

## **Aşılama ve Aşıların Tarihçesi**

### ***History of Vaccination and Immunisation***

#### **Özet**

Aşılar, sağlık alanındaki gelişmelerden daha fazla yaşam kurtarmıştır. Modern aşılar, 1789'da Jenner'in çiçek aşısını geliştirmesi ile başlamıştır. O tarihten günümüze dek pek çok aşı geliştirilmiştir. Son iki yüzyılda aşılama alanında pek çok gelişme olmuştur. Pek çok ek aşı araştırma ve geliştirilme aşamasındadır. Günümüzde araştırmacılar mevcut aşıları geliştirmek ve HIV/AIDS gibi enfeksiyonlar, kanserler ve bazı kronik hastalıklar ile savaşmak için aşı geliştirmeye çalışmaktadırlar.

#### **Abstract**

All over the world, vaccines have saved more lives than improvements in the field of health. Modern vaccines started more than 200 years ago when Edward Jenner developed a smallpox vaccine in 1789. Many vaccines that have been developed until now. In the last two centuries, many advances have occurred in the field of immunization. A number of additional vaccinations are in the research and development phase. Today, researchers are working to improve existing vaccines and to search for vaccines to fight HIV/AIDS, cancer and other chronic diseases.

Aşılama modern tıbbın mucizesidir. Tüm dünyada tüm gelişmelerden daha fazla yaşam kurtarmıştır. Aşılama milyonlarca çocuğun yaşamını kurtarmış, morbiditeleri önlemiştir. İnsanlarda en çok öldüren hastalıklar olan pek çok enfeksiyon hastalığının önlenmesi, doğumdan beklenen yaşam süresinin günümüzde eriştiği noktada aşılamalar çok büyük paya sahiptir. İnsanlık tarihi dikkate alındığında aşılamaların tüm dünyada uygulanmasına 19. Yüzyıl gibi nispeten yakın zamanlarda başlanmış olmakla birlikte aşılamanın çok uzun bir tarihçesi vardır. Bu yazıda aşılama ve aşıların keşif yolculuğuna dair özet bilgi sunulması amaçlanmıştır.

İmmünite ile ilgili ilk düşünceler milattan önceye dayanır. Antik Yunanlı tarihçi Thucydides MÖ 429 yılında Atina'da çiçek hastalığı geçiren kişilerin tekrar aynı hastalığa yakalanmadıklarını gözlemlediğini yazmaktadır; ancak bir aşı ya da benzeri uygulamadan bahsetmemektedir. Aşı kullanımına dair ilk yazılı kayıtlar Çinlilerin 15. Yüzyılda variolasyon denen bir teknikle çiçek aşısı kullandıklarına dairdir. Ancak bu tarihten önce de variolasyonu kullandıkları bilinmektedir (1,2). Variolasyonun tanımlandığı ilk yazılı kayıta Çin-

**Doç. Dr. Melahat AKDENİZ<sup>1</sup>**  
**Yrd. Doç. Dr. Ethem KAVUKCU<sup>2</sup>**  
<sup>1</sup> Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Aile hekimliği AD  
<sup>2</sup> Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Spor Hekimliği AD

#### **Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:**

Doç. Dr. Melahat AKDENİZ  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Aile hekimliği AD Antalya

**Tel/phone:** +90 242 2496268  
**E-mail:** melahatakdeniz@gmail.com

#### **Anahtar Kelimeler:**

Aşılamının Tarihçesi, Aşıların geliştirilmesi, Yeni Aşı Çalışmaları

#### **Keywords:**

History of Vaccine, development of Vaccines, New vaccine researchs.

**Geliş Tarihi - Received**  
04/02/2016  
**Kabul Tarihi - Accepted**  
07/03/2016

li Doktor Zhang Lu'nun 1695 yılında yazdığı kitapta rastlanmaktadır. Dr. Lu variolasyon için üç teknik tarif etmiştir. Birinci yöntemde çiçek püstüllerindeki püye bulaştırılan pamuk parçası sağlam çocuğun burnuna uygulanmaktadır. Eğer aktif püstül yoksa aynı yöntemle skuam kullanılmaktadır. Üçüncü yöntemde sağlıklı çocuğa hastalıktan iyileşmiş bir çocuğun giysileri giydirilmektedir. Variolasyondan sonra çocuk yaklaşık 7 günde ateşlenmekte ve çiçek hastalığını daha hafif ve benign olarak geçiren çocuk daha sonra tekrar çiçek hastalığı geçirmemektedir (2). Bu teknik giderek daha fazla rafine edilmiş ve 1713'de dördüncü bir variolasyon tekniği tanımlanmıştır. Bu teknikte hastadan alınan skuamlar toz haline getirilmekte ve ince gümüş bir tüp içinde hastanın burnuna uygulanmaktadır. Bu 4 standart yöntem 1742'de Çin'de büyük bir tıp kitabında ayrıntıları ile tanımlanmış ve variolasyon yasallaştırılmıştır (2,3).

Çiçek hastalığı toplumun fakir-zengin tüm düzeylerindeki kişileri etkilemekteydi. Variolasyonun mortalitesi %2 iken hastalığın mortalitesi %20-30'du. Yaşayanların üçte biri kör kalmakta ve pek çok kişide ise yüzde can sıkıcı skarlar oluşmaktaydı. Skar oluşan kişilerde fatalite oranı normal popülasyonda %20-60, çocuklarda daha yüksek olarak %80-98'di (3,4). Variolasyon yapılan kişi ise hastalığı daha hafif geçirmekte, daha az püstül olmakta, püstüller iz bırakmadan iyileşmekte ve hastalık daha kısa sürmekteydi. Bu nedenle variolasyon büyük bir ilgi ile karşılanmıştır. Onsekizinci yüzyılda teknik hızla yayılmaya başlamıştır. Önceleri toplumun üst sınıfları bu teknikle aşılanırken giderek alt sınıflarda da variolasyon yapılmaya başlanmıştır. Çin'den Orta Asya'ya yayılan teknik buradan Kafkaslara geçmiştir (3). Teknikte de değişiklikler olmuş, aktif çiçek lezyonu olan kişinin kolundan alınan püye kurutularak saklanmış bir lanset yoluyla intradermal olarak sağlam kişinin koluna kontrollü olarak aktarılmaya başlanmıştır. Türkler Çinlilerden öğrendikleri bu yöntemi göç ettikleri bölgelere taşımışlardır. Variolasyon Kafkaslar'da güzellikleri bozulmasın diye kız çocuklarının görünmeyen bir vücut bölgesine uygulanmaktadır. Kafkas tüccarlar kızlarla variolasyon uygulamasını İstanbul'a getirmişlerdir. İstanbul'da bu teknik gönüllü olanlara uygulanmaktadır (5). Bir başka kaynaktan Anadolu'ya göç eden Türklerin bu yöntemi uyguladıkları bildirilmektedir (6).

Variolasyonun Avrupa'ya geçişi 18. Yüzyılın başlarında olmuştur. Bu dönemde çiçek hastalığı Avrupa'da pek çok epidemiyeye neden olmakta ve yakalananların %20'si yaşamlarını kaybetmekteydi. 1714'de İstanbul'da gönüllü olarak variolasyon yaptıran Emanuel Timoni ve 1716'da Giacomo Pilarino Londra Kraliyet Derneğine variolasyon tekniğini tanımlayan mektup yazmışlardır. Ancak tutucu İngiliz he-

kimler bu iki mektubu dikkate almamışlardır (4). Daha sonra İngiltere'nin Osmanlı İmparatorluğu Büyükelçisinin kızı Lady Mary Wortley Montagu olayı İstanbul'da gözledikten sonra oğlunu ve kızını İngiliz hekimlerinin önünde bu şekilde aşılatmıştır. Bu başarılı uygulama sonrası variolasyon İngiltere'de yayılmaya başlamıştır (3,4). Daha sonra Avrupa ve Amerika'da uygulanmaya başlanmıştır. Jenner'in çiçek aşısını bulmasına dek bilinen tek aşı uygulamasıdır ve pek çok kişiye uygulanmıştır (5).

Jenner bir sütçü kızın çiçek hastalığı olan ineklerden aldığı çiçekle hiçbir zaman çiçek hastalığına yakalanmayacağını söylemesinden sonra ilk aşı çalışmasına başlamış; 1796'da 7 yaşındaki bir çocuğa sütçü kızın elindeki inek çiçeği lezyonundan aldığı materyalle ilk aşısını yapmıştır. Çocuk inek çiçeğine pozitif yanıt vermiştir. Çocukta sadece hafif ateş ve kırgınlık oluşmuş, hastalığın tüm evreleri gelişmemiştir. Jenner daha sonra çocuğa aktif çiçek örneği enjekte ettiğinde çocuğun hastalanmadığını ve çiçek hastalığına karşı bağışık olduğunu bulmuştur (4,7). Bulgularını bir makale ile yayınlamıştır. 1800 yılının sonuna kadar İngiltere'de 3000'den, Avrupa'da 10 binden fazla kişi inek çiçek aşısı ile aşılanmıştır. Yoğun aşılama çalışmaları ile çiçek hastalığı hızla azalmıştır. Variolasyon hızla azalmış ve 1849'da İngiltere'de virüsün yayılma riski nedeniyle yasaklanmıştır (7).

Jenner'in keşfinden sonra hükümetler aşı üretimi için yatırım yapmaya başlamışlardır. Ondokuzuncu yüzyıl boyunca Avrupa ve Kuzey Amerika'da çiçek aşısı yaptırmayı zorunlu kılan yasalar çıkarılmıştır. 1958 yılında DSÖ'nün Sağlık Asamblesinde Sovyet delegesi V.M. Zhdanov, endemik ülkelerde yoğun kitle aşı kampanyaları ile 4-5 yıllık süre içinde çiçek hastalığının eradike edilebileceğini belirterek bir öneri sunmuştur. Bu öneri 1959'da kabul edilmiştir. Yoğun aşılamalara rağmen gelişmekte olan ülkelerde kampanya başarılı olamamıştır. 1966'da DSÖ Çiçek Eradikasyon Birimini kurmuştur. DSÖ ve UNICEF gibi ilişkili örgütlerinin finansmanı ile aşı programları global olmaya başlamıştır. 1974 yılında DSÖ genişletilmiş aşılama programını yayınlamış ve aşılama oranları gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda hızla yükselmiştir. Bu kampanyalar sonrası son çiçek olgusu 1977'de Somali'de görülmüş ve hastalık tüm dünyada eradike edilmiştir (7,8).

Louis Pasteur'un 1885'de kuduz aşısını geliştirmesi bakteriyolojinin şafağı olarak adlandırılır. Pasteur canlı aşıların geliştirilmesi üzerine çalışmaktaydı. Henüz bakterilerin ve virüslerin bilinmediği bu devirde hasta hayvanlardan aldığı materyalleri laboratuvarında birçok kez pasaj yaparak virüslarını zayıflatmaya çalışmaktadır. Pasteur yüksek oranda pasaj yaptığı kuduz materyalini verdiği ölmüş deney faresinden aldığı ve oda ısısında kuru şişelerde sakladığı spi-

nal kordu köpeklere vererek bir deneme yapar. Köpekleri 4 gruba ayırarak her gruptaki köpeklere eş dozda olmak üzere farklı dozlarda bu materyalden hergün enjekte eder. Köpekler sağlıklı kalırlar. Mayıs 1885’de Pasteur’e 4 gün önce kuduz bir köpek tarafından ısırılan bir çocuk getirilir. Pasteur ve çalışma arkadaşları çocuğu tedavi edip etmemeyi tartışırlar ve sonuçta Pasteur’ün köpeklerde denediği serumu çocuğa enjekte ederler. Çocuk yaşar. Ekim 1885’de ikinci bir çocukta aynı olay tekrarlanır. Pasteur’ün ünü hızla yayılır ve tüm Avrupa’dan, hatta Amerika’dan hastalar gelmeye başlar. Dünyanın her yerinde kuduz enstitüleri kurulmaya başlanır. Pasteur’un mikrobiyoloji alanındaki çalışmaları ve keşifleri de pek çok aşının geliştirilmesinde öncü olmuştur. Virülan infeksiyon ajanlarının zayıflatılarak aşı geliştirilmesi fikri (atenuasyon) kabul edilmiştir (9).

Jenner’in çiçek hastalığını önlemek için bir hayvan çiçek virüsünü kullanması da esas olarak bu düşünceye dayanmaktadır. Bu düşünceye göre hayvanlarda hastalık yapan bir ajan insanlarda zayıf kalabilir. Bu düşünce BCG aşısının geliştirilmesinde rol oynamıştır. Tüberküloz basili 1882’de Robert Koch tarafından keşfedilmiştir (10). Pek çok araştırmacı çağın öldürücü hastalığı olan tüberküloza karşı aşı geliştirmeye çalışmıştır. Calmette ve Guérin, insan tüberkülozuna karşı koruma sağlayacak bir suş elde etmek için bir veteriner olan Nocard’dan aldıkları inek tüberküloz basili yapay bir vasatta 39 kez pasaj yaptıktan sonra basilin hayvanlarda öldürücülüğünü kaybettiğini görmüşlerdir. Daha sonra 11 yıl boyunca 230 kez pasaj yaptıktan sonra elde ettikleri infektivitesini kaybeden basile Bacille Calmette–Guérin (BCG) adı verilmiştir (10,11). Calmetto 1921 yılında insanlarda aşı çalışması yapmaya karar vermiştir. İlk BCG aşısı 1921’de Fransa’da Weill-Halé tarafından annesi doğumdan sonra tbc nedeni ile ölen sağlıklı bir bebeğe yapılmıştır. Tbc basilinin doğal infeksiyon yolunun GİS olduğu düşünüldüğünden aşı oral olarak verilmiştir. 1924’e kadar 664 bebeğe oral BCG aşısı yapılmıştır. Bu bebekler dikkatle izlenmiş ve aşının güvenli ve koruyucu olduğu görülmüştür. Lille’deki Pasteur Enstitüsü aşı üretimine başlamıştır. 1928’de Paris’teki bir konferansta Calmette 1921-1926 yılları arasında 50 bin çocuğa BCG aşısı yapıldığını bildirmiştir. Aşılı çocuklar tüberkülozla karşılaştıklarında mortalite %1.8 iken aşılınmamış çocuklarda mortalitenin %25-32 olduğu gösterilmiştir. Konferans BCG’nin güvenliğinin oybirliği ile kabul edilmesi ile sonuçlanmıştır (10,11). Bu onay, aşının kullanımını yüreklendirmiştir ve aşı Fransa’da ve Avrupa’da hızla yayılmıştır. Ancak 1929’dan sonra aşı üzerinde kara bulutlar dolaşmaya başlamış ve Almanya’da yerel olarak hazırlanan BCG ile aşılanan 252 bebekten 72’si tbc’den ölmüş, 137 bebekte de kronik tbc gelişmiştir (11). Araştırıldığında BCG aşısının laboratuvarında kaza ile insan

tbc basili ile kontamine olduğu görülmüştür. Halk aşıya güvenini kaybetmiştir. Ancak daha sonra yapılan pek çok çalışma aşının güvenilir ve tbc’a karşı korumada yararlı olduğunu göstermiştir. İkinci Dünya Savaşından sonra tbc majör sağlık sorunu haline gelmiş ve aşının kullanımı UNİCEF ve İskandinav Kızıl Haç Derneği tarafından desteklenmiştir. Gelişmekte olan ülkelerde aşının kullanımı desteklenirken ABD aşının rutin kullanımını kabul etmemiş sadece risk gruplarına önermiştir (9-11). İlk intradermal BCG aşısı 1927’de üretilmiştir. Oral BCG aşıları 1960’da durdurulmuş ve intradermal aşı kullanılmaya başlanmıştır (12).

BCG aşısı 80 yıldan beri kullanılmaktadır. BCG aşısının koruyuculuğu üzerine yapılan pek çok çalışmada etkinliği %0 ila %80 arasında değişmektedir. Çocuklarda dissemine tbc ve menenjitte karşı koruyucu olduğu belgelenmiştir; ancak primer infeksiyonu ve latent tbc’nin yeniden aktivasyonunu önleyememektedir. Koruyucu etkinin 20 yıl sürdüğünü gösteren çalışmalar vardır. Etkinliği arttırmak için yeniden aşılama yararını gösterilememiştir. Leprayı önlemede daha etkili bulunmuştur (13).

BCG aşısının yeterli koruma sağlamaması nedeni ile yeni aşı çalışmaları yapılmaktadır. Tbc infeksiyonunun moleküler temeli, immünite ve patogeneze dair bilgiler artıkça daha etkili aşı konusunda çalışmalar da artmaktadır. Yeni aşılarda amaç Th-1 bellek hücrelerini uyarmaktır. Genetik mühendisliği kullanılarak geliştirilen 3 rekombinant canlı aşı adayının klinik çalışmaları devam etmektedir (9,12). DSÖ ve Tüberküloz ve Akciğer Hastalıklarına Karşı Uluslararası Birlik BCG alt suşlarının daha iyi koruma sağladığını belirtmiş ve gelecek aşı çalışmalarında kullanılmasını önermiştir (8). Bu öneri sonucu üzerinde çalışılan DNA aşıları, ‘‘aşı kokteyli’’ şeklinde; Ag85B, ESAT, KatG, MPT8.4, MPT12, MPT63, MPT64 ve MPT83 kodlanmıştır. Kokteyl aşının akciğerdeki basil yükünü azalttığı gösterilmiştir ancak henüz deneme aşamasındadır (13).

19. yüzyılın sonuna doğru ısı ya da kimyasal maddelerle dikkatli olarak öldürülürse infeksiyon ajanının immünojenitesinin kaybolmadığı keşfedilmiştir. Bu keşif inaktif aşılarda üretilmesinin yolunu açmıştır. İlk inaktif aşılarda çok eş zamanlı olarak ABD’de Salmon ve Smith, Fransa’da Pasteur Emstitüsü grubunca geliştirilmiştir. İnaktivasyon ilk kez salmonella tifi, veba ve kolera basili gibi ajanlara uygulanmıştır. Tifoza karşı inaktif aşı ilk kez İngiltere’de Wright ve Semple, Almanya’da Pfeiffer ve Kolle tarafından uygulanmıştır. Veba aşısı inaktif veba basili kullanan Haffkine tarafından geliştirilmiş ve uygulanmıştır (7).

Kolera’ya karşı canlı aşı İspanya’da Ferran, Fransa’da Haffkine tarafından geliştirilmiştir ancak bu iki aşı zayıf kaldığı için daha sonra Kolle tarafından ısı ile inaktive edilerek geliştirilen kolera aşısı daha yaygın kullanılmıştır. Bu aşı

lar parenteral olarak kullanıldığı ve ve uzun süreli immünite sağlamadıklarından pek kabul görmemişlerdir. Son yıllarda oral olarak kullanılan ölü kolera bakterisi aşı geliştirilmiştir (7).

Boğmacanın etkeni bordetella pertussis 1906'da Bordet ve Gengou tarafından tanımlanmıştır. İlk aşı çalışmaları başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Danimarkalı araştırmacı Thorvald Madsen formalinde inaktive ettiği bordetella pertussis ile ciddi hastalığı kontrol etmede göreceli olarak başarılı olan ilk tam hücre boğmaca aşısını geliştirmiştir (7,14). Daha sonra İngiliz bilim adamları Leslie ve Gardner 1931'de B. Pertussis'in 4 antijenik tipi olduğunu tanımlamış ve aşı üretiminde uygun kültürlerin seçiminin önemini vurgulamışlardır. Kendrick ve Eldering 1936'de daha güvenli olan ölü tam hücre boğmaca aşısını geliştirmişlerdir (14). Amerikan Pediatri Akademisi (APA) 1943'de, aşığı onaylamıştır. Bir yıl sonra Amerikan Tıp Birliği aşının kullanılmasını önermiştir. Aşının kullanıma girmesi ile ABD'de boğmaca insidansı dramatik olarak azalmıştır. 1934'de yüzde 209'dan 1948'de yüzde 5.9'a düşmüştür. Tam hücre boğmaca aşısının etkilerinin fazlalığı, koruyuculuğunun tam olmaması ve nörolojik sekele neden olabilme riski nedeniyle yeni aşı çalışmaları devam etmiştir (15,16). Tam hücre aşısının bir diğer dezavantajı erişkinlerde güvenli olmamasıdır. İlk asellüler aşı Japonya'da 1981'de Sato ve Sato tarafından geliştirilmiştir. İsveç'te 1980'lerde yapılan büyük çalışmalarda aşının etkinliği monovalan aşı için %54, bivalan aşı için %69 olarak bulunmuştur. Aşının geliştirilmesi için çalışmalar devam etmiş ve 10 yıl sonra pentavalan aşı İtalya'da test edilmiştir. Testler sonrasında aşı İtalya, Almanya ve ABD'de kabul edilmiştir. Asellüler boğmaca aşısı daha uzun süreli immünite sağlaması yanında ateş gibi yan etkilerinin daha az olması, erişkinlerde kullanılabilmesi nedeni ile tam hücre boğmaca aşısının yerini almıştır (17).

Difteri antik çağlardan beri bilinen bir hastalıktır. Difteri aşısının uygulamaya girmesinden önce yüksek mortalite oranı ile seyreden bir hastalıktı. Aşının geliştirilmesinden önce her yıl 200 bin difteri olgusu görülmekte ve bunların 15 bini ölmekteydi; aşı kullanılmaya başlandıktan sonra 1980-1995 arasında sadece 4 çocuk difteriden ölmüştür (7). Difteri basili ilk kez 1883'de Klebs tarafından tanımlanmış ve 1884'de Loeffler tarafından pür kültürde izole edilmiştir (18). Loeffler difteri basilinin sekrete ettiği bir toksinle hastalığa neden olduğunu ileri sürmüştür. 1883'de Roux ve Yersin difterinin sıcağa dayanıksız toksinini saptamışlardır. Van Bering ve Kitasato, 1890'da öldürücü olmayan dozda toksin verilen hayvanların serumlarında difteri antitoksinini ve bu antitoksinin kültür filtratlarındaki toksini nötralize ettiğini göstermişlerdir. Bu keşiften 1 yıl sonra koyun ve atlarda üretilen antitoksin kullanılarak dif-

teride serum tedavisi başlamıştır. Serum tedavisi hastalığın mortalitesini yüzde 147'den yüzde 37'ye düşürmüştür. Daha sonra Behringtoksin ve antitoksin karışımını immünizasyon amacı ile çocuklara vermiştir. Difteriye duyarlılığı gösteren Schick testinin keşfinden sonra Schick (+) çocuklar bu toksin-antitoksin karışımı ile aşılanmıştır. Ancak bu tehlikeli bir yöntemdir ve İngiltere'de hiçbir zaman lisans alamamıştır (19). 1923'de, Glennie ve Hopkins difteri bakterisinden elde edilen güçlü toksini kimyasal olarak inaktive etmiş ve bakteriyi öldürmek için toksoid olarak kullanmışlardır. Pasteur Enstitüsünden Leon Ramon 1923'de difteri toksinini ısı ve formalinle inkübe ederek stabil, toksik olmayan bir difteri toksoidini elde etmeyi başarmıştır. Fransız Tıp Akademisi 1926'da bu aşığı çocuklar için onaylamıştır. Daha sonra bu yöntem tetanoz ve diğer toksinlere de uygulanarak güvenli aşı geliştirilmesinin yolunu açmıştır (18). Fransa'da 1930'lara dek difteri toksoidi çocukların aşılanmasında, tetanoz toksoidi askerlerin aşılanmasında kullanılmıştır (18). Daha sonra ABD ve diğer gelişmiş ülkelerde toksoid aşı toksin-antitoksin karışımının yerini almıştır. Tetanoz toksoidi 1927'de geliştirilmiştir. Tetanoz aşısından önce ABD'de yılda 180'i ölen 600 olgu görülmekteydi günümüzde sadece 70 olgu görülmekte ve 15 ölüm olayı olmaktadır. 1947'de tetanoz toksoidi ve difteri toksoidi kombine edilmiştir. Daha sonra, bu kombinasyona boğmaca aşısı da eklenmiş ve çocuklarda kullanılan DBT aşısı oluşturulmuştur (19).

Yirminci yüzyılın ortalarında aşı araştırma ve geliştirme çabaları yoğunlaşmıştır. Virüslerin laboratuvar ortamında üretilebilmesi ile viral hastalıklara karşı aşı üretilebilmesinin yolu açılmıştır. Yirminci yüzyılda kimyasal inaktivasyon virüslere de uygulanmış ve influenza aşısı ilk virüs aşısı olarak üretilmiştir. Ancak bu aşı 1947 epidemisinde zayıf kalmıştır (1).

Bindokuzyüz kırklarda John Enders, Thomas Weller, Frederick Robbins ekibi önceki yüzyılda yapılan bakteriyoloji kültür tekniklerini viral aşılarda geliştirilebilmesi için vaksinolojiye taşımışlardır. Virüslerin üretilebildiği doku kültürlerinin geliştirilmesi yeni aşılarda üretilebilmesinin yolunu açmıştır. Doku kültürlerini geliştiren Enders ve ekibi 1947'de Nobel ödülünü kazanmıştır (20).

Bu dönemde Amerika'da en korkulan enfeksiyon hastalığı ölümlere ve sakatlıklara yol açan poliodur. Kendisi de polio kurbanı olan ABD başkanı Roosevelt Ulusal İnfantil Paralizi Vakfını kurduarak polio aşısının geliştirilebilmesi için çalışmaları desteklemiştir (19). Jonas Salk ve Albert Sabin ayrı ayrı polio aşı geliştirme çalışmalarını sürdürmüşlerdir. Salk 1954'de başarılı bir çabayla paralizi yapma yetisi azaltılmış inaktif polio virüs aşısını geliştirmiştir. Bu aşı Kanada, Finlandiya ve ABD'de 1.6 milyon çocuğun alın-

diği plasebo kontrollü çalışmalarla test edilmiştir (20). 1955'de aşının uygulanmasını kabul eden ABD'de parolitik polio insidansı yüzbinde 13.9'dan 1961'de 0.8'e düşmüştür. Bu aşının koruyuculuğunun zamanla azalması, vahşi polio virüsü üzerine etkisinin olmaması ve IM yoldan yapılması gibi bazı dezavantajları vardır (21).

Oral canlı polio aşısının geliştirilmesi için virüsün virülsünün azaltılması gerekmektedir. Bu amaçla çalışan bilim adamlarının işi hücre kültürlerinde virüsün üretilmesi ile kolaylaşmıştır. Aşı geliştirmeye uygun poliovirüs suşları birbirlerinden bağımsız olarak ABD'den Koprowski, Cox ve Sabin tarafından geliştirilmiştir. Alfred Sabin 1960'da canlı polio virusunu kullanarak oral polio aşısını geliştirmiştir. Bu aşı Güney Amerika'da bir şehirde 26.033 çocukta denenmiştir. Sabinin geliştirdiği aşı suşunun daha iyi antikor düzeyi sağlaması ve daha az nörotropik olması nedeniyle aşı 1961'de lisans almıştır (21). Oral yoldan yapılması aşının kolay uygulanmasını sağladığından polionun yayılmasını azaltmada başarılı olmuştur (19). Dolaşan vahşi polio virüsü yerine aşı virüsünü geçirmeyi amaçlayan polionun eradike edilme çalışmalarında oral polio aşısı kullanılmıştır ve büyük başarı sağlanmıştır. Ülkemizde de polionun eradikasyonu için aşı kampanyaları yürütülmüş ve eradikasyon sınırına gelinmiştir.

Virolog John Enders ve pediatrist Thomas Peebles 1954'de kızamık virüsünü böbrek hücre kültürlerinde üretmeyi başaran ilk bilim adamlarıdır (22,23). Virüs için örnek David Edmonstan adlı 13 yaşındaki bir çocuğun kan ve farengial sürüntüsünden alındığı için bu virüse Edmonstan suşu adı verilmiştir. Enders ve çalışma arkadaşı Samuel Katz bu virüsle kızamığa karşı aşı geliştirme çalışmalarına başlamışlardır. Edmonstan suşu ile 1955-58 yılları arasında insan amnion hücreleri ve civciv embrion hücrelerinde pek çok pasaj yapılmış ve atenu virüs elde edilmiştir. 1959 yılında ilk duyarlı çocuk aşılanmıştır. 1963'de ABD'de canlı kızamık aşısı lisans almıştır. Günümüzde tüm dünyada bu aşı kullanılmaktadır. Aşı duyarlı kişilerin %95-97'sinde serokonversiyon sağlamaktadır. Aşının kullanıma girmesi ile 1962'de 4 milyon olan olgu sayısı 1995'de 309'a inmiştir. 1962'de kızamığa bağlı 3000 ölüm olayı varken günümüzde bu sayı neredeyse sıfıra yaklaşmıştır (22,23).

Canlı kızamık aşısının geliştirilmesi ile eş zamanlı olarak ilaç firmaları Edmonstan suşu ile 2 inaktif kızamık aşısı geliştirmiştir. Ancak bu aşılar koruyuculuğunun tam olmaması ve kısa sürmesi, atipik kızamık sendromuna yol açması nedeniyle yerlerini canlı aşıya bırakmışlardır (24).

Kabakulak Hipokrat zamanından beri bilinen bir hastalıktır. Kabakulak etkeninin bir virüs olduğu Johnson ve Godpasture tarafından kanıtlanmıştır. Habel, 1945 yılında virüsü embriyone tavuk yumurtasında üretmiştir. Aşı geliştir-

me çalışmaları 1959 yılında başlamış ve ilk canlı kabakulak aşısı 1967 yılında geliştirilmiştir. İnaktif kabakulak aşısı Finlandiya'da geliştirilmiştir ancak etkinliğinin kısa sürmesi nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır (24).

Kızamıkçık ölümcül olmayan bir viral hastalıktır. Kızamıkçığın önemi gebelikte geçirildiğinde kongenital rubella sendromuna neden olabilmesidir. Kongenital rubella sendromunun klinik sonuçları katarakt, sağırılık, konjenital kalp hastalığı, ensefalit, mental retardasyon, pnömoni, hepatit, trombositopeni, metafiz defektleri, diyabet mellitus ve tiroiddir. Katarakt, koklear atrofi ve PDA konjenital rubella sendromunda tipiktir. Diğer göz, kulak ve kalp bulguları da sık görülür (25). Kızamıkçık aşısı için çalışmalar virüsün izole edildiği 1960'larda başlamıştır. Kızamıkçık aşısı insan diploid hücrelerinde üretilen ilk canlı aşı örneğidir. Kızamıkçık aşısı pek çok araştırmacı tarafından farklı kültürlerde geliştirilmeye çalışılmıştır. Stanley Plotkin ve arkadaşlarının insan fibroblast hücrelerinde ürettiği aşı 1971'de lisans almıştır. Bu aşı daha sonra geliştirilmiş ve 1979'da yeniden lisans almıştır. Günümüzde tüm dünyada kullanılan aşıdır (25). 1971'de kızamık, kızamıkçık ve kabakulak aşuları kombine edilmiştir (24).

Suçiçeği aşısı Japonya'da geliştirilmiştir. Japonya'da Michiaki Takahashi 1970'li yılların başında suçiçeği geçirmekte olan 3 yaşındaki Oka isimli bir çocukta izole ettiği varisella zoster virüsünü doku kültürlerinde pasajlayarak halen kullanılmakta olan atenu virüsünü geliştirmiştir. Normal çocuklar için olduğu kadar immünkompromize çocuklar içinde üretilen ilk canlı virüs aşısıdır (19). ABD'de Anne Gershon ve çalışma arkadaşları tarafından remisyondaki lösemik çocuklarda test edilmiş ve güvenilirliği kanıtlanmıştır. Yapılan çalışmalar aşının Zona insidansını azalttığını göstermiştir. ABD'de 1995'de lisans alan aşı günümüzde çok sayıda gelişmiş ülkede rutin kullanım için onay almıştır (19).

Gram (+) ve gram (-) kapsüllü bakteriler çocukluk çağında ve erişkinlikte ciddi infeksiyonlara neden olurlar. Bu bakterilerden pnömokok 1880 yılında Sternberg tarafından izole edilmiştir. Sternberg 1882 yılında ölü bakterinin enjeksiyonu ile pnömoninin önlenebileceğini bildirmiştir (26). Pnömokok infeksiyonunu önleme için ilk planlı çalışmalar Sir Almroth Wright ve arkadaşları tarafından 1911 yılında Güney Afrika'da altın madeninde çalışanlar üzerinde yapılmıştır. Pnömokok polisakkaritlerinin immünojenik olduğu 1927 yılında Schiemann ve Casper tarafından, 1930 yılında da Francis ve Tillett tarafından gösterilmiştir (26). Pnömokok kapsül polisakkarid aşısının etkinliğinin net kanıtı ikinci Dünya Savaşı sırasındaki pnömokok epidemisinde askeri amaçlı çalışmalarda gösterilmiştir. 1940 ve 1950'lerde antibiyotiklerin bulunması ve uygulamaya gir-

mesi ile pnömokok infeksiyonlarının başarılı olarak tedavi edilmesi pnömokok aşısına ilgiyi azaltmıştır. O zamana dek geliştirilmiş olan 2 aşı kullanılmadığı için piyasadan çekilmiştir. 1950'lerde pnömokok infeksiyonlarının yeniden değerlendirilmesi insidansda bir azalma olmadığını ortaya çıkarmıştır. Özellikle yaşlılarda, kronik hastalıkları olanlarda ve immün kompromize hastalarda antimikrobial tedavinin çok az yarar sağladığı görülmüştür. Prognozu iyileştirebilecek önlemlerin olmaması korumayı tekrar gündeme getirmiştir. 1972 ve 1976 yılları arasında 12 bin erkeği içeren bir çalışma yürütülmüştür. Katılımcıların üçte birine Ely-Lilly tarafından hazırlanan polivalan pnömokok aşısı, üçte birine menengokok aşısı ve geri kalanlara da plasebo olarak salın verilmiştir. Pnömokok aşısı alanlarda pnömokok infeksiyonları %78.5 azalmıştır. Bakteriemi ise %82.3 azalmıştır. Merck tarafından hazırlanan aşı ile de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Merck tarafından hazırlanan 4 valanlı aşı 1977'de lisans almıştır. Bu aşının içerdiği antijen sayısı 1983'de 23'e çıkarılmıştır (27).

Pnömokok aşısından sonra diğer kapsüllü bakteriler meningokok, hemofilus influenza tip b ve salmonella tifiye karşı polisakkarid aşı geliştirilmiştir. Kapsüller polisakkarid aşılarının tümü için erişkinlerde bakteriemi ve hedef organ hastalığını önleyen serum antikorları geliştirilmiş ancak bu antikorlar polisakkaride B hücre yanıtı yetersiz olan çocuklarda immünojenik olmamıştır (26). Bu sorun T hücrelerinin B hücrelerine yardım etmesini sağlayan proteinlerin polisakkaridlere konjugasyonu ile çözülmüştür. Günümüzde pnömokok hastalıklarından korunmada hem polisakkarid hem de konjuge aşılar kullanılmaktadır. Polisakkarid aşılar nazofarengeal taşıyıcılığı önleyemezken konjuge aşılar taşıyıcılığı da önleyebilmektedir (27). Böylece çocuklarda infeksiyon yapan 3 majör bakteriyel patojene karşı herd immünite boyutu eklenmiş olmaktadır. Konjugasyon yöntemi meningokok ve pnömokok aşılarına da uygulanmış; böylece bu iki organizmanın invazif infeksiyonu ve yayılımı kontrol altına alınabilmiştir (27).

İlk şarbon aşısını inaktif tam hücre aşısı olarak Pasteur ve arkadaşları geliştirmiştir. Günümüzde kullanılan Şarbon aşıları bakteri tarafından sekrete edilen koruyucu antijen proteinlerine dayalı olarak üretilmekte ve kullanılmaktadır. Yine ilk kez Pasteur tarafından geliştirilen kuduz aşısı da Wiktor, Koprowski ve arkadaşlarıncı 1970'lerde hücre kültürlerinde üretilen aşıya yerini bırakmıştır. Bu aşıda virüs hücre kültürlerinde üretildikten sonra pürifiye ve inaktive edilmektedir. Aşıdaki koruyucu antijen tam hücre değil, kuduz glikoproteinidir (1).

İnfluenza aşısı için çalışmalar 1931'de virüsün yumurtada üretilebileceğinin keşfi ile başlamıştır. 1935 yılında ilk aşı ABD'de geliştirilmiştir. 1935-41 yılları arasında test edi-

len aşı 1942-43 yıllarında orduda kullanılmıştır. 1940'da ilk kez farklı bir influenza virusu keşfedilmiş ve izole edilmiştir. 1942'de ilk inaktif bivalan aşı insanlarda denenmeye başlamıştır. Ancak influenza virüsünün antijenik yapısını değiştirmesine bağlı olarak 1947 yılındaki epidemide aşı etkisiz kalmıştır. 1978 yılında influenza A/H1N1 izole edilmiş ve bu yeni virusu de içeren trivalan aşı ilk kez üretilmeye başlanmıştır. İnfluenza epidemilerinin her yıl farklı bir virüsle olması aşının kompozisyonunun her yıl düzenli olarak yeni virüslere göre modifiye edilmesini gerektirmektedir. 1973 yılından beri DSÖ sürveyans sistemlerinin sonuçlarına bağlı olarak influenza aşısının kompozisyonu için öneriler yayınlamakta ve aşılar bu öneriler doğrultusunda üretilmektedir (28).

Etkili hepatit A aşısı Belçika'da SmithKline Beecham laboratuvarlarında geliştirilmiştir. Hepatit A için önce inaktif aşı geliştirilmiştir. Daha sonra aşı hücre kültürlerinde atenuye edilmiş ve aşı geliştirilmiştir. Canlı aşılar yüksek etkinliktedir; ancak üretimleri daha uzun sürmektedir. Provost ve arkadaşları 1986'da inaktif hepatit A aşısını hazırlamıştır. Ardından Lewis ve arkadaşları da bir inaktif aşı geliştirmişlerdir. Daha sonra yapılan yoğun klinik çalışmalarda aşının güvenli ve oldukça immünojenik olduğunu göstermiştir (29).

Hepatit B virüsü hücre kültürlerinde üretilmediği için plazmadan derivate edilen aşı geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu konuda çalışmalar 1968 yılında başlamıştır. Hilleman ve arkadaşları, infekte hastaların serumlarından HBsAg partiküllerini ayırtmışlar ve kalan canlı virüsü inaktive ederek hepatit B aşısı geliştirmişlerdir. Geliştirilen hepatit B aşısının immünojenitesi ve güvenliği için klinik çalışmalar 1975 yılında başlamıştır. Geliştirilen aşı 1981 yılında genel kullanım için lisans almıştır. Ancak plazmadan elde edilmesi nedeniyle aşının güvenliği konusunda endişeler aşının kullanımını engellemiştir. Yirminci yüzyılın sonlarına doğru genetik mühendisliğin gelişimi aşı geliştirilmesini de büyük oranda etkilemiştir. Valenzuela ve arkadaşları S antijeni için kodlama dizisini maya hücrelerinin içine yerleştirmişler ve böylece invitro olarak bol miktarda S antijeni partikülü üretmek mümkün olabilmıştır. Rekombinant hepatit B aşısı 1986'da lisans almıştır. İlk rekombinant hepatit aşısı Pasteur enstitüsünde, ikinci rekombinant hepatit aşısı SmithKline Beecham laboratuvarlarında üretilmiştir (29).

Genetik mühendisliği kullanılarak üretilen rekombinant aşılar virüsün immün yanıtı uyaran bir antijeninin maya içinde çoğaltılmasıyla elde edilen aşılardır. Hepatit B, oral tifo bakteriyel canlı virüs aşısı ve CVD103-HgR kolera aşısı bu yöntemle üretilen aşıdandır (8). Rekombinant aşıların koruyuculuğu etkin ve uzun sürelidir; yan etkileri daha azdır.

Aşı antijenleri için vektör olarak pek çok virüs ve bakteri üzerinde çalışılmaktadır. Poxvirüsler, adenovirüsler, tbc

**Tablo 1.** İnsan aşlarının geliştirilmesi tarihleri ve yöntemlerini

Tarih	Canlı, atenüe (zayıflatılmış)	Ölü, tüm hücre	Pürifiye protein ya da polisakkaridler	Genetik mühendislik
18. yüzyıl	• Çiçek, 1798			
19. yüzyıl	• Kuduz, 1885	• Tifo, 1896 • Kolera, 1896 • Veba, 1897		
Erken 20. Yüzyıl İlk yarı	• Tbc (BCG), 1927 • Sarıhumma 1935	• Boğmaca, 1926 • İnfluenza, 1936 • Riketsiya, 1938	• Difteri toksoid, 1923 • Tetanoz toksoid, 1926	
20. Yüzyıl İkinci yarı	• Polio oral, 1963 • Kızamık, 1963 • Kabakulak, 1967 • Kızamıkçık, 1969 • Adenovirüs, 1980 • Salmonella tifi, 1989 • Varisella, 1995 • Rotavirüs reassortant, 1999 • Kolera atenüe, 1994 • Soğuga adapte İnfluenza, 1999	• Polio IM, 1955 • Kuduz (hücre kültürü, 1980 • Tik-born ensefaliti, 1981 • Japon ensefaliti (fare beyni), 1992 • Hepatit A, 1996 • Kolera (WC-rBS), 1991 • Konjuge Meningokok (C grubu), 1999	• Antraks sekrete proteinler, 1970 • Polisakkarid meningokok, 1974 • Polisakkarid pnömokok, 1977 • polisakkarid, <i>H. influenza</i> Tip b, 1985 • Konjuge <i>H. influenza</i> Tip b, 1987 • Polisakkarid tifo (Vi), 1994 • Asellüler boğmaca, 1996 • Hepatit B (plazmadan derive), 1981	• Hep Bs Ag rekombinant, 1986 • Lyme Osp A, 1998 • Kolera (rekombinant toksin B), 1933
21. yüzyıl	• Rotavirus (atenüe ve yeni reassortants), 2006 • Zoster, 2006	• Japon ensefaliti, (2009 (Vero cell) • Kolera (sadece WC), 2009	• Konjuge pnömokok (23 valanlı), 2000 • Konjuge Meningokok (4 valanlı), 2005 • Konjuge pnömokok (13 valanlı), 2010	• Human papillomavirus rekombinant (4 valanlı) (2006) • Human papillomavirus rekombinant (2 valanlı) (2009) • Meningok grup B proteinleri, 2013 • Human papillomavirus rekombinant (9 valanlı), 2014

basili (bacillus Calmette–Guérin) ve diğer ilişkili atenüe mikroorganizmalar genomları içine yerleştirilen patojenlerden koruyucu antijen için genlere sahiptir. Human papilloma virus (HPV) aşısının geliştirilmesi de genetik mühendisliği sayesinde mümkün olmuştur. Lyme hastalığına karşı aşı da kısa süre önce kullanıma sunulmuştur. Son olarak da Grup B meningokok aşısı geliştirilmiştir (8).

Günümüzde araştırmacılar varolan aşları daha da geliştirmeye ve HIV/AIDS, kanser, ebola ve diğer hastalıklara karşı da aşı geliştirme çabalarını sürdürmektedirler. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) yaklaşık 30 yıl önce keşfedilmiştir. Günümüzde tüm dünyada HIV ile infekte kişiler giderek artmaktadır. Kür sağlayıcı bir tedavi henüz yoktur.

Aşı çalışmaları ise halen devam etmektedir. Pek çok deneme başarısızlıkla sonuçlanmıştır. HIV'e karşı aşı geliştirme çalışmalarında bazı engeller vardır. Bunlar HIV'in global değişkenliği, geçerliliği gösterilmiş bir hayvan modeli olmaması, koruyucu immünitenin bağlantılarının yokluğu, HIV'e karşı doğal koruyucu immün yanıtın olmaması ve insanlarda çalışma yapmanın etik olanaksızlığıdır. Çalışmalar halen devam etmektedir (30,31).

Esas olarak kimyasal ajanlar olan çoğu ilaçların aksine aşılarda işlem sırasında tehlikeli olabilen biyolojik ajanlardır. Ölü virüs, tüm hücre ya da canlı atenüe olup olmadığına bakılmaksızın aşılarda laboratuvar ortamından flakona girinceye kadar ki süreçte çeşitli noktalarda kesintiye uğrayabilmektedir. Ka-

lite kontrol, sterilizasyon ve gözleme aşısı üretiminde tartışılmaz özelliğindedir. Çok sıkı standartlarda bile kontaminasyon olasılığı günümüzde bile çok az da olsa vardır (8). 1955 yılında Amerika'da vahşi polio virüsü ile kontamine olan polio aşısı nedeniyle 200 çocuk hastalanmış ve 5 çocuk ölmüştür. Bu olay aşısı üretiminin çok sıkı denetim altında yapılması gerekliliğini ortaya koymuştur. Aşısı üretimi aşılarda immüniteyi uyarması ancak ciddi enfeksiyona yol açmaması için sıkı kontrol altında yapılmak zorundadır (8).

### **Türkiye'de Aşısı Çalışmalarının Tarihçesi**

1801 yılında Jenner metoduna göre Çiçek aşısı uygulaması başladıktan 3 yıl sonra Osmanlı Devleti'nde aşısı uygulamaları başlamıştır. Çiçek aşısının uygulaması için 1885'te dünyada ilk olan "Çiçek Nizamnamesi" adıyla kanun çıkarılmış, aşısı yaptırmayan kişiler askeri ve yatılı okullara alınmamıştır (6).

1886 yılında kuduz aşısının üretilip uygulanması için Pasteur Enstitüsüne eğitim için gönderilen hekim ve veterinerler ile 1887 Ocak ayı başında kuduz aşısı Türkiye'ye getirilmiş; ilk kuduz aşısı Mekteb-i Tıbbiye-i Askeriye-i Şahane'de üretilmiştir. Aynı yıl Kuduz Tedavi Müessesesi kurulmuştur. 1892'de ilk çiçek aşısı üretimi başlamıştır (6).

Tifüs aşısı dünyada ilk kez 1916 yılında Dr. Reşat Rıza KOR tarafından geliştirilmiştir. Dr. Kor tifüslü hastadan aldığı kanı 60 derece ısıda defibrine ederek aşısı geliştirmiş ve aşısı Kafkas Cephesinde savaşan askerlere Erzurum'da Dr. Refik Sağlam tarafından uygulanmıştır. İkinci dünya savaşı sırasında Türkiye çok sayıda ülkenin tifüs aşısı gereksinimini karşılamıştır (6).

27 Mayıs 1928 tarihinde toplum sağlığını koruma çalışmaları yapmak amacıyla Refik Saydam Hıfzıssıhha Müessesesi kurulmuştur. Enstitü koruyucu hekimlik bağlamında aşısı ve serum üretim çalışmalarına başlamıştır. 1936 yılında Hıfzıssıhha Enstitüsünde tifo, dizanteri, kolera, veba, meningokok, boğmaca, brusella, BCG (ağız ve deri içi olmak üzere), difteri, tetanoz, alüminyum presipiteli karma aşılarda, tifüs, kuduz, çiçek, grip aşılarda dahil 17 farklı tip aşısı üretilmeye başlanmıştır. Kurumda 1937'de kuduz serumu üretilmeye başlanmıştır. 1940'ta Çin'deki kolera salgını için Çin'e kolera aşısı gönderilmiştir. Tifüs aşısı ve akrep serumu üretimi 1942'de başlamıştır. 1947'de Biyolojik Kontrol Laboratuvarı kurulmuş ve BCG aşısı üretimine geçilmiştir. 1948'de boğmaca aşısı üretimi başlamıştır. 1950'de İnfluenza laboratuvarı DSÖ tarafından Uluslararası Bölgesel İnfluenza Merkezi olarak tanınmış ve influenza aşısı üretimine geçilmiştir. 1965'te ilk kez kuru çiçek aşısı üretimi yapılmış; 1976'da kuru BCG aşısının deneysel üretimi başlamış; 1983'te kuru BCG aşısı üretimine geçilmiştir. Cumhuriyetin ilk yıllarında tüm Türkiye'nin aşısı gereksinimini kar-

şılaman kurum dünyaya da aşısı ithal etmiştir. Kurum çağın gereklerine uygun aletlerle yenilenmediği için 1996 yılında DBT aşısı, 1998 yılında da BCG aşısı üretimi durdurulmuştur. Dünyada Çin, Pakistan, Kore, Küba, Bulgaristan, Macaristan dahil pek çok ülke kendi aşısını üretirken Türkiye aşısı ithal eden ülkeler arasındadır.

2013 yılında Hacettepe Üniversitesi ve Keymen ilaç birliği ile Türkiye'de aşısı üretiminin yeniden başlatılması için çalışmalara başlanmıştır. Antijen üretiminden başlayarak sıfırdan aşısı üretimi çalışmaları için Aşısı Geliştirme Laboratuvarının kurulması kararı alınmıştır (33).

### **Geleceğe Yönelik Yeni Aşılarda Çalışmalar**

Aşılarda geliştirilmesi uzun bir süreçtir. Genomik gibi bazı alanlardaki gelişmeler, araştırmacıların bazı kanser tipleri, hastalıklar ve durumlar için immünoterapileri içeren terapötik aşılarda geliştirmelerini olanaklı kılmaktadır. Araştırmacılar aşılarda enjeksiyon dışı yöntemlerle yapılabilir olmasını sağlayacak nazal sprey, toz inhaler, transdermal uygulama gibi yeni yöntemler üzerinde de çalışmaktadırlar. Günümüzde biyofarmasötikal araştırma şirketleri enfeksiyon hastalıkları, kanserler, alerjiler ve diğer hastalıklar için 271 aşısı üzerinde çalışmaktadır (34). Bu aşılarda tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir. Tablo 1'de enfeksiyonlara karşı aşısı çalışmaları tablo 2'de Nörolojik hastalıklar ve diyabet gibi tam kür sağlanamayan kronik hastalıklara karşı aşısı geliştirme çalışmaları özetlenmiştir.

Ümit veren yeni bilimsel yaklaşımları kullanan araştırmacılar enfeksiyon hastalıklarına karşı aşılarda başarı öyküleri yaratmaktadırlar. Halen kullanılan aşılarda pek çok enfeksiyon hastalığı kontrol altına alınmakla birlikte enfeksiyon hastalıkları özellikle gelişmekte olan ülkelere yaşamı tehdit etmeye devam etmektedir. DSÖ'nün tüm ülkelere önerdiği genişletilmiş aşısı programı bazı bulaşıcı hastalıklardan morbidite mortaliteyi önemli oranda azaltmıştır. Örneğin vahşi tip 2 polio virüsü 1999'da eradike edilmiş, tip 3 polio virüsünde eradikasyona yaklaşılmıştır. Kızamaktan ölümler sahra altı Afrika ülkelerinde belirgin olarak azaltılmıştır (35). Ancak istenilen başarı oranları yakalanamamıştır. Başarısızlığın nedenlerinden biri aşılarda uygulanmasındaki bazı özellikler, aşılarda etkinliğinin yüzde yüz olmaması ya da kısa sürmesidir. Parenteral yol, birden fazla doz gereksinimi aşılarda başarısızlığın nedenleri arasında olduğu için yeni aşılarda geliştirilmesinde tek doz ve oral ya da intranasal aşılarda geliştirilmesi istenmektedir. Aşılama oranlarının düşüklüğünde bir başka etken çoğu aşının soğuk zincir gerektirmesi olduğu için yeni çalışmalarda soğuk zincir gerektirmeyen aşısı üretimi hedeflenmektedir (34-36). Aşılama hedeflerinin başarılabilmesi için tüm dünyada geçerli ideal aşısı karakteristikleri saptanmıştır. İdeal aşının bazı temel özellikleri (36):



**Tablo 1.** İnfeksiyon hastalıkları için aşı araştırmaları

Ürün adı	Sponsor	Endikasyon	Gelişim aşaması
ACAM529	Sanofi Pasteur Swiftwater, PA National Institute of Allergy and Infectious Diseases Bethesda, MD	Herpes simpleks virus (HSV) infeksiyonu	Faz I
ACAM-Cdiff (toksoid aşı)	Sanofi Pasteur Swiftwater, PA	Klostridium diffisil infeksiyonunu önleme	Faz III
ACE527 (ETEC aşısı)	TD Vaccines Odense, Denmark PATH Seattle, WA	E kolinin neden olduğu seyahat diya- resini önleme	Faz II
Asellüler Boğmaca aşısı	Novartis Vaccines Cambridge, MA	Difteri, tetanoz ve boğmacayı önleme	Faz I tamamlandı.
ADVAX (DNA aşısı)	Aaron Diamond AIDS Research Center New York, NY International AIDS Vaccine Initiative New York, NY Ichor Medical Systems San Diego, CA	HIV infeksiyonunu önleme  HIV infeksiyonunu önleme (yeni uygulama sistemi)	Faz I tamamlandı  Faz I tamamlandı
AE-AI aşı	Antigen Express	Kuş gribini önleme	Faz I
AE-H aşı	Worcester, MA	HIV infeksiyonunu önleme ve tedavi	Faz I
Aflunov™ İnfluenza A virus H5N1 aşısı (Grip hücre kültürü)	Novartis Vaccines Cambridge, MA	İnfluenza A virüs H5N1 alt tipi (pre-pandemik) infeksiyonu önleme	Faz II
AGS-004 (kişisel dendritik hücre bazlı aşı)	Argos Therapeutics Durham, NC	HIV-1 infeksiyonu	Faz II
Şarbon aşısı (oral)	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), Bethesda, MD PaxVax San Diego, CA	Şarbonu önleme	Faz I
ASP-0113 (Plazma DNA-bazlı aşı), Öksüz ilaç*	Astellas Pharma US Northbrook, IL Vical San Diego, CA	Sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonunu önleme	Faz II
AVX101 (monovalan HIV aşısı)	AlphaVax Rsch. Triangle Park, NC	HIV-1 infeksiyonunu önleme	Faz I tamamlandı.
AVX502 (influenza aşısı)		İnfluenza (genç erişkinler ve yaşlılar)	Faz I
AVX601 [Sitomegalovirüs (CMV) aşısı]	AlphaVax Rsch. Triangle Park, NC Novartis Vaccines Cambridge, MA	CMV infeksiyonunu önleme	Faz I
Bexsero® Meningokok aşısı, 4 valanlı group B, rekombinant aşı	Novartis Vaccines Cambridge, MA	Meningokok group B infeksiyonu	Faz II
BioThrax® Adsorbe şarbon aşısı (subkutan)	Emergent BioSolutions Rockville, MD	Şarbon (maruziyet sonrası önleme)	Faz III
CR6261 (mAb/influenza aşısı)	CruCell Leiden, Netherlands	İnfluenza A virüs infeksiyonunun tedavisi	Faz I
DCVax-001/CD-2401 (rekombinant protein aşısı)	Celldex Therapeutics Needham, MA Rockefeller University New York, NY	HIV infeksiyonunu önleme ve tedavi	Faz I

Dang DNA aşısı	U.S. Naval Medical Research Center, <i>Silver Spring</i> , MD <i>Vical</i> , <i>San Diego</i> , CA	Dang ateşini önleme	Faz I
Dang ateşi aşısı	Sanofi Pasteur <i>Swiftwater</i> , PA	Hafif – orta Geng ateşini önleme	Faz III
Dang aşısı (TDENV-PIV)	GlaxoSmithKline <i>Silver Spring</i> , MD U.S. Army Medical Research and Materiel Command <i>Fort Detrick</i> , MD	Dang ateşini önleme	Faz I
DENVax™ 4 valanlı hibrit dang virüs aşısı	Inviragen <i>Fort Collins</i> , CO	Dang	Faz II
DermaVir™ Patch DNA topikal yama aşısı	Genetic Immunity <i>McLean</i> , VA	HIV-1 infeksiyonunu tedavi etme	Faz II
DTP-HepB-Polio-Hib Altı valan aşısı (PR5IV419)	Merck <i>Whitehouse Station</i> , NJ Sanofi Pasteur <i>Swiftwater</i> , PA	Difteri, tetanoz, boğmaca, hepatit B, polio, Hemofilus influenza tip b (pediatrik)	Faz III
Ebola DNA aşısı	Crucell <i>Leiden</i> , <i>Netherlands</i> Vaccine Research Center (NIAID), <i>Bethesda</i> , MD	Ebola virus infeksiyonu önleme	Faz I
Fluad® influenza virus aşısı (H1N1/H3N2/tip-B suşu)	Novartis Vaccines <i>Cambridge</i> , MA	İnfluenza virus infeksiyonu (çocuklar ve yaşlılar)	Faz III
Fluzone® QIV ID 4 valanlı inaktif intradermal influenza aşısı.	Sanofi Pasteur <i>Swiftwater</i> , PA	İnfluenza virus infeksiyonu	Faz III
FVH1 DNA bazlı influenza aşısı	Inovio Pharmaceuticals <i>Blue Bell</i> , PA	İnfluenza A virus H1N1 alt tip	Faz I
GeIVac™ H5N1 influenza virus Aşısı, nazal, kuru toz.	Nanotherapeutics <i>Alachua</i> , FL	İnfluenza virus infeksiyonu	Faz I
GEN-003 (herpes simpleks virus tip-2 terapötik vaccine)	Genocea Biosciences <i>Cambridge</i> , MA	HSV infeksiyonunu tedavi etmek.	Faz I/II
GI-5005 (tarmogen T-cell immünite stimulatörü)	GlobeImmune <i>Louisville</i> , CO	Hepatit C virus (HCV) infeksiyonu	Faz II
GS-4774/GI-13020 (tarmogen T-cell immunité stimulatörü)	Gilead <i>Foster City</i> , CA GlobeImmune <i>Louisville</i> , CO	Kronik hepatit B virus (HBV) infeksiyonu	Faz I
GSK134612 (MenACWY-TT konjuge aşısı)	GlaxoSmithKline <i>Rsch. Triangle Park</i> , NC	Meningokok grup A, C, Y ve W-135 infeksiyonunu önleme (çocuklar)	Faz III
GSK2392102A (Staf aureus aşısı)		Meningokok grup A, C, Y ve W-135 infeksiyonunu önleme (erişkinler, ergenler ve bebekler)	Faz II
GSK2654909A (immünostimulan aşısı)		Stafilokok infeksiyonunu önleme	Faz I
		H9N2 avian influenza virus infeksiyonunu önleme	Faz I

GSK3003891A (immünostimulan aşısı) H5N1 (pre-) pandemik influenza virus aşısı		Respiratuar sinsityal virus (RSV) enfeksiyonunu önleme İnfluenza A virus H5N1 alt tipi enfeksiyonunu önleme (erişkinlerde pandemik kullanım) İnfluenza A virus H5N1 alt tipi enfeksiyonunu önleme (pediyatrik pandemik kullanım)	Faz I Uygulama öncesi Faz III
H1N1 mevsimsel influenza virüs aşısı	Vaxart San Francisco, CA	Mevsimsel H1N1 influenza virus enfeksiyonunu önleme	Faz I
H5N1 influenza aşısı (rekombinant VLP aşısı)	Novavax Rockville, MD	İnfluenza A virus H5N1 alt tipi enfeksiyonunu önleme (mevsimsel kullanım) İnfluenza A virus H5N1 alt tipi enfeksiyonunu önleme (pandemik kullanım)	Faz II Faz I
H5N1 influenza virus aşısı	Vaxart San Francisco, CA	İnfluenza A virüs H5N1 alt tipi enfeksiyonunu önleme	Faz I
HBV-002 (rekombinant subunit aşısı)	Hawaii Biotech Aiea, HI	Batı Nil virus enfeksiyonunu önleme	Faz I tamamlandı.
Hepatit C aşısı tedavisi (Ad6NSmut)	GlaxoSmithKline Rsch. Triangle Park, NC	HCV enfeksiyonunu önleme	Faz I/II
Hepilisav™ Hepatit B aşısı 1018-ISS konjuge	Dynavax Berkeley, CA	HBV enfeksiyonunu önleme	Uygulama aşamasında
HerpV Herpes simpleks aşısı	Agenus Lexington, MA	HSV-2 enfeksiyonu tedavisi	Faz II
HIV rekombinant aşısı	GlaxoSmithKline Rsch. Triangle Park, NC	HIV hastalığı immünoterapi	Faz II
HIV aşısı	Crucell, Leiden, Netherlands Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA International AIDS Vaccine Initiative, New York, NY	HIV enfeksiyonunu önleme	Faz I
HIV aşısı	GeoVax Labs Smyrna, GA	HIV enfeksiyonunu önleme	Faz II
HIV aşısı	PaxVax San Diego, CA	HIV enfeksiyonu tedavisi	Faz I/II
HIV aşısı	PaxVax San Diego, CA	HIV enfeksiyonunu önleme	Faz I
HIV aşısı	Novartis Vaccines Cambridge, MA	HIV enfeksiyonunu önleme	Faz I
HIV aşısı (MAG pDNA)	Profectus Biosciences Baltimore, MD	HIV enfeksiyonunu önleme	Faz I
HIV aşısı (rVSV)	Profectus Biosciences Baltimore, MD	HIV enfeksiyonunu önleme	Faz I
HIVAX™ replikasyon-defektif HIV-1 aşısı	GeneCure Biotechnologies Norcross, GA	HIV-1 enfeksiyonu	Faz I
IC31 (mevsimsel influenza aşısı)	Novartis Vaccines Cambridge, MA	İnfluenza virüs enfeksiyonunu önleme	Faz I
IC43 (Psödomonas aeruginosa aşısı)	Valneva Vienna, Austria	Psödomonas aeruginozanın neden olduğu Nozokomyal (hastanede edinilmiş) enfeksiyonu önleme	Faz I
IC84 (rekombinant füzyon protein aşısı)	Valneva Vienna, Austria	Klostridyum diffisil enfeksiyonunu önleme	Faz I
İmvamune® Çiçek aşısı	Bavarian Nordic Mountain View, CA	Çiçek (likit formülasyon) Çiçek (donmuş – kuru formülasyon)	Faz III Faz II

influenza A virus H1N1 aşısı (L.E.A.P.S.™)	CEL-SCI Vienna, VA	İnfluenza A virus H1N1 alt tipi enfeksiyonunu önleme ve tedavi	Faz I
influenza A virus H3N2 aşısı	Novartis Vaccines Cambridge, MA	İnfluenza A virüsü H3N2 subtipi önleme	Faz I
İnfluenza A virus H5N1 (Hücre kültürü bazlı aşısı)	GlaxoSmithKline Rsch. Triangle Park, NC	İnfluenza A virus H5N1 alt tipi enfeksiyonunu önleme (pandemik kullanım)	Faz I
İnfluenza A virus H5N1 aşısı	Baxter Healthcare Deerfield, IL	İnfluenza A virüsü H5N1 alt tipi enfeksiyonunu önleme	Faz I
İnfluenza A virus H1N1 aşısı	Medicago USA Durham, NC	İnfluenza A virüsü H1N1 alt tipi enfeksiyonunu önleme	Faz I
İnfluenza A virus H5N1 aşısı		İnfluenza A virüsü H5N1 alt tipi enfeksiyonunu önleme	Faz I
İnfluenza A virus H5N1 aşısı	iBio Newark, DE	İnfluenza A virus H5N1 alt tipi enfeksiyonunu önleme	Faz I
İnfluenza A virus H7N9 aşısı	Novavax Rockville, MD	İnfluenza A virüsü H7N9 alt tipi enfeksiyonunu önleme	Faz I
İnfluenza A virus H9N2 aşısı	Baxter Healthcare Deerfield, IL	İnfluenza A virüsü H9N2 alt tipi enfeksiyonunu önleme	Faz I/II tamamlandı.
INO-3401 (DNA aşısı)	Inovio Pharmaceuticals	İnfluenza A virus H5N1 alt tipi	Faz I tamamlandı.
INO-3510 (DNA aşısı)	Blue Bell, PA	İnfluenza A virus H1N1 alt tipi, influenza A virus H5N1 alt tipi	Faz I
INV21 (enterovirus A aşısı)	Inviragen Fort Collins, CO	El, ayak, ağız hastalığı	Faz I
ITV-1 (immün terapötik aşısı-1)	Immunotech Laboratories Monrovia, CA	HIV enfeksiyonu	Faz I
LIQ-001	Liquidia Technologies Rsch. Triangle Park, NC	İnfluenza virus enfeksiyonu	Faz I tamamlandı.
Lyme hastalığı aşısı	Baxter Healthcare Deerfield, IL	Lyme hastalığını önleme	Faz I/II
Malarya aşısı (rekombinant, Ad35-CS)	Crucell Leiden, Netherlands	Malarya	Faz I tamamlandı.
Malarya aşısı	GenVec <i>Gaithersburg</i> , MD U.S. Naval Medical Research Center <i>Silver Spring</i> , MD	Malarya	Faz I/II
Malarya aşısı (PfSPZ)	Sanaria Rockville, MD	Malarya	Faz I/II
MEDI-550 (pandemik influenza virus aşısı)	MedImmune <i>Gaithersburg</i> , MD	Pandemik influenzayı önleme	Faz I
MEDI-559, (PRVV)		RSV enfeksiyonunu önleme, (pediatrik)	Faz I
MenABCWY multivalan konjuge aşısı	Novartis Vaccines Cambridge, MA	Meningokok grup A, B, C, Y ve W-135 enfeksiyonunu önleme (ergenler)	Faz II
Meninge ACYW İkinci jenerasyon meningokok konjuge bebek aşısı	Sanofi Pasteur Swiftwater, PA	Meningokok enfeksiyonu	Faz II
MMR aşısı (Canlı atenué trivalent aşısı), (GSK209762)	GlaxoSmithKline Rsch. Triangle Park, NC	Kızamık, kızamıkçık ve kabakulağı (KKK) önleme	Faz III
Mosquirix™ malarya aşısı		Malaryayı ( <i>Plasmodium falciparum</i> ) önleme	Faz III
NB-1008 (intranazal aşısı)	NanoBio Ann Arbor, MI	İnfluenza virus enfeksiyonunu önleme	Faz I
NDV-3 (rekombinan protein aşısı)	NovaDigm Therapeutics Grand Forks, ND	Kandidiyazisi önleme, Stafilokok (MRSA) enfeksiyonunu önleme	Faz I

NmVac4 (ACWY grupları meningo- kok konjuge aşısı)	JN-International Medical Omaha, NE	Meningokok grup A, C, Y ve W-135 infeksiyonu	Faz I
Norovirus bivalent aşısı	LigoCyte Pharmaceuticals (Takeda) Bozeman, MT	Norovirus gastroenteriti	Faz I/II
NTHi rekombinant aşısı (GSK2838497A)	GlaxoSmithKline Rsch. Triangle Park, NC	Tipi belirlenemeyen Hemofilus influ- enzayı önleme	Faz I
NuThrax™ CPG 7909 adjuvantla absorbe şarbon aşısı	Emergent BioSolutions Rockville, MD	Şarbon (maruziyet sonrası önleme)	Faz II
Optaflu® influenza virus aşısı (grip hücre kültürü)	Novartis Vaccines Cambridge, MA	İnfluenza virüs infeksiyonunu önleme	Faz III
PanBlok® İnfluenza A virus H5N1 aşısı	Protein Sciences Meridian, CT	İnfluenza A virus H5N1 alt tipi infeksiyonunu önleme (pandemik)	Faz I/II
PENNVAX™-B DNA aşısı (klad B) PENNVAX™-G DNA aşısı (klad A, C, D)	Inovio Pharmaceuticals Blue Bell, PA	HIV infeksiyonunu önleme ve tedavi	Faz I
PER.C-flu	Crucell Leiden, Netherlands	İnfluenza virüs infeksiyonunu önleme	Faz II
PF-05212366 (MnB rLP2086)	Pfizer New York, NY	menenjit B (ergen ve genç erişkinler)	Faz III
PF-06290510 (4-antijen Staf aureus aşısı, SA4Ag)		Stafilokok infeksiyonu	Faz II
PF-06425090		Klostridyum diffisil koliti	Faz I
Enjektabl veba aşısı		DynPort Vaccine Frederick, MD	Yersinya infeksiyonu
Prefluce™ Mevsimsel influenza virüs aşısı	Baxter Healthcare Deerfield, IL	İnfluenza virüs infeksiyonunu önleme	Faz III
PreviThrax® Rekombinant koruyucu anti- jen (rPA) şarbon aşısı, purifiye	Emergent BioSolutions Rockville, MD	Şarbon	Faz II
Psödomonas aeruginosa an- tikor fragman ürünü	Sanofi Pasteur Swiftwater, PA	Ventilatörle ilişkili pnömoniyi önleme	Faz I
PXVX-0103 (influenza A virus aşısı H5N1)	PaxVax San Diego, CA	İnfluenza A virüs H5N1 alt tipi in- feksiyonunu önleme	Faz I
PXVX-0200 (oral, canlı, atenue aşısı)		Kolera	Faz I
Quadracel® İnaktif poliomyelit aşısı ile birlikte difteri ve tetanoz toksoidleri ve asellüler boğ- maca aşısı	Sanofi Pasteur Swiftwater, NJ	Difteri, tetanoz, boğmaca ve polio aşısı (4-6 yaş çocuklar)	Faz III
Kuduz VRVg (purifiye vero kuduz aşısı)		Kuduz infeksiyonunu önleme	Faz II
Rekombinant botulinum nö- rotoksin aşısı	DynPort Vaccine Company Frederick, MD U.S. Department of Defense Washington, DC	Botulinum nörotoksin Tip A ve B'ye karşı koruma	Faz II

Rekombinant nanopartikül RSV aşısı	Novavax Rockville, MD	RSV infeksiyonunu önleme	Faz II
Rotavirus aşısı (canlı, attenue, 4 valanlı oral aşı)	Sanofi Pasteur Swiftwater, PA	Rotavirus infeksiyonu önleme	Faz II
SAV001 (genetik olarak attenue, ışınlanmış ve kimyasal olarak inaktive edilmiş HIV aşısı)	Sumagen Seoul, South Korea	HIV-1 infeksiyonu	Faz II
<i>S. pneumoniae</i> aşısı	Novartis Vaccines Cambridge, MA	Pnöumokok infeksiyonu	Faz I
SparVax™ rekombinant koruyucu anti-jen (rPA) şarbon aşısı	PharmAthene Annapolis, MD	Şarbon (maruziyet öncesi ve sonrası önleme)	Faz II
Konjuge streptokok B aşısı	Novartis Vaccines Cambridge, MA	Grup B streptokok infeksiyonu	Faz II
Pnömokok aşısı	Sanofi Pasteur Swiftwater, PA	Menenjit ve pnömoni	Faz I
TG-4040 (vektör bazlı terapötik aşı)	Transgene Rockville, MD	Hepatit C	Faz II
Rekombinant subunit tüberküloz aşısı	Sanofi Pasteur Swiftwater, PA	Tüberkülozu önleme	Faz I
Rekombinant tüberküloz aşısı (GSK692342)	Aeras Rockville, MD GlaxoSmithKline Rsch. Triangle Park, NC	Tüberkülozu önleme	Faz II
Tüberküloz aşısı	Aeras Rockville, MD Crucell Leiden, Netherlands	Tüberkülozu önleme	Faz I
Tüberküloz aşısı (ID 93/GLA-SE)	Aeras Rockville, MD Infectious Disease Research Institute, Seattle, WA	Tüberkülozu önleme	Faz I
Tularemi aşısı	DynPort Vaccine Frederick, MD	Tularemiyi önleme	Faz I
Tifo aşısı	Novartis Vaccines Cambridge, MA	Tifoju önleme	Faz II
V114 (15 valanlı pnömokok konjuge aşısı)	Merck Whitehouse Station, NJ	Pnömokok infeksiyonu önleme	Faz II
V212 (Isı ile muamele edilmiş varisella-zoster virüs [VZV] aşısı)		Herpes zosteri önleme	Faz III
V503 (virüs benzeri partikül [VLP] aşı)		HPV infeksiyonunu önleme ve tedavi	Faz III
Vacc-4x (intradermal aşı)	Bionor Pharma Oslo, Norway	HIV-1 infeksiyonu	Faz II
Rekombinant varisella zoster aşısı	GlaxoSmithKline Rsch. Triangle Park, NC	Herpes zosteri önleme	Faz III
VAX-102 (Flagellin.HuHA)	VaxInnate Cranbury, NJ	Mevsimsel influenza A virus infeksiyonu	Faz I/II

VAX-125 (Flagellin.HuHA)		Pandemik influenza A virus infeksiyonu	Faz II tamamlandı.
VAX-128 (rekombinant aşı)		İnfluenza A virüs H1N1 alt tipinin infeksiyonunu önleme (pandemik)	Faz I
VAX-161 (rekombinant aşı)		İnfluenza A virüs H5N1 alt tipinin infeksiyonunu önleme (pandemik)	Faz I
VGX-3100 (HPV tip 16/18 DNA aşısı)	Inovio Pharmaceuticals Blue Bell, PA	Human papillomavirus infeksiyonu	Faz II
VGX-3400 (DNA aşısı)		İnfluenza A virüs H5N1 alt tipinin infeksiyonunu önleme	Faz I
Visseral leişmanyazis aşısı	Infectious Diseases Research Institute Seattle, WA	Visseral leişmanyazis	Faz I
VRC-HIVADV014-00-VP (HIV-1 rekombinant adeno- virus aşısı)	GenVec Gaithersburg, MD Vaccine Research Center (NIAID)	HIV infeksiyonunu önleme	Faz II tamamlandı.
VRC-HIVADV027-00-VP (HIV adenovektör Ad35 aşısı)	Bethesda, MD	HIV infeksiyonunu önleme	Faz I
VRC-HIVDNA016-00-VP (HIV adenovektör Ad35 aşısı)	Vaccine Research Center (NIAID) Bethesda, MD	HIV infeksiyonunu önleme	Faz I

\*Öksüz ilaçlar, nadir görülen hastalıkların tedavisi ve önlenmesi için kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar, yararları çok kesin olsa bile, kullanımlarının çok az olması nedeniyle ekonomik görülmeyip, geliştirilmeleri ve üretimleri açısından çoğunlukla ihmal edilmişlerdir.

Eğer herhangi bir hastalık 200.000'den az sayıda insanı etkiliyorsa, aynı şekilde bu hastalıklar da öksüz hastalık olarak nitelendirilir. Bunların tedavisi için gerekli olan ilaçlar da öksüz ilaçlardır

Kaynak: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, Medicines in Development Vaccines 2013

<http://www.phrma.org/media/releases/nearly-300-vaccines-development-prevention-treatment-disease>

1. Tüm yaşlarda ve immün yetersizlikli kişiler dahil tüm kişilerde etkili ve güvenli olması
2. Sadece tek doz gerektirmesi
3. Çok küçük bebekler, yaşlılar dahil tüm yaşlarda ve immün yetersizlikli kişiler dahil yüksek risk gruplarında yüksek düzey koruma sağlaması
4. Korumanın aşılamadan hemen sonra başlaması ve en az 10 yıl sürmesi
5. Enjeksiyon gerektirmemesi
6. Soğuk zincir gerektirmemesi
7. Diğer aşılarla kombine ve aynı anda verilebilmesi
8. Ödenebilir olması
9. Koruma ile korole immün yanıtın gelişip gelişmediğinin kolayca ölçülebilmesi, aşılanmış bireyleri aşılanmamış ya da geçmişte vahşi tip ajanla geçirilen infeksiyon sonucu uyarılan immün yanıtı olan kişileri kolayca ayırt edebilme olanağı olması

Yeni aşıların geliştirilmesinde daha az invazif enjeksiyon dışı veriliş yolları (inhalasyon, transdermal, oral yol gibi) üzerinde çalışılmaktadır. Aerosol şeklinde kızamık aşısı çalışmaları umut verici bulunmuştur. Nanomikropartiküller şeklinde kuru toz areosol BCG aşısı çalışmaları sürmektedir. Ay-

rıca soğuk zincir gereksinimi pek çok toplumda aşı yapılmasını olumsuz etkilemektedir. Yeni aşıların ısıya dirençli olması ve soğuk zincir gerektirmemesi istenmektedir. Ayrıca yeni aşılarla yan etkilerin daha az olması ve daha uzun süreli koruma sağlaması ele alınan konulardandır (35-37).

Dünya nüfusunun yaklaşık üçte ikisi gelişmekte olan ya da geçiş ülkelerinde yaşamaktadır. Bu ülkelerde infeksiyon hastalıkları hala çocukları ve erişkinleri etkilemeye devam etmektedir. Bu ülkelerde çocukların ölümüne neden olan en önemli infeksiyonlardan biri gastroenteritlerdir. Günümüzde iki lisanslı rotavirüs aşısı vardır. Gelişmekte olan ülkelerde aşılamaların yapılabilmesi için daha ucuz ve yan etkisi az rotavirüs aşısı üzerinde çalışılmaktadır (35).

Gelişmekte olan ülkelerde diyarenin önemli etkenlerinden olan şigella ya da basiller dizanteriye karşı aşı geliştirilmesi pek çok çocuğun yaşamını koruyacaktır. Halen atenü ve subünit aşılar üzerine çalışmalar devam etmektedir. Aday polisakkarid konjuge aşı ve canlı atenü aşılar genellikle şigella fleksneri 2a ve şigella sonnei üzerine odaklanmaktadır (35).

Dünyanın bazı bölgelerinde enterik ateşe neden olduğu için önemli bir bakteri olan Salmonella paratifide karşı hem

**Tablo 2.** Nörolojik hastalıklar ve diyabet gibi tam kür sağlanamayan kronik hastalıklara karşı aşı geliştirme çalışmaları

Ürün adı	Sponsor	Endikasyon	Gelişim aşaması
AD02 aşı (amyloid-beta protein inhibitörü)	Affiris Vienna, Austria GlaxoSmithKline	Alzheimer Hastalığı	Faz II
AD03 aşı (amyloid-beta protein inhibitörü)	Rsch. Triangle Park, NC	Alzheimer Hastalığı	Faz I
ATX-MS-1467 (sentetik peptid bazlı aşı)	EMD Serono Rockland, MA	Multipl skleroz	Faz I
BHT-3009 (DNA aşısı)	Bayhill Therapeutics Palo Alto, CA	Tekrarlayan- düzelen multipl skleroz	Faz II
CAD106 (amiloid beta-protein inhibitörü)	Novartis Pharmaceuticals East Hanover, NJ	Alzheimer Hastalığı	Faz II
imilecleucel-T	Opexa Therapeutics The Woodlands, TX	Sekonder ilerleyici multipl skleroz	Faz II
IR208 (immünostimulan aşı)	Immune Response BioPharma New York, NY	Multipl skleroz	Faz II
UB-311 (likit intramusküler amiloid beta protein inhibitörü aşısı)	United Biomedical Hauppauge, NY	Alzheimer Hastalığı	Faz II
V950	Merck Whitehouse Station, NJ	Alzheimer Hastalığı	Faz I
Vanotide cridificar (ACC-001/PF-05236806)	Janssen Alzheimer Immunotherapy South San Francisco, CA, Pfizer New York, NY	Alzheimer Hastalığı	Faz II
AE-IG (RNA interferans aşı)	Antigen Express Worcester, MA	Genetik hastalıklar	Faz I
Diamyd® Otoimmün diyabet aşısı Öksüz ilaç*	Diamyd Medical Stockholm, Sweden	Tip 1 Diyabet	Faz III
DiaPep277® Subkutan (SK) injekte edilen sentetik peptid immüno- dülator, Öksüz ilaç*	Andromeda Biotech Yavne, Israel	Tip 1 Diyabet (yeni tanı almış)	Faz III
HLA-DQ2 peptid aşı	ImmusanT Cambridge, MA	Çölyak hastalığı	Faz I
İnsulin B-zinciri aşısı	Orban Biotech Brookline, MA	Tip 1 Diyabet	Faz I
PF-05402536 (Sigara bırakma aşısı)	Pfizer New York, NY	Sigara bırakma	Faz I
PF-06413367 (Sigara bırakma aşısı)		Sigara bırakma	Faz III
PF-06444752 (immünooglobulin-E aşısı)		Astım	Faz III
QGE031 (anti-IgE antikor)	Novartis Pharmaceuticals East Hanover, NJ	Büllöz pemfigoid	Faz III
Ravax® Romatoid artrit aşısı	Immune Response BioPharma New York, NY	Romatoid artrit	Faz III
RiVax™ Risın aşısı Öksüz ilaç*	Soligenix Princeton, NJ Soligenix Princeton, NJ Soligenix Princeton, NJ	Risın zehirlenmesi (maruziyet öncesi)	Faz I



SEL-068 (sigara bırakma aşısı)	Selecta Biosciences Watertown, MA	Sigara bırakma	Faz I
TA-CD (immünoterapötik aşısı)	Celtic Pharma Hamilton, Bermuda National Institute on Drug Abuse Bethesda, MD	Kokain istismarı	Faz II

canlı atenüe hem de konjuge aşı geliştirme çalışmaları da devam etmektedir.

Bir başka önemli bakteri grubu beta hemolitik streptokoklardır. Beta hemolitik streptokok enfeksiyonunun sadece kendisi değil, neden olduğu romatizmal ateş ve glomerulonefrit gibi immünolojik komplikasyonları önemli sağlık sorunlarına neden olduğu için streptokoklara aşı geliştirilmesi önemlidir (35).

Hücre kültürlerinin gelişmesi ve genetik alanındaki gelişmeler yeni aşı geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. DNA aşıları da yeni aşılarda geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır (37). Pek çok DNA aşısı veteriner uygulamalarında lisans almıştır. Ancak insanlar için DNA aşıları halen geliştirilme aşamasındadır. Klinik çalışmalarda Batı Nil Virüsü aşısı ve CMV aşısı gibi bazı aşılarda güçlü immün yanıt oluşturabildikleri saptanmıştır. CMV aşısının hem humoral hem de hücresele immün yanıtı uyardığı gösterilmiştir (37).

HIV, hepatit C, malarya, influenza, tüberküloz, diabet ve kanserler için DNA aşılarının klinik çalışmaları devam etmektedir. HIV ve AIDS, tüberküloz (Tbc) ve malarya birlikte düşük ve orta gelirli ülkelerde her yıl milyonlarca kişinin ölümüne yol açmaktadır. Her yıl 8.6 milyon kişi tbc ile enfekte olmaktadır. Tüm dünyada 1.3 milyon tbc'li hasta olduğu tahmin edilmektedir. HIV ile enfekte kişiler zayıf immün sistemleri nedeniyle tbc'a özellikle duyarlıdır. Ancak hastalık herhangi bir yerde, herhangi bir kişiyi de etkileyebilir. Şu anda kullanılan tbc aşısının özellikle erişkinlerde yeterli koruma sağlamaması nedeni ile ölümleri ve yeni enfeksiyonları azaltmak için yeni bir tbc aşısı geliştirilmesi gerekmektedir. Üzerinde çalışılan MVA85A'nın, özellikle HIV(+) kişilerde tbc epidemileri üzerine önemli etkisi olması beklenmektedir. Avrupa ve Gelişmekte Olan Ülkeler Klinik Çalışmalar Ortaklığı (EDCTP) tarafından desteklenen bir proje HIV (+) kişilerde aşının etkinliğini daha iyi anlamak için MVA85A aşısı ile çalışmaktadır (38).

Günümüzde etkin ve oransal olarak ucuz kızamık aşısı vardır. Bu aşının tek dezavantajı 9 aydan sonra yapılmasıdır. Maternal antikorlarla 4 – 6 ay korunan çocuklar bu süreden sonra aşılancaya kadar enfeksiyona karşı korunmasız kalmaktadır. Bu nedenle erken bebeklikte yapılabilecek bir kızamık aşısına gereksinim vardır. Halen enjekte edilebilen aşıdan daha erken verilebilecek inhale edilebilir kızamık

aşısı çalışmaları sürmektedir (35).

Günümüzde üzerinde en çok çalışılan aşılarından biri İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) aşısıdır. HIV tüm dünyada en çok öldüren dördüncü hastalıktır (31). Tam kür sağlayan bir tedavi henüz yoktur ancak hastalığın ilerlemesini engellemede belirgin başarılar sağlayan ilaçlar geliştirilmiştir. AIDS'in etkeninin HIV olduğu 1983-1984 yıllarında keşfedilince hızla koruyucu aşı geliştirilebileceği düşünülmüştür. İlk aş çalışmaları 1986 yılında başlamıştır (32). Ancak bugüne kadar HIV için güvenli ve etkili bir aş geliştirme çalışmaları başarılı olamamıştır. HIV aşısının geliştirilmesinde temel engeller olarak HIV'in global değişkenliği, geçerliliği gösterilmiş hayvan modeli olmaması, koruyucu immünitenin yokluğu, HIV'e karşı doğal koruyucu immün yanıtın olmaması, HIV genomunun konakçı hücre içine entegre olması ileri sürülmektedir (31). Geliştirilmekte olan terapötik aş HIV virüsünün protein P24'ünden düşük mutasyonlu parçaları hedeflemektedir. Aş P24 proteininin bu parçalarına karşı immün yanıtı artırmak için modifiye edilen 4 peptit içermektedir. P 24 proteinine karşı kalıcı immün yanıtın hastalığın ilerlemesinin geciktirilmesi ile ilişkili bulunmuştur (35).

Malarya aşısı için ilk bilgiler 1970'lerde toplanmaya başlanmıştır. Araştırmacılar, aş yapılan enfekte sivrisineklerle ısırılmış yüzlerce gönüllüde malaryaya karşı uzun süreli korumanın mümkün olduğunu göstermişlerdir. Geliştirilmekte olan aş malaryaya neden olan plazmodyum falsifarumun bir yaşam evresi olan tüm sporozitin zayıflatılmış formunu içermektedir. Parazitin bu zayıflatılmış formu hastalık oluşturmamış ama immün yanıt oluşturma için yeterli bulunmuştur. Geliştirilmekte olan malarya aşısının, enfekte sivrisineklerden insanlara bulaşı önlemede yüzde yüz etkin olduğu erken klinik çalışmalarda gösterilmiştir (34).

Sigara bırakma: Geliştirilmekte olan hedefe yönelik aşıların yeni sınıflarından biri sigarayı bırakma ve relaps önleme için antijene özgü immün aktivasyonu indükleyen aşıdır. Aş biyo kompatibl ve biyodegradabl materyallerden yapılmaktadır ve immün yanıt ortaya çıkarmak için doğal patojenlerin özelliklerini taklit eden tümüyle sentetik nanopartikül aşıdır (34).

Kanserlerin tedavisi için aş geliştirilmesinde farklı yaklaşımlar vardır. Kanser aşılarının hedefi vücudun kanserle savaşması için immün yanıtı artırmaktır. Kanser hücre

relerinin çoğalmasını durdurmak ya da yavaşlatmada immün sistem rol oynayabilir (34). Kansere aşılarda bu dergide bir başka yazıda ayrı olarak işlenmiştir.

Sonuç olarak enfeksiyon hastalıklarını önleyerek yaşamı koruyan ve engelliliği önleyen aşı çalışmalarına katkıda bulunan tüm bilim adamlarına çok şey borçluyuz. Bu yazı bir anlamda onları yeniden anmak için yazılmıştır.

## Kaynaklar

1. Plotkin S. History of vaccination. *PNAS*, 2014; 111(34):12283–12287
2. Leungh AKC. "Variolation" and Vaccination in Late Imperial China, Ca 1570–1911 in *History of Vaccine Development* ed. Plotkin SA. Springer Science+Business Media, LLC 2011, London PP. 3-12.
3. Chris J. Hong An Historical Examination of Smallpox Vaccinations: Past and Present Immunization Challenges
4. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Bumc Proceedings* 2005; 18:21–25
5. Baxby D. Edward Jenner's Role in the Introduction of Smallpox Vaccine in *History of Vaccine Development* ed. Plotkin SA. Springer Science+Business Media, LLC 2011, London PP. 13-20
6. İzgöner AG. Ahmed Cevdet Paşa tarafından yazılmış bazı tıbbi dokümanlar. *Yeni Tıp Tarihi araştırmaları*. 1998; 4:23713.
7. Jenner F. Smallpox Eradication: The Vindication of Jenner's Prophecy in *History of Vaccine Development* ed. Plotkin SA. Springer Science+Business Media, LLC 2011, London PP. 27-32
8. Stern AM, Markel H. The History Of Vaccines And Immunization: Familiar Patterns, New Challenges. *Health Affairs*, 2005; 24(3):611-621.
9. Bazin H. Pasteur and the Birth of Vaccines Made in the Laboratory. in *History of Vaccine Development* ed. Plotkin SA. Springer Science+Business Media, LLC 2011, London PP. 33-46.
10. Luca S, Mihaescu T, History of BCG Vaccine. *MAEDICA*, 2013; 8(1): 53-58.
11. Loch C. The Art & Science of Tuberculosis Vaccine Development Chapter 5.1 The history of BCG
12. Gheorgiu M. Antituberculosis BCG Vaccine: Lessons from the Past. in *History of Vaccine Development* ed. Plotkin SA. Springer Science+Business Media, LLC 2011, London PP 47-55
13. McShane H. Tuberculosis vaccines: beyond bacille Calmette–Gueerin. *Phil. Trans. R. Soc. B* (2011) 366, 2782–2789
14. Kaufmann SH, Gengenbacher M. Recombinant live vaccine candidates against tuberculosis. *Curr Opin Biotechnol*. 2012; 23(6):900-7.
15. Shapiro-Shapin CG. Pearl Kendrick, Grace Eldering, and the Pertussis Vaccine. *Emerging Infectious Diseases*. 2010; 16(8):1273-1279
16. Geier D, Geier M. The True Story of Pertussis Vaccination. A sor-did Legacy. *Journal of History Medicine*. 2002; 57:249-285.
17. Granström M. The History of pertussis Vaccination: From Whole–Cell to subunit Vaccines. in *History of Vaccine Development* ed. Plotkin SA. Springer Science+Business Media, LLC 2011, London PP 73-82
18. Reliveld EH. History of Toksoid. in *History of Vaccine Development* ed. Plotkin SA. Springer Science+Business Media, LLC 2011, London PP 57-62
19. Baker RP, Katz SI. Childhood Vaccine Development: An Overview. *Pediatric Research* 2004; 55(2):347-359.
20. Katz SL, Wilfert CM, Robbins FC. The role of tissue culture in vaccine development. in *History of Vaccine Development* ed. Plotkin SA. Springer Science+Business Media, LLC 2011, London PP 145-149
21. Baicus A. History of polio vaccination. *World J Virol*. 2012; 1(4):108-114
22. Baker JP. The first Measles Vaccine. *Pediatrics* 2011; 128(5):435-437
23. Katz SL. The History of Measles Virus and the Development and Utilization of Measles Virus Vaccines. in *History of Vaccine Development* ed. Plotkin SA. Springer Science+Business Media, LLC 2011, London PP 199-205.
24. Hilleman MR. The Development of Live Attenuated Mumps Virus Vaccine in Historic Perspective and Its Role in the Evolution of Combined Measles–Mumps–Rubella in in *History of Vaccine Development* ed. Plotkin SA. Springer Science+Business Media, LLC 2011, London
25. Plotkin SA. The History of Rubella and Rubella Vaccination Leading to Elimination. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43:S164–168
26. Austrian R. Bacterial polysaccharide vaccines. in *History of Vaccine Development* ed. Plotkin SA. Springer Science+Business Media, LLC 2011, London PP 83-90
27. Robbins JB, Schneerson S, Szu SC, Pozsgay V. Polysaccharide–protein conjugate vaccines. in *History of Vaccine Development* ed. Plotkin SA. Springer Science+Business Media, LLC 2011, London PP 91-102.
28. Akdeniz M, mevsim G. Gripte güncel gelişmeler. *Klinik Tıp Aile hekimliği*, 2015; 7(2): 7-15
29. Hilleman MR. Three decades of hepatitis vaccinology in historic perspective. A paradigm of successful pursuit. in *History of Vaccine Development* ed. Plotkin SA. Springer Science+Business Media, LLC 2011, London PP 233-246
30. Koff WC, Russel ND, Walport M, Feinberg MB et al. Accelerating the development of a safe and effective HIV vaccine: HIV vaccine case study for the Decade of Vaccines. *Vaccine* 31S (2013) B204– B208
31. Esperza J. A brief history of the global effort to develop a preventive HIV vaccine. *Vaccine* 31 (2013) 3502– 3518
32. Kurugöl Z. Güncel aşılama. 57. Milli Pediatri Kongresi bildirileri. 30 Ekim - 03 Kasım 2013, Antalya
33. Topal M, Aşılarda; Aşıların Üretimi Ve Ülkemizdeki Mevcut Durum. Erişim [www.keymen.com.tr](http://www.keymen.com.tr) Erişim tarihi. 21.05.2015
34. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, Medicines in Development Vaccines 2013. Erişim. <http://www.phrma.org/media/releases/nearly-300-vaccines-development-prevention-treatment-disease>. Erişim tarihi 21.05.2015
35. Nossal GJV. Vaccines and future global health. *Phil. Trans. R. Soc. B*. 2011; 366, 2833–2840
36. Levine MM. "IDEAL" vaccines for resource poor settings. *Vaccines* 2011; 29S:D116– D125
37. Wahren B, Liu MA. DNA Vaccines: Recent Developments and the Future. *Vaccines* 2014, 2, 785-796
38. WHO (2013) Global Tuberculosis Control Report, 2013, Geneva: World Health Organisation