

Tarihsel süreçte Türkiye’de aşı üretimi

Vedat Bulut*

“

Türkiye Cumhuriyeti kurulduğunda tüberküloz, tifüs ve sıtma gibi birçok bulaşıcı hastalık önemli sağlık sorunlarının başında gelmekteydi. Mustafa Kemal Atatürk’le yaşıt olan Dr. Refik Saydam Cumhuriyetin ilanından bir gün sonra Sağlık Bakanı olarak atanmıştır ve görevini 14 yıl boyunca sürdürmüştür.

”

Tarihsel süreçte varilasyon (inokülasyon) tekniğinin kullanımı oldukça eskidir. Bu bilimin tarihteki ilk uygulamaları sayılabilecek çalışmalar, eski Çin ve Ön Asya’da görülmektedir. Bu bölgelerdeki Şaman ve halk hekimlerinin, Çiçek hastalığı lezyonlarından alınan materyali solutarak veya sağlam kişilerin dokularına ekerek (variolation), bu hastalıktan korunmayı sağlamaya çalıştıkları kaydedilmektedir. Ancak, Ebubekir Razi’ye kadar, bu konuda ayrıntılı tanımlama ve yazılı kaynağa ulaşamamaktadır. Çinli alim, Ko-Hung’un “Çou Hou Pei Çi” adlı eseri (M.S. 3. yy.) çiçek hastalığından ilk söz eden eser olmakla birlikte, ayrıntılara değinmemektedir. Yüzü aşkın tıp kitabı yazar Ebubekir Razi’nin M.S. 10. yy.da yazdığı bir kitabı da Çiçek hastalığı üzerinedir. İbn-i Sina da Çiçek hastalığı üzerine yazılar yazmıştır.

Osmanlı döneminde aşıcı kadınlar, ceviz kabuklarında ya da incir yapraklarında hastaların döküntülerinden alınan irini biriktirir, deriyi hafifçe çizerek bu irini aşılar, sonra yara yerini gül yapraklarıyla kapatırlardı. Bu Çiçek hastalıklarının % 17 oranında ölümlere yol açtığı çağlarda, sadece %1 lik ölüm oranı ortaya koyan bir uygulamaydı ve yaygın olarak



kullanılmaktaydı. Aynı, uygulamalar veba hastalığı için denenmişse de kötü sonuçları sebebi ile terk edilmiştir. Ancak bu teknik bugünkü anlamıyla aşılama uygulamalarından oldukça farklıdır. On sekizinci asrın başlarında, bir İngiliz sefirinin eşi olan, Lady Montagu, İstanbul’da gördüğü bu uygulamayı ilginç buldu ve 1718 yılında küçük oğluna da uygulattı. İngiltere’ye yazdığı bir mektupla 1721 yılında bu gözlemini aktardı. Edward Jenner, 1798’de hasta inekten aldığı materyali sağlıklı bireylere inoküle ederek (vaccination) ve bağışıklanmayı ispat ederek, bu konuya ilmi hüviyet kazandırmıştır.¹ Çiçek aşısı, İngiltere’den Fransa’ya daha sonraları, ünlü

düşünür Voltaire aracılığıyla geçmiştir.

1805 yılında bu eski yöntem Osmanlı tarafından bazı kurallara bağlandı. Osmanlı İmparatorluğu’nda çiçek aşısı ilk kez 1840’ta isteğe bağlı olarak yapılmaya başlanmış ve 1868 yılında ise çıkarılan bir yasa ile doğumu takiben ilk üç ay içinde uygulanması zorunlu hale getirilmiştir. 1889’da çiçek aşısı üretim merkezi (Telkihane) kurulmuştur. Çiçek aşısının uygulanması için 1885’te dünyada ilk olan “Çiçek Nizamnamesi” adıyla kanun çıkarıldı ve aşı yaptırmayan kişilerin askeri ve yatılı okullara girmesi yasaklandı. İlerleyen yıllarda nizamnameye, yeni doğan bebeklerin aşılanması, çocuğu nu aşılatmayan ailelere ceza kesil-

* Prof. Dr., TTB Genel Sekreteri

mesi gibi maddeler de eklendi. 1915 tarihli son nizamnamede ise Osmanlı Devleti'nde yaşayan herkese altı aylık, yedi yaşında ve 19 yaşı sonuna kadar olmak üzere üç defa aşılama mecburiyeti getirildi.^{2,3}

Pasteur bir tıp hekimi olmaması nedeniyle uzun süre yeterli mali destek alamamış ve çalışmalarına güven duyulmamış bir bilim insanıydı. 1885 yılında kuduz aşısıyla ilgili başarılı sonuç aldığından bile çalışmalarına uzun süre değer verilmedi ve tıp etiğine uygun olmayarak 9 yaşındaki Joseph Meister'e yaptığı uygulama nedeniyle yargılandı. 1886'da 350 kişiye uyguladığı kuduz aşısı çalışmalarında sadece bir kişi öldüğünde kabul gördü.⁴ Mali

ile Osmanlı'da "Dârü'l-Kelb Tedavihanesi" kurdular. Osmanlı Devleti'nin ilk kuduz aşısı ise Mekteb-i Tıbbiye-i Askeriye-i Şahane'de 1888 yılında üretildi. 1892'de bu laboratuvarlarda ilk çiçek aşısı üretimi de başladı. Bu tarihte İstanbul'da büyük bir kolera salgını çıktığında², Abdulhamit Pasteur'den yardım istedi. Pasteur en iyi asistanlarından biri olan Dr. Chantemesse'i gönderdi. Dr. Chantemesse salgın sonrasında İstanbul'da kalmayı istemedi ve Pasteur'ün diğer bir öğrencisi olan Dr. Nicolle İstanbul'a taşındı ve uzun yıllar hekimlik yaptı.

İstanbul'da Demirkapı'da 1893 yılında kurulan Bakteriyolojihane-i Şahane 1895 yılında Nişantaşı'na taşındı. Dr.

teri ve veba aşıları ilk kez uygulandı. I. Dünya Savaşı yıllarında yoğun kalabalık ve kötü hijyen koşulları tifüsün yaygınlaşmasına neden olmuştu. O dönemde Dr. Reşat Rıza Bey, Dr. Tevfik Salim ve Dr. Refik Saydam tifüse karşı aşı çalışmaları yapmışlardır.

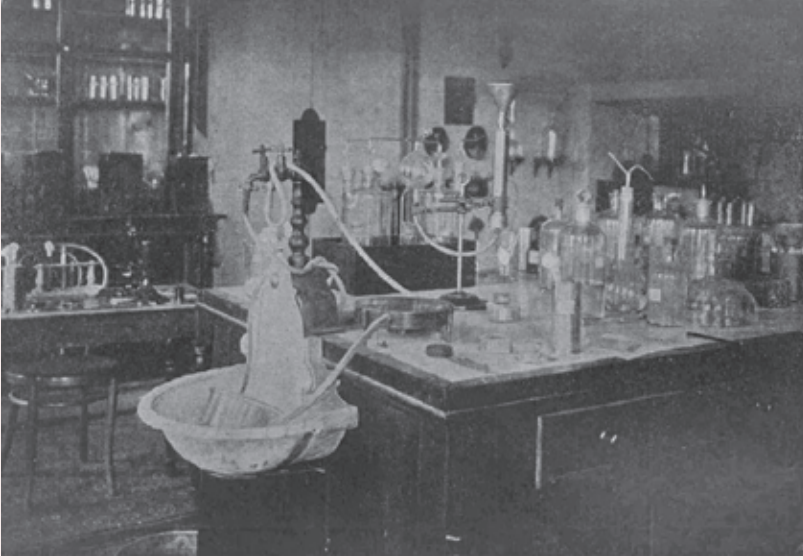
Kurtuluş savaşı sırasında zor koşullar altında da hayvan ve insan aşıları üretilmeye devam edildi. İstanbul'un işgali sonrasında aşı merkezi önce Eskişehir, daha sonra da Kırşehir'e taşındı. Aynı dönemde Afyon'da da çiçek aşısı üretilmeye devam edildi. Erzurum'daki serum laboratuvarı Rus işgali sırasında Halep, Niğde, Sivas ve Erzincan'a taşındı. Kastamonu'da da aşı üretimi yapıldı.

Türkiye Cumhuriyeti kurulduğunda tüberküloz, tifüs ve sıtma gibi birçok bulaşıcı hastalık önemli sağlık sorunlarının başında gelmekteydi. Mustafa Kemal Atatürk'le yaşıt olan Dr. Refik Saydam Cumhuriyetin ilanından bir gün sonra Sağlık Bakanı olarak atanmıştır ve görevini 14 yıl boyunca sürdürmüştür. Dr. Refik Saydam'ın çabalarıyla Türkiye'de verem (BCG) aşısı üretimine 1927 yılında başlandı ve daha sonra aşı çalışmaları için 27 Mayıs 1928 tarihinde kurulan Hıfzıssıhha Enstitüsü görevlendirildi. Aynı dönemde Paris Pasteur Enstitüsü'nde eğitim almış olan Zekai Muammer Tunçman, Diyarbakır'daki Kuduz Enstitüsü'nde görevlendirilmiş ve 1927 yılında Semple tipi kuduz aşısını üretmiştir. Bu çalışmaları nedeniyle Fransız Hükümeti tarafından 1959 yılında Légion d'honneur nişanı verilmiştir. Türkiye'de 1931'den 1996 yılına kadar tetanoz ve difteri aşılı bu enstitüde üretilirdi. Dr. Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü'nde 1937'de ise kuduz aşısı üretimi başladı. Sağlık Bakanlığı'nın sitesinde yer alan bilgiye göre, 1938 yılında kolera salgını için Çin'e aşı gönderildi. 1942 yılında tifüs aşısı ve akrep serumu üretimi başlarken 1947'de Biyolojik Kontrol Laboratuvarı kuruldu. 1950'ye gelindiğinde Türkiye'deki influenza laboratuvarı Dünya Sağlık Örgütü tarafından Uluslararası Bölgesel İnfluenza Merkezi olarak tanındı ve influenza aşısı üretimine geçildi. 1968'de kurulan serum çiftliğinin



destek almak için birçok devlet adamına yazdığı mektuplardan birisi de 2. Abdulhamit'e yazılmıştır. Pasteur İstanbul'a gelerek burada çalışma yapabileceği önerilerek davet edilmiş, ancak Fransa'dan ayrılmayı kabul etmemiştir. Bunun üzerine ikinci öneride Osmanlı'dan üç öğrencinin Pasteur'la çalışmak üzere gönderilmesi teklif edilmiş ve bu teklif Pasteur tarafından uygun bulunmuştur. Karşılığında², Abdulhamit Pasteur'e "Mecidiye Nişanı" ve 10.000 Frank'lık mali destek sağlamıştır. 1886 yılında İstanbul'dan Paris'e giden heyette ilk Dr. Hüseyin Remzi Bey, Zoeros Paşa ve Veteriner Hüseyin Hüsnü Bey'dir. Bu heyet yaklaşık bir yıl sonra geri dönerek, yanlarında getirdikleri teknoloji

Nicolle ve yardımcısı Dr. Adil Bey burada çalıştı. Bakteriyolojihane'de difteri serumu üretilmeye başlandı, sıtma ve Şark çıbanı hastalıkları çalışıldı. Burada sırasıyla 1896'da difteri, 1897'de sığır vebası aşılı üretilirdi. O yıllar İstanbul'da Fransız ve Alman hayranlarının politik çekişmeleri arasında kaldı. 1898'de Osmanlı'yı ziyaret eden Kayzer Bakteriyolojihaneyi gezmek istediğinde izin vermedi ve gözden düştü. İttihat ve Terakki Partisi Dr. Nicolle'ü hedef haline getirdi. Veba salgınıyla uğraştığı 1901 yılında istifa ederek Fransa'ya dönmüştür. Onun yerine bir Fransız hekim olan Remlinger geldi ve 1908'e kadar çalıştı. 1903 yılında kızıl serumları üretilirdi, 1911 yılında tifo, 1913 yılında kolera, dizan-



Kaynaklar

1) Jenner E, *Inguify into the Causes and Effects of the Varioiae Vaccinae*, 1798

2) Saçaklıoğlu F, Davaş A, Döner B ve ark. *Aşı Pazarı Can Pazarı: Aşı Üretiminin Perde Arkası*. Türk Tabipler Birliği Merkez Konseyi, Ankara, Mart 2003. ISBN: 975-6984-47-3.

3) Kılıç AO, Solmaz G, Turaç G. *Ülkemizde aşı Ar-Ge potansiyeli*. "Şenel S, Derici KM (Editörler). *Aşı: Akademik, Endüstriyel ve Resmi Otorite Yönüyle*. Hipokrat Yayınevi, Ankara, 2020. s. 1-9.

4) Jackson, Alan C., ed. (2013). *Rabies: Scientific Basis of the Disease and Its Management* (3rd ed.). Amsterdam: Academic Press. pp. 3-6. ISBN 978-0-12-397230-9.

5) Deliöğlu Gürban Sİ, Sağlam Metiner P, Gül A, Kımız I. *Aşı teknolojisi: Geleneksel aşılardan güncel biyoteknolojik aşıya*. *CleanRoom News Gazeteden*. Sayı 7, 2018. sf.16-17

6) Hilleman MR. *Vaccines in historic evolution and perspective: a narrative of vaccine discoveries*. *Vaccine*. 2000 Feb 14;18(15):1436-47. doi: 10.1016/S0264-410X(99)00434-X.

7) Satman İ, *Türkiye'de Aşı ve Serum Üretiminin Tarihçesi*, <https://www.tuseb.gov.tr/tubke/uploads/genel/files/haberler/Turkiyede-Asi-Serum-Uretiminin-Tarihcesi.pdf>

8) Demir-Dora D. *Aşılar da iyi imalat uygulamaları (GMP)*. "Şenel S, Derici KM (Editörler). *Aşı: Akademik, Endüstriyel ve Resmi Otorite Yönüyle*. Hipokrat Yayınevi, Ankara, 2020. s. 73-81.

9) <https://bsgm.saglik.gov.tr>. *Türkiye'de Aşının Tarihçesi*

10) Moxon R, Reche PA, Rappuoli R. *Editorial: Reverse Vaccinology*. *Front Immunol*. 2019 Dec 3;10:2776. doi: 10.3389/fimmu.2019.02776. eCollection 2019.

11) Bulut V, Hardalac F. *Dönüşümsel İmmünolojide in Siliko Modelleme ve Algoritmalar Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics* 2017;10(1):18-28

de tetanoz, gazlı gangren, difteri, kuduz, şarbon akrep serumları da üretilmiştir. 1976'da kuru BCG aşısının deneysel üretimi başladı, 1983'te de kuru BCG aşısı üretimine geçildi. Ülke de hastalıkların yok olması ile 1971'de tifüs, 1980'de çiçek aşısı üretimi sonlanmıştır. 1980'li yıllardan bu yana biyoteknoloji (BT) ve informatik teknoloji (IT) alanında gelişmelerle rutin bağışıklama programında kullanılan rutin aşılarda yeni teknolojilerle üretilmeye başladı, yeni subünit aşılarda geliştirildi.^{5,6} 1990'lı yıllara gelindiğinde Refik Saydam Hıfzısıhha Kurumu tarafından toplam 18 farklı tip aşı üretildiği görülmektedir. Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü'nün çağa uygun teknolojilerle yenilenmemesi sonucu olarak, 1995 yılında Semple tipi kuduz aşısı, 1996'da DBT üretimi durdurulmuş ve 1998 yılında eski teknoloji ile üretilen BCG aşısı üretimine, ekonomik olmaması nedeniyle son verilmiştir. Sonuç olarak Refik Saydam Hıfzısıhha Kurumu'nda aşı üretiminin durdurulduğu 1998 yılından beri Türkiye'de lisanslı bir aşı üretilmemektedir. Aşı üretiminin sona ermesi ile aşılarda satın alınarak temin edilmektedir.

DSÖ 1992 yılında güvenli ve iyi üretim konusunda bir kılavuz yayınlanmıştır. ABD Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) ve Avrupa Birliği İlaç Ajansı (EMA) da "İyi Üretim Uygulamaları" (GMP) konusunda kılavuzlar yayınlamışlardır. Türkiye'de veteriner ve beşeri aşı üretiminde ilgili bakanlıklar Avrupa standartlarını esas alarak Güncel İyi Üretim Uygulamaları (cGMP) ve Avrupa Farmakopesi kurallarını benimsemiştir (European Commis-

sion, 2018).⁷ Bu nedenlerle 1999 yılında GMP kriterlerine uygunluk sağlanmadığı için Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi'nde yeni yöntemle üretilen tetanoz aşısı kullanıma girememiştir.^{7,8}

1998 yılında aşı üretim faaliyetleri durdurulan Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi, 2 Kasım 2011 tarihinde kapatılarak o tarihte yeni kurulan Halk Sağlığı Kurumu bünyesinde yer alan Ankara Halk Sağlığı Merkez Laboratuvarı haline dönüştürüldü.⁷

İki binli yıllarda aşılarda Türkiye'de üretimi konusunda tekrar ilgi artmıştır. 2009 yılında beşli karma (DaBT-IPV-Hib), 2011 yılında dördü karma (DaBT-IPV) 3 yıllık alımı yapılırken kademeli olarak paketleme ve enjektöre dolum teknolojisi ülkemize getirilmiştir. 2010 yılında zatürre aşısı (KPA-Konjuge Pnömonok) yine 3 yıllık alım garantisi karşılığı paketleme, enjektöre dolum yanında formülasyon teknolojisinin de ülkemize getirilmesi sağlanmıştır. Halen yerli bir firma tarafından akrep ve yılan antiserumları da üretilmektedir. 2015 yılında yedi yıllık alım garantisi ile tetanoz ve difteri aşılarının kademeli olarak antijen üretimine kadar yapılması planlanmıştır. 2018 yılı içerisinde dolumu yapılırken 2019 yılında antijenin tamamen yerli üretilmesi planlanmış ancak başarısız olmuştur. Sağlık Bakanlığı bünyesinde Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından halen akrep ve difteri serum üretimi devam etmektedir. Bunun yanında öncelikle diğer stratejik serumlar ile hepatit A, Hepatit B, Suçiçeği aşısı yerli aşı üretimleri de hedeflenmektedir.⁹

Günümüzde neoliberalizmin ve vahşi kapitalizmin sağlık politikalarını yönlendirdiği, devlet anlayışının sosyal devlet olmaktan uzaklaştığı görülmektedir. Geçmişte kamu kurumları tarafından üretilen ve stratejik ürün olan aşılarda artık KÖİB yatırımları ve özel sektörün ilgi alanı olmuştur.⁷ Dünya özellikle son 30 yıldır Ters Aşı Bilimi (Reverse Vaccinology)¹⁰ ve in siliko immünolojik tekniklerle yeni bir döneme girmiştir.¹¹ Bu yöntemlerle önce yapay zeka ortamında modellenen ve aminoasit veya gen dizileri belirlenen aşı adayları seçilmekte ve AR&GE çalışmaları sonra klinik öncesi ve klinik denemeleriyle çalışmalar sürdürülmektedir.