

ŞAP HASTALIĞI VE AŞILARI

S. İsmet Gürhan (Deliloğlu)

Şap hastalığı, picornaviridae familyasının Aphthovirus cinsinden bir virüsün neden olduğu, dünyada yaygın olarak seyreden önemli bir hastalık. Doğal olarak evcil ve yabani çift tırnaklı hayvanları, yani sığır, koyun gibi geviş getirenlerle domuzları etkiliyor. Kobaylar, yavru fareler, kuşlar ve etoburlar da deneysel olarak enfekte edilebiliyorlar. İnsanlardaysa, çok ender olmakla birlikte, el, ayak ve ağızda aft oluşumu ve akut ateş ile seyreden şap vakalarına rastlanabiliyor. İnsanlardaki bu belirtiler kısa süreli ve daha çok hasta hayvanların sütünü sağan annelerin bebeklerinde görülüyor. Başka bir deyişle şap hastalığı, insan sağlığı için çok önemli bir tehdit olarak tanımlanmıyor.

İlk olarak 1546'da İtalya'da Hyorinyus Fracastorii tarafından bildirilen bu hastalığın etkeninin bir virüs olduğu 1897'de Loeffler ve Frosch tarafından kanıtlanmış. 1920'lerde Vallee' vie Carre' ile Waldmann ve Trautwein, virüsün farklı antijenik tiplerini (serotip) tespit etmişler. O yıllarda sadece 3 serotip (A, O, C) tanımlanmış olup sonraları 7 serotip ve bunların alt-tiplerinin varlığı belirlenmiş.

Şap hastalığı çok süratle yayılabilir. Virus sadece hasta hayvanlar ve bu hayvanların ürünleriyle değil, aynı zamanda mekanik olarak diğer hayvanlarla da; dahası insanların ayakkabıları, elbiseleri, araba tekerlekleri ve havayla bile uzak mesafelere taşınabilir.

Hastalığın öldürücülük oranı, genç hayvanlarda oldukça yüksek (% 50-70) olmakla beraber erginlerde ancak % 2-5 civarında. Bununla beraber zaman zaman % 60'lara kadar yükselen ölümler de görülebiliyor. Şap hastalığının önemi, bir yandan da geri dönüşü olmayan ekonomik kayıplara neden olmasından ileri geliyor. Hastalığa yakalanan hayvanlarda % 25'lere varan verim düşüklüğü görülüyor.

Kuzey Amerika'da en son şap hastalığı salgını 1929 yılında bildirilmişti. Avustralya ve Yeni Zelanda da, hastalığın görülmediği ülkeler sıralamasında önde yer alıyor. Zaman zaman Yunanistan, Bulgaristan, Arnavutluk ve Makedonya'da görülüp çok kısa sürede alınan önlemlerle söndürülen vakaları saymazsak Avrupa, Orta Amerika ve Güney Amerika'nın güney ülkeleri, şap hastalığıyla savaşta başarılı olmuş ülkeler. Bu yıl 19 Şubat'ta İngiltere'de başlayarak Fransa ve Hollanda'ya da sıçrayan "O tipi" şap vakaları aşı uygulamayan tüm Avrupa ülkelerini tehdit ediyor. Hastalık, Asya ve Afrika ülkelerinde de yaygın olarak, Asya ile Avrupa arasında köprü konu-



Hasta bir sığırdan yoğun salivasyon (tükürüklenme)

munda olan ülkemizde yıllara göre değişen şiddetlerde seyrediyor.

Şap hastalığı ve dünyadaki durumuyla ilgili güncel ve daha ayrıntılı bilgiler

www.iah.bbsrc.ac.uk/virus ve

www.fao.org/ag/AGA/AGAH/EUFMD sitelerinden izlenebilir.

Dünyada şap hastalığıyla mücadele amacıyla 4 ayrı strateji uygulanmakta: karantina; karantina+aşılama; karantina+aşılama+kesim ve imha; kesim ve imha. Bu son iki yöntemde hasta ya da hastalık etkeniyle karşılaştığı düşünülen hayvan ve hayvansal ürünlerin tümünün imha edilmesi, çevredeki diğer hayvan topluluklarına bulaşmanın önlenmesi amacıyla yönelik bir uygulama.

Ülkeler kendi ekonomik, sosyal ve coğrafi yapılarına uygun olarak bu yöntemlerden herhangi birini seçebilir. Normal olarak hastalığın az görüldüğü ülkelerde kesim ve imha yöntemi uygulanırken hastalığın yaygın olduğu bölgelerde denetim, aşılamaya yoluyla gerçekleştiriliyor; bu da büyük miktarda aşı üretimi ve her yıl tüm ülkelerde toplam 1,5 trilyon dozdan fazla koruyucu aşılamaya demektir.

Aşılamanın şap hastalığıyla mücadelede çok önemli bir yeri var ve aşının hazırlanması oldukça riskli, masraflı ve uzun bir işlemi gerektiriyor. Ayrıca, etken virüsün birbirine karşı bağışıklık oluşturmaması serotiplere ve alt-tiplere sahip olma özelliği, aşılamaya söz konusu olduğunda ayrı bir önem kazanıyor. Şap virüsü, bu değişkenlik özelliğiyle grip virüsüne benzetilebilir.

1938 yılına kadar hemen bütün dünya şap hastalığına karşı mücadelede "aphtisation" denilen yapay bulaştırma yöntemini kullanıyordu. Ancak gördü ki bu yöntem, hastalığın sönmesine değil, aksine çok uzun zaman devam etmesine neden oluyordu.

Aşı Üretimi

Şap hastalığına karşı koruma ve tedavide kullanılan bir diğer yöntem de, hayvanlara serumla müdahale. Ancak hem etki süresi kısa, hem de oldukça pahalı olan bu yöntem, artık terk edilmiş durumda.

Şap aşısı üretimi için ilk girişimler, 1930'lar da formol ile inaktive edilmiş virüsün kobaylara



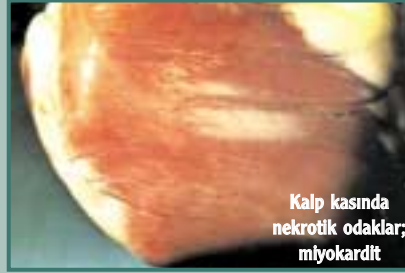
Sığır dilinde yırtılmış kesecikler



Bir inekte memebaşı kesecikleri



Üst dudak ve yanak bölgesinde yırtılmış kesecikler



Kalp kasında nekrotik odaklar; miyokardit



Sığırın tirnak arası bölgesinde oluşmuş bir kesecik

verilerek antikor oluşturduğunu bildirir raporların yayınlanmasıyla başlamıştı. Sığırlara pek iyi bağışıklık özelliği vermeyen bu aşı, 1937'de Waldmann ve arkadaşları pratikte uygulanabilen bir aşı üretim yöntemi bildirine kadar kullanılmıştı.

Endüstriyel aşı üretimi söz konusu olduğu zaman, aşının en ekonomik ve pratik şekilde, en iyi koruma sağlayabilecek düzeyde ve olabilecek en büyük miktarlarda elde edilmesi gerekir. Bu nedenle en uygun yöntem bulununcaya kadar çeşitli şap virüsü üretme yöntemleri üzerinde çalışılacağı kesin.

Günümüzde şap virusu üretiminde başlıca iki yol var:

- 1- in-vivo (canlı organizmada)
- 2- in-vitro (kültür kaplarında)

Sığır dili, yavru fareler, hamsterler, tavuk ve ördek yumurtaları ve yeni doğmuş buzağılar gibi canlı organizmalarda şap virusu üretiliyor. Canlı organizma dışında, laboratuvar şartlarında üretim için de kobay, sığır, koyun, domuz gibi hayvanların dokularından ve bu dokulardan elde edilen hücre kültürlerinden yararlanılıyor.

Dünyada halen şap aşısı üretiminde en yaygın olarak kullanılan yöntem, yavru hamster böbrek hücre kültürlerinde virus üretimi. Yeterli düzeyde üretilen virus, kimyasal ve fiziksel yöntemlerle inaktive edilerek (etkinliği durdurularak) çoğalma yeteneği baskılanırken, bağışıklık sağlama gücünün devam etmesi sağlanıyor. Son yıllarda şap aşılarının hazırlanmasında "binyaryethilenimin" (BEI) en başarılı inaktivan olarak kabul ediliyor.

Adjuvantlar, aşının uzun süre bağışıklık sağlama amacıyla kullanılan kimyasal yapılar. Çeşitli yöntemlerle zayıflatılmış veya inaktive edil-



Bir danada iškembe mukozasında nekroz (ölmüş doku) odakları

miş virüs, fiziksel ve kimyasal işlemlerle adjuvanta bağlanır. Böylece organizmaya verildiğinde lokal ya da sistemik reaksiyonlara neden olarak bağışıklık sisteminin uyarılmasını sağlar.

Günümüzde şap aşılarının hazırlanmasında en yaygın olarak kullanılan adjuvantlar, alüminyum hidroksit Al(OH)₃ jeli ve yağ adjuvantları. Yağ adjuvantlı aşılardan özellikle genç danalarda alüminyum hidroksit jeline oranla daha iyi etki yaptığı da bildiriliyor.

Yirminci yüzyılın başlarında hayvansal kökenli doku ve hücre kültürlerinin, organizma dışında da canlı kalabilecekleri ortaya çıktıktan sonra, bu in vitro kültürleri hayvan ve insan sağlığı yararına kullanımı doğrultusunda çalışmalar başladı. Fiziko-kimyasal, mekanik ve biyokimyasal teknolojideki gelişmelere paralel olarak doku kültürü çalışmalarında da önemli ilerlemeler kaydedildi. Bu konuda en önemli basamaklardan biri, çoğalmak için mutlaka canlı organizmaya gereksinimi olan virüslerin üretilmesi, yapılarının incelenmesi ve neden oldukları enfeksiyonlara karşı aşı hazırlanması.

Yüzyılın ikinci yarısı, biyoteknoloji uygulamalarının hızlandığı, özellikle moleküler düzeyde önemli buluşların yapıldığı dönem. Günümüzde bakteriyel, viral ve paraziter aşılardan üretilmesi, etkenin tanınması ve izolasyonu, ve antikor taramalarında biyoteknolojik yöntemlerden yararlanılıyor.

ABD ve Avrupa Topluluğu, gerek laboratuvar düzeyinde gerekse endüstriyel biyoteknolojide yeni teknikler geliştiren ve uygulayan ülkeler olarak ön sırada yer alıyorlar. Avrupa Topluluğu ülkeleri genelinde 160 değişik antijenle hayvan hastalıklarına karşı aşı üretimi yapılmakta. Japonya, İsrail, Avustralya ve Endonezya'da da veteriner aşılarda üretilmesi ve biyoteknolojik test yöntemlerinin geliştirilmesi çalışmaları devam ediyor.

Viral genomdan hastalık yapıcı genlerin çıkarılmasıyla elde edilen mutant aşılardan rekombinant DNA yöntemiyle şap aşısı üretimi çalışmaları henüz laboratuvar düzeyinde.

Şap hastalığına karşı sentetik peptid aşı hazırlanması çalışmaları da pek çok ülkede devam ediyor. Çok yakın gelecekte kullanıma sunulacak yeni ürünler de var.

Uygulamada sağlayacağı kolaylık nedeniyle çok serotipli "multivalan" ve ayrıca birden fazla virüs türü içeren kombine aşılarda hazırlanmaktadır. Bazı üretici firmalar bu tür kombine aşılarda (bakteri+virüs veya virüs+virüs) pazarlıyorlar.

Türkiye'de Tarım ve Köyişleri Bakanlığı'na bağlı kuruluşlarda üretilmekte olan viral veteriner aşılardan şap, sığır vebası, kuduz, mavdil, koyun-keçi çiçeği, ektima, Marek hastalığı, enfeksiyöz bronşit, New Castle hastalığı aşılardan sayılabilir.

Viral aşı hazırlanmasında çoklukla geleneksel hücre kültürü teknikleri kullanılıyor. Ankara Şap Enstitüsü'nde de suspanse ve devamlı hücre kültürlerinde üretilen virüs, BEI ile inaktive edildikten sonra Al(OH)₃ jeline adsorbe edilerek kullanıma sunuluyor. Al(OH)₃ jeli yerine yağ adjuvantı kullanımı için hazırlıklara devam edilmekte. Adıyaman'da kurulmuş olan özel aşı üretim tesisinde de şap aşısı aynı yöntemlerle hazırlanıyor.

Sentetik peptid aşı üretimi çalışmaları Şap Enstitüsü'ndeki bir grup araştırmacı tarafından Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu, Marmara Araştırma Merkezi, Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Araştırma Enstitüsü (TÜBİTAK-MAM-GMBAE) ile ortak bir proje çerçevesinde 3 yıla yakın bir süredir devam ettirilmekte olup, laboratuvar koşullarında deney fareleri ve kobaylarda umut verici sonuçlar alınmış bulunuyor. Bu proje, Tarım ve Köyişleri Bakanlığı, Tarımsal Araştırmalar Genel Müdürlüğü (TAGEM) tarafından destekleniyor.

*Doç.Dr., Ege Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü

Kaynaklar

- Callis, JJ et al. Foot and mouth disease. Illustrated Manual for the recognition and diagnosis of certain animal diseases. Mexico-United States Commission for the Prevention of Foot and Mouth Disease, 1982.
- Chinsangaram, J. et al, 1998; Am. Soc. Microb. 1998; 72(5): 4454-4457.
- Garland, AJM.,Vaccine 1999; 17: 1760-1766.
- Knowles, NJ., et al, J. Virology, Feb. 2001;75(3):1551-1556.
- Pastoret PP, Blancou J, Vannier P. Eds. Veterinary vaccinology. Amsterdam: Elsevier Science,1997.
- Vallee H, Carre H, Rinjard P., J. Comp. Pathol.Ther. 1926; 39:326-329.