

İNFEKSİYON HASTALIKLARINDAN KORUNMADA GELİŞMELER

Mehmet CEYHAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, ANKARA
mceyhan@hacettepe.edu.tr

ÖZET

Aşılama infeksiyonlardan korunmada en önemli yöntemdir. Bu nedenle rutin aşılama ve risk grubu aşılamasındaki gelişmeler büyük önem taşımaktadır. Çiçek aşısı ile başlayan gelişmeler şu anda onlarca uygulanan ve aday aşının ortaya çıkması sonucunu doğurmuştur. Başlangıçta bir hayvan mikroorganizmasını insana uygulama şeklinde başlayan aşılama, günümüzde moleküler genetik yöntemlerin devreye girmesi ile çok daha etkili ve güvenilir hale gelmiştir. Artık vektör aşılar, rekombinan aşılar, hücresel etkili aşılar ve DNA aşıları gibi modern aşılar insanların kullanımına hazır durumdadır.

Anahtar sözcükler: aşılama, infeksiyon, korunma, yenilik

SUMMARY

Developments in the Prevention of Infectious Diseases

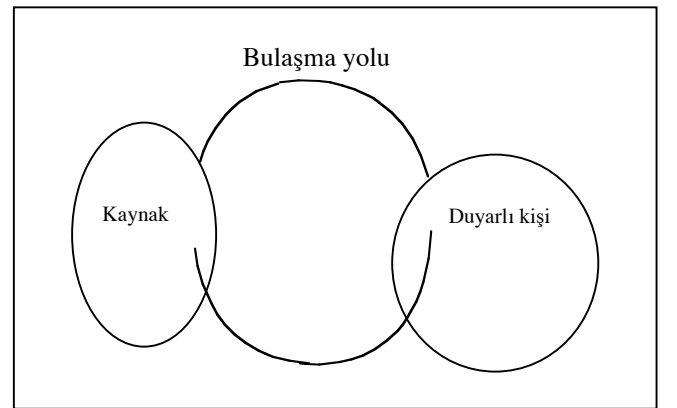
Immunization is the most effective method to be protected against infectious diseases. Therefore the developments in vaccinology are very important. Revolutions which had been begun with smallpox vaccine were resulted in various numbers of vaccines, some were in immunization schedules and some others are ready to use. The first vaccines were animal microorganisms. New vaccines are being produced by new technics, such as molecular biology, and safer and more effective than the first ones. Now we have vectorial, recombinant, cellular immunity effective and DNA vaccines.

Keywords: infection, prevention, revolution, vaccination

Günümüzde gelişen tıbbi teknolojik hizmetler nedeniyle infeksiyon hastalıklarının tanısı ve tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu ilerlemeler bir yandan hastalıkların morbiditesini ve mortalitesini azaltırken, diğer yandan bu hastalıklara bağlı giderlerin ciddi anlamda artmasına yol açmıştır. Ayrıca tedavi olanakları artarken, bazı hastalıklarda direnç nedeniyle tedavi zorlukları ortaya çıkmış, bunun yanında günümüz koşullarında tedavisi mümkün olmayan mikroorganizmalara (vankomisin dirençli enterokok, vankomisin dirençli stafilokok, çoklu dirençli Gram negatif enterik çomak, amfoterisin dirençli mantar) bağlı infeksiyonlar ortaya çıkmıştır. Tanı ve tedavideki bu güçlükler ve maliyet artışı infeksiyon hastalıklarından korunmanın önemini daha da belirgin hale getirmiştir.

İnfeksiyondan korunma infeksiyon zincirinin (Şekil 1) bir noktadan kırılması ile mümkündür. Bu zincirde ilk halkayı oluşturan kaynağa yönelik önlemler tek kaynaktan bulaşan infeksiyon hastalıklarında son derece etkilidir. Örneğin; besin zehirlenmesinde infekte besinin saptanıp kullanımının önlenmesi veya bir kolera epidemisinde infekte su kaynağının kapatılması

ile bulaş durdurulabilir. Oysa; influenza gibi her hastanın kaynak olarak rol oynadığı infeksiyon hastalıklarında bulaşın durdurulması için kaynak aranması zaman kaybına yol açacaktır; bunun yerine bulaşma yoluna yönelik önlemler almak, örneğin okulların kapatılması gibi yöntemlerle insanların bir araya gelmelerinin önlenmesi daha etkili olacaktır.



Şekil 1: İnfeksiyon zinciri.

Zincirin üçüncü halkasını oluşturan duyarlı kişilere yönelik hijyen, el yıkama, izolasyon, karantina gibi değişik önlemler olmakla birlikte, bu kişilere yönelik etkin tedbirleri üç ana başlıkta özetleyebiliriz:

1. Kemoprofilaksi: Meningokok ve *H.influenzae* tip b infeksiyonlarında rifampisin profilaksisi, cerrahi profilaksi, tekrarlayan respiratuvar ve üriner infeksiyonlarda profilaksi gibi örnekleri bulunan ilaç ile infeksiyon hastalıklarından korunma yaygın olarak kullanılmaktadır; ancak elde edilen sonuçlar toplumsal olmaktan çok bireysel yararlar sağlamaktadır.

2. Seroprofilaksi: duyarlı kişileri infeksiyondan korumada bilinen en eski yöntemdir. Geniş spektrumlu immünglobulinler ile kızamık ve hepatit A gibi infeksiyonların bulaşının engellenmesi yanında immün yetmezlikli olgularda korunma başarı ile sağlanmış; ancak son yıllarda geliştirilen spesifik immünglobulinler (HBIG, HRIG, VZIG, CMVIG....) bunların yerini almıştır.

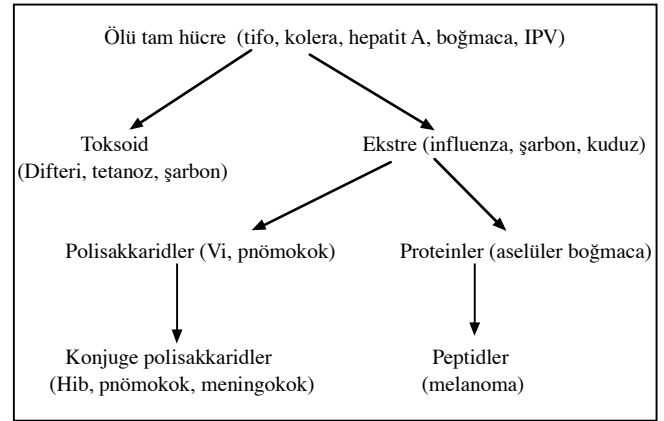
3. İmmünoprofilaksi: Aşı ile duyarlı kişilerin infeksiyon hastalıklarından korunmasıdır. Aşılama insan sağlığına yapılabilecek en önemli katkıdır. Bu yolla çiçek gibi milyonlarca insanın ölümüne yol açmış bir hastalık ortadan kalkmış, poliomiyelit gibi çok sayıda sakatlığa neden olan bir hastalıkta ise eradikasyon noktasına yaklaşmıştır.

Aşılamayı rutin aşılama ve risk grubu aşılması şeklinde iki gruba ayırabiliriz. Rutin aşılamada kullanılan aşılar tablo 1’de görülmektedir. Tablonun ilk yarısında ülkemizde rutin aşılamada yer alan ve çocuklara ücretsiz olarak ulaştırılan aşılar bulunmaktadır. Altındaki aşılar ise pek çok gelişmiş ülkede rutin aşılama programında bulunan, ancak ülkemizde de pazarda bulunduğu halde geri ödemesi olmayan ve aile tarafından ödendiği zaman uygulanan aşılar bulunmaktadır.

İmmünizasyon tarihi çiçek hastalığına karşı Çinlilerin insan vezikülünden elde ettikleri sıvıyı diğer insanlara inoküle etmesi ile başlamıştır. Türkler bu uygulamayı Orta Asya’dan Anadolu’ya taşımış ve yöntemi Türklerden öğrenen İngilizler

o tarihlerde her yıl binlerce ölüme neden olan çiçek hastalığına karşı kısmi de olsa başarı elde etmişlerdir. Aşılamının bilimsel temelleri Edward Jenner’in sığır virusunun çiçek virusuna karşı koruyucu olduğunun göstermesi ile atılmıştır. Sonraki 80 yıl içerisinde önemli bir gelişme olmamış, daha sonra Pasteur tavuk kolerasına karşı laboratuvarında ilk aşığı geliştirmiş ve aşılama terimini ilk kez kullanmıştır.

Aşılamada ikinci önemli gelişme Daniel Salmon ve Theobald Smith tarafından inaktive organizmaların immünizasyonda kullanılması ile olmuştur. Şekil 2’de aşılamada kullanılan ölü aşılar görülmektedir.

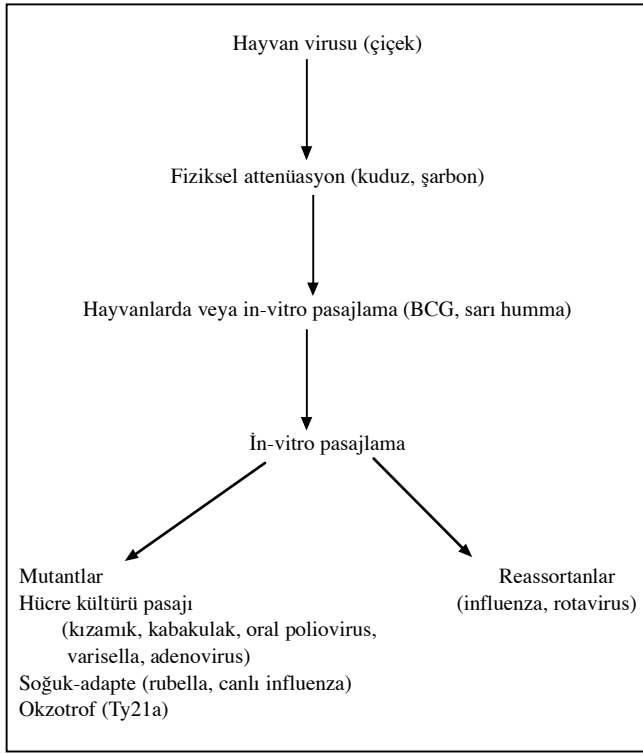


Şekil 2: İnaktive aşıların tarihi gelişimi.

Sonraki yıllarda Enders, Robbins ve Weller hücre kültürlerinde virusları çoğaltarak, immünizasyon tarihine önemli katkıda bulunmuştur. Bu yolla uygulamaya giren ikinci jenerasyon attenüe aşılar fiziksel yolla zararsızlaştırılan kuduz ve şarbon aşılarından, reassortan aşılarla giden bir yelpazeyi oluştururlar (Şekil 3). Şekilde üst sıralarda yer alan aşılar hücre kültürü öncesi dönemde geliştirilen aşıları, alt sıralardaki aşılar ise hücre kültürü yardımı ile üretilen aşıları göstermektedir.

Tablo 1: Rutin immünizasyonda ek aşılar.

Aşı	2. ay	3. ay	4. ay	9. ay	16-24. ay	İlk 1 yıl	İlk 8 yıl
BCG	I					R	
DBT	I	II	III		R		
OPV	I	II	III		R	R	
Kızamık dT				I		R	
Hepatit B		I	II	III			
MMR					I		
Hib	I	II	III		R		
Varisella					I		
Pnömomokok	I	II	III		R		
Hepatit A		I		II			
IPV	I	II	III		R		



Şekil 3: Attenue aşılar.

Aşılamada sonraki gelişme moleküler biyolojinin vaksınasyon alanına girmesi ile ortaya çıkmıştır. Tablo 2’de moleküler genetik yöntemlerle elde edilen aşılar görülmektedir. Bu yöntemlerden en çok kullanılan genlerin *Escherichia coli*, hayvan hücre kültürleri veya mantar genomlarına entegre edilmesi yoluyla mikrobik proteinlerin çoğaltılmasıdır. Örneğin hepatit B aşıları bu yolla üretilmektedir. Replikasyon özelliği giderilmiş partiküllerle de yeni bir papilloma virus aşısı geliştirilmiştir.

Tablo 2: Genom kullanılarak elde edilen yeni aşılar.

Rekombinan protein ürünleri Replikasyonsuz partiküller veya psödopartiküller Canlı rekombinanlar Çıplak DNA plazmidleri Alfa virus replikonları Rekombinan vektörler DNA ve vektör aşıları “Reverse” genetik materyaller

Aşılama alanında önemli diğer bir gelişme de, vektörler, replikonlar, DNA, lipopeptidler ve adjuvanlar ile hücrel immüniteyi uyaran aşılarda üretilmesidir. Bu şekilde CMV’nin pp65 proteini conorypox vektörüne bağlanmış ve elde edilen aşının CMV ile infekte hücrelerde kuvvetli T-hücre bağımlı litik aktivite gösterdiği gözlenmiştir.

Ayrıca kombine aşılarda geliştirilmesi de, giderek sayısı artan rutin aşılarda az sayıda enjeksiyonla uygulanabilmesine olanak sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Berenesi K, Gyulai Z, Gonczol E et al: A conorypox vector-expressing cytomegalovirus (CMV) phosphoprotein 65 induces long-lasting cytotoxic T cell responses in human CMV-seronegative subjects, J Infect Dis 2001;183:1171-9.
2. Moore AC, Hill AV: Progress in DNA-based heterologous prime-boost immunization strategies for malaria, Immunol Rev 2004;199:126-43.
3. Plotkin SA: Six revolution in vaccinology, Pediatr Infect Dis J 2005;24:1-9.
4. Plotkin SA: Vaccines, vaccination and vaccinology, J Infect Dis 2003; 187:1349-59.
5. Robinson HL: Nucleic acid vaccines: an overview, Vaccine 1997;15:785-7.

