



\* Devlet Yüksek Öğretim Kurumlarının 27.12.2016 tarihli "Akademik Tesvik Ödeneği Yönetmeliği" Madde 7.3 te anılan Uluslararası Kongre koşullarını sağlamaktadır.

# Bakteriyel Aşılar Tedavide Umut Vaat Ediyor mu?



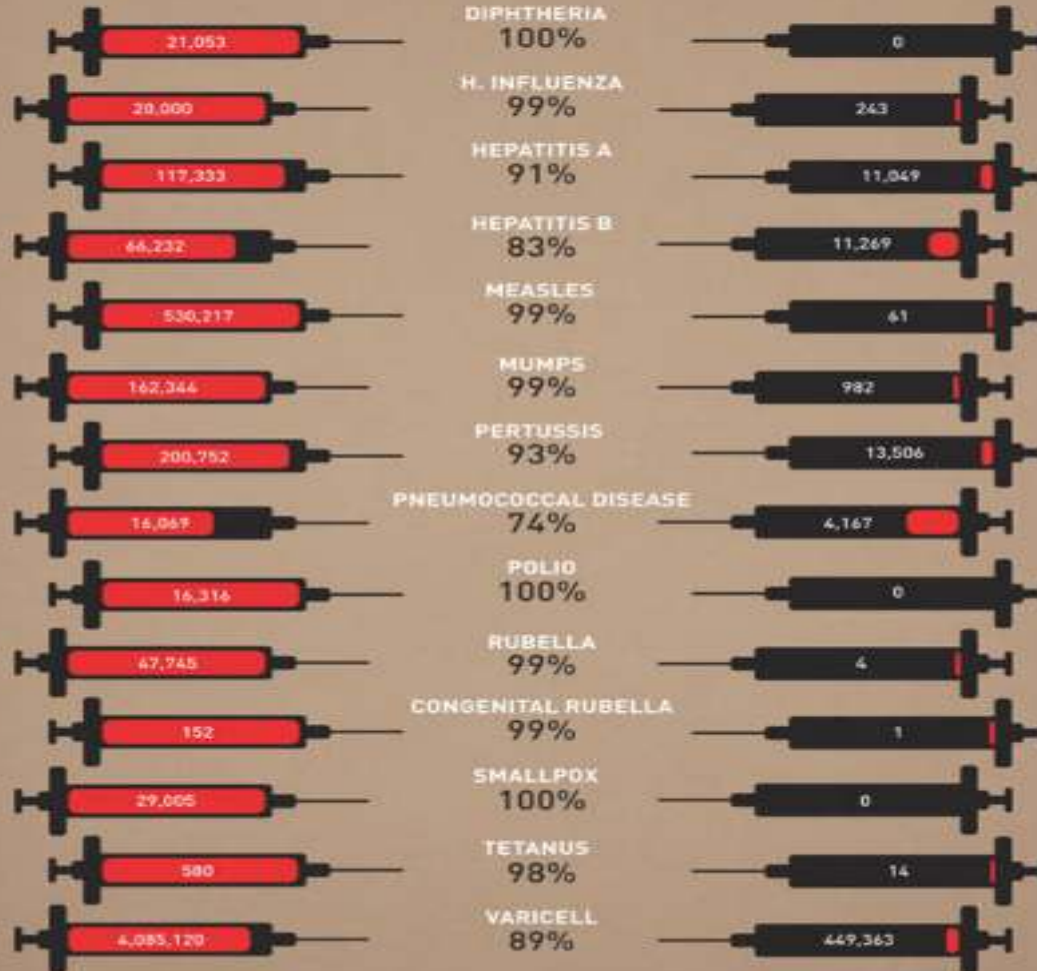
Dr. Sabahat Çeken

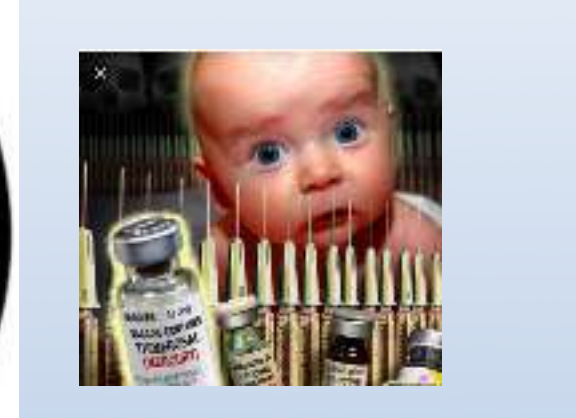
PRE-VACCINE ERA  
ESTIMATED ANNUAL  
MORBIDITY IN THE U.S.

%

MOST RECENT  
REPORTS OF  
CASES IN THE U.S.

DECREASE





AĞILAR ÇOCUKLARI DOMUZLAŞTIRIYOR VE MAFMUNLAŞTIRIYOR (Dr. Arsin Sarlı)

E vitamini yarım yaşına babağı doğmadan yarım saat sonra Hepati B yapılır. Neden bir bebeğe Hepati B yapılır yapılı Kİ? Çocuğun anne Hepati hastası olması durumunda bu hastalık çocuğa geçmesini önler aşı yapılır deniyor. Burada da mantık yok geçiyoruz. Ya anne B hastası değilse? O zaman neden Hepati B eğri her bebeğe yapılır. Ben neden olduğumu bilmiyorum ama halk bilmiyor. Ağlar DNA rekort ve kare teknoloji yöntemleri ile üretiliyor. Her aşıya önceki maymun parçası, civada ve bak proteinleri, farklı protein parçaları ve kimyasal katılıyor. Bir aşı kimyasal bile konsantreye. Çiğni kimyasal sadece Ekoloji zarar veriyor. Doğanın aktif bağışıklık sisteminin bir b domuz ve maymun DNA parçasını enjekte ediyor. O zaman bu DNA parçaları çok rahatsız ve kolay bir şekilde bebeğin DNA'sına kılınabiliyor. Çok basitçe söyleyebiliriz diye buların sonucunda insan domuzlaşıyor ve maymunlaşıyor. Kur'an-ı Kerim'de Mide Suresi 66. Ayet'te Allah Cenab-ı Hakki, total domuzlaşma ve maymunlaşmada bahsediyor. İki ayeti mutlak olarak ve ibret almak gerekir:-



# Aşıların Antimikrobiyal Direnci Önlemedeki Rolü

- Antimikrobiyal direnç (AMD), son yıllarda bakteriyel enfeksiyonlarda morbidite ve mortaliteyi artırmıştır.
- AMD trendi bu şekilde devam ederse,
  - 2050 yılına kadar 10 milyon kişi hayatını kaybedecek
  - Her yıl 700.000 kişinin ölmesi demek
  - Maliyeti 100 trilyon Amerikan Doları olacak

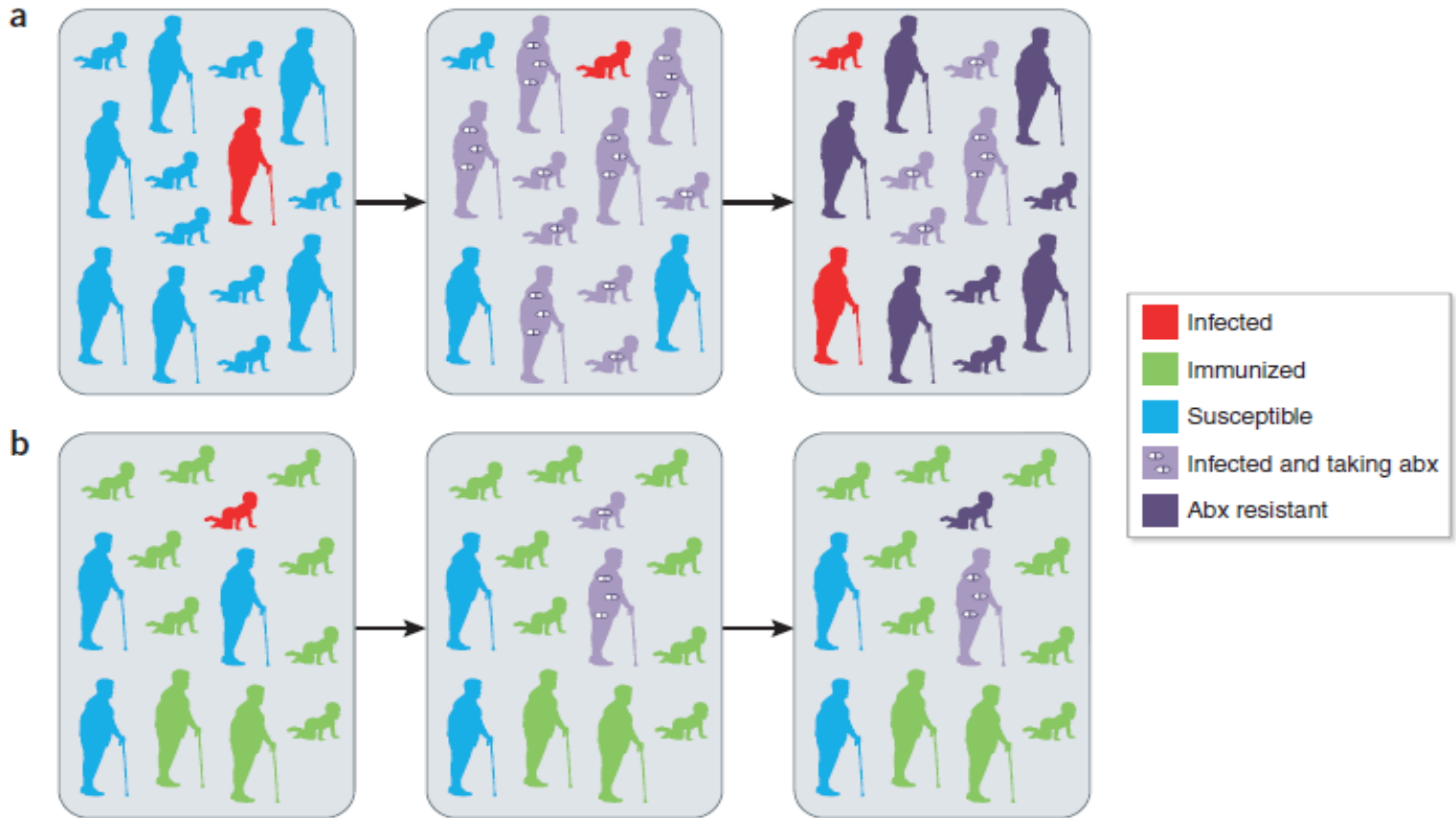


- Dünya Sağlık Örgütü (WHO) AMD'yi önlemek için
  - Antimikrobiyal yönetim
  - Enfeksiyon kontrolünün geliştirilmesi
  - Yeni antibiyotikler üretmek için araştırma ve geliştirme
  - Çiftlik hayvanlarında kullanılan antibiyotiklerin sınırlandırılması

gibi çözümler önermektedir.

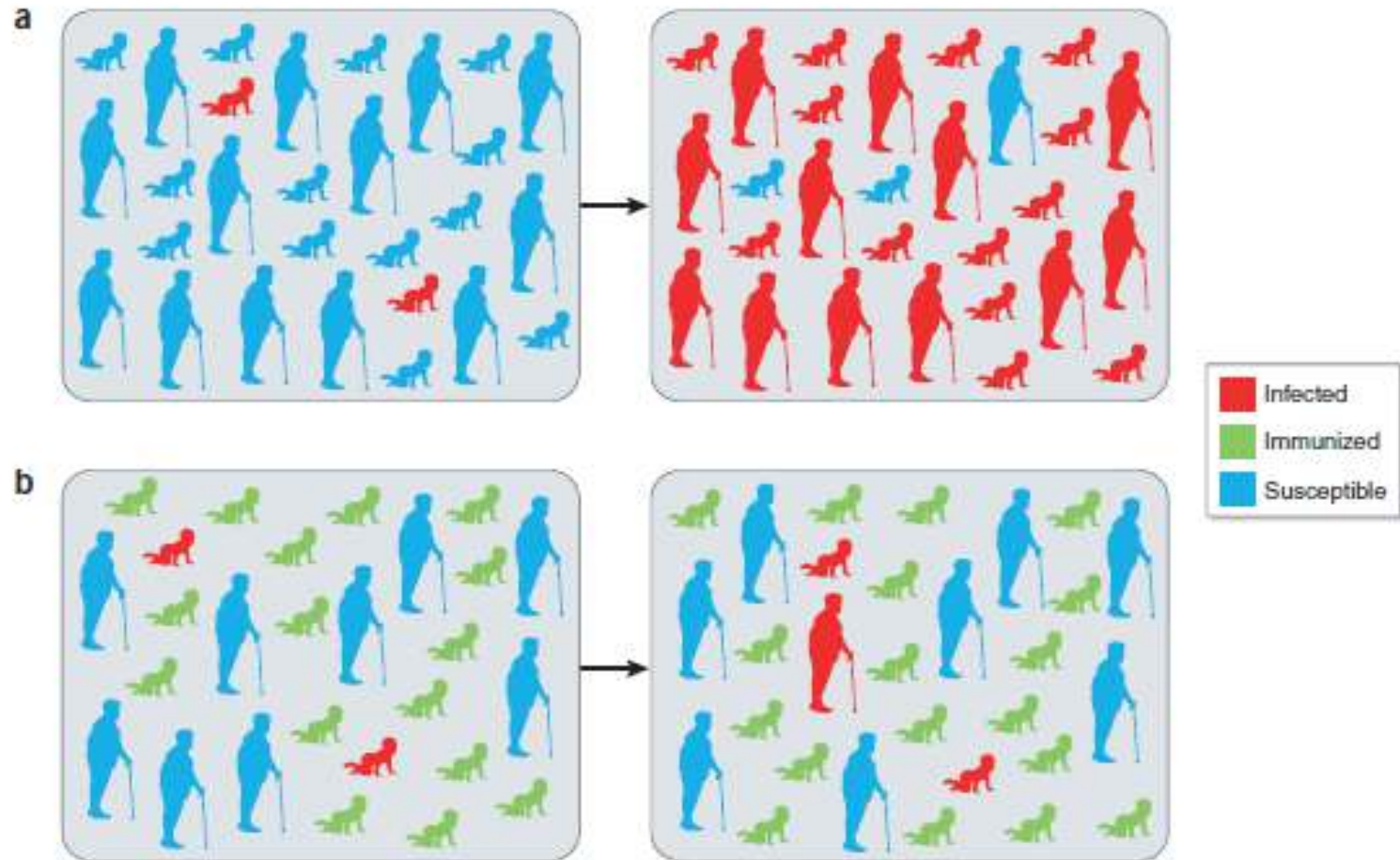
- Antimikrobiyal direnci önlemekte aşıların rolü ise yeterince önemsenmemektedir.

# İmmünizasyonun Antibiyotik Kullanımı ve AMD'nin Yayılmasına Etkisi



- Aşılar,
  - Antibiyotiklerden farklı olarak enfeksiyon hastalıklarının gelişmesini önler ve hastalığa spesifiktir.
  - İmmün sistemin bir patojeni hızla tanımasını sağlar.
  - Hızlı ve etkili bir immün yanıt oluşturur.
  - Enfeksiyonun/hastalığın oluşmasını engeller.
  - Hastalık şiddetinin azalmasını sağlar.

# Kitle Bağışıklığı (Herd Immunity)





# Antimikrobiyal Direnci Önlediđi Kanıtlanmış Aşılar

## *Haemophilus influenzae* tip B (Hib) aşısı

- Konjuge Hib aşısı,
  - Aşılanmış bebekleri invaziv hastalıklardan korurken kitle bağışıklığı ile daha bryrk çocukları da hastalıktan korur.

**Antibiyotik kullanımını önemli ölçüde azaltarak  
antibiyotik direncini önleyen ilk aşı**

- Konjuge Hib aşısı bulunmadan önce 5 yaş altı çocuklarda menenjit, bakteriyemi, pnömoni ve epiglottit gibi invaziv enfeksiyonların insidansı 3.5-601/100.000'di.
- *H. influenzae* tip B'de beta laktam direnci ve/veya penisilin bağlayan proteinlerde değişiklik ile oluşan direnç gittikçe artıyordu.

- Aşının yaygın kullanılması ile Hib kaynaklı hastalıklar hızla azaldı, Hib nazofarengeal taşıyıcılığında da dikkate değer bir azalma oldu.
- Kanada'da Hib aşısı uygulanmaya başlandıktan sonra Hib kaynaklı hastalık hızı 100.000'de 2,6 olgudan 0,08 olguya düştü.
- İngiltere'de aşılama başladıktan sonra birkaç yıl içinde 5 yaş altında Hib kaynaklı hastalık neredeyse elimine edildi.
- Beta laktamaz pozitif suşların oranı da aşılamayla birlikte anlamlı derecede azaldı.

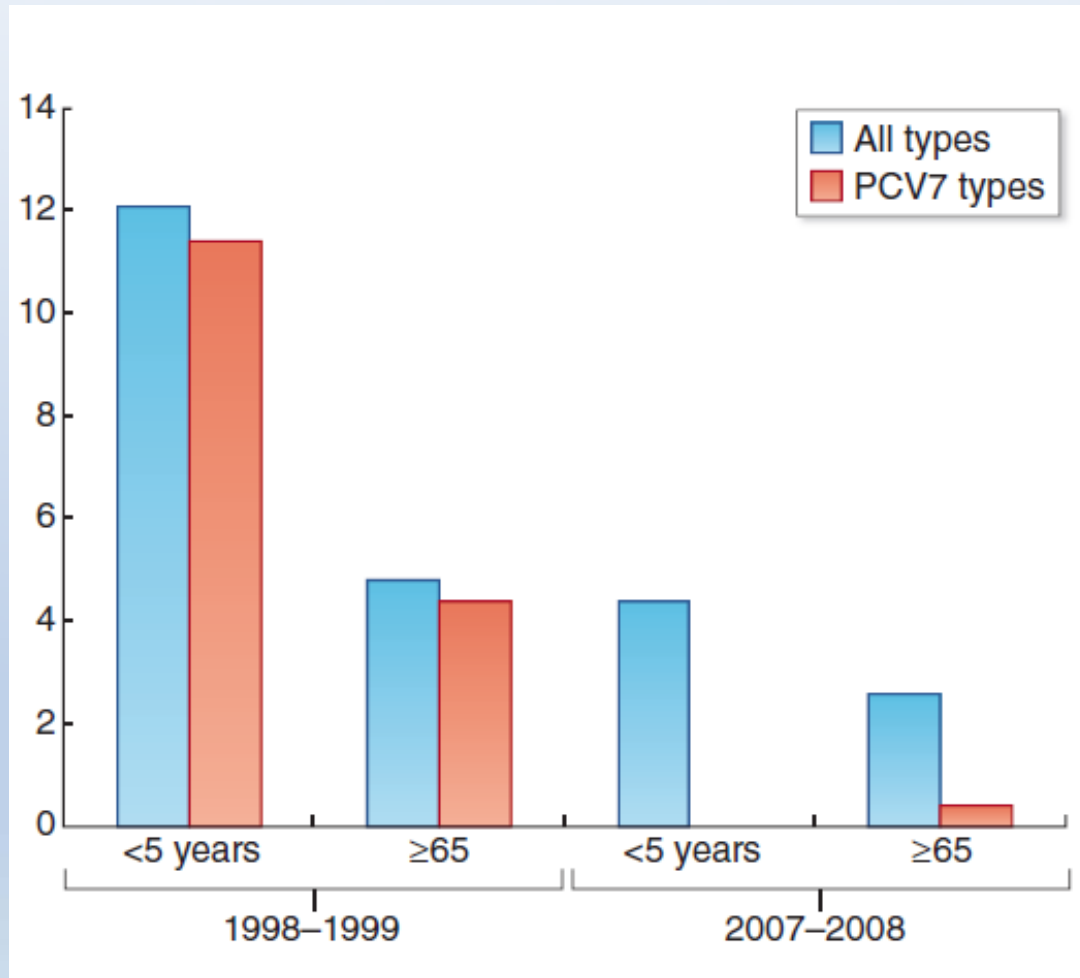
# Pnömonok Aşıları

- *S. pneumoniae*, aşılanmamış çocuk ve yetişkinler arasında dünya çapında ciddi bir hastalık nedenidir.
- WHO, 2005 yılında 1,6 milyon kişinin pnömonok enfeksiyonu nedeniyle öldüğünü bildirmiştir.
- ABD'de 1990'larda, her yıl 63.000 invaziv pnömonoksik hastalık olgusu görülmüştür.
- O yıllarda penisilin ve diğer antibiyotiklere karşı direnç de giderek yayılmıştır.

- 2000 yılında, 7 valanlı konjuge pnömokok aşısı (PCV7) kullanılmaya başlayınca aşının hedef kitlesi olan 5 yaş altı çocuklarda invaziv pnömokok enfeksiyonların önlenmesinde %90'ın üzerinde bir başarıya ulaşılmıştır.
- Bu aşı %78 penisilin direnci olan 5 suşu da kapsıyordu.
- Aşılama ile başlangıçta hedeflenmemiş yaş grubu olan yetişkinler de dahil olmak üzere kitle bağışıklığı ile bakteriyel kolonizasyonda da önemli azalmalar gözlenmiştir.



# PCV 7 Aşısının Hastalık Hızına Etkisi



- 2000-2004 yılları arasında penisilin dirençli invaziv pnömokok hastalığı insidansı %57, çoklu ilaç dirençli suşlarla enfeksiyon %84 azalmıştır.
- Daha sonraki yıllarda PCV 10 ve PCV 13 üretilerek spektrum genişletilmiştir.
- Konjuge Hib aşısı ve PCV-13'ün gelişmiş ülkelerde kullanılması ile 5 yaş altı çocuklarda bu hastalıklar için kullanılan antibiyotik oranınının %47 azaldığı öngörülmektedir.



## Review

The short-term impact of each primary dose of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage: Systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials



Thomas Rodger Nicholls, Amanda Jane Leach\*, Peter Stanley Morris

- PCV'nin nazofarengeal pnömokok taşıyıcılığına doğrudan ve kısa süreli etkisi araştırılmış
- Aşısız grup ile tek doz, 2 ve 3 doz aşıli grup karşılaştırılmış
- Üç doz aşılama PCV aşısında bulunan pnömokok suşlarının nazofarengeal taşıyıcılığını önlerken, 1 ve 2 doz taşıyıcılığı azaltmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış
- Aşıda bulunmayan suşlarla kolonizasyon 1 ve 3 doz şemasında anlamlı olarak artmış

# Serotype-independent pneumococcal experimental vaccines that induce cellular as well as humoral immunity

Richard Malley and Porter W. Anderson<sup>1</sup>

PNAS | March 6, 2012 | vol. 109 | no. 10 | 3623–3627

- Kapsülsüz bir pnömokok suşunun ölü hücrelerinin farelere intranazal yoldan verildiği bir çalışmada;
- Th17 hücrelerinden salınan IL-17A aracılığıyla pek çok pnömokok serotipinin nazofarenksten temizlendiği görülmüş
- CD4+ T lenfosit bağımlı bağışıklık
- İnsanlarda bu aşının intramusküler verilmesi ile hem antikor yanıtıyla pnömoniyi hem de IL-17A aracılığıyla nazofarenkste taşıyıcılığı önleyebileceği düşünülmüş

A live-attenuated pneumococcal vaccine elicits CD4<sup>+</sup> T-cell dependent class switching and provides serotype independent protection against acute otitis media

- Bütün major antijenleri içeren, serotipten bağımsız bir aşı hedeflenmiş
- Mikrobiyal adaptasyon için gerekli genlerin delesyonuyla canlı atenüe aşı geliştirme yöntemiyle üretilen ilk aşı
- CD4+ T hücreleri olan farelerde antikor yanıtlarının iyi olduğu görülmüş
- Pnömonoksik orta kulak iltihabına karşı etkili

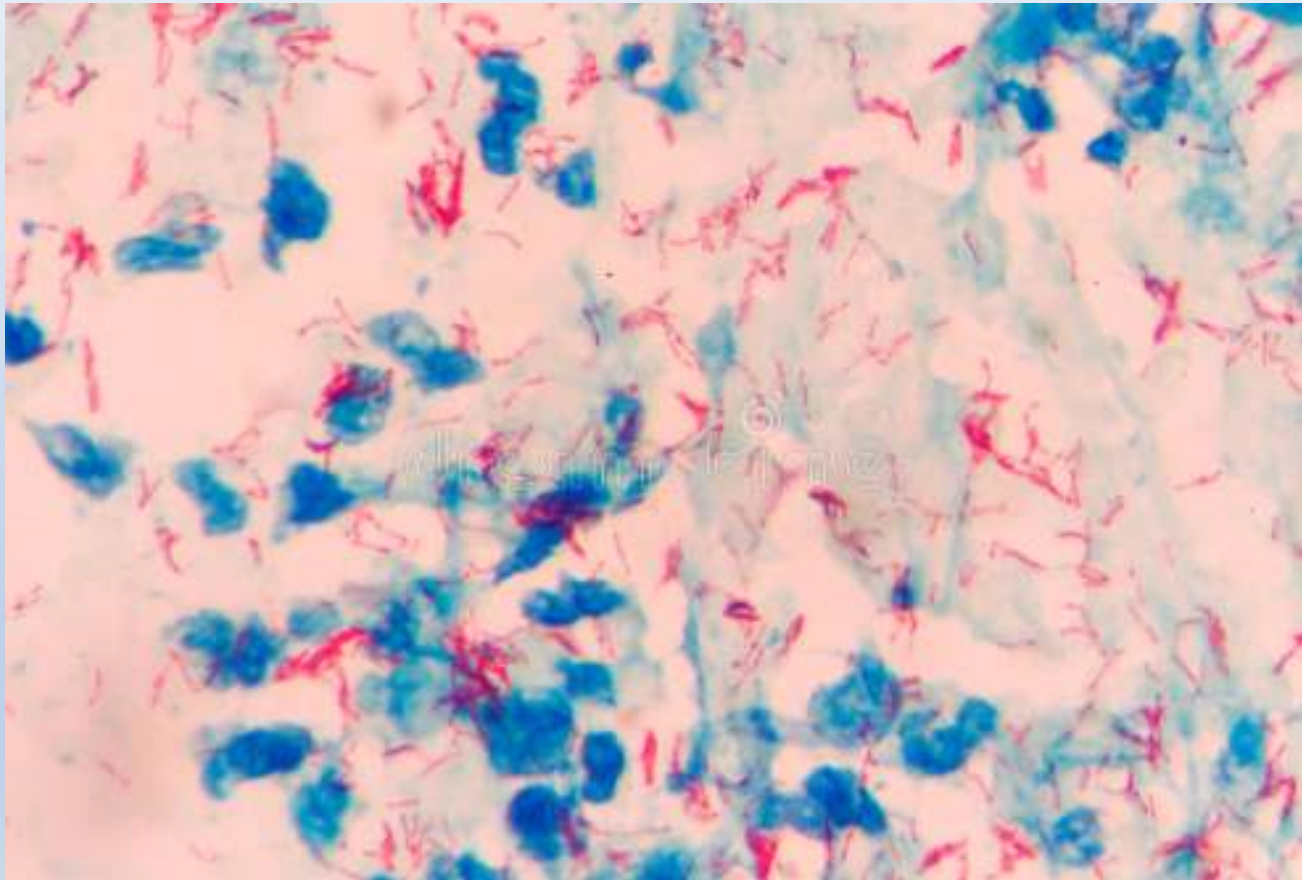


# Geliştirilmekte Olan Aşılar

- Aşı geliştirmek uzun bir süreçtir;
  - Temel laboratuvar çalışmaları, deneysel testler (2-4 yıl)
  - Preklinik dönem; hücre/doku kültürü, hayvan deneyleri (1-2 yıl)
  - Klinik çalışmaları; faz 1, 2, 3 çalışmaları (6-10 yıl)
  - Onay ve ruhsat alınması
  - Faz 4 çalışmaları ve yan etki takibi
- Bu nedenle, hangi aşıların üretilmesi gerektiği ve gerçekten geliştirilebileceği konusunda dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır.

- Aşı geliştirmeye teşebbüs etmeden önce göz önünde bulundurulması gereken hususlar,
  - Karşılanmamış tıbbi ihtiyacın kapsamı
  - Aşının uygun bir şekilde dizayn edilebilmesi için patojene karşı koruyucu immun yanıtların iyi bilinmesi
  - İstenen stabilite özelliklerine sahip uygun bir aşı tasarlama ve üretme teknik bilgisi olmalı
  - Gelişmekte olan bir aşının test edilmesi için yeterli hastalık insidansına sahip bir hasta popülasyonu

# *Mycobacterium tuberculosis*



# Tüberküloz

- En yüksek küresel yüke sahip bulaşıcı hastalık
- Yaklaşık 2 milyar kişi enfekte
- Yılda yaklaşık 1,8 milyon ölüm
- 2015 yılında yeni tanı konulmuş tüberküloz (tbc) vakalarının yaklaşık %5'i çoklu ilaca dirençli
  - Daha uzun süre ve daha fazla ilaçla tedavi
  - Daha uzun bulaştırıcılık süresi
  - Daha yüksek mortalite

# BCG

- Canlı atenüe *M. bovis*
  - İlk kullanımı 1921'de po
- Dissemine tüberküloz ve menenjitisi önler
- Leprayı önler
- Akciğer tüberkülozunu önlemiyor
- Tekrarlayan dozlarda etkinliği artmıyor



# Etkin Tbc Aşıları

- Profilaktik
  - Bebek ve çocuklar
  - *M. tuberculosis* ile enfekte olmayan adolesan ve genç yetişkinler
  - Enfeksiyon/hastalığın önlenmesi
- Temas sonrası
  - *M. tuberculosis* ile enfekte kişiler
- Terapötik
  - Antibiyotiklerle beraber
  - MDR/XDR suşlar ile enfeksiyon

# Tbc Aşı Geliştirme Stratejileri

- BCG aşısı primer olarak kullanılacak
- Hücresel immün yanıt
- İki yöntem kullanılabilir
  - BCG, protein+adjuvan veya viral vektör aşısıyla desteklenebilir.
  - BCG aşısı geliştirilebilir veya atenüe *M. tuberculosis* aşısı üretilebilir.

# Tbc Aşı Çalışmaları



Please note: Information is self-reported by vaccine sponsors.

Revised on December 17, 2015

# Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomised, placebo-controlled phase 2b trial



Michele D Tameris\*, Mark Hatherill\*, Bernard S Landry, Thomas J Scriba, Margaret Ann Snowden, Stephen Lockhart, Jacqueline E Shea, J Bruce McClain, Gregory D Hussey, Willem A Hanekom, Hassan Mahomed†, Helen McShane†, and the MVA85A 020 Trial Study Team

- MVA85A'nın güvenilirliği ve etkinliğinin test edildiği Faz 2b çalışma
- Rekombinan antijen 85A+ Modifiye Vaccinia Ankara virüsü (MVA)
- Güney Afrika'da, HIV negatif, BCG aşıllı bebeklerde
- Etkinlik %17,3

# Sonuç olarak

- Antimikrobiyal direncin önlenmesi için sadece antibiyotik değil, aşı araştırma ve geliştirme programlarına da önem verilmeli
- Ruhsatlı aşıların ulaşımının yaygınlaştırılması ve önemli bakteriyel patojenlere etkili yeni aşı çalışmaları desteklenmeli
- Aşılar ve antibiyotikler, modern tıbbın en büyük iki başarısı
- Aşılar, dünya çapında en fazla hayat kurtaran tıbbi müdahale
- Zamanla antibiyotiklerin direnç nedeniyle değeri azalırken aşıların bunu önlemede önemli rolü olabilir



**TEŞEKKÜRLER...**