

Kronik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde aşılar

Prof. Dr. Mustafa Altındış



1966 yılında Konya'da doğdu. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1989'da mezun oldu. Aynı fakültenin Mikrobiyoloji Anabilim Dalında doktora eğitimini tamamladı. 1999 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi (AKU) Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na kurucu öğretim üyesi olarak atandı. 2002 yılında viroloji bilim doktoru, 2005 yılında klinik mikrobiyoloji doçenti oldu. Erasmus kapsamında Macaristan ve Avusturya'da misafir öğretim üyesi olarak bulundu. Bir yıl kadar görevli bulunduğu İngiltere NHS Leeds Teaching Hospitals'de laboratuvar kalite sistemlerini inceledi, moleküler viroloji referans laboratuvarında çalıştı. Dr. Altındış, Mayıs 2011'de AKU Tıp Fakültesinde profesörlük kadrosuna atanmış, Haziran 2013'de Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesine geçmiş olup halen Tıbbi Mikrobiyoloji A.D. ve Tıbbi Viroloji Bilim Dalı Başkanlıkları görevlerini yürütmektedir.

Prof. Dr. Recep Öztürk



1962 yılında İkizdere'de (Rize) doğdu. Tulumpinar Köyü Mehmet Akif İlkokulu, İkizdere Ortaokulu, Rize Lisesi ve İstanbul Üniversitesi (İ.Ü.) Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden mezun oldu (1984). Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlığını İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde yaptı. 1994'te doçent, 2000'de profesör oldu. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Öğretim Üyeliğinden 2016'da emekli oldu. 2009-2013'te Yükseköğretim Kurulu (YÖK) Üyeliği, 2011-2015'te Tıpta Uzmanlık Kurulu (TUK) üyeliği ve başkan vekilliği yapmıştır. Sağlık Bakanlığı Ulusal Enfeksiyon Önleme ve Kontrol Kurulu ile Bağışıklama Danışma Kurulu üyesidir. Öncelikli uğraş alanları hastane enfeksiyonları, enfeksiyöz ishaller, enfeksiyon hastalıkları laboratuvar tanısı ile yükseköğretimde kalite ve akreditasyondur. Dr. Öztürk, hâlen İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve Üniversite Kalite Koordinatörüdür.

Aşılar, bulaşıcı hastalıklardan korunmada hâlâ en yararlı/gerekli araç olmaya devam etmektedir. Aşılama, hedef hastalıkları tamamen ortadan kaldırma konusunda ciddi bir geçmişe sahiptir. Örneğin çiçek hastalığı, çocuk felci ve difteri gibi. Benzer şekilde kronik bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesinde de aşilar kullanılabilir. Akılcı aşı tasarımının, kronik hastalıklarla ilişkili risk faktörlerini hedeflemesi ve hastalıkları en aza indirmek için kullanılması, insanlığın modern çağda "yeni zararlıların" tehdidini kontrol etmesine yardımcı olacaktır. Önemli olan nokta, aşılamanın insan vücudundan ayrı, farklı bir hedefi olması ve böylece mikrobun konağa zarar vermeden imha edilmesini sağlamasıdır. Aşının diğer önlemlerden ayıran bir diğer özelliği de memeli vücudunun güçlü immün sistem desteği ile nedeni ile kazanılmış bağışıklığa dayanmasıdır.

Bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar, dünyanın her yerinde toplum sağlığını etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunu

olmuştur. Makul olmayan beslenme/diyet, fiziksel aktivite eksikliği, sigara-alkol ve diğer zararlı alışkanlıklar ve bazı bulaşıcı hastalıklar kronik hastalıklar ve bunların ciddi sonuçlarının birçoğu ile ilişkisi olduğunu göstermektedir. Diyabet, kalp hastalığı ve akciğer hastalıkları gibi önceden var olan kronik bulaşıcı olmayan hastalıkları olan insanlarda grip, zatürree ve diğer bulaşıcı hastalıklar gibi enfektif hastalıkların riski de artmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar, hedeflenen aşı/aşılama yoluyla, karaciğer kanseri, rahim ağzı kanserinin etkili bir şekilde önlenebileceğini, grip veya zatürree aşısının, çeşitli kronik hastalıklarla (kalp hastalığı, akciğer hastalığı ve diyabet vb.) ilgili olarak hastaneye yatış veya ölüm ve dolayısı ile hastaneye yatış masraflarının azaltılmasıyla ilgili olduğunu doğrulamıştır. Örneğin, yaşlı insanları (> 65 yaş) gribe karşı aşılama, hastane yatışlarını, kalp hastalığı, akciğer hastalığı ve diyabet gibi bazı kronik durumların değişik olumsuz etkilerini etkisini azaltabilir. Dünya Sağlık Örgütü ve diğer bazı profesyonel kuruluşlar, kronik hastalık için de hastaların aşılama konusunda önerilerde bulunmaktadır.

Bulaşıcı faktörleri hedef alan programlar ayrıca kronik hastalıkların önlenmesi ve kontrolünün önemli bir yönüdür, bu nedenle gelecekte ilgili araştırmaların güçlendirilmesi gerektiği görülmektedir.

Hipertansiyona Karşı Aşılama

Hipertansiyon, kalp krizi ve inme (felç) gibi potansiyel olarak ölümcül sonuçları olan kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Anjiyotensin II gibi kan basıncının temel düzenleyicilerini (regülatörlerini) hedef alan uzun ömürlü antikörlerin uyarılmasını amaçlayan aktif aşılama, hipertansiyon tedavisinde ve kliniğinin muhtemel daha ciddi sonuçlarının en aza indirilmesi için alternatif bir yaklaşım sunar. İmmünoterapi ayrıca organizma ile uyumluluk ve sabahları basınç dalgalanması konularını da ele alma potansiyeline sahiptir. Yılda birkaç enjeksiyondan oluşan bir immünizasyon rejimi, tedaviyi oldukça basitleştirecek ve böylece tedaviden daha yüksek başarı elde edilecektir. Ayrıca aşılama, antikör seviyeleri herhangi bir 24 saatlik bir süre boyunca sabit kaldığından ve sabahın erken saatlerinde kalanlar, günün geri



kalanındakinden farklı olmayacağından aşılama, sabah basınç dalgalanmasının kontrolünü artırabilir. Bu yaklaşımın bir başka avantajı, angiyotensin II'nin milyonlarca hipertansif hastada farmasötik müdahale ile kronik olarak bloke edilmiş olmasıdır. Anjiyotensin I ve II, sırasıyla 10 ve 8 aminoasidin küçük çözünen peptidleridir ve bu nedenle immün komplekslerin oluşmasına izin vermez. Bu peptidlerin her ikisi de aşılarda hedef seçilmiştir.

Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diabetes mellitus (DM) pankreastan insülin salgılayan beta hücrelerinin geri dönüşümsüz hasarı nedeniyle insülin sekresyonunda veya aktivitesindeki bozukluğa bağlı olarak gelişen genetik kökenli; klinik, metabolik ve endokrinolojik açılarından heterojen olan kronik hiperglisemiyle karakterize metabolik hastalıktır. Patogenezinde; genetik yatkınlığı olan kişilerde önceden öngörülemeyen bir zamanda tetikleyici çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan otoimmün mekanizmaların rol oynadığı kabul edilmektedir. Bu otoimmün olayda hücreler mi yoksa humoral immün mekanizmaların mı rol aldığı tam olarak kesin değildir, ancak günümüzde yapılan çalışmalar sonucunda daha çok hücreler immünitenin rol oynadığı görüşünde birleşilmektedir. BCG, 1908 yılında, Fransa'da Calmette ve Guérin tarafından bulunan tüberkülozdan korunma amacıyla uygulanan bir aşıdır. İnsanda ilk uygulama tarihi olan 1921'den beri zaman zaman karalanmış, zaman zaman da "itibarı iade" edilmiştir. Bacille-Calmette-Guérin (BCG) aşısının immünite üzerine olan etkisinden dolayı, tip 1 DM gelişimine karşı koruyucu etkisi üzerine olan çalışmalar vardır.

Tip 1 DM'un remisyona girmesi ve insülinin önlenmesine yönelik olarak yapılan çalışmalarda varılan ortak sonuç; tip 1 DM'un erken döneminde ve birden fazla dozda BCG aşısının verilmesiyle insülinin önlenmesi ve klinik remisyonun olduğu şeklindedir. BCG'nin bunu nasıl yaptığı tam olarak bilinmemekle beraber bazı hipotezler ileri sürülmüştür. Temel mekanizma BCG'nin bazı suprese edici hücrelerin rejenerasyonunu gerçekleştirerek yaptığıdır, bunların da makrofajlar olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. BCG'nin Th1/Th2 oranını yıkıcı olmayan ve IL4 salgılayan yardımcı T2 lenfosit (Th2) yönünde artırdığı, bu sonucunda diabet patogenezine karşı etkili olduğu düşünülmektedir.

BCG aşısı aynı zamanda tüberküloz hastalığının önlenmesinde kullanılmaktadır. BCG, tüberküloz basillerinin bütün yapısal özelliklerini taşıyan, ancak hastalık oluşturma yeteneği yok edilmiş bir M. bovis suşudur. Virülansı düşük, canlı bir aşıdır. Virülan basiller oluşturduğu enfeksiyondaki gibi T lenfositleri ve makrofajları aktive ederek tüberküloza karşı savunmada immün yanıt mekanizmasını geliştirir. BCG aşısı yapılan kişiler dışarıdan basil alabilirler yani ekzojen reinfeksiyona açıktırlar. Fakat dışarıdan alınan virülan basiller de aşının oluşturduğu immün yanıtı uyarak bu basilleri akciğerlerde sınırlar. Çocukluk çağı tüberkülozu, toplumda tüberküloz enfeksiyonunun yayılmasının sürdürdüğünü gösterir. Bu yüzden çocuk yaşta bir tüberküloz hastası tanıldığında, erişkin kaynak olgu mutlaka aranmalıdır. Erişkin bir tüberküloz hastası için temaslı taraması yapılırken çocuklar özellikle değerlendirilmelidir. Çünkü yaş küçüldükçe, enfeksiyondan

Mikroorganizmaların neden olabileceği birçok kronik hastalık için farklı aşılama stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bunlar iki temel tipte sınıflandırılabilir: biri, birincil akut enfeksiyonu önleyen ve ikincisi kalıcı enfeksiyonu tedavi eden. Aşı gelişimi, akut enfeksiyonun önlenmesinin ölçülen sonuç olacağı klinik etkinlik denemesine kadar basit ve kolay olacaktır.



Değişik aşılar, kanser dahil kronik hastalıkların tedavisine karşı umut vermektedir ama daha kat edilecek çok yolun olduğu açıktır. Elbette bir hastalığı önlemenin, tedavi etmekten her zaman daha kolay ve daha güvenli olduğunu daima hatırd tutarak koruyucu aşıların özenle uygulanmasına gayret edilmelidir.

hastalık daha fazla gelişir (adolesan %15, 1-5 yaş arası %24, 1 yaş altı %43) ve tüberkülozun miliyer ve menenjit tüberküloz gibi ağır formları çocuklarda daha fazladır. BCG aşısı yapılanlarda, özellikle 0-1 yaş grubunda milier tüberküloz ve tüberküloz menenjit gibi ağır formlar çok seyrek görülmektedir. Ayrıca tüberküloz menenjit gelişen çocuklarda hastalığın ağır seyretmemesinde ve tedaviye iyi yanıt alınmasında BCG aşısının rolü vurgulanmaktadır.

Efeksiyöz Bir Ajanla İlişkili Kronik Hastalıkları Önlemek için Aşılama Stratejileri

Mikroorganizmaların neden olabileceği birçok kronik hastalık için farklı aşılama stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bunlar iki temel tipte sınıflandırılabilir:

biri, birincil akut enfeksiyonu önleyen ve ikincisi kalıcı enfeksiyonu tedavi eden. Aşı gelişimi, akut enfeksiyonun önlenmesinin ölçülen sonuç olacağı klinik etkinlik denemesine kadar basit ve kolay olacaktır. Böylece, bir kronik hastalığın patogenezi hakkında endişelenmenize gerek kalmayacaktır. Bu yaklaşımın başarısı gerçekten de hepatit B aşısında gözlenmektedir (bebeklik döneminde aşılardan sonraki 10 yıl içinde toplumda kronik hepatit ve karaciğer kanseri gelişmesindeki azalma gösterilmiştir). Yüksek bir kapsama oranına ulaşan etkili bir aşılama programının, enfeksiyöz ajanın bulaşma zincirini kırması ve dolayısıyla programın genel etkisini daha da arttırması için sürü bağışıklığına (herd immunity; toplum bağışıklığı) yol açması da muhtemeldir. Bu tip aşılama, enfeksiyonun ajanla bağlantısını kurup mevcut aşısı varsa, örneğin çocuklarda diyabet gibi, yaşamın nispeten erken döneminde kronik hastalığa yol açan enfeksiyonların önlenmesinde çok çekici görünmektedir.

Kronik Hastalıkların Tedavisinde Aşılar

Geleneksel aşılar hastalıklara karşı koruma amaçlı kullanılırken yeni bir bakış açısıyla aşıların hastalıkların tedavisinde kullanılabilmesi konusunda araştırmalar devam etmektedir. Aşıların tedavi amacıyla kullanılması konusundaki ilk deneme 1960'larda cilt kanseri için geliştirilmişti. Konuyla ilgili uzun yıllar bir gelişme olmamakla birlikte son yıllarda konu tekrar gündeme girmiştir. Kronik hastalıklara karşı aşılamada risk faktörü olarak ana moleküller hedef alınmakta ve böylece ilişkili hastalıkların gelişiminin

önlenmesi ve/veya tedavisinin sağlanması tasarlanmaktadır. HIV enfeksiyonu, HSV enfeksiyonları, HPV enfeksiyonları, hepatit B ve C enfeksiyonları, obezite, Alzheimer hastalığı, Kanser, nikotin bağımlılığı gibi değişik kronik hastalıkların/durumların tedavisinde yararlı olabilecek aşılar üzerinde çalışmalar yapılmakta veya planlanmaktadır. Kronik hastalıklarda rolü olan "self" antijenlere karşı terapötik antikor tepkilerini ortaya çıkaracak aşılar bir tedavi aracı olabilir. Tedavi edici aşıların, bağışıklık sisteminin bir hastalığa vereceği tepkiyi artırarak işe yarayacağı tasarlanmaktadır. Terapötik aşılar, bağışıklık sistemini bir virüsü veya kanserli bir hücreyi tanımaya zorlayarak yardımcı olur. Bu amaçla kullanılan değişik aşı adayları için birkaç örnek: 1) antijen aşıları: spesifik kanser antijenleri, 2)DNA aşıları, 3. tümör hücresi aşıları (ameliyatla çıkarılan otolog veya allojenik kanser dokularından elde edilen aşılar)

HIV terapötik aşı çalışmaları: HIV enfeksiyonundan korunmada kullanıma giren henüz etkili bir aşı mevcut değildir. Araştırmacılar, öldürülen HIV suşlarının yüklendiği dendritik hücreleri kullanarak etkili bir bağışıklık tepkisi tetikleyebilmiştir. Aşı enjekte edilen gönüllü HIV enfekte kişilerin kandaki virüs miktarı %80 oranında düşmüştür. Bir yıl sonra %44 ünde düşüş devam etmekteydi.

Alzheimer hastalığı: Alzheimer hastalığı için yapılan deneysel bir aşı, bağışıklık sisteminin hastalıkta kilit rol oynayan bir proteine saldırmasına yardımcı olup, hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilmeyi sağlayan aşı adayı ile ilgili bazı yan etkiler nedeniyle çalışmalara devam edilmemiştir. Son yıllarda amiloid kodlayan DNA



aşlarının amiloid plaklarını serebral korteksten temizlediği bulgularının elde edildiği çalışmalar mevcuttur.

Kanser aşları: Meme kanseri, kolorektal kanser, böbrek kanseri, lösemi, akciğer kanseri, lenfoma, melanom, yumurtalık kanseri, prostat kanseri ve pankreas kanseri için aşı geliştirilme çalışmaları devam etmektedir. Dendritik bir aşının prostat kanserinde yaşamı uzattığı gösterilmiştir. Serviks kanseri etkeni HPV ye karşı koruma amaçlı aşılardan dışında enfeksiyon devamı ve transformasyon için gerekli proteinlere (E2/E6/E7) karşı bağışıklık cevabına dayalı tedavi edici aşı çalışmaları devam etmektedir.

Hipertansiyon ve Tip II Diabetes Mellitus: Anjiyotensin II veya interlökin-1 β 'ye karşı antikorları uyarmak için tasarlanmış virüs benzeri iki partikül (VLP) bazlı (rekombinant olarak ifade edilmiş, 25-100 nm çapında, ikozahedron formunda supramoleküler yapılar) aşı geliştirme çalışmaları ile sırasıyla hipertansiyon ve tip II diyabetin potansiyel bir tedavisinin sağlanması hedeflenmektedir. Anjiyotensin II'ye karşı immünizasyonun, hipertansif hastalarda kan basıncında önemli ölçüde azalmaya yol açabileceği gösterilmiştir. Bununla birlikte, oluşan antikor miktarlarına ek olarak antikorların kalitesini de (uygun afinite de uyarlama) dikkate almak gerekir.

Sigar (nikotin) bağımlılığı: Sigara bağımlılığına karşı dünya genelinde alınmaya çalışılan bütün önlemlere rağmen sigara içilmesinin önüne geçilememiştir ve başta akciğer kanseri olmak üzere sigaranın neden olduğu zararlar halk sağlığını tehdit etmeye devam etmekte-

dir. Aşılama bu konuda da denenmiştir. Anti-nikotin antikorlarını indükleyen aktif aşılama çalışmaları söz konusudur. Nikotine, karşı antikorları uyarmak için tasarlanmış virüs benzeri partikül (VLP) bazlı (rekombinant olarak ifade edilmiş) aşı geliştirme çalışmaları ile sigara bağımlılığının potansiyel bir tedavisinin sağlanması hedeflenmektedir.

Anti-nikotin antikorları, kandaki nikotini tecrit (sekestre) eder. Nikotin-antikor kompleksi, kan-beyin bariyerini geçemeyecek kadar büyüktür. Sonuç olarak beyine nikotin akışı değiştirilir. Sonuçta sigara bağımlılığının sigarayı bırakanlarda nüksetmesi önlenmeye çalışılır. Mevcut veriler, nikotine karşı bir aşının, yeterince yüksek anti-nikotin antikor seviyeleri elde edildiğinde insanlarda sigarayı bırakma konusunda etkili olabileceğini göstermektedir. Sigara içenlerin çoğunluğunda yeterli kalite ve miktarda antikor üretmenin zorluğu aşılabılırsa başarı sağlama potansiyeli vardır. Değişik aşılardan, kanser dahil kronik hastalıkların tedavisine karşı umut vermektedir ama daha kat edilecek çok yolun olduğu açıktır. Elbette bir hastalığı önlemenin, tedavi etmekten her zaman daha kolay ve daha güvenli olduğunu daima hatırdan tutarak koruyucu aşılardan özenle uygulanmasına gayret edilmelidir.

Kaynaklar

Allen HF, Klingensmith GJ, Jensen P., Effect of BCG Vaccination on New-onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22(10):1703-1707

Bachmann MF, Jennings GT., *Therapeutic Vaccines for Chronic Diseases: Successes and Technical Challenges*. *Philos Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2011 Ekim 12; 366 (1579): 2815-2822.

Becker DJ., Weber B., *Tip 1 Diabetes Mellitus in Clinical Pediatric Endocrinology 4*. Baskı Brook C.

Editorial Offices Australia 1995; 616-677

Chackerian B, Frietze KM, *Moving towards a New Class of Vaccines for Non-infectious Chronic Diseases, Expert Review of Vaccines*, 2016; 15:5, 561-563

European Patients' Forum. *Vaccination and Patients with Chronic Conditions*, <http://www.eu-patient.eu/globalassets/policy/vaccination/resources/background-report---vaccination-and-patients-with-chronic-conditions.pdf> (Erişim Tarihi, 23 Mayıs 2019)

Griffin M. *Treating Disease With Vaccines*, <https://www.webmd.com/vaccines/features/treating-disease-with-vaccines#1> (Erişim Tarihi, 23 Mayıs 2019)

Igietseme JU, Kara CM, Caldwell HD. *Chlamydia Vaccines: Strategies and Status*. *Biodrugs*. 2002; 16: 19-35.

Lee CL, Ko YC. *Hepatitis B Vaccine and Hepatocellular Carcinoma in Taiwan*. *Pediatrics*. 1997; 99: 351-353.

Philos Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. Therapeutic Vaccines for Chronic Diseases: Successes and Technical Challenges. 2011 Ekim 12; 366 (1579): 2815-2822.

Parent M., Siemiatycki J., Menzies R. *Bacille-Calmette Guerin Vaccination and Incidence of IDDM in Montreal Canada*. *Diabetes Care* 1997; 20 (5): 767-777

Qin HY, Singh B. *BCG Vaccination Prevents IDDM in NOD Mice after Disease Acceleration with Cyclophosphamide*. *J of Autoimmun.* 1997; 10 (3): 271-278

Simone EA, Wegmann DL, Eisenbarth GS. *Immunologic Vaccination for the Prevention of Autoimmune Diabetes*. *Diabetes Care* 1999; 22 Suppl 2:B7- 15

Toida I, Nakata S. *Severe Adverse Reactions after Vaccination with Japanese BCG Vaccine: A Review*. *Kekkaku* 2007; 82: 809-24

Vijayakumar K, Michael SL, Clive HW vd. *Immunization Therapies in the Prevention of Diabetes*. *J of Autoimmun.* 1997; 10 (3): 287-292

Yenigün M, Altuntaş Y. *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*. 2. baskı Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul 2001; 1-1024

Yagi H, Matsumoto M, Kishimoto Y. *Possible Mechanism of the Preventive Effect of BCG against DM in NOD Mouse*. *Cell Immunol* 1991; 138(1): 142-149