

# Aşılar ve İçerikleri

# Domuz Gribi

# AŞISI

Tarih boyunca insanlar, daha uzun ve daha sağlıklı bir yaşam sürdürebilmeyi amaçlamışlardır. Bu açıdan değerlendirildiğinde, insanoglunun önce kirletip yok ettiği sonra tekrar elde etmeye çalıştığı temiz ve sağlıklı su, insan sağlığını etkileyen en önemli faktör olmuştur. Temiz su kadar, insan sağlığı açısından önemli olan bir diğer şey ise aşılar ve aşılama. Aşılar hastalıklara neden olan mikroorganizmalar ile karşılaşmadan, yani hastalanmadan önce, bağışıklık sistemimize mikroorganizmaları tanıtmak ve sorun yaratabileceklerini göstermek için kullanılan biyolojik ürünlerdir. Hastalıklardan korunabilmek için iki temel yol vardır; birincisi bu hastalığı daha önce geçiren kişilerin oluşturdukları bağışıklık cevabından faydalanarak oluşan antikorların alınması veya bir diğer canlıda bu antikorların üretilmesi ve üretilen antikorların kullanımı ile gerçekleşir. Antikorlar hazır olarak alındığı için sağladıkları bağışıklık pasif bağışıklık olarak nitelendirilir. Genel olarak serum olarak da adlandırılan hazır antikorlar kullanıldığında korunma hemen başlar, ancak çok kısa sürede, birkaç haftada antikorların kaybolması ile de sonlanır. Bu şekilde antikor verilmesi tetanos, kuş palazı (difteri) ve kuduz köpek ısırması gibi vakalarda tedavi amaçlı olarak da uygulanır. Ancak hastalıklardan korunmak için asıl yol vücudun kendi bağışıklık sisteminin cevap vermesini sağlayarak uzun süreli bağışıklık yanıtının elde edilmesidir. Bu amaçla, etkinliği ortadan kaldırılan mikroorganizmaların tamamı ya da belirli işlemlerden geçmiş parçaları vücuda, verilir. Bu işleme aşılama denir. Aktif bağışıklık kazanmanın bir yolu olan aşı işleminin amacı, mikroorganizmanın tamamının ya da belirli işlemlerden geçmiş parçalarının canlılara verilmesi ile onlarda hastalık tablosuna veya bir başka ciddi soruna neden olmadan, doğal enfeksiyon sonrası oluşan bağışıklık yanıtına benzer koruyucu yanıt oluşturulmasıdır.

**T**arihte ilk aşı uygulamasının MÖ 590 yılında Çinde Sung Hanedanı döneminde çiçek hastalığından korunmak için hasta ciltteki iltihaplı maddenin sağlıklı kişilerin burnunun içine sürülmesi şeklinde yapıldığı biliniyor. Osmanlı İmparatorluğu'nda da bu şekilde aşılama uygulamalarının olduğunu biliyoruz; hatta 1796 yılında Edward Jenner tarafından İngiltere'de yine çiçek hastalığına karşı başlatılan, ve modern aşılamanın başlangıcı olarak kabul edilen uygulama-

dan önceki bir tarihte, 1721'de, İngiltere büyükelçisinin eşi olan Lady Mary Montagu ülkesine yazdığı bir mektupta İstanbul'da çiçek hastalığına karşı "aşı denilen bir şey" (varilasyon metodu) yapıldığını hayretle bildirmektedir. Bu mektup aşı yapımına ilişkin ülkemizdeki en eski belgedir. On sekizinci yüzyılda başlayan bu ilk aşılama çalışmaları, Pasteur tarafından bilimsel temellere oturtularak insan sağlığı için en önemli ilerlemelerin önünü açmıştır.

Aşılar ile elde edilen bu bağışıklık yanıtı ile anti-toksin, anti-invazif veya nötralizan aktivite ya da diğer şekillerde koruyucu özellik taşıyan hümmoral (antikorlar aracılığı) ve selüler (hücrelerin direkt etkileri ile rol oynadıkları) bağışıklık tepkileri oluşturulur. Bu şekilde immünizasyon ile bazıları hayat boyu koruyucu, bazıları kısmen koruyucu ve diğerleri de belirli aralıklar ile tekrarlanmaları durumunda koruyucu olan bağışıklık yanıtları elde edilir (Örneğin yetişkinlerin tetanos ve difteri aşılarını her on yılda bir yapması gerekmektedir, ama nedense bu konu üzerinde hiç durmayız).

Koruyucu yanıt oluşturmak için kullanılan aşıların içerisinde, bağışıklık sistemi için uyarıcı olan antijenlerin (mikroorganizmaların savunma sistemi tarafından tanınan ve cevap verilen kısımları) yanı sıra

veya sayısal olarak) özellikleri ile birbirinden farklılık gösterebilir, bu aşılar Haemophilus influenzae tip b, asellüler boğmaca, pnömokok ve meningokok aşıları örnek gösterilebilir. Bir diğer aşı şekli, atenüe edilmiş yani zayıflatılarak hastalık yapabilme kapasiteleri ortadan kaldırılmış ancak hâlâ canlı olan virüs aşılarıdır (kızamık-kızamıkçık-kabakulak, suçiçeği, oral poliovirüs, oral rotavirüs ve bugün için ülkemizde bulunmayan canlı atenüe intranasal influenza aşıları gibi). Bir başka aşı şekli de ölü bakteri, virüs veya virüsün belirli kısımlarını içeren (hepatit A, parenteral polio ve parenteral influenza) aşılarıdır. Bu aşılar, immünolojik özellik taşıyan yani savunma sistemimizin tanıyarak koruyucu cevap oluşturabildiği virüs yapıları kullanılır, bunlar rekombinant teknoloji kullanılarak üretilirdiği gibi virüs parçalandıktan sonra bu



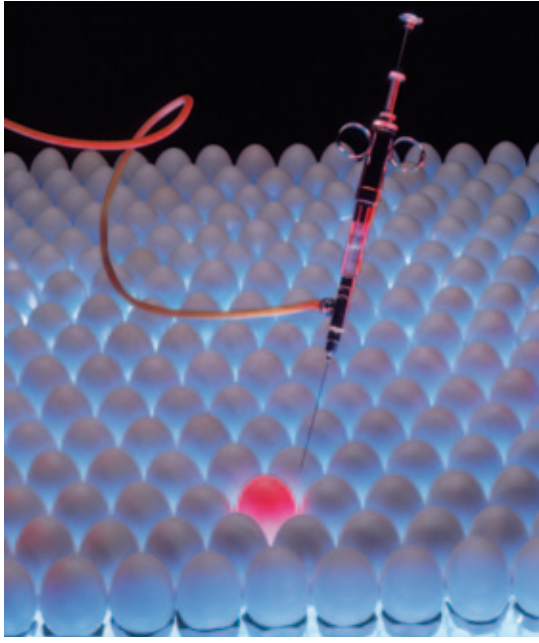
Jupitermagis

başka bileşenler de bulunmaktadır. Farklı firmalar tarafından üretilen aşılar farklı bileşenlere sahip olabilirler. Genel olarak, aşıların temel bileşenleri:

a. Aktif bağışıklık oluşturan antijenler: Bazı aşılar çok iyi tanımlanmış tek bir antijen içerirler (difteri ve tetanos toksoidleri gibi), bazı aşılar ise antijenler daha kompleks yapılar şeklindedir ve farklı kimyasal, fiziksel ve biyolojik yöntemler kullanılarak elde edilirler. Ayrıca değişik üreticilerin ürünlerindeki antijenik kısımlar, kimyasal yapıları ve fiziksel (miktar

kısımların ayrıştırılması ile de elde edilebilir. Hepatit B aşıları ve benzer teknoloji ile virüs kapsidinin oluşturulduğu insan papiloma virüs (HPV - servikal kanser aşısı) aşıları rekombinant teknoloji ile elde edilen aşılarıdır.

Influenza virüsüne biraz daha yakından bakacak olursak, influenza virüsleri, ortomiksovirus grubunda yer alan A, B, C, D olarak adlandırılan, farklı antijenik özellik taşıyan virüslerdir. Bu tiplendirme virüsün genetik materyaline yakın bulunan nükleer ve



matriks yapı proteinlerine göre yapılmaktadır. D grubu virüsler sadece laboratuvar ortamında gösterildiği için, influenza virüsleri temel olarak üç grup şeklinde ele alınırlar. İnsanlarda klinik tabloya, yani hastalığa ise asıl olarak A ve B tipi influenza virüsleri neden olur. Genetik yapısı RNA şeklinde olan ve sekiz ayrı segmentten oluşan influenza virüslerinde, segmental genetik yapı nedeni ile genetik materyal ve ürünlerinde değişiklikler sık görülebilmektedir. Bu segmentlerin değişimi özellikle influenza A'da görülürken, influenza B'de ciddi büyük değişimler gerçekleşmemektedir. Bu değişimlerin sonucu olarak, bağışıklık sistemlerimize yönelik farklı virüsler ortaya çıkmakta ve influenza A salgılarına neden olabilmektedir.

İnfluenza virüsünün yüzeyinden dışarıya doğru olan glikoprotein yapısındaki, uzantılar, hastalığa yol açmasında önemli rol oynamaktadır. İnfluenza A, antijenik özellik gösteren, bağışıklık sistemi tarafından tanınmayı ve koruyucu cevap oluşturulmasını sağlayan glikoproteinlere göre alt gruplara ayrılır. Ayrıca bu dış uzantılar, virüsün isimlendirilmesinde kullanılır. İnsanlarda enfeksiyonlara neden olan influenza virüsü temelde üç hemagglutinin (H1, H2 ve H3) ve iki nöraminidaz (N1 ve N2) alt grubunu taşır, ancak son yıllarda kanatlılara ait hemagglutinininler izole edildiği vakalar (özellikle H5, kuş gribi vakaları) nadiren tespit edilmiştir. Antijen tipleri açısından bakıldığında 15 HA ve 9 NA tipinin doğada var olduğu gösterilmiştir, ancak bunlardan sadece belirli tipler insanlarda hastalık etkeni olmaktadır. Bu farklılık influenza virüsünün türe özgüllüğünü belirler, bu nedenle normal şartlarda türler arasında influenza geçişi olmaz, ancak yapıdaki hızlı değişim zaman zaman

türler arası bulaşma ile sonuçlanabilir. Aşı üretiminde virüsün yüzeyinde yer alan yapıları da içerecek şekilde parçalanmış virüs kısımları kullanılır. Ancak aşı ile elde edilen koruyucu cevap kısa sürelidir. Ayrıca virüsün yapısal değişiklikleri de olduğu için mevsimsel influenza aşısının her yıl o yıl hastalığa neden olacağı tahmin edilen influenza tipleri için yapılması gerekir. Bu sene, pandemiye neden olan influenza A H1N1 (domuz gribi virüsü) de Amerika Birleşik Devletleri Kaliforniya Eyaleti'nde izole edilmiş ve aşı üretimi için aynı şekilde kullanılmıştır.

b. Süspansiyon sıvıları: Genellikle steril su, serum fizyolojik gibi basit sıvılar olabileceği gibi, protein ve antijen içeren veya doku kültür vasatlarındaki gibi kompleks sıvılar da olabilir. Bu sıvıların içerisinde aşıların üretildikleri ortamlardan gelen, yumurta proteinleri ve jelatin gibi proteinler bulunabilir.

Yumurtada virüs çoğaltılarak üretilen grip ve domuz gribi aşılarının sıvı bileşenleri yumurta proteini kalıntıları içerebilir. Bu nedenle grip aşılarının yumurta alerjisi olanlara yapılmaması önerilir.

Ayrıca yumurta yerine hücre kültürü ortamında üretilen grip virüsünün kullanıldığı aşı da pandemik (domuz) gribi için yakın bir tarihte kullanım onayı almış durumdadır. Bu aşı yumurta kullanılmadan üretildiği için yumurta alerjisi olanlarda da kullanılabilir.

c. Prezervatifler, stabilizörler, antibiyotikler: Aşılarla eklenen bu maddeler viral kültürlerde bakteri çoğalmasını önlemek veya yok etmek için ve antijen veya antikoları stabilize etmek için kullanılır. Timerosal gibi cıva bileşikler (çok çok düşük miktarlarda, 0,5 µg/0,25 ml aşı sıvısı konsantrasyonundan daha az olmak üzere), fenoller, albumin, glisin ve neomisin bu amaçlar için kullanılabilir, bu maddelere karşı alerjik reaksiyonlar gelişebilir.

Bugün klinik kullanıma sunulmuş olan pandemik grip aşısı içerisinde timerosal bulunmaktadır. Aşılarıdaki cıva özellikle 2000'li yıllarla birlikte tartışılmaya başlanmıştır; bu tartışmalar hâlâ aktif olarak devam etmektedir. Bir dönemde aşıların tamamının cıvasız olması gerektiği ifade edilerek bu yönde çalışmalar yapılmıştır ancak bugün hâlâ yeni geliştirilen veya değişiklik yapılan aşılar cıvalı içerikleriyle lisans almaktadır. Timerosal, kimyasal adı ile sodyum etilciva tiosalisilat, ağırlığının % 49,6'sı oranında cıva içeren organik bir maddedir. 1930'lu yıllardan beri aşıların içerisinde koruyucu-stabilizör olarak çok küçük miktarlarda kullanılmaktadır.

Çevresel kirlenme ve aşırı maruz kalma sonucunda cıva kronik toksisitesinin çevre sağlığı ile birlikte gündeme gelmesiyle aşıların içerisinde bulunan cıvanın da toksik olabileceği tartışılmaya başlanmıştır.

Ancak bugüne kadar aşılarda içerisnde bulunan bu kadar düşük miktarlardaki cıvanın toksik olduğunu gösteren herhangi bir bulguya rastlanmamıştır.

Timerosal vücutta etil cıvaya dönüşür, etil cıvanın metil cıvaya benzediği düşünülmektedir, ancak bir çalışmada gösterildiği gibi prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde daha hızlı olarak yıkılır ve atılır. Bu nedenle metil cıvadan daha az toksik özellik gösterir. Bugün için içerisinde timerosal bulunan aşılarda çocuk sağlığı üzerinde olumsuz etkisi olduğunu gösteren bilimsel bir veri mevcut değildir. Ancak teorik olarak çok düşük doğum ağırlığına sahip olan prematüre bebeklerin timerosal içeren aşılarda aşılamaının Amerika Birleşik Devletleri'nde limitler için belirlenen cıva alt sınırının üstüne çıkılmasına neden olabileceği düşünülmüştür. Ancak gerçek yaşamda bu olasılığın gerçekleşmesi mümkün görünmemektedir. Rakamsal olarak değerlendirildiğinde, timerosal içeren altı dozluk bir aşı şeması uygulandığında bile, alınabilecek maksimum cıva miktarı 200 µg'dır; dört aylık bir çocukta dahi bu miktar 3,2 µg/kg haftalık alım miktarına denk gelir ve bu miktar da Dünya Sağlık Örgütü'nün limiti olan 3,3 µg/kg haftalık alım miktarının altında kalır. Bu yönü ile kısa aralıkla çok sayıda timerosal içeren aşı uygulansa bile sorun olmayacağı gösterilmişken bir veya iki doz yapılacak domuz gribi aşısı ile hiçbir şekilde problem yaşanmayacağı söylenebilir. Ayrıca, Amerika Birleşik Devletleri'nde, cıva birikiminin neden olduğu iddia edilen konularla ilgili olarak, aşı güvenliği üzerine yapılan çalışmalar ve incelemelerde timerosal içeren aşılarda kullanımı ile ilgili olarak gelişimsel bozukluk, otizm ve timerosal kullanımı arasında herhangi bir ilişki de bulunamamıştır.

d. Adjuvanlar: Birçok antijen immün cevabı istenilen düzeyde uyaramaz. Özellikle etkin durumda olmayan mikroorganizmalar veya bunların ürünlerini taşıyan aşılarda (difteri, tetanos toksoidlerinde olduğu gibi) immün cevaplarını artırmak ve oluşan

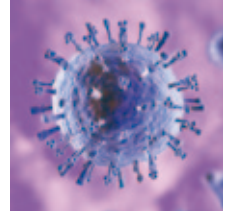
immün cevabın uzun süreli olmasını sağlamak amacıyla alüminyum tuzları (alüminyum fosfat veya alüminyum hidroksit) adjuvan olarak kullanılır. İlk defa 1900'lü yıllarda fark edilen ve sonrasında kullanılan alüminyumun, antijenleri daha yavaş serbest bırakan ve bir çeşit depo uygulaması yapan özelliği ile bunu sağladığı düşünülmektedir. Ancak son yıllarda daha az miktarlarda, bağışıklık sistemini daha kolay ve uzun süreli uyaran yapılar ve moleküller üzerinde durulmaktadır.

Dünyada grip aşısı üretim kapasitesi 500 milyon doz / yıl seviyelerindedir ve bu sayının kısa sürede artırılması istenirse de maksimum 800-900 milyon doz olabilir. Bu kapasite kısıtlaması aşının üretim tekniğinden kaynaklanmaktadır. Bir doz aşının üretilmesi için 1-2 canlı yumurtaya ihtiyaç vardır. Aşı üreten firmaların sahip oldukları tavuk sayısı belirli olduğu ve bu tavukların da üretebilecekleri yumurta sayısı belirli olduğundan bugünkü aşı üretim teknolojisi ile bu sayının artırılması mümkün görülmemektedir. Ancak, 2009 H1N1 vaka sayısının artarak salgının devam etmesi üzerine, mevsimsel influenza aşısı ile birlikte belirli miktarda öncelikli gruplara yönelik 2009 H1N1 (domuz gribi) aşısının da üretilmesine karar verilmiştir. Üretilebilecek antijen miktarı kısıtlı olduğu için aşı sayısının artırılmasına yönelik olarak aşı içindeki antijen miktarı azaltılıp adjuvanlar eklenmesi ile aynı veya daha yüksek savunma yanıtı alınması sağlanmıştır. Bugün domuz gribi aşısında bulunan skualen doğal bir organik bileşiktir, insan hücrelerinin zar yapısında da yer alan kolesterolün metabolizması ve parçalanması sırasında oluşan bir kolesterol türevidir. Zeytinyağı dâhil birçok hayvansal ve bitkisel yağlarda ve ürünlerde mevcuttur. İnsan dâhil, tüm gelişmiş canlılarda bulunur, insanda hücrenin zar yapısı dışında kolesterol, steroid hormonlar ve D vitamininin doğal bir parçasıdır. Kozmetik ürünlerde uzun süredir kullanımda olan skualen, bugüne kadar bazı grip aşılarının içinde de 20.000 dozdan fazla güvenle uygulanmış ve bir sorun olmadığı da bildirilmiştir. Tartışma belki de aşının iki ayrı şekilde üretilmiş olmasına dayanıyor; hiç adjuvan içermeyen birinci tip aşı sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde genel kullanıma sunuldu, ikincisi ise bizde ve diğer ülkelerde kullanıma sunulan adjuvan (skualen) içeren aşı formu. Ülkemizde de adjuvansız aşı, üretimi çok kısıtlı gerçekleştiği için ancak zaman içerisinde ve gebelere yönelik olarak kullanıma sunulacaktır.

#### Kaynaklar

American Academy of Pediatrics, Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds). Red Book 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases 27th ed. Elk Grove Village IL: American Academy of Pediatrics 2006

www.cdc.gov (erişim 15 Kasım 2009)  
www.flunet.com  
www.who.int



Yumurtada virüs çoğaltılarak üretilen grip ve domuz gribi aşılarda sıvı bileşenleri yumurta proteini kalıntıları içerir. Bu nedenle grip aşılarda yumurta alerjisi olanlara yapılmaması önerilir.

