

AŞI Akademik, Endüstriyel ve Resmi Otorite Yönüyle

Editörler

Sevda ŞENEL
M. Kürşat DERİCİ

Hipokrat
Yayınçılık

© 2019 AŞI Akademik, Endüstriyel ve Resmi Otorite Yönüyle

ISBN: 978-605-7874-42-9

Tüm hakları saklıdır. 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yasası gereği; bu kitabın basım, yayın ve satış hakları Hipokrat Yayınevi'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz.

Editörler

Sevda ŞENEL

M. Kürşat DERİCİ

Yayıncı

Hipokrat Yayınevi

Grafik-Tasarım

Hipokrat Grafik Tasarım

Baskı - Cilt

Sözkesen Matbaacılık

İvedik Organize 1518. Sokak Matsit İş Merkezi No: 2/40

Tel: (0312) 395 21 10 - Yenimahalle / Ankara

Hipokrat
Yayıncılık

Süleyman Sırrı Cad. No:16/2 Sıhhiye
Tel: (0312) 433 03 05 - 15 ANKARA
www.hipokratkitabevi.com



“Özenle sundukları sevgi ve güven ortamı ile kişisel ve bilimsel gelişimime destek olan Canım Annem ve Babama...”

M. Kürşat DERİCİ

“Hayatını Halk Sağlığına adanmış Canım Babama ve halen hayatta en büyük desteğim olana Canım Anneme”

Sevda ŞENEL

Önsöz



Aşılar, bağışıklık sisteminin patojenleri tanımaya, hazırlıklı olmasına ve onlarla vücudun savaşmasına destek olmakta, bu sayede vücudumuzu bu patojenlere bağlı hastalıklardan korumaktadır. Gerek dünyada gerekse ülkemizde bağışıklama hizmeti, aşıyla önlenabilir hastalıkların, ve buna bağlı sakatlık ve ölümlerin önlenmesi açısından en önemli ve maliyet olarak en etkili toplum sağlığı müdahaleleri arasında kabul edilmektedir. Sağlıkla ilgili kazanımlarının yanı sıra ekonomik ve sosyal kazanımlar da aşılama programlarının başarısı olarak değerlendirilmektedir. Mart 2018 de yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) raporuna göre, son birkaç yıl içinde yüzde 85 civarında bir küresel bağışıklama oranına ulaşıldığı bu sayede yılda 2-3 milyon ölümün engellenebildiği ifade edilmektedir. Bağışıklama oranlarının hedeflenen düzeye yükseltilmesi ile yılda 1,5 milyon kadar daha ölümün önüne geçebileceğinin altı çizilmektedir. Bu doğrultuda ülkemizde de Sağlık Bakanlığı'mız büyük bir titizlik ve özveri ile çalışmakta ve uygulanmakta olan "Genişletilmiş Ulusal Bağışıklama Programı" ile aşı ile önlenabilir bulaşıcı hastalıkların engellenmesi, dolaşısıyla bu hastalıkların neden olduğu ölümlerin ya da kalıcı sekellerin engellenmesi amaçlanmaktadır. Aşı ile önlenabilir hastalıklar arasında başlıca kızamık, kızamıkçık, poliyomyelit, tetanoz, difteri, boğmaca, menenjit, kabakulak, hepatit B, Hemo-filus influenza tip b, pnömokok, tüberküloz sayılabilir.

Dünya çapında yürütülen aşılama faaliyetlerine rağmen, DSÖ ve UNICEF'in son verilerine göre 2018 yılında, dünya genelinde yaklaşık 20 milyon çocuğun kızamık, difteri ve tetanoz gibi hayat kurtarıcı aşıları alamadığı ve bu nedenle ciddi hastalıklar, ölüm, sakatlık ve kötü sağlık riski ile karşı karşıya kaldığı bildirilmiştir. Bugüne kadar ülkemizde uygulanan başarılı aşılama programları sayesinde, çocuklarımızın 2002 yılından itibaren çocuk felci, 2009 yılından itibaren ise yenidoğan tetanozu vakalarından tamamıyla korunduğu Sağlık Bakanlığımız tarafından bildirilmektedir. Ülkemizde son on yıldır her bir aşı, %95'in üzerinde başarılı aşılanma oranı ile uygulanmaktadır.



Yaklaşık yirmi yıl önce başlayan “aşı kararsızlığı-aşı reddi” nedeniyle, özellikle son yıllarda aşılanma oranlarında düşüşler görülmekte olup bu durum aşı ile korunabilir hastalıkların sıklığında artışa yol açmıştır. Bu kaygı verici durum ne yazık ki ülkemizde de zamanla yayılarak aşı reddi vakaları ortaya çıkmış, Bakanlığımız 2017 Sağlık İstatistikleri Yıllığı’nda belirtildiği gibi 2011 yılında 183 iken, 2016 da 12.000 düzeylerine çıkmıştır. Bu retlerin temelinde aşı içeriğinde bulunan bazı kimyasalların çocukların gelişiminde ve sağlığı üzerinde zararlı etkileri olduğu yönündeki bilimsel içerikten yoksun söylemler bulunmaktadır. Aşıların yeterince tanınmaması, sağlık profesyonellerince ebeveynlere yeterince anlatılamaması ve sorulan sorulara tatmin edici yanıtlar verilememesinin bu şüpheleri desteklediği düşünülmektedir.

Bu kitap yukarıda bahsedilen bilgi eksikliklerinin tamamlaması amacı ile konunun bütün taraflarını (Resmi Düzenleyici, Akademi, Endüstri ve Uygulayıcı) kapsayacak şekilde kaleme alınmıştır. Detaylı bilimsel yorumlara girmeden ancak güncel, geçerli ve güvenilir bilgiler ile akıldaki soruları cevaplandırabilmek üzere sağlık personeli, eczacı, saha elemanı ve öğrencilere yönelik olarak hazırlanmış ve bir masaüstü kaynak olması planlanmıştır. Kitabın boyutu ve içeriği planlanırken okuyucuyu konunun detayları ile yormamasına, ana konulara referans kurumların kabul ettiği standartlar doğrultusunda cevaplar ortaya koyulmasına özen gösterilmiştir. İlk olarak ülkemizdeki mevcut aşılanma programları, aşı ar-ge’si ve aşı ürünlerinden bahsedildikten sonra bağışıklama nedir, aşı antijeni nedir, aşı formülasyonu, aşıların üretimi, prelinik ve klinik kontrolleri ve ruhsatlandırılması prosedürleri, dağıtılması/saklanması ile ilgili bilgiler akademik, düzenleyici ve endüstri yönüyle açıklanmıştır.

Kitabımızın, ülkemizdeki “Ulusal aşı” vizyonu için bilim insanı ve yetkin insan kaynağı yetiştirmek temelinde çalışan tüm eğitimcilerin de kullanabileceği bir temel bilgi kaynağı olmasını dileriz.

M. Kürşat DERİCİ
Sevda ŞENEL

Katkıda Bulunanlar



vii

Ali O. KILIÇ

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

Aslı KARABAY

Pfizer-Türkiye, İstanbul

Asuman BOZKIR

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Ankara

Ayşegül DEMİRTAŞ

İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İlaç Analiz ve Kontrol Laboratuvarı, İzmir

Baran CANPOLAT

Sanofi Pasteur-Türkiye, İstanbul

Berrin KÜÇÜKTÜRKMEN

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Ankara

Burcu DEVRİM

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Ankara

Burcu KÜÇÜK ÖZTUNA

Sanofi Pasteur-Türkiye, İstanbul

Burcu Nilüfer YAVRU

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ankara

Devrim DEMİR DORA

Akdeniz Üniversitesi . Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Antalya

Emin TURAN

Sanofi Pasteur-Türkiye, İstanbul



Filiz AKIN GÜREL

Pfizer-Türkiye, İstanbul

Gizem TURAÇ

Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TUSEB), Türkiye Biyoteknoloji Enstitüsü, İstanbul

Gülhas SOLMAZ

Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TUSEB), Türkiye Biyoteknoloji Enstitüsü, İstanbul

Güneş HANAĞASI

Pfizer-Türkiye, İstanbul

Hakan BÜZKAYA

TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Ankara

Hakan ERGUN

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

M. Kürşat DERİCİ

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

Mert DÖŞKAYA

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aşı Araştırma ve Geliştirme Laboratuvarı, İzmir

Osman Erkan SAY

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağduyu Aile Sağlığı Merkezi

Sevtap VELİPAŞAOĞLU

Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya

Sevda ŞENEL

Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Ankara

Sibel SAYIN SÜMEN

Sanofi Pasteur-Türkiye, İstanbul

Umut GAZİ

Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KKTC

İçindekiler



BÖLÜM 1

Ülkemizde Aşı AR-GE Potansiyeli

Ülkemizde Aşı Üretimine Kısa Tarihçesi	1
Ülkemizde Aşı Ar-Ge ve Üretim Potansiyeli.....	2
Kamu Yatırımları ve Proje Destekleri	3
Üniversite ve Kamu Kurumlarının Aşı Ar-Ge Altyapıları	4
Özel Sektör Yatırımları ve Aşı Üretim Çalışmaları.....	5
Ülkemizde Aşı Ar-Ge Faaliyetleri	6
Ülkemizdeki Aşı ile İlgili Klinik Çalışmalar.....	9

BÖLÜM 2

Ulusal Bağışıklama Programı

Ülkemizde Genişletilmiş Bağışıklama Programının Tarihçesi ve Güncel Durumu	13
Etkin Bağışıklama Programının Bileşenleri	16
Ülkemizde Bağışıklama Programının Bileşenleri	16
Ulusal Bağışıklama Programına Yeni Aşıların Eklenmesi	16
Sağlık Çalışanları Bağışıklama Programlarını Güçlendirmek İçin Neler Yapabilir?	18
Sonuç.....	18

**BÖLÜM 3****Ülkemizde Aşıların Durumu**

..... 21

BÖLÜM 4**Aşı Nasıl Çalışır?**

İmmünsisteme Genel Bakış 31

Doğal İmmün Sistem 32

Edinsel (ya da Adaptif) İmmün Sistem 34

Aşı ve İmmün Sistem 36

Pasif Bağışıklık 36

Aktif Bağışıklık 37

BÖLÜM 5**Aşı Tipleri**

Giriş 39

Canlı Zayıflatılmış (Atenüe) Aşılar 40

İnaktive Edilmiş (Ölü) Aşılar 40

Protein Bazlı Fraksiyonel Aşılar 42

Polisakkarit Bazlı Fraksiyonel Aşılar 43

Rekombinant Aşılar 43

DNA Aşıları 44

Kombine Aşılar 44

BÖLÜM 6**Aşı Formülasyonu ve Adjuvantlar**

Formülasyon 47

Adjuvantlar 48

Koruyucu Maddeler (Prezervatifler) 50

Çözündürücüler ve stabilize edici maddeler 51

Sonuç 51



BÖLÜM 7

Aşı Uygulama Yolları

Parenteral Yol	53
Mukozal Yol	55
Oral Yol.....	56
Nazal Yol	56
Pulmoner Yol.....	57
Deri Yolu.....	57
Diğer Uygulama Yolları	58

BÖLÜM 8

Konvansiyonel ve Biyoteknolojik Aşı Antijen Üretimi Biyoproseslerine Genel Bakış

Giriş	61
Aşı Antijen Üretimi Biyoprosesi	62
Aşı Antijen Üretiminde Yukarı Akış Prosesi	62
Aşı Antijen Üretiminde Aşağı Akış Prosesi	66

BÖLÜM 9

Aşılarda İyi İmalat Uygulamaları (GMP)

Giriş	73
Beşeri Tıbbi Ürünler için İyi İmalat Uygulamaları.....	74
Steril Tıbbi Ürünler için İyi İmalat Uygulamaları	75
Beşeri Biyolojik Tıbbi Madde ve Ürünler için İyi İmalat Uygulamaları	76
Personel	77
Tesis ve Ekipman	77
Hayvanlar	78
Dokümantasyon	78
Üretim.....	78
Başlangıç Maddeleri.....	79
Tohum Lot ve Hücre Bankası Sistemi	79
Çalışma Prensipleri.....	79
Kalite Kontrol.....	80
Aşılarla İlgili Özel Durumlar.....	80
Sonuç.....	81

**BÖLÜM 10****Aşılar da Kalite Kontrol Analizleri**

Aktif Madde	84
İnsan ve Hayvan Hücre Kültürleri	84
Adjuvantlar	84
Koruyucu Maddeler	85
Tiyomersal	85
Antibiotikler	85
Laktoz, Sükroz, Mannitol, Sorbitol, Maltoz	85
Jelatin	85

BÖLÜM 11**Aşı Klinik Çalışmaları**

Klinik Öncesi Testler	103
Aşılar da Klinik Çalışmalar	103
Genel Özellikler	103
Çalışmanın Yapılacağı Denek Grubu	104
Güvenlilik	105
İmmünojenisite	105
Sonlanım Noktası Seçimi	106
Aşı Etkililiği	106
Gerçek Hayat Etkililiği	106
Klinik Araştırmanın İstatistiksel Özellikleri	107
Genel İlkeler	107
Klinik Çalışmaların Hedefleri: Etkililik ve Güvenlilik	107
Klinik Çalışmaların Aşamaları	108
Faz I Çalışmaları	108
Faz II Çalışmaları	109
Faz III çalışmaları	110
Ruhsat Sonrası Çalışmalar (Faz IV) ve Gözetim	111
Çalışma Tasarımları	111
Üstünlük Çalışmaları	111
Eşit Etkililik (Tek Taraflı Eşdeğerlik) Çalışmaları	112
İki Yönlü Eşdeğerlik çalışmaları	112
Örnekleme Büyüklüğü	112
Çalışma Süresi	112
Etik Hususlar	113



BÖLÜM 12

Aşı ile İlgili Yasal Düzenlemeler

Aşı ile ilgili Ulusal Yasal Düzenlemeler.....	115
Resmi Ruhsat Başvurusu	115
Aşıların Avrupa Birliği'nde Ruhsatlandırılması	118
Merkezi Ruhsatlandırma Prosedürü	118
Ulusal Ruhsatlandırma Prosedürü.....	119
Avrupa Parlamentosu 726/2004 Sayılı Düzenlemenin	
58. Maddesine Göre Ruhsatlandırma.....	120
Özel Olarak Geliştirilmiş Aşılarının Ruhsatlandırılması.....	120
Aşılar Hakkında Bilimsel Danışma Grubu (Scientific Advisory Group on	
Vaccines- (SAG-V).....	120
Aşıların Amerika Birleşik Devletleri'nde Ruhsatlandırılması.....	121
Aşılarla İlgili Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Düzenlemeleri.....	122
Diğer Ülkeler	123
Sonuç.....	124

BÖLÜM 13

Aşı Teknoloji Transferi: Türkiye'de Üretim ve Kontroller

Giriş	125
Teknoloji Transferi	126
Proje Geliştirilmesi.....	126
Proje Değerlendirilmesi	126
Uygulama	126
Anlaşmalar.....	127
Proje Ekibinin Oluşturulması	127
Ekipmanlar ve üretim alanları	127
Personel Eğitimleri.....	129
Deneme Çalışmaları	129
Proses Validasyonları	131
Soğuk Zincir Sevkiyatların Kalifikasyonu.....	131
T.C. Sağlık Bakanlığı Başvuru ve Onay Süreci.....	132
Sonuç.....	132



BÖLÜM 14

Teknoloji Transferi: Yerelleştirme Politikaları, Türkiye’de Üretim ve Kontrol

Aşı Ekosisteminin Geçmişi ve Geleceği..... 133

Paydaşlar.....	133
Sürdürülebilirlik.....	134
Aşı Ekosisteminin Tarihsel Gelişimi ve Dönemleri.....	135
Günümüzde Küresel Aşı Ekosistemi	136
Aşı Tedarikinde Güncel Model	136

Ulusal Aşı Kapasitesinin Gelişimi için bir Kestirme Yol olarak Teknoloji

Transferi 137

Ulusal Aşı Kapasitesi	137
Hangi Teknoloji Transferi Projesi?.....	138
Teknoloji Transferinin Hızlandırıcı Rolü	139
Uluslararası Teknoloji Transferi: Günümüzdeki Tablo, Yaklaşım ve Trendler... 140	
Başarılı Teknoloji Transferi Girişimlerinin Etkileri.....	141

Teknoloji Transferinde IFPMA’in Başarı Standartları..... 141

Teknoloji Transferinde Teknik Başarı Faktörleri 143

Aşı Üretimi: 6 Kademeli, Kompleks Bir Süreç	143
Proje Yönetimi	145
Tasarım, İnşaat, Devreye Alma ve Yeterlilik	145
Süreç Yönetimi.....	146
Ruhsatlandırma	147
Üretim Sistemi.....	147
Teknoloji Transferi’nde Proje Kademeleri.....	148

BÖLÜM 15

Aşı Lojistiği ve Soğuk Zincir

Aşıların Sınıflandırılması ve Soğuk Zincir 149

Aşıların Sıcaklık Artışına, Donmaya ve Işığa Hassasiyeti..... 150

Aşı Lojistiği 151

Sağlık Merkezlerinde Kullanılan Ekipmanlar.....	152
---	-----

Soğuk Zincir Yönetimiyle İlgili Uluslararası Kılavuzlar 153

Türkiye’de Soğuk Zincir Uygulamaları 153