu aşamaları başarıyla geçen aşılar ruhsatlandırma aşamasına geçer ve ruhsat sonrası üretim ve aşının dağıtım işlemleri başlar. Bu aşamaları açıklayacak olursak:

1. Araştırma Geliştirme (Ar-Ge) Aşaması: Bu dönemde geliştirilmesi planlanan aşı ile alakalı akademik araştırmaların yapıldığı, gerekli laboratuvar şartları ve alt yapının hazırlandığı aşamadır. Hedeflenen aşı üretiminde kullanılacak mikroorganizma ve antijenlerinin üretilmesi ya da oluşturulması için gerekli hücre kültürü, mikrobiyolojik kültürler, rekombinant DNA teknolojileri gibi koşulların sağlandığı aşamadır².

2. Preklinik (Faz 0) Çalışmalar: Aşılar da kullanılacak antijen ve suşların uluslararası standartlara uygun üretilmesi, aşı formülasyonlarının hazırlanması, in vitro deneyler ve in vivo hayvan deneylerinin yapılmasını kapsayan çalışmalardır. Geliştirilen aşı adayları, deney hayvanlarında veya insanlarda küçük dozlar halinde uygulanmak suretiyle etkene (antijene) verilen immün yanıt araştırılır.²

3. Klinik Araştırma Fazları: Etkin hücresel ve humoral bağışıklık oluşturan, güvenilirliği kanıtlanmış ve aday olarak geliştirilmiş aşıların faz 1, faz 2, faz 3 klinik çalışmaları tamamlandığında kaliteli, etkin ve güvenilir aşılar ruhsat (Faz 4) aşamasına getirilmiş olur².

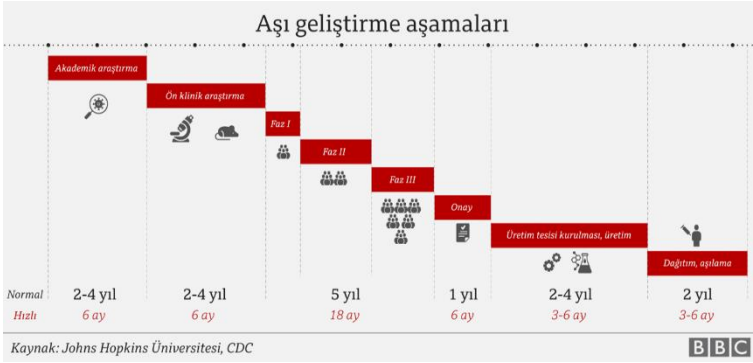


Şekil 1. İlaç ve aşı geliştirmedeki aşamalar

(<http://www.cleanroomnews.org/asi-gelistirme-surecinde-titck-1>. Erişim: 22 Haziran 2021)

Aşı onaylandıktan sonra üretim süreci ve sonrasında da dağıtım ve aşılama süreci başlar. Bir aşı adayının akademik araştırma aşamasından aşılamaya kadar geçen süre ortalama 10-12 yıldır. Ancak pandemi gibi halk sağlığını tehdit eden durumlarda aşı çalışmaları ile ilgili süreç daha hızlı ilerleme kaydetmektedir³. Ayrıca pandemi gibi durumlarda klinik aşamalardan geçen ve etkinliği ve güvenilirliği test edilen aşı adayları için ruhsatlama sürecine girmeden ülkelerde Acil Kullanım Onayı (AKO) vermeye yetkili kurumlar tarafından AKO alınarak aşılama işlemlerine başlanabilmektedir⁴. Normal şartlarda ve hızlı şartlarda aşı geliştirme aşamaları ve süreçler Şekil 2’de özetlenmiştir.

Aşı Teknolojileri ve Yerli Aşılar



Şekil 2. Aşı geliştirme aşamaları

(<https://www.bbc.com/turkce/haberler-dunya-53469570>. Erişim 22 Haziran 2021)

AŞI TEKNOLOJİLERİ

200 yılı aşkın bir süre öncesinde Edward Jenner tarafından keşfedilen aşılama, enfeksiyon hastalıkları ile mücadeledeki en büyük adımlardan biri olarak kabul edilmektedir. Aşılama sayesinde şu anda her yıl 2-3 milyon ölüm önlenilmektedirken aşılanmanın yapılamadığı bölgelerde 1 yaşın altındaki 19,7 milyon çocuğun temel aşıları alamadığı tahmin edilmektedir⁵.

Aşı geliştiren bilim insanları aşının hazırlanmasından, transferi, saklanması ve aşı uygulamasının yapılacağı zamana kadar meydana gelebilecek her türlü olumsuz şartları göz önünde bulundurmalı ve aşı uygulamasına kadar geçen sürede aşının stabilitesini korumayı sağlamalıdır. Aşının potensi, titresi, aktivitesi, immünojenitesi gibi özelliklerinin yeterli kalitede olması ve stabil kalması sağlanmalıdır⁶. Bir aşının maliyeti o aşının niteliği, ilgili antijen, immünojen ve patojenin doğası ve üretim süreçlerinin karmaşıklığı tarafından belirlenir⁷. Dağıtım ve uygulama maliyetleri aşının fiyatını etkileyen ana etkenlerdendir. Çoğu aşı sıcaklığa duyarlı olduğu için uygun sıcaklıkta taşınması ve uygun sıcaklık koşullarında muhafazasının sağlanması ve soğuk zincir takibinin yapılması gerekmektedir⁸. Aşının dağıtımı ve

idaresiyle ilgili maliyetler çoğu zaman aşının maliyetini aşar ve bu durum en çok da küresel aşılama kampanyalarını etkilemektedir⁹. Örneğin Covid-19 mRNA aşısının stabil kalması ve etkinliğinin korunması açısından -80°C'de saklanması ve -80°C'de taşınma sürecinin gerçekleşmesi gerekmektedir. Bu aşığı talep eden ülkeler için birden yüklü miktarda -80°C soğutma yapan dondurucu ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Aşının maliyetinin yanısıra derin dondurucu ihtiyacı ve diğer bölgelere transferi sırasında ısı takibi ve stabilitesinin sağlanması gerekliliği ekstra bir maliyet oluşturmuştur.

Canlı Aşılar

Canlı aşılar da, hastalık yapabilme özellikleri farklı yöntemlerle azaltılmış ya da ortadan kaldırılmış (atenüasyon) ancak konakçıda çoğalmaya devam edebilen mikroplar kullanılmaktadır. Canlı aşı antijenleri, bakteri aşıları (BCG, Tifo) ve daha sıklıkla olmak üzere virüs aşılarında (Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, Polio, Sarı Humma, Suçiçeği ve Rotavirüs) kullanılır. Canlı aşıların çoğu virüs enfeksiyonlarına karşı geliştirilmiştir. Canlı aşılar karşı antikor üretiminin yanı sıra hücresel yanıt da iyi geliştiğinden daha uzun süre koruyuculuk sağlar ve daha az doz ihtiyacı olur. Canlı aşılar da kullanılan mikroplar canlı olduğu için konakçıda çoğalıp mutasyonlar geçirebilir. Bu mutasyonların ve rekombinasyonların sonucunda aşı mikrobu tekrar hastalık yapıcı özellik kazanabilmektedir. Tüm bu nedenlerle canlı aşılar hamileler ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalara uygulanmamalıdır¹⁰.

Canlı aşılar hazırlanırken atenüasyon işleminden geçirilmektedir. Atenüasyon bir patojen mikroorganizmanın bağışıklık oluşturma yeteneğini değiştirmeden hastalık yapma yeteneğinin azaltılmasıdır. Atenüasyon için kullanılan çeşitli yöntemler vardır. İn vitro kültür ortamında seri pasajlama, kimyasal mutagenез, farklı türden varyantların kullanılması, sıcaklık duyarlı mutantların kullanılması,

Aşı Teknolojileri ve Yerli Aşılar

yeniden karılma (iki farklı türden virüs genlerinin karışımını içeren yeni bir virüs) gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu attenüasyon yöntemlerinden en sık kullanılan yöntem invitro kültür ortamında seri pasajlama işlemidir. Oral polio aşısı, Kızamık, Kabakulak ve Suçiçeği gibi viral aşılar virüslerin hücre kültürlerinde seri pasajlanması ile elde edilir. Hücre kültürlerinde kullanılan hücre tipinde virüs tropizminden farklı hücre serilerinin kullanılması atenüasyon işlemi kolaylaştırmaktadır¹⁰.

Canlı attenüe virüs ve bakteri aşılarına ve aşının hazırlanmasında kullanılan stratejilere örnekler Tablo1’de verilmiştir.

Canlı Attenüe Virüs Aşıları	
Aşı Stratejisi	Örnek
Hücre kültüründe atenüasyon	Poliovirüs (Sabin), Kızamık virüsü, Kabakulak Virüsü, Varisella Zoster Virüsü
Embriyonlu yumurta kültüründe Atenüasyon	Sarı Humma Virüsü
Farklı türlerden Varyant Virüsler	Çiçek Virüsü
Yeniden karılmış genomlar	Rotavirüs, İnfluenza Virüsü
Sıcaklık duyarlı (Ts) mutantlar	Kızamıkçık virüsü, İnfluenza Virüsü
Canlı Attenüe Bakteri Aşıları	
Aşı Stratejisi	Örnek
Bakterinin katı/sıvı besiyerinde seri pasajlanması ile atenüasyon	Tüberküloz (BCG) Tifo (<i>Salmonella typhi</i>)
Kimyasal atenüasyon	Tifo (<i>Salmonella typhi</i> , Ty21a)

Tablo 1. İnsanlarda Kullanılan Canlı Attenüe Aşılar (Abacıoğlu, 2012)

İnaktive/ Alt Birim Aşıları

İlk üretilen inaktive aşılar patojenler bir bütün olarak kullanılıyordu. Bakteriler kültürde üretilip ısı ya da kimyasal (fenol, tiyomerasol gibi) ajanlar kullanılarak inaktive edilir. Virüsler ise hücre kültürlerinde üretilerek saflaştırılıp kimyasal (formalin en sık) yöntemlerle inaktive edilir.

Polio ve kuduz aşıları bu yöntemle hazırlanan virüs aşılara örnektir¹⁰.

İnaktive /alt ünite aşıları konakta replike olamadığından canlı aşılara göre daha güvenli olmakla beraber bağışık yanıt oluşturma potansiyelleri canlı aşı aşılara nispeten zayıftır. Bu nedenle etkin bir bağışık yanıt oluşması için birden çok dozda aşılama yapılması ve adjuvan kullanımı gereklidir¹⁰.

Protein Tabanlı Alt Birim Aşıları

Toksoid aşıları peptid tabanlı aşılara örnektir. Tetanoz, Boğmaca, Difteri gibi egzotoksinlerle ortaya çıkan hastalıkları oluşturan bakteri enfeksiyonlarında kullanılan aşılar hücre kültür ortamında üreyen bu bakterilerin ortama saldıkları egzotoksinlerinin saflaştırılması ve ardından formalin/glutaraldehit gibi kimyasallarda detoksifiye edilmesi temellidir. Uygulanan kimyasal işlemler toksik etkileri kaldırıp immünojeniteyi koruduğu düşünülse de yapılan kimyasal işlem koruyucu epitoplarda değişikliğe neden olarak immünojenisiteyi azaltıp aktif toksine dönüşme ihtimali vardır. Bu nedenle toksin molekülünde genetik mutasyonlar oluşturularak inaktivasyon temeline dayanan aşılar (genetik toksoidler) geliştirilmiştir. Hücresiz (aselüler) Boğmaca aşısında, genetik olarak detoksifiye edilmiş pertussis toksin kullanılmaktadır¹⁰.

Polisakkarit Tabanlı Alt Birim Aşıları

Polisakkarit yapıda kapsüle sahip patojenlere karşı geliştirilmiş aşılardır. Kültürde üreyen bakterilerin polisakkarit yapılarının saflaştırılmalarıyla elde edilen yapılar aşılarında kullanılır. Ancak bu aşılarda 2 yaş altı çocuklarda kullanılamaması ve diğer yaş grubu çocuk ve erişkinlerde kullanımında ise aşının polisakkarit temelli olması nedeniyle yeterli bellekli immünolojik yanıt oluşturmaması en önemli dezavantajıdır. Bu durum polisakkaritlere T hücre bağımlı protein antijenlerinin eklenmesiyle (konjuge polisakkarit aşısı) aşılmaya çalışılmıştır. Bu aşılara en sık

eklenen proteinler tetanoz toksoidi (TT), difteri toksoidi (DT), mutant difteri toksoididir (CRM 197)¹⁰.

Peptid Tabanlı Alt Birim Aşıları

Epitop bir antijenin T ve B hücreleri tarafından tanınan; immün yanıtı indükleyen kısımdır¹¹. Adaptif bağışık yanıtlarda epitopların öneminin anlaşılması akabinde yalnızca koruyucu epitopları içeren aşıların geliştirilmesi fikri gelişmiştir. Epitop aşıları olarak da adlandırılan peptid tabanlı aşılar enfeksiyöz materyal olmadığından güvenlidir. Peptidlerin kimyasal yapılarında değişikliklere gidilerek immünojeniteleri ve stabiliteleri artırılabilir. İstenilen miktarda bol üretim yapılabilmesine imkân sağlar ve liyofilize halde bulundurulabildiğinden soğuk zincir ihtiyacı yoktur. Bir aşı içinde aynı patojene ait farklı epitopların kullanılmasına imkân verirken farklı patojenlere ait çok sayıda epitop da tek aşıda birleştirilebilir. Tüm bu avantajların yanısıra peptidlerin immünojenitelerinin düşük olması nedeniyle adjuvanlarla beraber verilmeleri gereklidir. Diğer bir kısıtlayıcı kısım ise peptidler lineer epitoplara karşı antikor yanıtını tetiklerken koruyucu antikorların genellikle konformasyonel (fonksiyonel) epitoplara yönelik olmasıdır. Dolayısıyla doğal antijenlerle özgün biçimde olduğu kadar peptidlere karşı özgün antikor yanıtı oluşmayabilir¹⁰.

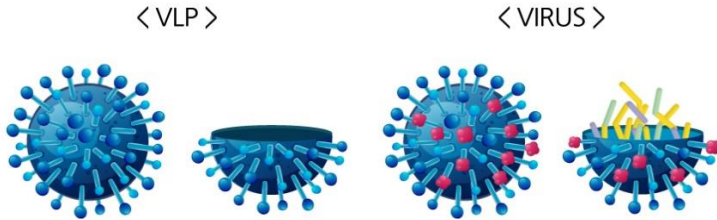
Virüs Benzeri Partikül (VLP) Aşıları

Yapısal viral proteinlerin kendiliğinden bir araya gelmesiyle oluşan yapılar virüs benzeri partiküllerdir (VLP). Viral zarf ve kapsid proteinlerinin rekombinan olarak eksprese edildiği bu yapılarda viral genom olmadığından kendi kendine çoğalmaları gibi bir durum söz konusu değildir. Bu viral proteinlerin ekspresyonu için memeli hücreleri, bakulovirüs, maya hücreleri, *Salmonella spp.*, *E. coli*, bitkiler kullanılmaktadır. Günümüzde kullanılmakta olan HBV aşısı maya hücrelerinde, HPV aşısı ise maya veya bakulovirüs sistemlerinde üretilmektedir. HBV aşısında yaklaşık 100 tane HBsAg molekülünün bir araya gelerek oluşturduğu VLP

kullanılmaktadır. HPV aşısında L1'den oluşan 72 pentamerik oligomer bir araya gelerek bir partikül oluşturur. VLP'ler virüs partikülüne benzer yapıda olduğu için konformasyonel B hücre epitoplarını içerir; bu nedenle nötralizan antikorların oluşmasına neden olurlar. T hücreleri de uyarma yetenekleri vardır. İnfluenza, rotavirüs ve norovirüs gibi deneysel aşı çalışmalarında VLP'ler yaygın olarak kullanılmaktadır¹⁰.

Genetik materyal içermemeleri nedeniyle daha güvenli kabul edilen bu aşılar antijenik proteini yoğun miktarda içermeleri sayesinde hem humoral hem de hücresel immüniteyi bir şekilde uyarırlar. Günümüzde çok sayıda ekip SARS-CoV2'ye karşı virüs parçacıkları içeren alt ünite aşılarını geliştirmek üzere çalışmaktadır¹².

Dünyada Covid-19 aşı çalışmaları kapsamında klinik aşamaya ulaşan 5 adet VLP aşı adayı vardır. VLP platformunun kullanıldığı aşı adaylarından biri Türkiye tarafından geliştirilmekte (TÜBİTAK) olan aşı adayıdır¹³.



Şekil 3. Virüs ve VLP yapısının karşılaştırılması
(VLPvaccine. <http://www.optipharm.co.kr/ENG/vlp/about.php>. Erişim 1 Temmuz 2021)

Vektör Aşıları

Virüs ve bakteriler kendilerine karşı canlı attenüe aşılar olarak kullanılabilirken farklı antijenlere karşı immün yanıt

oluşturabilmek için taşıyıcı platform olarak da kullanılabilirler. Vaksinya virüsünün vektör olarak kullanıldığı yaban hayvanlarını kuduza karşı aşılama amacıyla bir aşı geliştirilmiş ve kullanım lisansı almıştır. Vektör olarak denen virüslerin çoğu defektif virüslerdir. Örneğin; Poksvirüsler, Adenovirüsler, Alphavirüs, Veziküler Stomatit Virüsü gibi¹⁰.

Bakteriler de aşı vektörü olarak kullanılabilir. Aşı antijenini eksprese edebildiği gibi aşı antijenini kodlayan plazmid için taşıyıcı olarak da kullanılır. *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Mycobacterium bovis BCG*, *Vibrio cholera* bakteriyel aşı vektörü olarak kullanılan bakterilerdendir¹⁰.

Adenovirüsler hem profilaktik hem de terapötik aşılar da yaygın olarak kullanılır. Adenovirüs vektör aşılarının replike olmayan mutantlarının insanlarda patojen olmaması hem oral hem nazal uygulanabilir olmasından kaynaklı güçlü mukozal immünite oluşturabilmesi avantajlarından. Virüslerin klonlama kapasitelerinin sınırlı olması, konak sayısının kısıtlı olması nedeniyle hayvan testlerinin kolay uygulanamaması; insanların önemli bir kısmının geçirdiği Adenovirüs enfeksiyonları nedeniyle bu vektöre karşı bağışık olması nedeniyle vektör olarak kullanıldığı aşının etkinliğinde azalma ihtimalleri dezavantajları arasındadır. Bu sorun maymun adenovirüslerin adapte edilerek taşıyıcı virüs olarak kullanılmasıyla aşılmaktadır. Bir diğer çoğaltamayan vektör virüsü olan Modifiye Vaksinya Virüs Ankara (MVA), kolay üretilebilmeleri, ısıya dayanıklı olması, büyük gen parçalarını taşıyabilmeleri gibi özellikleri nedeniyle Ebola, Zikavirüs, Kırım Kongo Kanamalı Ateşi virüsüne karşı aşı çalışmalarında tercih edilmektedir¹².

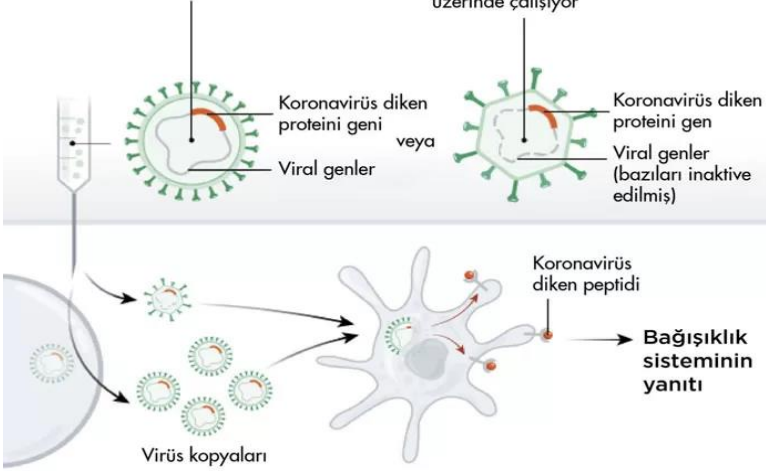
VİRAL VEKTÖR AŞILARI

Replike olan (çoğalan) viral vektör (zayıflatılmış kızamık gibi)

Yeni onaylanmış Ebola aşısı, hücreler içinde replike olan bir viral vektör aşısının bir örneğidir. Bu tür aşılar güvenli olma eğilimindedir ve güçlü bir bağışıklık sistemi yanıtına neden olurlar. Mevcut bağışıklık, vektör aşının etkinliğini köreltebilir.

Replike olmayan viral vektör (adenovirüs gibi)

Hiçbir lisanslı aşı bu yöntemi kullanmaz, ancak gen terapisinde uzun bir geçmişe sahiptirler. Uzun süreli bağışıklık sağlamak için güçlendirici atışlar gerekebilir. ABD merkezli ilaç devi Johnson & Johnson bu yaklaşım üzerinde çalışıyor



Şekil 4. Viral vektör aşıları (COVID-19)

(<https://www.drozdogan.com/covid-19-asilari-hakkinda-sik-sorulan-sorular-ve-cevaplari/>. Erişim 22 Haziran 2021)

DNA Aşıları

Nükleik asit tabanlı aşılar hedef proteini kodlayan bir transgen içeren plazmidlerdir. DNA'nın immünolojik olarak kullanılması ilk olarak 1992 yılında Tang ve ark.'nın fare derisine insan büyüme hormonu (huGH) geni taşıyan plazminin enjekte edilmesi sonrası özgün anti-huGH antikor yanıtını gösterdikleri yayındır. DNA aşılarının avantajlarından biri bir plazmid üzerinde birden fazla protein kodlanabilir. Bu proteinlerin immünojenitesinin artırılması için kodon optimizasyonu ve/veya moleküler adjuvanlar kullanılabilir. Plazmitlerin verilmiş yolu DNA aşılarında başarıyı etkiler. Aşı

uygulanan bölgeye elektrik akımı verilmesi, hücre içi yerleşimli bakterilerin (*Salmonelle typhi*, *Listeria monocytogenes*, vb) vektör olarak kullanılmaları plazmitlerin hücre içine alınmasını kolaylaştırdığı görülmüştür. Son yıllarda kolesterol, fosfolipidler gibi nanoparçacıklar kullanılarak da plazmidlerin hücre içine alınması sağlanmıştır. Çapları 20-200 nm arasındaki nanoparçacıkların antijen sunan hücreler tarafından hücre içine daha kolay alındığı; lenfatik sisteme geçebildiği görülmüştür¹⁰.

DNA aşıları, mRNA'dakine benzer bir prensiple kas hücreleri, keratinositler ve enjeksiyon bölgesindeki antijen sunan hücrelerin hedeflenen antijenik yapıya (bakteri, virüs, kanser hücresi vb) benzer proteinleri sentezlemek üzere plazmid DNA ile enfekte edilmesi yoluyla etki gösterirler. Enfekte olan hücreler sürekli olarak antijen üretirler ve hem humoral hem de hücresel bağışıklık sistemini uyarırlar. Çok miktarda ve hızlı üretilebilmesi, dış ortam koşullarına çok dayanıklı olması, soğuk zincir gerektirmemesi avantajlarıdır. Ancak oluşan bağışıklık yanıtının düşük düzeyde olması, insan hücre genomuna yabancı DNA'nın entegre ediliyor olmasının yapabileceği muhtemel riskler ve kendi kendisine antikor üretebilmesi DNA aşılarıyla ilgili problemli noktalar¹². Antikor üretiminin devamlılığı açısından DNA aşılarında bir antijenik proteinle pekiştirme yapılması gerekmektedir¹⁵.

mRNA Aşıları

Mesajcı RNA (mRNA), sentezlenecek bir proteinin amino asit dizisine karşılık gelen kimyasal şifreyi taşıyan moleküldür. mRNA, DNA kalıbından transkripsiyon yoluyla sentezlenerek protein sentez yeri olan ribozomlara, protein kodlayıcı bilgiyi taşır. "mRNA aşısı" terimi ise bir antijen proteini mRNA formunda sağlayan aşıların türünü ifade eder.

Protein kodlayan bir tip nükleik asit olan mRNA'nın dizaynı ve hazırlanmasında 30 yılı aşkın bir zamandır in vitro

transkripsiyon (IVT) yaygın kullanılan bir teknik olmuştur¹⁶. mRNA terapötiklerinin başarılı uygulamaları bir ya da birkaç anahtar proteinin yokluğu ile karakterize herhangi bir hastalığı tedavide ya da önlemede kullanılabilir. mRNA uygulamalarının kullanılacağı hastalıklar o kadar geniş ki kanser, genetik ve enfeksiyon hastalıklarını da kapsamaktadır^{16,17}. Mevcut klinik çabalar ise aşı çalışmaları, protein replasman tedavileri ve genetik hastalıkların tedavisine odaklanmış durumdadır¹⁸.

mRNA Aşılarının Mekanizması

mRNA aşıları çeşitli yollarla hücreSEL bağışıklığa yol açar. mRNA aşısının kas içine (IM) enjeksiyonu ile; **1)** Kas hücreleri ve epidermal hücreler gibi somatik hücrelerin transfeksiyonu (yabancı bir genin ökaryot hücrelere aktarılması), **2)** Enjeksiyon bölgesindeki doku dirençli immün hücrelerin transfeksiyonu, **3)** Lenf nodlarını ve dalağı da içeren sekonder lenfoid dokulardaki immün hücrelerin transfeksiyonu şeklindedir. mRNA aşıları cilt içi, kas içi ve cilt altı enjeksiyonlar şeklinde parental yolla uygulanmasıyla enjeksiyon bölgesinin yakınındaki immün olmayan hücreleri transfekte edebilirler. İmmün olmayan hücrelerin transfeksiyonu ile proteazomlardaki indirgenme ile antijenik epitoplar üretilir. MHC Sınıf 1 kompleksi ile CD8 sitotoksik T hücrelerine antijen sunumu gerçekleşir ve antijene karşı hücreSEL immünitenin kurulmasına yol açabilir. Myozit transfeksiyonunun ayrıca kemik iliği kaynaklı dentritik hücreleri aktive ettiği bilinmektedir¹⁹.

Netice itibariyle mRNA aşıları sadece CD8⁺ ve CD4⁺ T hücrelerin aktivasyonuna yol açmakla kalmaz B hücrelerini aktive etmek için lenf nodlarına antijen sağlar ve patojene karşı antikör yanıtının gelişmesini sağlar. mRNA yapıları sinyal peptidlerini ve antijenlerin ekstraselüler formlarını kodlayarak daha güçlü T hücresi ortaya çıkarabilecek şekilde tasarlanabilir²⁰.

Günümüzde bakteri ve parazitlere karşı mRNA aşısı geliştirilme ihtimali sınırlıdır. Bakterilerdeki antijenik yapıların sayısının binlerce olması (hücre duvarı, hücre membranı, fimbria, vs) ve her bir antijenik yapının aşıda kullanılma ihtimalinin zor olması sınırlayıcıdır. Ayrıca tedavi için antibiyotiklerin olması ve fiyatlarının uygun olması da aşıya gereksinimi azaltmaktadır. Bakterilerle kıyaslandığında parazitlerin üreme döngüsünün ve antijen kompozisyonunun daha kompleks olması nedeniyle etkili ve multivalan aşıların ortaya konulması daha zordur²¹.

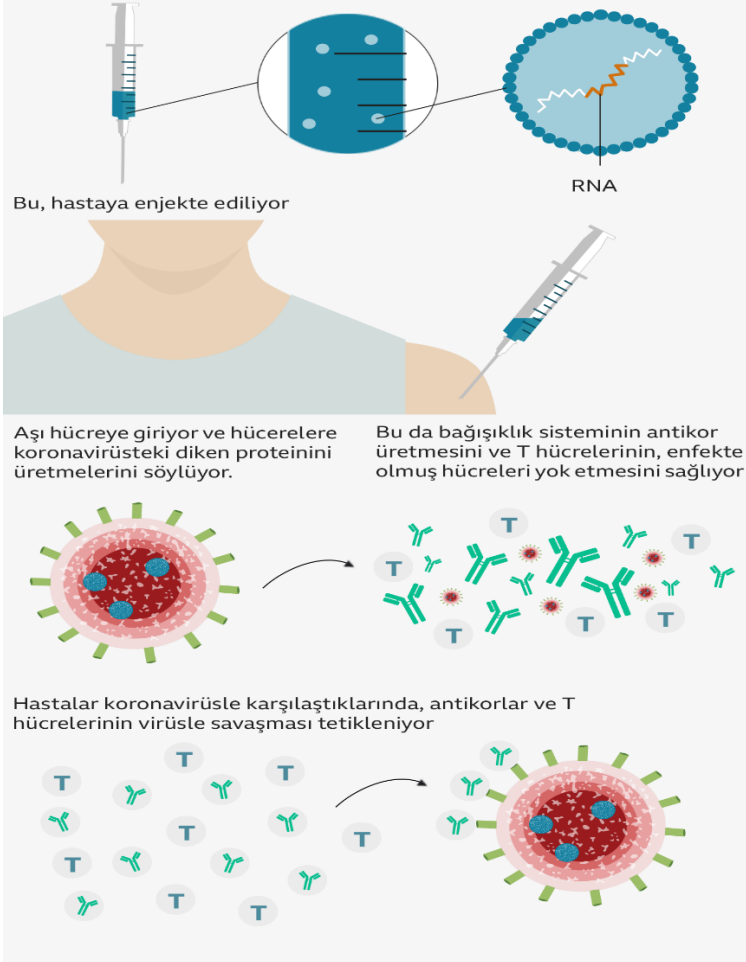
mRNA aşılarının tümörler ve virüsler açısından çok avantajlarının olmasına rağmen bu aşıların daha başlangıç dönemindeyiz. Şu an en önemli konu güvenliktir. Bu aşıların amaçlanan kullanımları, maliyet/yarar oranıyla değerlendirilecektir²¹.

2019 yılı Aralık ayında Çin'in Wuhan eyaletinde görülen ve tüm dünyaya yayılan SARS CoV-2 pandemisi nedeniyle enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde mRNA aşısı çalışmalarına odaklanıldı.

Covid-19 mRNA aşılarında virüsün hücre içine girişi sağlamak için kullandığı S (Spike) proteinini kodlayan mRNA lipid nanopartikül kılıf içine yerleştirilir. Kas içine aşı enjeksiyonu sonrasında miyositler lipid nanopartikülleri endositozla içlerine alırlar. Hücre içine giren mRNA sitoplazmaya salınır ve hücre S proteini sentezler. Hücreden dışarı salınan S proteinlerinin yaptığı antijenik uyarım sonucunda hem humoral (B hücre yanıtı) hem de hücresel (Sitotoksik T hücre yanıtı) immün yanıt uyandır¹².

Bir RNA aşısı nasıl çalışır?

Bilim insanları, virüsün genetik kodundaki, hücrelere ne inşa edeceklerini söyleyen kısmı alıyor ve hücrelere girebilmesi için yağ ile kaplıyor



Şekil 5. Covid mRNA aşısı immün yanıtı uyarma mekanizması (<https://www.bbc.com/turkce/haberler-turkiye-57530274>. Erişim.25 Haziran 2021)

mRNA Aşılarının Avantajları

mRNA aşılarının kavram kanıt raporlarının hazırlandığı 1990'lardan bu yana bu aşıların subunit, rekombinant, canlı-atenüe ve inaktive aşılarla nispeten daha çok avantaj sağlayacağı düşünülmüştür¹⁷.

mRNA aşılarının ilk önemli avantajı güvenlik profilidir. Canlı-attenüe aşılardaki ve inaktive virüs aşılarındakinin aksine endotoksin ve enfeksiyonla ilgili endişeleri ortadan kaldırır. DNA aşıları ve viral vektör tabanlı aşılar gibi aktiviteleri için hücre çekirdeğine giriş gerektirmediklerinden genomik entegrasyon ve insersiyonal mutasyon oluşumu riski oluşturmazlar. mRNA'nın geçici doğası, ilgili proteinin aralıksız ekspresyonundan kaçınmak için avantajlıdır, böylece bu aktivitenin zamansal kontrolü daha iyi sağlanır¹⁶.

mRNA aşılarının ikinci faydası etkinliğidir. mRNA aşılarıyla bağışıklık için gerekli temel antijeni sağladığından antijene daha spesifik hücresel immünite gelişmesini sağlar ve tüm hücre aşılarına göre yan etki gelişimi minimaldir. Ek olarak mRNA aşılarının farmakolojisi hücresel immün yanıtları ve antikör yanıtlarını gelişimini sağladığından kanser gibi hücre aracılı immünite gerektiren hastalıkların tedavisinde faydalı olabilir¹⁹.

Üçüncü avantajları ise üretim süreçleridir. Üretim sürecinde hücresiz bir sistemde bir DNA şablonu ve çeşitli enzimler kullanılır. İyi standardize edilmiş in vitro transkripsiyon (IVT) süreçlerine dayandığından kültür bazlı üretime göre nispeten daha sağlam ve ölçeklenebilir özelliktedir. Benzer büyüklükteki yeni antijenleri sentezlemek için daha az optimizasyon gereklidir. Bu durum özellikle hızlı yayılan enfeksiyöz ajanlara karşı mRNA aşılarının geliştirilmesinde faydalıdır²².

Ters Aşılama

Gen dizisi ve kodladığı tahmin edilen proteinin özellikleri temel alınarak, binlerce protein, enfeksiyona karşı koruma yeteneği açısından test edilir ve uygun protein tanımlaması yapılır. Aşılamada yeni bir yaklaşım olan ters aşılama yöntemiyle *N. meningitidis B* için bir aşı geliştirilmiştir¹⁵.

Bu karmaşık aşının formülasyonunun, moleküler epidemiyolojik araçların temellerini atmada öncü olan Maiden tarafından yapılan incelemede kısa ve öz bir şekilde ele alınan popülasyon biyolojisine sistematik, tüm genom sekanslama (WGS) tabanlı yaklaşım olmadan elde edilemeyeceğini vurgulamakta fayda var. Bu teknoloji ile hem bulaşıcı hem de bulaşıcı olmayan hastalıklar için aşı tasarımı yapılabilmesi mümkündür²³.

Yerli Aşılar

Ülkemizdeki aşı çalışmalarıyla ilgili en eski belgelere 1721 yılında İngiltere Büyükelçisi Lady Mary Montagu'nun ülkesine yazmış olduğu bir mektup ile ulaşılmıştır. Bu mektupta İstanbul'da çiçek hastalığına karşı aşı denilen bir şey yapıldığından bahsetmektedir. Bu mektup aşı yapımıyla ilgili en eski belge özelliğini taşımaktadır²⁴.

1892'de çiçek aşısı üretim evi kuruldu. Sonrasında difteri, sığır vebası, kızıl serumları Veteriner hekim Mustafa Adil tarafından üretildi. 1911 yılında tifo, 1913 yılında kolera, dizanteri ve veba aşıları Türkiye'de ilk defa hazırlandı. 1927 yılında verem aşısı üretimine başlandı. Ancak kurumsallaşma 1928'de Atatürk'ün talimatıyla kurulan Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü ile sağlandı. Birçok aşı ve serum burada başarıyla üretildi. Tifo, tifüs, difteri, BCG, kolera, boğmaca, tetanoz, kuduz aşıları seri üretime geçildi²⁵.

1938 yılında kolera salgınında Çin'e Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü'nde üretilen aşılar gönderilmiştir. 1950 yılında İnfluenza Laboratuvarı DSÖ tarafından Uluslararası

Aşı Teknolojileri ve Yerli Aşılar

Bölgesel İnfluenza Merkezi olarak tanındı ve İnfluenza aşısı üretimine başlandı²⁴.

Kurtuluş Savaşı sırasında dahi hayvan ve insan aşıları üretilmeye devam etmiştir. Ülkemizde aşı üretimi 1996'da DBT (Difteri, Boğmaca, Tetanoz) ve kuduz aşısı, 1997'de ise BCG aşısı üretimine son verilmiştir. 1999 yılında Aşı Üretim Enstitüsü kapatılmıştır²⁶. Bu tarihten itibaren aşı tedarikinde ülkemiz yabancı ülkelere bağımlı hale gelmiştir²⁴.

1 Aralık 2019'da Çin'in Hubei bölgesinin başkenti Vuhan'da ortaya çıkan SARS CoV-2 virüs salgınının giderek büyümesi ve farklı ülkelerden de rapor edilmesinin ardından DSÖ 11 Mart 2020'de küresel salgın ilan etti²⁷. Covid-19 pandemisiyle birlikte önce SARS CoV-2 virüsünü tespit etmeye yönelik Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) testleri geliştirilmesi çalışmaları başlamıştır. Ülkemizden yerli bir firma tarafından geliştirilen Covid-19 PCR kitlerine (*Bio-Speedy* Direct RT-qPCR SARS-CoV-2) Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından acil kullanım onayı verilmiştir²⁸.

Covid PCR testi ile tespit edilen virüslerin tedavisine yönelik mevcut ilaçların etkinliği fayda/zararları test edilirken pandeminin durdurulmasına yönelik aşı çalışmaları da başlamıştır.

22 Haziran 2021 itibariyle dünya çapında farklı ülkelerden 103 adet klinik aşamada, 184 adet preklinik aşamada toplam 287 Covid-19 aşı çalışması mevcuttur. 103 klinik aşamaya ulaşan aşı çalışmalarınının 4'ünde Faz 4 aşamaya geçilmiştir¹³. Faz 4 aşamaya geçen aşılarından Sinovac, AstraZeneca+Oxford, Moderna, Pfizer/Biontech aşıları için henüz Faz 3 aşamadayken değişik tarihlerde DSÖ ve birçok ülke acil kullanım onayı vermiştir²⁹.

Türkiye'de ise Covid-19 aşı çalışmaları farklı merkezlerden farklı aşı teknolojileri kullanılarak devam etmektedir. 22 Haziran 2021 tarihi itibariyle klinik aşamaya ulaşmış olan 4 aşı adayımız; preklinik aşamada olan 15 aşı adayımız

mevcut olup toplam 19 Covid-19 aşı adayı çalışmamız mevcuttur.

Klinik aşamaya ulaşan ilk aşı adayımız Erciyes Üniversitesi Aşı Araştırma ve Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi (ERAGEM) tarafından geliştirilen ve Sağlık Bakanlığı ile Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) tarafından desteklenen **inaktif virüs aşı** adayı TURKOVAC'ın³⁰ Faz 1 çalışmaları 5 Kasım 2020'de başlamıştır. Faz 2 aşaması tamamlanan TURKOVAC aşı adayı çalışmasının tahmini tamamlanma zamanı 30 Nisan 2022 olarak belirlenmiştir¹³.

Klinik aşamaya geçen ikinci aşı çalışmamız **VPL (Virüs benzeri parçacık) aşısı** olup Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) çatısı altında ODTÜ ve Bilkent Üniversitesi'nin ortak çalışmalarıyla geliştirilmektedir. 27 Mart 2021 tarihinde Faz 1 çalışmaları başlamıştır. Faz 2 çalışmalarına varyant virüslere karşı etkinliğine bakılarak³¹ devam edilmesi planlanan VLP aşı çalışmasının tahmini tamamlanma tarihi Mart 2022 olarak belirlenmiştir. Dünyada klinik aşamaya ulaşmış toplamda 5 VLP aşısından 1'i ülkemiz tarafından geliştirilmektedir¹³.

Klinik aşamaya geçen üçüncü yerli aşı çalışmamız **inaktif virüs aşısı** olup Koçak Farma tarafından geliştirilmektedir. 19 Mart 2021 tarihinde Faz 1 aşaması başlayan aşı çalışmasında Faz 1 aşamasının 1 Haziran 2021'de tamamlanması planlanmaktadır. Koçak Farma, aşının tahmini tamamlanma zamanı ise diğer iki aşı adayından daha erken olmak üzere 20 Ekim 2021 olarak belirlenmiştir¹³.

Klinik aşamaya geçen dördüncü yerli aşı çalışmamız **adjuvanlı inaktif virüs aşısı** olup TÜBİTAK tarafından geliştirilmektedir. Adjuvan olarak alüminyum hidroksit ve CpG ODN'nin (oligodeoksinükleotid) kullanıldığı aşı çalışmamızın 25 Nisan 2021 tarihinde Faz 1 çalışmaları başlamıştır. Aşı çalışmasının tahmini bitiş zamanı Nisan 2022 olarak belirlenmiştir¹³. Preklinik aşamada 1 DNA aşısı (Ege

Aşı Teknolojileri ve Yerli Aşılar

Üniversitesi), 1 inaktif virüs aşısı (Selçuk Üniversitesi), 1 kodon deoptimize canlı attenüe virüs aşısı (Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi /Acıbadem Labmed Sağlık Hizmetleri), 2 viral vektör aşısı (Ankara Üniversitesi ve Erciyes Üniversitesi), 8 protein alt ünite aşısı, 1 mRNA aşısı (Selçuk Üniversitesi), 1 VLP aşısı (Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi) olmak üzere 15 aşı çalışması bulunmaktadır.

Yerli aşı çalışmalarıyla ilgili detaylar Tablo 2’de verilmiştir¹³.

	Aşı plat-formu	Aşı Adayının Tipi	Geliştiren	Klinik Değerlendirme-deki Mevcut Aşama
1	İnaktif	ERUCOV-VAC İnaktif virüs	Erciyes Üni-versitesi	Klinik Faz 2
2	VLP (Virüs Benzeri par- çacık)	VLP Aşısı	TÜBİTAK	Klinik Faz 1
3	İnaktif	İnaktif virüs	Koçak Farma	Klinik Faz 1
4	İnaktif	İnaktif Adjuvanlı virüs	TÜBİTAK	Klinik Faz 1
5	DNA	DNA Aşısı	Ege Üniversi-tesi	Pre-klinik
6	İnaktif	İnaktif virüs	Selçuk Üniver-sitesi	Pre-klinik
7	Canlı atenüe Virus	Kodon deoptimize canlı atenüe aşısı	Mehmet Ali Aydınlar Üni-versitesi/ Acı-badem Lab-med Sağlık Hizmetleri A.Ş.	Pre-klinik
8	Viral vektör (replike olma- yan)	Adenovirus te-melli	Ankara Üni-versitesi	Pre-klinik
9	Viral Vektör (replike olma- yan)	Adenovirus 5 te-melli	Erciyes Üni-versitesi	Pre-klinik
10	Protein Altü-nite	Rekombinant S protein	İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi	Pre-klinik

Aşı Teknolojileri ve Yerli Aşılar

11	Protein Altünite	Peptid+ Yeni adjuvan	Boğaziçi Üniversitesi	Pre-klinik
12	Protein Altünite	Spike temelli	Nanografi NanoTeknoloji, ODTÜ, Ankara Üniversitesi	Pre-klinik
13	Protein Altünite	Protein peptidler	Hacettepe Üniversitesi	Pre-klinik
14	Protein Altünite	Rekombinat Spike (s) protein (Böcek hücrelerindeki Baculovirüsler tarafından kodlanan)	Marmara Üniversitesi	Pre-klinik
15	Protein Altünite	Adjuvanpeptidler ve Rekombinat Spike Protein	Yıldız Teknik Üniversitesi	Pre-klinik
16	Protein Altünite	Bitki tanımlı vektör kullanılarak Rekombinant S1 ve S2 protein temelli ve nükleokapsitaltünite	Akdeniz Üniversitesi, Tarımsal Biyoteknoloji Bölümü, Antalya	Pre-klinik
17	Protein Altünite	Rekombinant Protein Aşısı	Atatürk Üniversitesi Aşı Araştırma Merkezi ve Türkiye Sağlık Enstitüsü (TU-SEB)	Pre-klinik
18	RNA Temelli	mRNA Aşısı	Selçuk Üniversitesi	Pre-klinik
19	VLP (Virüs Benzeri Parçacık)	VLP	Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi	Pre-klinik

Tablo 2. DSÖ'ye yapılan bildirimler çerçevesinde Türkiye'den Covid-19 aşı adayları

(WHO, Covid-19- Landscape of novel coronavirus candidate vaccine development worldwide. 22 June 2021.)

1999 yılında Aşı Üretim Enstitüsü'nün kapatılmış olmasına ve o tarihten itibaren aşılar yurt dışından temin

edilmek durumunda olmasına rağmen²⁶ Covid-19 pandemi-sinde ülkemiz bilim insanları aşı üretimi konusunda hızla yol alarak aşı geliştirmeyi başarmışlardır. Aşı geliştirme ve aşı üretimiyle alakalı yeterli alt yapımız olması halinde belki de DSÖ'nün aşı adayları listesine ilk sıralardan giriş yapma-mız ve dünyaya aşı temin edebilen bir ülke olmamız müm-kün olabilirdi. Covid-19 pandemisiyle hem bilimsel alt yapı-mızın ne kadar üretken ve çeşitli aşı platformlarını kullana-rak aşı geliştirme çalışmalarına katkı sunduğunu görmek hem de teknik alt yapı ve aşı üretim tesisleriyle alakalı ge-rekliliklerin farkına varmak mümkün olmuştur.

Son yüzyılın pandemisi yeni bir virüs olan SARS CoV-2 dünya çapında 200 milyondan fazla insanın hastalanmasına ve 4 milyondan fazla insanın ölümüne neden olmuştur. Et-kili bir aşılama dışında bu pandemiden çıkış yolu bulunma-maktadır. Bu sebeple çok sayıda olan aşı geliştirme çalışma-larından önemli sayıda aşı başarıya ulaşmıştır. Yerli aşıları-mız da 2022 yılı içinde kullanıma gireceğini ümit ediyoruz. Bu arada bireylere düşen görev hem kendini hem ailesini hem toplumu korumak için aşılanmak ve sağlık otoriteleri-nin talimatlarına uyarak maske, mesafe, temizlik kuralla-rına pandemi sona erinceye kadar uymaktır. Bu Pandemi vesilesiyle tüm dünyada sağlık hizmetlerinin sunumu ve erişiminin ne kadar hayati olduğu ortaya çıkmıştır. Türkiye günlük 240 bin koronavirüs test kitini kendi firmaları ile üreterek salgının başından beri kendi testlerini yapmakta-dır. Bu testlerden birisi de FDA tarafında tarafından acil kul-lanım onayı verilmiş bir test kitidir.

Türkiye, devlet olarak hem kendi halkına sağlık hizmeti, sosyal destek gruplarının çalışmaları, maske ve tıbbi mal-zeme sağlarken yüzden fazla ülkeye yardım malzemesi gön-dererek Dünya Sağlık Örgütünden de övgüler almıştır.

Önümüzdeki yıllarda iklim değişikliği, bulaşıcı hastalık-ların salgınları gibi olumsuzluklar insanlara gıda ve sağlık yatırımlarının önemini ortaya koymaktadır. Sanayi ve

Aşı Teknolojileri ve Yerli Aşılar

teknolojide ileri ülkeler stratejik hedeflerini gözden geçirerek bu alanlara yatırım yapmak zorunda kalacaklardır.

Kaynaklar

1. İlaç ve Aşı Geliştirme Aşamaları ve COVID-19., <https://sar-kac.org/2020/12/ilac-asi-gelistirme-asamalari>. Erişim Tarihi: 25.05.2021
2. Aşı Geliştirme Çalışmaları. <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-78025/asi-gelistirme-calismalari.html>. Erişim Tarihi: 25.05.2021
3. Tarihte Aşılar Ne Kadar Sürede Geliştirildi? <https://tr.euro-news.com/2020/09/19/tarihte-asilar-ne-kadar-surede-gelistirildi>. Erişim Tarihi: 15.06.2021
4. Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik, Resmi Gazete: 18 Aralık 2021
5. WHO Immunization coverage 2020
6. Hansen, L.J.J, Daoussi, R, Vervaet, C, Remon, J-P, De Beer, T.R.M. Freeze-drying of live virus vaccines: A review. *Vaccine*. 2015 Oct13;33(42):5507-5519
7. Plotkin, S., Robinson, J. M., Cunningham, G., Iqbal, R., Larsen, S., The complexity and cost of Vaccine manufacturing-An overview. *Vaccine*, 35, 4064–4071 (2017).
8. Lloyd, J., Cheyne, J., The origins of the vaccine cold chain and a glimpse of the future. *Vaccine* 35, 2115–2120 (2017).
9. Portnoy, A., Ozawa, S., Grewal, S., Norman, B. A., Rajgopal, J., Gorham, K. M., Haidari, L. A., Brown, S. T., Lee, B. Y., Costs of vaccine programs across 94 low- and middle-income countries. *Vaccine*, 33(suppl. 1), A99–A108 (2015).
10. Abacıoğlu, H.Y. Aşıların Hazırlanması: Geleneksel Yöntemler ve Yeni Yaklaşımlar, Bölüm 9., BADUR, S., BAKIR, M. (Edt.) Aşı Kitabı.1.baskı. 2012. Akademi Yayınevi. İstanbul, s.123-136.
11. US, D. İmmünolojiye Giriş, Bölüm 1. Us D. Temel İmmünoloji ve Seroloji, 2016. Hipokrat Kitabevi, Ankara, s.5-33.
12. Azap, A., COVID-19 Aşıları: Tünelin Ucundaki Işık Arşiv Kaynak Tarama Dergisi 2020;29 Özel Sayı 1:94-100.
13. WHO, Covid-19- Landscape Of Novel Coronavirus Candidate Vaccine Development Worldwide, 22 June 2021
14. Ruh, E., Sars Aşı Çalışmalarında Son Gelişmeler. *Mikrobiyol Bul.*, 2010; 44: 505-517.
15. Murray, P.R., Rosenthal, K.S., Pfaller, M.A. Antimikrobiyal Aşılar, Bölüm 11. Tıbbi Mikrobiyoloji, 7. Baskı, Pelikan Kitabevi, Ankara 2016, s.100-106.

Aşı Teknolojileri ve Yerli Aşılar

16. Sahin, U., Karikó, K., Türeci, Ö., mRNA-Based Therapeutics Developing A New Class Of Drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2014;13:759–780
17. Pardi, N., Hogan, M.J., Porter, F.W., Weissman, D., mRNA Vaccines A New Era In Vaccinology. *Nat. Rev. Drugdiscov.* 2018;17: 261–279
18. Kowalski, P.S., Rudra, A., Miao, L., Anderson, D.G. Delivering The Messenger: Advances In Technologies For Therapeutic Mrna Delivery. *Mol. Ther.* 2019; 27: 710–728.
19. Kim, J., Eygeris, Y., Gupta, M., Sahay, G., Self-assembled mRNA Vaccines. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021 Mar; 170: 83–112.
20. Schudel, A., Francis, D.M., Thomas, S.N., Material Design For Lymphnode Drug Delivery. *Nat. Rev. Mater.* 2019; 4: 415–428.
21. Wang, Y., Zhang, Z., Luo, J., Han, X., Wei, Y., Wei, X., mRNA Vaccine: A Potential Therapeutic Strategy. *Mol Cancer.* 2021 Feb 16;20(1):33.
22. Corbett, K.S., Edwards, D.K., Leist, S.R., Abiona O.M., Boyoglu-Barnum S., Gillespie R.A., Himansu S., Schäfer A., Ziwawo C.T., Di Piazza A.T., Dinnon K.H., Elbashir S.M., Shaw C.A., Woods A., Fritch E.J., Martinez D.R., Bock K.W., Minai M., Nagata B.M., Hutchinson G.B., Wu K., Henry C., Bahi K., Garcia-Dominguez D., Ma L., Renzi I., Kong W.-P., Schmidt S.D., Wang L., Zhang Y., Phung E., Chang L.A., Loomis R.J., Altaras N.E., Narayanan E., Metkar M., Presnyak V., Liu C., Louder M.K., Shi W., Leung K., Yang E.S., West A., Gully K.L., Stevens L.J., Wang N., Wrapp D., Doria-Rose N.A., Stewart-Jones G., Bennett H., Alvarado G.S., Nason M.C., Ruckwardt T.J., McLellan J.S., Denison M.R., Chappell J.D., Moore I.N., Morabito K.M., Mascola J.R., Baric R.S., Carfi A., Graham B.S. SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Design Enabled By Prototype Pathogen Preparedness. *Nature.* 2020 Oct; 586(7830): 567–571.)
23. Moxon, R., Reche, P.A., Rappuoli, R., Editorial: Reverse Vaccinology, *Front Immunol.* 2019; 10:2776
24. Türkiye’de Aşının Tarihçesi, <https://asi.saglik.gov.tr/genel-bilgiler/33-asinin-tarihcesi> Erişim Tarihi: 15 Haziran 2021
25. 2011’de Aşı Üretim Merkezi, <https://www.yenicaggazetesi.com.tr/2011de-asi-uretim-merkezi-kapatilan-hifzi-sihha-ataturk-olmeden-cine-karsiliksiz-1-milyon-asi-gon-325909h.htm>. Erişim Tarihi: 23 Haziran 2021.

26. Beş Başlıkta Yerli Aşıyla İlgili Merak Edilenler, <https://www.dw.com/tr/be%C5%9F-ba%C5%9Fl%C4%B1kta-yerli-a%C5%9F%C4%B1-ile-ilgili-merak-edilenler/a-56054655>. Erişim Tarihi: 23 Haziran 2021.
27. Covid-19 Pandemisi. https://tr.wikipedia.org/wiki/COVID-19_pandemisi#cite_note-cdc.gov-9. Erişim Tarihi: 1 Haziran 2021
28. Bio-Speedy Direct, <https://www.bioeksen.com.tr/iospeedy-direct-rtqpcr-sarscov2-kitimiz-fda-amerikan-gida-ve-ilac-dairesi-tarafından-onaylanarak-eua-acil-kullanım-onayı-lis-tesine-girdi>. Erişim Tarihi: 20 Haziran 2021
29. DSÖ'den Çin'in Covid 19., <https://tr.euro-news.com/2021/06/01/dso-den-cin-in-covid-19-a-kars-ge-listirdigi-sinovac-as-s-n-n-acil-kullan-m-na-onay>. Erişim Tarihi: 15 Haziran 2021.
30. Yerli Kovid Aşısının Adı TURKOVAC oldu. <https://www.aa.com.tr/tr/koronavirus/yerli-kovid-19-asi-sinin-adi-turkovac-oldu/2281817>. Erişim Tarihi: 22 Haziran 2021
31. Virüs Benzeri Parçacıklara (VLP) Dayalı Aşı, <https://www.tubitak.gov.tr/tr/haber/virus-benzeri-parcaciklara-vlp-dayali-asi-faz-2-asamasinda-gonullulere-uygulanmaya-baslandi>. Erişim Tarihi: 29 Haziran 2021.

3. Bölüm

Aşı Üretiminde Kullanılan Yapılar

Elif Şeyma Koç & Mehmet Gürbilek*

Aşı, şimdiye kadar yapılmış en başarılı tıbbi buluş kabul edilmektedir. A.B.D. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerinden yayınlanan bir yayında, 1994-2013 döneminde Amerika Birleşik Devletleri'nde doğan çocuklar için aşıların 322 milyon hastalığı, 21 milyon hastaneye yatışı ve 732.000 erken doğumu önlediğini bildirmiştir. Doğrudan tıbbi maliyetlerde 295 milyar dolar ve toplam toplumsal maliyetlerde 1,38 trilyon dolar tasarruf sağlar.

1700'lü yıllarda Dr. Edward Jenner aşının ilk klinik deney sonuçlarını dünyaya yayımlamasıyla aşı serüveni başlamıştır. Mevcut aşılarla enfeksiyöz hastalıklara bağlı mortallite ve morbidite büyük ölçüde engellenmekte ve tüm dünyada yaklaşık 2 milyon ölümün önüne geçmektedir. Geçtiğimiz yüzyıllarda aşı sayesinde çiçek hastalığı yeryüzünden silinmiş, çocuk ölüm oranları azalmış ve yaşam boyu sürebilecek sakatlıklar engellenmiştir.

Edward Jenner'ın buluşundan yaklaşık 80 yıl sonra Louis Pasteur'un laboratuvarında yeni aşı denemeleri yapılmış, şarbon ve kuduz üzerinde çalışılmıştır. Pasteur'un

* Prof. Dr. Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya

Aşı Üretiminde Kullanılan Yapılar

teorik temellerinde bazı yanlışlar olsa dahi pratik olarak alınan sonuç çığır açıcı olmuştur. 19.yüzyılın son on yılında ise aşı geliştirmenin bir mantığı oluşmaya başlamış ve bazı kilit gelişmeler yaşanmıştır. Bunlar; daha sonra aşı olarak kullanılacak tüm bakterileri etkisiz hale getirme yöntemleri, bakteriyel toksinlerin keşfi, antitoksinlerin üretimi ve bağışıklık serumunun toksinleri veya bakteriyel replikasyonu nötralize eden maddeler (antikorlar) içerdiğinin anlaşılmasıydı. Aşı geliştirmenin altın çağı, yirminci yüzyılın ortalarında metodolojik bir atılımla başlatıldı: virüslerin hücre kültüründe büyümesi. Bu tekniğin öncüleri John Enders, Frederick Robbins ve Thomas Weller'di ve yöntemleri aşı geliştirmeye hızla uygulanmıştır (Plotkin & Plotkin, 2011). Bu gelişmeleri takiben 1885 yılında kuduz aşısı, 1896 yılında tifo ve kolera aşıları, 1897 yılında ise veba aşısı keşfedilmiştir. 1900'lü yıllara gelindiğinde sırasıyla difteri, boğmaca, tetanoz, tüberküloz (BCG), sarıhumma, influenza ve riketsiya aşıları keşfedilmiştir (Yakıncı, 2020).

Rekombinant DNA, polisakkarit ve karbonhidrat kimyası gibi ilerlemelerle aşılar bir ileri versiyona geçmiştir. Bu tip aşıların avantajları; patojenite risklerinin olmaması, çok miktarda üretilibilmeleri ve yan etki insidanslarının az olmasıdır. Dezavantajları ise rapel dozlara ihtiyaç duymaları ve adjuvan gerektirmeleridir. İnsan papilloma virüs (HPV), hepatit B virüs (HBV) ve aselüler boğmaca aşıları bu gruptadır (Kılıç & Dolapçı, 2021).

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Allerji ve Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü tarafından yapılan sınıflandırmaya göre aşı çeşitleri; tüm-patojen aşılar (inaktive aşılar, canlı-zayıflatılmış aşılar ve şimerik aşılar), altbirim aşılar (polisakkarit aşılar, konjuge aşılar, toksoid aşılar, rekombinant protein aşılar ve virüs benzeri partiküller) ve nükleik asit aşılar (plazmit DNA aşılar, mRNA aşılar, rekombinant vektör aşılar) olarak sınıflandırılmıştır (Düzenli, 2021).

Geleneksel aşı yaklaşımları, HIV (human immunodeficiency virus), HSV (herpes simpleks virus) gibi kronik enfeksiyonlara neden olan zorlu virüslere karşı etkili aşılar üretmede önemli ölçüde başarısız olmuştur. Aynı zamanda ticari aşı geliştirme ve onay süreçlerinin uzun zaman alması ve akut viral hastalıkların hızla ortaya çıkışına yanıt vermedeki yetersizliği nedeniyle ortaya çıkan ve salgın potansiyeli taşıyan enfeksiyöz patojenlere daha güçlü, hızlı ve etkili cevap oluşturabilen aşılarda üretilmesi önemli bir ihtiyaç haline almıştır (Kılıç & Dolapçı, 2021) (Savaşçı & Gül, 2021).

Son 30 yılda, immünoloji anlayışımızdaki gelişmeler ve rekombinant DNA, konjugasyon teknolojisi ve genomik içeren teknolojik ilerleme, geleneksel aşı teknolojileriyle fethe-dilemeyen hastalıklara karşı aşılarda sağlamıştır. Son olarak, rasyonel olarak tasarlanmış adjuvanlar dahil olmak üzere yeni ortaya çıkan daha güçlü teknolojiler, mevcut hastalıkların daha iyi kontrolüne izin verebilecek ve yeni ortaya çıkan bulaşıcı veya bulaşıcı olmayan hastalıklara kadar genişletebilecek yeni aşılarda keşfedilme olasılığını artırmaktadır (Rappuoli, 2014).

Son zamanlarda mRNA, in vivo protein ekspresyonunun çekici bir yolu haline gelmiştir. mRNA, proteinlerin sentezi için geçici bir genetik bilgi taşıyıcısıdır ve bölünmeyen hücrelerde verimli ve hızlı ifade için çekirdek faz aktivitesi gerektirmez. Ek olarak, viral vektörler veya DNA plazmitlerinde görüldüğü gibi insan genomuna girme veya plazmit veya viral omurgaya karşı anti-vektör bağışıklığı riski yoktur. Her yerde bulunan ribonükleazlar tarafından hızlı bozunma nedeniyle başlangıçta çok kararsız olarak kabul edilirken, mRNA sentezi ve saflaştırma süreçlerinde yapılan modifikasyonlar, mRNA kodon kullanımının optimizasyonu ve lipid nanoparçacıklarının (LNP'ler) kullanımı gibi mRNA dağıtım yöntemlerindeki gelişmeler, bir cihaza ihtiyaç duymadan verimli teslimat ile birlikte, antikorlar dahil terapötik uygulamalar için mRNA'nın kullanımını büyük ölçüde basitleştirdi ve genişletmiştir (Deal, Carfi, & Plante, 2021).

Aşı Üretiminde Kullanılan Yapılar

Hızlı ve yüksek kapasiteli üretim imkanı ve farklı koşullar için özel olarak modifiye edilebilme esnekliği mRNA aşıları geleneksel aşı platformlarına umut verici bir alternatif olarak görülmektedir. Son 20 yılda yürütülen çalışmalar mRNA temelli aşılarda çeşitli bulaşıcı hastalıklar ve farklı kanser türleri için genel olarak güvenli olduğunu ve iyi tolere edildiğini göstermiştir (Tanoğlu, 2021). mRNA aşıları da tıpkı DNA aşıları gibi düşük maliyetli ve hızlı üretilebilen aşılar. DNA aşılara göre bir diğer avantajı ise; hücre içine girmesinin yeterli olması, çekirdek içine ulaşmasına gerek olmamasıdır. Fakat RNA molekülünün kararsızlığı ve in vivo veriminin düşük olması dezavantajlarıdır. RNA bazlı aşı çalışmaları kansere üzerine odaklanmıştır (Kılıç & Dolapçı, 2021).

Tablo 1. Yeni Aşı Tasarımları (Kılıç & Dolapçı, 2021)

VLP	Hücrel asırlar	Nükleik asırlar	Konjuge asırlar
• Boyutların hızlı lenf nodu drenajı için uygun olması, • Tekrarlayan yüzey geometrisine sahip olmaları, • Hem doğal hem de edinsel bağışıklık yanıtı oluşturabilme kabiliyetleri, • Ekonomik ve güvenli olmaları, • Adjuvan içermeyen kombinasyonlarla uygulanabilmesi, • Hızlı aş üretimine olanak sağlaması.	• Büyük popülasyonların tedavisi için karmaşık, • Üretim maliyeti yüksek.	DNA • Düşük maliyet, • Üretim kolaylığı, • Hem hücrel hem humoral yanıt uyandır, • Enfeksiyon riski yok, • Hücre içine ulaşan oranları düşük RNA • Düşük maliyet, • Hızlı üretim, • Çekirdek içine ulaşmama gerek yok, hücreye girmeleri yeterli, • Moleköl olarak kararsız, • <i>In vivo</i> verimi düşük.	• Bulaşıcı materyal içermez, • Adjuvanla birlikte kullanım ya da konjugasyon gerekliliği.
Özellikleri			
Uygulama alanı	HPV, HBV ve malarya	• Prostat (Pankreas kanseri malign melanom, böbrek ve glioma tümörleri için klinik çalışmalar devam etmekte)	• (HIV, HPV, influenza virüsü, SARS virüsü, SARS-CoV-2, Ebola, Batı Nil virüsü, HBV, HCV, CMV, kuduz virüsü, Zika virüs için klinik çalışmalar devam etmekte) • <i>Haemophilus influenzae</i> tip B, prömokok, meningokok ve malarya

VLP: Virüs benzeri partiküller, DNA: Deoksiribonükleik asit, RNA: Ribonükleik asit, HIV: İnsan bağışıklık yemeziği virüsü, HPV: İnsan papilloma virüsü, SARS: Şiddetli akut solunum sendromu, SARS-CoV-2: Şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2, HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, CMV: Sitomegalovirüs

AŞILARIN İÇERİKLERİ

Aşıların temel bileşenleri; bağışıklık antijenleri, süspansiyon sıvıları, adjuvanlar, stabilizatörler ve koruyuculardır (Keser & Hatipoğlu, 2008).

Aktif maddeler: Virüsler ve bakterilerden üretilir. Antijenler olarak bilinirler ve aşının türüne göre içerdikleri antijenler de değişkenlik gösterir.

Aşı Üretiminde Kullanılan Yapılar

Koruyucular: Aşı açıldığı zaman çevreden bulaşabilecek kontaminasyonu önlemek için tiomersal gibi koruyucular kullanılır.

Adjuvanlar: Bağışıklık tepkisini güçlendirmek ve bu tepkiyi uzatmak için kullanılırlar. Ayrıca aşının saklandığı kabın duvarlarına yapışmasını önlerler. Adjuvanlara örnek olarak aliminyum tuzları verilebilir.

Stabilizatörler: Jelatin, insan serum albümini gibi stabilizatörler; canlı olan virüsleri sıcaklık etkilerine karşı korumak ve taşıma-depolama sırasında kuvvetli tutmak için dengeleyici olarak kullanılırlar.

Hücre Kültürü Malzemeleri: Bazı virüsler sadece insan veya hayvan hücrelerinde çoğalırlar. Dolayısıyla bazı aşılar da labovatuvarlarda insan veya hayvan hücrelerinden üretilirler. Örneğin KKK aşısının kızamık ve kabakulak kısmı civciv embriyosundan üretilir.

İnaktif maddeler: Formaldehit gibi inaktif maddeler virüsleri etkisiz hale getirmek ve toksinleri inaktive etmek için kullanılır.

Antibiyotikler: Aılların içerisinde bakterilerin üremesini önlemek için kullanılırlar. Örneğin; neomicin, gentamisin (Yakıncı, 2020)

Tablo 2. Bazı aşılarda içerikleri

Aşı	Ticari Adı	Koruyucu	Adjuvan	İnaktivasyon kalıntısı
Bakteri Aşıları				
DTaP	Infanrix®	2-Fenoksi-etanol	Al(OH) ₃	Formaldehid Glutaraldehid
	DAPTACEL™	-	AlPO ₄	Formaldehid Glutaraldehid
	Tripedia®	-	Alum[AlK(SO ₄) ₂]	Formaldehid
Tdap	ADACEL™	-	ALPO ₄	Formaldehid Glutaraldehid
	BOOSTRIX	-	Al(OH) ₃	Formaldehid Glutaraldehid
Td (erişkin)	DECAVAC®	-	Alum[AlK(SO ₄) ₂]	Formaldehid

Virus Aşıları				
Hepatit A	Havrix®	2-Fenoksieta-nol	Al(OH) ₃	Formalin
	VAQTA®	-	Alüminyum tuz-ları (karışık)	Formaldehid
İnfluenza	Fluarix™	Timerosal	-	Formaldehid
	Fluvirin® (Tek doz)	-	-	β-Propiolak-tan
	Fluvirin® (Multi doz)	Timerosal	-	Formaldehid
Japon en-sefalit vi-rusu	JE-VAX®	Timerosal	-	Formaldehid
Polio	IPOL®	2-Fenoksieta-nol ve formal-dehid	-	Formaldehid
Kuduz	Imovax®	-	-	β-Propiolak-tan
	RabAvert®	-	-	β-Propiolak-tan

DNA, RNA ve mRNA

Kalıtsal bilgi deoksiribonükleik asit yani DNA adı verilen moleküller ile saklanır ve iletilir. Ribonükleik asit (RNA) ise, hücresel süreçleri kontrol eden proteinlerin biyosentezine katılmaktadır. DNA ve RNA'yı oluşturan nükleotidlerin yapısında beş karbonlu bir şeker, fosfat grubu ve heterosiklik bir baz (DNA molekülünde adenin, timin, guanin, sitozin; RNA molekülünde timin yerine urasil) bulunmaktadır. Nükleotid zincirindeki tek değişken ise baz dizisidir. Her bir üçlü-baz grubu yani kodon, spesifik bir amino asidi kodlamaktadır. Moleküler biyolojideki santral dogma kavramı, DNA, RNA ve proteinler arasındaki ilişki olarak tanımlanır. Genetik bilgi, DNA'daki bazların dizisi ile kodlanır. Bu bilgi, transkripsiyon sürecinde mesajcı RNA'ya (mRNA) aktarılır. Translasyon aşamasında ise, mRNA'dan proteinler oluşturulur. Bir organizmadaki genomik DNA'nın tamamı genom, toplam mRNA transkriptom ve bütün proteinler ise proteom olarak adlandırılır (Koptur, 2020).

Aşı Üretiminde Kullanılan Yapılar



Şekil 1. Santral dogma (Sinan & Uşak, 2015)

Mesajcı RNA (mRNA), DNA ve protein arasındaki bir araçtır. mRNA; 5' – uç, 5' çevrilmemiş bölge, stop sinyali ve ilgili genetik kodu içeren bölge, 3' – UTR ve bir poli(A) kuyruğu içermektedir. Hücre sitoplazmasına geçen bu molekül, ribozomda translasyona uğrayacak bir kalıp teşkil etmektedir. (Düzenli, 2021) UTR bölgeleri mRNA stabilitesini, translasyon verimliliğini ve immünojenisiteyi modüle etmek için ayrı ayrı optimize edilebilirler (Şahiner & Aygar, 2020).

NÜKLEİK ASİT AŞILAR

Nükleik asit aşılarında amaç; istenen bağışıklık yanıtını oluşturacak antijeni kodlayan genetik materyalin canlıya verilmesi ve antijenin vücudun kendi hücrelerinin bu genetik materyali kullanarak üretilmesidir (Düzenli, 2021).

Nükleik asit aşıları DNA'nın plazmid içinde aktarımı veya mRNA'nın direkt enjeksiyonu temeline dayanır. Bu aşılar diğer aşılar göre daha az maliyetle kolayca üretilebilirler ve endojen protein sentezi ile doğal enfeksiyonu taklit ederler. Bu şekilde T hücre yanıtının yanı sıra antikor yanıtı da oluşur. Temel avantajı ise enfeksiyon riski oluşturmamalarıdır. (Kılıç & Dolapçı, 2021) DNA aşıları özel antijenleri kodlayan genleri içeren aşılardır. Aşı antijenlerini kodlayan DNA'lar hücreler tarafından alındıktan sonra hücresel veya humoral bağışıklığı uyardıkları gösterilmiştir. DNA ile bağışıklama, spesifik antikor üretimini ve özellikle sitotoksik T lenfosit dahil hücresel immün uyarır (Keser & Hatipoğlu, 2008).

PLAZMİT DNA AŞILARI

Plazmit DNA aşılar son radikal aşı gelişmelerinden biridir. İstenen antijenlerin genleri, bakteri kültürü içerisinde replike olmayan bir memeli ekspresyon vektöründe kodlanır, daha sonra aşı alıcısına teslim edilir. DNA aşıları hücrel bağışıklık tepkileri üretir, protein aşılarının engellerini aşar ve enfeksiyona karşı doğal bağışıklık tepkisine yakın bir tepki üretir. Bununla birlikte, doğal enfeksiyondan veya canlı atenüe aşılardan farklı olarak, patoloji riski yoktur. Bununla birlikte, DNA aşıları farelerde son derece iyi çalışmasına rağmen insanlarda tamamen başarısızlıkla karşılaşıldı. İnsanlarda DNA aşılarının kullanılmasıyla ilgili sorunları anlamak ve aşmak için çalışmalar devam etmektedir (Payette & Davis, 2001).

DNA kullanımının avantajları; hazırlanmasının kolaylığı, mRNA'nın kopyalarının sentezinde yönlendirilebilmesi ve bu şekilde hem antijen sentezi hem de buna karşılık bağışıklık tepkisinin güçlendirilebilmesi beklentileridir (Kesser & Hatipoğlu, 2008). DNA aşılarının dezavantajları; plazmidin elektriksel olarak negatif yüklü olduğu için hücre dışında bozulması ve hücre içine ulaşan oranlarının az olması, aşı hücre içine girse dahi çekirdeğe girişinin az olması, dolayısı ile bağışıklık yanıtını yeteri kadar oluşturmamalarıdır. Ancak birlikte HIV, HPV, influenza virüsü, Şiddetli akut solunum sendromu (SARS) virüsü, Ebola, Batı Nil virüsü, HBV, HCV, Sitomegalovirüs ve melanoma için tasarlanan DNA aşılarının klinik çalışmaları devam etmektedir (Kılıç & Dolapçı, 2021). Hem plazmit DNA hem de mRNA, hücre kültüründe viral kontaminasyon içermeyen büyük ölçekli üretim kolaylığı sunar (Deal et al., 2021).

Hali hazırda insanlarda kullanımı onaylanmış bir DNA aşısı bulunmamaktadır ancak bu aşılar veteriner alanda kullanılmaktadır. Plazmit DNA aşıları içerdikleri plazmitte prokaryotik ve ökaryotik bölgeler bulundurulur. Prokaryotik bölgede bakteri hücresinde çoğalma ve seçim saplayan

Aşı Üretiminde Kullanılan Yapılar

genetik elemanlar, ökartoyotik kısımda ise bağışıklık yanıtı oluşturmaya istenen antijenler ve genetik ajanlar bulunmaktadır (Düzenli, 2021).

REKOMBİNANT VEKTÖR AŞILAR

Rekombinant vektör aşılar; canlı aşılar ve altbirim aşılarının sahip olduğu avantajları yapısında birleştiren aşılardır. Bu aşılar, patojene ait antijenik genleri taşıyan ancak kendisi patojenik olmayan enfeksiyöz virüslerinden oluşur. Retrovirüs, herpes simplex virüs, adenovirüs veya poxvirüslerinden türevlendirilen viral vektörler sıklıkla 25 enfeksiyon hastalıklarına karşı aşı geliştirilmesi amacıyla klinik ve klinik öncesi aşamalarda değerlendirilmektedir. Ancak bu tür aşılarda kullanımını kısıtlayan temel faktör hastada daha önceden bu virüslere karşı olan nötralizan antikorların varlığıdır (Düzenli, 2021).

mRNA AŞILARI

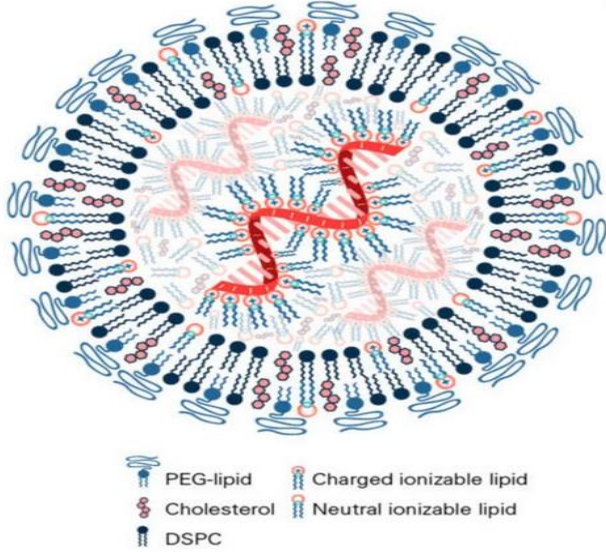
DNA'daki (deoksiribonükleik asit) bilginin proteine dönüşme sürecinde (santral dogma) haberci (messenger) ribonükleik asit (mRNA) molekülleri DNA'dan ribozomlara bilgi taşıyan araçlardır. mRNA molekülünü ile protein sentezi için gerekli bilgi ribozomlara hücre çekirdeğindeki DNA üzerinden iletilmek yerine; viral enfeksiyonlarda olduğu gibi hücre dışından gönderilebilir hale gelmiştir. Bu sayede hücreler belirli bir süre için istenilen proteinleri üretmeye yönlendirilebilmekte ve çeşitli enfeksiyon hastalıkları için immün yanıt üretilmesinde birer fabrika gibi kullanılmaktadır (Şahiner & Aygar, 2020).

mRNA aşıları, COVID-19 pandemisi ile birlikte biyoteknoloji ve ilaç endüstrisinin merkezine çekildi. mRNA aşı denemelerinden ikisi, bir spike protein immünojeni kodlayan ve bir lipid nanoparçacık içinde verilen 2 doz 30 µg veya 100 µg mRNA sekansından sonra SARS-CoV-2 enfeksiyonunda %94'ten fazla azalma sağlayan bir etkinlik bildiren ara faz 3 deneme sonuçlarını duyurdu. Aşı geliştirme hızı da beklentileri aştı ve bu sonuçlar SARS-CoV-2 dizisinin kamuya

açıklanmasından sadece 10 ay sonra gerçekleşti. Bu başarı, yalnızca biyoteknoloji ve ilaç endüstrisinin acil ve karşılanmamış bir küresel ihtiyaca yanıt verme yeteneğinin değil, aynı zamanda bir farmasötik model olarak mRNA'nın, profilaktik bir aşı olarak doğasında bulunan yeteneklerinin de bir kanıtıdır (Buschmann et al., 2021).

Büyük boyut ve negatif mRNA yükü, sitozole verimli bir şekilde ulaşmasının önündeki engellerdir. Çıplak mRNA, farklı hücre tipleri tarafından kendiliğinden alınabilir, ancak bu genellikle asidik endolizozomal kompartmanlarda bozulma ile sonuçlanır. Lipid nanoparçacıkları (LNP'ler), mRNA'yı her yerde bulunan RNA'lardan korumanın, onu bağışıklık hücrelerinden korumanın ve endozomdan kaçışı sağlarken hücrelere iletmenin etkili bir yolu olarak tanımlanmıştır. LNP'ler genellikle dört ana bileşenden oluşur: iyonlaşabilir, sterol, fosfolipid ve lipid bağlantılı polietilen glikol (PEG). Fosfolipid ve sterol, LNP'yi stabilize etmek için birlikte çalışır. Lipid bağlantılı PEG, flakon ve depolama stabilitesi sağlar. İyonize olabilen lipid, hücresel alım ve endozomal kaçış için kritiktir, mRNA'nın sitozole salınmasına izin verir. Lipid bileşenlerinin oranı ve kimlikleri değiştirilerek, formülasyonun etkinliği ve tolere edilebilirliği değiştirilebilir (Deal et al., 2021).

Aşı Üretiminde Kullanılan Yapılar



Şekil 2. mRNA Lipid nanopartikül yapısı (Buschmann et al., 2021)

mRNA terapötikleri, küçük moleküller, DNA, oligonükleotitler, viral sistemler ve antikorlar dahil proteinler olmak üzere diğer farmasötik modalitelere kıyasla birçok avantaja ve çeşitli zorluklara sahiptir. DNA ile karşılaştırıldığında, mRNA'nın çekirdek yerine yalnızca sitoplazmik ribozomal translasyon mekanizmasına erişmesi gerekir ve genomik entegrasyon riski taşımaz. Hem proteinler hem de viral sistemlerle karşılaştırıldığında, mRNA üretimi hücresizdir, daha hızlıdır ve protein ürünü doğal glikosilasyon ve konformasyonel özellikler taşır. Bir lipid nanoparçacık (LNP) dağıtım sistemi ile birleştirildiğinde, viral sistemlere ve dolaşımdaki şilomikronlara büyüklükleri, lipid zarfları ve (viral sistemler için) iç yapısı bakımından benzerlik gösterir. mRNA platformuna özgü zorluklar, içsel immünojenisitesi, enzimatik bozulmaya duyarlılığı ve çıplak mRNA'nın hücre alımının neredeyse ihmal edilebilir seviyeleridir. mRNA'nın doğuştan gelen immünojenisitesi; tek ve çift sarmallı RNA'nın toll-like reseptörleri (TLR'ler), helikaz

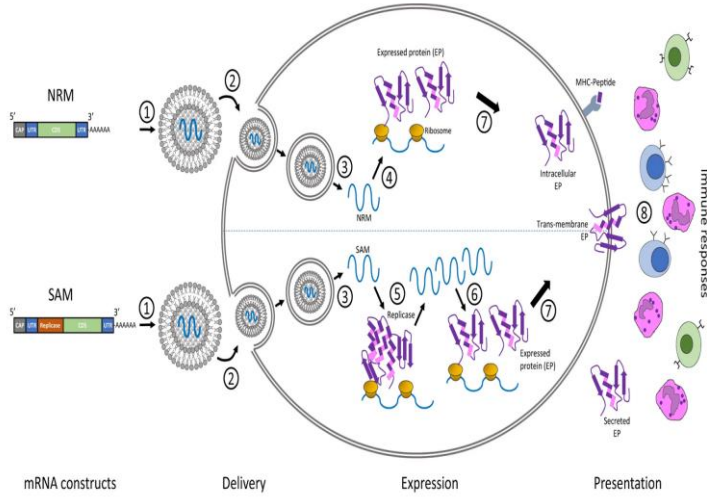
reseptörleri, retinoik asit ile indüklenebilir gen I (RIG-I) benzeri reseptörler (RLR'ler) tarafından hücresele olarak saptanmasından kaynaklanır (Buschmann et al., 2021).

Tablo 3. DNA ve RNA aşılarının birbirlerine göre avantaj ve dezavantajları (Kılıç & Dolapçı, 2021)

Özellik	DNA aşıları	RNA aşıları
Düşük maliyet, kolay ve hızlı üretim	+	+
Hücresele ve humoral immünite oluşumu	+	+
Enfeksiyon oluşturma riski	-	-
Molekül kararlılığı, <i>in vivo</i> verim	+	±
Genetik kod kapasitesi	+++	+
İmmünojenik protein üretiminin süresi ve seviyesi	+++	+
Aşı platformu çeşitliliği	+	+
Hücre dışı ortama dayanıklılık	Güçlü değil, kolay bozulur	Dayanıklı
Aşının hücre içine ulaşan miktarı	Düşük	Yeterli
Etki için çekirdeğe girme zorunluluğu	Çekirdek içine ulaşmalı	Hücreye girmesi yeterli
DNA: Deoksiribonükleik asit, RNA: Ribonükleik asit		

Enfeksiyöz patojenler için iki tipte RNA aşısı kullanılmıştır; replike olabilen (amplifiye olabilen, self amplifying mRNA, SAM) RNA ve replike olmayan RNA. Replike olmayan RNA aşılarının üretimi basit ve ucuzdur ancak ekspresyon süresi ve seviyesi kısıtlıdır. Replike olabilen RNA aşıları ise enfeksiyöz virüs üretimi riski olmadan replikasyon döngüsüne ulaşma prensibi ile üretilir böylece az miktarda aşı dozu ile antijeni kodlayan RNA'nın amplifikasyonuna bağlı olarak çok miktarda antijen üretilir (Kılıç & Dolapçı, 2021).

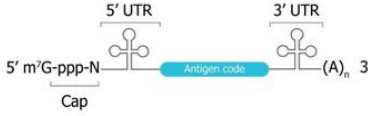
Aşı Üretiminde Kullanılan Yapılar



Şekil 3. Replikasyon olamayan (NRM) RNA ve replike olabilen (SAM) RNA (Jackson, Kester, Casimiro, Gurunathan, & DeRosa, 2020)

Hem replike olamayan hem de replike olabilen (saRNA) mRNA'lar, bir başlık, 5' UTR, 3' UTR ve değişken uzunlukta poli(A) kuyruk dahil olmak üzere temel öğeleri paylaşır. Kendi kendini çoğaltan RNA (saRNA) ayrıca dört yapısal olmayan proteini (nsP1-4) ve alfavirüsün genomundan türetilen bir subgenomik promotörü kodlar. nsP1-4, replike olamayan mRNA'dan daha düşük dozları mümkün kılan saRNA'nın amplifikasyonundan sorumlu bir replikazı kodlar (Blakney et al., 2021).

A. Conventional non-amplifying mRNA



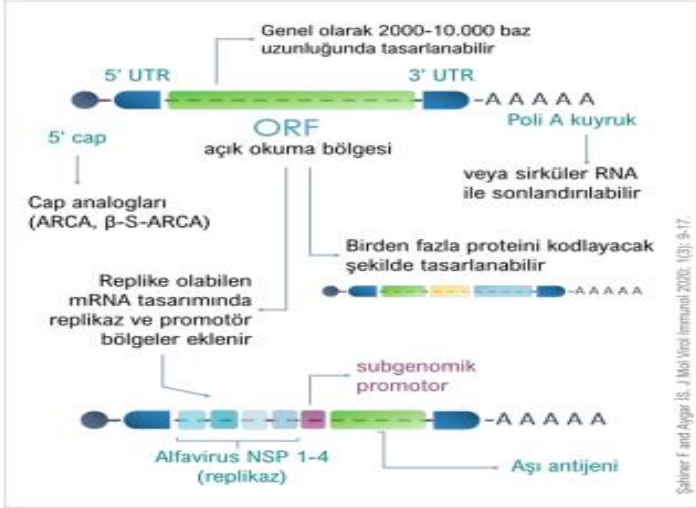
B. Self-amplifying mRNA (replicon)



Şekil 4. mRNA vektörlerinin karşılaştırılması (Blakney et al., 2021)

Günümüzde kullanılan SAM aşılarının çoğu RNA replikasyon mekanizmasını kodlayan viral genleri içeren ancak virüsün yapısal proteinlerini kodlayan genlerin üretilmek istenilen ilgili aşı antijeni ile değiştirildiği bir alfavirus genomu (rekombinan Semliki Forest virus, rSFV) üzerinde tasarlanmaktadır (Savaşçı & Gül, 2021). Tarihsel olarak, alfavirüsler, flavivirüsler ve pikornavirüsler gibi pozitif anlamda tek sarmallı RNA virüsleri replikonlar için kullanılmıştır. En iyi çalışılan kendi kendini çoğaltan mRNA molekülleri Sindbis virüsü gibi alfavirüs genomlarından türetilir (Blakney et al., 2021). İlgili aşı antijenine ait ORF bölgesi ile beraber viral replikazı kodlayan ikinci bir ORF(open reading frame) bölgesi ve bir promotor gen bölgesi içerirler. Bu ikinci ORF bölgesi mRNA'nın hücre içi replikasyonunu yönlendirir ve böylece tasarlanan aşı sisteminin antijen ekspresyon kapasitesi önemli ölçüde artırılmış olur. (Şahiner & Aygar, 2020) SAM platformunda, antijen kodlayan mRNA'nın hücre içi replikasyonu nedeniyle çok küçük bir aşı dozundan (0.1- 10 µg) büyük miktarda antijen üretimini mümkündür (Savaşçı & Gül, 2021). Bu özelliğinden dolayı replike olmayan mRNA'ya (25-250 µg) kıyasla potansiyel olarak önemli maliyet faydaları ve daha yüksek verimlilik sunarlar (Tanoğlu, 2021).

Aşı Üretiminde Kullanılan Yapılar



Şekil 5. SAM aşının yapısı (Şahiner & Aygar, 2020)

Yeni bir patojenin sebep olduğu bir salgın ortaya çıktığında virüsün tanımlanması ve genomik dizisinin belirlenmesi ile beraber aşı üretimi için uygun olan antijenik yapıları tanımlanır ve mRNA sisteminin tasarımına geçilir. RNA aşısı içeriğinin üretimi bir platform teknolojisidir, yani hemen her RNA sekansı; mRNA sentezi, saflaştırması ve formülasyonu aynı işlemler ile üretilebilir. Yeni bir aşının üretimine geçerken bu süreçte değiştirilmesi gereken tek bileşen, RNA'nın T7 RNA polimeraz enzimi kullanılarak sentezlendiği DNA şablonudur (Tanoğlu, 2021).

Genetik temelli bir mRNA aşısı olan Pfizer/Biontech aşısı, bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2 virüsünün genomunun S-proteinini (Spike proteini) kodlayan genetik kodun lipid nanopartiküller içerisinde insan vücuduna enjekte edilmesi yöntemi ile immün yanıt oluşturmaktadır. Moderna'nın mRNA-1273 aşısı Pfizer/Biontech aşısı gibi SARS-CoV-2 virüsünün genomunun S-proteinini (Spike proteini) kodlayan genetik kodun lipid nanopartiküller içerisinde formülasyonu ile üretilmektedir. Her iki aşı immün cevap

geliştirme stratejisi açısından aynı yöntemi kullanmaktadır. Aralarındaki fark, genetik kod dizilimindeki teknik farklılık ile kullanılan ayrı lipid nanopartikül yapılarıdır (Yavuz, 2020).

mRNA AŞISININ ÜRETİM SAFHASI

Klinik kullanıma kadar olan süreçte bir aşı geliştirme- nin maliyeti 200-500 milyon dolardır ve 5-18 yıl arası bir zaman alır. Ancak COVID-19 gibi tüm dünyayı etkisine alan ciddi bir pandemide aşı geliştirilmesine çok daha büyük finansal kaynaklar ayrılmıştır ve aşı çalışmaları bu konuya yönlendirilmiştir. Aşı konusundaki gelişmiş teknikler, pandemi öncesinde Ebola, SARS-Cov-1, Zikra gibi virüsler için aşı ve kanser tedavisi için yoğun şekilde çalışılmakta idi. Pandemi sırasında bu tekniklerle beraber, aşı geliştirme çalışmalarında araştırma fazlarının birlikte yürütülmesi (Faz 1/2, Faz 2/3 gibi) geliştirme süresi açısından bir avantaj sağlamıştır ve böylece COVID-19 aday aşıları 12-18 ay gibi kısa bir sürede acil kullanım onayına sunulabilmiştir (Yavuz, 2020).

Aşı Üretiminde Kullanılan Yapılar

Tablo 4. Aşı geliştirme çalışmalarında sürdürülmesi zorunlu olan fazlar (Yavuz, 2020)

Preklinik	Güvenlik ve uygunluk açısından veri toplanır. Tekrar eden hayvan çalışmaları yapılır. Toksik ve farmakolojik etkiler araştırılır. İnsan deneyleri başlamadan önce gerçekleştirilir.
Faz 1	İlk klinik fazdır. Sağlıklı insanlardan oluşan küçük bir grupta (20-100 gönüllü) gerçekleştirilir. Farklı dozlardaki güvenlik ve immün cevap değerlendirilir. Genellikle 1-2 yıl sürer ancak COVID-19 aşı çalışmaları için 3 ay sürmesi beklenmektedir.
Faz 2	Yüzlerce kişi (100-300) ile gerçekleştirilir. Güvenirlilik ve etkinlik daha ayrıntılı değerlendirilir. Aşının optimal dozu ve aşı şeması hakkında bilgi verir. Genellikle 2-3 yıl sürer ancak COVID-19 aşı çalışmaları için 8 ay süreceği tahmin edilmektedir.
Faz 3	Binlerce kişiyi (300-3000) çalışma kapsamına alır. Güvenirlilik ve etkinlik daha geniş bir popülasyonda yeniden değerlendirilir. Genellikle 2-4 yıl sürer ancak COVID-19 aşı çalışmalarında Faz 2 ile birleştirilebilir.
RR	Regulatory Review: Devletlerin düzenleyici kuruluşları Faz 3 çalışma sonuçlarını inceleyerek ruhsatlama başvurusunu değerlendirir. İlaç üretimi ile eş zamanlı olabilir. Genellikle 1-2 yıl sürer ancak COVID-19 için bir kaç ay süreceği şekilde hızlandırılabilir.
Faz 4	Aşı kitlesel olarak kullanılmaya başlandıktan sonraki safhadır. Onay sonrası aşının gerçek hayat etkinliği ve güvenirliliği izlenir.

Üretim süreci, mRNA dizisini içeren bir DNA şablonunun in vitro transkripsiyonunu içerir. Bu mRNA, 5' çevrilmemiş bölge (UTR), bir başlangıç kodonu ve bir açık okuma çerçevesi (ORF), bir durdurma kodonu ve ardından 3' UTR ve bir poli(A) dizisi gibi standart elemanlara sahiptir. ORF

sıklıkla ifade için optimize edilir (hem kodon optimizasyonu hem de çeviri ve stabilite için RNA optimizasyonu kullanılmıştır). Etkili translasyona izin vermek için mRNA kapatılır ve poliadenile edilir. Başlık, transkripsiyon sırasında veya transkripsiyonel olarak sonradan eklenebilir; poli(A) dizisi, transkripsiyon sırasında eklenebilir veya poli(A) polimeraz ile transkripsiyonel olarak sonradan eklenebilir. 5' ve 3' UTR'lerin dizileri, çeviri verimliliği üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir (Knezevic, Liu, Peden, Zhou, & Kang, 2021).

mRNA'nın GMP (Good Manufacturing Practice) şartlarında üretimi şu şekilde olur; DNA şablonu üretimi ve ardından enzimatik in-vitro transkripsiyon (IVT) ile başlar ve araştırma ölçeğinde sentez için kullanılan protokolü izler, son olarak ürünün güvenliğini ve etkinliğini sağlamak için ek kontroller uygulanır. (Tanoğlu, 2021) Üretim süreci, T7 gibi DNA'ya bağımlı bir RNA polimeraz promotörü ve mRNA yapısı için karşılık gelen diziyi içeren bir plazmit DNA'nın (pDNA) üretilmesiyle başlar. pDNA, mRNA'yı kopyalamak üzere DNA'ya bağımlı RNA polimeraz için bir şablon olarak hizmet etmek üzere doğrusallaştırılır ve daha sonra bir DNaz işlem adımı ile indirgenir (Jackson et al., 2020).

Tablo 5. Aşı üretim safhaları (Tanoğlu, 2021)

1	mRNA temelli bir sistemin tasarım süreci Yıllar; bilgi birikimi ve yeni teknolojilerin geliştirilmesi
2	Plazmid linearizasyonu 1 – 16 saat (kullanılan enzimin aktivitesine göre)
3	Transkripsiyon 1 – 3 saat (transkriptin uzunluğuna göre)
4	DNAaz ile muamele 15 dakika
5	Diafiltrasyon 4 saat – 3 gün (işlenen ürün miktarına-hacmine göre)
6	Pürifikasyon 4 saat – 10 gün (işlenen ürün miktarına-hacmine göre)
7	Diafiltrasyon 4 saat – 3 gün (işlenen ürün miktarına-hacmine göre)
8	Ürünün kalite kontrolü 1 gün – 4 hafta (kullanılan teste göre)

Günel Tanoğlu E. J Mol Virol Immunol 2020; 1(3): 27-34

Üretim sürecini başlatmak için, Escherichia coli bakterisinde üretilen “şablon plazmit DNA” 3' ucunda bir poli-A kuyruğu olan transkriptlerin sentezine izin vermek için bir restriksiyon enzimi kullanılarak doğrusallaştırılır.

Daha sonra bakteriyofajlardan (T7, SP6 veya T3 gibi) elde edilen bir DNA bağımlı bir RNA polimeraz enzimi ile nükleotit trifosfatlardan mRNA sentezlenir. Şablon DNA daha sonra DNaz ile inkübasyon yoluyla yıkılır-parçalanır.

Sonraki basamakta, verimli in-vivo translasyon etkinliği sağlamak için mRNA molekülleri enzimatik veya kimyasal olarak kapatılır. Son olarak optimize edilmiş koşullar altında gram ölçekli reaksiyonlarda mRNA sentezi gerçekleştirilir.

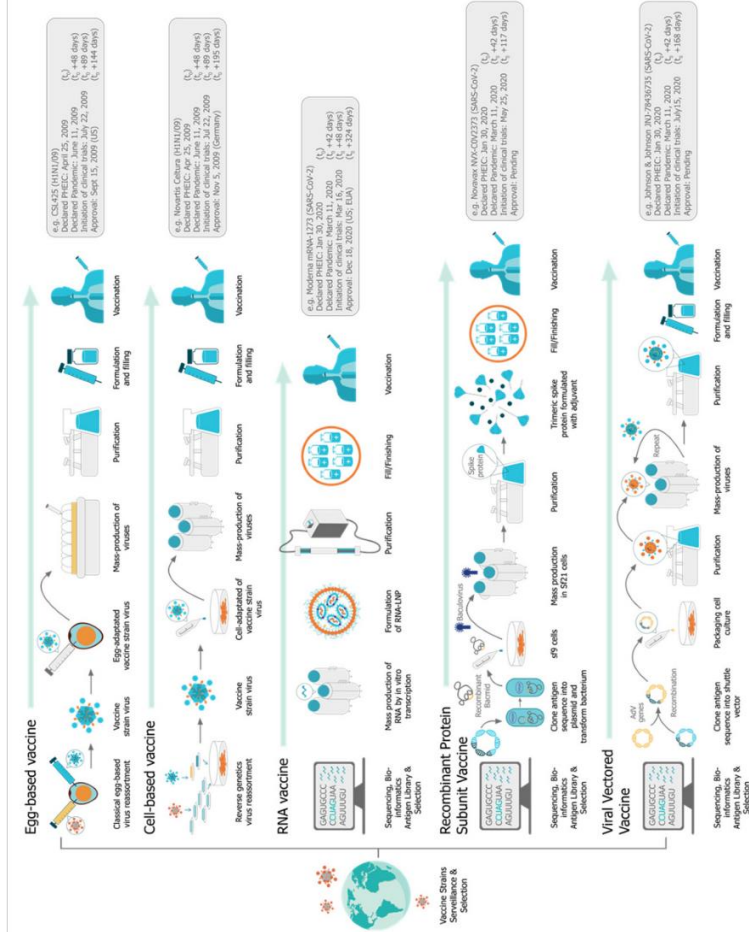
mRNA sentezlendikten sonra, enzimler, serbest nükleotidler, kalıntı DNA ve kesilmiş RNA fragmanları dahil olmak üzere reaksiyon bileşenlerini uzaklaştırmak için birkaç saflaştırma adımı uygulanır. Laboratuvar ölçekli preparasyon için rutin olarak LiCl ile çöktürme kullanılırken, klinik ölçekte saflaştırma için büyük ölçekte kullanılması daha kolay olan parti veya kolon formatlarında türetilmiş mikro boncuklar kullanır. Bazı mRNA platformları için, interferona bağlı translasyon inhibisyonunun güçlü bir indükleyicisi olan dsRNA molekülleri ve diğer kontaminantların uzaklaştırılması nihai ürünün gücü için kritiktir. Bu işlem laboratuvar ölçeğinde ters fazlı FPLC (Fast Protein Liquid Chromatography) kullanılarak gerçekleştirilebilir. Ayrıca ölçeklenebilir sıvı fazlı (aqueous) saflaştırma yaklaşımları da denenmektedir.

mRNA molekülleri saflaştırıldıktan sonra, son bir saklama tamponu ile içerisine alınır ve sonrasında klinik kullanım için şişelere doldurulmak üzere steril filtrelerden geçirilir. RNA hem enzimatik hem de kimyasal yollarla bozunmaya duyarlıdır, bu nedenle kontaminan RNazlar veya “antioksidanlar ve şelatörler” gibi tampon bileşenlerini içermediğinden emin olmak için formülasyon tamponları ayrıca

Aşı Üretiminde Kullanılan Yapılar

test edilir. Böylece mRNA kararsızlığına yol açan reaktif oksijen türlerinin ve iki değerlikli metal iyonlarının etkileri en aza indirilir (Tanoğlu, 2021).

Tablo 6. Aşı üretim süreçlerinin karşılaştırılması (Blakney et al, 2021)



SaRNA aşlarının 2015 öncesi klinik öncesi çalışmaları ağırlıklı olarak viral replikon partikülleri ve kanser

uygulamalarına odaklanmış olsa da yakın zamanda viral bulaşıcı hastalıklardaki uygulamalara kaymıştır. Bir monoklonal antikoru kodlayarak pasif bağışıklama için saRNA'nın araştırılması daha fazla gelişmeyi garanti eden oldukça umut verici bir uygulamadır. Kuduz ve SARS-CoV-2 için yapılan klinik deneyler, saRNA aşıları alanı için heyecan verici bir fırsattır ve bağışıklık tepkisinin özellikleri, gerekli doz, bağışıklık süresi ve gerekli rejim konusunda şüphesiz bilgilendirici olacaktır. SARS-CoV-2 küresel salgını ekonomilere ve sağlığa zararlı olsa da klinikte saRNA aşılarını test etmek için, aksi takdirde onlarca yıl sürebilecek değerli bir fırsat sağladı. Genel olarak, saRNA aşıları son beş yılda anıtsal adımlar attı ve önümüzdeki beş yıl bu umut verici aşı platformunun klinik faydası ve başarısı hakkında bilgi verecek (Blakney et al., 2021).

mRNA aşılarının klinik olarak etkili ve güvenli olduğunun kanıtlanacağını varsayarsak, merkezi avantajlardan biri üretim hızına bağlıdır. Haftalar içinde, immünojeni kodlayan bir dizinin bulunmasından sonra klinik gruplar oluşturulabilir. İşlem hücre içermez ve ölçeklenebilir. En büyük avantajı, mRNA üretimine ayrılmış bir tesisin, süreçlere ve formülasyona minimum adaptasyon ile birden fazla hedefe karşı aşıları hızla üretebilmesidir. Ek olarak, çoklu antijen yaklaşımları gerektiren yeni hedefler, mRNA'nın birden çok yapı oluşturabileceği hızdan faydalanacaktır (Jackson et al., 2020).

Şüphesiz, yeni aşılara ihtiyaç duyduğumuz ajanlar, patogenezelelerinde halihazırda aşılarımız olanlardan daha karmaşıktır ve bu nedenle, şu anda sahip olduğumuzdan daha derin bir bağışıklık sistemi bilgisine ihtiyacımız vardır. Bu, HIV/AIDS ve sıtma gibi doğal bağışıklığın olmadığı hastalıklar için özellikle önemlidir. Bununla birlikte, geçmiş, umut edilen geleceğe bir giriş olmuştur ve yakın zamanda geliştirilen tüm aşılar, koruyucu bağışıklık tepkisinin önceki bir analizine dayanmaktadır. Gelecekte bile, aşıların başarısının, enfeksiyonun alınmasını önleyecek fonksiyonel

Aşı Üretiminde Kullanılan Yapılar

antikorun indüksiyonuna ve antikor varlığına rağmen enfeksiyon meydana gelirse patojen replikasyonunu kontrol eden spesifik hücresel fonksiyonlara bağlı olması muhtemeldir (Plotkin & Plotkin, 2011).

En bilgili bilim adamı bile gelecek yılın gribinin türünü kesin olarak tahmin edemez ve uzman bir epidemiyolog, belirli hastalıkların neden belirli oranlarda yükselip yok olduğunu her zaman açıklayamaz. Moleküler biyoloji, genomik ve proteomik, benzer antijenler hakkında kesinlikle çok şey ortaya çıkaracak ve hayvan deneylerinden ziyade hücresel manipülasyon yoluyla aşılarda geliştirilmesini teşvik edecektir (Stern & Markel, 2005).

Kaynaklar

- Blakney, A. K., Ip, S., & Geall, A. J. (2021). An update on self-amplifying mRNA vaccine development. *Vaccines*, 9(2), 97.
- Buschmann, M. D., Carrasco, M. J., Alishetty, S., Paige, M., Alameh, M. G., & Weissman, D. (2021). Nanomaterial delivery systems for mRNA vaccines. *Vaccines*, 9(1), 65.
- Deal, C. E., Carfi, A., & Plante, O. J. (2021). Advancements in mRNA Encoded Antibodies for Passive Immunotherapy. *Vaccines*, 9(2), 108.
- Düzenli, Ö. F. (2021). Mycobacterium bovis Antijenlerinin Escherichia coli’de Rekombinant DNA Teknolojisi ile Üretimi ve Alt Birim Aşı Geliştirilmesi.
- Jackson, N. A., Kester, K. E., Casimiro, D., Gurunathan, S., & Derosa, F. (2020). The promise of mRNA vaccines: a biotech and industrial perspective. *npj Vaccines*, 5(1), 1-6.
- Keser, M., & Hatipoğlu, N. (2008). Bağışıklık Antijenleri ve Aşı İçeriği. *Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi*, 2.
- Kılıç, S. G., & Dolapçı, İ. (2021). History of Vaccines and New Vaccine Strategies. *Ankara Universites Tip Fakultesi Mecmuası= Journal of Ankara University Faculty of Medicine*, 74(1), 1.
- Knezevic, I., Liu, M. A., Peden, K., Zhou, T., & Kang, H.-N. (2021). Development of mRNA Vaccines: Scientific and Regulatory Issues. *Vaccines*, 9(2), 81.
- Koptur, M. (2020). RNA Dizileme Veri Analizi.
- Payette, P. J., & Davis, H. L. (2001). History of vaccines and positioning of current trends. *Current Drug Targets-Infectious Disorders*, 1(3), 241-247.
- Plotkin, S. A., & Plotkin, S. L. (2011). The development of vaccines: how the past led to the future. *Nature Reviews Microbiology*, 9(12), 889-893.
- Rappuoli, R. (2014). Vaccines: science, health, longevity, and wealth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(34), 12282-12282.
- Savaşçı, Ü., & Gül, H. C. (2021). Enfeksiyon Hastalıklarında mRNA Temelli Aşı Çalışmaları ve Güncel Gelişmeler *Journal of Molecular Virology and Immunology*.
- Sinan, O., & Uşak, M. (2015). Is DNA Replicated in Protein Synthesis?

Aşı Üretiminde Kullanılan Yapılar

- Stern, A. M., & Markel, H. (2005). The history of vaccines and immunization: familiar patterns, new challenges. *Health affairs*, 24(3), 611-621.
- Şahiner, F., & Aygar, İ. S. (2020). Aşı Teknolojisinde Yeni Bir Dönem: mRNA Temelli Aşı Tasarımı. *Journal of Molecular Virology and Immunology*.
- Tanoğlu, E. G. (2021). mRNA Aşılarının Üretim ve Dağıtımı: SARS-CoV-2 Deneyimi. *Journal of Molecular Virology and Immunology*.
- Yakıncı, C. (2020). *Güncel Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları*
- Yavuz, E. (2020). COVID-19 aşıları. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 24(4), 223-234.

4. Bölüm

Aşıların Uygulanması ve Aşılarda Kullanılan Adjuvanlar

Mehmet Özdemir* & Merve Afacan**

Bulaşıcı hastalıklar, özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde ölüm sebeplerinin başında gelmektedir. Gelişmiş ülkelerde aşılama sistemlerinin daha güçlü hatta en üst düzeyde olmasından dolayı bulaşıcı hastalıkların görülme sıklığının daha az olması beklenmektedir. Ancak pandemi gibi olağanüstü durumlarda tüm ülkeler neredeyse aynı şekilde etkilenmekte ancak mücadele güçleri farklılık göstermektedir. Bu durumda ülkelerin elinde pandemi ve bulaşıcı tüm hastalıklar ile mücadele edecek en güçlü yöntem aşıdır.

Aşı, herhangi bir hastalık etkenine karşı bağışıklık sistemini uyaran, vücudun bu etkenle karşılaşma durumunda immun sistemin hafıza faktörü ile hatırlamasında etkili olan biyolojik preparata verilen isimdir. Aşı olan kişinin vücudu hastalık faktörü ile karşılaşınca kendini korumak için daha hızlı yanıt verebilmektedir. Aşılar, antijene karşı antikor

* Prof. Dr., Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Karabük

** Arş. Gör., Karabük Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Bölümü, Karabük

Aşıların Uygulanması ve Aşılarda Kullanılan Adjuvanlar

üretmesi ile humoral ve hücrel bağışıklık oluşturlar. Hastalık etkeni ile karşılaşmadan önce aşı uygulanması etkin korumayı sağlamaktadır. Aşılar canlı aşılar ve inaktif aşılar olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılır. Canlı aşılar, hastalık etkeninin zayıflatılmış formudur ve hastalık oluşmadan vücutta çoğalma ve bağışıklık oluşturma prensibine dayanır. Tek dozda çoğunlukla etkilidir. İnaktif aşılar ise hastalık etkeninin tamamından veya bir kısmından üretilen formdur. Bu aşıların vücutta çoğalma özelliği olmadığından birden fazla doz uygulamasıyla bağışıklık gelişebilmektedir. Bu aşılarda rapel doz uygulaması da bulunmaktadır (Yurdakul, 2018).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) aşılamaı, kişiyi hastalık ya da enfeksiyondan koruma olarak tanımlar (DSÖ, 2020). Aşılamada en önemli amaç kişileri hastalıklardan koruyarak, bu hastalıklara bağlı bulaşmayı, mortalite ve morbiditeyi önlemektir. Aşılama ile insan hayatını riske eden enfeksiyon ya da bulaşıcı hastalıkları kontrol altına alınmakta ve elimine edilebilmektedir (Toprak ve ark., 2018). Aşılanmayla beraber kişilerin bağışıklık sistemi güçlenirken toplumda aşıli bireylerin sayısı da artmaktadır. Bir toplumda aşıli kişilerin sayısı arttıkça aşıli olmayanların temas olasılığı ve o hastalığın toplumda görülme sıklığı da azalacaktır. Bu azalma toplumsal bağışıklığı sağlamaktadır. DSÖ her yıl influenzadan ölenlerin sayısının 290,000–650,000 arasında olduğunu bildirmektedir. Bu bulaşıcı hastalıklara karşı aşılanmanın başlatılması, bulaşıcı hastalıkların prevalansını ve ölüm oranlarını önemli ölçüde azaltmış hatta bazılarını tamamen ortadan kaldırmıştır. Aşılanmanın yaygınlaşmasıyla beraber 1980 yılında çiçek hastalığının dünya çapında eradike edildiği ilan edilmiştir. Tetanoz (%83,4) ve difteri (%73,8) kaynaklı ölümler 2015'te azalmıştır. İnaktif oral poliovirus aşılarının kullanımı, 2018'de dünya çapında çocuk felcini %99,99 oranında azaltmıştır. Aşılanma bu denli önemli olduğundan, uzun yıllardan beri aşılar üzerine çalışmalar devam etmektedir (DSÖ, 2020; Sağlık Bakanlığı Aşı

Portalı, 2021).

Aşı maliyet-etkin, güvenli, etkili ve birincil koruma olmasıyla hastalıklardan toplumsal ve küresel boyutta korunmada en önemli yoldur (Toprak ve ark., 20218). Ancak yan etkilerinin de olduğu unutulmamalıdır. Bir aşının etkin ve güvenli olabilmesi için önce hayvanlarda daha sonra insanlarda test edilmesi gerekmektedir. Normalde bir aşının insanlar üzerinde kullanılması için yapılan deneysel çalışmalar yaklaşık 10 yıl kadar sürmektedir. Ancak son karşılaştığımız Covid-19 pandemisinde bu süre 12-18 ay aralığına düşmüştür. Bunun nedeni coronavirus ailesinden olan SARS (2002) ve MERS (2012) enfeksiyonları süreçlerindeki tecrübeler ve teknolojik gelişimlerin hızlanmasıdır. İnsanlarda üç aşamada klinik deneylerle test yapılır: Faz I, II ve III aşamaları. Bu aşamalar aşının koruma düzeyi, dozları, bağışıklık süresi ve yan etkileri saptamak için önemlidir (Türk Eczacıları Birliği, 2020).

Faz I, aşının bağışıklık tepkisi oluşturduğunu doğrulamak, doğru dozu belirlemek ve aşı güvenliğini değerlendirmek için az sayıda gönüllüye verilir.

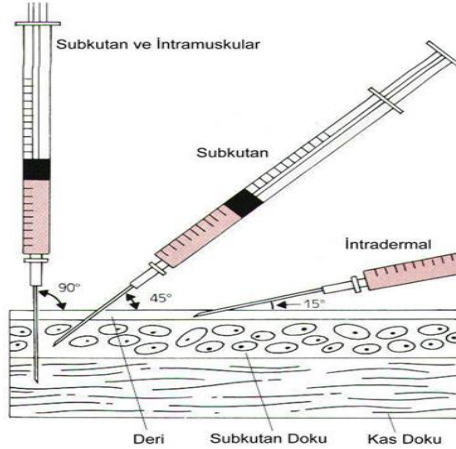
Faz II, aşının yan etkileri açısından daha çok gönüllü ile yapılan aşamasıdır. Deney ve kontrol grupları ile aşı hakkında karşılaştırma yapılabilen aşamadır.

Faz III, aşının güvenli ve etkili olup olmadığının değerlendirildiği aşamadır. Bu aşamada da deney ve kontrol grupları ile karşılaştırma yapılır.

Aşılamada doğru tekniği uygulamak, önceden belirlenmiş aşı takvimine uymak ve uygulama sırasında bireyin rahatsızlığını azaltmak en üst düzeyde bağışıklığı sağlamak için oldukça önemlidir. Bunun için bireydeki risk belirtilelerini gözlemleyen sağlık profesyonelleri uygun anatomik bölge, uygun iğne tipi ve iğne ölçüsü seçimi konusunda dikkatli ve doğru karar vermelidirler (Alparslan, 2008).

AŞI UYGULAMA YOLLARI

Aşılar genel olarak paranteral (intramuskuler-IM, subkutan-SC, intradermal-ID) olarak uygulanmaktadır (Resim 1). Ayrıca mukozal (oral, nazal, aerosol) ve transdermal/epidermal gibi yeni uygulama şekilleri üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Ruhsatı alınan aşıda, üretici firma önerilerine uymak önemlidir. Önerilenin dışında farklı uygulama tekniği ile farklı anatomik bölgeye uygulanan aşıda istenilen sonuca ulaşılması güçleşmektedir; hatta istenmeyen etkilere sebep olabilmektedir (Akşit, 2012; Yurdakul, 2018; Türk Tabipler Birliği, 2019).



Resim 1. IM, SC ve ID enjeksiyon uygulamaları (*acikders.ankara.edu.tr*)

Aşı uygulamalarında yaygın olarak kullanılan intramuskuler (IM) uygulama genel olarak adjuvanlı aşılar için önerilmektedir. Intramuskuler enjeksiyonlar hastanın yaşına bağlı olarak deriye 90 derecelik bir açıyla, tercihen uyluğun anterolateral yönüne veya üst kolun deltoid kasına uygulanır. Uygulama yapılan kişinin yaşı ve ağırlığına göre uygun iğne kullanılması hedeflenen immun yanıtı sağlamak için

önemlidir. Uygulama yapılacak bölge temizlendikten sonra pasif el ile kas toplanır, aktif el ile uygulama yapılır. Enjektörün kalem tutar gibi tutulması işlemi kolaylaştıracaktır. Deltoid kas uygulaması için kol hafif fleksiyona getirilir ve 90 derecelik açı ile uygulama yapılır. İntramusküler enjeksiyonlarda absorpsiyon hızlıdır ve suda ya da yağda çözünen solüsyonlar enjekte edilebilmektedir. Enjeksiyon sırasında dikkat edilmesi gereken en önemli husus pistonun geri çekilerek kan gelip gelmediği kontrol edilmesidir. Hava geliyor ise aşı içeriği enjekte edilir; kan geliyorsa uygulama sonlandırılır. Damara denk geldiği takdirde embolilere neden olacaktır. Sinirlere denk gelecek IM enjeksiyon ise nevroz ve paralize neden olacak; steril olmayan enjeksiyonlar ise apseye neden olacaktır. Bu yüzden aşının doğru teknikle uygulanması büyük önem arz etmektedir (Alparşlan, 2008; DSÖ, 2015; Yurdakul, 2018; Kroger ve ark., 2021).

Subkutan (SC) uygulama, genel olarak canlı virus aşıları için tercih edilir. Dermis ile muskuler yapı arasında yer alan yağ dokusuna 45 derecelik açıyla uygulanır. Bu yolla en fazla 2 ml aşı içeriği uygulanabilmektedir. Daha fazla verildiğinde ciltteki gerilim reseptörlerinin aktive olmasından dolayı ağrı hissedilecektir. Uygulama bölgesi olarak genellikle humerusun ve femurun dış yüzeyi tercih edilmektedir. Uygulama yapılacak bölge alkolle temizlendikten sonra deri tutularak hafif kaldırılır, 45 derece açı ile deriye girildikten sonra piston hafif geriye çekilip damar içine girilip girilmediği kontrol edilir. Bu kontrol aşının doğru uygulandığını teyit etmek ve etkinliği artırmak açısından önemlidir (Akdeniz ve ark., 2006; Alparşlan, 2008; DSÖ, 2015; Yurdakul, 2018; Kroger ve ark., 2021).

Intradermal (ID) uygulamada ise hedef yapı dermis dokudur. Uygulama yapılırken 15 derecelik açı kullanılır. Genellikle tüysüz, pigmenti az olan bölgeler tercih edilir. Ön kolun iç yüzeyi ID uygulama için en uygun bölgedir. Uygulama bölgesi temizlendikten sonra pasif elle cilt gerilir, aktif elle enjeksiyon uygulanır. İğne ucu 4-5 mm girdikten sonra

mercimek tanesi büyüklüğündeki ilaç cilt altına verilir ve ciltte küçük bir tümsek olduğu gözlemlenmelidir. Uygulama sonlandırıldıktan sonra bölgeye masaj yapılmamalıdır. Uygulama bölgelerinde damarlanma az olduğundan emilim de yavaş olmaktadır. Bu uygulamada daha az miktarda aşı antijeni kullanıldığı için IM ve SC uygulamaya göre avantajlıdır. Örneğin BCG aşısının daha az miktarda ID olarak uygulanması IM ve SC uygulamaya göre aynı şekilde ya da daha fazla immun yanıt oluşturduğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (Akdeniz ve ark., 2006; Alparslan, 2008; DSÖ, 2015; Yurdakul, 2018; Kroger ve ark., 2021).

Bu üç temel uygulama yöntemine ek olarak son yıllarda yeni aşı uygulama yöntemleri geliştirilmiş ve hala çalışmaları devam etmektedir. Bunlardan ilki intranazal/oral aşı uygulamasıdır. Çok sayıda mikrovillus içeren nazal mukoza, gelişmiş absorpsiyon alanı ve zengin damarlanma ile mukozal bağışıklama için uygun bir ortamdır. Oral mukoza ile karşılaştırıldığında nazal mukozada enzim aktivitesi daha az olmaktadır. Dolayısıyla daha az antijen dozu ile daha fazla bağışıklık elde edileceği öngörülmektedir. Bir diğer yeni uygulama yöntemi transdermaldir. Bu yöntemde derinin edinsel immun yanıt oluşturma avantajından yararlanmaktadır. Uygulama yapılırken aşının patch (yama) ile deriye uygulanması yöntemi kullanılmaktadır. İntranazal ile eşdeğer immun yanıt oluşturduğunu kanıtlayan çalışmalar bulunmaktadır. Yama yönteminin en önemli avantajı nitrojen ile işlendikten sonra oda ısısında transport edilebilme özelliğine sahip olduğundan transdermal uygulama soğuk zincire ihtiyaç duymamasıdır. Buna ek olarak daha az antijen kullanımı, iğnesiz oluşu, kan ve ürünlerinden bulaş riskinin ortadan kalkması ve kendi kendine uygulanabilmesi diğer avantajlarıdır. Transdermal olarak uygulanan başka bir yöntem de derinin stratum corneum tabakasına mikro iğneler aracılığı ile verilen aşı antijeninin vücut ısısı ile temas ettiğinde epidermise yayılmasını sağlanmasıdır. Hayvan çalışmalarında SC uygulamaya göre daha fazla antikor

elde edildiği bulunmuştur. Mukozal aşılama yöntemlerinden bir diğeri ise aerosol uygulamadır. Aşı antijenini ağız ve burnu kapsayacak şekilde nebulizatör ile solunması yöntemidir. Böylece aşı antijeninin akciğerlere ulaşması hedeflenmektedir. Bazı çalışmalarda SC ile uygulamaya göre daha yüksek antikor düzeyi elde edildiği ortaya konmuştur (DSÖ, 2015; Yurdakul, 2018; Criscuolo ve ark., 2019; Ongun ark., 2021).

Bu bağlamda bu bölümde çocukluk dönemi aşı uygulamaları, erişkin dönem aşı uygulamaları ve adjuvan maddeler konusunda güncel bilgiler gözden geçirilerek ele alınmıştır.

A. Çocukluk Çağı Aşılı ve Uygulama Yöntemleri

Aşılama hizmetlerinin temel amacı, aşı ile önlenabilir ve korunulabilir hastalıkların ortaya çıkmasını engellemek, bu enfeksiyonlara bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Koruyucu sağlık hizmetlerinden olan aşılama yeni doğan döneminden başlayarak devam etmek toplum sağlığını yükseltmek adına önemlidir. Ayrıca bir toplumun gelişmişlik düzeyini gösteren sağlık göstergelerinin (bebek ölüm hızı, 5 yaş altı çocuk ölüm hızı gibi) o toplum için iyileştirilmesi adına hassas gruplar içerisinde yer alan bebek ve çocukların aşılama fazlaca önem arz etmektedir (DSÖ, 2015; Türk Tabipler Birliği, 2019).

Çocuk sağlığı açısından aşının önemi nedeniyle DSÖ 1977’de, ülkemizde de 1981’de “Genişletilmiş Bağışıklama Programı” başlatılmıştır. Çocukların aşılamaının ücretsiz karşılandığı program ülkemizde 2009 yılında güncellenmiştir. Programın temel amacı toplumda aşısız çocuk bırakmadan aşı ile önlenabilir hastalıkların ortaya çıkışını engellemek, dolayısıyla bu hastalıklara bağlı morbidite ve mortalitenin önüne geçmektir. Kapsamı gün geçtikçe genişletilen ve güncellenen ulusal bağışıklama çizelgesi ile sağlıklı çocukların aşılamaını ülkemizde düzenli olarak devam etmektedir. 1980-2019 yılları arasındaki aşı ile önlenabilir

Aşıların Uygulanması ve Aşılarda Kullanılan Adjuvanlar

hastalıkların, aşılama öncesi ve sonrasındaki vaka sayıları ve azalma yüzdeleri aşılamada ülke olarak başarımızı göstermektedir (Tablo 1). Buna ek olarak ülkemiz DSÖ tarafından 2002 yılında Avrupa Bölgesi “Polio’dan Arındırılmış Bölge” olarak belgelendirilmiş; 2009 yılında maternal ve neonatal tetanozun eliminasyonu onaylanmış; 2019 yılı sonu itibarıyla ülkemizde endemik kızamıkçık virüsünün elimine edilmiş olduğunun onaylanması da başarıda büyük bir adımdır (Sağlık Bakanlığı, Aşı Portalı, 2021).

Bu başarıların sürmesi aşılanmanın başarılı şekilde devam etmesiyle doğrudan ilişkilidir. Aşılanma ile önlenabilir şu hastalıklardan korunulabilir:

- A. Hep-A aşısı ve Hep-B aşısı ile hepatit virusundan,
- B. BCG aşısı ile verem hastalığından,
- C. DaBT-IPA-Hib (Beşli karma aşı) aşısı ile difteri, boğmaca, tetanoz, polio (çocuk felci) ve Hib menenjit hastalıklarından,
- D. KKK (kızamık-kızamıkçık-kabakulak) aşısı ile kızamık, kızamıkçık ve kabakulak hastalıklarından,
- E. Suçiçeği aşısı ile suçiçeği hastalığından,
- F. OPA aşısı ile Polio (çocuk felci) hastalığından,
- G. KPA aşısı ile de pnömokokal zatürre ve pnömokokal menenjit gibi invaziv pnömokokal hastalıklarından.

Tablo 1. Aşı ile önlenabilir hastalıkların aşılama öncesi ve sonrasındaki vaka sayıları ve azalma yüzdeleri (Türkiye, 1980-1984 ve 2015-2019). (<https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77803/genisletilmis-bagisiklama-programi-gbp.html>)

Hastalık	Aşılama Öncesi Vaka Sayısı	1980-1984 Vaka Sayısı *	2015-2019 Vaka Sayısı *	Azalma Yüzdesi (%)
Difteri	1.236 (1932-1936)	174	0	100
Boğmaca	10.762 (1963-1967)	3619	84	98
Tetanoz	Bildirimi yapılmamıştır. (1963-1967)	110	16	85
Çocuk felci	501 (1958-1962)	159	0	100
Kızamık	50.145 (1965-1969)	21225	713	97

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırma (TNSA) 2018 verilerine göre çocukluk çağı aşılarının yapılma oranları umut vericidir; Hepatit B aşısının ilk dozunun yapılma oranı %96; BCG ile DaBT-Hib-IPA 1 aşılarının yapılma oranı %93; KPA'nın ilk dozu %91; OPA'nın ilk dozu %90 olarak devam etmektedir. Yaşa uygun tüm aşıların yapılma durumu %67; aşısız olan tüm çocukların oranı ise %2'dir. Bu hastalıkları önlemek ve hastalıklardan korunmak için gerekli olduğu durumlarda güncellenen çocukluk çağı ulusal aşı takvimi bulunmaktadır (Resim 2) (TNSA, 2018).

A.1. Hepatit B Aşısı

Bir DNA virusu olan hepatit B virusu (HBV), asemptomatik taşıyıcı, karaciğerde kronik inflamasyon, siroz ve hepatosellüler kansere neden olması nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Hepatit B aşısı, alüminyum hidroksit yapısındaki adjuvana absorbe olmuş, inaktif hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) içeren biyosentetik olarak üretilmiş rekombinant bir aşıdır. Ulusal aşı takvimimize 1998'de eklenen hepatit B aşısının çocuk dozu 0,5 ml (10 mcg)'dir. Güncel ulusal aşı takviminde Hepatit B aşısı üç doz olarak; ilk dozu doğumda ilk 72 saat tercihen 24 saat içinde, 1. ve 6. aylarda yapılmaktadır. Rapel dozu yoktur. Hepatit B aşısı yaygın olarak yenidoğanlarda vastus lateralis kasına IM olarak uygulanır (Resim 3). İntramusküler, ID ve SC uygulamanın karşılaştırıldığı çalışmalarda, en etkin yöntemin IM olduğu tespit edilmiştir (Akdeniz ve ark., 2006; Mert, 2010; Bakır, 2011; Gülcü ve Arslan, 2018).

HBsAg (+) olmadığı bilinen annenin bebeğinde ilk 24 saatte en geç 72 saatte yapılmalıdır. Prematüre bebeklerde, bebek ≥ 2000 g olduğunda uygulanması; bebek < 2000 g altında olması halinde yeterli bağışıklık yanıtının oluşabilmesi için ikinci ayda ek bir doz verilerek 0., 1., 2., 6. ay şeması uygulanır. HBsAg (+) olmadığı kesin olarak bilinen yenidoğanlarda bir ayı doldurduğunda başlanırsa ek doza

Aşıların Uygulanması ve Aşılarda Kullanılan Adjuvanlar

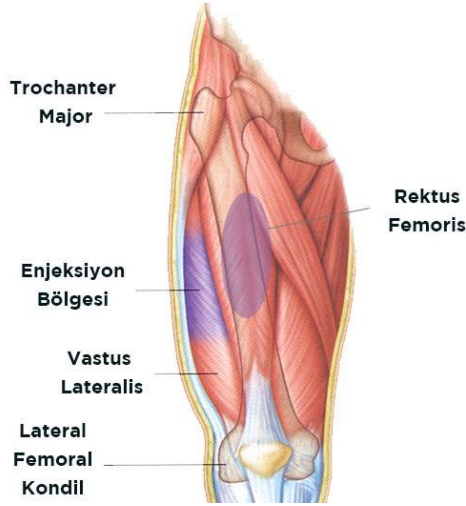
gerek yoktur. Ancak HBsAg (+) olduğu kesin olarak biliniyorsa ilk 12 saat içerisinde hepatit B aşısının birinci dozu ve HBİg farklı anatomik bölgelerden uygulanmalıdır. 18 yaşına kadar hepatit B aşısı rutin olarak uygulanmayan ergenlerde ise 3 dozluk aşının tamamlanması gerekmektedir. Aşı serisi tamamlandığında %95 koruyucudur (Bakır, 2011; Gülcü ve Arslan, 2018; Türk Tabipler Birliği, 2019)

Aşılar	Doğumda	1. ayın sonu	2. ayın sonu	4. ayın sonu	6. ayın sonu	9. ayın sonu	12. ayın sonu	18. ayın sonu	24. ayın sonu	48. ayın sonu***	13 Yaş
Hepatit B	I	II			III						
BCG (Verem)		I									
DaBT-İPA-Hib		I	I	II	III			R			
KPA*		I	I	II				R			
KKK						ID**	I			II	
DaBT-İPA										R	
OPA					I			II			
Td											R
Hepatit A								I	II		
Suçiçge								I			

*10.01.2019 tarihinden itibaren doğan bebeklere 2., 4. ve 12. aylarda uygulanacaktır.
 **25.09.2019 tarihli BDK kararıyla salgın riski olan bölgelerde 9. - 11. ayda ilave bir doz Kızamık (çenre şçi) (K veya XXX) uygulanacaktır.
 ***11. Temmuz 2016 tarihinde doğarlardan başlanarak 48. ayına girilmiş olan tüm Çocuklara uygulanacaktır. 1 Temmuz 2016 tarihinden önce doğmuş ve halen ilüğe edine başlamamış olan çocukların KKK ikinci dozu ve DaBT-İPA aşısı ise 2020-2021, 2021-2022 ve 2022-2023 eğitim ve öğretim dönemlerinde, ilüğretim 1. sınıfı, okul aşılamaları şeklinde uygulanacaktır.

DaBT-İPA-Hib: Difteri, Aseüler Bağmaza, Tetanoz, İnaktif Polio, Hemofilus Influenza Tıp b Aşısı (Beşli Karma Aşı)
 KPA: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı
 KKK: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı
 DaBT-İPA: Difteri, Aseüler Bağmaza, Tetanoz, İnaktif Polio Aşısı (Dörtü Karma Aşı)
 OPA: Oral Polio Aşısı (Çocuk Felci Aşısı)
 Td: Erşkin Tıplı Difteri-Tetanoz Aşısı
 R: Rapel (Pekıştirme) | ID: İlave Doz

Resim 2. T.C. Sağlık Bakanlığı 2020 çocukluk dönemi aşı takvimi (<https://asi.saglik.gov.tr/asi-takvimi2>)



Resim 3. Bebeklere IM enjeksiyon uygulanması
(<https://www.acilcalisanlari.com/kas-ici-intramuskuler-im-enjeksiyon.html/latrofemoral-im-enjeksiyon>)

A.2. BCG Aşısı

Tüberküloz ve tüberküloz menenjeti hastalıklarının ortaya çıkışını ve yayılımını engelleyen BCG aşısı canlı atteneu bir aşıdır. Hastalık etkeni *Mycobacterium tuberculosis* adlı bakteridir. Aşının ışık ve ısıya duyarlılığı yüksektir, karanlıkta ve +20°C ile +80°C arasında saklanmalıdır.

Aşı intradermal olarak dış üst sol kol (deltoid) veya omuz bölgesine uygulanmaktadır (Resim 4). Yeni doğanda 0,05 ml, 1 yaş üzeri çocuklara ise 0,1 ml şeklinde doğumdan sonraki 2. ayın sonunda tek doz olarak uygulanır, rapel dozu yoktur (Tablo 2). Aşılamadan sonra bağışıklığın ne kadar süreceği tam bilinmemekle beraber aşının sağladığı korumanın 10–20 yıl içinde azalacağı düşünülmektedir (Erdem, 2006; Akkaya ve ark., 2010).



Resim 4. Bebeklere ID enjeksiyon uygulanması

(https://www.anneysen.com/bebek/makale/bebek-sagligi-ve-hastaliklari-bebek-asi-takvimi_10084)

A.3. Difteri- Aselüler Boğmaca-Tetanoz Aşısı (DaBT)

Kombine aşılar, aynı preparasyonda hazırlanan ve daha fazla antijenden oluşan aşılardır. Daha ekonomik olup, aşı uygulamasını basitleştiren ve sağlık kuruluşunu tek ziyarette birden çok aşının yapılabilmesi yönüyle avantajlıdır. Ülkemizde kombine formatında kullanılan aşılarından biri difteri-aselüler boğmaca-tetanoz (DaBT) aşısıdır (Kroger ve ark., 2021).

Difteri: Asemptomatik olan difteri enfeksiyonu, ılımlı bir klinik seyirle geçirilebilmektedir. Ancak birçok hasta laringeal difteri nedeniyle hava yolu obstrüksiyonu veya toksik miyokardit nedeniyle hayatını kaybetmektedir. İnsanlar *Corynebacterium diphtheriae* için tek doğal taşıyıcıdır. Bu nedenle bulaşın tamamen durdurulması için etkin aşılama gereklidir. Aşı kombine aşılar içerisinde intramuskuler olarak uygulanır. Aşılama yenidoğanda 2., 4. ve 6. aylarda beşli karma aşı ile üç doz ve 18. ayda rapel dozu; 48. ayda dördümlü karma aşı ile tekrar rapel dozu uygulaması şeklindedir (Kurt, 2021; Türk Tabipler Birliği, 2019).

Boğmaca: İnsan solunum yollarının mukozal

tabakalarını enfekte eden küçük bir gram-negatif kokobasil olan *Bordetella pertussis* adlı bakteri kaynaklıdır. Kuluçka süresinden (7-10 gün) sonra burun, boğaz iltihabı ve öksürük spazmları oluşur. Aselüler boğmaca aşısı inaktif boğmaca toksini içerir. Aşı intramuskuler olarak 0,5 ml uygulanır. Aşının koruyuculuğu 10 yıldır (Kurt, 2021).

Tetanoz: Hastalık etkeni olan *Clostridium tetani* adlı bakteri, insanlara tırnak, çivi, iğne gibi kontamine objelerle oluşmuş kesiklerden, toprak, dışkı veya tükürükle kirlenmiş yaralardan, yanık ve kazalarda meydana gelen ölü dokulardan veya yeni doğanlarda göbek kordonundan bulaşmaktadır. Bulaş olan kişinin çene ve boyun kısmında şiddetli kasılmalar meydana gelmektedir. Bağışıklık kazanmanın tek yolu aşılanmadır, hastalığı geçirmekle bağışıklık kazanılmaz. Çocukluk çağında kombine aşılar içerisinde olan tetanoz aşısı toksoid bir aşıdır. İntamüsküler olarak uygulanır. Aşı 7 yaşından küçükler kombine aşılarla beraber ya da pediatrik formu uygulanırken, 7 yaşından büyüklere erişkin formu uygulanmalıdır. Yedi yaşından önce bir veya daha fazla doz tetanoz aşısı olanlar için 4 dozluk tetanoz aşısının tamamlanması gerekmektedir. Seriyi tamamlayanlar için koruyuculuk neredeyse %100'dür. Seriyi tamamlamayanlar için 10 yılda bir tekrarlanmalıdır. Ayrıca gebelerin aşılanması da yenidoğan tetanozunu önlemektedir (İğde ve Kadıoğlu, 2011).

Kombine aşı olan DaBT'nin pediatrik formu tetanoz toksoidi aynı ancak difteri toksoidini 3-4 kat fazla içermesiyle erişkin formundan ayrılır. DaBT aşısı beşli karma aşılar içinde 2., 4. ve 6. aylarda üç doz ve 18. ayda rapel dozu; 48. ayda dörtlü karma aşı ile tekrar rapel dozu olarak uygulanmaktadır (Tablo 2) (Tezer, 2016).

A.4. Polio Aşısı

Poliomyelit (polio) diğer adıyla çocuk felci, daha çok çocukları etkileyen ve bulaştırıcılığı yüksek viral bir hastalıktır. Daha çok 3 yaşından küçük çocukları etkileyen polio,

Aşıların Uygulanması ve Aşılarda Kullanılan Adjuvanlar

virusun merkezi sinir sistemine girmesiyle iskelet kasları motor nöronları yok ederek işlev kaybına sebep olmaktadır. En şiddetli vakalarda poliovirus, beyin sapının motor nöronlarını etkileyerek solunum kapasitesini azaltır, yutma ve konuşmada zorluklara ardından solunum güçlüğü ve ölüm görülebilmektedir. Polio aşısı, oral ve inaktif olmak üzere ikiye ayrılır (Gülcü ve Arslan, 2018).

Oral Polio Aşısı (OPA): Zayıflatılmış virus içeren canlı bir aşıdır. Aşı oral yolla 6. ve 18. ayda iki doz (0,1 ml) olarak uygulanır (Resim 5). Doz tamamlandığında %95 koruyuculuğu vardır. OPA immun yetmezlikli çocuklara uygulanmamalıdır.

İnaktif Polio Aşısı (İPA): Beşli karma aşı ile 2., 4. ve 6. aylarda üç doz ve 18. ayda rapel dozu şeklinde uygulanmaktadır. Işık ve soğuğa duyarlı, 2-8°C arasında saklanmalıdır. Vastus lateralis kasına 0,5 ml ve SC ya da IM olarak uygulanabilmektedir. Koruyuculuk 2 doz aşidan sonra %90'a, 3 dozdan sonra %99'a çıkmaktadır.

Ülkemizde polio aşısı hem OPA hem de İPA olarak uygulanmakta; İPA'nın 3. dozu ile OPA'nın ilk dozu 6. ayda ve İPA'nın rapel dozu ile OPA'nın 2. dozu 18. ayda beraber uygulanmaktadır. İPA ayrıca 48. ayda dörtlü karma aşı ile tekrar rapel dozu olarak uygulanmaktadır.



Resim 5. Oral aşıların uygulanma şekli
(<https://news.un.org/en/story/2019/10/1049941>)

A.5. *Haemophilus influenza* Tip B (Hib) Aşısı

Haemophilus influenzae tip b bakterisi, küçük çocuklarda pnömoni, epiglottit, septik artrit, selülit, ürülan perikardit ve menenjitte neden olan sistemik enfeksiyonlardan sorumludur. Hib hastalığı vücutta etkilediği bölgeye göre farklı belirtiler gösterir. Hib bakterisinin neden olduğu hastalıklar arasında en ağır seyreden yüksek ateş, bilinç bulanıklığı, ense sertliği, baş ağrısı, iştahsızlık, kusma, dalgınlık, ışık hassasiyeti gibi belirtileri olan menenjittir. Hib aşısı, Vastus leteralis kasına 0,5 ml ve IM olarak uygulanmaktadır. Kombine aşılarından beşli karma aşı içerisinde 3 doz ve rapel olarak uygulanmaktadır. Koruyuculuk süresi 9 yıldan fazladır (Sağlık Bakanlığı, Aşı Portalı). Beşli karma aşı 12 aya kadar vastus leteralis kasına, daha büyüklerde ise deltoid kasına IM olarak uygulanmaktadır (Sağlık Bakanlığı, Aşı Portalı, 2021).

A.6. Konjuge Pnömonokok Aşısı

Pnömonokok hastalığı *Streptococcus pneumoni* bakterisinin etken olduğu sinüzit, otitis medya, pnömoni, ampiyem, menenjit ve sepsis gibi hastalıkların ortak adıdır. İnaktif bir aşıdır. Konjuge ve polisakkarit formları vardır. Polisakkarit pnömonokok aşısı 2 yaş altına uygulanamazken, konjuge pnömonokok aşısı ise 2 yaş altına uygulanabilmektedir. 5 yaş ve üzerindeki sağlıklı çocuklara riski arttıran bir hastalık (kanser gibi) yok ise gerekli değildir. Vastus leteralis kasına 0,5 ml ve IM olarak uygulanır. Ulusal aşı takvimine göre 2. ve 4. ayda 2 doz, 12. ayda rapel dozu uygulanmaktadır. Aşının koruyuculuğunun %90 olduğu düşünülmektedir (Kurt, 2021).

A.7. Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (KKK) Aşısı

Kızamık: Paramyxoviridea ailesinden bir RNA virüsü olan Rubeola'nın neden olduğu akut döküntülü bir hastalıktır. Otit, ishal, ensefalit, pnömoni gibi komplikasyonlara yol açar. Kızamık savaş, doğal afet gibi nedenlerle ortaya çıkan göç hareketlerinde 5 yaş altı çocuklar için en riskli

Aşıların Uygulanması ve Aşılarda Kullanılan Adjuvanlar

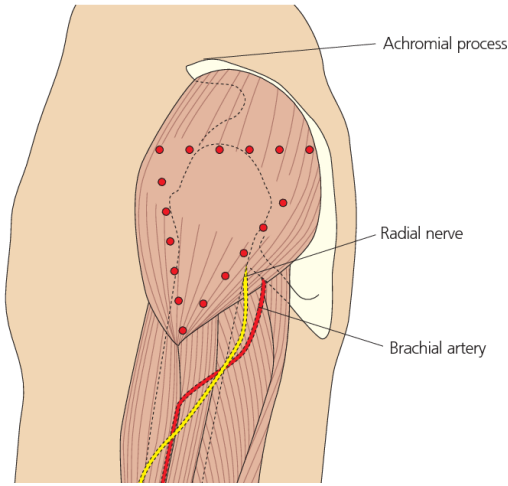
hastalıktır. Tek koruma yolu aşıdır. Subkutan (SC) olarak uygulanan kızamık aşısı canlı atenüe aşıdır. Tek başına ya da kombine olarak kullanılabilir. Tek doz kızamık aşısı %90 bağışıklık sağlarken, 2. doz aşı sonrası %95 oranında bağışıklık sağlanmaktadır (Seçmeer ve Oğuz, 2008; Baltacı ve ark., 2011).

Kızamıkçık: Togovirus ailesine ait bir RNA virusudur. Kızamıkçık virusu geçici döküntülere, postauriküler ve subokspital lenfadenopatiye, bazen artrit ve artraljiye neden olmaktadır. Tek koruma yolu aşıdır. Aşılamadaki amaç, konjenital kızamıkçığı önlemektir. Birinci trimesterda geçirilen kızamıkçık ciddi konjenital defektlere yol açtığından özellikle kız çocuklarının doğurganlık çağına gelmeden aşılarmaları önemlidir. Aşı tek başına ya da kombine olarak kullanılabilir. Subkutan (SC) olarak uygulanan kızamıkçık aşısı canlı atenüe aşıdır. Tek doz aşı %95 oranında anti-kor cevabı oluşturur. DSÖ, Türkiye'nin kızamıkçığı 2019 yılında elimine ettiğini onaylamış ve duyurmuştur (Sağlık Bakanlığı, Aşı Portalı, 2021)

Kabakulak: Kabakulak virusu paramixoviridae ailesinden bir RNA virusudur. Kabakulak virusu parotis başta olmak üzere tükürük bezlerinde, santral sinir sisteminde, testis ve pankreasta enfeksiyon yapar. Gebeliğin ilk trimesterında geçirilen kabakulak enfeksiyonu spontan abortus riskini artırmaktadır. Aşı tek başına ya da kombine olarak kullanılabilir. Tekli kabakulak aşısının koruyuculuğu yoktur. Subkutan (SC) olarak uygulanan kabakulak aşısı canlı atenüe aşıdır (Seçmeer ve Oğuz, 2008; Sağlık Bakanlığı, Aşı Portalı, 2021).

KKK aşısı, canlı atenüe aşıdır. Sıcaklığa ve ışığa duyarlı olan aşının, karanlıkta, +2 ile +8 derece arasında saklanması gerekmektedir. Deltoid kasına 0,5 ml dozajında SC olarak uygulanmaktadır (Resim 6) (Tablo 2). Ulusal aşı takvimine göre 12. ayın sonu ve 48. ayın sonunda olmak üzere 2 doz olarak uygulanmaktadır. Salgın riski olan bölgelerde 9-11

ayları arasında ek bir doz takvime eklenmiştir. Aşının koruyuculuk oran %95 üzerindedir. Aşının etkinliğini azaltacağından, aşı yapıldıktan sonraki 2 hafta süreyle kan/kan ürünü/immunglobulin verilmemelidir. KKK aşısının otizm ve inflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkisi olduğu öne sürülmesine rağmen kanıta dayalı kesin bir ilişki gösterilememiştir. Otistik çocuklar ile normal çocuklar arasında kızamık, kızamıkçık, kabakulak antijen titreleri arasında fark bulunamamıştır (Seçmeer ve Oğuz, 2008; Türk Tabipler Birliği, 2019; Sağlık Bakanlığı, Aşı Portalı, 2021).



Resim 6: Deltoid kasından yapılacak aşılarında uygulama bölgesi (Workman B., (1999). *Safe injection techniques. Nursing Standard*. 13, 39, 47-53)

A.8. Hepatit A Aşısı

Karaciğerin viral enfeksiyonuna sebep olan Hepatit A hastalığının etkeni, bir RNA virusu olan pikornavirustur. Küçük yaşlarda belirti vermezken, ileri yaşlarda ölümcül olabilmektedir. Hastalığın tek kaynağı, insandır. Bulaş esas olarak, fekal-oral yolla olur. Hastalığın kontrol altına alınmasında su ve gıda hijyenin sağlanmasıyla birlikte

Aşıların Uygulanması ve Aşılarda Kullanılan Adjuvanlar

aşılamada çok önemlidir. İleri yaşlarda daha ölümcül olduğu için aşılanmanın çocukluk döneminde yapılması önem taşır. Hepatit A aşısı inaktif bir aşıdır. İki doz şeklinde 18. ay ve 24. ayın sonunda IM olarak uygulanır. 2 yaşından küçükler vastus letaralis kasına, 2 yaşından büyüklerde deltoid kasına uygulanır. Aşının koruyuculuğu iki doz sonunda %100'dür. Ulusal aşı takvimine 2012 yılında eklenmiştir (Mert, 2010; Sağlık Bakanlığı, Aşı Portalı, 2021).

A.9. Suçiçeği Aşısı

Suçiçeği virüsü herpes zoster grubuna bağlı olan *Varicella-zoster virus* bir DNA virüsüdür. Bulaşıcılığı yüksektir ve solunum yoluyla bulaşır. Vücutta veziküllerle karakterizedir. Kızarıklıkların içi su dolar ve 12-14 saatte kabuklanma olur ve kaşıntılıdır. Enfeksiyondan sonra 4-6 gün virüs kanda bulunabilir. Çocukluk çağı hastalığı olarak bilinen suçiçeği, aşısız kişide ileri yaşlarda da hastalık etkenidir. Suçiçeği aşısı, canlı attenuue bir aşıdır ve ışığa karşı duyarlıdır. Buzdolabında 2-8°C arasında, derin dondurucuda ise -50°C ile -15°C arasında muhafaza edilmelidir. Aşı, 0,5 ml dozlarda deltoid kasına ya da vastus letaralis kasına SC olarak uygulanır. 12. ay sonunda tek doz (0,5 ml) olarak uygulanmaktadır. Aşının koruyuculuğu %97 oranındadır (Akkaya ve ark., 2010).

A.10. Meningokok Aşısı

Neisseria meningitidis bakterisinin etken olduğu meningokok hastalığı, asemptomatik taşıyıcılıktan hayatı tehdit eden invazif meningokok hastalığına kadar geniş bir yelpaze sahiptir. Meningokok çocuk ve erişkinlerde menenjit ve sepsisin en sık etkenleri arasında yer almaktadır. Mortalite ve morbidite oranı yüksektir; %5-30 oranında sağırılık, konvülziyon, mental retardasyon, ekstremitte amputasyonu gibi ciddi sekeller bırakmaktadır. Hastalık sıklığı yaşam boyu 3 kez; anneden geçen koruyucu antikörlerin tükendiği 1 yaş altı bebeklik döneminde, nazofarengeal taşıyıcılığın yüksek olduğu adolesan dönemde ve immun sistemin

gerilediği 65 yaş üstü yaşlılık döneminde yükselmektedir. Tek rezervuarı insan olan meningokok, damlacık enfeksiyonu yoluyla bulaşmaktadır (Özdemir ve ark., 2018).

Klinik kullanımda yaygın olarak iki çeşit meningokok aşısı mevcuttur. Meningokok aşıları yapılarına göre kapsül polisakkaritlerinin saflaştırılması ile oluşturulmuş polisakkarit aşı ve kapsül polisakkaritinin çeşitli proteinlere bağlanması sonucu oluşturulan konjuge aşı biçimindedir. Polisakkarit aşılar 2 yaşından küçük çocuklarda zayıf immun yanıt oluşturmamasından dolayı kullanılmamaktadır. Bu aşılar taşıyıcılığı azaltmamakta ve toplumsal immunité oluşturmamaktadır. Polisakkarit meningokok aşıları 2 yaşından sonra özellikle invazif meningokok hastalığı riskinin arttığı adolesan ve genç erişkinlerde, konjuge aşılarda bulunmadığı ülkelerde tercih edilmektedir. Aşılama endikasyonu olan kişilerden yalnızca 55 yaşın üzerindekiilere polisakkarit aşı yapılması önerilmektedir. Ayrıca askerlerde ve uluslararası seyahat edenlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu aşılarından A ve C polisakkaritini içeren aşılar 3 yıl boyunca %85 oranında koruyuculuğa sahiptir. Tek doz (0,5 ml) SC olarak uygulanır (Özdemir ve ark., 2018, Kurt, 2021; Kara ve Ayper, 2019).

Günümüzde konjuge aşılarda kullanımı daha yaygındır. Bu aşılarda 4-5 yıl aralığında koruyuculuğu bulunmaktadır. Kullanılan 4 formu bulunmaktadır: tek bileşenli serogrup C ve serogrup A, dört bileşenli (A/C/Y/W) konjuge meningokok aşılarda ve serogrup B için dış membran veziküllerinin (OMV) ve dış membran proteinlerinin kullanıldığı (4CMenB) aşılarda. Konjuge meningokok C aşısının 1 yaşından küçük bebeklerde 3 doz, oyun çocuklarında 2 doz ve adolesanlarda tek doz immunojenik yanıtı oluşturmaktadır. Meningokok aşısı ülkemizde henüz rutin aşılama programında yer almamaktadır. Aşı takvimine ek olarak uygulanması önerilmektedir (Özdemir ve ark., 2018, Kurt, 2021; Kara ve Ayper, 2019).

A.11. Rotavirus Aşısı

Çocuklarda şiddetli ishal hastalığının en sık nedeni rotavirus'tür. Rotaviruslar zarfsız, çift sarmallı RNA (dsRNA) içeren viruslerdir. Rotavirus nedenli ishaller hafif vakalardan çok ağır dehidratasyona kadar ilerleyebilir. Oral yolla uygulanan aşı canlı aşı grubundadır. Canlı aşı olduğu için immün baskılanması veya yetmezliği olanlara uygulanmamalıdır. Ülkemizde bir ve beş bileşenli (RV1 ve RV5) rotavirus aşıları kullanılmaktadır. Bir bileşenli olan 2. ve 4. aylarda en az 4 hafta aralıkla iki kez; beş bileşenli olanı ise 4 hafta arayla 2., 4. ve 6. aylarda toplam 3 kez uygulanmaktadır (Bozlak ve Bozkurt, 2021; Kurt, 2021).

Tablo 2. Aşılar ve uygulama teknikleri
(<https://tokatizm.saglik.gov.tr/Eklenti/12297/0/asi-uygulama-teknikleripdf.pdf>)

Aşı Adı	BCG	DaBT-IPA-Hib/DT/Td/Hep B/Hib/KPA	Kızamık/Kızamıkçık/Kabakulak (KKK)	OPA
Uygulama yeri	Sol omuz bölgesi	12 aya kadar uyluğun orta dış kısmı, daha büyüklerde üst kolun dış kısmında deltoid kas	Üst kolun dış kısmında deltoid kasa uyan bölge	Oral
Uygulama şekli	ID	IM	SC	Oral-damlalık
Doz	0 yaşta 0,05 ml, 1 yaş üzerinde 0,1 ml	0,5 ml Hep B 10 yaş ve üzerinde 1 ml	0,5 ml	2 damla
Tipi	Toz + Sulandırıcı 1	Kullanıma hazır/Toz+Sulandırıcı	Toz + Sulandırıcı	Oral damlalıklı flakon
Görünüm	Beyaz, içinde sallanınca kaybolan çökeltilinin bulunduğu bulanık sıvı	Beyaz, içinde sallanınca kaybolan çökeltilinin bulunduğu bulanık sıvı	Berrak, hafif sarı sıvı	Berrak, pembe ya da turuncu sıvı

B. Erişkin Çağı Aşıları ve Uygulama Yöntemleri

Koruyucu sağlık hizmetlerinden olan aşılama hizmetlerinin erişkin dönemde de devam etmesi önlenabilir hastalıklardan korunma ve toplum sağlığının devamı için büyük önem arz etmektedir. Ayrıca erişkin çağı aşıları, çocukluk çağı aşılaması tamamlanmamış kişilerin aşılanabilmesi için büyük bir fırsattır. Ancak aşılama programları hastalıklardan korunmada çocukluk çağına özgüymüş gibi algılanmakta ve erişkin dönemde çok rağbet görmemektedir. Halbuki yaşlanma ve yaşla beraber kronik hastalıkların artasından dolayı bağışıklık sistemi zayıflamakta ve bulaşıcı hastalıklara karşı duyarlılık artmaktadır. Bundan dolayı toplumlarda 65 yaş üzeri kişiler koruma konusunda öncelikli ve önemli bir hedef kitle haline gelmektedir. Mevcut kanıtlar erişkin dönemde de hastalıklardan korunmada en başarılı ve maliyet etkin yöntemin aşılanma olduğunu göstermektedir. Erişkin aşılananın çocukluk çağı aşılarındaki gibi net vakti yoktur, sağlık kuruluşuna her başvuru bir aşılama şansıdır (Köksal ve Usluer, 2006; Eskiocak, 2012; Yardımcı ve ark., 2016).

Sağlık Bakanlığı kaynaklarına göre yaşlı erişkinler arasındaki ölümlerin büyük çoğunluğu pnömokokal hastalıklardan meydana gelmektedir; oranlar zatürre için %10-20, pnömokokal bakteriyemi için %60'lara ulaşmaktadır. 2014 yılında Avrupa Birliği'nde bildirilen tetanoz vakalarının %65'ini ise erişkinler oluşturmakta, ölümlerin %14'ünü anne tetanoz vakaları oluşturmaktadır. Her yıl hepatit B'nin akut ya da kronik sonuçları nedeniyle yaklaşık 900.000 kişinin öldüğü tahmin edilmektedir. DSÖ ülkemiz gibi Hepatit B endemisitesi görülen ülkelerde, rutin çocukluk çağı aşılamalarına destek olarak erişkin çağ veya hepatit B risk gruplarının aşılanmasını özellikle önermektedir (Sağlık Bakanlığı, Aşı Portalı, 2021).

Erişkinlerde aşılama daha öncesinde bağışık

Aşıların Uygulanması ve Aşılarda Kullanılan Adjuvanlar

olmayanların primer aşılama serileri ya da rapel dozu şeklinde uygulanmaktadır. Kullanılan aşılar ise toksoid aşılar (difteri, tetanoz), canlı atenüe aşılar (KKK), inaktif virüs aşıları (influenza), inaktif viral partikül aşıları (hepatit B) ve inaktif bakteriyel polisakkarit aşıları (pnömokok) şeklindedir (Tablo 3). Uygulama şekilleri ise, adjuvan içeren aşılar genelde IM olarak deltoid kasına uygulanır. İnaktif aşılar arka kol kaslarına (triseps kasları) SC olarak farklı bölgelelerine aynı anda uygulanabilir. Atenüe aşılar ise reaksiyon riskinden dolayı aynı anda uygulanamaz. Reaksiyon yapma ihtimali olan aşıların siyatik sinirde hasar oluşturmaması için aşılamada kalça bölgesi kullanılmaz. Aşılamada oral yol kullanılacaksa, atenüe aşılarından önce ya da sonra yapılabilir (Köksal ve Usluer, 2006; Toprak ve ark, 2018).

Ülkemizde erişkin aşı uygulamaları aşağıdaki gruplar şeklinde toplanmıştır (Toprak ve ark, 2018):

1. Sağlık çalışanı aşılaması
2. Hepatit B aşılaması
3. Gebelik dönemi aşılaması
4. Askerlik dönemi aşılaması
5. Seyahat aşılaması
6. Hac aşılaması
7. Pnömokok ve grip aşısı uygulaması

Tablo 3. Yaş gruplarına göre erişkin aşılama programı
(Köksal ve Usluer (2006). *Erişkinde Aşılama. Ankem Dergisi*, 20(4), 239-245)

Aşı	Yaş Grupları		
	19-49 yaş	50-64 yaş	≥65 yaş
Tetanoz, difteri, boğmaca (asellüler) (Td/Tdap)	Her 10 yılda 1 doz Td tekrar*		
	Geçici bir süre için 1 doz Tdap*		
Human papilloma virus (HPV)	3 doz (kadınlara)*		
Kızamık, kızamıkçık, kaba-kulak (KKK)	1 veya 2 doz*	1 doz**	
Varisella	2 doz (0, 4-8 hafta)*	2 doz (0, 4-8 hafta)**	

Mehmet Özdemir – Merve Afacan

İnfluenza	Yılda 1 doz**	Yılda 1 doz**
Pnömonokok (polisakkarit)	1-2 doz**	1 doz*
Hepatit A	2 doz (0, 6-12 ay veya 0, 6-18 ay)**	
Hepatit B	3 doz (0, 1-2, 4-6 ay)**	
Meningokok	1 veya daha fazla doz**	

*Daha önce hastalığı geçirmemiş veya aşılınmamış ve aşının uygulanabileceği yaş içerisinde olan herkese uygulanabilir; ** Risk altındaki kişiler (Tıbbi, mesleki, yaşam tarzı veya diğer endikasyonlar).

B.1. Hepatit A Aşısı

Erişkin dönemde erken döneme göre daha ölümcül olan hepatit A virusundan korunmanın en önemli yolu sanitasyonla beraber aşılama'dır. Çocukluk çağı aşılarının tamamlanmış olması koruyuculuğu en üst düzeyde sağlamaktadır. 65 yaşından büyük ya da küçük olup riskli grupta olanlara, hastalığın endemik olduğu yerlere seyahat edenlere, hepatit B veya C'ye bağlı kronik hepatiti olanlara, madde kullananlara, çocuk bakım evlerinde çalışanlara, gıda sektöründe çalışanlara önerilir. İnaktif aşı IM olarak uygulanmaktadır. Riskli gruplara 2 doz olarak uygulanır. İki doz arasında en az 6 ay süre vardır. Aşının gebelikte kullanımı tavsiye edilmez, laktasyona engel değildir. Ancak akut Hepatit A'nın gebelikte mortalitesi yüksek olduğundan herhangi bir maruziyet durumunda aşılama ve immunglobulin tedavisi zorunlu olacaktır (EKMUD, 2019; Sağlık Bakanlığı, Risk Grubu Aşılamaları, 2021). Sağlık Bakanlığı 'Risk Grubu Aşılama' şemasında hepatit A uygulanacak gruplar verilmiştir (Tablo 4)

Aşıların Uygulanması ve Aşılarda Kullanılan Adjuvanlar

Tablo 4. Sağlık Bakanlığı risk grubu aşılama şeması
(<https://asirehberi.saglik.gov.tr/uploads/2017-genelgeler/risk/2-risk-grubu-asilamalari-ek-risk-grubu-asilamalari-1-2.html>)

Risk Grubu	Uygulama Şeması
Kronik karaciğer hastalığı (Metabolik hastalığı olanlar dahil)	2 doz
Kronik HBV/HCV enfeksiyonu (Hepatit A aşısı uygulaması, mümkün olduğunca erken, tam anında başlanır)	2 doz
HIV/AIDS	2 doz
Pıhtılaşma bozukluğu olanlar	2 doz
Solid organ ve kemik iliği nakli adayları ve alıcıları	2 doz
Eşcinsel/biseksüel erkekler	2 doz
Kanalizasyon işçileri	2 doz

B.2. Hepatit B Aşısı

Küresel anlamda en yaygın görülen bulaşıcı hastalıktır. Vücut sıvıları ile paranteral olarak, cinsel temasla, vertikal olarak ve horizontal olarak bulaşabilmektedir. Doğumdan hemen sonra başlayan aşının koruyuculuğu %95'tir. Koruyuculuk etkisi 50-59 yaş arasında %70 ve 60 yaşından büyüklerde ise %50 oranına kadar düşmektedir. Rekombinant bir aşı olan Hepatit B aşısı üç doz şeklinde uygulanmaktadır. Çocukluk çağı aşılama şeması ile aynıdır. İlk doz yapıldıktan 1 ay sonra ikinci; 6 ay sonra ise üçüncü doz uygulanır. İlk dozdan sonra ikinci doz atlandığı takdirde en kısa sürede ikinci doz yapıp üçüncü doz ile arasına en az 2 ay vakit bırakılmalıdır. Üçüncü dozdan 5 yıl sonra kanda AntiHbS düzeyine bakılarak gerekirse rapel dozu uygulanabilir. Sağlıklı kişilerde aşı en az 7 yıl korumaktadır. Hepatit B aşısı IM olarak uygulanmaktadır (EKMUD, 2019). Gebelikte uygulanmasında bir engel yoktur. Bu dönemde Hepatit B taraması rutindir. Gerekli durumlarda anneyi, fetüsü ve vertikal geçişten dolayı yenidoğanı korumaktadır. HBsAg (+) olan gebelerde doğumdan sonra yenidoğanın aşılama şeması vertikal geçişi engellemektedir. Gebe kalmadan önce aşı serisine başlayan ya da bulaş riski yüksek olan gebelere 3 doz aşı uygulanabilir (Celep ve Duyan Çamurdan, 2017). Sağlık Bakanlığı 'Risk Grubu Aşılama' şemasında Hepatit B için risk

gruplarını sıralamıştır:

- Hemodiyaliz hastaları (yaşa uygun dozun 2 katı uygulanır),
- Solid organ ve kemik iliği nakli adayları ve alıcıları,
- Sık kan ve kan ürünü kullanmak zorunda kalan kişiler,
- Madde bağımlıları,
- Hep-B taşıyıcılarının aile içi temaslılardan aşısız olanlar,
- Çok sayıda cinsel eşi olan ve para karşılığı cinsel ilişkide bulunan kişiler,
- Eşcinsel/biseksüel erkekler,
- Hep-B dışında kronik karaciğer hastalığı olan kişiler,
- Cezaevlerinde ve ıslahevlerinde bulunan hükümlüler ve çalışanlar,
- Berberler-kuaförler, manikür-pedikürcüler,
- Piercing, kalıcı dövme yaptırmayı planlayan kişiler,
- Zihinsel engelli bakımevlerinde, yetiştirme yurtlarında bulunan kişiler,
- Asker, polis gibi güvenlik personeli olanlar,
- Kazalarda ve afetlerde ilk yardım uygulayan kişiler.

B.3. Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak (KKK) Aşısı

Hastalığı geçirdiğine ya da aşı olup olmadığına dair güvenilir kaynağı olmayan erişkin kişiler en az 1 doz SC yoldan KKK aşısı yapılmalıdır. Tek doz aşının koruyuculuğu %95'tir. Canlı aşı olmasından dolayı bağışıklığı baskılanan herhangi bir hastalığı olanlara ve gebelerde kontraendikedir. Daha önce aşılanması tamamlanmayan doğurganlık çağındaki her kadın aşılanmalıdır (EKMUD, 2019). Ancak bu kadınlar aşılandıktan sonra en az 4 hafta sonraya kadar gebe kalmamalıdır. Fetüs üzerinde morbitide ve mortalite etkisi çok yüksek bir aşıdır. Eğer aşısız gebe kızamık ile karşılaştıysa immuglobolin uygulanmalı; karşılaşmadıysa doğum sonu en erken dönemde aşılanmalıdır. Laktasyon aşılanmaya engel değildir (Yurdakul, 2018). HIV/AIDS hastalarına da KKK aşısı uygulanması gerekir. Aşılanma

Aşıların Uygulanması ve Aşılarda Kullanılan Adjuvanlar

durumuna bakılmaksızın yetişkinlerde en az 4 hafta arayla iki doz, daha öncesinde bir doz aşılanmış erişkinlerin ise ek bir doz ile toplam iki dozu tamamlanması önerilmektedir (Sağlık Bakanlığı, Risk Grubu Aşılama, 2021). Yukarıda sayılanlar dışında 2 doz aşı uygulanacak diğer kişiler ise şunlardır (EKMUD, 2019);

-Yakın zamanda kızamık, kızamıkçık veya kabakulağa maruz kalma ya da salgın durumu,

-Sağlık çalışanları,

-Sağlık kuruluşlarında ya da bakım evinde çalışanlar,

-Endemik olarak riskli bölgelere seyahat planlayanlar.

B.4. Tetanoz-Difteri-Boğmaca Aşısı

Erişkinlerde uygulanan iki formu mevcuttur:

-Td- tetanoz ile difterinin kombinasyonu,

-Tdap- tam doz şeklinde tetanoz, azaltılmış doz difteri toksoidi ve asellüler boğmaca aşılarının kombinasyonudur.

Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde 2004'ten beri vaka olmadığı (2011'de görülen tek vaka hariç), boğmaca vakalarının görülmesiyle beraber oldukça azaldığı bildirilmektedir. Difteri ve tetanoz toksoit, boğmaca inaktif aşısıdır. Aşılar deltoid kasa IM yoldan uygulanır. Tetanoz ve difteri toksoit aşılarıyla primer aşılamaı tamamlamamış erişkinlerde eksik dozlar tamamlanmalı, hiç aşılanmamış erişkinlerde ise primer aşı şemasına başlatılmalıdır. Askerler, doğurganlık çağındaki kadınlar ve gebeler tetanoz aşısı için erişkin aşılama kapsamındadır (Sağlık Bakanlığı, Aşı Portalı, 2021).

Primer aşılama erişkinler için 3 dozdur. İlk dozdan 4 hafta sonra ikinci; ikinci dozdan 6 ay sonra üçüncü doz uygulanmalıdır. Üçüncü doz kaçırılmış ise ilk dozdan sonraki 12 ay içinde uygulanması gerekmektedir. Primer aşılama serisini tamamlamış 25 yaş üstü tüm erişkinlere her 10 yılda bir Td rapel dozu uygulanmalıdır, rapel dozlardan birinin Tdap olması önerilir. Dozların tam uygulandığı

erişkinlerde tetanoz koruyuculuğu %100, difteri koruyuculuğu ise %85'tir (EKMUD, 2019).

Doğurganlık çağıında (15–49 yaş) ya da gebe olan kadınlara 5 doz Td uygulanmalı ve 10 yılda bir aşılamaya devam edilmelidir (Celep ve Duyan Çamurdan, 2017). Gebelikte rutin önerilen aşılarıdır. Sağlık Bakanlığı gebe izlem rehberine göre (Tablo 5), gebelerin 2 doz Td olmaları gerekmektedir. İlk doz 16-20. gestasyonel haftalarda, bundan 4 hafta sonra ikinci doz yapılır. Antikor yanıtı en erken aşı yapıldıktan sonra 2 haftada oluştuğu göz önüne alındığında, ikinci doz doğumdan en az 2 hafta önce yapılmış olmalıdır. İkinci dozdan 6 ay sonra üçüncü doz, üçüncü dozdan 1 yıl sonra dördüncü doz ve dördüncü dozdan 1 yıl sonra da son beşinci doz uygulanmaktadır. Beş dozlu primer aşı serisi tamamlanan kadınların her gebeliğinde (27-36. gestasyonel haftalarda) 1 doz rapel önerilmektedir. Rapel dozlarından birinin muhakkak Tdap olması önerilir. Çünkü boğmaca aşısı yaşam boyu koruyuculuğu garanti etmemektedir. Tdap uygulamasındaki asıl hedef yenidoğandır. Aktif bağışıklama sağlanana kadar ilk 6 ay boyunca pasif bağışıklama ile yenidoğanı korumak amaçlanmaktadır.

Tablo 5. Doğurganlık çağıında olan ve gebe olan kadınların Td aşı takvimi (https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Kadin_ve_Ureme_Sagligi_Db/dokumanlar/rehberler/dogum_onesi_bakim_08-01-2019_1.pdf)

Doz	Uygulama Zamanı	Koruma Süresi
Td-1	Gebeliğin 4. ayında ya da ilk karşılaşmada	Yok
Td-2	Td-1'den en az 4 hafta sonra	1-3 yıl
Td-3	Td-2'den en az 6 ay sonra	5 yıl
Td-4	Td-3'ten en az 1 yıl sonra ya da sonraki gebelikte	10 yıl
Td-5	Td-4'ten en az 1 yıl sonra ya da sonraki gebelikte	Doğurganlık çağı boyunca

B.5. Pnömonokok Aşısı

Streptococcus pneumoniae (pnömonokok) bakterisinin

Aşıların Uygulanması ve Aşılarda Kullanılan Adjuvanlar

sebepten olduğu hastalıklar morbitide ve mortalite anlamında çok geniş spektruma sahiptir. Pnömonokların neden olduğu pnömoni, menenjit, septisemi çocuklar, yaşlılar (65 yaş üzeri tüm erişkinler) gibi hassas gruplarda, immün yetersizliği olan ve dalağı çıkarılmış kişilerde yaşamı tehdit etmektedir. Ayrıca konik akciğer hastalığı, kronik kardiyovasküler hastalık, kronik karaciğer hastalığı, diabetes mellitus hastalığı olanlar ve bakım evinde kalan kişiler için de aşı endikedir. Aşı sonrası bağışıklama süresi bilinmezken mortaliteyi %60-64 aralığında engelleyici etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Ülkemizde iki çeşit pnömonokok aşısı kullanılmaktadır: 13 valan konjüge pnömonokok aşısı (KPA 13) ve 23 valan polisakkarit pnömonokok (PPA23) aşısı. Her iki tip aşı da 0,5 ml IM olarak uygulanır. Erişkinlerde her iki aşı tipide kullanılabilir. PPA23 aşısı en az 5 yıl ara ile en fazla 3 kez tekrarlanabilir (EKMUD, 2019).

PPA23 aşısı genelde erişkin aşılama da kullanılır. İki aşının da yapılması gereken erişkinlerde ilk olarak KPA13 uygulanır. PPA23 genelde immunitesi baskılanmış erişkinlerin çoğuna KPA13'ten ≥ 1 yıl sonra; yüksek riskli hastalarda ise 8 hafta sonra uygulanmalıdır. Daha önce PPA23 uygulanmış hastalara üzerinden en az 1 yıl geçtikten sonra KPA13 uygulanabilir. İmmün sistemi baskılanmış ve asplenik hastalara PPA23 uygulandıktan 5 yıl sonra rapel doz uygulanmalıdır. KPA13 için hiçbir yaş grubunda rapel dozu önerilmemektedir.

Gebe kadınlarda, gebelik öncesi yapılması daha idealdir ancak zorunlu durumlarda ikinci ya da üçüncü trimesterde yapılabilir. Risk durumunda PPA23 aşısı tercih edilmelidir.

Sağlık Bakanlığı risk grubu aşılama şemasında pnömonokok aşısı uygulamaları için farklı senaryolar vardır. Altta yatan kronik hastalığı olmayan sağlıklı 65 yaş ve üzeri kişiler için pnömonokok aşılması (Sağlık Bakanlığı, Risk Grubu Aşılamaları, 2021);

- ≥ 65 yaş olan ve öncesinde pnömonokok aşısı

uygulanmamış kişilere KPA13 aşısından en az 1 yıl sonra PPA23 aşısı yapılabilir.

-≥65 yaş olan ve öncesinde PPA23 aşısı uygulanmış kişilere en az 1 yıl sonra KPA13 aşısı yapılabilir.

-65 yaş öncesinde bir veya daha fazla PPA23 uygulanmış kişiler en az 1 yıl sonra KPA13 aşısını, bundan 1 yıl sonra tekrar PPA23 aşısını olmalıdır. İki PPA23 aşısı arası 5 yılı geçmemelidir.

-65 yaş öncesinde KPA13 uygulanmış ancak hiç PPA23 uygulanmamış kişiler en az 1 yıl sonra PPA23 aşısını olmalıdırlar.

-65 yaş öncesinde KPA13 uygulanmış ve bir veya daha fazla doz PPA23 uygulanmış kişiler ise KPA13'ten en az 1 yıl sonra PPA23 aşısını olmalıdırlar ve iki PPA23 aşısı arası 5 yıl ya da daha fazla olmalıdır.

Diabetes mellitus, kronik karaciğer ve akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar gibi riskli duruma sahip kişilere KPA13'ten en az 1 yıl sonra PPA23 aşısını olmalıdırlar. Yüksek riskli gruba giren, immun sistemi baskılanan kişiler ise KPA13'ten 8 hafta sonra PPA23 aşısını olmalıdırlar. Eğer önce PPA23 yapılmışsa 1 yıl sonra KPA13 aşısı yapılmalıdır.

B.6. Meningokok Aşısı

Hızlı ve agresif ilerleyen meningokok enfeksiyonunun morbitide ve mortalitesi çok yüksektir. Yaşam boyu üç dönem bu enfeksiyon için elverişlidir: vertikal geçiş koruyuculuğunun azaldığı 1 yaş altı dönemde, ergenlik döneminde ve immun sistemin zayıflamaya başladığı 65 yaş üstü yaşlılık döneminde. Bakım evlerinde ya da yurtlarda kalanlara, sağlık çalışanlarına, askerlere, mikrobiyologlara, hac ziyareti yapacak olanlara ya da menenjit kuşağı olarak adlandırılan Sahra altı Afrika ülkelerine seyahat yapacak olanlara bu aşı uygulanmalıdır (EKMUD, 2019).

FDA tarafından onaylanan iki tür moningokok aşısı

Aşıların Uygulanması ve Aşılarda Kullanılan Adjuvanlar

vardır. Bunlardan birincisi polisakkarit aşılar, uygulandıktan sonra 7-10 gün sonrasına antikor yanıtı oluşturabilmekte ve 3 yıl boyunca %85-86 oranında koruyuculuğa sahiptir, 2 yaş altında etkili değildir. İkinci meningokok aşısı ise konjuge meningokokal aşılarıdır. Ülkemizde de kullanılmakta olan konjuge aşıların polisakkarit aşılarından farkı bağışıklık hafızası oluşturmalarıdır. Böylece meningokok taşıyıcılığı önlenmektedir. Meningokok aşıları genelde IM olarak tek doz uygulanır. Ancak bazı durumlarda iki doz uygulanması gerekebilmektedir. Geç komplement parça eksikliği olanlara, anatomik/fonksiyonel asplenik olanlara ve orak hücreli anemisi olanlara iki doz uygulama yapılmaktadır (EKMUD, 2019). Her iki aşının da gebelikte güvenli olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Gerekli olduğu ya da risk altına giren gebelerde ikinci trimestırda uygulanması önerilmektedir (Yurdakul, 2018).

B.7. *Human Papillomavirus (HPV) Aşısı*

Bir DNA virüsü olan *Human papillomavirus* genital siğil, prekanseröz genital lezyonlar ve serviks kanserine, ayrıca penil kanser ve orofarengeal kanserlere de sebep olmaktadır. Özellikle korunmasız cinsel ilişki sırasında ve genç yetişkinlerin cinsel davranışlarındaki değişikliklerinden dolayı toplumda görülme sıklığı artmıştır. Çok sayıda serotipi vardır. Serviks kanserine en sık HPV-16 ve HPV-18 sebep olmaktadır (%70). Serviks kanserinin yanısıra anal, orofarengeal, vulva, vajinal ve penis kanserlerine sebep olmaktadır. Dünyada kadınlar arasında görülen kanserlerden serviks kanserinin üçüncü sırada göz önüne alındığında HPV aşılamaının önemi ortaya çıkmaktadır (Şahbaz ve Erol, 2014). HPV aşısının genital siğillerini %90, HPV-16 ve 18 sebepli servikal kanserlerin önlenmesinde %100 etkili engellediği bilinmektedir (EKMUD, 2019).

DSÖ, 9-13 yaş arası kız çocuklarının aşılamaını ileri dönem kanserlerin önlenmesi için önermektedir. Cinsel aktif olmadan aşılama, daha önce HPV enfekte kişilerde

aşının etkinliği azaldığı için önemlidir. Aşı için üst yaş sınırı bulunmamakla birlikte, cinsel aktif ve HPV enfekte olmayan kadınlarda da koruyuculuğu sağlayacaktır. Daha önce enfekte olduğu bilinen kadınların da aşılınması, HPV'nin diğer tiplerine karşı koruyuculuk sağlaması için önerilmektedir. Ancak aşılınmış olmak rutin tarama testlerinin yapılmasına engel değildir. Aşının koruyuculuk süresi tam olarak bilinmemekle birlikte, en az 5 yıl koruyucu olduğu bildirilmektedir (Şahbaz ve Erol, 2014; EKMUD, 2019).

HPV aşısının piyasada 3 çeşidi bulunmaktadır; bivalan aşı (HPV-16 ve 18), kuadriyalan aşı ve 9 valanlı aşı. HPV aşı şeması 3 dozdan oluşmaktadır. Kuadriyalan ve dokuz valanlı aşı 0, 2 ve 6. aylarda; bivalan aşı ise 0, 1 ve 6. aylarda IM yoldan yapılmalıdır. Canlı aşı olmasından dolayı gebelikte kontraendikedir. Laktasyona engel değildir. HIV gibi immun sistem baskılayan durumlarda da uygulanmalıdır (EKMUD, 2019).

B.8. İnfluenza Aşısı

İnfluenza virüsü yaptığı mevsimsel salgınlar, riskli gruplarda ölümlere yol açması hatta mutasyona uğrayarak pandemilere sebep olmasıyla sürekli gündemdedir. Diğer bulaşıcı hastalıklar gibi influenza da ülkelere ekonomik yük, sağlık kuruluşlarına iş yükü olmaktadır. Genelde kendiliğinden iyileşse de riskli grup olan çocuk, yaşlı ve kronik hastalığa sahip olanlarda hastane yatışlarına ve ölüme neden olabilmektedir (Özışık, 2016).

RNA virüsü olan orthomyxoviridae ailesinden influenzanın 3 tipi vardır: İnfluenza A, B ve C. En ağır seyreden tipi A, salgınlara neden olan tipi A ve B'dir. Tip C de hafif seyreden sporadik olgulara neden olmaktadır. Virustan korunmanın en etkin ve ekonomik yolu aşıdır. Günümüzde kullanımı onaylı 3 tip influenza aşısı vardır:

1. Trivalan inaktif influenza aşısı
2. Tetravalan inaktif influenza aşısı
3. Canlı atenüe influenza aşısı.

Aşıların Uygulanması ve Aşılarda Kullanılan Adjuvanlar

Ülkemizde kullanımda olan trivalan ve tetravalan inaktif aşılar 6 ay üzerindeki herkese yapılır ve her yıl tekrarlanabilir. Erişkinler için deltoid kasına IM yada ID yolla, 0,5 ml tek doz şeklinde uygulanır. Gebeler aşılanabilir. DSÖ aşılanması gereken en önemli risk grubu içerisinde gebeleri saymaktadır. Her gebelikte tekrar aşılanması gerekmektedir. Canlı atenüe influenza aşısı da nazal sprey şeklinde uygulanmaktadır. 2-49 yaş arası gebe olmayan tüm erişkinler aşılanabilirler (Özişik, 2016; EKMUD, 2019).

B. 9. Su Çiçeği Aşısı

Canlı atenüe aşı olan *Varicella-zoster virus* aşısının erişkin ve çocuklar için dozu aynıdır. Çocukluk çağında aşılanmamış çocuk ve erişkinler için 4 hafta arayla 2 doz aşı uygulanmaktadır. 12 yaş ve üzeri için KKK ile kombine formu da uygulanabilmektedir. İki doz aşı uygulandığında koruyuculuğu %90'dır. Deltoid kasa 0,5 ml ve SC olarak uygulanır. Erişkinlerde önerilen yaş grubu 25-64 yaş aralığıdır. Çocukluk çağına göre erişkin dönemde daha ağır ve mortal seyretmektedir. Daha önce suçiçeği geçirenler bağışık kabul edilir. Hastalığı geçirmemiş olanlar ve aşılanmayanlar, ilkökul öğretmenleri, sağlık çalışanları, askeri personel gibi hastalıkla karşılaşma riski yüksek olanlar, uluslararası seyahat edenler için endikedir. Canlı aşı olmasından dolayı gebelikte ve immun sistemin baskılandığı hastalıklara sahip kişilerde kullanımı uygun değildir (Köksal ve Usluer, 2006; EKMUD, 2019). Sağlık Bakanlığı 'Risk Grubu Aşılama' şemasına göre suçiçeği aşı uygulaması Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Sağlık Bakanlığı 'Risk Grubu Aşılama' şemasına göre suçiçeği aşı uygulaması (<https://asirehberi.saglik.gov.tr/uploads/2017-genelgeler/risk/2-risk-grubu-asilamalari-ek-risk-grubu-asilamalari-1-2.html>)

Risk grubu	Yaş	Uygulama şeması
Daha önce aşılanmamış ve hastalığı geçirmemiş akut lenfoblastik lösemi hastalarına 1 yıllık remisyon sağlandıktan ve kemoterapi kesildikten en az 3 ay sonra	<13 yaş	Tek doz
	≥13 yaş	4 hafta arayla 2 doz

Aşılanma durumuna bakılmaksızın hematopoetik kök hücre alıcısı olan bireyler (Kök hücre naklinden en az 24 ay sonra, graft versus host hastalığı olmayan ve bağışıklığı baskılayıcı ilaç kullanmayanlara)		3 ay arayla 2 doz
Altta yatan hastalığı nedeni ile immun-modülatör (anti-TNF gibi) tedavi kullanılacak olan, daha önce suçiçeği geçirmemiş ya da suçiçeği aşısı uygulanmamış olan kişilere tedaviye başlanmadan önce	<13 yaş	Tek doz
	≥13 yaş	4 hafta arayla 2 doz
Solid organ transplantasyonu adayı olan, daha önce suçiçeği geçirmemiş ya da aşılanmamış kişilere (tercihen transplantasyondan 4 ay önce)	<13 yaş	Tek doz
	≥13 yaş	4 hafta arayla 2 doz

B. 10. Polio Aşısı

Polio'nun endemik ya da epidemik olduğu bölgelere seyahat edecek olup, çocukluk çağı aşılması tam olmayan ya da belgelemeyen ve göçmenler ile temas halinde olan erişkinler için aşılanma endikedir. Seyahat edecek olup, çocukluk çağı aşısı tam olanlarda da tek doz OPA ya da İPA rapeli uygulanmalıdır. Her iki aşı tipi için koruyuculuk %95 olup, 6-8 hafta arayla 2 doz, 3. doz 6-12 ay sonra uygulanır. Gebelerde kullanımı kontraendikedir (Tablo 7).

Tablo 7. Sağlık Bakanlığı 'Risk Grubu Aşılama' şemasına göre İPA aşı uygulaması (<https://asirehberi.saglik.gov.tr/uploads/2017-genelgeler/risk/2-risk-grubu-asilamalari-ek-risk-grubu-asilamalari-1-2.html>)

Risk grubu	Uygulama şeması
Bağışıklık yetmezliği olan bireylere (OPA yerine)	Daha önceki aşılanma durumuna göre maksimum 3 doz
Bağışıklık yetmezliği olan bireylerle aynı evde yaşayan ve rutin OPA aşısı uygulanması önerilen bireylere (OPA yerine)	Daha önceki aşılanma durumuna göre maksimum 3 doz
Hematopoetik kök hücre nakli uygulaması sonrasında yaştan ve aşılanma durumundan bağımsız olarak	Nakil sonrası 6. ayda başlamak üzere 2 şer ay arayla 3 doz İPA ya da İPA içeren aşı uygulanır.

B. 11. Kuduz Aşısı

Zoonotik kuduz hastalığına *Rhabdoviridae* ailesi *Lyssa-virus* cinsinin *rabies* virusu yol açar. Ülkemizde kuduz bulaşı açısından riskli olan hayvan türleri arasında köpek, kedi, sığır, koyun, keçi, at, eşek gibi evcil hayvanlar ile kurt, tilki, çakal, domuz, ayı, sansar, kokarca, gelincik gibi yabani hayvanlar sayılabilir. Virus enfekte hayvanların ısırmasıyla ve salyasıyla bulaşan bir enfeksiyondur, 20-90 gün içinde merkezi sinir sistemini enfekte ederek ensefalomiyelite yol açar (EKMUD, 2019).

Aşılanmanın temas öncesi veteriner hekimlere, hayvan bakıcılarına, mikrobiyologlara yapılması koruyucu önlem olarak önemlidir. Temas öncesi profilakside 0 ve 7. günlerde bir doz olmak üzere toplam iki doz; immun yetmezliği olan ya da baskılanan kişilerde 21. veya 28. günde bir doz daha uygulanarak toplam üç doz aşı IM olarak uygulanır. ID olarak uygulanması önerilmemektedir. Erişkinlerde deltoid bölgeye, küçük çocuklarda uyluğun anterolateral bölgesine uygulanır. Gluteal bölgeye ve karın çevresine aşı uygulaması kesinlikle yapılmaz. Bunun nedeni gluteal bölgeye uygulanan aşıdan yeterli antikor yanıtının alınamamasıdır. Aşı yan etkisinin hangi aşıdan kaynaklandığını belirleme güçlüğü nedeni ile zorunlu olmadıkça diğer aşıların eş zamanlı yapılması önerilmez. Zorunluluk durumunda ise diğer aşılar ile eş zamanlı olarak, ancak farklı bir anatomik bölgeden olmak koşulu ile uygulanabilir (Akkaya ve ark, 2010; EKMUD, 2019).

Temas sonrası aşılamaya olabildiğince erken başlanmalıdır. Kuduz inkubasyon süresi değişkenlik göstermektedir. Bundan dolayı riskli temas sonrasında temas süresine bakmaksızın uygun profilaksiye başlanmalıdır. Temas sonrası şu adımlar izlenmelidir: yara bakımı, antibiyotik profilaksisi, tetanoz profilaksisi, kuduz aşısı uygulaması ve kuduz immunglobulin uygulaması. Kuduz profilaksisinde virus geçişini azaltan en etkili yöntem yara bakımıdır, olabilen en

kısa sürede yapılması gerekmektedir. Bol ve tazyikli su ve sabunla bölgenin iyice yıkanması sağlanmalıdır. Yaralanma sonrasında yara bakımıyla birlikte antibiyotik profilaksisi ve tetanoz profilaksi uygulanmalıdır (Tablo 8) (Sağlık Bakanlığı, Kuduz Profilaksi Rehberi, 2019.).

Tablo 8. Kuduz riskli temas sonrası tetanoz profilaksisi
(Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kuduz Profilaksi Rehberi, 2019)

Bağışıklama durumu	Kategori II Kuduz Riskli Temas ¹		Kategori III ve IV Kuduz Riskli Temas	
	Td	TIG	Td	TIG
Bilinmiyor veya <3 doz	Evet	Hayır	Evet	Evet
≥ 3 doz	Hayır/Evet ²	Hayır	Hayır/Evet ³	Hayır
¹ Kirli ve dışkı ile bulaşık Kategori II yaralanmalar kategori 3-4 gibi değerlendirilir. ² Evet, son dozun üzerinden geçen süre >10 yıl ise, ³ Evet, son dozun üzerinden geçen süre >5 yıl ise (daha sık rapel doza gerek yoktur). Td: Tetanoz ve erişkin tip difteri toksoidi, TIG: Tetanoz immunglobulin. İnsan kaynaklı tetanoz immunglobulini 250 IU, IM yoldan uygulanır, at kaynaklı immunglobulin kullanılacaksa 1.500-3.000 IU, IM olarak yapılabilir.				

Uygulanan iki aşı şeması vardır: 4 dozluk ve 2.1.1 dozluk aşı şeması. 4 dozluk şema 0., 3., 7. günlerde birer doz ve 14 ile 28. günler arasında dördüncü doz şeklinde uygulanır. 2.1.1 dozluk şema ise, 0. gün 2 doz, 7. ve 21. günlerde birer doz olmak üzere toplam dört doz şeklinde uygulanır. Bu aşı şemasında 0. günde yapılan iki doz aşının her bir dozu farklı ekstremiteye uygulanmalıdır. Eğer aynı anatomik bölgeye birden fazla aşı uygulanacaksa, uygulama yerleri arasında en az 2 cm uzaklık bulunmalıdır. Ardından yapılacak immunglobülin uygulamasında ise, immunglobülinin tamamı anatomik olarak uygun ise yara çevresine ve yara içine yapılmalı, anatomik olarak uygun değilse bir kısmı yara çevresine ve yara içine yapılmalı, geri kalanı sistemik olarak IM yolla öncelikle deltoid veya bacak anterolateral bölgesine olmak üzere (*gluteal bölgeye yapılmamalıdır*) yapılmalıdır. Eğer yara bölgesi büyük ve önerilen doz miktarı tüm yaraya uygulamak için yetersiz kalıyorsa steril serum fizyolojik ile

Aşıların Uygulanması ve Aşılarda Kullanılan Adjuvanlar

yeteri kadar sulandırılarak yara içine ve çevresine uygulanmalıdır (Sağlık Bakanlığı, Kuduz Profilaksi Rehberi, 2019.).

B.12. BCG Aşısı

Çocukluk çağı aşılarından. Çocuk ve ergenlerdeki latent tüberküloz enfeksiyonu ileri yaşlar için kaynak olduğundan çocukluk çağında yapılması önemlidir. Tanı için tüberkülin deri testi uygulanır. Bu test için *Mycobacterium tuberculosis*'den elde edilen 0,1 ml 5 tüberkülin ünitesi saf-laştırılmış protein derivesinin ön kolun iç yüzüne ID olarak verilmesiyle yapılır. 2-3 gün içerisinde test yerinde kızarıklık ve sertlik oluşması kişinin daha önce tüberkülozla karşı-laştığını gösterir. Testin duyarlılığı %80-90 arasında değiş-mektedir.

B.13. Sarıhumma Aşısı

Afrika bölgesinde görünen, enfekte sivrisineğin ısır-ması vasıtasıyla insana bulaşır. İnsandan insana bulaş yok-tur. Sarıhumma aşısı canlı zayıflatılmış aşı olup tek doz en-jeksiyon olarak uygulanmaktadır. 10 yılda bir rapel dozu uygulanabilir. Özellikle Afrika bölgesine seyahat edecek 9 aylıktan 59 yaşına kadar kişilere aşılama önerilir. Seyahat tarihinden en az 10 gün önce aşılanmak gereklidir. Canlı aşı olmasından dolayı gebelere, immun sistemi zayıf olanlara (HIV enfekte olanlar gibi), kemoterapi ya da radyoterapi alanlara/öyküsü olanlara uygulanmaz (EKMUD, 2019).

B.14. Tifo Aşısı

Salmonella typhi bakterisinin sebep olduğu tifo düş-me-yen ateş, konfüzyon, baş ağrısı, karın ağrısı, relatif bradi-kardi, deri döküntüleri ile karakterizedir. Tifonun endemik olduğu bölgeye yolculuk edenler, mikrobiyologlar, tifo ile enfekte hastalarla temas öyküsü olanların aşılanması öne-rilmektedir. Dünyada Ty21a antijeninin kullanıldığı oral, Vi kapsüller polisakkarid parenteral ve inaktive tüm hücre ol-mak üzere üç farklı aşı kullanılmaktadır. Yalnız *S. typhi*'ye karşı bağışıklık sağlarlar. Oral aşı ikişer gün aralarla üç kez

verilir (EKMUD, 2019).

B.15. Japon Ensafalit Virus Aşısı

Japon ensefaliti etkeni Culex cinsi sivrisineklerle geçen bir flavivirusdur. Bu sineklerin ısırıkları ağrılıdır. 6-16 gün içinde genel enfeksiyon tablosunu izleyen ateş, meningismus, konvulziyon ve daha sonra kranial sinir felçleri, üst motor nöron paralizileri ve komaya kadar giden bilinç değişiklikleri ortaya çıkmaktadır. Nörolojik sekel kalma hızı %70-80 olarak saptanmıştır. Hastalığa özgü bir tedavi henüz bilinmemektedir. Aşılama burada büyük önem kazanmaktadır. Günümüzde 4 tip aşısı mevcuttur: fare beyninden hazırlanan inaktif aşı, vero hücrelerinden hazırlanan inaktif aşı, canlı atenüe aşı, canlı rekombinant aşı. İnaktif aşı dört hafta arayla iki doz ve sonrasında yılda bir rapel önerilmektedir. Canlı rekombinant aşının tek doz uygulaması mevcuttur (EKMUD, 2019).

B.16. Herpes Zoster (Zona) Aşısı

Zona aşısı, insan diploid hücrelerinden üretilmiş canlı atenüe aşısıdır. Suçiçeği aşısının hazırlandığı suştan hazırlanmakla beraber, içindeki antijen miktarı suçiçeği aşısından 14 kat fazladır. Canlı ve rekombinant aşı tipleri günümüzde kullanılmaktadır. Daha önce suçiçeği ve zona geçirip geçirmemiş olmasına bakılmaksızın 50 yaş üzerindeki tüm bireylere önerilmektedir. Diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler gibi kronik hastalığı olanların ve huzurevinde kalanların artmış riskinden dolayı aşılama uygun gruplardır. Canlı zona aşısı tek doz olarak deltoid bölgeye SC olarak uygulanır. Rekombinant aşı ise 2-6 ay ara ile 2 doz yapılır, aşı aralığı 4 haftadan az olmamalıdır. İmmün sistemi baskılanan kişilere uygulanmaz (Akkaya ve ark, 2010).

B.17. Coronavirus (COVID-19) Aşısı

Coronavirüsler (CoVs), oldukça çeşitli, zarflı, pozitif anlamda ve tek sarmallı RNA virüslerinden oluşan bir gruptur. Genel olarak bu virüs ailesi burun akıntısı, öksürük, boğaz

Aşıların Uygulanması ve Aşılarda Kullanılan Adjuvanlar

ağrısı, muhtemel baş ağrısı, birkaç gün süren ateş; immun sistemi zayıf olan kişilerde pnömoni ya da bronşit gibi ciddi solunum yolu enfeksiyonları, enterik, karaciğer ve nörolojik sistemleri içeren çeşitli hastalıklara sebep olmaktadır. Son 20 yıl içerisinde iki yeni coronavirus tespit edilmiştir: MERS (Ortadoğu Solunum Sendromu) ve SARS (Şiddetli Akut Solunum Sendromu) coronavirusu. 2019 yılında MERS ve SARS ile benzer belirtiler gösteren yeni bir coronavirus tespit edilmiştir: COVID-19. DSÖ tarafından 2019-nCoV (2019 novel coronavirus), şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) ve 2019 coronavirus hastalığı (COVID-19) virusu olarak adlandırılmıştır (Hatipoğlu, 2020).

Pandemiye sebep olan COVID-19 ile mücadelede, bireysel olarak, enfekte hastayla son temas gününden başlayarak 14 günlük gözlem ve izolasyon, kişiler arası mesafeyi korumak, etanol ve klor içeren dezenfektanlarla hijyeni sağlamak gibi önlemler alınabilir. Küresel anlamda mücadelede ise aşılar çok fazla ihtiyaç doğmuştur. Bu süre zarfında aynı anda dünyanın her yerinde aşı çalışmaları başlamıştır. DSÖ tarafından acil kullanım onayı verilen ve ülkemizde halihazırda kullanılan aşılar inaktif aşılardan CoronaVac ve mRNA aşılarından BNT162b2 aşılarıdır. Her iki aşının çalışma mekanizması birbirinden farklıdır (Sağlık Bakanlığı, Covid-19 Aşısı Bilgilendirme Platformu, 2021).

CoronaVac inaktif aşıdır. Enfeksiyona karşı %51 oranında etkili olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca, hastaneye yatma ve hastalığı ağır geçirmeye karşı %100 etkili olduğu da bildirilmiştir. Deltoid kasından IM olarak uygulanan aşı, bir ay arayla 2 doz olarak uygulanmaktadır (Sağlık Bakanlığı, Covid-19 Aşısı Bilgilendirme Platformu, 2021).

BNT162b2 aşısı, hücresiz ortamda in vitro olarak SARS-CoV-2'nin spike (S) proteinini kodlayan ilgili RNA dizisinin çoğaltılmasıyla elde edilen yüksek derecede saflaştırılmış tek zincirli (5'ucundan başlayan) messenger RNA (mRNA)

içerir. Bir dozu 0,3 ml'dir. Bir flakonda 6 doz bulunmaktadır. Her bir doz 30 mikrogram lipid nanopartiküller içerisinde BNT162b2 mRNA bulunacak şekilde ayarlanmıştır. Deltoid kasına IM olarak uygulanır. En az dört hafta ara ile birer doz olmak üzere toplam iki doz olarak uygulanmaktadır. 180 gün içerisinde COVID-19'u geçirmiş kişilere aşı uygulanmaktadır. Diğer aşilar ile arasında da (öncesinde ve sonrasında) iki hafta süre bırakılması gereklidir. Gebelikte ve emzirme döneminde kullanımı ile ilgili henüz veri bulunmamaktadır (Sağlık Bakanlığı, Covid-19 mRNA AŞISI (BNT162b2) Uygulama Kuralları, 2021).

C. Aşılar da Kullanılan Adjuvan Maddeler

Aşıların temel bileşenleri enfeksiyon etkenine karşı antikorları uyaran immunolojik antijenler, süspansiyon sıvıları, adjuvanlar, koruyucular ve stabilizatörlerdir. Aşılar canlı ve inaktif aşilar olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Canlı aşilar, virüs ve bakterinin zayıflatılmış (atenüe) formudur. Hastalık oluşturmıyacak düzeydedir ancak logaritmik olarak çoğalabilme özellikleri ile alıcıda bağışıklık oluştırlar. Tek doz canlı aşı, doğal enfeksiyonun sağladığına yakın bağışıklık oluştırdığı bilinmektedir. Her aşı için canlı ateüne aşı üretilememiştir. Tek doz yerine birden fazla doz ve rapel dozu ile bağışıklık oluştırmıya çalışılan aşilar inaktif aşilar olarak adlandırılmaktadır. Bu aşilar ölü virüs ve bakterinin bir kısmı ya da tamamı kullanılarak üretilmektedir ve aşı sonrası enfeksiyon etkeninin vücutta çoğalması mümkün değildir. İnaktif aşı antijenleri, özellikle safılaştırılmış veya rekombinant alt birim aşilar, genellikle zayıf immunojeniktir. Antikora ve efektör T hücre işlevlerine dayalı koruyucu bağışıklığı uyarmıya yardımcı olmak için ek bileşenlere ihtiyaç duyar. Adjuvanlar olarak adlandırılan bu ek bileşenler, aşı antijenlerinin immunojenitesini arttırmak için ihtiyaç duyulan yardımcı sağlar. Tek dozda bağışıklık oluştıran canlı ateüne aşilar da *adjuvan gerekmezken, inaktif aşiların adjuvanla beraber verilmeleri gerekmektedir.* (Coffman ve ark., 2010; Shah ve ark., 2017; Gül ve Yurdakök

Dikmen, 2019;).

Adjuvan maddeler, birlikte verildiği antijenlere karşı bağışık yanıtı güçlendiren ve daha uzun süreli immunolojik yanıt oluşmasını sağlayan maddelerdir. Köken olarak 'güçlendiren' anlamındaki Latince 'adjuvare' kelimesinden gelmektedir. Adjuvan kavramı 20. yüzyılın başında, geleneksel aşının difteri ve tetanozdan arındırılmış toksooidlerle etkili bir bağışıklık tepkisi üretmediği zaman önerilmiştir. Geliştirilen adjuvan maddelerin kronolojik sırası Şekil 1'de verilmiştir (Shi ve ark., 2019).

Ajuvanların tek başına ve aşıdan önce ya da sonra verilmesi bir yarar sağlamamaktadır. Antijenle beraber verildiğinde immunolojik etkiyi artırmaktadır. Aşılarda genellikle kullanılan adjuvan maddeler, hücresel ve moleküler etki mekanizmaları net bir şekilde anlaşılmadan, çoğunlukla ampirik olarak geliştirilmiştir. Bununla birlikte son veriler, adjuvanların çoğunun, lenfositlerin üzerinde doğrudan etkilerinden ziyade, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bileşenlerini bağlayarak T ve B hücre yanıtlarını geliştirdiğini göstermektedir (Coffman ve ark., 2010; Gül ve Yurdakök Dikmen, 2019).

Adjuvanların kullanım amaçları (Gül ve Yurdakök Dikmen, 2019);

1. Genel popülasyonda ortalama antikor titrelerini veya koruyucu olarak bağışık hale gelen deneklerin fraksiyonunu artırmak,
2. Hastalık veya terapötik müdahaleler nedeniyle yanıt verme yeteneğinin azaldığı popülasyonlarda (bebek/çocuk ya da yaşlılar gibi) serokonversiyon oranlarını artırmak,
3. Büyük ölçekli aşılanmanın gerekli olduğu ortamlarda, pandemi gibi küçük antijen dozlarıyla ilk müdahale hızını artırmak ve aşılanmanın hızlanmasını sağlamak,
4. Birçok aşının birden fazla dozunu kullanmak yerine doz sayısını azaltmak,

5. T hücre hafızasının oluşumunu artırmak.

Adjuvanlar geleneksel olarak enfeksiyonu önleme yeteneğine dayalı olarak bir aşıya verilen adaptif yanıtın büyüklüğünü artırmak için kullanılmıştır. Ancak adjuvanlar için ikinci bir rol giderek daha önemli hale gelmiştir. Bu rol her spesifik patojen için en etkili bağışıklığı üretmek için adaptif yanıt tipine rehberlik etmektir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylı aşılar da genellikle kullanılan adjuvanlar; alüminyum tuzları, emülsiyon adjuvanları, saponinler, mikroorganizma tabanlı adjuvanlar, sitokinler, polisakkaritler ve nükleik asit tabanlı adjuvanlardır (Yurdakök ve İnce, 2008; Gül ve Yurdakök Dikmen, 2019).

C.1. Alüminyum Tuzları

Alüminyum bileşiklerinin (alüminyum hidroksit $\text{Al}(\text{OH})_3$ ve alüminyum fosfat $\text{Al}(\text{PO})_4$), aşılar da kullanılan ilk adjuvanlar arasında olduğu bilinmektedir. Bir insana yaşamı boyunca uygulanan aşılarda tamamının içindeki toplam alüminyum miktarı 4,25 mg'dır. DSÖ'nün belirlediği bu oran insan sağlığına zararı olmayacak kadar düşük düzeydedir. Uygulanan Td, 5'li karma, 4'lü karma, KPA, Covid-19 (CoronaVac 0,45 mg/ml) gibi bazı aşılarda bulunmak tadır. Alüminyum içme suyunda, hazır sularda, un ve unlu mamullerde, ilaçlarda özellikle de mide ilaçlarında (20-30 mg), meyve ve sebzelerde bol miktarda bulunmaktadır. Alüminyumlu adjuvanların etki göstermesi için antijenlerin alüminyum moleküllerine adsorbe olması gereklidir. Alüminyum tuzlarının nispeten uzun ömürlü bir bağışıklık, formülasyon kolaylığı ve uzun süreli güvenilirlik ile yüksek titreli IgG'yi tetikleyebildiği bilinmektedir. Aşı antijenlerinin alüminyum adjuvanlara temelde iki mekanizmayla tutunduğu bilinmektedir. (1) Aşı antijenleri elektrostatik etki ile pozitif yüklü alüminyum hidroksite adsorbe olurlar. (2) Aşı antijenleri ile alüminyum tuzları arasında hidroksil ve fosfat grupları değiştirilir (ligand exchange) (Laupèze ve ark., 2019; Gül ve Yurdakök Dikmen, 2019).

Aşıların Uygulanması ve Aşılarda Kullanılan Adjuvanlar

Alüminyum tuzlarının en sık ortaya çıkan yan etkisi lokal inflamasyon reaksiyonunun indüklemesinden dolayı bölgesel ağrı, şişlik, granülom ve kızarıklık oluşturmalarıdır. Bunların akabinde bulantı, ateş, bağışıklık sisteminin baskılanması, alerji gibi klinik semptomlar görülebilir. Alüminyumlu adjuvanların etki şekli ve immun yanıt düzeyinin oluşumu ile ilgili farklı görüşler ortaya atılmıştır: (1) Enjeksiyon bölgesinde depolanarak adsorbe olmuş antijeni sağlayan alüminyumlu adjuvanlar, antikor yapımını uyaracak şekilde yavaş süreçte salınır. (2) Enjeksiyon bölgesinde inflamasyon oluşturarak hızlıca buraya çekilir. (3) Çözünür haldeki antijen bu adjuvanlar sayesinde partiküllü forma dönüşerek antijen sunan hücreler tarafından fagozite edilebilir hale gelir ve hücreler tarafından daha iyi alınır. Bu görüşler tam kanıtlanmasa da yavaş salınarak adjuvanın yan etkilerinin şiddetini ve toksisiteyi azalttığı bilinmektedir. Alüminyum adjuvanlarla ilgili yaygın olarak tartışılan konu uzun süreli beyin inflamasyonu, nörolojik hastalıklar, demans ve çeşitli nörodejeneratif hastalıkları uyarması ile ilgilidir. Buna karşın beklenen immun yanıtın oluşması için etkin ve güvenilir bulunan alüminyumlu adjuvanlar, şu anda FDA tarafından onaylanan aşılarla bulunmaktadır. Alüminyumlu adjuvanlara sahip aşılar IM, SC ya da ID olarak uygulanabilir. Ancak dondurulduğunda pıhtılaşabileceği için çalkalanarak kullanılmalı ve dondurulmamalıdır (Gül ve Yurdakök Dikmen, 2019; Shi ve ark, 2019).

C.2. Emülsiyon Adjuvanları

Mineral yağ emülsiyonları adjuvan aktivitesinin bilinmesi yönünden en eski adjuvanlardır. Alüminyum tuzlarından sonra en sık kullanılan adjuvanlardandır. Yağ içinde su (W/O) ya da su içinde yağ (O/W) -Freund adjuvanı olarak bilinir- formları vardır. Mineral yağın metabolize olmayıp enjeksiyon yerinde kalması bu adjuvanlar için sorun olarak görülmüş, yerine bitkisel yağlar kullanılmıştır. Ancak bitkisel yağların immun yanıtı mineral yağlara göre çok düşük olmasından dolayı adjuvan olarak kullanılamamıştır.

Emülsiyon adjuvanların etki mekanizması da bununla bağlantılı olarak açıklanmaktadır: enjeksiyon bölgesinde depolanarak antikor yapımını uyaracak şekilde yavaş süreçte salınır. Bu adjuvanlar rutin profilaktik aşılarda kullanılamayacak kadar toksik özelliktedirler. Uygulama bölgesinde enflamasyon, granülom ve ülser oluşumu sık rastlanan istenmeyen etkileridir. Şu an HIV, sıtma ve meme kanseri için aşı çalışmalarında kullanılmaktadır (Gül ve Yurdakök Dikmen, 2019; Laupèze ve ark, 2019; Shi ve ark, 2019).

İki çeşit emülsiyon adjuvanı vardır: MF59 ve AS03. Bu emülsiyonlar daha güçlü antikor tepkilerini uyararak, daha az doz ve antijen dozunun korunmasına izin verir (Shi ve ark, 2019).

MF59 (Skualen; O/W): 1980'lerin sonlarında, rekombinant DNA teknolojisi ile yeni protein antijenleri üretildi, ancak rekombinant antijenlerin çoğunluğu, geleneksel alüminyum adjuvanlarla birleştirildiğinde immunitiyi zayıflatmış tespit edildi. Bu nedenle o dönem yapılan çok sayıda çalışma ile Freund adjuvanına benzer, güçlü immunitiyi sağlayabilecek yağda su adjuvanları tasarlama fikrinde buluştular. 1997'de kullanılmaya başlayan MF59 adjuvanı, skualen (%4,3), polisorbate 80, sorbitan trioleat ve trisodyum sitrat dehidrattan oluşur. Formülasyonda kullanılan yağ hem biyolojik olarak parçalanabilen hem de biyolojik olarak uyumlu olan skualendir. Skualen bitkilerde ve insan karaciğerinde doğal olarak bulunan, biyolojik olarak yıkılabilen, uyumlu olan bir yağdır. Aşılar için köpek balığı karaciğerindeki skualenler kullanılmaktadır. MF59 alimünyumlu adjuvanlara göre daha az toksiktir. Şu an piyasada influenza aşısında kullanılmaktadır. MF59'un kullanıldığı aşılar sitokin uyarısı sağlayarak hem hücresel bağışıklık hem antikor yanıtını sağlaması bakımından daha güçlü immun yanıt sağlamaktadır.

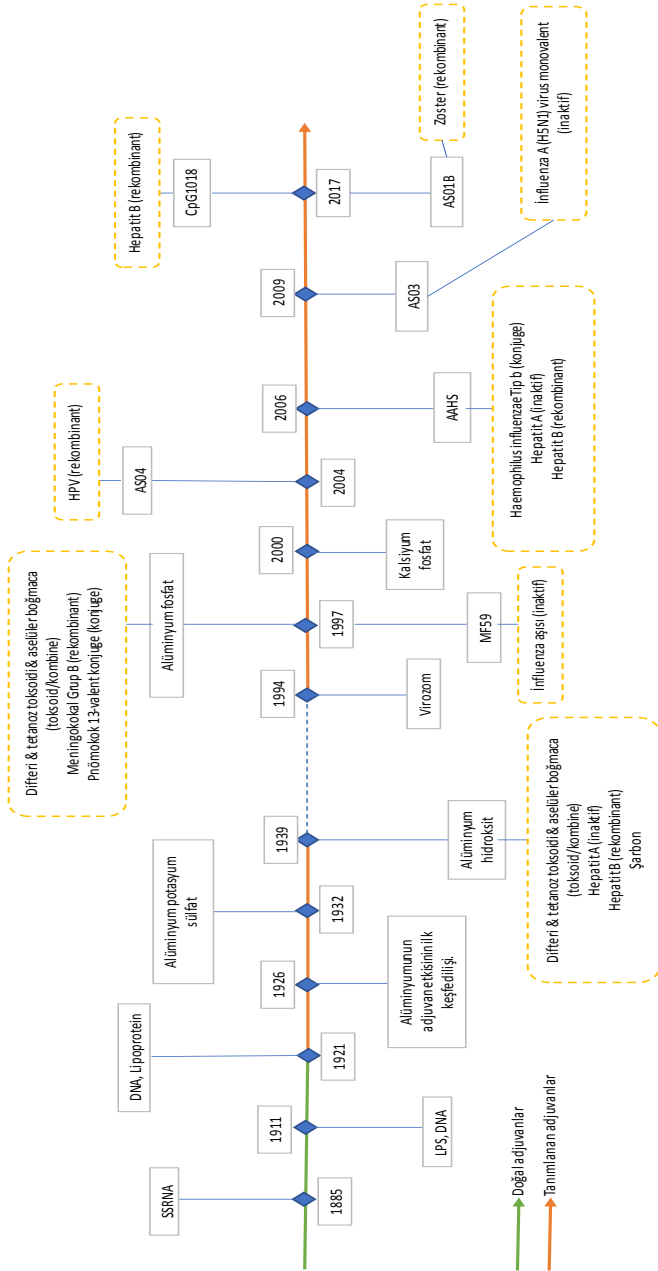
AS03 (O/W): AS03 su içinde yağ (O/W) formunda olan diğer emülsiyon adjuvanlarındandır. İnfluenza aşılarında

Aşıların Uygulanması ve Aşılarda Kullanılan Adjuvanlar

kullanılan AS03 adjuvanına FDA tarafında 2013 yılında H₅N₁ (kuş gribi) aşısında da kullanım onayı verilmiştir. İnfluenza aşılarının yanısıra sıtma aşılarında da kullanılmaya başlamıştır. AS03 sürfaktan, polisorbata 80, skualen ve DL- α -tokoferolden oluşmaktadır. MF59'den farkı E vitamininin en biyoyararlı formu olan DL- α -tokoferol kullanılmasıdır. AS03 adjuvanın kullanıldığı aşıların uygulama sonrasında antijene özgü antikorlar yüksek seviyelerde görülmekte, kullanılan antijen miktarını önemli ölçüde azaltmaktadır. Doğal bağışıklığı lokal olarak aktive eden AS03'ün etki mekânlaşması, enjeksiyon alanına nötrofil çekmek, antijenin taşınması ve lenf bezlerine içerdiği α -tokoferol ile sunumunu artırmak şeklindedir.

C.3. Saponinler

Saponinler bazı bitki, ilkel deniz canlısı ve bakterilerde bulunan doğal glikozit bileşikleridir. Memelerin bağışıklık hücrelerini artırdığının keşfedilmesi üzerine adjuvan olarak kullanılmaya başlamıştır. Saponin bazlı adjuvanların sitokin salgılanmasını uyardığı ve saponinlerin doğuştan gelen bağışıklığı tetikleyerek etki edebileceğini öne sürülmüştür. Bitki kaynaklı (*soya fasulyesi, bezelye, çay, ıspanak, ayçiçeği, patlıcan, domates çekirdeği, soğan, kuşkonmaz, tatlı patates, ginseng vb*) adjuvanlar immun sistemin farklı dallarını destekleyebildiğinden, yeni bir adjuvan olarak kullanılma potansiyeline sahiptir. Saponinler genellikle güvenilirdir ancak verilme yolu bu güvenilirliği etkilemektedir. IV olarak verilmesi hemolize sebep olduğundan güvenilir değildir. *Quillaja saponaria* Quil A, QS21, ginseng saponinleri kullanılan adjuvan maddelerdendir. *Quillaja saponaria* panama ağacı kabuğundan elde edilmektedir (Laupèze ve ark, 2019; Shi ve ark, 2019).



Şekil 1. Geliştirilen aşı adjuvanlarının kronolojik sıralaması. (Shi, S., Zhu, H., Xia, X., Liang, Z., Ma, X., & Sun, B., 2019.)

Antikor oluşumunu artırır ve T ve B hücrelerinin proliferasyonunu sağlar. Quil A, *Quillaja saponaria*'dan elde edilmektedir. İnsanlarda kullanımı aşırı düzeyde toksiktir, hemolize sebep olmaktadır. Mukozal ve sistematik immunité oluşturur. Ginseng saponinleri ginseng bitki kökünden elde edilmektedir. Ginsengin memelilerde immunomodülatör etkisi olduğu bilinmektedir (Laupèze ve ark, 2019; Shi ve ark, 2019).

C.4. Mikroorganizma Tabanlı Adjuvanlar

Öldürölmüş bakteri ya da mantar preparatları adjuvan olarak kullanılmaktadır. Bu adjuvanlar immunitesi azaltılan antijenlerle verildiğı zaman diğer adjuvanlar gibi bağışıklık üzerine ilave etki oluşturmaktadır. Bakteri ya da mantarların tamamının kullanımı insanlarda toksik etki oluşturmaktadır (Laupèze ve ark, 2019; Shi ve ark, 2019).

MDP (Muramil dipepdit): Tek başına kullanıldığında humoral immunitéyi artırırken, lipozomlarla ve gliserol ile kullanıldığında hücresel immunitéyi stimüle eder.

Lipopolisakkaritler: Gram negatif bakteri hücre duvarından elde edilen lipopolisakkaritler, hücresel immun yanıtı artırmaktadır. Lipopolisakkaritlerde adjuvan kısımdan sorumlu olanlar Lipid A'lardır. Lipid A'lar yüksek pH'da hidrolize olur ve monofosforil lipid A (MPL) ortaya çıkar. İmmun yanıtı artırmaya katkıları olsa da toksik etkilere de sahiptirler.

Monofosforil lipid A (MPL): Etki mekanizması bakımından Lipid A'lar kadar etkilidir ve daha az toksiktir. Bu adjuvan da hücresel immun yanıtı artırmaktadır. MPL genellikle lipozomlar, emülsiyonlar ve alüminyum tuzları ile formalize edilerek kullanılırlar. Hepatit B ve melanoma aşılarda kullanılmaktadır.

C.5. Sitokinler

Adjuvan olarak kullanılan diğer bir madde sitokinlerdir. Hücresel ve humoral immunitenin artmasında önemli rolleri vardır. Sitokinlerin rekombinant homologları kısa ömürlüdür, bu yüzden adjuvan olarak kullanılması daha sınırlıdır. Lipozom uygulamaları ile sitokinin DNA aşılarında kullanılması ile bu sınırlılık ortadan kalkmaktadır. İnterferon ve interlökin (IL-2, IL-12, IL-15 gibi.) gibi sitokinler adjuvan olarak kullanılmakta, ancak toksisitesinden dolayı yaygın kullanılamamaktadır (Lapèze ve ark, 2019; Shi ve ark, 2019).

İnterlökin-12 (IL-12): Hücresel bağışıklık tepkilerini başlatan ve düzenlemede merkezi bir işlevi olan IL-12, bakteri ve parazitlere karşı makrofajlar, monositler, B lenfositleri ve dendritik hücreler tarafından üretilirler. Bu adjuvan maddenin sistemik uygulamasında böbrek kanseri ve ölüm gibi toksik etkileri olduğu bilinmektedir. Doz ve uygulama sıklığı azaltılırsa toksik etkileri de azalmaktadır.

İnterlökin-15 (IL-15): T hücrelerinin proliferasyonunu, sitotoksik T lenfositleri hafızasını artırma, bağırsak epitel hücrelerinde proliferasyon, T lenfositlerin kemotaksisi, B hücre proliferasyonu ve mukozada IgA-üreten hücreye değişimini uyarma üzerinden gibi immun sistemi destekleyen etkileri vardır. Uygulama şekline göre yanıt düzeyi değişmekte, sistemik ya da mukozal uygulamada hücresel ve humoral immunitiyi daha da artırdığı bilinmektedir.

İnterlökin-2 (IL-2): IL-15'e benzer etli mekanizması ile çalışır. Kuduz, herpes virusları ve *Haemophilus pleuropneumonia* karşı immunitiyi artırmaktadır. Yüksek dozlarda kullanımı otoimmun hastalıklara neden olabilir.

Büyük dozlarda toksik olduğu bilinen bu

adjuvanların, küçük dozları da etkisiz kalmaktadır. Bu yüzden optimal bir doz belirlemek etki mekanizmasını artıracaktır.

C.6. Polisakkaritler

Bağışıklık stimülanı, antienflamatuvar, antimikrobiyal etkileri ile bilinen polisakkaritler arpa, buğday, yulaf gibi tahıllardan elde edilmektedir. Polisakkarit çeşitlerinden β -glukanların oral uygulanmasında monoklonal antikorlar etkisini artırdığı bilinmektedir. IM ya da IV uygulanmasında ise granuloma oluşumu, mikroembolizasyon, ağrı ve inflamasyon oluşumuna neden oldukları belirtilmiştir (Laupèze ve ark, 2019; Shi ve ark, 2019).

C.7. Nükleik Asitler

Nükleik asit aşıları (genetik aşılar), konak hücreye istenilen antijeni kodlayan genetik materyalin doğrudan ulaştırılması ve bağışıklığın oluşturulması temeline dayanır. İmmunitenin spesifik olarak antijene sağlanabilmesi hem B hem de T hücre yanıtlarını uyarması, diğerlerine göre maliyet etkin olması gibi diğer adjuvanlara göre avantajları olsa da, stabilitelerinin düşük olması ve klinik olarak uygulama yollarının sınırlı olması gibi dezavantajları bulunmaktadır. Günümüzde DNA ve RNA aşılarında kullanımı artmaktadır. İnfluenza ve kuduz aşılarında kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (Laupèze ve ark, 2019; Shi ve ark, 2019).

Kaynaklar

- Akdeniz, H., Karahocagil, M. K., & Karsen, (2006). Hepatit B İmmünizasyonunda Düşük Doz İntradermal ve Subkutan Aşı ile Klasik İntramüsküler Aşı Uygulama Sonuçlarının Karşılaştırılması. *Van Tıp Dergisi*, 13(2), 28-35.
- Akkaya, N., Camcıoğlu, Y., Gür, E., & Öztürk, R. (2010). Çocuk ve Erişkinlerde Aşılama. İstanbul: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fak Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, (71).
- Akşit, S. (2012). Aşılarla İlgili Genel Kurallar. *Klinik Gelişim*; 25: 4-11
- Alparslan, Ö. (2008). Çocukluk Dönemi Aşı Uygulama Teknikleri ve İlgili Standartlar. C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 12(2).
- Bakır, M., (2011). Hepatitis B Vaccine. *Türkiye Klinikleri Journal of Family Medicine-Special Topics*, vol.2, no.6, 93-94.
- Baltacı D, Çeler A, Bahçebaşı T, Kara İH. (2011) Kızamık Aşısı. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics*; 2(6): 7-17.
- Bozlak, Ç. E. B., & Bozkurt, H. B. (2021) Rotavirüs İshali Nedeni ile Hastaneye Yatırılan Çocuklarda; Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi. *Medical Sciences*, 16(2), 151-158.
- Celep, G., Duyan Çamurdan, A. (2017). Gebelikte Aşı Uygulamaları. *Eurasian Journal Of Family Medicine*, 6(1), 1-10.
- Coffman, R. L., Sher, A., & Seder, R. A. (2010). Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity*, 33(4), 492-503. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.10.002>
- Criscuolo, E., Caputo, V., Diotti, R. A., Sautto, G. A., Kirchenbaum, G. A., & Clementi, N. (2019). Alternative methods of vaccine delivery: an overview of edible and intradermal vaccines. *Journal Of Immunology Research*; 13. Doi: <https://doi.org/10.1155/2019/8303648>
- Demiray, E. K. D., & Çeviker, S. A. (2020). Aşı ve Toplumsal Korunma. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 4, 37-44. Doi:10.34084/bshr.714424
- Erdem, Y. (2006). Çocukluk Çağında Sık Görülen Enfeksiyon Hastalıklarında Bakım; 29-51. Kök Yayıncılık.
- Eskiocak, M. (2012). Türkiye'de bağışıklama hizmetleri. *Toplum ve Hekim*, 27(2), 83-103.
- Gül, B., Yurdakök Dikmen, B. (2019). Aşı Adjuvanları ve

- İstenmeyen Etkileri. Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni, 10(2), 91-105.
- Gülcü, S., & Arslan, S. (2018). Çocuklarda Aşı Uygulamaları: Güncel Bir Gözden Geçirme. Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 8(1), 34-43.
- Hatipoğlu, N. (2020). The "New" Problem of Humanity: New Coronavirus (2019-nCoV/COVID-19) Disease. Medical Journal of Bakirkoy, 16(1). Doi: 10.5222/BMJ.2020.22931
- İğde FA, Kadioğlu E. (2011). Tetanoz Aşısı. Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics;2(6): 44-49.
- Kara, M. & Ayper, S. (2019). Meningokok aşıları. Çocuk Dergisi, 19(2), 51-59. Doi: doi: 10.5222/j.child.2019.40427
- Keser, M., & Hatipoğlu, N. (2008). Bağışıklık Antijenleri ve Aşı İçeriği. Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi, 2.
- Köksal, İ., & Usluer, G. (2006). Erişkinde Aşılama. Ankem Dergisi, 20(4), 239-245.
- Kroger A, Bahta L, Hunter P. (2021) General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). [www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/generalrecs.pdf]. Accessed on [02.06.2021].
- Kurt, M. (2021). 0-2 Yaş Çocukların Annelerinin Çocukluk Çağı Aşıları Hakkındaki Bilgi Düzey ve Tutumları. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıpta Uzmanlık Tezi.
- Laupèze, B., Hervé, C., Di Pasquale, A., & Da Silva, F. T. (2019). Adjuvant systems for vaccines: 13 years of post-licensure experience in diverse populations have progressed the way adjuvanted vaccine safety is investigated and understood. Vaccine, 37(38), 5670-5680. Doi: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.07.098
- Mert A. (2010). Hepatit A/ B Aşıları ve İmmunoproflaksi. Çocuk ve Erişkinlerde Aşılama. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri; SS:89-108.
- Ongun, M., Mutlu-Ağardan, B., & Acarturk, F. (2021). Alt Ünite Bazlı Aşıların Pulmoner Uygulamasına Genel Bakış. Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University, 45(1), 109-130. Doi: 10.33483/jfpau.800507
- Özdemir, U., Çelik, T., Tolunay, O., Celiloğlu, C., Sucu, A.,

- Reşitoğlu, S., ... & Çelik, Ü. (2018). Pediatristlerin Meninokok Enfeksiyonları ve Aşıları ile İlgili Bilgi Düzeyleri ve Tutumları. *J Pediatr Inf*; 12(2): 58-64. Doi: 10.5578/ced.67244
- Özışık, L. (2016). Erişkin Aşılama-İnfluenza Boğmaca. İlaç ve Tedavi Kongresi, 42.
- Sağlık Bakanlığı, Covid-19 Aşısı Bilgilendirme Platformu. Erişim Adresi: <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-85112/12-inaktif-pandemik-covid-19-asisi-coronavacin-icerigi-nedir.html> Erişim Tarihi: 30.11.2021
- Sağlık Bakanlığı, Covid-19 mRNA AŞISI (BNT162b2) Uygulama Kuralları. covid19asi.saglik.gov.tr Erişim adresi: https://covid19asi.saglik.gov.tr/Eklenti/40481/0/covid-19mrnaasisibnt162b2uygulamakurallarikitap-cikpdf.pdf?_tag1=B347DC836E3A35A539CBAB6C69257C628F05B52A Erişim Tarihi: 30.11.2021
- Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Aşı Portalı. Erişim adresi: <https://asi.saglik.gov.tr> Erişim Tarihi: 30.11.2021
- Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kuduz Profilaksi Rehberi, 2019. Erişim Adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoonotik-vektorel-hastaliklar-db/zoonotik-hastaliklar/2-Kuduz/6-Rehbler/Kuduz_Profilaksi_Rehberi.pdf
- Seçmeer, G., & Oğuz, S. (2008). Kızamık Kızamıkçık Kabakulak (KKK) Aşısı. *Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi*, 2.
- Shah, R. R., Hassett, K. J., & Brito, L. A. (2017). Overview of vaccine adjuvants: Introduction, history, and current status. *Vaccine Adjuvants*, 1-13. Doi: 10.1007/978-1-4939-6445-1_1
- Shi, S., Zhu, H., Xia, X., Liang, Z., Ma, X., & Sun, B. (2019). Vaccine adjuvants: Understanding the structure and mechanism of adjuvantcity. *Vaccine*, 37(24), 3167-3178.) Doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.055>
- Şahbaz, A., & Erol, O. (2014). HPV aşısı uygulamaları. *Journal of Turkish Society of Obstetrics & Gynecology*, 11(2).
- Tezer, H. (2016). Difteri, Tetanoz & Boğmaca Aşıları. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 8(4), 27-32.
- Toprak, D., Akan, H., Köksal, İ., & Sargın, M. (2018). Erişkin

- aşılması, uygulamadaki sorunlar ve çözüm önerileri, aile hekimlerinin erişkin aşılamaındaki rolü. Türkiye Aile Hekimliği Dergisi, 22(3), 166-174. Doi: 10.15511/tahd.18.00366
- Türk Eczacıları Birliği. (2020). Aşılar Hakkında Bilinmesi Gerekenler. Türk Eczacıları Birliği Yayınları
- Türk Tabipler Birliği. (2019). Birinci Basamak Sağlık Çalışanları İçin Aşı Rehberi. ISBN 978-605-9665-37-7
- Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD) (2019). Erişkin Bağışıklama Çalışma Grubu Erişkin Bağışıklama Rehberi 2019.
- Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA). (2018). Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Ankara, Türkiye
- World Health Organization (WHO). (2015). Immunization in practice: a practical guide for health staff – 2015 update. Erişim adresi: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193412/9789241549097_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- World Health Organization (WHO). (2020). Immunization Agenda 2030 A global strategy to leave no one behind. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/m/item/immunization-agenda-2030-a-global-strategy-to-leave-no-one-behind>
- Yardımcı, B., İneli, B., & Akdeniz, M. (2016) Erişkinlerde Aşılama. Klinik Tıp Aile Hekimliği, 8(2), 29-47.
- Yurdakök, K., İnce, T. (2008). Aşı adjuvanları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 51(4), 225.
- Yurdakul, M. (2018). Ebeler ve Ebelik Öğrencileri İçin Doğum Öncesi Dönem II; Gebelikte Aşı Uygulamaları. K, Yeşilçiçek Çalık, F, Çoşar Çetin (Ed.). İstanbul Tıp Kitapevleri, İstanbul.

5. Bölüm

Aşıların Bağışıklık Mekanizmasındaki Etkileri

Ahmet Ünver*

Aşılama ile elde edilen aktif immünizasyon enfeksiyon hastalıkları ile mücadelede en etkili yöntemdir. Bilinçli aşılama programı ile eradike edilen ilk hastalık örneği çiçek hastalığı olmakla beraber insanlık tarihinde aşılama uygulamaları çok daha eskiye dayanmaktadır. Virulan olan mikroorganizmayı pasajlarla attenüe etmek, enfekte dokuları kurutmak veya bakteriyi ısıtarak aşı olarak kullanmak en eski yöntemlerden bazılarıdır. Günümüzde ise bu yöntemler geliştirilerek rekombinant proteinlerin ve mRNA'nın aşı olarak kullanıldığı noktaya gelinmiştir. Sonuç itibariyle aşılama yöntemlerinin ve kullanılan molekülün özelliği değişmekle beraber aşının bağışıklık sağlaması için hafıza hücrelerine giden özgün T ve B lenfositlerinin uyarılması ve klonal genişlemesi temel prensip olarak bulunmaktadır. Aşıların bağışıklık mekanizmasını ortaya koyabilmek için aşı olarak kullanılan antijenlerin iyi anlaşılması gerekmektedir.

* Prof. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çanakkale

Atıf© Ünver, Ahmet, "Aşıların Bağışıklık Mekanizmasındaki Etkileri". *Koruyucu Hekimlikte Aşı*. ed. Hasan Solmaz. s. 123-133. Karabük: Karabük Üniversitesi Yayınları, 2021.

Kullanılan aşılar da seçilen antijenlerin özellikleri aşıların etki mekanizmalarını ile ilişkilidir.

Aşı Antijenleri

Aşı olarak kullanılan antijen tipleri oldukça değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenlik hastalık etkeninin biyolojik özellikleri, virulans faktörleri ve kültür edilebilirlik özellikleri gibi birçok durumdan kaynaklandığı kadar hastalıkların patogeneizlerindeki farklılardan da ortaya çıkmaktadır. Temel hedefi etkin ve yüksek düzeyde bir bağışıklık olmakla beraber ideal bir aşının aynı zamanda güvenli, kolay üretilebilir, maliyet etkin ve pratik kullanılabilirliğinin de olması gerekir.

Canlı organizmalar doğal ya da attenüe halleriyle aşı olarak kullanılabilir. Çiçek hastalığı için vaksinya doğal canlı organizma aşısına örnek teşkil etmekle beraber kızamık, kabakulak, kızamık, çocuk felci ve BCG aşıları canlı attenüe aşılar olarak başarıyla kullanılmaktadır.

İnaktif aşılar ise bağışıklık sistemini uyaran ancak cansız olan ajanlardan elde edilir. İnaktif çocuk felci, kuduz, grip, hepatit A, boğmaca ve kolera aşıları bu sınıf aşılar arasındadır. Luis Pasteur'un 1882 yılında geliştirdiği kuduz aşısı üretiminin tarihsel gelişiminde önemli bir noktadır. Kuduz virüsünün bile henüz ortaya konulmadığı bu dönemde kuduz enfekte tavşanların omuriliğinden üretilen aşı ile korunma uygulamaları gerçekleştirilmiştir. Difteri ve tetanosta ise inaktive edilmiş ekzotoksinler aşı olarak hala yaygın kullanılmakta ve etkin bir koruma sağlamaktadırlar. Bu bağlamda tetanoz toksini aşılar için taşıyıcı ve uyarıcı molekül olarak da kullanılmaktadırlar. Yaygın tetanoz toksoit aşılanması sonucu elde edilen hafıza T hücreleri üzerinden pnömokok ve sıtma aşılarında olduğu gibi bu moleküle konjuge edilen başka antijenlere karşı daha etkin aşılar üretilebilmektedir.

Aşıların Bağışıklık Mekanizmasındaki Etkileri

Ayrıca, mikroorganizma yüzey antijenleri ve bunların bazı fragmanları inaktif aşı antijeni olarak kullanılabilir. Pnömonokok, *Neisseria* ve *Haemophilus* aşılarında olduğu gibi kapsüller polisakkaritler ve yüzey membran proteinleri ile geliştirilmiş aşılar bulunmaktadır.

Sentetik veya rekombinant aşılar üretilmelerinin kolay ve maliyet etkin oluşları ve aynı zamanda koruyucu özellikleriyle dikkat çekmektedirler. Bu kapsamda en başarılı örnek rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen Hepatit B aşısıdır. Büyük ölçekli protein üretimi için bakteriyel, maya, memeli ve bitki hücresi ekspresyon sistemleri geliştirilmiştir.

Peptid aşılarında B ve yardımcı T hücre determinantlarının gösterilmesiyle antikor tanıma bölgesi ve yardımcı T hücresi uyarımını sağlanabilmektedir. Bu T hücre epitopları MHC class II (major histocompatibility kompleks) molekülleri ile etkileşimi ile Th hücreleri salgıladıkları lenfokinler özgün B hücresini uyarır. Bu uyarım ile B hücresi farklılaşmaya, çoğalmaya ve antikor üretimine doğru ilerler. Bu mekanizmadan hareketle sentetik peptidler T hücre epitopu ve antikor üretim bölgeleri ile beraber dizayn edilirler.

Canlı vektör aşıları ise klasik aşılarla göre konakçıda ekspresyonu, doğal enfeksiyonu daha iyi taklit edebilmesi ve uygulamadaki bazı kolaylıklarıyla dikkat çekmektedir. Bu amaçla kullanılan vektörler arasında viral, bakteriyel ve protozoer vektörler bulunmaktadır. Virüs vektör aşılarında büyük DNA virüsleri olarak poksvirüs, herpesvirüs ve adenovirüsler kullanılmaktadır. Ayrıca, attenüe edilmiş *Salmonella* ve genetik olarak modifiye edilmiş *Eimeria* canlı vektör aşı geliştirme çalışmalarında kullanılmaktadır.

DNA ve RNA aşıları uygun antijen kodlarının aşısı olarak verilerek replikasyonları ve ekspresyonları sonucu büyük miktarda antijenin *in situ* ortamda üretilmesi esasına dayanmaktadır. Bu amaçla önceleri vaksinya ve BCG'nin vektör olarak kullanılmasının yansız günümüzde bir aktarıcı plazmite klonlanan DNA veya direkt enjekte edilen RNA şeklinde antijen kodlayan nükleik asitlerin verilmesi mümkündür. Herhangi bir enfeksiyöz ajanın üretilmesine ihtiyaç duymayan bu yöntemde hem maliyet etkin hem de laboratuvar biyogüvenliliği yüksek bir yöntemdir. Antijen kodlayan nükleik asitler ile endojen protein sentezi doğal enfeksiyonu taklit eder ve antijenler hem MHC-I ve hem de MHC-II T hücre cevabını aynı zamanda da antikor cevabını uyarır. Enfeksiyon riski olmayan bu aşısı uygulamaları son yıllarda hızla geliştirilmektedir. Covid-19 pandemi mücadelesinde mRNA aşıları çok büyük ölçekli popülasyonları aşılayabilmek için en önemli araç olmuştur.

Aşılarda Bulunan Antijenlerinin İşlenmesi ve Sunulması

Canlı doğal ya da attenüe organizmalar olarak uygulanan aşılar endojen antijen olarak hareket ederler ve sitotoksik T lenfositlerin önemli rol oynadığı hücresel immün yanıtı uyarırlar. Farklı yollarla inaktive edilmiş mikroorganizma aşıları ise eksojen antijen olarak işlem ve sunuma tabi olurlar. Bu aşılar antijen sunan hücreler tarafından işlenerek yardımcı T hücrelerine sunulurlar ve antikor üretiminin esas olduğu bir bağışıklık cevabını meydana getirirler. Aşısı antijenlerinin immün sistem tarafından hedeflenen cevabı oluşturabilecek düzeye indirgenmeleri şeklindeki işleme ve antijenik determinantlarına ayrıldıktan sonra MHC molekülleri ile T lenfositlerine sunulması sırasında savunma sistemi hücrelerinin önemli rolleri vardır. Antijen sunan hücreler olarak da isimlendirilen makrofajlar, dendritik hücreler, B

lenfositleri ve diğer hücreler yardımcı T lenfositlere MHC molekülüleri ile beraber aşı antijeni sunumunu gerçekleştirirler. Makrofajlar vücudun ilk kez karşılaştığı aşı antijenlerini işleyen hücreler olmakla beraber sonraki karşılaşmalarda antikor varlığında daha etkili çalıştığı için sonraki prezentasyon rollerini dendritik hücreler ve B lenfositleri üstlenirler. Dendritik hücreler tüm vücuda dağılmakla beraber deri ve lenfoid organlarda daha çok bulunurlar. Deride lokalize langerhans hücreleri, lenfoid organlarda lokalize foliküler dendritik hücreler ve interdijital hücreler antijen sunan hücre durumundadırlar. Foliküler dendritik hücreler ve interdijital hücreler antijen prezentasyonunda önemli MHC sınıf II reseptörlerine sahiptirler. Aşı antijeninin vücutta ilk karşılaşması durumunda langerhans hücreleri ve interdijital hücreler prezentasyon gerçekleştirirken daha sonraki karşılaşmalarda bu süre içinde meydana gelen antikorların rolleri de devreye girer. Antijen ve antikor bir kompleks oluşturarak dendritik hücre yüzey reseptörüne bağlanır ve bu yapı B hücrelerine iletilir. Reseptör ilişkili endositoz yoluyla antijen bu hücrelerde işlenir ve duyarlı T hücrelerine sunulurlar. B hücreleri salgıladıkları IL-1, IL-12 ve diğer sitokinlerle aşılama için önemli bir hedef olan bellek hücrelere antijen sunumunu gerçekleştirebilmektedir.

Aşı ile verilen antijenler eksojen antijen olarak işlenmesi sürecinde MHC sınıf II molekülüleri ile beraber işleme tabi tutulur. Antijen sunan hücreler tarafından endositoz ile alınan aşı antijeni ve MHC kompleksi yardımcı T lenfositlerine tanıtılır ve buna ilişkin yanıt oluşur. Bu hücresel olaylar sürecinde aşı antijeni içeren fagozom lizozomal füzyona tabi olur. Litik enzimler sayesinde antijen yaklaşık 10-30 aminoasit büyüklüğünde lineer peptid parçaları haline getirilir. Bu fagozom ile MHC sınıf II içeren endosomal füzyon lokalizasyon gerçekleşir. MHC

sınıf II molekülüleri alfa ve beta olmak üzere iki polipeptitten oluşur. Bu iki zincirin de değişken ve sabit olmak üzere iki ilmeği, transmembran bölgeleri ve intrasitoplazmik bölgeleri bulunmaktadır. Moleküllerin alfa-1 ve beta-1 ilmekleri yüksek polimorfizme sahip olup antijen bağlanma bu bölgeye ilişkindir. Fagozom endozom birleşmesi sırasında aşı antijeni bu oluk şeklideki bağlanma bölgesine entegre olur. Bu bölge oldukça polimorfik yapıda olup değişkenlik gen konversiyonu, rekombinasyon ve mutasyon gibi mekanizmalara sahiptir. Hücre membranında açılan antijen-MHC sınıf II kompleksi bu formda yardımcı T lenfositlerine sunulur. Bu hücreler sunulan antijeni özel reseptörleri ile tanırlar. Bu reseptörlerin yapısı immünglobulin süper familyasında olduğu gibi olup heterodimer iki polipeptitten oluşmaktadır. Hücre dışındaki değişken ilmek bölgesi ilgili antijeni özgün olarak tanıyan bölgedir. Antijen-MHC sınıf II yapısının yardımcı T lenfosit reseptörüne bağlanması hücrede gerekli sinyalleri oluşturmak için yeterli değildir. Bu kapsamda diğer yüzey molekülünün ve sitokinlerin devreye girmesi gerekir. Bunların başında dört polipeptid zinciriyle CD3 molekülüleri gelir. Bu bağlantı sitoplazmadaki protein kinazlar yoluya gerekli sinyal yollarını uyarır. Antijen-MHC sınıf II-yardımcı T lenfosit reseptörü bağlantısının hücrede gerekli sinyalleri oluşturmada katkı sunan diğer molekül CD4 molekülüdür. Tek zincirden oluşan ve immünglobulin yapısına benzeyen bu molekül uyarımı güçlendirir. Bu bağlantının yeterli uyarıyı yapabilmesi için ilave ek uyarıcıların da devreye girmesi gerekir. Bunlar arasında CD3 molekülü ve onun ITAM (immünoreseptör tirozin-temelli aktivasyonu motifi) bölümü bağlanan kompleksin sinyal iletimine destek olmaktadır. Adhezyon molekülüleri olarak CD28 ve LFA-1 (lökosit fonksiyon-ilişkili antijen) T lenfosit yüzeyinde yer alırken bunların karşılığı olarak antijen sunan hücrede B7-1/B7-2 ve ICAM-1 (hücre içi adhezyon molekülü) molekülüleri

spesifik bağlanma sağlanmalıdır. Ayrıca, CTLA-4 (sito-toksik T-lenfosit protein) moleküllerinin B7-1/B7-2 ile bağlantısı da önemlidir. T hücre uyarımının birden fazla T hücre reseptörü yoluyla yapılması beklenmektedir ve böylece bu hücrelerin etkinleşme süreçleri başlar. T hücre etkileşimlerinde eş uyarıların rolü büyük olup aşı-larda kullanılan adjuvan maddelerinin bu uyarıyı güçlen-dirdiği için aşı kompozisyonunun içine dâhil edilmekte-dir.

Antijen sunan hücre ve T hücresi kompleksinin ye-terli uyarıyı yapabilmesi için devreye girmesi gereken si-tokinler bulunmaktadır. Etkinleşmenin hemen sonra-sında bir-iki saat gibi kısa bir sürede interlekin-2 (IL-2) CD4 T hücrelerinden üretilmeye başlar ve yüksek affini-teli IL-2 reseptörünün yüzey sunumu sayesinde bağ-lanma gücü ve cevap hızı artar. Otokrin uyarım olarak da bilinen bu işlem sayesinde hücrenin kendi sentezlediği moleküle karşı kendi uyarımını sağlar. Bu işlem saye-sinde T hücresi için yaşamına devam etme ve çoğalma uyarısı yapılmış olur. Antijen sunan hücre ve T hücresi kompleksinin uyarımına katkı sunan sitokinler arasında IL-1 de bulunmaktadır.

İlgili MHC moleküllerini taşıyan antijen sunan hü-creler deri, lenf nodulu, timüs, dalak ve karaciğerde bulu-nur. Sitokinler yoluyla bu molekülü sentezleme özelliği kazanan makrofaj hücreleri de bulunur. Aşıların ve dola-yısıyla antijen miktarlarının dozunun kritik olmasının nedeni yardımcı T lenfositlerinin istenen şekilde yanıtı uyara-cak antijen dozunun oldukça dar olmasıdır. Bu kri-tik ayarlamada makrofajlar sunulan antijenin miktarını ayarlayarak kritik rol üstlenir.

Aşı antijeni, eş uyarıcı moleküller ve sitokinlerle ak-tifleşen T hücreleri çoğalmaya başlar ve ilgili antijene spesifik klonların genişlemesi gerçekleşir. Bu süreçle aşı

antijenine spesifik lenfosit havuzu meydana gelmeye başladığı bir-iki günden sonra bir ya da iki hafta içinde çoğalmış T hücrelerinin bazıları bellek hücrelerine doğru farklılaşır ki bu durum aşılmaya karşı istenilen bir savunma sistemi cevabıdır. Bellek T hücreleri aşı antijeni olmadığı ortamlarda da yaşamaya devam eder ve bu durum IL-7 başta olmak üzere diğer sitokinlerle desteklenir. Bellek hücreler genel dolaşımda, lenfoid ve periferik dokularda bulunmaktadır. Aşılama sonucu elde edilen bu bellek aşı antijeninin benzeri gerçek enfeksiyöz ajan vücuda girdiğinde bunu hızla tanıyarak cevap veren ve klonal çoğalmaya giden hücrelerdir. Bazı bellek hücreler ise etkenin girmesi durumunda mukoza ve periferik dokularda işlevsel görevlerini gerçekleştirirler.

Aşılama ile elde edilmesi beklenen önemli hedef özgün antikor üretimi için B hücrelerinin uyarılması, bölünmesi ve antikor üreten hücrelere dönüşmesi sürecidir. Bu uyarım T lenfositlerinin özellikle Th2 hücrelerinin B lenfositlerle özel moleküllerin desteğiyle bağlantı kurmasıyla gerçekleşir. Aynı zamanda antijen sunan hücrelerden olan B hücreleri antijeni işleme durumunda T lenfositlerini uyarır ve bu uyarımla B lenfositleri aktive olur. Aşı antijeninin makrofaj veya dendritik hücreler tarafından işlenmesi durumunda daha önce detaylı açıklanan T hücre sunumu ile CD40 ve CD 28-86 bağlantıları ile antijen B hücre reseptörleri ile B hücresine aktarılır. Yeterli bağlantı için uygun CD molekülleri ve bazı sitokinlerle (IL-4 ve IL-5) uyarılan B hücrelerinin bölünmesi ve sentezlediği immünglobulin sınıfını değiştirmesi gerekir. Bu bölünme aşamalarında sentroblast ve sentrosit aşamalarından sonra antikor üretebilen plazma hücrelerine kadar bir dizi morfolojik değişiklikler sürecidir. Ayrıca bu süreçte uyarılmış, affinite olgunlaşması ve izotip değişimi yapmış bir kısım B hücre popülasyonu bellek B hücresine dönüşür. Bu dönüşüm sürecine T

lenfositlerinin sentezlediği sitokinlerin de (IL-4 ve IL-5) rolü bulunmaktadır. B hücrelerinin sentroblast aşamasında rastgele mutasyonlarla affinite olgunlaşması süreci gerçekleşir. Bu yolla sentezlenen antikorun antijene bağlanma kapasitesi artar ve hücrenin daha çok uyarılarak çoğalması sonucu oluşur. Sentrosit aşamasında ise plazma hücrelerine dönüşürken ürettiği immünglobulin sınıfının değiştiği izotip değişimine maruz kalır. Gen düzenlenmesi mekanizması ile oluşan bu gelişimde üretilen immünglobulin sınıfı immünglobulin M'den diğer sınıflara dönüşür. Tüm bu uyarım ve gelişim aşamalarının sonunda yoğun bir şekilde antikor üretebilme potansiye-line sahip plazma hücreleri meydana gelmiş olur. Yaşam süresi yaklaşık dört haftaya kadar sürebilen plazma hücreleri yoğun bir şekilde aşılamanın önemli bir hedefi olan aşı antijenine özgün antikorları üretmiş olur. Bu antikorlar sayesinde aşılama ile mücadelesi düşünülen etkene karşı nötralizasyon ve adhezyon inhibisyon gibi mekanizmalarla hastalığa karşı korunma sağlanır. Ayrıca antikorlar, opsonizasyonda rol alarak, antikora bağımlı hücresel sitotoksiteyi meydana getirerek, komplement sistemini aktive ederek, yangısal reaksiyonu uyararak ve Fc reseptör bağlanması yoluyla bağışıklık sistemi hücrelerinin fonksiyonlarına katkıda bulunarak enfeksiyöz ajanların etkisiz bırakılmasını ve vücuttan atılmasını sağlarlar.

Yukarıda bahsedilen bellek B hücrelerine dönüşen popülasyon ise antikor üretiminde rol almaz ancak genel dolaşım ve çeşitli dokularda yerleşik halde aylarca yaşamaya devam ederler. Aşılamanın hedefi olan bu bellek sayesinde aşı antijeni homolog enfeksiyöz etken vücuda girdiğinde hızla cevap verebilecek bir savunma cevabı oluşmuş olur.

Adjuvantlar

Aşıların immün yanıtı daha fazla uyarması için ve vücutta daha uzun süre kalmalarını sağlamak amacıyla aşı kompozisyonunda kullanılan maddelerdir. Bu maddeler T ve B hücre aktivasyonu, makrofaj aktivasyonu, sitokin uyarımı, antijen sunan hücre petid-MHC kompleks ekspresyon artışı, toll-benzeri reseptörlerin uyarımı ve depo etkisi gibi mekanizmalarla aşı karışımlarında kullanılarak aşıların savunma sistemini uyarım gücünü artırır. Alüminyum hidroksit, alüminyum fosfat, Freund, LPS, saponin, BCG, anaerobik korinebakteri, glukan, dekstran sülfat, lipozom, ISCOM ve mikropartiküller bu amaçla kullanılmaktadır. Depo etkili adjuvantların kullanılması ile aşı antijeni vücutta hızla katabolize olmak yerine inokule edildiği bölgede uzun süre kalarak immün sistem hücreleri ile temas süresi artmış olur. Antijen işleme uyarıcısı ve hücre aktivatörü adjuvantlar sayesinde antijen miktarı az veya saflaştırıldığı için immün sistemi uyarma gücü düşük aşı antijenlerinin etkinlikleri artırılmış olur.

Kaynaklar

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H. ve Pillai, S. (2015), *Temel İmmünoloji İmmün Sistemin İşlevleri ve Bozuklukları*, Çeviri ed: Camcioğlu Y ve Deniz G. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri.
- Delves, P.J., Martin, S.J., Burton, D.R. ve Roitt, I.M. (2017) *Roitt's Essential Immunology*, 13th Edition. Oxford: Blackwell Publishing,
- Diker, S. (1998), *İmmunoloji*, Ankara: Medisan Yayınevi.
- Furman, D. ve Davis, M.M. (2015) New approaches to understanding the immune response to vaccination and infection. *Vaccine*. 33:5271-81.
- Guimarães, L.E., Baker, B., Perricone, C., Shoenfeld, Y. (2015) Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol Res*. 100:190-209.
- Li, L. ve Petrovsky, N. (2016), Molecular mechanisms for enhanced DNA vaccine immunogenicity. *Expert Rev Vaccines*, 15:313-29.
- Moyer, T.J., Zmolek A.C., Irvine, D.J. (2016) Beyond antigens and adjuvants: formulating future vaccines. *J Clin Invest*. 126:799-808.
- Pulendran, B., Davis, M.M. (2020) The science and medicine of human immunology. *Science*. 25;369
- Rosenthal, K.S. ve Zimmerman, D.H. (2006) Vaccines: all things considered. *Clin Vaccine Immunol*. 13:821-9
- Wallis, J., Shenton, D.P. ve Carlisle, R.C. (2019) Novel approaches for the design, delivery and administration of vaccine technologies. *Clin Exp Immunol*. 196:189-204.

6. Bölüm

Aşı Araştırmalarında İzlenen Yol

Meryem Çolak*

Aşılar teknik olarak ilaç kategorisinde değerlendirilen bir ürün olmakla birlikte, ilaçtan farklı olarak tedavi edici değil, koruyucu olarak etki göstermektedir. Günümüzde yeni bir ilaç ve aşı geliştirilmesi büyük ölçüde özel sektör temsilcilerinin kendi öz kaynakları ile gerçekleştirildiği ve kâr amacı güden, ticari ve rekabetçi bir ekonomik faaliyet olarak ortaya çıkmaktadır. Aşıların çocuklar dahil olmak üzere sağlıklı bireylere uygulanması nedeniyle aşıların ruhsatlanması çoğu ilaç ve biyolojik ürüne göre daha sıkı bir denetime ve titiz koşullara bağlanmıştır. Aşı adayının tasarımı, üretimine ve ruhsatlandırılmasına kadar tüm süreç, zaman alıcı, riskli ve maliyetli basamaklardan oluşmaktadır.

Bir aşının gelişim aşamaları; klinik dışı ve klinik araştırma aşamalarından oluşmaktadır. Klinik dışı araştırma aşamasında enfeksiyonun ve etkenin analizi, aşının tasarımı, aşının laboratuvar ortamında ve deney hayvanlarında etkililiği ve güvenliliği test edilir. Klinik araştırma aşamasında ise aşı, Faz I, Faz II ve Faz III olarak

* Doç. Dr., Karabük Üniversitesi Tıp fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Karabük

Atıf© Çolak, Meryem. "Aşı Araştırmalarında İzlenen Yol". *Koruyucu Hekimlikte Aşı*. ed. Hasan Solmaz. s. 134-155. Karabük: Karabük Üniversitesi Yayınları, 2021.

adlandırılan klinik çalışmalar ile insanlar üzerindeki etkililiği, güvenliliği ve yan etki profili açısından değerlendirilir. Aşı araştırmalarının klinik araştırma aşamasına geçebilmesi için, ulusal ve uluslararası mevzuatlara uygun olarak klinik dışı çalışmalarını tamamlamış olması gerekmektedir. Klinik dışı araştırmalarda etkili ve güvenli olduğu tespit edilmiş aşı adayları, etik kurul onayı ve Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun (TİTCK) izni sonrasında klinik araştırma aşamasına geçebilmektedir.

Ülkemizde aşı, ilaç, tıbbî cihaz vb. ürünlerin klinik araştırmaları ile ilgili izinlerin verilmesi ve klinik araştırma sonrasında bu ürünlerin ruhsatlandırılması, üretilmesi, dağıtılması, satılması, kullanılması konularında ilgili kuralları ve standartları belirlemek, denetlemek ve gerekli olduğu durumlarda yaptırım uygulamak Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun görevidir. Kısaca, bir aşı adayının klinik çalışma aşamasından ruhsatlandırılmasına, piyasaya arzına ve denetimlerine kadarki tüm süreçlerinde ülkemizde yetkili tek sağlık otoritesi TİTCK'dir. TİTCK, Avrupa Birliği ülkeleri, ABD ve Japonya gibi uluslararası ilaç otoriteleri tarafından 1990 yılında kurulmuş ve yayınladığı kılavuzlar ile ilaçların ve aşılarda güvenli, etkili ve yüksek kalitede olduğunu garanti eden, dünya çapında bir kuruluş olan Uluslararası Uyum Konseyi (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use-ICH)'ne 2020 yılından beri tam üyedir. Bu durum ülkemizde ruhsatlandırılan beşerî tıbbi ürünlerin, yapılan klinik çalışmaların ve yürütülen faaliyetlerin uluslararası standartları karşıladığı anlamına gelmektedir.

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, aşı adaylarının başvurularını ve klinik dışı çalışmalarını "Beşerî Aşıların Klinik Dışı Değerlendirilmesine İlişkin Kılavuz" da

yayımladığı hususlar çerçevesinde değerlendirmektedir (Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK, 2021). TİTCK ayrıca Covid-19 Pandemisinde aşı geliştirilmesi sürecinde araştırmacılara yol göstermesi ve klinik araştırma aşamasına geçiş öncesi tamamlanması gereken çalışmalar yönünden rehberlik etmesi için bu mevzuatı “Viral Aşı Adaylarının Klinik Araştırmalara Geçiş İçin Gereklilikler Tablosu” şeklinde de hazırlamış ve paylaşmıştır (TİTCK, 2020). Yapılacak klinik dışı çalışmalarda ulusal mevzuatların yanı sıra Dünya sağlık örgütü’nin ve Avrupa Birliği’nin ilgili mevzuatları referans alınmalıdır (World Health Organisation, 2005; The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH, 2009; European Medicines Agency EMA, 2021).

Klinik Dışı Çalışmalar

Aşı adaylarının klinik dışı çalışmaları “Beşerî Aşıların Klinik Dışı Değerlendirilmesine İlişkin Kılavuz” ve ilgili mevzuatlar doğrultusunda yürütülmeli ve tüm çalışma sonuçlarına ait tüm veriler TİTCK’a sunulmalıdır (TİTCK, 2021). TİTCK, klinik dışı çalışmaları aşağıda belirtilen alt başlıklar altında değerlendirmektedir:

1. Aşı Adayının Üretimi, Karakterizasyonu ve Kalitesi

Aşılar da temel mantık, çeşitli tekniklerle hastalık etkeninin hastalık yapma yeteneği ortadan kaldırılarak insana verilmesi ve antijenik yanıtın ortaya çıkmasını sağlamaktır. Bu sayede bağışıklık sistemi mikroorganizmayı önceden tanımış ve ona karşı antikor oluşturmuş olur. Aşı geliştirme sürecinde ilk basamak hangi teknoloji ile hangi yöntemin kullanılarak bağışıklığın sağlanacağına karar verilmesidir. Bu aşamada etkene karşı aşı üretiminde kullanılabilecek suş ve antijenlerin hücre kültürü, mikrobiyolojik kültürler, rekombinant DNA teknolojisi,

bilgisayar modellemeleri vb. teknikler ile oluşturulmakta veya üretilmektedir. Aşı çalışmalarında kullanılacak suşların ve antijenlerin uluslararası standartlara uygun üretilmesi, aşı formülasyonlarının hazırlanması ve in vitro deneylerinin yapılmasını kapsayan çalışmalar bu aşamada yapılmaktadır. Uygulanacak teknoloji ve yöneme karar verildikten ve aşı üretimi yapıldıktan sonra hayvan deneyleri aşamasına geçilmektedir.

2. Toksikoloji Çalışmaları

Deney hayvanlarında oluşturulan hastalık modellerinde aşı adayının koruyuculuğunun araştırıldığı, toksik etkilerinin değerlendirildiği ve ayrıntılı olarak tanımlandığı aşamalardır. Aşı bu aşamada evrimsel gelişim basamaklarını dikkate alınarak belirlenen deney hayvanlarında (bir kemirgen, bir memeli gibi) test edilir ve olası toksik etkileri ile canlılarda bu etkilerin tolere edilebilirliği araştırılır. Aşının insanlarda denenebilmesi için hayvanlarda özellikle tek ve tekrarlayan doz toksik etkilerinin ne ölçüde belirlenmiş olduğu önemlidir. Bu aşamada ayrıca insanlarda kullanılacak dozun da belirlenmesini sağlayan veriler elde edilmektedir.

2.1. Tek Doz Toksisite Çalışmaları

Aşı adayının insanlarda önerilen dozunun en az bir hayvan türü ile denendiği çalışmalardır. Bu aşamada toksik bulgular görülür ise doz-yanıt ilişkisi tekrar gözden geçirilmelidir.

2.2. Tekrarlı Doz Toksisite Çalışmaları

En az birisi kemirgen olmayan iki memeli türünde gerçekleştirilen ve klinik araştırmada kullanılması önerilen uygulama yolunun ve en yüksek dozun değerlendirildiği çalışmalardır.

2.3. Üreme ve Gelişimsel Toksisite Çalışmaları

Aşı adayının hamilelik dönemi ve sonrasındaki etkileri ile embriyo, fetüs veya yeni doğandaki etkilerini değerlendirmek üzere yapılan hayvan deneylerini içeren çalışmalardır.

2.4. Genotoksisite ve Karsinojenisite Çalışmaları

Aşının formülasyonunun insan genomunu etkileme olasılığı olduğu durumlarda (DNA aşılı ve nükleik asit zinciri yapısında adjuvan içeren aşılarda gibi) yapılan çalışmalardır. Diğer aşı adaylarında normal şartlarda genotoksisite çalışmalarına gerek duyulmamaktadır.

3. Primer Farmakodinamik Çalışmalar

Hayvan deneyleri ile aşının immün yanıt oluşturma ve sonlanma noktalarının araştırıldığı çalışmalardır.

3.1. İmmunojenisite Çalışmaları

Aşının immünolojik özelliklerini değerlendirmeyi, aşılanan hayvanlardaki hümmoral ve/veya hümmesel immün yanıtın değerlendirildiği çalışmalardır.

3.2. Koruyucu Etkililik (Challenge) Çalışmaları

Aşı adayının koruyucu etkisinin araştırıldığı çalışmalardır. Enfeksiyöz ajan ile muamele edilen aşı hayvanlarında immünolojik sonlanım noktaları araştırılmaktadır. İnsanlarda ilk klinik araştırmaların başlamasından önce koruyucu etkililik (challenge) çalışmalarının tamamlanması zorunlu olmamakla birlikte Faz II ve Faz III öncesinde tamamlanması beklenmektedir.

4. Sekonder (Güvenlilik) Farmakodinamik Çalışmalar

Güvenlilik farmakolojisi çalışmalarında aşı adayının merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler, solunum ve böbrek fonksiyonları gibi fizyolojik fonksiyonları ve

yaşamsal işlevler üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalardır.

5. Farmakokinetik Çalışmalar

Yeni adjuvanlar, yeni aşı formülasyonları veya alternatif uygulama yollarının kullanılması durumlarında yapılan çalışmalardır.

6. Özel Durumlar

6.1. Adjuvanlar

Bağışıklık yanıtını arttırmak için aşı formülasyonunda yer alabilirler ancak farmakope gerekliliklerine uymaları ve toksisiteye neden olmamaları gerekmektedir. Aşı adayının içeriğinde bulunan adjuvanın etkisi, immünojenisite çalışmalarıyla gösterilir.

6.2. Katkı maddeleri (Yardımcı maddeler ve koruyucular)

Aşı formülasyonunda çeşitli yardımcı maddeler ve koruyucular yer alabilir ancak yeni bir katkı maddesi veya koruyucu deneniyorsa toksikoloji testlerinin yapılması gerekmektedir.

6.3. Aşı uygulama cihazı ve uygulama yolları

Aşı adayının uygulama yolunun ve kullanılacak cihaz ekipman vs. belirtilmesi ve tüm klinik dışı çalışmaların belirtilen şekilde yapılması gerekmektedir.

Klinik Çalışmalar

Aşı, ilaç, tıbbi cihaz gibi tanı ve tedavi amaçlı ürün ve tekniklerin kamunun kullanımına sunulması için klinik ve farmakolojik etkilerini ortaya çıkarmak; yan etkilerini tanımlamak, metabolizmasını, atılımını, emilimini ve dağılımını tespit etmek; etkililiğini ve güvenliliğini araştırmak için gönüllü kişilerin de katılımıyla gerçekleştirilen çalışmalara klinik araştırmalar denir.

Ülkemizde klinik araştırmalar Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu, İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, ilgili genelgeler ve kılavuzlar çerçevesinde yapılmaktadır (TİTCK, 2015; WHO, 2016; TİTCK, 2019). Bir aşı adayının klinik araştırma aşamasına geçebilmesi için ilgili mevzuatlarda belirtilen temel gereklilikleri sağlaması, etik kurul onayı almış olması ve TİTCK'nun aşı adayının başvurusunu değerlendirmesi sonrası, klinik araştırmaya izin vermesi gerekmektedir.

Tek merkezli klinik araştırmalarda, araştırmanın yürütüleceği merkezin bulunduğu yerdeki etik kuruldan onay alınması, orada etik kurul bulunmadığı durumlarda ise araştırma merkezine en yakın yerdeki etik kuruldan onay alınması gerekmektedir. Çok merkezli klinik araştırmalarda tek etik kurul onayı yeterli olmaktadır. Bu durumda etik kurul kararının koordinatör merkezin bulunduğu yerdeki etik kuruldan alınması, orada etik kurul bulunmuyor ise çalışmadaki diğer merkezler arasından koordinatör merkeze en yakın merkezdeki etik kuruldan onay alınması gerekmektedir.

TİTCK, aşı ile ilgili çalışmaları yürüten kişi, kurum veya kuruluşun klinik dışı çalışmalarını ve etik onayı bilimsel gereklilikler ile mevzuat yönünden değerlendirerek klinik araştırmaların yürütülmesine izin verir. Klinik araştırmalar bu izine müteakiben başlamaktadır.

Klinik araştırmalarda sorumlu araştırmacı, araştırma konusu ile ilgili alanda doktora veya uzmanlık eğitimini tamamlamış bir hekim olmalıdır. Çok merkezli araştırmalarda ise her bir merkezin sorumlu araştırmacısı ile etik kurul, destekleyici ve TİTCK arasındaki koordinasyonun sağlanması yine doktorasını veya uzmanlığını ilgili alanda tamamlamış bir hekim (koordinatör) tarafından gerçekleştirilir.

Klinik araştırma yapılacak yerler, gönüllülerin emniyetini sağlayabilecek, araştırmayı sağlıklı bir şekilde yürütülebilecek, gerektiğinde acil müdahale yapılabilecek teçhizat ve laboratuvarlarda ve yetkin personel/ekip ile üniversite hastaneleri, araştırma-geliştirme merkezleri, vb. kurum/kuruluşlarında yapılmalıdır. İnsanlarla ilk çalışmaların yapıldığı aşama olan Faz I araştırması sadece TİTCK'nun onayladığı merkezlerde gerçekleştirilir.

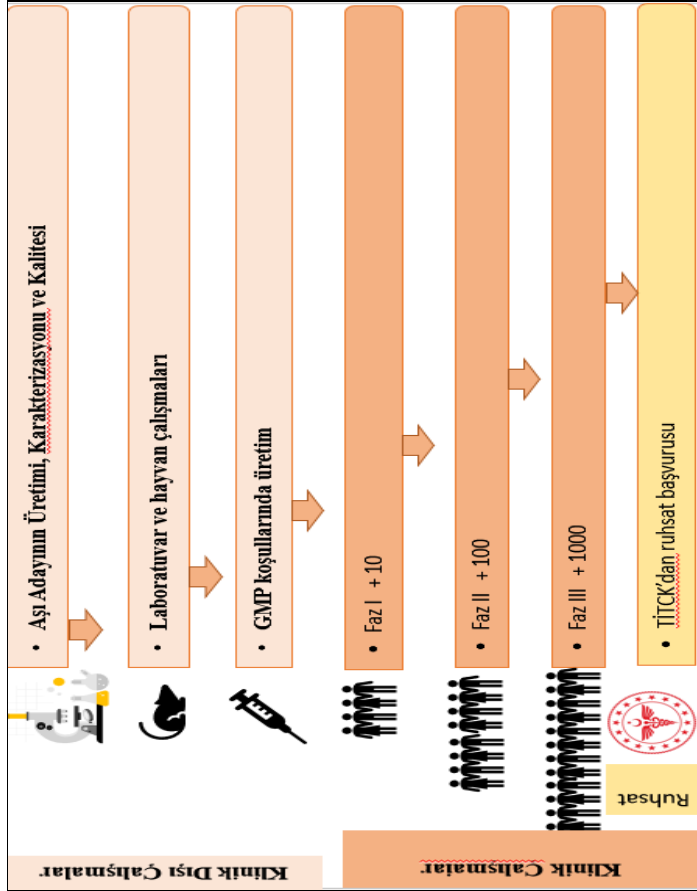
Aşı adaylarının klinik araştırmaları “Faz araştırmaları” adı altında birbirini izleyen basamaklar olan Faz I, Faz II, Faz III ve Faz IV aşamalarından oluşmaktadır. Her fazın tamamlanmasından sonra elde edilen sonuçlar değerlendirilmekte ve bir sonraki basamağa geçilip geçilmeyeceğine ilişkin karar verilmektedir. Bir sonraki fazda giderek daha büyük gönüllü sayısını içerecek şekilde araştırma genişletilmektedir (Şekil 1).

Etkin bir humoral ve hücrel bağışıklık oluşturan, güvenilirliği ve etkililiği kanıtlanmış aşılardan Faz I, Faz II, Faz III çalışmaları tamamlandığında aşı adayı ruhsat aşamasına gelmiş olmaktadır. Ruhsat verilmiş aşının toplumda uygulanmaya başlanması sonrasında aşıyla ilgili güvenlik ve etkililik bilgileri ile uzun dönem etki sonuçlarının toplanmaya devam edildiği aşama da Faz IV olarak adlandırılır. Yani, Faz I, Faz II ve Faz III klinik araştırmalar ruhsatlandırma öncesinde, Faz IV klinik araştırmalar da ruhsatlandırma sonrasında gerçekleştirilmektedir.

Aşı çalışmaları sürecinde klinik dışı ve klinik araştırma aşamalarının tamamlanması ve bir aşının geliştirilmesi uzun yıllar almaktadır. Özellikle klinik araştırma aşamasında bağışıklık yanıtının gelişmesi izlendiği ve bağışık yanıtın oluşması uzun zaman aldığı için aşı adayının klinik araştırmaları doğal olarak uzun sürmektedir. Örneğin Human Papilloma Virüs ve Rotavirüs aşılarında

Aşı Araştırmalarında İzlenen Yol

ilk başvuru yapılmasından ruhsatlandırılmaya kadar yaklaşık 15 yıl geçmiştir (Douglas ve Samant, 2018: 43.).



Şekil 1. Aşı çalışmalarında izlenen yol

Klinik Çalışmalara Katılma ve Gönüllülerin Korunması

Aşı bulaşıcı hastalıkları önlemede en etkili yoludur ve mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Ancak aşı çalışmalarını ancak araştırmaya gönüllü katılan insanların

varlığında gerçekleştirilebilmektedir. Bu nedenle, insanların gönüllü olarak katılım sağlayacakları araştırmalara ulaşmaları sağlanmalıdır. Bu amaçla tasarlanmış çeşitli web sayfaları bulunmaktadır. Örneğin Ulusal Sağlık Enstitülerine (National Institutes of Health (NIH)) bağlı araştırmalara katılımcı davet eden web sayfasında, 2018/2019 yıllarında bir milyondan fazla gönüllü bir klinik araştırmaya katılmıştır.

Klinik araştırma protokolünde çalışmaya kimlerin katılabileceği açık şekilde tanımlanmalıdır. Aynı şekilde gönüllülerin katılımını engelleyen faktörler de belirtilmelidir. Bu faktörler, cinsiyet, yaş, bir hastalığın tipi ve evresi, diğer tıbbi durumlar vb. gibi özellikler olabilir. Aşı çalışmalarında ise genelde sağlıklı katılımcılar aranmaktadır. Aşı çalışmaları Faz I klinik çalışmalarında sağlıklı erişkin insanlar ile başlamalı ve sonraki evrelerde çocuklar, gebeler, yaşlılar, kronik hastalıkları olanlar gibi gruplar ile protokole uygun şekilde ilerlemelidir.

Aşı çalışmalarında klinik araştırmalara katılacak gönüllüler, araştırmanın içeriği ve sonuçları hakkında bilgilendirilmeli ve klinik araştırmaya katılmaları konusunda yazılı onayları alınmalıdır. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik uyarınca, gönüllülere klinik araştırma esnasında ve sonrasında karşılaşılabilecekleri muhtemel olumsuzluklar nedeniyle sigorta yapılması zorunludur. Bir aşı adayının gönüllülerle yapılabilmesi için temelde aşağıdaki hususlar değerlendirilmelidir:

a) Araştırma klinik dışı araştırmalar aşamasında deney ortamında veya yeterli sayıda deney hayvanı ile yapılmış olmalıdır.

b) Yapılan deneylerin sonucunda elde edilen veriler değerlendirildiğinde, bunların insan üzerinde de yapılmasını gerektirmelidir.

Aşı Araştırmalarında İzlenen Yol

c) Araştırma insan sağlığı üzerinde zararlı ve kalıcı bir etki bırakmamalıdır.

ç) Aşıdan beklenen faydalar ve kamu menfaati, gönüllü sağlığından veya kişilik haklarından daha üstün tutulmamalıdır.

d) Gönüllülerin germ hücrelerinin genetik yapısını bozmaya yönelik hiçbir araştırma yapılamaz, insan onuruyla bağdaşmayacak şekilde acı veren yöntemler uygulanamaz, bu hususa dikkat edilmelidir.

e) Gönüllüler araştırmanın amacı, yöntemi, öngörülebilir riskleri bakımından bilgilendirilmelidir.

f) Gönüllüler araştırmanın herhangi bir safhasında araştırmadan ayrılabilirler. Çalışmadan ayrılan gönüllülerin tıbbi takibi ve tedavilerinde sahip oldukları hakları aynen korunmalıdır.

g) Klinik araştırmalara (Faz I, II, III) katılacak gönüllülere sigorta yaptırılmalı. Bunun dışında katılım veya devamın sağlanmasıya yönelik teşvik ya da mali teklifte bulunulmamalıdır.

ı) Gönüllülerin kimlik bilgileri açıklanmamalıdır.

i) Araştırma sonuçlarının getireceği faydaların araştırmadan doğması muhtemel risklerden daha fazla olması, etik kurul tarafından bu durumun onaylanması ve gönüllülerden bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınması sonrasında çalışmalar başlamaktadır.

Faz I Klinik Çalışmaları

Aşı adayının insana ilk kez verildiği, güvenliliğinin, toksisitesinin, farmakokinetik özelliklerinin ve vücut fonksiyonlarına etkisinin araştırıldığı çalışmalardır. Sayıları onlarla ifade edilen az sayıda gönüllü ile yapılan Faz I klinik çalışmalarda doğru dozun belirlenmesi amaçlanmakta ve güvenliliği araştırılmaktadır. Uygulanan

farklı dozlarda aşılar sonrasında oluşan antikor yanıtları değerlendirilmektedir. Bu aşamada asıl amaç aşının koruyucu olup olmadığından ziyade tolere edilebilirliğinin araştırılmasıdır.

Aşı çalışmalarına öncelikle sağlıklı erişkin insanlarda başlanmalı ve ilk fazdan sonraki evrelerde yaşlılar, çeşitli kronik hastalıkları olanlar gibi özel gruplar dahil edilmelidir.

Faz I klinik araştırmaları; gönüllülerin emniyetini sağlayabilecek, araştırmayı sağlıklı bir şekilde yürütülebilecek, gerektiğinde acil müdahale yapılabilecek teçhizat ve laboratuvarlarda ve yetkin personel/ekip ile üniversite hastaneleri, araştırma-geliştirme merkezleri, vb. kurum/kuruluşlarında yapılmalıdır. Bu merkezlerin taşınması gereken tüm nitelikler ve işleyişi, TİTCK'nun yayınlamış olduğu "Faz I Klinik Araştırma Merkezleri Hakkında Kılavuz" doğrultusunda düzenlenmekte ve denetlenmektedir (TİTCK, 2021). İnsanlarla ilk çalışmaların yapıldığı aşama olan Faz I araştırması sadece TİTCK'nun onayladığı merkezlerde gerçekleştirilebilir. Bugün itibarıyla TİTCK tarafından Faz I merkezi olarak onaylanmış 13 merkez bulunmaktadır (TİTCK, 2021b).

Onaylı Faz I Merkezleri:

- Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Mehmet Akif Ersoy Kalp Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi (İMAEH) Faz I Klinik Araştırma Merkezi, İstanbul
- Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırma Merkezi, Ankara
- Ege Üniversitesi İlaç Geliştirme ve Farmako-kinetik Araştırma-Uygulama Merkezi /ARGE-FAR, İzmir
- Çam ve Sakura Klinik Araştırma Merkezi, İstanbul
- Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Kliniği, İzmir

Aşı Araştırmalarında İzlenen Yol

- Dokuz Eylül Üniversitesi Faz 1 Klinik Araştırma Merkezi, İzmir
- Erciyes Üniversitesi Hakan Çetinsaya İyi Klinik Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kayseri
- Gazi Üniversitesi Hastanesi Çocuk Metabolizma Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara
- Koç Üniversitesi Hastanesi Faz 1 Klinik Araştırma Merkezi, İstanbul
- SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Faz 1 Klinik Araştırma Merkezi, Adana
- Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Faz 1 Merkezi, Ankara
- Selçuk Üniversitesi İyi Klinik Uygulamalar ve Araştırma Merkezi, Konya
- Yeditepe Üniversitesi AR-GE ve Analiz Merkezi, İstanbul
- Faz I çalışmalarını başarıyla tamamlayan aşı adayının, Faz II çalışmalarına geçilir.

Faz II Klinik Çalışmaları

Faz II klinik çalışmalarına yüzlerce gönüllü dahil edilerek Faz I'de sağlıklı gönüllülerde saptanan tolere edilebilir dozla yapılır. Bu aşamada aşı adayının yan etkileri araştırılır, bağışıklık yanıtı oluşturma düzeyi ve güvenliği konusunda daha fazla veri elde edilir, doz aralığı ve aşılama sayısı belirlenir.

Bu aşamada ideal yöntem aşılamaadan sonra gönüllülerin hastalık etkeni ile kontrollü olarak karşılaştırılması ve doğrudan koruyuculuğunun değerlendirilmesidir. Ancak bu durum etik açıdan kabul edilemez olduğu için aşı uygulanan gönüllülerin serum örneklerinde anti-kor aranmasına dayalı dolaylı yöntemler kullanılmaktadır. Temel varsayım, kanında yeterince yüksek antikör düzeyi tespit edilen gönüllülerin hasta olmayacağı ve

aşının başarılı olduğudur. Faz II klinik çalışmalarını başarıyla tamamlayan aşı adayının Faz III klinik çalışmalarına geçilir.

Faz III Klinik Çalışmaları ve Ruhsatlandırma

Faz III klinik çalışmalarına binlerce gönüllü katılmakta ve aşının etkililiği değerlendirilmekte, yan etkileri izlenmekte, etkililiği, emniyeti, yeni bir endikasyon araştırması, farklı dozları, yeni veriliş yolları ve yöntemleri değerlendirilmektedir.

Tarafsız ve nesnel verilerin elde edilmesi için bu aşamada “çift kör plasebo kontrollü randomize” tasarım kullanılmalıdır. Bu aşamada gönüllüler iki gruba ayrılır; gruplardan birine aşı adayı diğerine ise içeriğinde aşı bulunmayan çözelti enjekte edilir. Katılımcılara hangi grupta olduğu bilgisi verilmez ve aşı adayının plasebo etkisi araştırılır. Faz III klinik çalışmalarında aşının etkililiği kanıtlanırken güvenliliği ve yan etkileri de izlenmeye devam edilmektedir hatta bu aşamaya binlerce insan katıldığı için nispeten daha nadir görülen yan etkileri de saptanabilmektedir.

Faz III çalışmalarının iki ayrı alt dönemi bulunmaktadır.

Faz III a: Faz III çalışmalarının başlangıcından aşının ruhsatlandırılmak üzere başvurulmasına kadar olan ve başvuru dosyasına dâhil edilen çalışmalarını kapsamaktadır.

Faz III b: Başvuru yapılmasından sonra yeni aşının pazara sunulmasına kadar olan dönemde devam eden Faz III çalışmaları “Faz III b” olarak adlandırılmaktadır.

Faz III klinik çalışmalarının çocuklar, yaşlılar ve kronik hastalıkları olanlar gibi alt grupları kapsaması ve yeterince uzun süre takip edilmesi gerekmektedir. Bu süre çoğu kez 1 yıldan kısa olmaz. Ancak tüm Dünya’yı

etkileyen Covid-19 pandemisi gibi acil durumlar için “acil kullanım onayı” ya da “koşullu kullanım izni” olarak adlandırılan idari süreci hızlandıracak işlemler yapılmıştır.

Faz III klinik çalışmalarının tamamlanması ya da asgari düzeyde gerekli verilerin elde edilmesinden sonra aşının ruhsatlandırılması için tüm çalışma sonuçlarını içeren bir dosya ile TİTCK’e başvurulur.

Elde edilen veriler ve sonuçlar değerlendirilerek, aşının faydalarının risklerinden üstün olup olmadığı, hangi koşullarda, nasıl ve kimlere uygulanacağı, prospektüsünde hangi bilgilerin yer alacağı ve önerilen üretim prosesinin uygun olup olmadığı kararlaştırılmakta ve aşının toplumda kullanım kararı verilerek ruhsatlandırılmaktadır. Sunulan bilgilerin ve çalışmaların yetersiz olduğuna karar verilmesi durumunda dosya reddedilebilir.

Faz IV Çalışmaları

Ruhsat verilmiş aşının toplumda uygulanmaya başlanması sonrasında aşıyla ilgili güvenilirlik ve etkililik bilgileri ile uzun dönem etki sonuçlarının toplanmaya devam edildiği, pazarlama sonrası izlem çalışmaları Faz IV olarak adlandırılır. Faz IV aşamasında aşılardan hamileler, yaşlılar, bağışıklık sistemi bozuk olan hastalar vb. özel durumları olan gruplarda önceden saptanamayan yan etkileri aşı toplumda kullanılmaya başladıktan sonra da izlenmektedir. Bu izlem süreci ruhsat sonrası güvenilirlik (farmakovijilans) olarak adlandırılmakta ve gerektiğinde elde edilen yeni veriler ışığında kullanım talimatları ve uyarılar güncellenebilmektedir.

Türkiye’de Faz IV çalışmalarının yapılması zorunlu tutulmamaktadır. Ülkemizde Faz IV çalışmalarının yapılmasına dair zorlayıcı veya sınırlandırıcı bir hüküm bulunmadığı ve aşı/ilaç endüstrisinin bu konuda isteksiz

davranması nedeniyle Faz IV araştırmaları az sayıda, gözlemsel ya da kayıt dışı olarak yapılmaktadır.

Klinik Araştırmanın Durdurulması veya Sonlandırılması

TİTCK, klinik araştırmanın yürütölmesi sırasında olması gereken şartlardan birinin ortadan kalktığını tespit ederse klinik araştırmayı durdurma yetkisine sahiptir. İlgili şartların belirli bir süre içerisinde yerine getirilmesini isteyebilir veya yerine getirilmesinin mümkün olmadığını durumlarda da araştırmayı doğrudan sonlandırabilir.

Aşı geliştirme sürecinin herhangi bir aşamasında beklenmeyen, şüpheli, hayatı tehdit edici ve güvenlik değerlendirmeleri için kritik olarak tanımlanmış olaylar veya laboratuvar bulguları olması durumunda ilgili protokolde belirtilen süre ve şekilde TİTCK ve Etik kurula rapor edilmelidir. Klinik araştırma başlatıldıktan sonra çalışma ekibi tarafından durdurulur ise, sebepleri ve gönüllölere ilişkin alınacak tedbirleri TİTCK ve etik kurula bildirmekle ayrıca da araştırmacılar da elde kalan ürünler ile dağıtımı yapılmış ise dağıtım yerlerinden geri çekmekle yükümlüdür.

Üretim ve Dağıtım

Aşı üretiminin İyi Üretim Uygulamaları (Good Manufacturing Practice-GMP) kurallarına uygun olarak gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Aşı üretim tesislerin İyi Üretim Uygulamaları'na uyumu açısından değerlendirilmesi ve gerekli izinlerin verilmesi yine TİTCK tarafından yapılmaktadır.

Dünyada Klinik alışmalar

Aşı adaylarının klinik çalışmalara başlamasından ruhsatlandırılması, piyasaya arzı ve denetimlerine kadecki tüm süreçlerinde ölkemizde yetkili tek sağlık

otoritesi TİTCK'dir. TİTCK, Avrupa Birliği ölkeleri, ABD ve Japonya gibi uluslararası ilaç otoriteleri tarafından 1990 yılında kurulmuş ve yayınladığı kılavuzlar ile ilaçların ve aşıların güvenli, etkili ve yüksek kalitede olduğunu garanti eden, dünya çapında bir kuruluş olan Uluslararası Uyum Konseyi (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use-ICH)'ne 2020 yılından beri tam üyedir. Bu durum ölkemizde ruhsatlandırılan beşerî tıbbi ürünlerin, yapılan klinik çalışmaların ve yürütölen faaliyetlerin uluslararası standartları karşıladığı anlamına gelmektedir. Dolayısıyla yasal mevzuatların uyum ve benzerliği açısından ölkemizde yapılan çalışmalar ve gereklilikler uluslararası standartlardadır. Sadece etik kurulların işleyişı, gönüllülerin sigortalanması veya sponsor/destekçinin sorumluluk ve yükümlölükleri gibi konularda ölkeler arasında farklı uygulamalar görölebilmektedir.

İlgili yetkili kurumdan onay almış ve bir araştırma ekibi tarafından yapılacak olan klinik bir çalışmanın bir "araştırma kayıt sistemi"ne kaydolup, bir izleme numarası alması gerekmektedir. Araştırmanın kaydolabileceği pek çok kayıt merkezi bulunmaktadır. Veri tabanındaki tüm klinik çalışma kayıtlarına rahatça erişilmektedir. Bu süreç klinik araştırmalarda şeffaflığı desteklerken, sonuçların seçici olarak raporlanmasını azaltmaya da yardımcı olmakta ve tarafsız ve eksiksiz bir kanıt sağlamaktadır.

Kamuya açık olarak, klinik çalışmalarla ilgili bilgilere erişim sağlayan en büyük veri ağına sahip ve yaygın kullanıma sahip web tabanlı kayıt merkezlerinden bazıları aşığıda listelenmiştir:

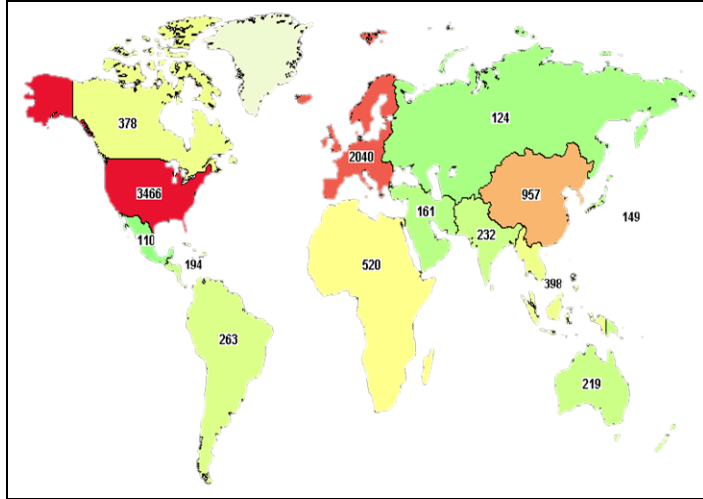
- Dünya Sağlık Örgütü'nün koordinasyonundaki "DSÖ Uluslararası Klinik Çalışmalar Kayıt Platformu"

(WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP) <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>

- Avrupa Birliği Klinik Araştırmalar Kayıt Merkezi (The European Union Clinical Trials Register (EU-CTF)) <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

- ABD Ulusal Tıp Kütüphanesi (National Library of Medicine (NLM)) ve Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health (NIH)) tarafından desteklenen “clinicaltrials.gov” <https://clinicaltrials.gov/>

Dünyada şu an onay alarak çalışmalarına başlamış ve klinik araştırmaları devam eden 8.690, ülkemizde 42 adet aşı çalışması bulunmaktadır. Dünyada devam eden aşı çalışmaların ülkeleri, aşılardan nitelikleri, hangi fazda olduğu vb. diğer tüm verilerine yukarıda listelenen web siteleri üzerinden ulaşılabilir.



Şekil 2. Dünyada klinik çalışmaları devam eden aşılardan (https://clinicaltrials.gov/, 2021)

Ülkemizde aşı, ilaç, tıbbî cihaz vb. ürünlerin klinik araştırma izinlerinin verilmesi ruhsatlandırılması, üretilmesi, vb.hususları ile ilgili kuralları ve standartları belirlemek, denetlemek ve gerekli olduğu durumlarda yaptırım uygulamak Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun görevidir.

Aşı çalışmaları klinik dışı ve klinik araştırma aşamalarından oluşmaktadır. Klinik dışı araştırmalarda etkili ve güvenli olduğu tespit edilmiş aşılar, etik kurul onayı ve TİTCK izni sonrasında klinik araştırma aşamasına geçebilmektedir. Klinik dışı araştırma aşamasında etkenin analizi, aşının tasarımı, aşının laboratuvar ortamında ve deney hayvanlarında etkililiğı ve güvenliliğı test edilirken; klinik araştırma aşamasında ise aşı, Faz I, Faz II ve Faz III olarak adlandırılan klinik çalışmalar ile insanlar üzerindeki etkililiğı, güvenliliğı ve yan etki profili açısından değerlendirilir. Faz I, Faz II, Faz III çalışmaları tamamlandığında aşı, ruhsat aşamasına gelmiş olmaktadır. Ruhsat verilmiş aşının toplumda uygulanmaya başlanması sonrasında aşıyla ilgili uzun dönem etki sonuçlarının toplanmaya devam edildiğı aşama da Faz IV olarak adlandırılır.

Aşı geliştirmek önemli bir idari ve mali külfettir. Elde edilecek gelir maliyeti karşılamayabilir. Buna istenmeyen etkiler nedeniyle doğabilecek sigorta maliyetleri, aşı karşıtlığı, beklenmeyen reaksiyonlar nedeniyle piyasadadan çekilme riski gibi durumlar da katıldığında, aşı araştırmaları özel sektör temsilcileri veya yatırımcılar için cazip bir alan olarak görülmez. Oysa aşılar toplum sağılığı için son derece büyük önem taşımaktadırlar. Aşılamadaki eksiklikler özellikle çocuk ve genç yaşta yaygın halk sağılığı sorunlarına ve önlenemez hastalıkların yeniden ortaya çıkmasına ve yayılmasına sebep olabilir.

Dünya sağlık örgütü gibi uluslararası örgütler, hükümetler, araştırma kuruluşları, kâr amacı gütmeyen vakıflar gibi özel veya kamu kurumlarının aşısı geliştirilmesine destek olması enfeksiyon etkenlerine karşı aşılamamanın uzun vadedeki sonuçları bakımından oldukça önemlidir.

Kaynaklar

- Douglas, R.G. ve Samant, V.B. (2018), *The Vaccine Industry in Plotkin's Vaccines* 7th Ed.
- EMA (2021). European Medicines Agency. Human regulatory. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines>
- ICH (2009a). The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Guidelines. <https://www.ich.org/page/ich-guidelines>
- ICH (2009b). The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals.
- TİTCK (2015). T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. İlaç ve biyolojik ürünlerin klinik araştırmaları hakkında yönetmelik. <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/ilac-ve-biyolojik-urunlerin-klinik-arastirmalari-hakkinda-yonetmelik-27122018172740>
- TİTCK (2019). T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Faz 1 Klinik Araştırma Merkezleri Hakkında Kılavuz <https://www.titck.gov.tr/duyuru/faz-1-klinik-arastirma-merkezleri-hakkinda-kilavuz-24062019101226>
- TİTCK (2020). T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Viral Aşı Adaylarının Klinik Araştırmalara Geçiş İçin Gereklilikler Tablosu, Ankara. https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/announcement/ViralAAdaylarnnKlinikAratrmalaraGeiininGerekliklerTablosuRev01_a3a82610-7555-4fb5-8560-ffa0bcbb4379.pdf
- TİTCK (2021a). T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Beşerî Aşıların Klinik Dışı Değerlendirilmesine İlişkin Kılavuz, Ankara. <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/beseri-asilarin-klinik-disi-degerlendirilmesine-iliskin-kilavuz-06102020175722>

- TİTCK (2021b). T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. TİTCK Tarafından Onaylanan Faz 1 Klinik Araştırma Merkezleri [https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/content-File/web%20Faz%201%20Liste_%20\(1\)_f1c7199a-93d9-4d6a-b682-4e6cb9626188.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/content-File/web%20Faz%201%20Liste_%20(1)_f1c7199a-93d9-4d6a-b682-4e6cb9626188.pdf)
- WHO (2005). World Health Organisation. Guidelines on non-clinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series, No. 927, 2005.
- WHO (2016). World Health Organisation. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations (WHO Technical Report Series 1004, Annex 9, 2016)

7. Bölüm

Koruyucu Hekimlikte Aşının Yeri

Burcu Korkut* & Didem Adahan**

Günümüzde tüm çağdaş toplumlarda kabul edildiği üzere sağlıklı yaşamak ve sağlık hizmetlerinden faydalanmak temel insan haklarındandır. Küresel ölçekte teknoloji ve bilimin gelişmesine paralel olarak sağlık sektöründe de önemli gelişmeler yaşanmakta ve bireyler tedavi olmanın yanı sıra sağlık kontrolleri ve koruyucu sağlık hizmetleri ile ilgili uygulamalardan faydalanmak istemektedirler. Bu çerçevede gün geçtikçe önemi daha da artan koruyucu sağlık hizmetleri; ilerde yaşanabilecek olası sakatlık ve hastalıkların yaşanmasını, hastalık belirtileri henüz görülmeden hastalığın tespitini, hastalığı önlemeye yönelik erken tanı ve tedavinin uygulanmasını ve bu doğrultuda önlemlerin alınmasını sağlayan sağlık hizmetleri olarak tanımlanmaktadır.

Çeşitli koruyucu sağlık hizmetleri ve uygulamalarıyla sağlığı tehdit etme potansiyeli olan unsurların

* Dr. Öğr. Üyesi, Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Karabük

** Prof. Dr., Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Karabük

Atıf© Korkut, Burcu – Adahan, Didem. “Koruyucu Hekimlikte Aşının Yeri”. *Koruyucu Hekimlikte Aşı*. ed. Hasan Solmaz. s. 156-184. Karabük: Karabük Üniversitesi Yayınları, 2021.

oluşmasını önlemek ve bunlarla mücadele etmek hem bireysel hem de toplumsal sağlığın korunması için büyük önem taşımaktadır. Bu kapsamda bu tür sağlık hizmetleri kişiye ve çevreye yönelik olarak iki kategoride uygulanmaktadır (Çavmak ve Çavmak, 2017). Kişiye yönelik koruyucu sağlık hizmetleri kapsamında önem bakımından ilk sırada yer alan “bağışıklama” ile ilgili uygulamalar; bulaşıcı hastalıklardan korunma ve bu hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditeyi engellemenin en etkili yoludur. Bağışıklama çerçevesinde gerçekleşen aşılamaya pek çok bulaşıcı hastalık olgularında %90 azalma kaydedilmiştir. Aktif ve pasif olmak üzere gerçekleşen aşılamaya yöntemleri rutin veya özel aşılamalar olarak birinci basamak sağlık kuruluşlarında çocuklara ve erişkinlere uygulanmaktadır. Aşılamaya uygulamalarında istenilen ve beklenen seviyede katılım elde edilmesinde, dolayısıyla hem bireysel hem de toplum sağlığının korunmasında birinci basamak sağlık kuruluşları özellikle aile hekimliği uygulamaları büyük önem arz etmektedir.

1. SAĞLIK HİZMETLERİ

Sağlık hizmetleri kavramı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, “sağlık kuruluşlarında, uzman sağlık personeli aracılığıyla, birey ve toplumun gereksinimleri çerçevesinde sağlıkla ilgili çeşitli ihtiyaç ve istekleri karşılamak, bireysel ve toplumsal sağlığı koruyucu ve tedavi edici uygulamalarla gerçekleştirmek üzere toplum genelinde teşkilatlanarak oluşturulan sistematik düzen” şeklinde ifade edilmektedir (DSÖ, 2021).

Genel olarak sağlık hizmetleri; bireysel ve toplumsal sağlığın korunması, hastalıkların teşhisi, tedavisi ve kişisel sağlık bakımının gerçekleştirilmesi için bireysel veya örgütsel formlarda özel veya kamusal sektörlerde sunulan hizmet ve uygulamalardır. Gelişmiş ülkelerde sağlık hizmetleri genellikle ülke çapında kurumsal ve örgütsel

olarak sunulmaktadır. Özellikle, bu sağlık hizmetlerinin bir ekip tarafından daha etkin ve etkili uygulanabilmesi kurumsal hareket etmeyi zorunlu kılmaktadır. Kamu ya da özel şahıslar tarafından sunulan sağlık hizmetlerinde esas amaç ihtiyaçların karşılanması olup kâr amacı arka planda kalmaktadır (Stafford ve ark., 2018).

Sağlık hizmetleri, sağlıkla ilgili teşhis, tedavi ve korunma yöntemleri ile ilgili uygulamaları, sağlık personelinin bilgi, nitelik ve yeteneklerini, sağlık kuruluşlarının tıbbi ve teknolojik imkanlarını, bakım süreçleri için gerekli donanımları içermektedir. Bununla birlikte sağlık hizmetlerinden faydalanan bireyler için; tıbbi bakımları ile ilgili sağlık çalışanları ile etkili iletişim kurabilme, sağlık hizmetlerine erişim kolaylığı, fiziksel imkanlar, teknik donanım ve sağlık hizmeti veren çalışanların tutumları da son derece önemli faktörlerdir.

Ülkemizde 1961 yılında Prof. Dr. Nusret Fişek döneminde çıkarılan 224 sayılı “Sağlık Hizmetlerinin Sosyalleştirilmesi Hakkındaki Kanun” a göre sağlık hizmetleri kavramı; “insan sağlığına zararlı etkenlerin ortadan kaldırılması veya en aza indirilmesi, toplumun zararlı etkenlerden korunması, hastaların ayakta veya yatarak tedavi edilmesi hem fiziksel hem de ruhsal sağlığın korunmasına yönelik yapılan tıbbi uygulamalar” şeklinde tanımlanmaktadır (Resmî Gazete, 1961).

Temel insan haklarından biri olan sağlığın önemi özellikle son yıllarda daha da artmıştır. Bu bağlamda doğuştan kazanılan temel bir hak olan sağlık hizmetleri toplumsal eşitlik ve sosyal adalet dinamikleri gereği sadece bu tür hizmetleri satın alabilen kişilere değil toplumun her kesimine eşit olarak imkanların sunulması gerekmektedir. Anayasa’da yer alan 23420 sayılı hasta hakları yönetmeliğine göre; *“herkesin yaşama, maddi, manevi varlığını koruma ve geliştirme hakkına haiz*

olduğu ve hiçbir merci veya kimsenin bu hakkı ortadan kaldırma yetkisinin olmadığı bilinerek, hastaya insanca muamelede bulunulur” şeklinde ifade edilmektedir (Resmî Gazete, 1998). Ayrıca sağlığın sosyal boyutunun olması bu tür hizmetlerin önemini daha da artırmaktadır. DSÖ, sağlık kavramını; “sağlık, yalnızca hastalık ve sakatlığın olmaması değil, fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik halidir” şeklinde tanımlayarak sağlığın sosyal boyutunu vurgulamıştır. Ayrıca bu tanımlama ile sağlık hizmetlerinin sürekliliği ve verimliliğinin ilaç sektörü, eğitim, temiz su ve gıda, sanitasyon gibi pek çok sektörün ortak iş birliği sayesinde sağlanabileceği benimsenmektedir (DSÖ, 2002).

Sağlık hizmetleri genel anlamda üç kategoriye ayrılmaktadır. Bunlar:

1. Rehabilitasyon Hizmetleri

- Tıbbi rehabilitasyon
- Sosyal rehabilitasyon

2. Tedavi Edici Sağlık Hizmetleri

- Birinci basamak tedavi hizmetleri
- İkinci basamak tedavi hizmetleri
- Üçüncü basamak tedavi hizmetleri

3. Koruyucu Sağlık Hizmetleri

- Çevreye yönelik koruyucu sağlık hizmetleri
- Bireye yönelik koruyucu sağlık hizmetleri

1.1. Rehabilitate Edici Sağlık Hizmetleri

Bireysel olarak hastalık veya kazalar sonucunda yaşanabilecek kalıcı veya uzun süreli hem psikolojik hem de fiziksel sorunlar, sakatlıklar ve bozuklukların sosyal hayatı ve gündelik alışkanlıkları olumsuz etkilemesini önlemek veya en aza indirmek amacıyla çeşitli sağlık

kuruluşları tarafından sunulan sağlık hizmetleri, rehabilite edici sağlık hizmetleri kapsamında yer almaktadır.

1.2.Tedavi Edici (İyileştirici) Sağlık Hizmetleri

Tedavi edici, iyileştirici veya tıbbi bakım hizmetleri olarak adlandırılan bu hizmetler genel olarak üç katedride sınıflandırılmaktadır. Bunlar:

Birinci basamak tedavi hizmetleri: Bu tür hizmetler evde, yataksız sağlık kuruluşlarında veya koruyucu sağlık hizmetleri sunan sağlık kuruluşlarında verilen ayaktan teşhis ve tedavi hizmetlerini kapsamaktadır. Bu kurumlar, hasta ya da sağlam olsun bütün bireylerin ilk başvurdıkları sağlık kuruluşlarıdır. Birinci basamak sağlık kuruluşlarında iyileştirici ve koruyucu sağlık hizmetleri entegre bir biçimde verilir. Kişilerin yaşadıkları yerleşim yerine en yakın olan, hizmet ağının en ucunda yer alan, aile ve toplum sağlığı merkezleri, anne ve çocuk sağlığı merkezleri, dispanserler gibi birimlerdir (Öztek, 2010).

İkinci basamak tedavi hizmetleri: Bu tür hizmetler gerektiğinde hastaların hastaneye yatırılarak teşhis, tedavi ve sağlık bakımının yapıldığı sağlık hizmetlerini kapsamaktadır. Sağlık Bakanlığı bünyesinde yer alan devlet hastaneleri, özel hastaneler, yataklı sağlık merkezleri gibi sağlık birimleri ikinci basamak tedavi hizmetleri sunan sağlık kuruluşlarıdır.

Üçüncü basamak tedavi hizmetleri: Detaylı araştırma gerektiren hastalıklar için ileri seviyede tahlil, tetkik, tedavi ve araştırmaların yapıldığı sağlık hizmetlerini kapsamaktadır. Eğitim ve araştırma hastaneleri, üniversite hastaneleri, özel branş hastaneleri gibi birimler üçüncü basamak tedavi hizmetleri sunan sağlık birimleri arasında bulunmaktadır (Önder, 2018).

1.3. Koruyucu Sağlık Hizmetleri

Hastalık henüz ortaya çıkmadan sağlıkla ilgili alınabilecek tüm tedbirler “koruyucu sağlık hizmetleri” kapsamında yer alır. Bu çerçevede toplumun tamamına yönelik olarak gerçekleştirilen bu hizmetler ile sağlıklı yaşam koşullarının oluşturulması ve bu koşulların iyileştirilmesi, sağlığı olumsuz etkileyecek etkenlerin en aza indirilmesi veya yok edilmesi hedeflenmektedir. Bu hizmetler sonucunda hem bu hizmeti talep eden ve alan bireylerin sağlığı, hem de tüm toplumun sağlığı adına faydalar sağlanmaktadır. Bu çerçevede hem özel hem de sosyal yarar sağlayan koruyucu sağlık hizmetleri; aile planlaması, anne ve çocuk sağlığı, bağışıklama, dengeli beslenme, temiz su ve gıda denetimi, tütün kontrolü gibi uygulamaları içermektedir.

Koruyucu sağlık hizmetleri kapsamında yer alan bulaşıcı hastalıkların önlenmesinde ise üç temel yaklaşım vardır: 1. Enfeksiyon kaynağının kontrolü; Hasta kişilerin bulunmasına yönelik faaliyetler, fiyasyon çalışmaları, bulaşıcı hastalık bildirim sistemi vb. 2. Bulaş yoluna yönelik önlemler; Su hijyeni, gıda hijyeni, vektör kontrolü vb. 3. Sağlam kişinin korunması; Aşılama, sağlık eğitimi, kondom kullanımı, sağlıklı beslenme kemoproflaksi (ilaçla koruma), vb.

Bu temel yaklaşımlar arasında aşılama, sağlam kişinin korunması başlığı altındadır. Bulaşıcı hastalık etkeninin özellikleri ve toplumda hastalığın yayılması ile ilgili faktörler göz önünde bulundurularak, her bulaşıcı hastalık için uygun bir “koruma ve kontrol yaklaşımı” belirlenir. Örneğin, sıtma hastalığının kontrolü için temel yaklaşım hasta kişilerin bulunup tedavi edilmesi iken, tifoda bulaş yoluna yönelik önlemler (gıda hijyeni) öne çıkar. Bir grup hastalık için ise temel kontrol yaklaşımı

aşılamadır; bunlara “aşıyla önlenabilen hastalıklar” adı verilir (TTB, 2019).

Bu bağlamda koruyucu sağlık hizmetleri iki gruba ayrılmaktadır (Bozkurt, 2020):

1.3.1. Çevreye Yönelik Koruyucu Sağlık Hizmetleri

Çevreye yönelik hizmetlerde amaç; çevremizdeki olumsuz biyolojik, fiziksel ve kimyasal faktörleri yok ederek, düzelterek ya da insanları etkilemesini önleyerek kişilerin sağlıklarını koruyabilmektir.

Bu tür sağlık hizmetleri; çevre sağlığının korunması, çevre sağlığını olumsuz yönde etkileyen faktörlerin en aza indirilmesi veya yok edilmesi ve sağlıklı çevre oluşturulması ile ilgili uygulamaları kapsamaktadır. Çevreye yönelik hizmetler; atıkların yok edilmesi, besin kontrolü, vektörlerin kontrolü, çevre kirliliğinin önlenmesi, gıda kontrolü, suların arıtılması ve kontrolüdür.

1.3.2. Bireye Yönelik Koruyucu Sağlık Hizmetleri

Bireysel sağlığı korumak amacıyla uygulanan koruyucu sağlık hizmetleri; düzenli ve dengeli beslenme alışkanlıkları, bağışıklama (vaksinoprofilaksi), teşhis ve tedavi, ilaçla koruma (kemoproflaksi), aile planlaması, kişisel hijyen uygulamaları ve sağlık eğitimi gibi faaliyetleri kapsamaktadır. Doktor, hemşire, ebe ve sağlık memuru gibi sağlık çalışanları tarafından yürütülen bu sağlık hizmetleri birinci basamak sağlık kuruluşlarında doğrudan bireylere ve ailelere verilmektedir.

Bireysel ve toplumsal sağlığı korumaya yönelik uygulanan koruyucu önlemlerin seviyeleri şu şekilde belirlenmiştir:

Birincil Koruma: Birincil koruma hastalığın veya durumun ortaya çıkmadan önlenmesi ile sonuçlanır.

Birincil koruma kapsamında; dengeli ve düzenli beslenme, bağışıklama, çevre sağlığının korunması hem bedensel hem de ruhsal yönden sağlığın korunması için alınması gereken tüm tedbirler ve bu çerçevede gerçekleşen faaliyetler yer almaktadır. Birincil koruma her zaman olmasa da toplum için maliyet tasarrufu sağlayabilir (Akdeniz, 2019).

İkincil Koruma: İkincil koruma kapsamında; bireysel veya toplumsal sağlığın bozulması durumlarında erken tanı ve tedavi ile ilgili tedbir ve uygulamalar yer almaktadır.

Üçüncül Koruma: Üçüncül koruma kapsamında; hastalık sonucunda yaşanabilecek her türlü kalıcı veya geçici bozuklukların ve sakatlıkların olumsuz fiziksel ve psikolojik etkilerinin giderilmesi veya en aza indirilmesi, kişilerin bu olumsuzluklarla baş etme yeteneğinin geliştirilerek yaşam kalitelerinin artırılmasına yönelik gerçekleştirilen uygulamalar yer almaktadır. Ayrıca tersiyer koruma rehabilite edici hizmetler kapsamında da değerlendirilmektedir (Erginöz, 2019).

Dördüncül Koruma: Dördüncül koruma kavramı 1986 yılında Dr. Marc Jamouille tarafından geliştirilmiştir ve önce zarar verme ilkesinin yeni versiyonu olarak sunulmuştur. Kavram Dünya Aile Hekimleri Organizasyonu (WONCA) Uluslararası Klasifikasyon Komitesi toplantısı sırasında benimsenmiş ve WONCA'nın Genel Pratisyenler/Aile Hekimleri için sözlüğünde yayınlanmıştır. Sözlükteki tanımıyla dördüncül koruma “aşırı medikalizasyon riskindeki hastayı ve toplumu tanımlamak, medikal istilalardan onları korumak ve onlara bilimsel ve etik olarak kabul edilebilir bakım prosedürlerini sağlamak için yapılan eylemdir (Akdeniz ve Kavukçu, 2017).

2. AŞI YOLUYLA BAĞIŞIKLAMA

Bağışıklama, genel olarak bireylerin hastalıklara karşı aşı yoluyla direnç kazanma süreci olarak tanımlanmaktadır. Hem bireysel hem de toplumsal anlamda aşı ve bağışıklama ile mevcut bulaşıcı hastalıklara ve oluşabilecek yeni hastalıklara karşı direnç kazanma sağlanabilmekte ve olası sakatlık ve ölümlerin önüne geçilebilmektedir (Eskiocak, 2021).

2.1. Aktif Bağışıklama

Aktif bağışıklama; mikroorganizmanın tamamının ya da belirli işlemlerden geçmiş parçalarının (toksoid, purifiye antijen ya da genetik mühendisliği işlemleri ile üretilmiş bir antijen) canlılara verilmesi ile onlarda önemli bir sorun oluşturmadan, doğal enfeksiyon sonrası oluşan immün yanıtı benzer bir yanıt alınmasıdır. Yeni bir hastalık etkenine maruz kalındığında, bir tür beyaz kan hücresi olan B hücreleri vücutta hastalık etkenini yok etmeye veya nötralize etmeye yardımcı olan antikorlar üretirler. Bu antikorlar, antijen denilen toksinler veya patojenler üzerindeki bölgelere bağlanabilen "y" şeklindeki proteinlerdir. Her antikor vücudu yalnızca bir hastalık etkenine karşı korumakta olup yalnızca o hastalığa özgü savunmada etkilidir.

2.2. Pasif Bağışıklama

Pasif bağışıklama, vücut dışında veya laboratuvar ortamlarında geliştirilen antikorların sağladığı bağışıklama yöntemidir. Oluşma şekline göre pasif bağışıklama anneye özgü ve yapay olmak üzere iki şekilde gerçekleşmektedir. Anneye özgü bağışıklama, anneden plasenta veya anne sütü ile çocuğa aktarılan antikorlar ile oluşan bağışıklamadır. Laboratuvar gibi dış ortamlarda oluşturulup bireye enjekte edilen antikorların oluşturduğu bağışıklama ise yapay pasif bağışıklamadır (Doherty vd., 2016).

Aşı, sağlık açısından tehlikeli olabilecek bir hastalığa karşı vücudun bağışıklık geliştirmesini sağlamak amacıyla immün sistemi uyararak vücudu o hastalığın etkilerinden koruyan biyolojik ürün, şeklinde tanımlanmaktadır.

Aşı, bazı hastalıklara karşı en etkili korunma yollarından birisi olup bağışıklık sisteminde hastalıklara karşı güçlü bir direnç oluşturmaktadır. Günümüzde aşı ile korunma sağlanabilen bulaşıcı hastalıklar aşının yapılmadığı durumlarda tehlikeli hatta ölümcül olabilmektedir. Aşı sayesinde vücudun doğal bağışıklık sistemi mikroorganizmaların hastalık yapma riskini azaltmaya yönelik antikor üreterek direnç gelişmesini sağlamaktadır. Aşılar vücuda enjeksiyon yoluyla veya oral ve nazal yolla verilebilmektedir (Wolfe, 2015).

Biyolojik olarak aşılar canlı ve ölü (inaktive) aşılar olmak üzere iki şekilde hazırlanmaktadır. Canlı aşı; laboratuvar ortamında hastalığa neden olan virüsün ya da bakterinin hastalık yapıcı özelliklerinin zayıflatılarak üretilmesi temeline dayanır. Canlı mikroorganizma içerdikleri için bu tür aşıların herhangi bir sebepten immün sistemleri zayıflamış ya da baskılanmış kişilerde uygulanması sakıncalıdır.

Canlı aşılar arasında verem aşısı (BCG), oral polio aşısı (OPA), kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) ve suçiçeği aşıları yer almaktadır. Etkenin tamamı ya da bir parçasından üretilen aşılar inaktive olup etken maddeleri vücut içinde çoğalamaz. Özellikle inaktif aşılarda antikor düzeyleri zamanla azaldığı için belli aralıklar ile rapel doz uygulanmalıdır.

Aşılar yapılarına göre tam (whole-cell) ve fraksiyonel aşılar olmak üzere iki kategoriye ayrılmaktadır. Tam aşılar polio, hepatit A, kuduz, influenza gibi viral aşıları ve boğmaca gibi bakteriyel aşıları içermektedir.

Fraksiyonel aşılar ise iki çeşittir; protein temeline ve polisakkarit temeline dayalı olanlar. Protein temeline dayalı olan aşılar Hepatit B, influenza, aselüler boğmaca, HPV, şarbon gibi subunit aşıları ve difteri, tetanoz gibi toksoid aşıları içermektedir. Polisakkarit aşılar ise pnömokok, meningokok gibi saf olarak ayrılmış hücre duvarı ve Hemophilus İnfluenzae Tip B gibi konjuge polisakkarit aşıları kapsamaktadır (Taylor vd., 2014).

Aşılama uygulama dönemlerine göre çocukluk ve erişkin dönemi aşılaması olarak ikiye ayrılır.

2.3. Çocukluk Döneminde Aşılama

Ülkemizde çocukluk çağında 13 farklı aşı uygulanmaktadır. Bunlar hepatit B, (BCG), konjuge pnömokok aşısı, difteri-aselüler boğmaca-tetanoz-inaktif polio-hemofilus influenza tip b aşısı (beşli karma), OPA, KKK aşısı ve ulusal aşı takvimine en son dahil edilen suçiçeği ve hepatit A aşılarıdır. Ancak bulaşıcı hastalıklara karşı etkili her aşı ulusal aşı takvimine alınmamaktadır. Bu çerçevede Genişletilmiş Bağışıklama Programı'nda henüz yer almayan ancak özellikle çocuklar için yapılması gerekli görülen ek aşılar, 2.,4. ve 6. ayda rotavirüs aşısı, 10-18 yaş arasında önerilen human papilloma virüs aşısı, 6. aydan itibaren yılda tek doz önerilen influenza aşısı ve meningokok aşılarıdır.

2.4. Erişkinlik Döneminde Aşılama

Aşılama, çocuk sağlığında öne çıkan bir koruyucu sağlık hizmeti olmakla birlikte tüm yaşlarda önemlidir. Dünyada pek çok ülkede ve ülkemizde, bağışıklama ile ilgili gerek resmi gerekse özel kuruluşlar tarafından yapılan uygulamalar genellikle çocukluk dönemi aşı uygulamalarını kapsamakta, erişkin döneme ait herhangi planlı aşı uygulaması bulunmamaktadır. Ancak erişkinlik döneminde de aşı ile önlenebilen bazı hastalıklar nedeniyle ciddi sağlık sorunları hatta ölümler olabilmektedir.

Bununla birlikte toplum genelinde bazı bulaşıcı hastalıkların eradike edilebilmesi veya kontrol altına alınabilmesi için erişkin bağışıklığı büyük önem taşımaktadır (Bal ve Börekçi, 2016; Haber, vd., 2019).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen erişkin dönemi aşıları şunlardır (TTB,2019; Sağlık Bakanlığı, 2021): Suçiçeği, Sarıhumma, Poliomiyelit, Kızamık, Kabakulak, Kızamıkçık, BCG (Bacille-Calmette-Guerin), Hepatit A, Hepatit B, İnfluenza, Kuduz (Human Diploid Cell), meningokok, Veba, Kolera, Haemophilus influenza, Difteri, Tetanos. 2020 yılında başlayan ve halen devam eden COVİD-19 pandemisinde de COVİD-19 aşısıdır.

Erişkin aşılama ları özellikle sağlık çalışanlarına, askerlik görevi yapanlara, Sağlık Bakanlığı tarafından riskli olarak belirlenen ülkelere seyahatlerde, Hac görevinde, hamilelik dönemlerinde uygulanmaktadır. Erişkin aşılamada uygulanan doz ve uygulama aralıkları; gebelik, immün yetmezlik/baskılanma, diyabetes mellitus, kalp hastalığı, kronik akciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, son dönem böbrek hastalığı ve hemodiyaliz gereken hastalıklar gibi bazı özel durumlarda yaşanabilecek endikasyon veya kontrendikasyonlara göre değişiklik gösterebilmektedir. Seyahat, askerlik gibi özel durumlarda duruma özel aşılar uygulanmaktadır (Toprak, 2018).

Hem Türkiye’de hem de dünyada erişkin aşılama konusunda uygulama oranları oldukça düşük olup bu oranı artırmak için çalışılmaktadır. Ülkemizde resmi sağlık kuruluşlarında uygulanan aşı uygulamaları aşı takip sistemi ile kayıt altına alınsa da özel sağlık kuruluşlarının aşı uygulamaları kesin verilerle belirlenememektedir. Ancak bu oranın genel olarak %2’den düşük olduğu ve riskli gruplarda dahi çok düşük olduğu tahmin edilmektedir (Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve

Önleme Merkezleri CDC, 2021). Yapılan araştırmalarda dahiliye polikliniklerine başvuran risk grubunda yer alan hastalarda aşılama oranının yaklaşık %27,2 olduğu tespit edilmiştir. Araştırmalara göre en az uygulanan aşının %1 oran ile pnömokok aşısı, en fazla uygulanan aşının %22,8 oranıyla tetanoz aşısı olduğu saptanmıştır.

ABD’de Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) tarafından 19 yaş ve üzeri erişkinlere yönelik önerilen influenza (grip), difteri, boğmaca (bir dozu asellüler), tetanoz, sucıçeği, human papillomavirus, herpes zoster (zona), kızamık, kızamıkçık, kabakulak, 13-valanlı konjuge pnömokok, 23-valanlı polisakkarid pnömokok, meningokok, hepatit A, hepatit B, Haemophilus influenzae tip b aşıları ve bu aşıların risk faktörlerine ve yaş gruplarına göre uygulama aralıkları ve dozları hakkında bilgilendirmeler yapmaktadır (CDC, 2021).

Akademik araştırmalar çerçevesinde erişkin aşılama konusu, sorun ve çözümleri 2014 ve 2016 yıllarında gerçekleştirilen Ulusal Aşı Çalıştayları’nda değerlendirilerek konu ile ilgili raporlar sunulmuştur. 2016 yılı Çalıştay raporunda; erişkin aşılamasında sağlık profesyonellerinin bilgi, davranış ve tutumlarının, aşı ve aşı ile korunulabilen hastalıklar hakkında bireylerin bilgi seviyesinin, toplumda aşı karşıtı söylemlerin etkili olduğu ve bu nedenlerden dolayı aşıya karşı güvensizlik ve karşıtlık oluşabildiği belirtilmiştir. Ayrıca yapılan başka akademik araştırmalar da birlikte değerlendirildiğinde erişkin aşılamasının düşük seviyelerde olmasının nedenleri genel olarak şu şekilde sıralanmaktadır (Ulusal Aşı Çalıştay, 2016):

- Aşının hekim tarafından önerilmemiş olması,
- Bulaşıcı hastalıklar ve aşı ile korunma hakkında bilgi eksikliğinin olması,

- Toplumda genel olarak sağlık okuryazarlığının düşük seviyelerde olması,
- Hastalıklara karşı aşının koruyucu etkisine dair şüphelerin bulunması,
- Erişkin yaşta aşının olduğuna dair bilgi eksikliğinin olması, aşının yalnızca çocukluk döneminde yapılabileceği düşüncesinin yaygın olması
- Aşların ücretli olması
- Kesin belirlenmiş bir erişkin aşı takviminin olmaması,
- Yalnızca gebelik, seyahat, askerlik gibi durumlarda seçici bir uygulama olarak erişkin aşılarının uygulanması

2020 yılı Mart ayından itibaren COVID-19 virüsü ile başlayan pandemi süreci ciddi ve hemen önlem alınması gereken bir süreç olarak tüm dünyayı etkilemiştir. Öyle ki DSÖ 11 Mart 2020 tarihinden itibaren Uluslararası Sağlık Tüzüğü kapsamında bu salgını halk sağlığı acili olarak kabul ederek bir dizi önlemler sunmuştur. Bu önlemler arasında en önemli uygulama COVID-19 virüsüne karşı geliştirilen aşılardan kitlesel olarak uygulanmasıdır. Bu çerçevede tüm dünya ile birlikte ülkemizde aşılamaya çalışmaları yapılmaktadır. Biontech, Sinovac, Moderna gibi geliştirilen aşılardan ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından belirli zaman aralıklarında ve dozlarda uygulanmaktadır (Hause vd., 2021; SB, 2021; DSÖ, 2021).

Enfeksiyon hastalıkları riski; diyabet, aspleni, renal yetmezlik ve diyaliz, kronik akciğer hastalıkları, siroz, organ nakli, malign hastalıklar, HIV enfeksiyonu gibi özel sağlık sorunları yaşayanlarda, intravenöz ilaç bağımlılığında, homoseksüel olma durumunda, toplu yaşam alanlarında ve özellikle sağlık çalışanları gibi meslek gruplarında daha da artmaktadır. Bu nedenle özellikle bu tür duyarlılığı ve durumları olan bireylerin bulaşıcı hastalıklar ve aşılama konusunda bilgi düzeylerinin artırılması konusunda sağlık profesyonellerine büyük görev

düşmektedir. Bununla birlikte toplumun bilinçlendirilmesi konusunda öncülük eden sağlık profesyonellerinin uygulamalar ve bilgilendirme konusunda bilgi düzeylerinin artırılması büyük önem taşımaktadır (Sessa vd., 2015).

3. AŞI İLE KORUNMANIN ÖNEMİ

Aşılama enfeksiyon hastalıklarından korunmada en etkili ve ucuz yöntemdir. Aşı ile önlenebilen bazı enfeksiyon hastalıkları aşı yaptırılmadığı takdirde ciddi sakatlıklara ve hatta ölümlere neden olabilmektedir. Bu nedenle aşının öneminin topluma anlatılması ve toplumun bilinçlenmesi hem bireysel hem de toplum sağlığı için büyük önem arz etmektedir (Akın, 2012).

Biyolojik olarak; virüs, bakteri gibi mikroplar herhangi bir yolla vücuda girdikleri zaman vücuttaki hücre ve organlara saldırıp çoğalmaya çalışırlar ve bu da vücutta enfeksiyona neden olur. Enfeksiyona maruz kalan vücut antikör üreterek savunma yapar ve enfeksiyon etkenleri ile savaşır. Canlı ya da inaktive olarak hazırlanan aşılar enfeksiyonu taklit ederek vücutta bağışıklık geliştirmeye yardımcı olmaktadır. Aşı vücutta enfeksiyona neden olmamakla birlikte bağışıklık sisteminin gerçek enfeksiyonla karşılaştığında aynı tepkiyi geliştirmesini sağlar. Bu şekilde daha sonra vücudun hastalığı tanıyabilmesi ve savaşabilmesi sağlanır.

Her türlü enfeksiyon hastalığına ve viral enfeksiyonlara karşı korunmak için hijyen, temiz içme suyu ve gıda, çevresel temizlik gibi genel koruyucu sağlık uygulamaları ile birlikte aktif veya pasif immünizasyon ile sağlanan bağışıklama büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda aşılama özellikle bulaşıcı enfeksiyon hastalıklarından korunmak için en etkili yöntem olup aşılama sayesinde genel sağlık halinin devam etmesi, hastalık, sakatlık ve ölüm risklerinin azaltılması sağlanmaktadır. Günümüzde

aşı ile önlenebilir hastalıkların büyük bir bölümü aşı uygulamaları neticesinde %99'un üzerinde azaltılmıştır. Hatta çiçek hastalığı gibi bazı hastalıklar tamamen eradike edilerek aşı uygulamalarında önemli bir başarı sağlanmıştır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen ulusal aşı takviminde rutin olarak uygulanan aşilar sayesinde hepatit A, hepatit B, kızamık, kızamıkçık, boğmaca, difteri, tetanos, rotavirus, herpes zoster, pnömonokok, meningokok, influenza, hpv, çocuk felci, kabakulak hemofilus influenza tip b, sucıçeği, meningokok gibi hastalıkların büyük oranda önüne geçilmiştir (Dindar ve Alkan, 2020). Dünyada da her yıl genel olarak 2-3 milyon ölüm vakası bağışıklama sayesinde önlenebilmektedir (Arvas, 2012).

Günümüzde toplum genelinde yalnızca çocukluk dönemlerinde gerekli görülen aşılama uygulamalarının erişkinlik döneminde de önemli olduğu dikkate alınmaktadır. Erişkin dönemde karşılaşılabilecek aşı ile önlenebilen hastalıklar konusunda bilinçlenme ve farkındalık yaratma konusunda hem resmi hem de özel kuruluşlar kapsamında çalışmalar yapılsa da yeterli olmamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü ve Avrupa Birliği, ülkemizde Sağlık Bakanlığı çocukluk çağı aşılama programlarını çok yakından takip etmesine karşılık erişkin aşılama uygulamalarında ve takibinde yapılan çalışmalar aynı düzeyde ve yeterli seviyede değildir (Liu vd., 2020). Toplum sağlığının korunması için çocukluk döneminde aşılammamış erişkinlerin primer aşılama programlarına dahil edilmesi, çocukluk çağlarında aşı olanların ise hatırlatıcı dozların uygulanarak aşılammaları oldukça önemlidir. Erişkin riskli gruplarda ve yaşlılarda karşılaşılabilecek hepatit A, hepatit B, pnömonokokal pnömoni, influenza, kızamıkçık, kızamık, tetanoz ve su çiçeği gibi enfeksiyonlar ciddi, hatta ölümcül hastalık ve komplikasyonlara neden olabilmektedir. Böylesi ciddi ve tehlikeli sonuçları

olabilecek hastalıkların ve enfeksiyonların önlenmesi için erişkin dönemde düzenli ve sistematik olarak aşıların uygulanması büyük önem taşımaktadır (SB, 2021).

Tüm dünyada ve ülkemizde yaşlı nüfus giderek artmaktadır. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre ülkemizde 65 yaş ve üzeri nüfus yoğunluğu; 2013 yılında %7,7 olarak tespit edilmiş olup bu oranın 2023 yılında %10,2, 2040 yılında %16,3 ve 2060 yılında %22,6 olacağı tahmin edilmektedir. Gerek yaşlanma gerekse kronik hastalıkların varlığı gibi nedenlerle bağışıklık sisteminin zayıflaması ve buna bağlı olarak bulaşıcı hastalıklara karşı direncin azalması bu popülasyonun öncelikli aşılanma programlarında olmasını gerektirmektedir. Son yıllarda yaşanan COVID-19 pandemi sürecinde de aşılama uygulamalarında öncelik 65 yaş ve üstü bireylere verilmiştir.

Günümüzde özellikle küresel ölçekte hareketliliğin ve seyahatlerin artması çeşitli enfeksiyon salgınlarının da yayılmasına neden olmaktadır. Bu enfeksiyon artışına karşılık, çocukluk çağı aşıların ürettiği antikör titrerinin yani indüklenmiş immünite yaş ilerledikçe azalmakta ve hastalıklara karşı tam korumanın sağlanması için rapel dozlara ihtiyacı duyulmaktadır. Bundan başka enfeksiyona eşlik eden başka hastalıkların görülmesi gibi önemli nedenlerden dolayı erişkin aşılanmanın önemi daha da belirgin hale gelmiştir. Ülkemizde 2014 yılında yapılan ve 18 yaş üzeri erişkin ve yaşlıları kapsayan çalışmada; katılımcıların %90'ında boğmaca, %65'inde difteri, %69'unda tetanoza karşı seropozitifliğin olmadığı tespit edilmiştir (Tanrıöver, 2014).

Bu çalışmalar ve araştırmalar neticesinde erişkinlerde aşılama uygulamalarının toplum sağlığı için önemi vurgulanarak bu konuya dikkat çekilmesi sağlanmıştır. Sağlık Bakanlığı 2016 yılında Halk Sağlığı birimlerinde

uygulanen çocukluk dönemi aşılardan Hepatit A, Hepatit B, KKK, konjuge pnömokok, suçiçeği, polisakkarit meningokok aşısı gibi aşılarda özellikle risk grubunda yer alan erişkinlere de uygulanmasına başlanmıştır (SB, 2016).

4. AŞILAMANIN SAĞLIK VE EKONOMİK ALANDAKİ ETKİLERİ

Dünyada her yıl neredeyse 50.000’den fazla yetişkin birey aşı ile önlenemez hastalık nedeniyle ölmekte ve büyük bir kısmı da uzun süreli ciddi semptomlar yaşamaktadır. Ancak erişkin bireylerde aşı ile önlenemez hastalıklar nedeniyle ortaya çıkan maliyetlerin çok fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu maliyetler arasında medikal yük, aşı masrafı, iş gücü kaybı, ulaşım masrafları gibi doğrudan veya dolaylı ek masraflar yer almaktadır. Bu masraflar ülke ekonomisine ciddi bir yük olarak yansımaktadır. Bununla birlikte genellikle bağışıklamanın ekonomiye sağladığı katkılar dikkate alınmamaktadır. Bütün bu gelişmelere paralel olarak Amerika Bağışıklama Danışma Kurulu kronik hastalık varlığı, yaşlanma, komplikasyon ve ölüm riski gibi durumların artmasıyla erişkinler için rutin aşılamayı önemle vurgulamaktadır (Amerikan Pediatri Akademisi, 2019).

Yapılan araştırmalarda ABD’de aşı ile önlenemez hastalıkların yıllık maliyetinin 9-26 milyon dolar olduğu, bunun %80’inin aşı olmamış bireylerin tedavisi için harcadığı tespit edilmiştir. Bir başka araştırmada 65 ve üzeri yaş grubundaki bireylere aşı ile önlenemez pnömoni, boğmaca, zona zoster ve influenza hastalıkları için 15 milyon dolardan fazla harcama yapıldığı belirlenmiştir. Hem ekonomik açıdan hem de toplum sağlığı açısından büyük önem taşıyan aşılama hizmetlerinin hem çocuklukta hem erişkin dönemlerde düzenli olarak uygulanması aşı ile önlenemez hastalıkların,

komplikasyonlarının ve mortalitenin azalmasını sağlayacaktır. Sonuç olarak bütün bu gelişmeler neticesinde hastaneye başvuru ve yatışlarda, tetkik ve tedavi giderlerinde ve de hastalıklara bağlı sekellerde azalma görülecektir. Aynı zamanda hastalıktan kaynaklanan işgücü kaybının azalması hem ekonomik hem de verimlilik anlamında faydalar sağlayacaktır (Gkentzi, 2017).

5. KORUYUCU HEKİMLİKTE AŞILAMA

DSÖ'ye göre, dünya üzerinde insan sağlığına en çok katkısı olan iki uygulamadan biri aşılar diğeri içme ve kullanma suyunun dezenfeksiyonudur. Her iki uygulama da halen en etkili koruyucu sağlık hizmetlerindendir. Aşılamanın dünyada ilk çiçek hastalığına karşı kullanıldığı düşünülmektedir. Çiçek aşısından sonra pek çok aşı bulunmuş milyarlarca kişi bu aşilar ile birçok enfeksiyon hastalığından korunmuş, milyonlarca çocuk ölümden kurtulmuştur. 1970'lerde dünyada çiçek hastalığının eradike edilmesi birçok enfeksiyon hastalığının sorun olmaktan çıkacağı umudunu doğurmuş ve DSÖ tarafından tüm dünyada Genişletilmiş Bağışıklama Programlarının geliştirilmesini sağlamıştır (Tırpan, 2012). Ülkemizde toplumsal ve bireysel sağlığın bulaşıcı hastalıklara karşı aşı ve bağışıklama yoluyla korunması amacıyla Sağlık Bakanlığı tarafından Genişletilmiş Aşı ve Bağışıklama Programı geliştirilmiş ve bu çerçevede bir genelge hazırlanmıştır. Temel amaç, doğan her bebeğin aşı takvimine uygun olarak hastalıklara karşı bağışık kılınmasıdır. Genişletilmiş deyimini ise aşısız veya eksik aşıli bebek ve çocukların tespit edildiği anda aşılmasının sağlanması ve bu uygulamanın ülke genelinde her yerde eşit olarak yapılması anlamını vurgulamak için kullanılmaktadır (Kutlu ve Bozdemir, 2010). Bu genelgeye göre, toplumda aşıyla önlenebilir bulaşıcı hastalıkların engellenmesi, bu hastalıklar nedeniyle yaşanabilecek olası sakatlık ve ölümlerin en aza indirilmesi hatta ortadan

kaldırılması amaçlanmaktadır. Bu bağlamda Genişletilmiş Bağışıklama Programının amaçları şu şekilde sıralanmaktadır;

- Her bir antijen için ülke genelinde %97 aşılama hızının devamlılığını sağlamak,
- Okul çağı çocuk aşılamaalarında her bir antijende %95 aşılama hızına ulaşmak,
- Özellikle 12-24 ay arasındaki bebeklerin %90'ını tam aşıli hale getirmek,
- Ülkenin poliodan arındırılmış durumunu sürdürmek,
- Maternal ve neonatal tetanozu elimine etmek,
- Kızamık eliminasyon programını yürütmek,
- Toplumsal anlamda herkesin aşılama ve bağışıklama ile ilgili uygulamalara katılımını sağlayarak genel toplum sağlığının korunması çerçevesinde programı yönetmek,
- Çeşitli bulaşıcı hastalıklara karşı direnç sağlamak amacıyla geliştirilen aşılarda etkinliğini sürekli kılmak, aşılama hızında devamlılık sağlamak,
- Çeşitli uygulamalarla aşı katılım bildirimlerinin düzenli ve sistematik olarak yürütölmesini sağlamak,
- Toplumda aşılarda güvenilirliği konusunda bilgilendirmeler yapmak,
- 5 yaş altındaki çocukların aşı takvimine göre aşılanma durumlarını kontrol etmek, eksik aşısı olan çocukların aşılanmasını sağlamak,
- Toplum genelinde dönemsel olarak yaygın olabilecek bulaşıcı hastalıkları belirleyip bu hastalıklara karşı aşılama programları düzenlemek,
- Özellikle okul gibi zorunlu toplu yaşam alanlarında toplumun pekiştirme aşı uygulamaları konusunda bilgilendirilmesini sağlamak, bu doğrultuda broşür hazırlamak ve seminer benzeri eğitim programlar gerçekleştirmek,

- Vücutta ağır hasar bırakabilecek hastalıklar ve bunların aşı ile önlenmesi konusunda uygulamalar geliştirmek,
- Tespit edilen tüm gebelere uygun Tetanoz-difteri (Td) aşısı uygulamak (SB, 2021).

Toplumda herhangi bir hastalık için riskli kişileri aşılamanın iki temel amacı vardır. Bunlardan ilki, aşı yapılan kişiyi o hastalığa karşı korumak, ikincisi ise toplumda hastalığın kontrolünü sağlamaktır. Bu iki nedenden ötürü aşılama, en temel koruyucu sağlık hizmetlerinden biridir. Yüksek oranda aşılama ile **toplum (grup) bağışıklığı** oluşturulması aşının dışsal bir etkisini ortaya çıkararak hastalığın kontrolünü sağlar. Grup bağışıklığı, toplumda belli oranda aşılama ile söz konusu bulaşıcı hastalık etkeninin toplumda dolaşımının önlenmesidir. Bebekler ve çocuklarda influenza aşıları hem hastalığın bulaşmasını azaltarak hem de toplu immünite yoluyla, bu solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı en yüksek mortalite ve morbidite riskine sahip yaşlı aile üyeleri için ek koruma sağlamaktadır. Ergenlerin ve tüm yaşlardaki erişkinlerin boğmaca aşısı ile aşılama, tüm birincil seri aşılama yapılmıyaya kadar aşı ile tam korunamayan ve boğmacaya bağlı ciddi komplikasyonları yüksek olan koruyucu bir etki sağlar (Akdeniz, 2019).

Koruma aile hekimliğinin geniş bir parçasıdır. Aile hekimleri, günlük uygulamalarında, koruyucu sağlık hizmeti sunar. Hastalar da sıklıkla aile hekimlerine, sağlıklı kalma ve hastalıktan korunma konusunda danışırlar. Aile hekimleri ayrıca halk sağlığı açısından önemli olan hastalıkları olan hastalar için ilk temas, hastalık prevensiyonu için sörveyans kaynağı ve halkın sağlığını koruyabilen bilginin yayılması için bir kaynak olarak ulusal halk sağlığı sisteminin temel bir parçasıdır (Akdeniz, 2019).

Aşılama hizmetleri, temel olarak birinci basamak sağlık kuruluşlarında yürütölen birinci basamağın en önemli hizmetlerinden biridir. Bu hizmet, ölkenin her yanında her yıl dünyaya gelen 1 milyon 300 bebeğı kapsar.

Ölkemizde 2013 yılında resmî gazetede yayınlanan Aile Hekimliğı Yönetmeliğı ile bağışıklama hizmetlerinin aile hekimleri tarafından yürütölmesi karara bağlanmış tır (Resmi Gazete, 2013). Bu bağlamda Genişletilmiş Bağışıklama Programının başarıyla uygulanabilmesi için her aile hekiminin kendi nüfusuna kayıtlı olan kişileri, özellikle bebek, çocuk ve gebeleri düzenli şekilde takip etmesi ve kayıt altında tutması gereklidir.

Yönetmeliğe göre, genişletilmiş bağışıklama programı kapsamında ve/veya Bakanlık ve Kurum tarafından yürütölen kampanyalar doğrultusunda ihtiyaç duyulan aşilar, bölgelerdeki toplum sağliğı merkezleri tarafından aile hekimlerine ulaştırılır. Aile hekimleri aile sağliğı merkezinde soğuk zincir şartlarının sürdürölmesi için gerekli tedbirleri almakla yükümlüdür. Aşılanan çocukların yaşına ve direncine, soğuk zincirdeki aksaklıklara ve aşının yanlış uygulanmasına bağılı olarak aşiların etkinliğı azalabilir. Bu bağlamda aile hekimleri bağışıklama konusunda yeterli bilgi ve donanımına sahip olmalı, eğitim programları ile bilgi eksiklikleri giderilmelidir (Bozkurt, 2018).

Hayatın her alanında olduğı gibi sağliqla ilgili konularda ve sağliğın sürdürölmesinde eğitim büyük önem taşımaktadır. Toplum sağliğı için çok önemli bir unsur olan sağliğı eğitimi, fark edilmeyen gereksinimlerin fark edilmesini ve ona göre ihtiyaçların karşılanmasını sağlayan çok etkili bir dinamiktir (Ulusal Aşı Çalıştay, 2016).

Aile hekimliğı uygulamalarında, koruyucu hekimlik hizmetlerinin yürütölmesinde zaman baskısı, uygun olmayan geri ödeme, hastaların ilgisizliğı gibi birçok engel

vardır (Akdeniz, 2019). Koruyucu hizmetler her bir hasta-hekim görüşmesinin bir parçası olarak görerek yapılacak sistematik ve organize bir yaklaşımla bu engellerin üstesinden gelinebilir.

6. ÜLKEMİZDE AŞI İLE KORUNULABİLİR HASTALIKLARDA SON DURUM

Aşılama uygulamaları sonucunda dünyada aşı ile önlenabilir hastalıkların hızlarında önemli oranda azalma kaydedilmiştir. Örneğin 1924 -1944 yılları arasında çiçek hastalığı nedeniyle büyük salgınlar ve ölümler meydana gelmiş, ancak geliştirilen aşı uygulamaları ile 1977 yılından sonra hastalık tamamen yok edilmiş, 1980 yılından itibaren de çiçek aşısının uygulaması durdurulmuştur (Kırık vd., 2020).

Çocukluk döneminde sık görülen çocuk felci (poliomyelit) enfeksiyonuna karşı geliştirilen aşı uygulamaları sayesinde hastalık yok olma durumuna gelmiştir. Özellikle dünyada 1988 yılında 350 bin çocuk felci vakası görülmüşken, bu sayı 2017 yılında 22 bine gerilemiştir. Polio Eradikasyon Programı Küresel Polio'nun Eradikasyonu Girişimi, 1988 yılında başlamış ve ülkemizde de uygulanmaya başlanmıştır. Bu süreç içerisinde, 1995-2000 yılları arasında "Ulusal Aşı 80 Günleri" düzenlenmiş, sonrasında da gerekli görülen bölgelerde Mop-up ve ek aşılama çalışmaları uygulanmıştır. 2002 yılında Türkiye ile birlikte Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Avrupa Bölgesine dahil 53 ülke poliiodan arındırılmış ülke sertifikası almıştır. (WHO, 2010). Sağlık Bakanlığı tarafından rutin ve destek aşılama çalışmalarının yanı sıra Akut Flask Paralizi (AFP) ve vahşi poliovirüs sürveyansı da yürütülmektedir. DSÖ Ekim 2015'te, Ekim 2013'de ortaya çıkan Orta Doğu çocuk felci salgınının sona erdiğini, Ekim 2019 tarihinde ise tarafından Vahşi Poliovirüs Tip3'ün eradike edildiği ilan etmiştir. 2019 yılı içerisinde dünyada yalnızca

Afganistan ve Pakistan’da toplam 143 vaka tespit edilmiş olup vakaların tamamı vahşi Poliovirüs Tip-1 kaynaklıdır (SB, 2019).

Ülkemizde 2002 yılından bu yana yerli virüs geçişini durdurmak, Türkiye dışından gelecek yeni kızamık virüslerinin yerleşmesini önlemek ve kızamığa bağlı ölümleri engellemeyi amaçlayan Kızamık Eliminasyon Programı, 2006 yılından itibaren Kızamıkçığın Eliminasyonu ve Konjenital Kızamıkçık Sendromunun Önlenmesi Programı entegre edilerek yürütülmektedir. Ülkemizde çocukluk çağında görülen en önemli bulaşıcı hastalıklardan kızamık hastalığında vaka sayısı 2001 yılında 30.509 olarak bildirilirken 2017 yılında sadece 84 kızamık vakası bildirilmiştir. Ancak tüm dünyada olduğu gibi 2005 yılından bu yana Avrupa Bölgesi’nde çeşitli ülkelerde kızamık salgınları yaşanmaktadır. DSÖ Bölgesel Kızamık Doğrulama Komitesi tarafından Türkiye’de 2017 yılı sonu itibarıyla, endemik kızamık virüsü dolaşımının 24 ay süresince kesilmiş olduğu onaylanmıştır. Ancak 2018 yılında 716 vaka, 2019 yılında ise geçici sonuçlara göre 2.897 kızamık vakası bildirilmiştir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemize de bulunduğu konum ve günümüzde artan insan hareketlerine paralel olarak yurt dışından importe vakalar gelmekte ve virüs dolaşımı devam etmektedir (SB, 2019).

Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen ve maternal tetanoz (MT) ve neonatal tetanozun (NT) ve bunlara bağlı ölümlerin elimine edilmesi ve bu düzeyin sürdürülmesinin hedeflendiği Maternal ve Neonatal Tetanoz Eliminasyon Programı sonucunda ülkemizde 2005 yılında 33, 2006 yılında 18, 2007 yılında 5, 2008 yılında 7, 2009 yılında 1, 2010 yılında 2 neonatal tetanoz vakası görülmüştür ve Dünya Sağlık Örgütü 24 Nisan 2009 tarihinde Türkiye’de maternal ve neonatal tetanozun ortadan kaldırıldığını bildirmiştir. Daha sonra 2017 yılında

Ülkemizde yalnızca ikisi ölümle sonuçlanan toplam 25 tetanoz vakasına rastlanılmış ve bu vakaların da aşısız oldukları tespit edilmiştir. 2011-2012 ve 2013 yıllarında neonatal tetanoz vakası görülmemiştir. 2014 yılında 1 neonatal tetanoz vakası görülmüştür. 2015, 2016 ve 2017 yıllarında ve 2018 yılı Aralık ayına kadar neonatal tetanoz vakası görülmemiştir.

2004 yılından bugüne kadar ülkemizde sadece 2011 yılında bir tane difteriden ölüm vakası tespit edilmiştir (SB, 2019).

DSÖ 1997 yılında Hepatit B aşısının tüm ye lkele-
rin rutin aşı takvimlerine dâhil edilmesi kararı almıştır. Ülkemizde ise 1993 yılından itibaren başta riskli gruplar olmak üzere viral hepatitlere yönelik aşılama çalışmalarına başlanmış, 1998’de Saēlık Bakanlıēı tarafından yedinci aşı olarak bebeklik dönemi rutin aşı şemasına eklenmiştir. Bu uygulama ile 25 yaşı n altındaki popülasyon Hepatit B enfeksiyonuna karşı tamamen baēışıklık kazanmıştır. Hatta bu aşı uygulaması sonucunda karaciēer kanseri, siroz, karaciēer yetmezliēi gibi hastalıklara neden olan hepatiti B hastalıēı büyük oranda azalmıştır. Benzer şekilde kapsayıcı aşılama uygulamaları neticesinde aşı ile önlenebilir hastalıklardan invaziv bakteriyel hastalıklardan pnömokok ve Hib’e baēlı gelişen menenjit, hepatit A-B, boēmaca, sepsis ve bakteriyemi, sueēi, kabakulak ve kızamıkçık gibi enfeksiyonların görülme sıklıklarında büyük oranda düşüş kaydedilmiştir (nal vd., 2017).

Kaynaklar

- Akdeniz, M. (2019), Koruyucu Sağlık Hizmetleri. Saatçi, E., içinde, *Aile Hekimliği*. s. 81-101, Ankara Güneş Tıp Kitapevleri.
- Akdeniz, M., Kavukçu, E. (2017). Dördüncül Koruma: Önce Zarar Verme. *Türk Aile Hek Derg* 21 (2): 74-81
- Akın, L. (2012), Başıklama. Güler, Ç., Akın, L., içinde, *Halk Sağlığı Temel Bilgiler*. s. 1456-78, Ankara Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi.
- Amerikan Pediatri Akademisi. (2018). Active and Passive Immunization-Prologue. Kimb,erlin D.W, Brady, M.T., Jackson, M.A., Long, S., içinde, *2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. s.1-6. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics.
- Arvas, A. (2012). Çocuklarda aşılamanın önemi, *Klinik Gelişim*, 2012; 25: 1-3
- Bal, H., Börekçi, G. (2016). Mersin ilindeki bir aile sağlığı merkezine kayıtlı altmış beş yaş ve üstü bireylerin erişkin aşılama durumları ve etkileyen faktörler. *Istanbul Med J* 2016; 17: 121-30.
- Bozkurt, İ. (2020). *Hizmet, Sağlık Hizmeti ve Hastane Kavramları*. Uysal, Ş.A., Çelik, R., içinde, *Sağlık Yönetiminde Güncel Konular*. s. 85-117, Ankara İksad Yayınevi.
- CDC. (2021). "Vaccine Information Statements (VISs)" Erişim: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/index.html> (12.08.2021)
- Çavmak, Ş., Çavmak, D. (2017). Türkiye’de Sağlık Hizmetlerinin Tarihsel Gelişimi ve Sağlıkta Dönüşüm Programı. *Sağlık Yönetimi Dergisi*. 1 (1).
- Dindar, D.E. K., Alkan, Ç. S. (2020). Aşı ve Toplumsal Korunma. *J Biotechnol & Strategic Health Res*. 2020; 4: 37-44.
- Doherty, M., Buchy, P., Standaert, B. et al. (2016). Vaccine impact: benefits for human health. *Vaccine*; 34:6707-14.
- Dünya Sağlık Örgütü (2002). Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19–22 June 1946; signed on 22 July 1946 by the representatives of 61 States (Official Records of the World Health Organization, no. 2, p. 100) and entered into force on 7 April 1948. In *Grad, Frank P. (2002)*.

"The Preamble of the Constitution of the World Health Organization". Bulletin of the World Health Organization. 80 (12). s. 982.

Dünya Sağlık Örgütü (2010). "Vaccine-specific standardization" <http://www.who.int/biologicals/vaccines/en/> Erişim: 23.09.2021

Dünya Sağlık Örgütü (2021).<https://www.who.int/topics/vaccines/en/> Erişim 18.09.2021.

Erginöz, E. (2019). *Dünyada ve Türkiye'de Sağlık Sistemleri. Açık Öğretim Lisans Tamamlama Programı Sağlık Yönetimi*. İstanbul Üniversitesi Açık ve Uzaktan Eğitim Fakültesi Ders Kitabı. https://cdn-acikogretim.istanbul.edu.tr/auzefcontent/21_22_Guz/dunyada_ve_turkiyede_saglik_sistemleri/1/index.html Erişim 20.09.2021

Eskiocak, M., Marangoz, B. (2021). *Türkiye'de Bağışıklama Hizmetlerinin Durumu*. https://www.ttb.org.tr/userfiles/files/turkiyede_bagisiklama_hizmetlerinin_durumu.pdf. Erişim 27.09.2021

Gkentzi, D., Katsakiori, P., Marangos, M., et al. (2017). Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2017;102: F456-F463.

Haber, P., Moro, P.L., NG C, Does, G.M., Perez-Vilar, S., Marquez, P.L., Cano, M. (2019). Safety review of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, acellular pertussis vaccines (Tdap) in adults aged ≥ 65 years, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), United States, September 2010 – December 2018. *external icon Vaccine*. 2020 Feb 5;38(6):1476-1480. Epub 2019 Dec 28.

Haber, P., Moro P.L., NG C, Lewis, P.W., Hibbs, B., Schillie, S.F., Nelson, N.P., Li, R., Stewart, B., Cano, M.V. (2018). Safety of Currently Licensed Hepatitis B Surface Antigen Vaccines in the United States, *Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)*, 2005-2015. *external icon Vaccine*. 2018 Jan 25;26(4):559-564.

Hause, A.M., Gee, J., Johnson, T., Jazwa, A., Marquez, P., Miller, E., Su, J., Shimabukuro, T.T., Shay, D.K. (2021). Anxiety-Related Adverse Event Cluster After Janssen COVID-19

- Vaccination — *Five U.S. Mass Vaccination Sites*, April 2021
Morb Mortal Wkly Rep. 70(18);685–688.
- Kırık, A., Yekdeş, A.C., Eroğlu, M., Urk, A., Alpay, Y. (2020). *Vaccination education and rates in diabetic patients*. *Flora* 25(4):536-543
- McLaughlin, J.M., McGinnis, J.J., Tan, L., Mercatante, M., Fortuna, J. (2015). Estimated Human and Economic Burden of Four Major Adult Vaccine Preventable Diseases in the United States, 2013. *J Prim Prev* 36(4):259-73.
- Liu, C., Zhou, Q., Li, Y., Garner, L.V., Watkins, S.P., Carter, L.J., et al. (2020). Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. *ACS Cent. Sci* 6, 315–331.
- Önder, Ö. (2018). Sağlık Hizmetleri Tanımı, Sınıflandırılması, Evrensel Boyut. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Ders Notları. 2017-2018 Güz
- Öztekin, Z. (2010). *Koruyucu Sağlık Hizmetleri*. Bozdemir, N., Kara, İ.H. İçinde *Birinci Basamakta Tanı ve Tedavi*. s.47-56. Adana Nobel Kitabevi.
- Resmî Gazete. (1961). Sağlık hizmetlerinin sosyalleştirilmesi hakkında kanun. 12 Ocak 1961. Sayı: 10705, s: 3076–9.
- Resmî Gazete (1998). *Hasta Hakları Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik*. Madde 1 – 1/8/1998 Tarihli ve 23420 Sayılı Resmî Gazete
- Resmî Gazete (2013). Aile Hekimliği Uygulama Yönetmeliği. 25.01.2013 tarih ve 28539 sayılı Resmî Gazete
- Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2019). Birim Faaliyet Raporu. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/kurumsal/plan-ve-faaliyetler/HSGM_2019_Birim_Faaliyet_Raporu.pdf?type=file Erişim: 20.10.2021
- Sağlık Bakanlığı. (2021). Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi. <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/1117,gbpgenelge2008pdf.pdf?0> Erişim Tarihi: 30.09.2021.
- Sessa, A., Rossi, A., Cricelli, I. (2015). Adult immunization schedule. The general practitioner's perspective and new tools for a better practice. *J Prev Med Hyg*, 56(1): E9-E11.
- Stafford, M., Von Wagner, C., Perman, S., Taylor, J., Kuh, D., Sheeringham, J. (2018). Koruyucu sağlık hizmetlerinde sosyal

- bağlılık ve katılım: ileriye dönük bir kohort çalışmasından elde edilen verilerin analizi. *Lancet Halk Sağlığı*, 3 (9), e438-e446.
- Tanriover, M.D., Soyler, C., Ascioğlu, S., Cankurtaran, M., Unal, S. (2014). Low seroprevalence of diphtheria, tetanus and pertussis in ambulatory adult patients: the need for life-long vaccination. *Eur J Intern Med.*Jul;25(6):528-32. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/vaccines-diseases.html>.(Erişim tarihi: 27.09.20121)
- Taylor, L.E., Swerdfeger, A.L., and Eslick, G.D. (2014). Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine* 32.29: 3623-3629.
- Toprak, D., Akan, H., Köksal, İ., sargın, M. (2018). Erişkin aşılaması, uygulamadaki sorunlar ve çözüm önerileri, aile hekimlerinin erişkin aşılamasındaki rolü. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 22(3), 166-174.
- Tırpan, K. (2012). Aile Sağlığı Merkezinde Bağışıklama Hizmetlerinin Koordinasyonu ve Soğuk Zincir Yönetimi. Ünlüoğlu, İ., Yıldırım Kaptanoğlu, A., Özer, C. İçinde Aile Sağlığı Merkezi Yönetimi. s. 144-62. İstanbul Akademi Uluslararası Yayıncılık.
- Türk Tabipleri Birliği. (2019). Birinci Basamak Sağlık Çalışanları için Aşı Rehberi. Ankara Epa-Mat Basın Yayın. https://www.ttb.org.tr/kutuphane/asi_rehberi2.pdf Erişim: 23.10.2021
- Ulusal Aşı Çalıştayı. (2016). Çalıştay Raporu. Ankara, 24-26 Mart 2016. <http://www.enfeksiyon.org.tr/2.calistayrapor.pdf> Erişim Tarihi: 27.09.2021
- Ünal, E., Aydın, R., Gökler, M.E., Metintaş, S., Emiral, G.Ö., Önsüz, M.F., Işıklı, B. (2017). Toplum Sağlığı Merkezi Sorumlu Hekimlerinin Görevlerini Koruyucu Sağlık Hizmetleri Açısından Değerlendirmeleri. *Prevalence*, 30, 38.
- Wolfe, S., and Centers for Disease Control and Prevention. (2015). *"Epidemiology and prevention of vaccinepreventable diseases."* Eds. Jennifer Hamborsky, and Andrew Kroger. US Department of Health & Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2015.

8. Bölüm

Türkiye’de Rutin Toplumsal Aşılama Programı

Gülay Okay*

Aşılama, çocuk ve erişkinleri bulaşıcı hastalıklardan korumada en etkili, ucuz ve güvenli yöntemdir. Birinci basamak sağlık hizmetlerinin önemli bir bileşeni ve tartışılmaz bir insan hakkıdır. Aşılar, bulaşıcı hastalık salgınlarının önlenmesi ve kontrolü için de kritik öneme sahiptir. Dünyada yaşamı tehdit eden yirmiden fazla hastalığa karşı uygulanan aşılar sayesinde insanlar daha uzun ve sağlıklı bir şekilde yaşamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) her yıl difteri, tetanoz, boğmaca, grip ve kızamık gibi hastalıklara bağlı yaklaşık 2,5 milyon muhtemel ölümün aşılamaya ile önlendiğini rapor etmiştir.

Dünyadaki aşılamaya baktığımızda ilk defa 1100’lü yıllarda Çin’de Çiçek aşılmasının yapıldığı, 18. yüzyılda Çiçek aşısının Osmanlı’dan Avrupa’ya geçtiği bilinmektedir. Daha sonra 19. ve 20. yüzyılda pek çok yeni aşı geliştirilerek uygulanmaya başlanmıştır. Küresel düzeyde aşılamaya ilk başarısı çiçek hastalığının eradike

* Doç. Dr., Bezm-i Âlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

Atıf Okay, Gülay. “Türkiye’de Rutin Toplumsal Aşılama Programı”. *Koruyucu Hekimlikte Aşı*. ed. Hasan Solmaz. s. 185-198. Karabük: Karabük Üniversitesi Yayınları, 2021.

Türkiye’de Rutin Toplumsal Aşılama Programı

edilmesidir. Dünya çapında uygulanan çiçek aşılama çalışmaları sonrasında son çiçek vakası 1977 yılında Somali’de görülmüştür. Günümüzde aşılama hizmetleri sayesinde polio (çocuk felci) hastalığı da eradikasyon noktasına kadar getirilmiştir ve dünyada birkaç ülkede sınırlı olarak görülmektedir.

Türkiye’deki aşılama tarihine baktığımızda 1930 yılında Çiçek aşılması ile ilk aşılama başlamıştır. Bundan sonra sırayla 1937’de Difteri ve Boğmaca, 1952’de Bacille-Calmette-Guerin (BCG), 1963’te Canlı oral polio (OPA), 1968’de DBT (Difteri, Boğmaca, Tetanoz), 1970’te Kızamık aşılama çalışmaları başlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü’nün 1974 yılında Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP) önerisinden sonra program dünya genelinde birçok ülkede uygulanmaya başlanmıştır. Bu sayede çocuk aşılama oranlarında giderek artan bir kapsayıcılık ve başarı sağlanmış, aşılama oranları yüksek olan ülkelerde bu hastalıkların insidansları ve ölüm oranları önemli ölçüde azalmıştır. Ülkemizde GBP 1981 yılında uygulanmaya başlanmıştır. T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan genelgede GBP’nin amacı; enfeksiyona açık yaş gruplarına enfeksiyon bulaşmadan önce ulaşarak aşılanmalarını sağlamak ve aşı ile korunulabilir enfeksiyonlardan kaynaklanan hastalık, sakatlık ve ölümleri önlemektir. GBP’nin hedefleri ise; her bir enfeksiyon etkeni için ülke genelinde %97 aşılama oranının sürdürülmesini sağlamak, 12-24 aylık bebeklerin %90’ını tam aşıli hale getirmek, 5 yaş altı (0-59 ay) aşısız ya da eksik aşıli çocukları tespit edip aşılamak, okul çağı çocuk aşılamalarında her bir antijende %95 aşılama oranına ulaşmak, tespit edilen tüm gebelere uygun Td aşısı uygulamak, ülkenin polioidan arındırılmış durumunu devam ettirmek, maternal ve neonatal tetanozu elimine etmek, kızamık eliminasyon programını yürütmek, diğer aşı ile önlenbilir hastalıklar kontrol programlarını yürütmektir.

Genişletilmiş Bağışıklama Programı kapsamında ülkemizde daha önce uygulanan aşılarla ek olarak 1998’de Hepatit B aşılması, 2004’de Erişkinlere tetanoz aşısı (Td), 2006’da Kızamıkçık, Kabakulak ve Haemophilus influenzae tip b (Hib) aşılması, 2008’de beş bileşenli (DaBT, İnaktive polio aşısı-İPA, Hib) aşı, 2008’de 7 bileşenli Konjuge Pnömonokok aşılması, 2010’da İlköğretim 1. sınıfta Td ve OPA aşısı yerine DaBT- İPA aşısı, 2011’de 13 bileşenli konjuge pnömokok aşılması, 2012’de Hepatit A aşısı, 2013’de Suçiçeği aşısı uygulanmaya başlamıştır. Ülkemizde GBP sonrasında bağışıklama hizmetlerinin hız kazanmasıyla Tüberküloz, Difteri, Boğmaca, Kızamık gibi aşısı yapılan hastalıkların görülme oranlarında ciddi azalma olmuş ve polio hastalığı 1998 yılında eradike edilmiştir. Ülkemizin içinde bulunduğu DSÖ Avrupa bölgesi ‘Poliodan arındırılmış bölge’ sertifikası almıştır ve halen bu durum devam etmektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı’nın 2018 yılı sağlık istatistiklerinde aşılama oranları üç doz DaBT aşısında %98, BCG aşısında %96, üç doz hepatit B aşısında %98, KKK aşısında %96 ve üç doz konjuge pnömokok aşısında %98 olarak bildirilmektedir. Günümüzde ülkemizde GBP kapsamında 13 hastalığa karşı (Tetanoz, Boğmaca, Difteri, BCG, Çocuk felci, Hepatit A, Hepatit B, Hemophilus influenza tip b, Pnömonokok, Suçiçeği, Kabakulak, Kızamık, Kızamıkçık) aşılama hizmeti devam etmektedir. Ülkemizde uygulanan güncel çocuk aşılama takvimi Şekil 1’de gösterilmiştir.

Türkiye’de Rutin Toplumsal Aşılama Programı

T.C. Sağlık Bakanlığı Çocukluk Dönemi Aşı Takvimi, 2020											
Aşılar	Doğumda	1. ayın sonu	2. ayın sonu	4. ayın sonu	6. ayın sonu	9. ayın sonu	12. ayın sonu	18. ayın sonu	24. ayın sonu	48. ayın sonu***	13 Yaş
Hepatit B	I	II			III						
BCG (Verem)			I								
DaBT-İPA-Hib			I	II	III			R			
KPA*			I	II			R				
KKK						İd**	I			II	
DaBT-İPA										R	
OPA					I			II			
Td								I	II		R
Hepatit A											
Suçiçığı							I				

*01.01.2019 tarihinden itibaren doğan bebeklere 2., 4. ve 12. aylarda uygulanacaktır.

**25.09.2019 tarihli BDK kararında salgın riski olan bölgelerde 9. - 11. ayda ilave bir doz Kızamık (çeren aşı) (K veya KKK) uygulanacaktır.

***11 Temmuz 2016 tarihinde doğanlardan başlamak üzere, 48. ayına girmiş olan tüm Çocuklara uygulanacaktır. 1 Temmuz 2016 tarihinden önce doğmuş ve halen ilköğretime başlamamış olan çocukların KKK ikinci dozu ve DaBT-İPA aşısı ise 2020-2021, 2021-2022 ve 2022-2023 eğitim ve öğretim dönemlerinde, ilköğretim 1. sınıfta, okul aşılamaları şeklinde uygulanacaktır.

DaBT-İPA-Hib: Difteri, Asellüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio, Hemofilus Influenza Tıp b Aşısı (Beşli Karma Aşı)

KPA: Konjüge Pnömonokok Aşısı

KKK: Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşısı

DaBT-İPA: Difteri, Asellüler Boğmaca, Tetanoz, İnaktif Polio Aşısı (Dörtlü Karma Aşı)

OPA: Oral Polio Aşısı (Çocuk Felci Aşısı)

Td: Erişkin Tipi Difteri-Tetanoz Aşısı

R: Rapel (Pekiştirme) İD: ilave Doz

Aşı takvimindeki tüm aşılar ücretsizdir.

Şekil 1. T.C. Sağlık Bakanlığı Çocukluk Dönemi Aşı Takvimi, 2020

(T.C Sağlık Bakanlığı, Aşı portalı. <https://asi.saglik.gov.tr/asi-takvimi2> Erişim tarihi: 17 Nisan 2021)

Çocuk aşılamalarının yaygın bir şekilde uygulanması sonrasında çocuklarda görülen bazı enfeksiyon hastalıkları daha çok erişkin yaşta görülmeye başlanmıştır.

Örneğin, 2002’de dünyada, tetanoza bağlı mortalitenin %14’ünü maternal tetanoz vakaları oluştururken 2014 yılında Avrupa Birliği’nde görülen tetanoz vakalarının %65’ini erişkinler oluşturmaktadır. Yine son yıllarda erişkin yaş grubunda artan boğmaca vakaları duyarlı çocuklar için önemli bir enfeksiyon kaynağını oluşturmaktadır. Bu nedenlerle erişkin yaş grubunun aşılama tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de gündeme gelmiştir. Sağlık Bakanlığı, çocukluk döneminde eksik aşıları olan ya da ek aşılamalara ihtiyacı olanlar ile gebeler, yaşlılar, kronik hastalığı olanlar, immün yetmezliği olanlar ve diğer risk gruplarındaki erişkinlere yönelik aşılama çalışmalarını yürütmektedir.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı’nın Uyguladığı Erişkin Aşılama

1. Mesleğe Bağlı Riskler Nedeniyle Aşılama

a) Sağlık çalışanlarının aşılması: Td, KKK, Mevsimsel İnfluenza, Hepatit B, Hepatit A, Suçiçeği, Meningokok (Meningokok ile çalışan mikrobiyoloji laboratuvar personeli) aşıları önerilir.

b) Düzensiz göçmenlerle temasta bulunan personelin aşılması: Mevsimsel influenza, Td (en az biri yetişkin tip boğmaca aşısı içeren), KKK, Hepatit B, Hepatit A, Suçiçeği, OPA (Oral polio aşısı yapıldığı belgelenemeyen düzensiz göçmen Geri Gönderme Merkezi personeline), Meningokok aşıları önerilir.

c) Risk grubu olan diğer meslek çalışanlarının aşılması: Kanalizasyon işçilerine Hepatit A aşısı, tıbbi atık yönetiminde çalışan personele mevsimsel influenza, Td, Hepatit A ve Hepatit B aşıları önerilir. Tıbbi atık personelinin aynı zamanda sağlık çalışanı aşılması kapsamında da aşılmasını yaptırmayı önerilir.

Türkiye’de Rutin Toplumsal Aşılama Programı

Berberler-kuaförlere, para karşılığı cinsel ilişkide bulunanlara, bakımevlerinde ve yetiştirme yurtlarında bulunan kişilere, itfaiye personeline, askerlere (yüksek risk altındakiler), polis memurlarına (yüksek risk altındakiler) Hepatit B aşılması önerilir.

2. Alta Yatan Hastalık ve Diğer Riskler Nedeniyle Aşılama: Hepatit A, Hepatit B, KKK, Pnömonokok, Suçiçeği, İPA, Meningokok, Hib ve İnfluenza aşıları önerilir.

3. 65 Yaş Üstü Aşılama: Grip ve Pnömonokok aşıları önerilir.

4. Seyahat Aşılması: Uluslararası seyahat eden kişilere gidilen ülkelerdeki risklere uygun olarak, DSÖ’nün “International Travel and Health” önerileri de dikkate alınarak, Hudut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğü’ne bağlı seyahat sağlığı merkezlerinde yapılmaktadır.

5. Hac ve Umre Aşılması: Meningokok aşısı uygulanır.

6. Askerlik Dönemi Aşılması: Td, Meningokok aşıları uygulanır. 1980-1991 yılları arasında doğanlara ek olarak KKK aşısı uygulanır.

7. Doğurganlık Çağı Kadınlara Difteri-Tetanoz Aşılması: Daha önce hiç aşılanmamış, aşılama durumu bilinmeyen gebelerin 4 hafta ara ile iki doz aşılanması önerilir. Daha önce aşılanmış gebelerde ise son aşılamadan sonra 10 yılı geçmiş ise tek doz aşılanmaları önerilir.

8. Erişkin Difteri-Tetanoz Aşılması: Daha önce aşılanmayan veya aşı kaydı olmayan erişkinlerin üç doz Td ile aşılanarak primer aşılanmasını tamamlanması gerekir. Bundan sonra her 10 yılda bir rapel doz uygulanmalıdır.

Çocuk ve erişkinde uygulanan aşılarla T.C. Sağlık Bakanlığı, ilgili branşların uzmanlarından oluşan

Bağışıklama Danışma Kurulu'nun önerilerini gözönünde bulundurarak karar vermektedir. Aşılama takvimi oluşturulurken pek çok konu birlikte değerlendirilmektedir. Öncelikle hastalığın toplumdaki sıklığı, hastaneye yatış, mortalite ve morbitide riskleri değerlendirilerek halk sağlığı önceliğinin olup olmadığı belirlenmektedir. Daha sonra aşının etkinliği, güvenliği ve maliyeti ve sağlık sisteminin kapasitesi değerlendirilmektedir.

Ulusal Aşı Takviminde Bulunan Aşıların Özellikleri

BCG (Verem) Aşısı

Bacille-Calmette-Guerin (BCG) aşısı, *M. bovis* suşunun zayıflatılması ile hazırlanmış canlı bakteri aşısıdır. Ülkemizde ilk defa 1952 yılında 4 doz olarak uygulanmaya başlamıştır. 1997'den itibaren yenidoğan ve ilkökul birinci sınıfta olmak üzere 2 doz uygulanmaya başlanmıştır. Daha sonra 2006 yılından itibaren bebeklere ikinci ayın sonunda tek doz olarak uygulanmaktadır. BCG aşısı miliyer tüberküloz ve menenjit gibi tüberkülozun sistemik formlarının sıklığını azaltır. Aşı sol omuza intradermal olarak uygulanır. BCG aşısı yapılmış kişilerde PPD (safılaştırılmış protein derivesi-türevi) deri testinde endurasyon çapı 10 mm'den büyükse sonuç pozitif olarak değerlendirilir.

İmmün yetmezliği olan bebeklere BCG aşısı uygulanmamalıdır. Aşı yapılan bölgede ülserasyon, cilt altı abse ve bölgesel lenfadenit, sistemik enfeksiyon, osteomyelit görülebilecek yan etkilere sahiptir.

Hepatit B Aşısı

Hepatit B virüsünün rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen yüzey antijenini içeren bir aşı olup etkinliği %90-95 düzeyindedir. Ülkemizde ilk defa 1998 yılında ulusal aşı takvimine alınmış ve uygulanmaya devam

Türkiye’de Rutin Toplumsal Aşılama Programı

etmektedir. İlk dozu bebek doğar doğmaz yapılmak üzere 0,1 ve 6. aylarda intramusküler (IM) olarak uygulanır. Hepatit B taşıyıcı anneden doğan bebeklere perinatal geçişin önlenmesi için ilk dozun bebek doğar doğmaz yapılması önemlidir. Aşının dozu 11 yaşına kadar 0,5 ml (10 mikrogram) iken, 11 yaşından sonra 1 ml (20 mikrogram) dir.

Hepatit B enfeksiyonu açısından risk altında olan gruplara da aşının yapılması önerilir. Bu risk grupları: Sağlık çalışanları, hemodiyaliz hastaları, solid organ nakli adayları, uyuşturucu bağımlıları, kronik karaciğer hastalığı olanlar, Hepatit B taşıyıcılarının ev halkı, kan ve kan ürünü kullanan hastalar, eşcinseller, berber ve kuaförler.

Üç doz aşından sonra Anti-HBs antikor titresinin 10 mIU/mL ve üzerinde olmasının uzun süreli bağışıklık sağladığı gösterilmiştir. Ateş ve enjeksiyon yerinde ağrı Hepatit B aşısının en sık yan etkileridir.

Difteri-Boğmaca-Tetanoz Aşısı

DaBT (Difteri, aselüler Boğmaca, Tetanoz) aşısı üçlü karma aşıdır. Difteri ve Tetanoz toksoit aşı iken Boğmaca inaktif bakteri aşısıdır. Ülkemizde ilk defa 1968’de Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığında üretilen DBT aşıları uygulanmaya başlanmıştır. Günümüzde 2, 4, 6. ayda ve rapeli 18. ayda uygulanan beşli karma aşı içerisinde DaBT, inaktif polio (İPA) ve Haemophilus influenzae tip b (Hib) aşıları bulunur. Dörtlü karma aşı (DaBT-İPA) ise ilköğretim birinci sınıfta tek doz uygulanır. İlköğretim 8. sınıfta tek doz erişkin tip difteri-tetanoz aşısı (dT) uygulanır ve her 10 yılda bir rapeli önerilir.

DTaB aşısı sonrası görülen en sık yan etkiler enjeksiyon yerinde ağrı, şişlik ve kızarıklık ile ateştir. Bunun dışında durdurulamayan ağlama, konvülsiyonlar, ensefalit, ensefalopati, hipotonik ve hiporesponsif ataklar,

hemolitik anemi, trombositopeni, anafaksi giderek azalan sıklıkta görülen diğer yan etkilerdir.

Aşı sonrası gelişen anafaksi ve ilk 7 gün içinde gelişen ensefalopati kesin kontrendikasyonlardır. Bu durumda aşı takvimine aselüler boğmaca aşısı olmadan Td aşısı ile devam edilir.

Poliomiyelit (Çocuk Felci) Aşıları

Poliomiyelit, Dünya Sağlık Örgütü'nün eradikasyon çalışmalarını yürüttüğü hastalıklardan biridir. Amerika Bölgesi'nde 1994 yılında, Batı Pasifik Bölgesi'nde 2000 yılında polio eradikasyonunun sağlandığı DSÖ tarafından bildirilmiştir. Ülkemizde son polio vakasının 1998'de görülmesi ile 2002 yılında Avrupa bölgesi ve 2014 yılında da Güneydoğu Asya eradikasyon sağlanan bölgeler olarak bildirilmiştir. Günümüzde sadece Afganistan, Pakistan ve Nijerya'da hastalık görülmeye devam etmektedir. Ülkemiz 1998 yılından beri poliyomiyelitten arındırılmış ülkeler arasındadır ancak son yıllarda karşılaştığımız yoğun göçmen akını nedeni ile risk artmıştır.

İnaktif poliyomiyelit aşısı (İPA) ve canlı oral poliyomiyelit aşısı (OPA) olmak üzere iki tür poliyomiyelit aşısı vardır. Ulusal aşılama takviminde beşli karma aşı içinde bulunan İPA 2, 4, 6 ve 18 aylarda uygulanır. Ayrıca 6 ve 18. aylarda ek olarak OPA'da yapılmaktadır. OPA uygulanan kişiler yarım saat içinde kusarsa aşı tekrarlanır. Yine OPA'nın uygulandığı gün ishali olanlara da bir ay sonra aşı tekrar uygulanır. Daha önce hiç aşılanmamış 18 yaşından büyüklerde poliyomiyelit aşılması 3 doz İPA ile yapılır. Bu aşılardan ilk ikisi 1-2 ay ara ile, 3. doz ise 6-12 ay sonra uygulanır.

Erişkinde polio aşısı yapılması gereken kişiler: Poli-onun endemik olduğu bölgeye seyahat etmeyi planlayanlar, göçmenlere hizmet verenler ve göçmenlere temas

Türkiye’de Rutin Toplumsal Aşılama Programı

etme ihtimali olan kişiler (daha önce OPA ile aşılandığı belgelenemeyenler).

Poliyomiyelit aşılardan İPA sonrası görülen en sık yan etkiler içeriğindeki bazı maddelere (neomisin, streptomisin) karşı olan alerjik reaksiyonlardır. OPA sonrası nadir de olsa akut paralitik poliyomiyelit riski olduğundan bağışıklığı baskılanmış kişilere yapılmamalıdır.

Haemophilus influenzae tip b (Hib) Aşısı

Polisakkarit kapsüler antijen içeren inaktif bir aşıdır. Kapsül antijenin immünojen özelliği olan protein taşıyıcılarla konjuge edilmesiyle elde edilir. Ülkemizde çocuklara ulusal aşı takviminde beşli karma aşı (DaBT-İPA-HiB) içinde 2, 4, 6 ve 18. aylarda yapılır. Beş yaşından sonra ve erişkinde sadece risk gruplarına yapılır. Bu risk grupları; splenektomi uygulananlar, orak hücreli anemi, kompleman eksiklikleri, HIV pozitif hastalar, kök hücre nakli yapılanlar, doğumsal immün yetmezliği olanlar, kemoterapi ve radyoterapi görenlerdir.

Splenektomi uygulanacak hastalara splenektomiden en az 14 gün önce uygulanması önerilir. Eğer splenektomi öncesi aşı uygulanmamışsa veya acil splenektomi yapılmışsa splenektomiden en az 14 gün ve sonrasında aşı yapılmalıdır.

Aşı yapılan bölgede görülen şişlik, ağrı, kızarıklık dışında ciddi bir yan etkisi görülmemektedir.

Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak (KKK) Aşısı

Canlı attenüe viral karma aşıdır. Ulusal aşılama takviminde ilk dozu 12. ayda ve ikinci dozu 48. ayda olmak üzere iki doz uygulanır. Sağlık Bakanlığı tarafından Temmuz 2016’dan önce doğan ve henüz ilk öğretime başlamamış çocuklarda KKK ikinci dozunun ilköğretim birinci sınıfta yapılması planlanmıştır (Şekil 1). Daha önce aşılanmamış bir yaşından büyük çocuklar ve erişkinde KKK

aşılması birer ay arayla iki doz şeklinde yapılır. Önceden sadece bir doz yaptırmışsa bir doz daha yapılarak toplam iki doz aşılama yapılır. Serolojik testlerle antikor pozitifliği tespit edilen erişkinlerin aşılmasına gerek yoktur. Bazı durumlarda KKK aşısının yapılması önerilir: Kızamık, Kızamıkçık ve Kabakulak salgını olması, bakım evinde çalışanlar, sağlık çalışanları, temas riski yüksek olan bir ülkeye seyahat.

Kızamık hastası ile temas eden kişiye ilk üç gün içinde KKK aşısı yapılırsa korunmada yeterlidir. KKK aşısı uygulandıktan sonra 4-6 hafta süreyle PPD reaksiyonunu baskılar. PPD yapılması gereken durumlarda aşısıyla aynı gün yapılabilir.

Bazı gruplara KKK aşısının yapılması önerilmez. Bunlar; gebeler, gebelik planlayanlar, yumurtaya ve neomisine anafilaksi hikayesi olanlar, ağır immün yetmezliği olan hastalardır (organ nakilliler, kemoterapi ve radyoterapi gören hastalar, kanser hastaları, ağır immünsüprese HIV hastaları).

Aşı sonrası en sık yan etkiler enjeksiyon bölgesinde olan ağrı, şişlik ve kızarıklıktır. Aşı sonrası 6-12 günlerde görülen ateş, döküntü, lenfadenopati, trombositopeni, artralji, ensefalit, allerjik reaksiyonlar diğer önemli yan etkilerdir.

Suçiçeği Aşısı

Suçiçeği aşısı Oka isimli varicella ile enfekte bir çocuğun lezyonundan izole edilen virüsün atenüasyonu ile elde edilmiştir. Canlı viral bir aşı olan suçiçeği ulusal aşılama takvimine 12. ayda tek doz yapılmak üzere 2013 yılında eklenmiştir. 12 yaşından küçüklerde tek doz (>12 ay), 12 yaşından büyüklere ise 4-8 hafta ara ile 2 doz önerilir. İki doz aşı % 90'dan fazla koruyuculuğa sahiptir. Hasta kişi ile temas sonrası 3 gün içinde yapılırsa koruyucudur. Bağışıklığı olmayan tüm erişkinlerin suçiçeği

Türkiye’de Rutin Toplumsal Aşılama Programı

aşısı olması önerilir. Bazı risk gruplarının suçiçeği aşısını yaptırmayı önerilir: Ağır suçiçeği geçirme açısından yüksek riskli kişilerin yakın temaslıları (sağlık çalışanları, bağışıklığı baskılanmış hastaların aile bireyleri), suçiçeği bulaş riski yüksek kişiler (kreş personeli, çocuk bakıcıları, küçük çocuk öğretmeni, askeri personel).

İmmünsüpresif hastalara, kemoterapi gören kanser hastalarına, lenfoma ve lösemi hastalarına, HIV ile enfekte hastalara (CD4 sayısı<200/mm³) ve gebelere suçiçeği aşısı yapılması kontrendikedir.

Aşı sonrası görülebilecek yan etkiler; enjeksiyon yerinde hafif kızarıklık, ağrı, ateş ve döküntüdür. Aşı bileşenlerine karşı allerjisi olanlara, immun yetmezlikliler, kan ürünü veya immunglobulin alan çocuklara, aspiririn kullanan çocuklara (Reye Sendromu riski nedeniyle) ve gebelere suçiçeği aşısı yapılmaz.

Pnömonokok Aşıları

Pnömonokokların virulansından sorumlu olan kapsüllerinin yapısındaki farklılıklara göre 90’dan fazla çeşitte pnömonokok serotipi vardır. Konjuge pnömonokok aşısı (KPA) ve polisakkarit pnömonokok aşısı (PPA) olmak üzere iki tür pnömonokok aşısı vardır. İki yaşından küçük çocuklara PPA yapılmaz. KPA’nın bakterinin 13 serotipini içeren 13 bileşenli ve 7 serotipi içeren 7 bileşenli olmak üzere iki tipi vardır. Güncel ulusal aşı takviminde 2, 4 ve 12. aylarda 13 bileşenli KPA uygulanmaktadır.

PPA bakterinin 23 serotipini içeren inaktif bir aşıdır. İki yaşın üzerinde risk gruplarına, beş yıl ara ile iki doz, 0.5 ml i.m. uygulanır. Çocuklara PPA yapılmamışsa, son yapılan 13 bileşenli KPA’dan en erken sekiz hafta sonra yapılmalıdır.

Pnömonokok aşısı yapılması gereken risk grupları: Anatomik-fonksiyonel aspleni, HIV enfeksiyonu, orak

hücreli anemi, kronik akciğer ve kalp hastalığı, diyabet, beyin-omurilik sıvı kaçağı, kohlear implant, immün yetmezlikli hastalar.

Pnömonokok aşısı sonrası en sık yan etkiler enjeksiyon yerinde kızarıklık, ağrı, şişlik, baş ve kas ağrıları, iştahsızlık, eklem ağrısı ve allerjik reaksiyonlardır.

Hepatit A Aşısı

Zarfsız bir RNA virüsü olan Hepatit A enfeksiyonu hala ülkemizde endemik olarak görülmekle birlikte sıklığı giderek azalmıştır. İnaktif virüs aşısı olan Hepatit A aşısında viral kapsid antijenleri ve viral partikülleri içerir. Aşıların erişkin ve çocuk formları mevcuttur. İlk defa 2012 yılında ulusal aşılama takvimine giren Hepatit A aşısı günümüzde 18 ve 24. aylarda olmak üzere 6 ay ara ile 2 doz şeklinde uygulanmaktadır. İki doz Hepatit A aşısı sonrası antikor pozitiflik oranı %90-100'dür.

Bazı riskli gruplara anti-HAV IgG bakılarak aşı uygulanabilir. Sağlık çalışanları, endemik bölgeye seyahat edenler, kronik karaciğer hastalığı olanlar, kanalizasyon işçileri, homoseksüeller, uyuşturucu bağımlıları, koagulopatisi olanlar yüksek riskli grupları oluşturur. Ateş, halsizlik, artralji, enjeksiyon yerinde ağrı, enflamasyon en sık yan etkilerdir.

Türkiye’de Rutin Toplumsal Aşılama Programı

Kaynaklar

- T.C Sağlık Bakanlığı, Aşı portalı. <https://asi.saglik.gov.tr/asi-takvimi2> Erişim tarihi: 17 Nisan 2021
- Hepatitis B Virus: A Comprehensive Strategy for Eliminating Transmission in the United States Through Universal Childhood Vaccination: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00033405.htm> Erişim tarihi: 18 Nisan 2021
7. Ulusal Aşı sempozyumu 2017, TC Sağlık Bakanlığı ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, 20-24 Eylül 2017, Ankara
- TC Sağlık Bakanlığı. Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi, <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/1117,gbpgenelge2008pdf.pdf> (Erişim Tarihi:Mayıs 2021)
- CDC. Vaccines and Immunizations. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/index.html> Erişim tarihi: Nisan 2021
- World Health Organization. Vaccines and Immunizations. https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1 Erişim tarihi: Nisan 2021
- Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD), Erişkin Bağışıklama Rehberi, 2019
- T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018 <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/36134,siy2018trpdf.pdf?0> Erişim tarihi: Nisan 2021

9. Bölüm

Aşılar da Biyogüvenlik

Mehmet Çolak*

Biyogüvenlik kavramı, patojen mikroorganizmalar ya da potansiyel patojenik tehlike taşıyan ajanlarla yapılan çalışmaların hem çevre hem insan sağlığı için en güvenli şekilde gerçekleşmesini sağlayabilmek adına laboratuvarın tasarımından kullanılan ekipmanlara, alt yapıdan, uygulanacak tekniklere kadar en uygun kombinasyonun sağlanması olarak tanımlanmaktadır. Çevrenin ve insanların, bilinçli veya bilinçsiz olarak biyolojik etmenler ile herhangi bir zarara uğramasını engellemek amacıyla alınmış olan tüm önlemler “biyogüvenlik” adı altında belirlenmektedir.

Biyogüvenliğin amacı çevreyi, laboratuvar çalışanlarını ve diğer insanları tehlikeli ajanlardan korumaktır. Korunma kavramı temel olarak iki şekilde ele alınmalıdır:

* Dr. Öğr. Üyesi, Karabük Üniversitesi, Eflani Meslek Yüksekokulu, Karabük.

Atıf© Çolak, Mehmet. “Aşılar da Biyogüvenlik”. *Koruyucu Hekimlikte Aşı*. ed. Hasan Solmaz. s. 199-217. Karabük: Karabük Üniversitesi Yayınları, 2021.

1. Biyogüvenliği sağlayan gerekli ekipmanların kullanımı, risk altındaki çalışanların aşılınması ve iyi laboratuvar uygulamaları (GLP) kurallarının uygulanmasının sağlanması birincil korunma olarak;

2. Çevreyi ve diğer insanları korumak için alınan önlemler ise ikincil korunma olarak değerlendirilir.

Laboratuvarda biyogüvenliğin maksimum düzeyde koruma sağlaması amacıyla birbirleriyle iç içe geçmiş; laboratuvar uygulamaları ve teknikler, biyogüvenlik ekipmanları; laboratuvar tasarımı ve alt yapısı olmak üzere üç bileşeni vardır (Ceyhan, 2005).

Aşılar, farmasötik ürünler, patojen mikroorganizmalar, genetiği değiştirilmiş organizmalar, toksinler ve toplum sağlığı için tehlike arz eden mikroorganizma stokları “Değerli Biyolojik Materyaller” olarak adlandırılır. Aşı gibi değerli biyolojik materyaller ile çalışan laboratuvarlarda biyogüvenlik sorumlusu bulunmalı ve tüm biyogüvenlik önlemlerinin belirlenmesi, uygulanması ve denetimi ile ilgilenmelidir (Ulusal Mikrobiyoloji Standartları, Laboratuvar Güvenliği Rehberi, 2021)

Aşıların tasarımından, ruhsatlandırılması ve toplumda yaygın kullanımına kadar geçen tüm aşamalar oldukça zaman alıcı, maliyetli ve riskli basamaklardır. Aşı çalışmaları prelinik ya da klinik dışı çalışmalar ve klinik çalışmalar olmak üzere iki aşamada yürütülür. Klinik dışı çalışmalarda ilk olarak aşısı geliştirilecek patojen mikroorganizmanın analizi ve karakterizasyonunun belirlenir. Daha sonra aşının tasarımı, formülasyonunun oluşturulması ve deney hayvanlarında test edilmesi esastır. Prelinik çalışmalarda başarılı olduğu tespit edilen aşılar gerekli resmi prosedürlerin ve izinlerin tamamlanmasının ardından klinik araştırma aşamasına geçmektedir. Faz 1, Faz 2 ve Faz 3 olarak isimlendirilen klinik çalışmalarda ise aşının insanlar üzerindeki etkileri

değerlendirilmektedir. Klinik çalışmalar da tamamlandığında aşı ruhsatlandırılır ve toplumda uygulanmaya başlanır.

Aşı geliştirme süreci olarak adlandırılan tüm bu aşamalarda gerek laboratuvar işlemlerinin neden olabileceği gerek deney hayvanları ile yapılan çalışmalardan kaynaklanabilecek tehlikelere karşı biyogüvenlik önlemleri alınması biyogüvenlik koşullarının sağlanması ve çalışılan ajanın gerektirdiği biyogüvenlik seviyesinin gerekliliklerine uyulması gerekmektedir (TİTCK, 2021).

Enfektif Mikroorganizmaların Risk Gruplarına Göre Sınıflandırılması

Bir araştırma laboratuvarı doğası gereği potansiyel risklere ve mikrobiyolojik tehlikelere sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü, enfektif mikroorganizmaları 4 risk grubunda sınıflandırmıştır. Sınıflandırma yapılırken mikroorganizmaların, bulaş yolu, patojenitesi, korunma yöntemleri, aşısının ve tedavisinin olup olmadığı gibi özellikleri değerlendirilir.

Risk grup 1: Bireysel ya da toplumsal açıdan risk taşımayan mikroorganizmalar bu grupta yer almaktadır.

Risk grup 2: İnsanlarda hastalığa neden olduğu bilinen mikroorganizmalar bu grupta tanımlanmıştır. Bu grupta tanımlanan mikroorganizmalar toplum sağlığı açısından düşük risk oluşturlar, etkili tedavisi, aşısı veya korunma yolları vardır.

Risk grup 3: Bireysel risk yüksek olmakla birlikte toplumsal risk düşüktür. Kişiden kişiye bulaş riski azdır ve etkili tedavileri bulunmaktadır.

Risk grup 4: Bireysel riskin yanı sıra toplumsal riskin de yüksek olduğu ayrıca etkili bir aşısının, korunma yönteminin ve tedavisinin bulunmadığı mikroorganizmalar bu grupta tanımlanmıştır.

Tanımlanan risk gruplarına göre laboratuvarlar da farklı seviyelerde değerlendirilmektedirler.

Biyogüvenlik Seviyeleri

Biyogüvenlik seviyesi biyolojik risklerin uygun şekilde kontrolüne yönelik olarak, laboratuvar da yapılan uygulamaları, güvenlik donanımlarını ve laboratuvarın fiziksel koşullarını tanımlayan bir kavramdır. Uluslararası bir sağlık kuruluşu olan Hastalıkları Kontrol ve Koruma Merkezi (CDC) doğal ya da deneysel olarak enfekte hayvanların kullanıldığı çalışmaları risk gruplarına göre 4 farklı biyogüvenlik seviyesinde değerlendirmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Biyogüvenlik seviyeleri

Risk grupları ile laboratuvarlarda uygulanan biyogüvenlik seviyeleri (BGS) birbirine bağlıdır. Biyogüvenlik düzeylerine göre laboratuvarlarda farklı alt yapı, tasarım ve donanımların bulunması gerekmektedir.

Laboratuvarda çalışılan biyolojik ajanın taşıdığı riske göre çalışılan alanlar da dört grupta sınıflandırılırlar. Her farklı seviye laboratuvarda hem çalışanların güvenliğini sağlamak, zararlı atıkları uzaklaştırmak, vb. amaçla alınan önlemler farklıdır (WHO, 2004).

Biyogüvenlik Seviyesi 1

Sağlıklı insanlarda hastalık oluşturmayan, insanlar ve çevre için minimum tehlike yaratabilen ve daha önce hayvan deneyleri yapılmış etkenlerle yapılan çalışmalar için uygun laboratuvarlardır. Biyogüvenlik seviye 1 laboratuvarları “Temel laboratuvarlar” olarak da adlandırılmaktadırlar.

BGS 1 laboratuvarlarda insanlarda hastalıklara neden olma potansiyeli düşük organizmalar ile çalışıldığı için laboratuvar giysileri ve eldivenleri, el ve yüz koruyucuları ve el yıkama lavabosu gibi 1. düzey biyogüvenlik önlemlerinin alınması yeterli olmaktadır. Temel biyogüvenlik uyarıları ve anlamları Şekil 2’de gösterilmiştir.

	Gözlük kullan		Koruyucu elbise giy
	Yüz siperi kullan		Kulak koruyucu tak
	Eldiven giy		Maske kullan

Şekil 2. Biyogüvenlik uyarıları ve anlamları

Biyogüvenlik Seviyesi 2

Mukozalar veya oral yolla gerçekleşen bulaşmalarda hastalık tablosu geliştirebilecek ve insanlar ile çevre için

Aşılarda Biyogüvenlik

orta derecede tehlike yaratabilen mikroorganizmalar ile yapılan çalışmalar için kullanılacak laboratuvarlardır. Biyogüvenlik seviye 2 laboratuvarları BGS 1 laboratuvarları gibi “Temel laboratuvarlar” olarak adlandırılmaktadırlar.

BGS 2 laboratuvarlarda insanlarda hastalıklara neden olabilecek ancak topluma yayılma olasılığı düşük olan ve etkili bir tedavisi olan organizmalar ile çalışılmaktadır. BGS 2 laboratuvarlarda BGS 1 laboratuvarlarda bulunan ekipmanlara ilave olarak Sınıf I veya II biyogüvenlik kabini ile atıkların steril edilmesi için bir otoklav bulunmalıdır.

BGS 2 laboratuvarlarda sürekli kapalı tutulan ya da kendiliğinden kapanabilen bir kapı değildir. Laboratuvar kapısında biyotehlike işareti bulunmalı ve bu alana giriş kısıtlaması olduğunu belirten bir yazı bulunmalıdır. BGS 2 laboratuvarlarda sekanslama, nükleik asit amplifikasyon testleri gibi bulaştırıcılığı olmayan tanısal çalışmalar da yapılabilir.

Biyogüvenlik Seviyesi 3

Damlacık yolu ile bulaşabilen ve ölümcül hastalıklara neden olabilecek patojen mikroorganizmalar ile yapılan çalışmaları için uygun olan laboratuvarlardır. Biyogüvenlik seviye 3 laboratuvarları “Tecrit laboratuvarı” olarak da adlandırılmaktadır.

BGS 3 laboratuvarlarda insanlarda ciddi hastalıklara neden olabilen ve ciddi tehlike taşıyan organizmalar ile çalışılmaktadır. BGS 3 laboratuvarlarda çalışılan organizmaların topluma yayılma riski bulunmaktadır ancak genellikle etkili tedavileri de bulunur.

Biyogüvenlik Seviyesi 3 laboratuvarında giriş çıkışlar otomatik açılıp-kapanma özelliğine sahip olan ayrı iki kapıdan ve kıyafetler değiştirilerek yapılmalıdır.

Pencereler kapalı olmalı, tüm işlemlerde Sınıf II biyogüvenlik kabini kullanılmalı ve laboratuvarında negatif basınç olmalıdır. Laboratuvarında “biyotehlike” işaretlemeleri ve kesici-delici alet önlemleri alınmış olmalıdır. BGS 3 laboratuvarında Biyogüvenlik el kitabı bulundurulması zorunludur.

Biyogüvenlik Seviyesi 4

İnsanlarda ve hayvanlarda aşısı ve tedavisi bulunmayan ölümcül ve tehlikeli seyreden enfeksiyonlara neden olan, günümüz şartlarında korunma önlemleri bilinmeyen, tehlikeli ve ölümcül hastalık oluşturma potansiyeli yüksek olan, hava yoluyla bulaşma ihtimali yüksek tehlikeli ve ekzotik ajanlarla yapılan çalışmalarda kullanılan laboratuvarlardır. Biyogüvenlik seviye 4 laboratuvarları “Maksimum tecrit laboratuvarı” olarak adlandırılmaktadır.

Biyogüvenlik seviyesi 4 laboratuvarında BGS 3 laboratuvarında bulunan tüm biyogüvenlik önlemlerine ilave olarak laboratuvarlara girişte koruyucu kıyafet giyme ve çıkarken de duş alma zorunluluğu bulunmaktadır. BGS 4 laboratuvarı diğer binalarla ilişkide olmayacak şekilde izole bir binada olmalı ve havanın dekontaminasyonunun sağlanması gerekmektedir.

BGS 4 laboratuvarlarda genellikle etkili bir tedavileri bulunmayan ve topluma yayılma potansiyelleri oldukça fazla olan mikroorganizmalar ile çalışıldığı için dünyada bu amaçla kurulmuş biyolojik güvenlik seviyesi 4 laboratuvarlar oldukça az sayıdadır. Bunların yaklaşık on tanesi ABD’de, on tanesi İngiltere’de, dört tanesi ise Almanya’da ikisi Çin’de bulunmaktadır (Nasuhbeyoğlu ve Topçu, 2020: 25).

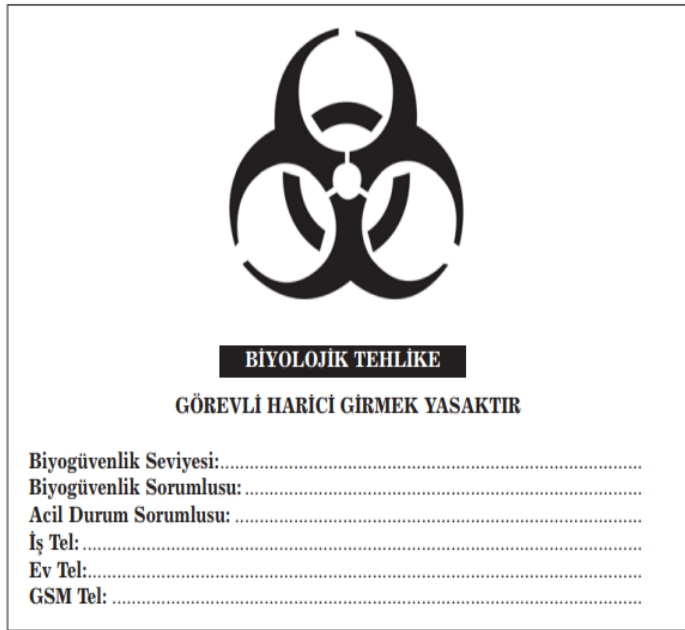
Ülkemizde biyogüvenlik seviye 4 laboratuvar bulunmamaktadır. Bu tür yüksek güvenlikli laboratuvarlarda biyolojik silah üretimi veya biyoterör amaçlı kullanım

ihtimali olabileceği herhangi bir güvenlik zafiyetinde ortaya çıkabilecek riskler nedeniyle oldukça büyük öneme sahiptir.

Laboratuvarda Temel Biyogüvenlik Önlemleri

- Laboratuvar kapısında biyogüvenlik düzeyini de gösteren biyolojik tehlike ikaz işareti ve laboratuvar biyogüvenlik sorumlusunun ismi bulunmalıdır (Şekil 3).
- Biyogüvenlik el kitabı oluşturulmalı, kurallar hem sözlü hem yazılı olarak laboratuvar personeli ile paylaşmalıdır.
- Laboratuvarlara giriş ve çıkışlar laboratuvar sorumlusunun kontrolünde olmalı, yetkisiz personelin girişi yasaklanmalıdır.
- Laboratuvarda sigara dahil hiçbir şeyin yenilip içilmesine izin verilmemelidir.
- Ağız ile pipetaj yapılmamalıdır.
- Çalışmalar aerosol oluşumunu en aza indirecek şekilde yapılmalıdır.
- Laboratuvarda çalışırken mutlaka önlük giyilmelidir.
- Çalışmalar uygun biyogüvenlik kabininde yapılmalıdır.
- Laboratuvar çalışmalarında kontamine örneklerle veya yüzeylere dokunulacağı için mutlaka eldiven giyilmelidir.
- Çalışma bittikten ve eldivenler çıkarıldıktan sonra mutlaka eller yıkanmalıdır.
- Çalışma yüzeyleri her çalışma öncesi ve bitiminde temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir.
- Tüm çalışma materyalleri ve kirli atıklar uygun şekilde bertaraf edilmelidir.
- Koruyucu gözlük takılmalıdır.

- Suş ve toksinlerin saklama yeri belirlenmeli, saklanan suşların belirli aralıklarda sayımları ve kontrolleri yapılmalıdır.
- Kirli olan kesici ve delici aletler kesici delici atık kabına atılmalıdır.
- Atık kabının $\frac{3}{4}$ ' ü dolduğunda üzerine germisid eklenmeli ve otoklav bandı yapıştırılarak sterilize edilmelidir.



Şekil 3. Biyolojik tehlike işareti ve gerekli bilgilendirmeler

Tablo 1. Laboratuvar güvenlik seviyeleri ve özellikleri (Gül ve ark, 2013)

BGS	Enfeksiyöz etkenin özellikleri	Laboratuvar Uygulamaları ve güvenlik donanımları
1	Sağlıklı erişkinlerde hastalık yapmaz	Laboratuvar önlüğü ve eldivenleri, göz ve yüz koruyucuları kullanılır

Aşılarda Biyogüvenlik

		•Çıkışa yakın bir el yıkama lavabosu bulunmalıdır
2	Mukozalar ve oral yolla bulaşmada hastalık yapabilir	Biyogüvenlik seviye 1'e ilaveten: •Giriş ve çıkışlar sınırlandırılmalı, •Biyolojik tehlike uyarı işareti ve Biyogüvenlik el kitabı olmalı, •Delici-kesici alet önlemi, •Atıklar mümkünse otoklavlanmalı •Sınıf I veya II biyogüvenlik kabini kullanılmalı, •Solunum maskesi kullanılmalı
3	Ciddi ve ölümcül hastalığa neden olabilir	Biyogüvenlik seviye 2'ye ilaveten: •Laboratuvara giriş ve çıkış kontrol altına alınmalı, otomatik açılıp kapanan iki ayrı kapıdan girilmeli •Tüm atıklar laboratuvar içinde otoklavlanarak dekontamine edilmeli. •Özel koruyucu giysi (koruyucu laboratuvar elbisesi ve uygun solunum koruyucu) kullanılmalı. •Ayak banyoları ile dezenfeksiyon yapılmalı •Pencereler kapalı olmalı, laboratuvar da negatif basınç olmalı •Tüm işlemlerde Sınıf II Biyogüvenlik kabini kullanılmalı
4	Aerosol yolla bulaşan veya bulaşma yolu bilinmeyen tehlikeli ve ekzotik ajanlar	Biyogüvenlik seviye 3'e ilaveten: •Giriş-çıkışta kıyafetler değiştirilmeli, çıkışta duş alınmalı •Dışarı çıkacak tüm atıklar dekontamine edilmeli •Tüm işlemler Sınıf III Biyogüvenlik kabininde yapılmalı •Özel giysiler kullanılmalı (pozitif basınçlı kendiliğinden solunum cihazlı elbise) •Laboratuvar ayrı bir binada olmalı. •Laboratuvarın ayrı bir havalandırma sistemi olmalı

Biyogüvenlik Kabinleri

Aerosol oluşturma riski olan tüm laboratuvar çalışmaları çevreyi, ürünü ve çalışanları korumak için hava akımı ayarlanan biyogüvenlik kabinleri içinde yapılmalıdır. Temelde Sınıf I, Sınıf II ve Sınıf III olmak üzere üç sınıf biyogüvenlik kabini bulunmaktadır.

Sınıf I Biyogüvenlik Kabinleri (BGK Sınıf I)

Çalışan kişiyi ve çevreyi enfeksiyon riskinden korumaya yönelik tasarlanmış çalışma kabinleridir. BGK sınıf I'de oda havası direk çalışma yüzeyine girdiği için ürün koruma özelliği bulunmamaktadır. Ancak kirli hava HEPA filtreden atıldığı için çalışanı ve çevreyi korumaktadır.

Sınıf II Biyogüvenlik Kabinleri (BGK Sınıf II)

Çalışanların ve çevrenin korunması yanı sıra ürün korumaya yönelik olarak tasarlanmış çalışma kabinleridir. Kabin içine giren hava çalışma alanında sirkülasyona girmeden HEPA filtreler yönlendirilerek temizlenir ve kabin içine verilir. Dolayısıyla Sınıf II Biyogüvenlik kabinlerinde çevrenin ve personelin yanı sıra ürün de korunur. Sınıf-II kabinlerin A ve B tipi olmak üzere iki tipi, her bir tipin ise A1, A2 ve B1, B2 olmak üzere dört alt tipi bulunmaktadır. Ülkemizde genel olarak hem ürün koruma hem de personel ve çevre koruma amacıyla en yaygın kullanılan biyogüvenlik kabini Sınıf II A2 tipidir.

Sınıf III Biyogüvenlik Kabinleri (BGK Sınıf III)

Biyogüvenlik seviye 3 kabinler risk grup 4 mikroorganizmalarla çalışmaya yönelik tasarlanmış, negatif basınç altında çalışan, paslanmaz çelikten yapılmış, eldiven tip tamamen kapalı sistem kabinlerdir. Personeli, çevreyi ve ürünün korunmasını sağlayan bir sistemdir. BGK Sınıf III'de çift HEPA filtre bulunur, dışarı verilen hava mutlaka HEPA filtrelerden geçirilir. Kabin içindeki materyaller otoklavda sterilize edildikten sonra kabinden dışarı çıkarılır. Materyal çıkışı otoklav yoluyla olduğu ve atıklar doğrudan otoklavlanarak çıktığı için güvenlik maksimum seviyededir. Çok toksik maddeler ve yüksek patojen mikroorganizmalar ile yapılan çalışmalar BGK Sınıf III'de gerçekleştirilir.



Şekil 3. Sınıf III biyogüvenlik kabin içi

Laboratuvara biyogüvenlik kabini seçerken dikkat edilmesi gereken en önemli husus risk değerlendirmesidir. Laboratuvarda çalışılacak mikroorganizmalar, yapılacak testlerin ve yöntemlerin taşıdığı potansiyel riskler değerlendirilerek hangi sınıf biyogüvenlik kabininin uygun olacağına kadar verilmelidir.

Biyogüvenlik Kabinlerinde Çalışırken Uyulması Gereken Kurallar

1. Çalışma başlamadan önce tüm aşamalar planlanmalı, ihtiyaç duyulacak malzemeler hazırlanmalı ve kabin içerisine yerleştirilmelidir.
2. Kabin içerisinde sürekli bir hava akımı olacağından kabin içine bu akımı bozacak fazla malzeme konulmamalı ve çalışma yüzeyindeki hava delikleri kapatılmalıdır.
3. Kabin açıldıktan sonra yaklaşık 15 dakika beklenmelidir.

4. Kabinde çalışma yaparken mümkün olduğunca eller kabin dışına çıkarılmamalıdır.

5. Kabin çalışmadığı durumda, çalıştıktan sonra da uyarı verdiği ve güvenli hava akımı oluşmadığı şüphesi bulunan durumlarda kullanılmamalıdır.

Biyogüvenlik Kabinlerinin Temizliği ve Bakımı

Biyogüvenlik kabinlerinin yüzeyi çalışma öncesi ve bitiminde uygun bir dezenfektan ile temizlenmeli, belirli periyotlarda (örneğin 1/6ay) firma tarafından kalibrasyon ve sertifikasyon amacıyla test edilmelidir. Biyogüvenlik kabinleri gerekli durumlarda ve filtre değişimleri öncesinde mutlaka dezenfekte edilmelidirler. Dezenfekte edilmeden filtre değişimi ve bakım yapılmamalıdır. Biyogüvenlik kabinlerinin dezenfeksiyonu profesyonel olarak yapılan teknik bir iştir. Bu amaçla ticari olarak satılan formaldehid gaz dezenfeksiyon kitleri kullanılmaktadır.

Yüzey Dekontaminasyonu

Çalışmalar esnasında meydana gelen kaza ve biyolojik materyal dökülmesi durumunda kontamine alan tespit edilir, dökülen sıvı üzerine absorban madde örtülüp üzerine dezenfektan dökülerek ve en az 20 dk. süre bekletilmeli ve ortam yüzey deterjanı-su veya alkol ile temizlenmelidir. Dezenfektan olarak klor bazlı ya da quarterner amonyum bileşiği (QAC) kullanılabilir. Büyük miktarda kontamine materyal dökülmüşse yoğun dezenfektanla dekontaminasyon yapılmalıdır.

Atıklar

Tıbbi atıkların kaynakta ayrılarak toplanması, geçici olarak belirli bir alanda depolanması, nihai bertaraf alanına taşınması ve çevre ve insan sağlığına zarar veremeyecek şekilde imha edilmesi ile ilgili tüm işlemler “atıkların bertaraf edilmesi” olarak adlandırılmaktadır.

Atıkların bertaraf edilmesinde amaç, tıbbi atık tehlikesini tamamen ortadan kaldırarak çevre ve insan sağlığının korumaktır. Ülkemizde, Çevre ve Şehircilik Bakanlığı tarafından hazırlanan “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği”ne göre aşı, farmasötik atıklar, sitotoksik ve sitostatik ilaçlar, genotoksik atıklar, ağır metal içeren atıklar “Tehlikeli Atıklar” olarak değerlendirilmekte ve atıkların ilgili yönetmelik uyarınca bertaraf edilmesi gerekmektedir. Ülkemizde evsel atıklar siyah renkli, ambalaj atıkları mavi renkli, tıbbi atıklar her iki yüzünde ve görülebilecek büyüklükte “Uluslararası Biyotehlike” amblemi ile “Dikkat Tıbbi Atık” ibaresini taşıyan kırmızı renkli torbalara koyulmak zorundadır (Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği, 2017).

Aşıların tasarımından uygulanmasına kadar tüm aşamalarda gerek laboratuvar işlemlerinin neden olabileceği gerek deney hayvanları ile yapılan çalışmalardan kaynaklanabilecek tehlikelere karşı biyogüvenlik önlemleri alınması biyogüvenlik koşullarının sağlanması ve çalışılan ajanın gerektirdiği biyogüvenlik seviyesinin gerekliliklerine uyulması gerekmektedir (TİTCK, 2021).

Aşı çalışmalarında aşının insana ilk kez verildiği ve vücut fonksiyonlarına etkisinin araştırıldığı çalışmalara Faz 1 çalışmaları denilmektedir. Bu aşama yaklaşık 20-80 kişiden oluşan az sayıda gönüllü ile yapılmakta ve aşının doğru dozunun belirlenmesi amaçlanmaktadır. Ülkemizde hem laboratuvar personelinin hem katılımcıların biyogüvenliğinin sağlanması için Faz 1 klinik araştırmaları; katılımcıların emniyetini sağlayabilecek, gerektiğinde acil müdahale yapılabilecek laboratuvarlarda ve yetkin personel ile üniversite hastaneleri, araştırma-geliştirme merkezleri, vb. kurum/kuruluşlarında yapılır. Bu merkezlerin taşınması gereken tüm nitelikler ve işleyişi, “Faz I Klinik Araştırma Merkezleri Hakkında Kılavuz” da belirtilmiştir ve denetlenmektedir (TİTCK,

2021). İnsanlarla ilk çalışmaların yapıldığı bu araştırmalar sadece TİTCK'nun onayladığı merkezlerde gerçekleştirilebilmekte ve çalışılan ajanın gerektirdiği biyogüvenlik seviyesine uygun şartların yerine getirilmiş olması gerekmektedir. Bugün itibariyle ülkemizde Faz I merkezi olarak onaylanmış 13 merkez bulunmaktadır (TİTCK, 2021b).

Dünya sağlık örgütünün yayınladığı “Laboratuvar Güvenliği Rehberi”nin yanı sıra birçok ülkenin kendi biyogüvenlik rehberleri bulunmaktadır. Ancak bu rehberlerde stoklama, taşıma, denetlemeler vb. birçok konu net sınırlarla belirlenmiş değildir ve uygulamada birçok eksiklik ve boşluk bulunmaktadır. Örneğin laboratuvara ve verilere erişim yetkisi olan personelin belirlenmesi ve onların da erişim kayıtlarının tutulması, hırsızlık ve sabotaj ihtimaline karşı laboratuvar alanlarını güvenlik kameralarıyla denetimi, hangi verilerin ne kadar erişime açılacağına belirlenmesi gibi konular netleştirilmelidir. Alınan tüm önlemlere rağmen halen birçok laboratuvar kazası yaşanmaktadır.

Aşılar, farmasötik ürünler, patojen mikroorganizmalar, genetiği değiştirilmiş organizmalar, toksinler ve özellikle halk sağlığını tehdit edebilecek mikroorganizma stokları “Değerli Biyolojik Materyaller” olarak adlandırılır. Bu materyallerin birçoğu hem yararlı hem de zararlı kullanılmaya müsait materyallerdir. Bu materyaller, kötüye kullanım potansiyeli olduğu ve biyoterör etkinliklerinde kullanılabileceği için gözetimlerinden resmi olarak sorumlu tutulan kişilerle ilişkilendirilerek izlenmeli ve kontrol edilmelidirler. Ancak biyolojik materyallerin kötüye kullanılması ya da yüksek riskli biyolojik materyallerle çalışma yapılan laboratuvarların Biyogüvenlik ve Biyoemniyet standartları ve denetimleri ile ilgili uluslararası bağlayıcılığı olan bir sözleşme bulunmamaktadır (Nasuhbeyoğlu ve Topçu, 2020: 25).

Gerekli biyogüvenlik önlemlerine sahip olmayan laboratuvarlar enfeksiyon etkenlerini insanlara bulaştırma tehlikesi taşımaktadır. Bu nedenle uluslararası biyogüvenlik kriterleri baz alınarak ülke çapındaki tüm laboratuvarların denetimi yapılmalı ve kontrol altına alınmalıdır. Biyogüvenlik uygulamalarını hayata geçirmek en güncel veriler ışığında biyogüvenlik kılavuzu hazırlanmalı, laboratuvar personelinin laboratuvar alanını dinlenme amaçlı ya da yeme içme amaçlı kullanması engellenmeli, laboratuvarlara yetkisiz kişilerin giriş yapması önlenmelidir. Mali destek gerektiren hususlar raporlanarak yönetime bildirilmelidir. Kurumlarda biyogüvenlik ile ilgili organizasyonu ve kontrolü sağlayacak biyogüvenlik birimleri kurulmalıdır.

Tüm dünyada bilgiye ve teknolojiye ulaşmanın kolaylaşmasıyla geçmiş yıllarda sadece az sayıdaki gelişmiş ülkenin sahip olabildiği yüksek teknolojik ürünlerin yaygınlaşmasını sağlamıştır. Teknoloji geliştikçe ve daha rahat erişilebilir hale geldikçe, laboratuvar çalışmalarının tasarlanması ve uygulanması da kolaylaşmıştır. Laboratuvarlarda duyarlılığı çok yüksek olmasına rağmen deneyimli personel gerektirdiği ve maliyetli olduğu için pek tercih edilemeyen moleküler yöntemler bile gelişen teknolojiler sonucunda standartlaşmış ve daha kısa zamanda, çok daha az beceri ile yapılabilir hale gelmiştir. Tabii ki bu teknolojik ürünlerin yaygınlaşması, muhtemel olumsuz etkilerinin de küresel boyutta olmasına neden olmaktadır. Dolayısıyla çevre ve insan sağlığını tehdit etme potansiyeli olan biyolojik materyallerin hem toplum sağlığı hem laboratuvar çalışanları açısından denetimi ve kontrolü daha da önem kazanmaktadır. Bu amaçla uluslararası mutabakatlar ve kapsamlı sözleşmeler ile kontrol ve denetim süreçleri yürütülmelidir. Covid-19 pandemisi bizlere tüm dünya adına tehlikeli olarak nitelendirilebilecek mikroorganizmaların üretilmesi

ve stoklanması, çalışanlara bulaşması, laboratuvar dışına çıkarılmaması ve çalışmalarda uygulanması gerekli tedbirleri, genetiği ile oynanmış organizmalarla yapılan çalışmaların denetlenmesi gibi birçok konunun her yönüyle ve mutlaka uluslararası katılımla tartışılması gerekmektedir. Aksi takdirde gelecek yıllarda SARS-CoV-2'den daha tehlikeli ve bu defa laboratuvarda üretildiği kesin olan mikroorganizmaların neden olduğu salgınlarla karşılaşmamız muhtemel olacaktır.

Kaynaklar

- Ceyhan, İ. (2005), *Biyogüvenlik laboratuvar seviyeleri ve biyogüvenlik kabinlerinin seçimi, kullanımı ve bakımı*. 4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi Kongre Kitabı, 608-633.
- CDC, 2012. *Guidelines for Safe Work Practices in Human and Animal Medical Diagnostic Laboratories*. Recommendations of a CDC-convened, Biosafety Blue Ribbon Panel, Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR): Supplement / Vol. 61: 13-34.
- Çevre ve Şehircilik Bakanlığı, 2017. Tıbbi Atıkların Kontrol Yönetmeliği. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2017/01/20170125-2.htm>
- Gül, Y., İssi, M., Gül Baykalır, B. (2013), *Araştırma Laboratuvarlarında Biyogüvenlik, Zoonotik Hastalıklar ve Tıbbi Atıkların Bertarafı*. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg. 8(1): 81-96.
- Nasuhbeyoğlu, N., Topçu, İ. (2020). *Önemli Bir Etik Problem Olarak Viroloji Laboratuvarlarının Biyogüvenliği*. Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences, 25: 252-259.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2021. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları, Laboratuvar Güvenliği Rehberi. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/kurumsal/yayinlarimiz/rehberler/UMS-Laboratuvar_GAveliAi_Rehberi-2021_2_versiyon.pdf
- TİTCK (2019). T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. TİTCK Tarafından Onaylanan Faz 1 Klinik Araştırma Merkezleri [https://titck.gov.tr/storage/Arc-hive/2021/content-File/web%20Faz%201%20Liste_%20\(1\)_f1c7199a-93d9-4d6a-b682-4e6cb9626188.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Arc-hive/2021/content-File/web%20Faz%201%20Liste_%20(1)_f1c7199a-93d9-4d6a-b682-4e6cb9626188.pdf)
- TİTCK (2021). T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. Beşerî Aşıların Klinik Dışı Değerlendirilmesine İlişkin Kılavuz, Ankara. <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/beseri-asilarin-klinik-disi-degerlendirilmesine-iliskin-kilavuz-06102020175722>
- TİTCK (2021b). T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. TİTCK Tarafından Onaylanan Faz 1 Klinik Araştırma Merkezleri

[https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/content-File/web%20Faz%201%20Liste_%20\(1\)_f1c7199a-93d9-4d6a-b682-4e6cb9626188.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/content-File/web%20Faz%201%20Liste_%20(1)_f1c7199a-93d9-4d6a-b682-4e6cb9626188.pdf)

WHO, 2006. World Health Organization. Laboratory biosecurity guidance.

https://www.who.int/ihr/publications/WHO_CDS_EPR_2006_6.pdf

WHO, 2004. World Health Organization. Laboratory Biosafety Manual. 3rd ed. WHO/CDS/CSR/LYO/2004.11

10. Bölüm

Aşı Sonrası Gelişen Yan Etkiler

Nergiz Sevinç* & Burcu Korkut**

Aşılama toplum sağlığı için hem faydalı hem de güvenli bir korunma yöntemi olup aşılamada sonrasında hafif ve düşük oranda istenmeyen yan etkiler görülebilmektedir. Aşı sonrasında gelişen, aşının bilinen yan etkisi gibi istenmeyen tıbbi olaylar “aşı sonrası istenmeyen etki” olarak tanımlanmaktadır (Plotkin, Orenstein, Offit, 2012).

Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP); Boğmaca, Difteri, Tetanos, Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, Tüberküloz, Poliomyelit, Hepatit A, Hepatit B, Hemofilus influenza Tip b’ye bağlı hastalıklar ile Streptokokus pnömonia’ya bağlı invaziv pnömonokokal hastalıkların morbidite ve mortalitesini azaltmayı amaçlamaktadır. Ayrıca bu hastalıkları kontrol altına almak ve ortadan kaldırmak amacı ile hassas yaş gruplarının enfeksiyona

* Dr. Öğr. Üyesi, Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Karabük.

** Dr. Öğr. Üyesi, Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Karabük.

Atıf© Sevinç, Nergiz.- Korkut, Burcu “Aşı Sonrası Gelişen Yan Etkiler”. *Koruyucu Hekimlikte Aşı*. ed. Hasan Solmaz. s. 218-234. Karabük: Karabük Üniversitesi Yayınları, 2021.

yakalanmadan önce aşılannmalarının sağlaması için yapılan hizmetleri içermektedir (Plotkin vd., 2012).

Bu kapsamda geliştirilen “Aşı Sonrası İstenmeyen Etki İzleme Sistemi” (ASİE), aşının kabul edilebilirliğinin, aşılama hızlarının ve hizmet kalitesinin artırılması amacıyla kurulan bağışıklama programlarının önemli bir parçasıdır. ASİE izleme sisteminin amacı, aşılama uygulamalarında olguları sistematik olarak izlemek, analiz etmek ve yorumlayarak aşı uygulama programının iyileştirilmesine yardımcı olmaktır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2021).

Ülkemizde kullanılan aşılar Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından onaylanan ve önerilen aşılar olup, bu aşılar İyi Üretim Prosedürleri (GMP) kurallarına uygun üretilip Uluslararası Referans Laboratuvarlarında test edilmektedir. Bu sıkı kontrollere rağmen aşılama sonrası hafif şiddette yan etkilere rastlanabildiği gibi yaşamı tehdit edebilecek kadar ciddi istenmeyen etkiler ortaya çıkabilmektedir (Korkmaz, 2010). Bu nedenler şu şekilde sıralanmaktadır;

1. AŞI YAN ETKİSİ

Aşının özellikleri ve içerdęi bileşenler nedeniyle oluşan yan etkileri genellikle hafif semptomlar şeklinde görülmekle birlikte nadiren ciddi yan etkilerine de rastlanabilmektedir. GBP kapsamındaki aşılann neden olduğu yan etkiler; ağrı, şişlik, kızarıklık gibi lokal reaksiyonlardan ve yüksek ateş, huzursuzluk, kırgınlık gibi sistemik belirtilerden oluşmaktadır. ASİE kapsamında olup nadir görülen ciddi yan etkiler ise hipotonik hiporesponsif atak, lenfadenit, bradikardi, aşırı ağlama, konvülsiyon, anafaksi, ensefalopati, apne, BCG osteiti, brakial nevrit, febril konvülsiyon, trombositopeni, steril apse, aseptik menenjit, artrit, konjenital anomaliler şeklinde sıralanabilir (Moro, McNeil, 2019).

Çocuklarda ve yetişkinlerde aşılama sonrasında görülen yan etkiler aşının türüne, aşı uygulama biriminin programına ve davranışlarına göre çeşitlilik göstermektedir. Bireylerde aşılama sonrasında görülen semptomlar hafif reaksiyonlar ve ciddi reaksiyonlar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Hibbs vd., 2020).

1.1. Sık Görülen Hafif Reaksiyonlar

Genellikle aşının türüne ve içeriğine bağlı olarak sık görülüp hafif geçirilen reaksiyonlar aşı türlerine göre Tablo 1’de belirtilmiştir (Plotkin vd., 2012).

Tablo 1. Aşılama sonrasında sık görülen hafif geçirilen reaksiyonlar

Aşı	Lokal reaksiyon (ağrı, şişlik, kızarıklık) (%)	38°C’yi geçen ateş (%)	Huzursuzluk, kızgınlık ve sistemik belirtiler (%)
BCG	90-95	-	-
DBT (Boğmaca)	50’ye varan	50’ye varan	50’ye varan
TT	~10*	~10	~25
OPV	-	< 1	< 1**
Hepatit B	15 (Erişkinde) 5 (Çocukta)	-	1-6
Kızamık Kızamıkçık Kabakulak	10	5-15	5 (döküntü)

(*Rapel dozlarında %50-85’e kadar çıkabilmektedir. **Baş ağrısı ve/veya kas ağrısı şeklinde sistemik belirtiler görülebilmektedir.)

1.2. Nadir Görülen Ciddi Reaksiyonlar

Aşılama sonrasında çocuk ve yetişkinlerde nadir görülen ciddi reaksiyonlar Tablo 2’de belirtilmiştir (Plotkin vd., 2012).

Tablo 2. Aşılamada sonrasında nadir görülen ciddi reaksiyonlar

Aşı	Reaksiyon	Ortaya çıkış süresi	Bir milyon dozda görölme sıklığı
BCG	Süpüratif lenfadenit	2-6 ay	100-1000
	BCG osteiti	1-12 ay	1-700
	Yaygın BCG enfeksiyonu	1-12 ay	2
DBT (Boğmaca)	Üç saatten fazla süren çılgık tarzında durdurulamayan ağlama	0-24 saat	1000-60000
	Konvülsiyon	0-3 gün	570
	Hipotonik, Hiporesponsif atak	0-24 saat	570
	Anaflaksi/Şok	1-2 saat	20
	Ensefalopati	0-3 gün	0-1
	Brakial nevrit	2-28 gün	5-10
TT/Td	Anaflaksi	0-1 saat	1-6
	Steril apse	1-6 hafta	6-10
	Brakial nevrit	2-28 gün	5-10
OPV	Aşıya bağlı parali-tik poliomiyelit (ilk dozda risk daha yüksek)	4-30 gün (temaslı-larda 4-75 gün)	0-70 (ilk doz) 0.11-0.16 (son-raki dozlarda) 0.13 (temaslı-larda)
Hepatit B	Anaflaksi	0-1 saat	1-2
	Guillain-Barré Sendromu	1-6 hafta	5
Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak (MMR)	Febril konvülsiyon	5-12 gün	333
	Trombositopeni	15-35	33
	Anaflaksi	0-1 saat	1-50

2. PROGRAM UYGULAMA HATASI

Aşılamada programı kapsamında aşılarda üretimi, dağıtımı veya uygulanması esnasında meydana gelen hataların etkisiyle oluşan istenmeyen olumsuz yan etkiler program uygulama hatası kapsamında yer almaktadır. Bunlar aşının bileşeninden kaynaklanan yan etkilerden farklı olarak daha sık görülebilmekle birlikte önlenabilir nitelikte etkilerdir (Muhammad vd., 2010). Program uygulama hatasına bağlı olarak gelişen etkiler çoğunlukla

aşının uygulandığı sağlık merkezlerinde aşının uygun şartlarda saklanmaması, hazırlanmaması ya da kontamine olmuş flakon nedeniyle ortaya çıkmakla birlikte kümelenme özelliği gösterebilmektedir (Hibbs vd., 2018). Uygulama hataları arasında en çok steril olmayan enjeksiyonun neden olduğu enfeksiyonlar görülmektedir. Bu enfeksiyonlar süpüratif apse gibi lokal olarak veya sepsis toksik şok sendromu gibi sistemik hastalık olarak ortaya çıkmaktadır (Miller vd., 2020).

Aşı sonrasında karşılaşılan olguların çoğu program uygulama ve aşı dağıtım hataları nedeniyle gerçekleştiğinden veri analizi yapılırken ilk etapta aşının depolanması, dağıtımı, sağlık kuruluşunda saklanması, hazırlanması ve uygulanması esnasında herhangi bir hata olup olmadığının araştırılması gerekmektedir (Su vd., 2020). Bu kapsamda doz aşımı, yanlış aşının uygulanması, yanlış bölgeye ve/veya yanlış teknikle uygulama, yanlış miktarda sulandırıcı kullanma ve steril olmayan enjektör ile uygulama yapma, aşıyı yanlış hazırlama, taşıma, depolama ve kontrendikasyonlara dikkat etmeme gibi uygulama hataları yer almaktadır (Argüt, Yetim, Gökçay, 2016).

Bu tarz hataların önlenmesi için program uygulamalarında kontrendikasyon sorgulaması yapılmalıdır. Ayrıca aşılar GBP genelgesinde belirtilen kullanım sürelerinin sonunda imha edilmelidir. Bununla birlikte aşının muhafazası esnasında aşının konulduğu buzdolabında başka ilaç veya madde bulunmamalı, aşılar üretici firmanın sağladığı sulandırıcılarla hazırlanmalı ve aşı etiket bilgileri kontrol edilmelidir. Aşı uygulamalarına katılan görevli sağlık çalışanlarının yeterli eğitim almalarına dikkat edilerek sık sık denetlenmeli, ayrıca program hatasını bulmak için epidemiyolojik araştırma yapılarak hatalar özenle telafi edilmelidir (McNeil vd., 2019).

3. RASTLANTISAL NEDENLER

Aşı uygulaması sonucunda ortaya çıkan fakat aşıya ya da program uygulama hatasına bağlı olmayan yan etkilerdir. Genellikle aşı uygulamasının ardından görülen tıbbi olaylar aşının yan etkisi olabileceği gibi; tamamen başka bir nedenle rastlantısal ve eş zamanlı olarak da yaşanabilmektedir. Bu olumsuz yan etkilerin nedeni genellikle aşıya atfedilmektedir. Bu grupta ortaya çıkan yan etkiler fazla sayıda kişinin aşılansması sırasında daha yüksek oranda görülmektedir (Bozkurt, 2018).

4. ENJEKSİYON REAKSİYONU

Aşılanan kişilerden bazıları aşı ya da içeriğinden bağımsız olarak sadece enjeksiyona karşı reaksiyon gösterebilmektedir. Bayılma en sık görülen durum olup bayılan kişi sırt üstü yatırılarak ayaklarını yukarı kaldırmak müdahale açısından yeterli olmaktadır. Bunun yanında enjeksiyon nedeniyle yaşanan anksiyete sonucunda ağız çevresinde ya da ellerde titreme, baş dönmesi, kulak çınlaması ve hiperventilasyon gibi semptomlar ve ender olarak da konvülsiyon görülebilmektedir. Özellikle vakalarda alt ve üst solunum yollarında tıkanmanın ve cilt bulgularının olmaması sıklıkla enjeksiyon reaksiyonunu akla getirmektedir. Aşı uygulaması öncesinde aşı hakkında yeterli bilgilendirmenin yapılması, aşı uygulama ortamının sakin ve güvenli olması anksiyetenin ve yoğun kaygıya bağlı gelişen enjeksiyon reaksiyonlarının görülme oranını düşürmektedir (Dufy vd., 2020).

5. BİLİNMEYEN NEDENLER

Genellikle aşı uygulamalarından sonra görülen, hekim ve aile tarafından aşıya bağlı olma ihtimali üzerinde durulan, aşı dışında belirgin başka bir nedenin tespit edilemediği durumlar söz konusu olabilmektedir (Öneş, Pa-landüz, 1996). Bilinen aşı yan etkileri ya da program uygulama hatası olmayan bu gibi durumlarda ciddi ve ağır

semptomlarla birlikte kümelenme gösteren, hatta sakatlık veya ölümle sonuçlanabilen vakalarla karşılaşılabilir. Kümelenme ise ikamet yeri ve görülme zamanı ile aşı uygulanan birim/uygulayan kişi açısından ortak özellikleri olan ya da aynı aşının uygulandığı kişilerde fazla sayıda benzer ASİE'nin bildirildiği durumlar olarak tanımlanmaktadır. Bu tür vakalar ASİE Danışma Kurulu'nda incelendikten sonra değerlendirilmektedir (Moro vd., 2020).

6. AŞI SONRASI İSTENMEYEN ETKİ (ASİE) SÜRVEYANSI

Aşılama sonrasında olası yaşanabilecek yan etkilerin neden ortaya çıktığını belirlemek ve kontrol altına alabilmek için belirli aralıklarla izlem yapılması büyük önem taşımaktadır. Özellikle aşı kaynaklı enfeksiyon ve semptomların kontrolü için sürveyans oldukça önemlidir (Korkmaz, 2010; Plotkin vd., 2012).

ASİE Sürveyansında elde edilen bulgular şu şekilde özetlenmektedir:

- Günümüzde modern tekniklerle hazırlanan aşılar oldukça güvenilirdir ancak hiçbir aşının tamamen risksiz olduğu kabul edilmemektedir.
- Aşı uygulamasından sonra hafif semptomlarla birlikte yaşamı tehdit edebilecek ölçüde nadir yan etkiler görülebilmektedir.
- Aşı sonrasında yaşanan istenmeyen vakaların bazıları aşının kendisine, bazıları da aşı ile ilgili program uygulama hatalarına bağlı olabileceği gibi bazı vakalar aşı ya da uygulama ile ilgisiz olarak da yaşanabilmektedir.
- Aşı sonrasında bağışıklık sistemi ile ilgili olarak gelişen istenmeyen etkiler sonraki dönemlerde yapılan aşıları olumsuz etkileyebilmektedir.

- Aşıyla ilgili istenmeyen etki sürveyansı toplumlarda aşı ile bağışıklama programına güveninin oluşması ve korunması için büyük önem taşımaktadır.
- Bu bağlamda ASİE'nin amaçları şu şekilde sıralanmaktadır:
- Aşı uygulaması neticesinde gelişen acil durumların tespitini ve tanımlanmasını yaparak vakaların araştırılması ve çözümü için yapılması gereken işlemleri belirlemek.
- Genel aşı uygulamalarına bağlı olarak ASİE'lerin görülme sıklığı ile ilgili öngörülerde bulunmak, bağışıklamanın yarar ve risklerinin belirlenmesi ile birlikte aşı karşılaştırmaları gibi durumları kontrol altında tutmak.
- Aşı uygulamalarında görülen program uygulama hatalarını ve seri problemlerini tanımlamak.
- Aşılamalar sonucunda yaşanabilecek olası risk faktörleri hakkında sağlık personelinin bilgilendirmek.

7. ASİE SONRASI BİLDİRİLMESİ İSTENEN DURUMLAR

ASİE sonrasında yapılması gereken işlemler şu şekilde sıralanmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2021):

- Sağlık personeli ASİE'yi saptadığında İl Sağlık Müdürlüğü ASİE İzlem Sistemi sorumlusuna bilgi verir.
- Bildirimleri alan izlem sorumlusu vaka hakkında gerekli değerlendirmeleri yaparak sınıflandırır.
- İzlem sorumlusu yaptığı değerlendirme, inceleme ve bildirim formlarının örneğini Sağlık Bakanlığı'na gönderir.
- Acil durumlarda sorumlu personel araştırma yaparak hazırladığı raporu merkez birimlere gönderir. Daha sonra bu acil duruma ilk ve en uygun müdahaleyi yaparak geri bildirimde bulunur.

- Sağlık Bakanlığı bildirimleri olarak raporları inceler ve acil durum vakalarını değerlendirerek uygun eylem konusunda planlama yapar.
 - ASİE vakaları arasında herhangi bir değerlendirme ve sınıflandırma yapılamayan vakalar danışma kurulunda değerlendirilir. Daha sonra ilgili birimlere geri bildirimler yapılır.

8. BAZI AŞILARA YAN ETKİ AÇISINDAN SPESİFİK YAKLAŞIM

TDAP Aşısı

Tdap (difteri, tetanoz ve boğmaca) aşısından sonra görülen hafif yan etkiler olabilir (Aşı Rehberi, 2019; Vaders, 2021). Bunlar; enjeksiyon yapılan bölgede ağrı, kızarıklık veya şişme, en az 37 ° C olan hafif ateş, baş ağrısı, yorgunluk, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, üşüme, titreme, eklem ağrıları, vücut ağrıları, döküntü, lenf notlarında şişlik şeklinde sıralanabilir. Tdap aşısını takiben görülebilen orta dereceli yan etkiler görülebilir. Bunlar; enjeksiyon yapılan yerde ağrı, kızarıklık veya şişlik, 38°C üzerindeki ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, enjeksiyon yapılan kolun tamamında şişlik şeklindedir. Son olarak da Tdap aşısını takiben görülebilen, tıbbi bakım gerektiren ciddi sorunlar olabilir. Bunlar; kolda enjeksiyon yapılan yerde şişlik, şiddetli ağrı, kanama ve / veya kızarıklık şeklinde olup bireyin olağan hayatını etkileyecek kadar şiddetli yan etkilerdir.

KKK (Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak) Aşısı

KKK aşısı olanların çoğunda herhangi bir sorun görülmemektedir. Aşılamadan sonra yaşanabilecek hafif reaksiyonlar genellikle ilk 2 hafta içerisinde başlar. Yan etkiler ikinci dozdan sonra daha az görülürler. Hafif şiddette olan yan etkiler; enjeksiyonun yapıldığı kolda yara, ateş, enjeksiyon bölgesinde kızarıklık veya döküntü, yüz ve boyunda lenf notlarının şişmesi ile karakterizedir.

Orta şiddetteki reaksiyonlar; sıklıkla ateş ile ilişkili (ani ve sabit) nöbet, çoğunlukla ergen veya yetişkin kadınlarda olmak üzere eklemlerde geçici ağrı ve sertlik, olağan dışı kanama ve morarmaya neden olabilen geçici trombosit sayısında düşme, vücudun her yerinde ortaya çıkan döküntü şeklindedir. Yaşanabilecek ciddi yan etkiler ise sağırılık, uzun süreli nöbetler, koma veya bilinç bulanıklığı ve beyin hasarıdır.

Suçiçeği Aşısı

Su çiçeği aşılamasından sonra yaşanabilecek hafif reaksiyonlar genellikle aşı yapılmasından sonraki 2 hafta içerisinde başlar (Aşı Rehberi, 2019; Vaers, 2021); enjeksiyonun yapıldığı kolda yara, ateş, enjeksiyon bölgesinde kızarıklık veya döküntü (ikinci dozdan sonra daha az görülürler) şeklinde ortaya çıkabilir. Su çiçeği aşısının ardından yaşanan ciddi reaksiyonlar nadir görülmektedir. Bunlar; sıklıkla ateş ile ilişkili (ani ve sabit) nöbet, pnömoni veya menenjit, vücudun her yerinde döküntülerin ortaya çıkması şeklinde olabilir.

BCG Aşısı

Rutin aşılar arasında yer alan bu aşının yan etkileri az olup genellikle komplikasyonlar aşılanan kişinin yaşı ve bağışıklık sistemi, aşının dozu ve aşılama yerinin derinliği ile ilgili olarak gelişmektedir. Aşıdan sonraki bir hafta içinde erken aşı reaksiyonu olarak aşı yerinde yara, şişlik ve akıntı görülebilmektedir. Özellikle steril koşullara dikkat edilmemesi ve aşının hemen deri altına yapılmasına bağlı olarak deri altı apseleri oluşabilmektedir. Aşılama sonucunda görülme ihtimali yüksek olan komplikasyonlar; aksiller ve servikal adenopatiler ile lokal apseler olmak üzere adenopatiler çoğunlukla aşıdan sonraki ilk 1-2 ay içinde oluşabilmekte olup nadiren 8-12 ay sonra da görülebilmektedir. BCG aşısının nadir olarak görülen diğer komplikasyonlar; özellikle bağışıklığı

baskılanmış kişilerde aşı suşuyla sistemik tüberküloz enfeksiyonu, osteomyelit, diffüz lenfadenit, hepatosplenomegali ve genitoüriner lezyonlar ve aşı yerinde lupus vulgaris olarak görülebilmektedir. Ayrıca aşı yerinde oluşan geniş ve deriden hasır örgüsü görünümündeki ke-loid şeklindeki skarın genetik faktörlere bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2019)

Rota Aşısı

Rotavirüs hastalığı oldukça bulaşıcı bir hastalık olup virüse karşı geliştirilen aşı 2000’li yıllarda rutin aşı uygulaması kapsamına alınmıştır. Aşının geliştirilmeye başlandığı ilk yıllarda özellikle 8 aydan büyük bebeklerde aşı uygulamaları sonrasında rotavirüs enfeksiyonunun kendisinde görülen aşının da yan etkisi olarak invaginasyonlar (bağırsak düğümlenmeleri) olduğu görülmüştür. Ancak sonraki denemelerde 6 ay altındaki bebeklerde aşının daha etkili olduğu ve en az yan etkisinin ortaya çıktığı belirlenmiştir. Bu nedenle 6 aydan küçük bebeklere aşının en az 4, en fazla 8 hafta ara ile 2 doz şeklinde uygulanması uygun görülmektedir. İdeal aşılama 2. ay ile 3. ayda başlamalıdır. Uygulama oral yolla yapılır. Aşıdan 10 dakika sonra bebeğin beslenmesi mümkün olup diğer aşılarla birlikte yapılması durumunda etkileşim söz konusu değildir. Bebek aşısı kustuğunda dahi aşının içeride kalan 1-2 damlası koruyuculuğu sağlamaya yeterli olup aşının ağır yan etkisi bulunmamaktadır. Hatta 6 aydan düşük bebeklerde rotavirüs aşısına bağlı oluşabilecek bağırsak düğümlenmesi sıklığı hastalığa bağlı gelişen bağırsak düğümlenmesi sıklığından daha az olduğu tespit edilmiştir. Yaklaşık %100 güvenilirliği ve koruyuculuğu olan aşı henüz Türkiye’de rutin aşılama programına alınmamıştır (Haber vd., 2020).

Kuduz Aşısı

İçerisinde antijen bulunan kuduz aşısı 3 ile 5 doz arasında uygulanmaktadır. Sadece vahşi hayvanlar tarafından ısırılan ya da tırmalanan kişilere değil kuduz virüsü taşıyan hayvanların salyasıyla temas etmiş bireylere de yapılması gerekmektedir. Kuduz aşısının bazı yan etkileri görülebilmekle beraber ortalama 1-3 gün içinde tamamı geçmektedir. Ciltte kızarıklık, şişlik, kaşıntı, baş dönmesi, baş ağrısı ve özellikle paralitik kuduz vakalarında yapılan aşılarından sonra hastaların %80'inde mide bulantısı görülebilmektedir (Derinöz, Akar, 2017; Turgut, 2008).

Meningokok Aşısı

Dünyada mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biri olan invazif meningokok hastalıkları bebeklikten itibaren her yaş grubunda meydana gelebilecek bir hastalıktır. Ancak özellikle bebeklerde çok daha ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır. Diğer yandan salgın bir hastalık olarak da ortaya çıkması mümkün olup birçok sağlık problemine karşı menenjit aşısı yapılmalıdır. Bu aşının yapılması için en uygun dönem 2 yaş ve altı bebeklik dönemidir. Bu doğrultuda 9 ile 23 ay arasındaki bebeklere 3 ay ara ile iki doz aşı yapılması uygun görülmüştür. Aşılama sonrası görülebilecek yan etkiler lokal olarak; ağrı, kızarıklık, şişlik, sistemik olarak da yorgunluk, ateş, gastrointestinal semptomlar ve baş ağrısı şeklindedir (Somer, Acar, 2017).

Pnömonokok aşılarının yapılması sonrasında meydana gelen yan etkiler, aşının türüne ve konjuge pnömonokok aşı uygulamasının yapıldığı yaş gruplarına göre değişkenlik gösterebilir. Süt ve yeni yürüme dönemine kadar olan çocuklarda konjuge pnömonokok aşısının uygulanmasını takiben en sık (%5'ten daha yüksek) olarak ortaya çıkan bazı yan etkiler mevcut olup bunlar; huysuzluk, aşı

yapılan bölgede hassasiyet, iştah azalması, uykuda azalma veya artma şeklindedir. Bu istenmeyen etkiler dışında nadir de olsa ateş, enjeksiyon yapılan bölgede kızarıklık veya ödem gibi bulgular meydana gelebilir. 5 ve 17 yaş arasındaki çocuklarda konjuge pnömokok aşı uygulaması sonrasında en sık olarak ortaya çıkan yan etki, aşı yapılan bölgede oluşan hassasiyettir. Hassasiyet dışında bu bölgede kızarıklık ya da ödem meydana gelmesi ile daha seyrek de olsa karşılaşılabilir. 18 yaşından büyük yetişkinlerde ve ileri yaştaki kişilerde yapılan pnömokok aşısı sonrasında oluşabilecek istenmeyen etkilerden en sık görüleni, aşının yapıldığı bölgede ağrı hissedilmesidir. Aynı zamanda halsizlik, baş ağrısı, kas ağrıları ve eklem ağrıları gibi şikayetler aşı sonrası dönemde oluşan diğer yan etkilerdir. Erişkin kişilerde uygulanan polisakkarit pnömokok aşısı sonrasında yaklaşık olarak her 10 hastadan 1'inde aşının uygulandığı bölgede ağrı, sertlik ve hassasiyet oluşması, aşının yapıldığı bölgede iltihaplanmaya bağlı bölgesel sertlik oluşumu ve ödem gelişmesi, baş ağrısı, aşının uygulandığı bölgede ciltte kızarıklık, halsizlik, yorgunluk, iskelet sistemi ağrıları görülebilmektedir. Polisakkarit pnömokok aşısı ile ilgili dikkat edilmesi gereken önemli bir konu bu aşının suçiçeği aşısı ile eş zamanlı yapılmamasıdır. Bu durumun önlenmesi amacıyla iki aşının arasında en az 4 haftalık bir süre bulunması önerilmektedir (Çiftci vd., 2017; Kalkan vd., 2019).

Hepatit A Aşısı

İnaktif bir virüs aşısı olan Hepatit A aşısı uzun süreli koruma için 6 ay ara ile 2 doz şeklinde uygulanması gerekmektedir. Aşı takvimine göre çocuklar 18. ay ve 24. aylarda rutin olarak aşılandıkları gibi daha büyük çocuklar ve ergenler de aşılanabilmektedir. Aşıdan hemen sonra 1-2 gün süreyle düşük ateş, baş ağrısı, yorgunluk ve enjeksiyonun yapıldığı bölgede ağrı veya kızarıklık

şeklinde hafif yan etkiler görülebilmektedir (CDC-Hepatitis A, 2016).

Hepatit B Aşısı

İlk kez Rekombinant DNA teknolojisi ile maya mantarı genine HBsAg geni yerleştirilerek elde edilen bu rekombinant aşı 1986'da FDA lisansı almış, daha sonra yine aynı teknoloji ile memeli hücrelerinden yeni bir rekombinant aşı geliştirilmiştir. Hepatit B adı verilen bu aşının genellikle lokal reaksiyonlar şeklinde görülen yan etkileri; geçici endüryasyon, kolda acıma, ağrı, şişlik, kaşıntı, ekimoz, nodül oluşumu, halsizlik, geçici ateş, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma gibi hafif semptomlar şeklinde görülmekte ve 1-2. gün içinde bu yan etkiler kaybolmaktadır. Bununla birlikte Rekombinant hepatit B aşılarının ciddi yan etkilerinin çoğu nörolojik olarak gözlemlenirken, aşının indüklediği oftalmolojik, dermatolojik, hematolojik, romatolojik veya sistemik komplikasyonlar da gözlemlenmiştir. Çok nadir olarak ölümcül alerjik reaksiyon 600 bin kişide bir görülmektedir (Güngör vd., 2018).

HPV AŞISI

Erkek ve kadınlar için CDC (Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri) tarafından önerilen bu aşı FDA tarafından onaylanmıştır. Genellikle 11-12 yaşlarında yapılan bu aşı 9 yaşından başlayarak 26 yaşına kadar uygulanabilmektedir. Özellikle 9-14 yaşları arasındaki çoğu erogene, 6-12 ay aralıklı iki doz halinde HPV aşısının yapılması CDC tarafından önerilmektedir. Ayrıca 15 yaş ve üzerinde HPV aşısı; ilk dozdan 1-2 ay sonra ikincisi, ilk dozdan 6 ay sonra üçüncüsü şeklinde 3 doz uygulanmalıdır. HPV aşısı sonrasında görülen hafif veya orta ağırlıkta ki yan etkiler; kolda enjeksiyonun yapıldığı yerde ağrı, kızarıklık veya şişlik, hafif ateş, orta ateş, baş ağrısı şeklinde görülmektedir (CDC-HPV Aşısı, 2016).

Kaynaklar

- Argüt, N., Yetim, A., Gökçay, G. (2016), Aşı Kabulünü Etkileyen Faktörler. *Çocuk Dergisi*.16(1-2):16-24.
- Aşı Rehberi. (2019), Birinci Basamak Sağlık Çalışanları İçin Aşı Rehberi Türk Tabipleri Birliği Yayınları (Hrz.Nilay Etiler).
- Bozkurt, H.B. (2018), Aşı Reddine Genel Bir Bakış ve Literatürün Gözden Geçirilmesi. *Kafkas J Med Sci*, 8(1):71-76.
- Centers for Disease Control and Prevention-(CDC).(201), U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/child-adolescent.html>.
- Centers for Disease Control and Prevention-(CDC).(2016),U.S. Department of Health and Human Services. Hepatit A aşısı Bilmeniz Gerekenler. Aşı Bilgilendirme Açıklaması. Hepatitis A VIS- Turkish.
- Centers for Disease Control and Prevention-(CDC). (2016), U.S. Department of Health and Human Services. (2016). HPV (İnsan papilloma virüsü) Aşısı Bilmeniz Gerekenler. Aşı Bilgilendirme Açıklaması. (2016), Hepatitis A VIS- Turkish.
- Çiftci, F., Şen, E., Demir, N., Kayacan, O. (2017). Hastalarımız Pnömonokok Aşısını Biliyor Mu? *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*,70 (2).
- Derinöz, O., Akar, T. (2017). Bir Üniversite Hastanesi Çocuk Acil Servisine Başvuran Hayvan Isırıkları Olguları. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med*, 4(1):22-26.
- Duffy, J., Marquez, P., Dore, G.M., NG, C., Su, J., Cano, J., Perez-Vilar, S. (2020), Safety Surveillance of bivalent meningococcal group B vaccine, Vaccine Adverse Event Reporting System, 2014-2018.external icon. *Open Forum Infect Dis*.2020 Oct 27.
- Haber, P., Tate, J., Marquez, P.L., Moro, P.L., Parashar, U. (2020), Safety Profile of rotavirus vaccines among individuals aged ≥ 8 months of age, United States, vaccine adverse event reporting system (VAERS), 2006-2019.external icon. *Vaccine*. 2020 Nov 29; S0264-410X(20)31466-3.
- Hibbs, B.F., Miller, E., Shi, J., Smith, K., Lewis, P., Shimabukuro, T.T. (2018), Safety of Vaccines That Have Been Kept Outside of Recommended Temperatures: Reports to the

- Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2008-2012.external icon. *Vaccine*. 2018 Jan 25;36(4):553-558.
- Hibbs, B.F., NG, C.S., Museru, O., Moro, P.L., Marquez, P., Woo, E.J., Cano, M.V., Shimabukuro, T.T. (2020), Reports of atypical shoulder pain and dysfunction following inactivated influenza vaccine, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2010-2017.external icon *Vaccine*. 2020 Jan 29;38(5):1137-1143.
- Güngör, H.E., Çalık, M., Gümüş, H., Işcan, A. (2018). Rekombinant Hepatit B Aşısı Sonrası Neonatal Febril Konvulziyon Olgusu. *Journal of Anatolian Medical Research*. Cilt 3, Sayı 3: 104-110.
- Kalkan, İ.A., Akgül., F., Çınar, G., Memikoğlu, O., Azap, A. (2019). İkinci basamak bir devlet hastanesinde erişkin bağışıklama ünitesi deneyimi. *Türkiye Halk Sağlığı Dergisi*.17(3): 362-366.
- Korkmaz, H. (2010), Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Sağlam Çocuk Polikliniğinde Yapılan Aşıların Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi.
- McNeil, M.M. (2019), Vaccine-Associated Anaphylaxisexternal icon. *Curr Treat Options Allergy*. 2019 Sep; 6(3): 297-308.
- McNeil, M.M., Paradowska-Stankiewicz, I., Miller, E.R., Marquez, P.L., Seshadri, S., Collins, L.C. JR, Cano, M.V. (2019), Adverse events following adenovirus type 4 and type 7 vaccine, live, oral in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), United States, October 2011-July 2018.external icon *Vaccine*. 2019 Oct 16; 37(44): 6760-6767.
- Miller, E.R., McNeil, M.M., Moro, P.L., Duffy, J., Su, J.R. (2020), The reporting sensitivity of the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) for anaphylaxis and for Guillain-Barré syndrome.external icon *Vaccine*. 2020 Nov 3;38(47):7458-7463.
- Moro, P.L., McNeil, M.M. (2019), Challenges in evaluating post-licensure vaccine safety: observations from the Center for Disease Control and Prevention.external icon *Expert Rev Vaccines*. 2019 Oct; 18(10): 1091-1101aşı.

- Moro, P.L., Woo, E.L., Marquez, P., Cano, M. (2020), Monitoring the safety of high-dose, trivalent inactivated influenza vaccine in the vaccine adverse event reporting system (VAERS), 2011-2019.external icon *Vaccine*. 2020 Aug 18;38(37):5923-5926.
- Muhammad, R.D., Haber, P., Broder, K.R., Leroy, Z., Ball, R., Braun, M.M. ET AL. (2010), Adverse Events Following Trivalent Inactivated Influenza Vaccination in Children: Analysis of the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Ekim 29.
- Öneş, Ü., Palandüz, A. (1996), Aşıların Yan Etkileri. *Flora* 1996; 2:102-106.
- Plotkin, S., Orenstein, W., Offit, P. (2012), *Vaccines*. Saunders Elsevier. 6 th Edition.
- Somer, A., Acar, M. (2017). Meningokok Aşıları. *Çocuk Dergisi* 17(3):93-98.
- Su, J.R., Haber, P., NG, C.S., Marquez, P.L., Dores, G.M., Perez-Villar, S., Cano, M.V. (2020), Erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis reported after vaccination, 1999-2017.external icon *Vaccine*. 2020 Feb 11;38(7): 1746-1752.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2009), <https://www.saglik.gov.tr/TR,11136/asi-sonrasi-istenmeyen-etkiler-genelgesi-2009.html>.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. (2019). Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, Sağlık Bakanlığı, Mayıs 2019.
- Turgut, M. (2008). Kuduz ve Kuduz Aşısı. *Journal of Pediatric Infection / Çocuk Enfeksiyon Dergisi*. Aralık 2008 Ek, Cilt. 2, s. 20-25. 6p.
- Vaccine Adverse Event Reporting System. (VAERS). (2021), <https://vaers.hhs.gov/>. 2021. Erişim Tarihi: 05.05.2021.