

# AŞI

Akademik, Endüstriyel ve  
Resmi Otorite Yönüyle

*Editörler*

Sevda ŞENEL  
M. Kürşat DERİCİ

Hipokrat  
Yayıncılık

© 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, Őekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz.

Editörler

**Sevda ŞENEL**

**M. Kürşat DERİCi**

Yayıncı

**Hipokrat Yayınevi**

Grafik-Tasarım

**Hipokrat Grafik Tasarım**

Baskı - Cilt

**Sözkesen Matbaacılık**

İvedik Organize 1518. Sokak Matsit İŐ 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*

*“Hayatımı 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 önlenemez 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, önlenemez bulaşıcı hastalıkların önüne geçilmesi, dolayısıyla bu hastalıkların neden olduğu ölümlerin ya da kalıcı sekellerin engellenmesi amaçlanmaktadır. Aşı ile önlenemez hastalıklar arasında başlıca kızamık, kızamıkçık, poliyomyelit, tetanoz, difteri, boğmaca, menenjit, kabakulak, hepatit B, Hemofilus 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

## **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 Aşı Tic. A.Ş., 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 Aşı Tic. A.Ş., İstanbul

## **Nilüfer Burcu ER**

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 Aşı Tic. A.Ş., İstanbul



**Gizem TURAÇ**

Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TUSEB), İstanbul

**Gülhas SOLMAZ**

Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TUSEB), İstanbul

**Hakan BÜZKAYA**

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

**Hakan ERGUN**

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

**Mehmet Kürşat DERİCİ**

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale

**Mert DÖŞKAYA**

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Aşı Araştırma ve Geliştirme Laboratuvarı, İzmir

**Osman Erkan SAY**

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağduyu Aile Sağlığı Merkezi, Ankara

**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, Tıbbi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa



# İçindekiler



## BÖLÜM 1

### Ülkemizde Aşı AR-GE Potansiyeli

Ülkemizde Aşı Üretiminin 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

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

..... 21

**BÖLÜM 4****Aşı Nasıl Çalışır?**

**İmmün Sisteme 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



## BÖLÜM 7

### Aşı Uygulama Yolları

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

## BÖLÜM 8

### Konvansiyonel ve Biyoteknolojik Aşı Antijen Üretimi Biyoproseslerine Genel Bakış

<b>Giriş .....</b>	<b>61</b>
<b>Aşı Antijen Üretimi Biyoprosesi .....</b>	<b>62</b>
Aşı Antijen Üretiminde Yukarı Akış Prosesi .....	62
Aşı Antijen Üretiminde Aşağı Akış Prosesi .....	66

## BÖLÜM 9

### Aşılarda İyi İmalat Uygulamaları (GMP)

<b>Giriş .....</b>	<b>73</b>
<b>Beşeri Tıbbi Ürünler için İyi İmalat Uygulamaları .....</b>	<b>74</b>
<b>Steril Tıbbi Ürünler için İyi İmalat Uygulamaları .....</b>	<b>75</b>
<b>Beşeri Biyolojik Tıbbi Madde ve Ürünler için İyi İmalat Uygulamaları .....</b>	<b>76</b>
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

**BÖLÜM 10****Aşılarda Kalite Kontrol Analizleri**

<b>Aktif Madde .....</b>	<b>84</b>
İnsan ve Hayvan Hücre Kültürleri .....	84
<b>Adjuvantlar.....</b>	<b>84</b>
<b>Koruyucu Maddeler .....</b>	<b>85</b>
Tiyomersal .....	85
Antibiyotikler.....	85
Laktoz, Sükroz, Mannitol, Sorbitol, Maltoz .....	85
Jelatin .....	85

**BÖLÜM 11****Aşı Klinik Çalışmaları**

<b>Klinik Öncesi Testler .....</b>	<b>101</b>
<b>Aşılarda Klinik Çalışmalar .....</b>	<b>101</b>
Genel Özellikler .....	101
Çalışmanın Yapılacağı Denek Grubu.....	102
Güvenlilik.....	103
İmmünojenisite .....	103
<b>Sonlanım Noktası Seçimi .....</b>	<b>104</b>
Aşı Etkililiği .....	104
Gerçek Hayat Etkililiği .....	104
<b>Klinik Araştırmanın İstatistiksel Özellikleri .....</b>	<b>105</b>
Genel İlkeler.....	105
Klinik Çalışmaların Hedefleri: Etkililik ve Güvenlilik .....	105
<b>Klinik Çalışmaların Aşamaları .....</b>	<b>106</b>
Faz I Çalışmaları .....	106
Faz II Çalışmaları .....	107
Faz III çalışmaları .....	108
Ruhsat Sonrası Çalışmalar (Faz IV) ve Gözetim .....	108
<b>Çalışma Tasarımları .....</b>	<b>109</b>
Üstünlük Çalışmaları.....	109
Eşit Etkililik (Tek Taraflı Eşdeğerlik) Çalışmaları.....	109
İki Yönlü Eşdeğerlik çalışmaları .....	110
<b>Örneklem Büyüklüğü .....</b>	<b>110</b>
<b>Çalışma Süresi .....</b>	<b>110</b>
<b>Etik Hususlar .....</b>	<b>111</b>



## BÖLÜM 12

### Aşı ile İlgili Yasal Düzenlemeler

<b>Aşı ile ilgili Ulusal Yasal Düzenlemeler.....</b>	<b>113</b>
Resmi Ruhsat Başvurusu .....	113
<b>Aşıların Avrupa Birliği'nde Ruhsatlandırılması .....</b>	<b>116</b>
Merkezi Ruhsatlandırma Prosedürü .....	116
Ulusal Ruhsatlandırma Prosedürü.....	117
Avrupa Parlamentosu 726/2004 Sayılı Düzenlemenin 58. Maddesine Göre Ruhsatlandırma.....	118
Özel Olarak Geliştirilmiş Aşılarının Ruhsatlandırılması.....	118
Aşılar Hakkında Bilimsel Danışma Grubu (Scientific Advisory Group on Vaccines- (SAG-V).....	118
<b>Aşıların Amerika Birleşik Devletleri'nde Ruhsatlandırılması.....</b>	<b>119</b>
<b>Aşılarla İlgili Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Düzenlemeleri.....</b>	<b>120</b>
<b>Diğer Ülkeler .....</b>	<b>121</b>

## BÖLÜM 13

### Teknoloji Transferi: Yerelleştirme Politikaları, Türkiye'de Üretim ve Kontrol

<b>Aşı Ekosisteminin Geçmişi ve Geleceği.....</b>	<b>123</b>
Paydaşlar.....	123
Sürdürülebilirlik.....	124
Aşı Ekosisteminin Tarihsel Gelişimi ve Dönemleri .....	125
Günümüzde Küresel Aşı Ekosistemi .....	126
Aşı Tedarikinde Güncel Model .....	126
<b>Ulusal Aşı Kapasitesinin Gelişimi için bir Kestirme Yol olarak Teknoloji Transferi .....</b>	<b>127</b>
Ulusal Aşı Kapasitesi.....	127
Hangi Teknoloji Transferi Projesi?.....	128
Teknoloji Transferinin Hızlandırıcı Rolü .....	130
Uluslararası Teknoloji Transferi: Günümüzdeki Tablo, Yaklaşım ve Trendler .....	131
Başarılı Teknoloji Transferi Girişimlerinin Etkileri.....	132
<b>Teknoloji Transferinde IFPMA'in Başarı Standartları .....</b>	<b>132</b>
<b>Teknoloji Transferinde Teknik Başarı Faktörleri .....</b>	<b>133</b>
Aşı Üretimi: 6 Kademeli, Kompleks Bir Süreç .....	133
Proje Yönetimi .....	135
Tasarım, İnşaat, Devreye Alma ve Yeterlilik .....	136



Süreç Yönetimi .....	136
Ruhsatlandırma .....	137
Üretim Sistemi.....	138
Teknoloji Transferi'nde Proje Kademeleri.....	138

## **BÖLÜM 14**

### **Aşı Lojistiği ve Soğuk Zincir**

<b>Aşıların Sınıflandırılması ve Soğuk Zincir .....</b>	<b>141</b>
<b>Aşıların Sıcaklık Artışına, Donmaya ve Işığa Hassasiyeti.....</b>	<b>142</b>
<b>Aşı Lojistiği .....</b>	<b>143</b>
Sağlık Merkezlerinde Kullanılan Ekipmanlar.....	144
<b>Soğuk Zincir Yönetimiyle İlgili Uluslararası Kılavuzlar .....</b>	<b>145</b>
<b>Türkiye'de Soğuk Zincir Uygulamaları .....</b>	<b>145</b>