

## Aşılamanın Dünü, Bugünü, Yarını

İbrahim İldırım\*

\* Milli Pediatri Derneği Bursa Şubesi Başkanı, Prof.Dr.

İnsanlar eski çağlarda da hastalıklardan korunmaya çalışmışlardır. Aşıların keşfinden önce insanlar doğal yolla hastalıklardan korunmak istemişler, bu nedenle bazı aileler suççuçeği veya kızamık hastalığı geçiren çocuklarının yanına, diğer kardeşlerini de yatırarak, onların da küçük yaşta bu hastalığı geçirmelerini, bir defada bu hastalıkları atlatmalarını düşünmüşlerdir. Buna hastalığı geçirerek kazanılmış bağışıklık diyoruz.

Eski Yunanda halk çocukları savaş için askere alınırken, asilzadeler askerlikten muaf tutulmuş. Onlara askerliğe karşı immün denilirmiş. İmmünite, immünizasyon, bağışıklama, ve aşılama kavramı da bu şekilde tıp literatürüne girmiştir.

Bağışıklığı iki ana grupta toplayabiliriz.

A. Doğal (natural) bağışıklık; İnsanlar diğer başka tür canlıların geçirdiği birçok hastalığa karşı doğal olarak bağışıklıdır. Örneğin maymunların çiçek (monkey pox) hastalığı, tavukların veba hastalığı insanlara bulaşmaz. İnsanların geçirdiği çiçek, çocuk felci, kızamık hastalığı da hayvanlara bulaşmaz. Buna doğal bağışıklık diyoruz.

B. Edinsel (kazanılmış) bağışıklık; Edinsel bağışıklığı iki gupta toplayabiliriz.

1. Aktif bağışıklık

a. Hastalığı geçirerek (belirli veya belirsiz klinik şeklinde olabilir)

b. Hastalık etkenini aşı şeklinde ölü ya da zayıflatılmış attenüe olarak vermek

c. Hastalık toksinini detoksifiye ederek vermek

d. Hastalık etkenine karşı antikor oluşturan antijenleri ayırarak vermek

2. Pasif bağışıklık

a. Bağışık insan veya hayvan serumu vermek

b. Özel yöntemlerle daha saflaştırılmış insan gamma globulini vermek

c. Anneden bebeğe plesanta yoluyla geçen immünglobulinlere bağlı bağışıklık (1).

Aşılamanın tarihçesine bakacak olursak, 7.Yüzyıl-da Hintli Budistler yılan zehir'i içerek, yılan sokması-

na karşı bağışık (toksoid tip) olmayı denemişlerdir (2). Çin'de 10.Yüzyılda çiçek hastalığından korunmak için çiçek hastalığını hafif geçiren olguların püstülünden alınan materyali, hastalık geçirmemiş kişilerin derisini çizerek enfekte etmişler ve böylece bu kişileri bağışık hale getirmişlerdir (variolyasyon) (3). 1716 yılında İngiltere'nin, İstanbulda görevli büyük elçisinin eşi Lady Montagu memleketine yazdığı detaylı mektuplarda İstanbulda Türklerin uyguladığı variolyasyon pratiğini anlatmış ve uygulanmasını sağlamıştır. Çiçek hastalığında mortalite % 25 civarında iken variolyasyon'dan sonra komplikasyon ölümleri %4 civarına düşmüştür. Çiçek aşısını geliştiren ve ilk bilimsel yayını yapan Edward Jenner 8 yaşında iken kendisine bu tip aşı uygulanmış, 40 yaşında evlenmiş, 1 yıl sonra oğlu doğmuş, oğlu 10 aylık olduğunda onu da aşılamış, 2 yıl sonra tekrar aşı uygulamış ancak maalesef bu aşidan sonra oğlunda hafif mental retardasyon gelişmiştir (4). Jenner 1798 yılında çiçek aşısı çalışmalarını yayınlamıştır (4). Bu yayından 87 yıl sonra Louis Pasteur 1885'de kuduz aşısını keşfetmiştir. 1896'da tifo ve kolera aşıları, onlardan 1 yıl sonra da veba aşısı keşfedilmiştir (Tablo: 1).

20.Yüzyılın ilk yarısında Difteri, Boğmaca, Tetanoz, Tüberküloz (BCG), Sarıhumma, İnfluenza ve Riketsiya aşıları keşfedilmiştir (Aşı keşfinden esas büyük atılım İkinci Dünya Savaşından sonra görülmüştür).

Çiçek aşısının yaygın kullanımı sayesinde insanlık ilk defa bir virus'u dünyadan eradike etmiştir (20 yılı aşkın süredir bu aşı yapılmadığı için bütün toplumlar çok duyarlıdır. Biyolojik savaş için kullanıldığı takdirde insanlık için büyük felaket olabilir).

### Çocuk Felci Aşısı

Çocuk felci aşısının serüveni de oldukça ilginçtir. 1955 yılında Salk'ın geliştirdiği inaktive poliovirus aşısı (IPV) lisans alarak kullanılmaya başlamıştır. Sabin'in geliştirdiği attenue poliovirus aşısı (OPV), ABD'de keşfedilmesine rağmen, yıllarca ABD'de

rutin uygulamaya girmemiş, ancak Sovyetler Birliği ve Doğu Avrupa ülkelerinde 100 milyon kişi başarı ile aşılandıktan sonra ABD’de 1960’da lisans almıştır. 1998’de endemik polio görülen ülkeler OPV ile ulusal aşı günleri kampanyası başlatmışlardır. Hastalık bugün sadece gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. OPV ile geniş toplulukları aşılama kolay ve ekonomiktir, ancak özellikle ilk doz OPV uygulananlarda veya temas ettiği kişilerde yaklaşık 500 binde bir paralizi görülmektedir. Bu nedenle hastalığın eradike edildiği gelişmiş ülkelerde IPV kullanılmaktadır (5). Ülkemizde 3 yıldan beri polio vakası yoktur ve OPV yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak özel muayenehanelerde IPV içeren kombine aşılarla kullanılmaktadır.

### Bacille Calmette-Guerin Aşısı (BCG)

Sığır tipi tüberküloz basili 13 yıl süren 230 pasajda attenüe edildikten sonra 1927 yılında insanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Ülkemizde en yaygın kullanılan aşılarından biri olmasına rağmen akciğer tüberkülozundan koruma oranı ortalama %50 civarında olduğu için halen tüberküloz önemini korumaktadır.

Çiçek ve Kızamık aşısı gibi koruma oranı yüksek bir aşı geliştirilinceye kadar diğer korunma yöntemlerine de önem verilmelidir. Çocuklara tüberküloz basil saçan yetişkinlerden (sıklıkla anne, baba, büyükanne ve dede’den) bulaşmaktadır. Yetişkin tüberküloz olgularının yakın temas ettiği en az 8 kişi tüberkülin deri testi ve gerekirse akciğer grafisi ile taranmalıdır. Tüberkülozlu olguların erken tedavisi ile çevreye ve çocuklara bulaştırması önlenmelidir. ABD, İngiltere ve Hollanda BCG’yi rutin olarak kullanmamakta, PPD testi ile tarama yaparak, enfekte olguları hasta olmadan erken tedavi almaktadır.

### Difteri-Boğmaca-Tetanoz (DBT) ve Difteri-Aselüler Boğmaca-Tetanoz (DaBT)

İlk hazırlanan boğmaca aşısı B.pertussis’in tam hücre öldürülmüş süspansiyonu olduğundan endotoksin içermekte bu nedenle çeşitli reaksiyonlar görülmektedir. İsveç, Almanya, İtalya ve Japonya’da bu aşıya bağlı ciddi reaksiyonların görülmesi üzerine 1981 yılında Japonya’da aselüler boğmaca aşısı geliştirilmiştir. Yan etkileri daha az olduğu için ABD’de 1991’den beri DaBT kullanılmaktadır (6, 7).

**Tablo 1: İnsan Aşılarının Gelişimi**

	Canlı attenüe	Öldürülmüş Mikroorganizma	Purified Protein Polysaccharide	Genetik Mühendisliği
18. Yüzyıl	Çiçek, 1798			
19. Yüzyıl	Kuduz, 1885	Tifo, 1896 Kolera, 1896 Veba, 1897		
20. Yüzyıl	Bacille Calmette-Guerin, 1927 (tuberculosis) Sarı humma, 1935	Boğmaca, 1926 (tam hücre) Influenza, 1936 Rikkettsia, 1938	Difteri, 1923 Tetanoz, 1937	
2. Dünya Savaşından sonra	Polio (oral) Kızamık Kabakulak  Kızamıkçık  Adenovirus Tifo (salmonella Ty2la) Suçiçeği Rotavirus (reassortants) Asellüler pertussis	Polio (inaktif) Kuduz Japon ensefaliti  Hepatitis A	Pnömonok Meningokok <i>Haemophilus influenzae</i> PR Hepatitis B (plazma kökenli) Tick-borne encephalitis <i>H.influenzae</i> PRP-protein (conjugate) Tifo (Vi)	Hepatitis B recombinant Boğmaca (toksoid)

## Hepatit B Aşısı (HBV)

Ülkemizde kronik HBs antijen taşıyıcılığı toplum genelinde %3.9-12.5 oranındadır, Güneydoğu Anadolu'da taşıyıcılık %10'un üzerindedir. Sağlık Bakanlığı tarafından 1977 yılında rutin aşı programına alınmıştır. Üç dozluk aşı %90-95 oranında etkilidir. HBs Ag pozitif annelerden doğan bebeklere ilk 12 saat içinde HBV ile 0.5 ml HBIG im farklı anatomik bölgelere aynı anda yapılmalıdır. Hepatit B insidansının azaltılması için adölesan immünizasyonuna da önem verilmelidir (8).

## Haemophilus Influenzae Tip B Aşısı (HIB)

Ülkemizde Sağlık Bakanlığının aşı takviminde olmamasına rağmen, Haemophilus Influenzae özelliğiyle süt çocukluğu çaığında ciddi morbidite ve mortalite riski taşıyan invazif hastalığa yol açabildiği için rutin aşılama programına alınmalıdır. ABD'de HIB aşısı rutine girdikten sonra invazif Hib enfeksiyonlarında %97 azalma sağlanmıştır. Aşının etkinliği %90'nın üzerindedir (9, 10). Diğer çocuk aşıları ile eş zamanlı yapılması etkinliğini azaltmaz, yan etkilerde artışa neden olmaz.

## Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak Aşısı (KKK)

Kızamık hastalığının endemik olduğu bölge ve mevsimlerde 9 aylık iken kızamık aşısı yapılmalı ve devamında 12-15 aylarda KKK aşısı yapılmalıdır. İkinci doz KKK aşısı 4-6 yaşlarda yapılmalıdır.

## Suçiçeği Aşısı

Suçiçeği aşısı ABD'nde su çiçeği geçirme öyküsü olmayan 12-18 aylık sağlıklı çocuklara rutin yapılmaktadır. Aşı 12 ay-13 yaş arasındaki çocuklara bir doz, 13 yaş üzerinde 4-8 hafta ara ile iki doz önerilir. Serokonversiyon oranı bir doz aşı ile %97, ikinci dozdan sonra ise %99'dur. Canlı aşı olduğu için immun yetmezliği olanlara yapılmaz. KKK aşısı ile eş zamanlı veya 4 hafta ara ile yapılmalıdır. Kombine KKK-su çiçeği aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığının rutin aşı takviminde bulunmamasına rağmen, aşının yapılmasını önermekteyiz (11).

## Hepatit A Aşısı (HAV)

Ülkemizde anti-HAV pozitifliği %73-98 oranında bildirilmektedir. Hepatit A aşısı ABD, İsrail, İtalya gi-

bi ülkelerde bölgesel olarak uygulanmaya başlanmıştır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı rutin aşı takviminde bulunmamakla beraber, 2 yaşından sonra 6-12 ay ara ile 2 doz önermekteyiz (12).

## Influenza Aşısı

Influenza viruslarında görülen antijenik değişiklikler nedeniyle, aşının hangi virus suşları ile hazırlanacağı her yıl DSÖ tarafından yeniden belirlenir. Her yılın influenza aşısı, o kış dolaşımında olması muhtemel olan influenza viruslarını temsil etmek üzere üç virus suşu (genellikle iki tip A ve bir tip B) içerir. Yüksek riskli çocuklara (kronik metabolik hastalık, diyabetus mellitus, renal disfonksiyon, hemoglobino-pati, immunosupresyon ve uzun süre aspirin kullanmak zorunda olan çocuklara 'Reye sendromu riski' nedeniyle aşı önerilmektedir. Ateş reaksiyonlarını en aza indirmek için 13 yaş altı çocuklarda yalnızca split aşılar uygulanmalıdır. İnfluenza aşısının sonbaharda yapılması önerilir. Aşının etkinliği %50-95 arasında değişir, koruma süresi kısadır (1 yıl kadar). Bu aşı 65 yaş üzerindekiilere rutin olarak önerilmektedir (13).

## Pnömonok Aşıları

### Polisakkarit Pnömonok Aşısı

14 değerli polisakkarit Pnömonok aşısı 1977'de lisans almıştır, ardından 1983'te yeni antijenlerin eklenmesiyle 23 değerli polisakkarit aşı kullanıma girmiştir. Polisakkarit pnömonok aşısı, S.pneumoniae'nin 23 ayrı serotipinin purifiye kapsüller polisakkarit antijenini içerir. Polisakkarit antijenler içermesi nedeniyle bu aşı iki yaşından küçük çocuklarda yeterli antikor oluşturmamaktadır. Aşı 2 yaş ve üzerindeki orak hücreli anemisi, asplenisi ve immun yetmezliği olan hastalara önerilir. On yaşından büyüklere 5 yılda bir, küçüklere 3 yılda bir rapel doz önerilir. Kronik akciğer, böbrek, karaciğer, kalp, diyabet ve BOS kaçağı olanlara tek doz yeterlidir. 65 yaşın üzerindeki kişiler her 5 yılda bir aşılanmalıdır (14).

### Konjuge Pnömonok Aşısı

İkinci aydan başlayarak 1-2 ay ara ile 3 doz, 12 ay sonra rapel doz önerilir. Aşı suşlarına karşı %100, invaziv pnömonok suşlarına karşı yaklaşık %89 koruma gösterilmiştir. Aşı ayrıca nazofarengal taşıyıcılığı da azaltmaktadır (15).

## Meningokokkal Aşılar

Polisakkarit aşısı olan serogrup A, C, Y, W-135 aşısı dünyada kullanımda olan aşıdır, tek doz olarak

0.5 ml subkutan uygulanır. Her aşı dozu 50 µg purifiye bakteri kapsül polisakkariti içerir. Aşı 2 yaşın üzerinde uygulanır, ancak zorunlu şartlar altında 3 aya kadar olan çocuklara serogrup A için kısa süreli koruma sağlamak amacıyla uygulanabilir. Geç kompleman eksikliği, asplenisi olan hastalara aşı önerilir. Aşının etkinliği aşılama sırasında 4 yaşın altında olanlarda >%90, 4 yaşın üstündeki çocuklarda %67 olarak gösterilmiştir. Konjuge meningokok aşı çalışmaları yapılmaktadır, serogrup C için konjuge aşı geliştirilmiştir (16).

### Rotavirus Aşısı

Rotavirus gastro-enteritleri süt çocukluğu döneminde sık görülür. 1998'de ABD'de rutin aşı programına konulmasına rağmen sonraki yıllarda aşı komplikasyonu olarak invajinasyon olguları bildirilmesi nedeniyle bu aşı şimdilik durdurulmuştur. Yeni aşı geliştirme çalışmaları sürmektedir (17).

### RSV Aşısı

Respiratory syncytial virus enfeksiyonlarına karşı güvenli bir aşı henüz geliştirilememiştir. Halen deneme aşamasındadır.

### Genetik Aşılar

#### "Nükleik Acid veya DNA Aşıları"

1990'lı yıllarda genetik aşılar gündeme geldi. Son 10 yıldan beri dünyanın her tarafında gen-mühendisliği temeline dayanan 300'den fazla aşı araştırması ve klinik deneysel çalışmalar (Faz I, Faz II) yürütülmektedir. Gen mühendisliği ile subunit aşılar geliştirilmiş Agrobacterium aracılığı ile 1992 yılında Mason ve arkadaşları tütün bitkisinde Hepatit B yüzey antijeni üretmişlerdir. Önceleri bitkilerin gelişmesinde, bitkilerin hastalıklara karşı kendilerini korumada kullanılan zirai-gen mühendisliği daha sonraları virus ve bakteri aracılığı ile bitkilerin genetik yapıları değiştirilerek aşı ve antikor yapımında (hastalığın tedavisinde) deneysel olarak kullanılmaya başlamış ve bu çalışmalar oldukça ilerlemiştir. 1995'de Mc Garvey ve arkadaşları domatesde kuduz virus glukoproteinini üretmişler, yine 1995'de patatesde Haq ve arkadaşları E.Coli entero-toxini'ni üretmişlerdir.

Agrobacterium aracılığı ile tütün bitkisinde şarbo-na karşı aşı geliştirilirken, domates geninde değişiklik yapılarak koleraya karşı aşı geliştirilmektedir. Marulda Hepatit B, havuçta kızamık aşısı üretilmektedir.

Gen Mühendisliği ile aşağıdaki hastalıklara karşı aşı üretilme çalışmaları yürütülmektedir:

Diş çürüğü (S.Mutans)  
Enfeksiyonlar  
Parazitler  
Allerji  
Gebelik  
Grup A Streptokok  
Otoimmün Hastalıklar  
Kokain bağımlılığı  
Kardiyovasküler hastalıklar  
Hiperkolesterolemi  
Nörolojik hastalıklar  
Neoplastik hastalıklar  
La Crosse virus  
Ebola virus  
Kalıtsal genetik hastalıklar için gen tedavisi

DNA aşılarının bir özelliği de soğuk zincire gereksinim kalmamasıdır. Soğuk zincir aşı maliyetini %80 artırmaktadır.

### Nüfus Artışını Önlemek İçin Geliştirilen Aşılar

Antisperm Aşısı  
Antiovum Zona Pellicuda Aşısı  
Human Chorionic Gonadotropin Aşısı

### Idiotip Aşılar

20 yıldan beri idiotip aşı çalışmaları sürdürülmektedir. 70 tür idiotip aşı geliştirilmektedir. Parazit, bakteri, virus, toxin, tümör antijenlerine karşı Id temeline dayanan aşı geliştirme stratejisi yürütülmektedir. Bu sayede

Colorectal Carcinoma  
T.cell lenfoma  
B.cell lenfoma  
Melanoma aşıları yapılmaktadır.

### Dendritic Hücre Kanser Aşıları

Son yıllarda Dendritic Cell Cancer Vaccines geliştirilmeye başlanmıştır. Bu yöntemle Melanoma, Prostat, meme, over, kolon, multiple myelom, böbrek, colorectal kanserlerine karşı Faz I, II ve III çalışmaları yürütülmektedir.

### Aşı Uygulamasında Yeni Yöntemler

Enjeksiyon yapmadan jet-gun (jet tabanca) ve bu runa sıkılan sprey aşılar (influenza için) geliştirilmektedir. Patates ve ıspanak gibi pişirilerek yenilen seb-

ze aşıları, pişirme sırasında bozulduğu için, bunların yerine pişirilmeden yenilen sebze (marul, domates, havuç) ve meyva (elma, muz) aşıları geliştirilme düşünceleri ön plana çıkmaktadır. Gelişmekte olan tropikal ülkelerin fakir çocukları için oralarda üretimi kolay ve yenilmesi hoş olan muz aşıları gündemdedir.

Benim hayalime gelince; güzel kokulu sprey aşıları geliştirilmelidir. Örneğin Tüberküloz, Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, Suçiçeği ve Grip aşıları sprey şeklinde yapılabilir. Sağlık personeli 20-25 kişilik, kreş, yuva, anaokulu gibi sınıflara girip, sınıf havasına sprey ile aşığı püskürterek, 5 dakikada bütün çocukları aşılayabilmelidir. Hatta daha fantezi "uçarı düşünce" gen mühendisliği ile seralarda özel yetiştirilmiş, kırmızı bir gül'ü koklayarak, çocukların Kızamık-Kızamıkçık-Roseola infantum aşısı olmaları ne güzel bir hayal değil mi?

### Kaynaklar

1. Abbas AK, Lichtman AH, Prober JS. Cellular and Molecular Immunology. WB Saunders Co: Philadelphia, 2000.
2. DeBary WT (ed). The Buddhist Tradition in India. New York, Vintage Books, 1972.
3. Huard PA, Wong K. Chinese, New York, McGraw-Hill, 1968.
4. Jenner E. Variolate Vaccinae. London, Low, 1798.
5. American Academy of Pediatrics. Poliovirus Infections. In: Pickering LK, ed. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Disease. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003: 505-9.
6. Cherry JD. Historical review of pertussis and classical vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 90-96.
7. Stanley A, Plotkin, Cadoz M. The acellular pertussis vaccine trials: an interpretation. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 508-517.
8. American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. In: Pickering LK, ed. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Disease. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003: 318-336.
9. Levine OS, Schwartz B, Pierce N, Kane M. Development evaluation and implementation of Haemophilus Influenzae type b vaccine for young children in developing countries: current status and priority actions. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 95-113.
10. Decker MD, Edwards KM. Haemophilus Influenzae type b vaccines: history, choice and comparisons. *Pediatr Inf Dis J* 1994; 17: 403-18.
11. Johnson CE, Stancin T, Fattler D, et al. A long-term prospective study of varicella in healthy children. *Pediatrics* 1997; 100: 761-766.
12. CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996; 45.
13. Gruber WC. The role of live influenza vaccines in children. *Vaccine* 2002; 15 (20): 66-73.
14. Lee HJ, Kang JH, Henrichsen J, et al. Immunogenicity and safety of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in healthy children and in children at increased risk of pneumococcal infection. *Vaccine* 1995; 13:1533.
15. Anderson EL, Kennedy DJ, Geldmacher KM, et al: Immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in infants, *J Pediatr* 1996; 128:649.
16. Lepow ML. Meningococcal vaccines. In: Plotkin SA, Mortimer EA (eds). *Vaccines* (2 nd ed.) Philadelphia: WB Saunders Company, 1994; 503-15.
17. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. *MMWR* 1999; 48: 1-20.
18. Lutwick LI, Abramson JM. Pediatric immunization for the future. *Pediatric Clinics of North America*, Philadelphia: WB Saunders Company, 2000 ; 47(2):465-79.