

SD

25 TL
(KDV DAHİL)
2022
KIŞ

61

DR. MAHMUT TOKAÇ AŞININ TARİHÇESİ | PROF. DR. MUSTAFA ERTEK 'CUMHURİYETİN SAĞLIK MİMARİ' REFİK SAYDAM VE MERKEZ HIFZISSİHHA ENSTİTÜSÜ | DR. ÇAĞRI EMİN ŞAHİN
DR. TARKAN MUSTAFA YAMANOĞLU AŞININ YOLCULUĞU | PROF. DR. HANEFİ ÖZBEK AŞILARDA PREKLİNİK VE KLİNİK ÇALIŞMALAR | PROF. DR. HASAN MANDAL COVID-19 TÜRKİYE
PLATFORMU'NDA BİRLİKTE GELİŞTİRME VE BİRLİKTE BAŞARMA | PROF. DR. ERHAN AKDOĞAN COVID-19'DA 'FİKİRDEN ÜRÜNE' ETKİN GÜÇ: TÜSEB | PROF. DR. ATEŞ KARA TÜSEB AŞI ENSTİTÜSÜ:
KURULUŞ AMACI VE GELECEK STRATEJİLERİ | PROF. DR. AHMET GÜL AŞILAR VE İMMÜN YANIT | PROF. DR. AYKUT ÖZDARENDELİ İNAKTİF AŞI ÜRETİMİ VE İLGİLİ ARAŞTIRMA SÜREÇLERİ
DR. ALİ AHMED AZZAWRI - DR. ÖĞR. ÜYE. EBRU MARZİOĞLU ÖZDEMİR - DOÇ. DR. NADİR KOÇAK UMUT VADEDEDEN TEDAVİLER İÇİN YENİ TASARIM: MRNA AŞILARI | PROF. DR. HAKAN AKBULUT
ADENOVİRAL VEKTÖR TABANLI COVID-19 AŞILARI | PROF. DR. HAKAN S. ORER DSÖ VE COVID-19 AŞILARI | PROF. DR. ASUMAN BOZKIR - SENA AYÇİÇEK AŞI ÜRETİM SÜREÇLERİNDE KALİTE
DENETİMİ | PROF. DR. İLHAN İLKİLİÇ - DR. ESRA AKSOY - DR. ORHAN ÖNDER AŞI KARŞITLIĞI VE AŞI KARŞITLARINA UYGULANACAK YAPTIRIMLARIN ETİK BOYUTU | PROF. DR. FULYA İLÇİN
GÖNENÇ - ÇAĞRI ŞÜKRÜ ULUSLU SAĞLIK HUKUKU VE ETİĞİ AÇISINDAN COVID-19 AŞILARI | DR. ÇAĞRI EMİN ŞAHİN - DR. SABANUR ÇAVDAR - DR. FATMA NUR DAYANIR ÇOK AŞININ EKONOMİSİ
DR. CEMAL KOÇAK AŞI POLİTİKALARI | DR. SALİH KENAN ŞAHİN AŞILARIN EKONOMİ POLİTİĞİ | PROF. DR. RECEP ÖZTÜRK ERİŞKİNLERDE AŞILAMA | PROF. DR. FAHRİ OVALI ÇOCUKLUK ÇAĞI
AŞILARI | DOÇ. DR. İLKER İNANÇ BALKAN - PROF. DR. RECEP ÖZTÜRK AŞI KARARSIZLIĞI VE AŞI REDDİ | DR. HASAN ZEYİN ULUSAL BİR İLAÇ ŞİRKETİNİN PENCERESİNDEN AR-GE EKOSİSTEMİ
CEM ÖZTÜRK KÜRESEL BİR İLAÇ ŞİRKETİNİN PENCERESİNDEN AŞI AR-GE'Sİ | PROF. DR. OSMAN ERGANİŞ TÜRKİYE'DE HAYVAN AŞILARININ DURUMU VE GELECEĞİ
PROF. DR. SABAHATTİN AYDIN SAĞLIKTA DÖNÜŞÜMÜN NEOLİBERAL AYAK BAĞI | PROF. DR. SABAHATTİN AYDIN KÜRESELLEŞME KISKACINDA SAĞLIK POLİTİKALARIMIZ
PROF. DR. NEVZAT TARHAN DEĞİŞEN PARADİGMALAR VE "NÖROLİDERLİK" | PROF. DR. YETER DEMİR USLU TESIS YÖNETİMİ | PROF. DR. ÇAĞATAY GÜLER KUŞ YAĞMURU!
PROF. DR. MUSTAFA SAMASTI BİYOLOJİK SİLAHLAR VE BİYOTERÖRİZM | PROF. DR. M. İHSAN KARAMAN ÇEVRE SAĞLIĞI SORUNU OLARAK SİGARA *
DR. ÖĞR. ÜYE. ESMA SÖYLEMEZ YEŞİLÇİMEN - DR. ÖĞR. ÜYE. NEDA TANER - PROF. DR. GÜLDEN ZEHRA OMURTAG NEDEN BİREYE ÖZGÜ TEDAVİ? | DR. ORHAN DOĞAN KARİKATÜR

M E D İ P O L Ü N İ V E R S İ T E S İ

Bilimin ışığında...



ROBOTİK CERRAHİ



TRUEBEAM



CYBER KNIFE



GAMMA KNIFE



PET/CT



İNTRAOPERATİF
RADYOTERAPİ



İNTRAOPERATİF MR

O N K O L O J İ H A S T A N E S İ

Medipol Üniversitesi Onkoloji Hastanesi kanserden korunma, kanserin erken teşhis ve tedavisi için uzman akademik kadrosu, multidisipliner yaklaşımı, hastanın ve tümörün genetik özelliklerine göre kişiye özel planlama yöntemleri ve hedef odaklı akıllı teknolojileri ile yanınızda...



4447044



Kuruluşumuz,
Akademik Tıp Merkezi
Hastanesi olarak
JCI tarafından
akredite edilmiştir.



**MEDİPOL
MEGA**
MEDİPOL MEGA
HASTANELER KOMPLEKSİ



medipolsaglik



medipolsaglik



medipolsaglik



MedipolSaglik

SD

KIŞ 2022
SAYI: 61
ISSN: 1307-2358

TÜRKİYE EĞİTİM, SAĞLIK VE
ARAŞTIRMA VAKFI
(TESA) ADINA SAHİBİ
Dr. Fahrettin Koca

SORUMLU YAZI İŞLERİ MÜDÜRÜ
Prof. Dr. Naci Karacaoğlan

EDİTÖR
Prof. Dr. Recep Öztürk

YAYIN KURULU
Prof. Dr. Mustafa Altındış
Prof. Dr. Yüksel Altuntaş
Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu
Dr. Öğr. Üyesi İlker Köse
Prof. Dr. Fahri Ovalı
Dr. Bülent Özaltay
Prof. Dr. Hanefi Özbek
Prof. Dr. Gürkan Öztürk
Prof. Dr. Mustafa Öztürk
Prof. Dr. Haydar Sur
Dr. Öğr. Üyesi Salih Kenan Şahin
Prof. Dr. Muzaffer Şeker
Prof. Dr. Akif Tan
Prof. Dr. Mustafa Taşdemir
Dr. Mahmut Tokaç
* Soy isimlere göre alfabetik sırayla

YAYIN KOORDİNATÖRÜ
Ömer Çakkal

GÖRSEL YÖNETMEN
A. Selim Tuncer

GRAFİK TASARIM
Sertan Vural

YAPIM
Medicom

YÖNETİM ADRESİ
Koşuyolu Mah. Alidede Sk. Demirli Sitesi
A Blok No: 7 / 3 Kadıköy-İstanbul
Tel: 444 85 44 - 1540

BASKI
İhlas Gazetecilik A.Ş.
Merkez Mah. 29 Ekim Cad,
İhlas Plaza No:11 A/41, Yenibosna
Bahçelievler, İstanbul / Türkiye, 34197
Tel: 0212 454 30 00

YAYIN TÜRÜ
Ulusal Süreli Yayın
SD'ye gönderilen makaleler, alıntı tespit programı ithenticate'te tarandıktan sonra kabul edilmektedir. Yazıların içeriğinden yazarları sorumludur. Tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında, yayımcının yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

WEB
www.sdplatform.com

E-POSTA
bilgi@sdplatform.com

Paradigmaları değiştiren pandemi

Dünya iki yılı aşkın bir süredir COVID-19 pandemisinin etkisinde küresel bir kriz yaşıyor. Pandemi süreci sadece beden ve ruh sağlığını değil; eğitim, ekonomi, sosyal hayat başta olmak üzere toplumsal yaşamı çok yönlü ve derinlikli olarak olumsuz etkiledi, etkilemeye devam ediyor. Pandemi sürecinde bozulan tedarik zinciri ekonomi üzerinde olumsuz etkilerini dünya genelinde özellikle son aylarda göstermeye başladı. Ne yazık ki çok yönlü ve karşılıklı olumsuz etkileşim küresel salgının etkilerini daha da devam ettirecektir. Dünyada barışın bir türlü egemen olmayışı ve yakın komşularımızda savaşlar da insan sosyal yaşamını ve ruh sağlığını etkileyen diğer olumsuz gelişmelerden biri. Pandemi sürecinin insanlığa tekrar yakından hatırlattığı bir gerçek, koruyucu tıbbin önemidir. Bu süreçte tedavide kısmen etkili iki yeni molekülle tedavide yeni bir ümit ışığı henüz doğabildi. Ancak pandeminin başından beri kişisel koruyucu önlemler ve salgının birinci yılında kullanıma giren aşılardan salgının kontrolünde çok büyük katkılar sağladı. Bir kere daha enfeksiyon hastalıklarında ağır klinik seyri ve ilişkili ölümleri azaltmada, süreci yönetilebilir durumda tutmakta aşılardan önemi ortaya kondu. Enfeksiyon

hastalıklarıyla mücadelede aşuların yaygın şekilde en ucuz önlem aracı olduğu bir kez daha tescillendi. Ancak yüksek gelirli ölkelerde bağışıklama oranları %80 üzerine ulaşabilirken, düşük gelirli ölkelerde bugün için tek doz aşuya bile ulaşabilenlerin %13 düzeyinde kalması aşu konusunda hakkaniyetsizliğin çok acı bir örneğidir. Aşuların bulaşıcı hastalıklar ve salgınlardakini etkisine bir kez daha şahitlik edilirken, aşu üretiminin ne kadar stratejik öneme sahip olduğu göröldü. Ülke olarak 25 yıldır uzak kaldığımız aşu üretimine tekrar dönmüş olmamız salgının kayıpları yanında çok büyük bir kazanım olmuştur. Ülkemizde aşu üretimi dahil koruyucu tıbbaya yönelik Ar-Ge için yatırımlar yapılmasının gerektiği devlet ve kurumlar nezdinde bu süreçte yakından görölmüştür. Ülke olarak acil kullanım onayı (AKO) olarak kullanıma giren inaktif bir aşu yanında diğer aşu adayları için çalışmaların devam ediyor olması sevindiricidir. Aşudaki başarıyı yerli ve milli ilaç konusunda ve diğer stratejik alanlarda göstermenin önemi büyüktür. Salgın sürecinde aşu ve diğer imkanlarla sağlanan olumlu gelişmelerin, aşu tereddüdü, aşu karşıtlığı ve "infodemi" kapsamında gölgelenme tehlikesi yaşaması dikkate alınması ve yönetilmesi gereken ve geleceğe

yönelik tedbir alınması gereken önemli bir konudur. Salgın sürecinde dengeli ve doğru iletişimin önemi de yaşanarak görölmüştür. Salgın sürecinin etkilerini irdelemek ve süreçle mücadele için öneriler ortaya koyma noktasında konulara yer veren Sağlık Düşüncesi ve Kültürü Dergisi (SD) bu sayısında da aşu konusunu dosya halinde ele alarak bir sağlık okulu olma hedefine hizmete devam etmiştir.

Enfeksiyon hastalıkları ve salgınlara dünya için her zaman sorun olduğu ve olacağı gerçeğini dikkate alarak bu alanda bir ulusal araştırma enstitüsünün kurulması gerektiğine bu vesile ile işaret edelim.

Sağlıkla, afiyetle kalın değerli okurlarımız.

İçindekiler

6

AŞININ TARİHÇESİ
DR. MAHMUT TOKAÇ

10

'CUMHURİYETİN SAĞLIK MİMARİ'
REFİK SAYDAM VE MERKEZ
HIFZISSİHHA ENSTİTÜSÜ
PROF. DR. MUSTAFA ERTEK

12

AŞININ YOLCULUĞU
DR. ÇAĞRI EMİN ŞAHİN
DR. TARKAN MUSTAFA YAMANOĞLU

16

AŞILARDA PREKLİNİK VE KLİNİK ÇALIŞMALAR
PROF. DR. HANEFİ ÖZBEK

20

COVID-19 TÜRKİYE PLATFORMU'NDA BİRLİKTE
GELİŞTİRME VE BİRLİKTE BAŞARMA
PROF. DR. HASAN MANDAL



22

COVID-19'DA 'FİKİRDEN
ÜRÜNE' ETKİN GÜÇ: TÜSEB
PROF. DR. ERHAN AKDOĞAN



26

TÜSEB AŞI ENSTİTÜSÜ: KURULUŞ AMACI VE
GELECEK STRATEJİLERİ
PROF. DR. ATEŞ KARA

28

AŞILAR VE İMMÜN YANIT
PROF. DR. AHMET GÜL

32

İNAKTİF AŞI ÜRETİMİ VE İLGİLİ
ARAŞTIRMA SÜREÇLERİ
PROF. DR. AYKUT ÖZDARENDELİ

36

UMUT VADEDEN TEDAVİLER İÇİN YENİ TASARIM:
MRNA AŞILARI
DR. ALİ AHMED AZZAWRİ - DR. ÖĞR. ÜYE. EBRU
MARZIOĞLU ÖZDEMİR - DOÇ. DR. NADİR KOÇAK

42

ADENOVİRAL VEKTÖR TABANLI COVID-19 AŞILARI
PROF. DR. HAKAN AKBULUT



48

DSÖ VE COVID-19 AŞILARI
PROF. DR. HAKAN S. ORER

52

AŞI ÜRETİM SÜREÇLERİNDE KALİTE DENETİMİ
PROF. DR. ASUMAN BOZKIR
SENA AYÇİÇEK

56

AŞI KARŞITLIĞI VE AŞI KARŞITLARINA
UYGULANACAK YAPTIRIMLARIN ETİK BOYUTU
PROF. DR. İLHAN İLKILIÇ
DR. ESRA AKSOY
DR. ORHAN ÖNDER

62

SAĞLIK HUKUKU VE ETİĞİ AÇISINDAN COVID-19
AŞILARI
PROF. DR. FULYA İLÇİN GÖNENÇ
ÇAĞRI ŞÜKRÜ ULUSLU

66

AŞININ EKONOMİSİ
DR. ÇAĞRI EMİN ŞAHİN - DR. SABANUR ÇAVDAR -
DR. FATMA NUR DAYANIR ÇOK

70

AŞI POLİTİKALARI
DR. CEMAL KOÇAK

74

AŞILARIN EKONOMİ POLİTİĞİ
DR. SALİH KENAN ŞAHİN

80

ERİŞKİNLERDE AŞILAMA
PROF. DR. RECEP ÖZTÜRK

86

ÇOCUKLUK ÇAĞI AŞILARI
PROF. DR. FAHRİ OVALI

92

AŞI KARARSIZLIĞI VE AŞI REDDİ
DOÇ. DR. İLKER İNANÇ BALKAN
PROF. DR. RECEP ÖZTÜRK

96

ULUSAL BİR İLAÇ ŞİRKETİNİN PENCERESİNDEN
AR-GE EKOSİSTEMİ
DR. HASAN ZEYTİN

98

KÜRESEL BİR İLAÇ ŞİRKETİNİN
PENCERESİNDEN AŞI AR-GE'Sİ
CEM ÖZTÜRK

100

TÜRKİYE'DE HAYVAN AŞILARININ DURUMU VE
GELECEĞİ
PROF. DR. OSMAN ERGANİŞ

104

SAĞLIKTA DÖNÜŞÜMÜN NEOLİBERAL AYAK BAĞI
PROF. DR. SABAHATTİN AYDIN

108

KÜRESELLEŞME KISKACINDA SAĞLIK
POLİTİKALARIMIZ
PROF. DR. SABAHATTİN AYDIN

112

DEĞİŞEN PARADİGMALAR VE "NÖROLİDERLİK"
PROF. DR. NEVZAT TARHAN

116

TESİS YÖNETİMİ
PROF. DR. YETER DEMİR USLU

118

KUŞ YAĞMURU!
PROF. DR. ÇAĞATAY GÜLER

120

BİYOLOJİK SİLAHLAR VE BİYOTERÖRİZM
PROF. DR. MUSTAFA SAMASTI



124

ÇEVRE SAĞLIĞI SORUNU OLARAK SİGARA*
PROF. DR. M. İHSAN KARAMAN

128

NEDEN BİREYE ÖZGÜ TEDAVİ?
DR. ÖĞR. ÜYE. ESMA SÖYLEMEZ YEŞİLÇİMEN
DR. ÖĞR. ÜYE. NEDA TANER
PROF. DR. GÜLDEN ZEHRA OMURTAG

132

KARİKATÜR
DR. ORHAN DOĞAN

Aşının tarihçesi

Dr. Mahmut Tokaç



1963 yılında Ordu, Ünye'de doğdu. 1979'da Ünye Lisesinden, 1985'te İstanbul Üniversitesi (İ.Ü.) Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden mezun oldu. 2000 yılında İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Deontoloji ve Tıp Tarihi Bölümü'nde doktorasını tamamladı. 2002-2003 tarihleri arasında İstanbul 112 Ambulans Komuta Merkezi Başhekimliği, 2003-2009'da Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğünde Genel Müdür Yardımcılığı ve Genel Müdürlüğü ile 2009-2013 arasında İstanbul Başakşehir Devlet Hastanesi Başhekimliği görevlerinde bulundu. Dr. Tokaç halen İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Ana Bilim Dalı'nda ve Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulama Araştırma Merkezinde öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır.

Binlerce yıllık insanlık tarihinde topluca ölümlere yol açan pek çok salgın hastalık yaşanmıştır. Aşılar sayesinde bu hastalıkların bir kısmı ya tamamen yok edilmiş ya da önemli ölçüde azaltılabilmektedir. Geçmişte çok fazla ölümlere ya da sakatlıklara sebep olmuşken tarihte ilk kez aşısı bulunan ve bu aşılar sayesinde bugün artık tamamen yeryüzünden silinen ilk hastalık çiçek hastalığı olmuştur. Orta Asya Türklerinde, Çin'de ve Hindistan'da birkaç bin yıl önce, çiçek hastalığını hafif atlatmış olan hastaların ciltlerindeki iltihaplı kabarcıklardan alınan irinler kullanılarak ilkel anlamda da olsa aşılama yapıldığı rivayet edilmektedir. (Bu uygulamalar esnasında nadiren de olsa istenmeyen sonuçların ortaya çıkması da mümkündür.) Bu geleneğin Orta Asya Türkleri aracılığıyla Kafkasya'ya ve oradan da Anadolu'ya geçmiş olduğu ve bu geleneği devam ettiren bazı kocakarıların, sonbaharda çiçek geçiren hastaların iltihaplarını sağlam kişilerin derisinde bir çizik oluşturup buraya sürmek suretiyle çiçek hastalığını hafif geçirmelerini sağladıkları bilinmektedir. Çiçek hastalığına karşı Türklerdeki bu uygulamadan o zamana kadar haberi olmayan Avrupa'da çok sayıda insan bu hastalıktan ölmekte ya da kalıcı sakatlıklar olmaktadır. Örneğin 18. yüzyılda Avrupa'da yaklaşık 60 milyon insanın çiçek hastalığından öldüğü kaydedilmektedir. Avrupalılar Lady Montague'nün mektupları sayesinde Türklerdeki aşı uygulamasından haberdar oldular. Aslında Lady Montague'nün mektuplarından kısa bir süre önce Latin asıllı Osmanlı hekimi Emanuel Timonius'un Latince olarak yazdığı ve çiçek aşısı uygulamalarını da anlattığı makalesi Londra'da Philosophical Transaction dergisinde 1714'te yayımlanmıştı. (Prusya kraliyet saray hekimi

ve eczacısı Caspar Neumann'ın yaptığı Almanca tercümesi ise 1745'te Berlin'de yayınlanmıştır.) Ancak özellikle kilisenin karşı çıkması dolayısıyla bu geleneksel aşı uygulaması yaygınlaşamamıştı.

Lady Mary Wortley Montague (1689-1762)

1689'da varlıklı bir ailenin çocuğu olarak dünyaya gelen Mary güzel bir kızdı. Ailesinin muhteşem kütüphanesinde kendisini yetiştirmişti ve yazar olmaya niyetliydi. Ailesinin tüm karşı çıkmalarına rağmen bir politikacı olan Edward Wortley Montague ile 1712 yılında evlendi. 1713 yılında ortaya çıkan çiçek salgınında kardeşi öldü. Kendisi de 1715 yılında bu hastalığa yakalandı ve ancak yüzünde hastalığın izleri ile hayatta kalabildi. Kocasını 1716'da İngiltere'nin İstanbul büyükelçisi olarak atandı. O

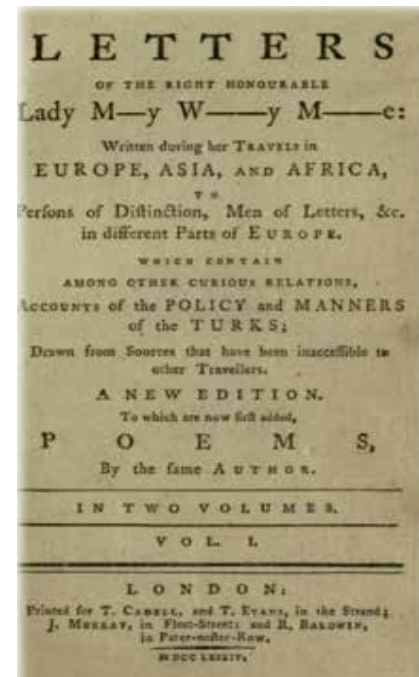
günkü alışkanlıkların aksine oğlunu da alarak kocasıyla birlikte İstanbul'a geldi. İyi bir gözlemci olan Lady Montague İstanbul'da ve diğer Osmanlı beledelerinde gördüklerini İngiltere'deki arkadaşı Lady Chiswell'e gönderdiği mektuplarla aktardı. 1717 yılında yazdığı ve ancak 1762 yılında ölmesinden sonra 1784 yılında basılan mektuplarında Osmanlıdaki aşılama hadisesini şu satırlarla anlatmaktadır:

*"Sarah Chiswell'e
Edirne 1 Nisan 1717*

Bizde pek çok yaygın ve zalimane olan çiçek hastalığını burada keşfettikleri bir aşı ile önüyorlar. Birçok kocakarının sanatları sırf bu aşılama yapmaktır. Aşılama için en uygun zaman sıcakların sonu, sonbaharın başlangıcı. O zaman aile reisleri ailelerinde çiçek hastalığına



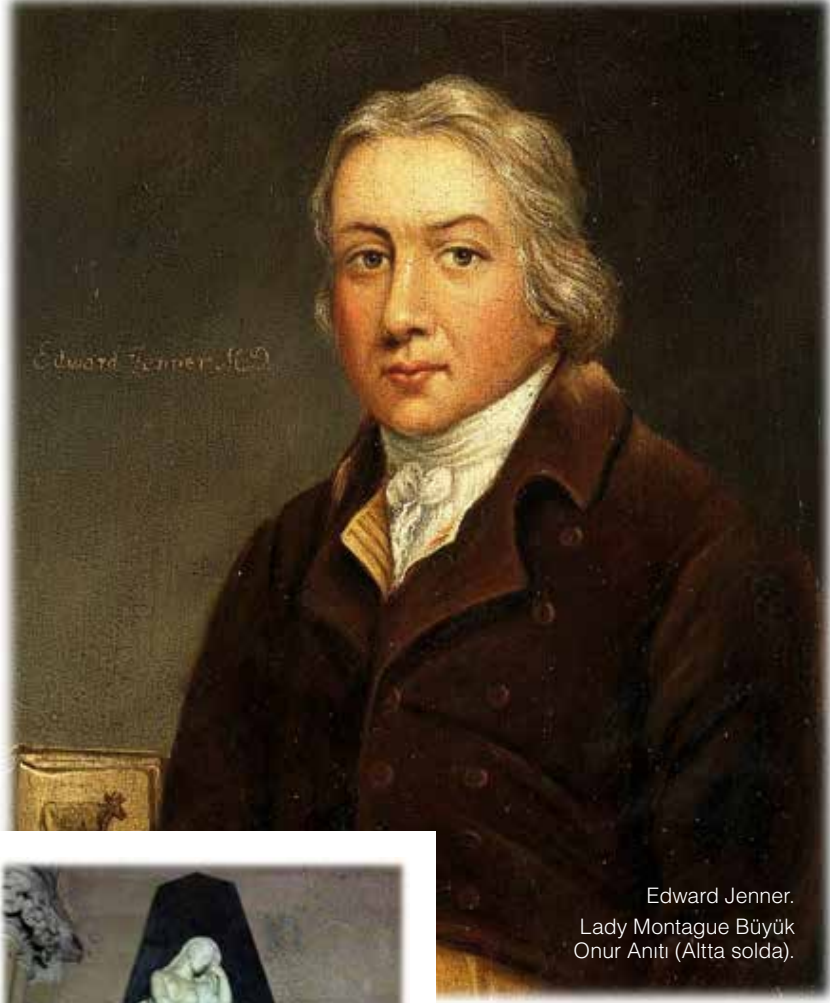
Lady Mary Wortley Montague



Mektuplarının basılan nüshası

tutulmuş kimse olup olmadığını öğreniyorlar ve birkaç aile toplanıyorlar. Sayıları on beş, on altı bulan aile toplulukları bu aşıcı kocakarlardan birini çağırıyorlar ve ceviz kabuğu içine doldurulmuş çiçek hastalığı aşısını hangi damardan açılmasını isterlerse o damarı büyük bir iğne ile açtıktan ve iğnenin ucu kadar aşığı buraya koyduktan sonra yarayı bağlıyor ve üzerine bir ceviz kabuğu yapıştırıyorlar. Bütün bu ameliye sırasında en küçük bir acı hissedilmiyor. Aynı şeyi dört beş damara daha yapıyorlar... Aşı için vücudun kapalı yerleri tercih ediliyor. Aşılanan çocuklar sekiz gün oynuyorlar, bir şey olmuyor. Daha sonra bir sıtmaya tutuluyorlar ki iki gün, üç gün yatakta yatıyorlar. Yüzlerinde yirmi otuz siville çıkıyor. Fakat sekiz gün içinde hiç hastalığa tutulmamış gibi oluyorlar. Açılan yaralar hastalıkları boyunca akıp çiçeğin zehrini atıyor, başka taraflara yayılmasına mani oluyor. Her sene aynı ameliye binlerce çocuğa yapılıyor. Aşıdan kimse ölmüyor. Aşının faydasına inandığım için sevgili yavruma da yaptırmaya karar verdim. Vatanımı çok sevdiğim için aşının oraya da girmesini isterim."

Bu arada kocası İngiltere'ye geri çağrılınca elçilik doktoru Charles Maitland'ın refakatinde üç yaşındaki oğlu Edward'ı çiçek tehlikesine karşı aşılatılarak Londra'ya döndü. Aşılı olan oğlu salgına rağmen hasta olmadığını görmelerine rağmen İngiliz doktorlar hem doktor olmayan birinden hem de bir kadından gelen bu bilgiyi küçümsemişlerdi. Ancak karşı duruşlarının asıl önemli sebebi bu bilginin Müslümanlardan gelmesi idi ki onlara göre Hristiyanların Müslümanlardan öğrenebilecekleri bir şey olamazdı. 1721'de Londra'da yeni bir çiçek salgını çıkınca kızını da aşılatıldı. Bu uygulama esnasında Kral'ın kendi doktorunun da dahil olduğu bir doktor kitlesini davet etti ve onların bu yöntemin yararlı olduğunu görmelerini sağladı. Buna rağmen doktorlar çekinik kalırken Lady Montague'nün arkadaş çevresinden çocuklarına aşı yaptırmak isteyenler olmaya başladı. Bu arada Kral I. George'dan çocuklarına aşı yapma izni almak için uğraşan Galler Prensesi Caroline, henüz hakkında yeterince bilgi olmadığı ve kraliyet varisleri olan torunlarını riske atamayacağı gerekçesiyle ret cevabı almıştı. Ancak ısrarlı talepleri sonucunda önce hayatlarının bağışlanması karşılığında idam mahkumları sonra da yetim çocuklar üzerinde yapılan denemelerden sonra güvenilir olduğuna



Edward Jenner.
Lady Montague Büyük Onur Anıtı (Alta solda).



dair kanaat getiren kraldan müsaade alınarak iki çocuğa da aşı uygulanmıştır. Bu olay aşı çalışmalarının önünü açmıştır. Lady Mary Wortley Montague adına çiçek aşısını ülkesine getirdiği için Henrietta Inge tarafından İngiltere'de Staffordshire Kontluğuna bağlı Lichfield'deki Lichfield Katedralinde büyük onur anıtı yaptırılmıştır. Bu anıtın üzerindeki aşağıdaki yazı yer almaktadır:

"*Lady Mary Wortley Montague, Türkiye'den bu ülkeye Çiçek Aşı Sanatı'nı getirme bahtiyarlığına erdi. Aşının etkili olduğuna inanarak ilk önce kendi çocuklarında denedi ve sonra bunun uygulamasını hemşerilerine tavsiye etti. Böylece onun örnek olması ve tavsiyesi ile hastalığın şiddeti azaldı ve bu*

1774 yılında Fransa Kraliyet ailesinden dört kişiye çiçek aşısı uygulanmış ve çiçek hastalığına atfen bu işleme "variolation" adı verilmiştir. Aynı yıllarda İngiltere'de Benjamin Jesty isimli bir çiftçi, sütçü kadınların inek çiçeği hastalığına yakalanmalarının onları çiçek hastalığından koruduğuna dair gözlemleri sonucunda, 1774 yılındaki salgın sırasında inek memesindeki lezyondan aldığı materyalle karısı ve iki oğlunu aşılamıştır.

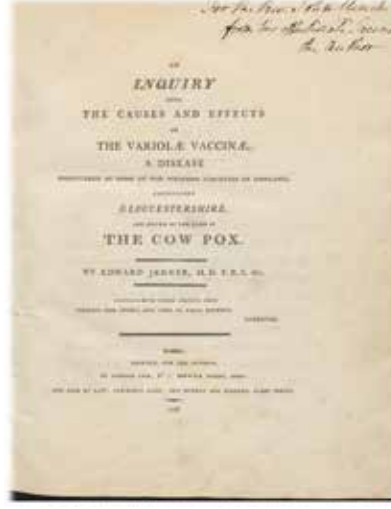
kötü hastalık tehlikesinden kurtulduk. Bu anıt böyle bir iyiliğin hatırasını hatırlamak ve minnettarlığını ifade etmek için Esq ve Sir John Wrottesley Baronet'nin kızları ve Theodore William Inge'nin dul eşi Henrietta Inge tarafından 1789 yılında dikilmiştir.”

Edward Jenner [1749-1813]

1774 yılında Fransa Kraliyet ailesinden dört kişiye çiçek aşısı uygulanmış ve çiçek hastalığına atfen bu işleme “variolation” adı verilmiştir. Aynı yıllarda İngiltere’de Benjamin Jesty isimli bir çiftçi, sütçü kadınların inek çiçeği hastalığına yakalanmalarının onları çiçek hastalığından koruduğuna dair gözlemleri sonucunda, 1774 yılındaki salgın sırasında inek memesindeki lezyondan aldığı materyalle karısı ve iki oğlunu aşılamıştır. Bunun üzerine diğer köylüler de bu aşılama yöntemini çocuklarına uygulamaya başlamışlardır. Köylülerin bu tecrübelerinden ilham alan İngiliz hekim Edward Jenner, yıllarca gözlemlerini sürdürmüş ve doğrudan ineekten alınan materyallerle aşılanan çocuklarda oluşan aşırı reaksiyona engel olacak bir metot geliştirmiştir. Jenner, çiçekli ineekten insana bulaştırılan lezyondaki sıvının diğer bir insana aşılansıyla oluşan püstüllerden alınan maddenin bir insandan diğer bir insana bulaştırılması sonucu çiçeğe karşı bağışıklık kazanılırken aşırı bir reaksiyon da görülmemiş olması üzerine bu olaya Latince ineekten esinlenerek “vaccination” adını vermiş ve *An Inquiry Into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae, a Disease Discovered in Some Western Counties of England, Particularly Gloucestershire and Known by the Name of Cowpox* adlı eserini 1798’de yayınlamış ve çiçek aşısında geliştirdiği bilimsel metodu açıklamıştır.

Zorunlu Aşı Uygulaması ve Aşı Karşıtlığı

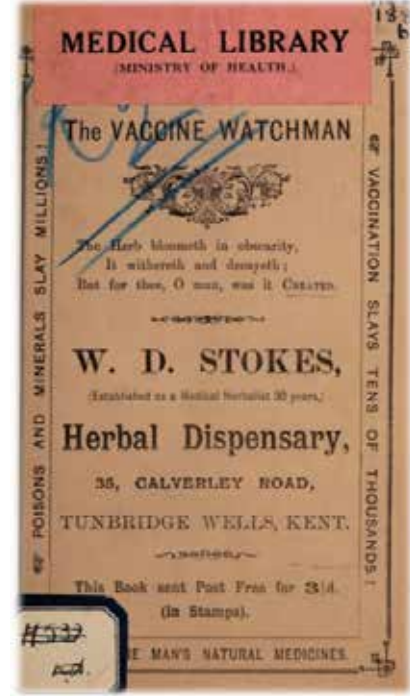
Edward Jenner’in geliştirdiği aşığı tıp camiasına tanıtmış ve 1800’lü yılların başlarında yaygın aşılama başlamış, 1840-1853 yılları arasındaki aşılama hareketleri sonucunda İngiltere’de aşılama zorunlu hale getirilmiştir. Zorunlu aşı uygulamasıyla birlikte aşı karşıtlığı da başlamıştır. Londra’da kurulan Anti-Aşı Derneği (*Anti-Vaccination League*) aşı karşıtlarının toplandığı bir yapı olmuştur. 1867 yılında çıkartılan bir yasayla zorunlu aşılanma yaşının 14’e indirilmesiyle



aşı karşıtlığı kişisel hak ve özgürlüklerin ihlali bağlamında daha da örgütlenerek aynı yıl Zorunlu Aşı Karşıtları Derneği’ni (*Anti-Compulsory Vaccination League*) kurmuşlardır. Zorunlu aşı uygulamalarının tüm Avrupa’da yaygınlaşması üzerine aşı karşıtlığı da tüm Avrupa’ya yayılmıştır. 1870-1880’li yıllarda aşı karşıtları birçok kitap, broşür ve dergi yayınlamaya başlamışlardır. Örneğin Stockholm’de, 1872 yılı aşılanma oranı ancak %40 civarında kalmıştır. Fakat iki yıl sonra şehirde ortaya çıkan büyük salgın sonucu yeniden aşılanma yaygınlaşmıştır.

Pasteur ve Kuduz Aşısı

Günümüz aşılara ilk adımı Jenner atmışsa da aslında aşı tarihinde en önemli kilometre taşı Louis Pasteur’un (1822-1895) çalışmalarıdır. Pasteur kendi geliştirdiği aşı yöntemini önce tavşanlar üzerinde denemiştir. Daha sonra aşının kuduz hastalığı üzerindeki etkisini araştırmak için 11 köpek ile deney yapmıştır. 6 Temmuz 1885 tarihinde kuduz bir köpek tarafından ısırılmış olan 9 yaşındaki Joseph Meister’a annesinin ısrarı üzerine kuduz aşısını uygulamış ve aşı sayesinde çocuk kurtulmuştur. Hastalık etkenleri olan mikropların tespitinden



Edward Jenner’in yayınının kapağı (Üstte solda). Aşı karşıtlarının yaptığı yayınlardan örnekler (Üstte).

sonra kuduz ve diğer aşı çalışmalarının hızlanması dolayısıyla 1887 yılında Pasteur Enstitüsü kurulmuştur. Enstitünün kurulması sırasında Sultan 2. Abdulhamid Han tarafından Pasteur’e 1. Dereceden Mecidi Nişanı ve 10 bin Frank bağış yapılmıştır.

Aşıların Yaygınlaşması

19. yüzyılın sonlarından başlayarak özellikle 20. yüzyılda aşılanmada hızlı bir gelişme yaşanmıştır. Aşıların yaygınlaşmasından sonra birçok ölümcül hastalık yeryüzünden tümüyle eradike edilmiştir (kaldırılmıştır). Aşıların gelişimi kronolojik olarak Tablo 1’de gösterilmektedir. 1967’de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) çiçek hastalığına karşı küresel bir aşı programı başlatmıştır ve 1980’de hastalığın eradike edildiği resmen ilan edilmiştir. Sonrasında ülkemiz de dahil olmak üzere yaygın aşılanma program-

Tablo 1: Dünyada Aşıların Gelişimi (Kaynak: Stanley A et al. 2011)

1798 Çiçek	1923 Difteri	1936 İnfluenza
1885 Kuduz	1924 Tetanos	1938 Tifüs
1886 Tifo	1926 Boğmaca	1955 Polio
1896 Kolera	1927 Tüberküloz	
1897 Veba	1935 Sarı humma	
Yeni Nesil Aşılar		
Canlı Aşılar	1963 Oral Polio ve Kızamık, 1967 Kabakulak, 1969 Kızamıkçık, 1970 Şarbon, 1989 Tifo	
Polisakkarid Aşılar	1974 Menengokok, 1977 Pnömonok, 1980 Adenovirus	
Hücre Kültürleri	1980 Kuduz, 1981 Hepatit B, 1985 H. İnfluenza B	
Rekombinan Aşılar	1986 Hepatit B, 1993 Kolera	
Yeni Nesil Aşılar	1991 Kolera, 1994 Tifo Kolera	
Konjuge Aşılar	1999 Menengokok, 2000 Pnömonok	
Quadriyalan Aşılar	2005 Menengokok, 2006 HPV	

larıyla polio, kızamık gibi birçok hastalık ciddi oranda azaltılarak hastalıkların önüne geçilebilmiştir.

Osmanlı'dan Günümüze Ülkemizde Aşı Uygulamaları

Jenner'in eserinin basımından üç yıl sonra, 1801'de hekimbaşı Mustafa Behçet Efendi tarafından Risâle-i Telkih-i Bakarı adıyla İtalyancasından tercüme edilmiştir. Şanizâde Mehmed Atâullah Efendi, Miyârü'l-Etibbâ'sında ayrı bir başlık altında bu konuyu işlemiştir. Jenner'in çiçek aşısının Osmanlı hekimlerince tercih edilmesi yurt dışından çiçek aşılı getirilmesi sürecini hızlandırmıştır. Fakat zamanla aşı tedarikinde sorunlarla karşılaşmış, bu nedenle aşının ülkede üretilmesi çalışmalarına girişilmiştir. Mesela, dışarıdan gelen çiçek aşısının azlığı, pahalı olması ve kolayca bozulması nedeniyle Şanizâde aşısı Türkiye'de hazırlamak için 1811 yılında araştırmalar gerçekleştirmiş, deneyler yapmıştır. 1885 yılında Osmanlı'da çiçek aşısı uygulaması için ilk kanun çıkarılmıştır.

Pasteur'ün 1885'te kuduz aşısını bulmasının üzerinden daha bir yıl bile geçmeden 1886 yılında Muallim Dr. Aleksandr Zoeros Paşa ile birlikte Hüseyin Remzi kuduz aşısını öğrenmek amacıyla Paris'e gönderilmişlerdir. 1887 Ocak ayı başında kuduz aşısı Osmanlı'ya getirilmiş ve Kuduz Tedavi Müessesesi kurulmuştur. Mekteb-i Tıbbiye-i Askeriye-i Şahane'de ilk kuduz aşısı üretimi başarılmıştır. 1889'da Telkihane (Çiçek Aşısı Üretim Merkezi), 1893'te Bakteriyojihaneye-i Şâhâne kurulmuştur. Bu müesseselerde üretilen aşı ve serumlar, o zamanlar dünyayı kasıp kavuran tifo, kolera, dizanteri, veba, tifüs ve menenjit gibi salgın hastalıkların önünün kesilmesinde rol oynamıştır.

1894 yılında Peşte'de yapılan ilmi bir toplantıda, difteri serumunun bulunduğu bildirilmiş ve bu bilgi üç gün sonra İstanbul'a ulaşmıştır. Çok sevdiği kızını dört yaşında iken difteriden kaybeden Sultan 2. Abdülhamid, bu habere çok sevinmiş ve Bakteriyojihaneye-i Şâhâne Müdürü Dr. Nicolle'ü Paris'e göndermiştir. Difteri serumu, 1896'da bulunışundan sadece üç ay sonra İstanbul'da üretilmeye başlanmıştır. 1897'de siğir vebası serumu, 1903'te kızıl serumu üretilmiştir. 1911 yılında tifo, 1913 yılında kolera, dizanteri ve veba aşılı Osmanlı'da ilk kez hazırlanmıştır.

T.C. İstanbul Vilayeti
Sağlık ve İçtimai Muavenet Vekâleti
Çiçek Aşısı Şahadetnamesi

Adı : Emin Şeyhi
Babasının adı : Osman II Behçet
Lâkabı, ismi :
Yaşı : 15
Doğduğu tarih : 1337
Doğduğu yer : İstanbul

Bulduğu yer : Kocaçay
Vilayeti : İstanbul
Kazan ve Nahiyesi :
Mahalle veya köyü : Mecidiyeköy
Sokakı, ev No. : Afarın Çiçek Aşısı Vakfı

Hüviyeti yukarıda yazılı Emin Şeyhi tarafından
Defa aşılanmış ve aşı tutmuştur.
Defa aşılanmış ve aşı tutmuştur.

Aşı yapmanın imzası [*]
3.10.1936

[*] Aşı kabul için talimat tarafından emredildiği takdirde her zaman üstün muayenehane bünyesinde aşılanmıştır.
No: 78



1930'lardan Çiçek Aşı Şahadetnamesi (Üstte). Louis Pasteur (Solda).

devam edilememiştir. 2000'li yıllarda yeniden aşı üretme amacıyla teknoloji transferi sağlamak üzere öncelikle dolum şeklinde üretim çabaları başlatılmış ve 2009'da beşli karma aşının, 2011'de dördü karma aşının dolumu yapılabilmektedir. Ankara Akyurt'ta GMP belgeli bir tesis kurulmuş ve burada önce dolum sonra da üretim yapılmaya başlanmıştır. COVID-19 sürecinde ülkemizde aşı üretiminin önemi bir kez daha ortaya çıkmış ve birkaç üretim tesisi aşı üretebilir hale getirilmiştir.

Aşılama Programları

Osmanlı Dönemi'nden itibaren aşı programları uygulanmışsa da en yoğun ve yaygın aşılama programı 1981 yılında beş hastalığa karşı başlatılan genişletilmiş bağışıklama programı olmuştur. Bu program 2005 ve 2013 yıllarında daha da genişletilmiştir. Özellikle çocukluk çağı aşılı konusunda ülkemizin oldukça iyi bir düzeyde olduğu söylenebilmektedir.

Kaynaklar

Hayrunnisa Bekis Bozkurt: Aşı Reddine Genel Bir Bakış ve Literatürün Gözden Geçirilmesi, *Kafkas J Med Sci* 2018; 8(1):71-76.

Hüseyin Haydar Kutlu, Mustafa Altındış: "Aşı Karşıtlığı", *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*, 2018, 23(2), 47-58. ISSN: 1300-932X, <https://doi.org/10.5578/flora.66355> (Erişim Tarihi: 09.01.2022).

Jenner, E.: *An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae*, (Low, London, 1798).

Lady Montagu, *Türkiye Mektupları, 1717-1718*, çev. Aysel Kurutluoğlu, Tercüman 1001 Temel Eser, İstanbul, 1973.

Stanley A. Plotkin and Susan L. Plotkin; *The Development of Vaccines: How the Past Led to the Future*, *Nature Reviews/Microbiology*, December 2011; Volume 9; 892-893. doi:10.1038/nrmicro2668.

Türkiye'de Aşının Tarihçesi, Sağlık Bakanlığı Aşı Portalı İnternet Sayfası, <https://asi.saglik.gov.tr/genel-bilgiler/33-asinin-tarihcesi> (Erişim Tarihi: 09.01.2022).

'Cumhuriyetin sağlık mimarı' Refik Saydam ve Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü

Prof. Dr. Mustafa Ertek



1961 yılında Erzurum'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Erzurum'da tamamladı. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1985 yılında mezun oldu. İlk görev yeri olan Çorum'da 1986-1988 yıllarında Sağlık İl Müdürlüğü görevini yürüttü, 1993-1998 yıllarında uzmanlık eğitimini Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı'nda tamamladı. 2005 yılında doçent, 2011 yılında profesör oldu. 2006-2011 yılları arasında Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı ve 2011-2014 yıllarında Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji E.A.H. Başhekimliği görevlerini yürüttükten sonra aynı hastanede klinik eğitim ve idari sorumlusu olarak çalışmaya devam etmektedir.

Hekim, devlet ve siyaset adamı; başbakanlık ve en uzun süre sağlık bakanlığı yapan İbrahim Refik Saydam, 8 Eylül 1881 günü İstanbul Fatih'te doğmuştur. (7 Temmuz 1942'de İstanbul'da vefat etmiştir). İlk ve ortaöğrenimini Fatih Askerî Rüştiyesinde tamamlamıştır. Askeri Tıbbiyyeyi tabip yüzbaşı olarak bitirdikten sonra Almanya'da Berlin Askeri Tıp Akademisinde eğitim almıştır, Balkan Savaşı sırasında Antalya ile Çatalca cephelerinde kolera hastalığını önleyici çalışmalar yapmış. 1914 yılında atandığı Sahra Genel Sağlık Müfettiş Muavinliği dönemlerinde Bakterioloji Enstitüsünü koordine ederek tifo, dizanteri, veba ve kolera aşılarının, tetanos ve dizanteri serumlarının burada üretilmesini sağlamış ve Birinci Dünya Savaşı boyunca ordunun tıbbi ihtiyaçlarının buradan karşılamıştır.

Refik Saydam'ın tifüse karşı hazırladığı aşı tıp literatürüne geçmiş ve bu aşı Birinci Dünya Savaşı Müttefik Alman Ordusu ile Kurtuluş Savaşı yıllarında Türk askerleri tarafından kullanılmıştır. 19 Mayıs 1919'da 9. Kolordu Sağlık Müfettişi Muavinliği görevi ile Mustafa Kemal'in yanında Samsun'a çıkan İbrahim Refik Bey, daha sonra Mustafa Kemal'in karargâhı Erzurum'dan Sivas'a taşındıktan sonra, Erzurum Askeri Hastanesi Bulaşıcı Hastalıklar Servisi şefliğine atanmış, kendisine verilen bu görevi kabul etmeyerek binbaşı rütbesiyle ordu dan ayrılmış, Erzurum ve Sivas Kongresi çalışmalarına katılmıştır.

İbrahim Refik Bey, 23 Nisan 1920'de açılan ilk Türkiye Büyük Millet Meclisine (TBMM) Beyazıt Milletvekili olarak girmiştir. İkinci dönemde İstanbul Milletvekili seçilerek üyeliğini sürdürmüştür. İbrahim Refik Saydam genç cumhuriyetimizin kuruluş yıllarında yaklaşık 14 yıl süren Sağlık Bakanlığı döneminde "Cumhuriyetin sağlık mimarı" unvanını hak edecek önemli hizmetlere imza atmıştır. Dr. Refik Saydam'ın Sıhhiye Vekili oluşuyla birlikte gerçekleşen sağlık uygulamaları uzun yıllar boyunca Türkiye'deki sağlık politikalarında belirleyici olmuştur. Günümüzde hala yürürlükte olan ve sağlık hizmetlerinin yürütülmesinde önemli mihenk taşı konumundaki yasalar onun döneminde çıkarılmıştır. 06 Mayıs 1930 Tarihli Resmî Gazetede yayınlanan 1593 sayılı Umumi Hıfzıssıhha Kanunu, 11/4/1928 Tarih ve 1219 sayılı Tababet ve Şuabatı San'atlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun bu yasalardandır.

Koruyucu sağlık hizmetlerinin öneminin kavrandığı 19. yüzyılda Batılı toplumlarla birlikte Osmanlı İmparatorluğu'nda da önemli sayılabilecek hizmetler yapılmış özellikle aşılama çalışmalarına ağırlık verilmiştir. Ancak bu hizmetler çok organize bir şekilde ve yurdun tamamını kapsayacak nitelikte yapılamamaktaydı. Cumhuriyetin kuruluşu ile bu alandaki eksiklikleri gidermek için 1925 yılında hazırlanan Sağlık Bakanlığı Çalışma Programı'yla şu temel hedefler belirlenmiştir:

- Sağlık teşkilatını genişletmek
- Hekim, sağlık memuru ve ebe yetiştirmek

- Numune hastaneleriyle doğum ve çocuk bakımevleri açmak
- Sıtma, verem, trahom, frengi gibi bulaşıcı hastalıklarla mücadele etmek
- Sağlıkla ilgili kanunları yapmak
- Sağlık ve sosyal yardım teşkilatını köylere kadar götürmek
- Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü ve Hıfzıssıhha Okulu kurmak

Bu program çerçevesinde 17/05/1928 tarih ve 1267 sayılı Kanun'la Türkiye Cumhuriyeti Merkez Hıfzıssıhha Müessesesi kurulmuştur. Müessesenin ilk müdürü olarak Dr. Mustafa Hilmi Sagun görevlendirilmiştir. Başlangıçta; Kimyevi Tahlilat, İmmünobiyojoloji, Farmakoloji ve Bakterioloji olmak üzere dört şube olarak hizmet vermiştir. Daha sonra 30/12/1940 tarih ve 3959 sayılı Türkiye Cumhuriyeti Merkez Hıfzıssıhha Müessesesi Teşkiline Dair Kanun ile tanımlanmış hizmetlerini sürdürmeye devam etmiştir. Bu hizmetlerin başlıcaları; aşı ve serum üretimi, biyolojik ürünlerin ve farmasötiklerin kontrolü, bulaşıcı hastalıklara yönelik tanı amaçlı antijen ve antiserum üretimi, araştırma, yayın, eğitim ve danışmanlıktır.

1927 yılında Bakteriolojihanede Müderis Ahmet Refik Güran tarafından BCG aşısı üretilmiştir. 1931 yılından itibaren ülkemizde ilk defa olmak üzere tetanos ve difteri aşuları üretilmeye başlanmıştır. 1934 yılında ülkemizin farklı bölgelerinde devam etmekte olan aşı üretimi Merkez Hıfzıssıhha Müessesesi bünyesinde toplanmıştır. 1942 yılında Merkez

Hıfzıssıhha Müessesesi tarafından akrep serumu üretilmeye başlanmıştır. Aynı yıl tifüs aşısı üretmek üzere Dr. Ali Mustafa Menteşoğlu idaresinde bir laboratuvar kurulmuştur. 1947 yılında Biyolojik Kontrol Laboratuvarı kurulmuştur. 1948 yılında ülkemizde ilk olarak boğmaca aşısı üretilmeye başlanmış, 1950 yılında İnfluenza Laboratuvarı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Uluslararası Bölgesel İnfluenza Merkezi olarak tanınmış ve 1953 yılında DSÖ tarafından ruhsatlandırılmıştır ve aynı yıl Türkiye’de influenza aşısı üretimine geçilmiştir.

1950 yılında BCG laboratuvarı müstakil binada hizmet vermeye başlamıştır. 1953 yılında Dünya Sağlık Örgütü’nün desteklediği verem kampanyaları için gerekli aşılardan sınırlı olarak bu sisteme hazırlanmıştır. 1968 yılında tetanos, akrep ve şarbon serumlarının üretildiği Serum Çiftliği kurulmuştur. 1965 yılında kuru tip çiçek aşısı hazırlanmış, 1977 yılında dünyada çiçek eradikasyon programının başarılı olmasından sonra üretimine son verilmiştir. 1970’li yıllar aşı üretiminde gerilemenin başladığı yıllar olmuştur. Buna rağmen üretim tesislerine sınırlı düzeyde de olsa yatırımlar yapılmıştır. Buna 1983 yılında liyofilize tip BCG aşısı üretimi gösterilebilmektedir. Bu üretim 1998 yılına kadar devam etmiştir. 1995 yılında tetanos aşısının fermentasyon metoduyla üretimi için modernizasyon çalışmaları başlatılmış, 1999 yılında yeni teknoloji ile tetanos aşısı üretilmiştir. Ancak tesisin GMP koşullarına uygun olmaması nedeniyle kullanıma sunulamamıştır.

1996-1997 yıllarında DBT, kuduz ve BCG aşılarda üretimine son verilmesi ile ülkemizde durdurulmuş olan aşı üretiminin tekrar başlaması amacıyla 2000’li yılların başında çalışmalar gerçekleştirilmiştir. 2009 yılında difteri, boğmaca, tetanos, inaktif polio, hemofilus influenza tip b aşısından oluşan beşli karma aşı (DaBT-IPV-Hib) ile 2011 yılında dörtlü karma aşı (DaBT-IPV) paketleme ve enjektöre dolma teknolojisi ülkemize getirilmiştir. 2010 yılında pnömokok aşısı (KPA, Konjuge Pnömomokok Aşısı) paketleme, enjektöre dolma ve formülasyon teknolojisinin de ülkemize getirilmesi sağlanmıştır.

2015 yılında ise tetanos ve difteri aşılarının üretilmesi için planlamalar yapılmış daha sonra Ankara Akyurt ilçesinde GMP (İyi Üretim Prosesi) belgesine sahip dolma tesisi kurulmuştur. Nisan 2017 itibarıyla ilk dolma gerçekleştirilmiştir. 24



Kasım 2020’de ise tamamen yerli olarak kullanıma hazır erişkin tipi Tetanos-Difteri aşısının ilk teslimatı yapılmıştır. Sağlık Bakanlığı bünyesinde Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından halen akrep ve difteri serumu üretimi devam etmektedir.

Aşı çalışmaları günümüzde komponent aşılara yönelik araştırma ve geliştirme çabalarının öncelikli ve ağırlıklı çalışma konuları olarak yer almaktadır. Multivalent aşılardan moleküler mühendislik tekniklerinin etkin kullanımı ile yan etkileri azaltılmış daha güçlü bağışıklık sağlayan gelişmiş aşılardan (rekombinant DNA aşılardan, sentetik peptid aşılardan, mutant aşılardan), adjuvan kullanımı ile aşı etkinliğinin geliştirilmesi, tropikal alanlarda kullanım gerekliliği olan ısıya dayanıklı aşılardan geliştirilmesi, yeni geliştirilecek aşılardan enjeksiyon dışı non-parenteral aşılamadan (oral, intranasal) temel yaklaşım olacağı, yine tek doz aşılamadan olanağı sunan etkin ürünlerin öncelik kazanacağı düşünülmektedir. Bu gelişmeler ışığında sürdürülebilir bir aşı üretimi stratejisinin belirlenerek ülkemizde de aşı üretimine bir an önce başlanmasında yarar olduğu kanaatindeyim.

Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı; 11 müdürlük, 2 laboratuvar şefliği, 3 ana hizmet birimi, iki destek hizmetleri müdürlüğü ve 7 bölge müdürlüğünden oluşan yaklaşık 1.700 personeli ile birçok alanda referans laboratuvar olarak hizmet vermenin yanında; Uluslararası Sağlık Tüzüğü kapsamında laboratuvarların bulaşıcı hastalık acil durumlarına yönelik altyapısının güçlendirilmesi, Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans (AMDS) Sisteminin kurulması, Ulusal İnfluenza Merkezi’nin tanı kapasitesinin geliştirilmesi, Viral Hemorajik Ajanların (Hantavirus, KKKA, Chikungunya) tanısının geliştirilmesi, HIV, AIDS Doğrulama Merkezi Çalışmaları, Pnömomokokal Hastalıklar Ulusal Laboratuvar Sürveyans Ağı kurulması ve idamesi, Ulusal Enterik Patojenler Laboratuvar Sürveyans Ağı ku-

rulması ve idamesi, Bildirimi zorunlu bulaşıcı hastalıkların tanısında standardize yöntem ve standart uygulama prosedürlerinin uygulamasının yaygınlaştırılması, yürütülmesi, ülke genelinde laboratuvar personelinin ihtiyaca uygun ve standart programlar dahilinde eğitilmesi, Anti-TB Direnç Sürveyans Programı’nın yürütülmesi, zehirlenmelerde sağlık çalışanlarının müdahale yeteneğinin geliştirilmesi, kimyasal biyolojik radyasyon ve nükleer tehlikeli maddeler (KBRN) konusunda, ilgili kurum ve kuruluşların kapasitesinin geliştirilmesi, toplumun bilgilendirilmesi ve bilinçlendirilmesi görevlerinin yapılması yanında tanı amaçlı antijen antiserum üretimi, deney hayvanları üretimi, tetanos, difteri ve akrep serumu üretimi, biyolojik ürünlerin ve ilaçların kontrol analizleri gibi daha birçok hizmeti yürütürken 2 Kasım 2011 Tarih 663 Sayılı Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname ile birimleri ve görevleri Halk Sağlığı Kurumuna devredilmiştir. Seksen üç yıl boyunca ülkemizin sağlık hizmetine damga vurmuş bu kurumun, ismiyle, misyonuyla daha güçlü bir şekilde yerini alması Refik Saydam başta olmak üzere kurumda emeği olan herkesi mutlu edecektir.

Kaynaklar

Bulut, M., Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı (1928-2017) Yüksek Lisans Tezi Ankara, 2021

Ergin A., Aşılamadan Tarihçesi ve Aşı Geliştirme Çalışmaları. Gökçay G., editör. Aşılardan. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.1-5.

Karabulut, U., Cumhuriyetin İlk Yıllarında Sağlık Hizmetlerine Toplu Bir Bakış: Dr. Refik Saydam’ın Sağlık Bakanlığı ve Hizmetleri (1925-1937) ÇTTAD, VI/15, (2007/Güz), s.s.151-160 151

Karakurt G.T., Kılıç A. O., Solmaz G., Aşı Akademik, Endüstriyel ve Resmi Otorite Yönüyle, S. Şenel, M.K. Derici, Ed. İstanbul, Türkiye: Hipokrat Yayıncılık, 2020.

Kılıç S.G., Dolapçı İ. Aşıların Tarihçesi ve Yeni Aşı Stratejileri; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2021;74(1):1-10

Selçuk, E.B., The History of Vaccination Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics. 2011;2(5):1-4

Aşının yolculuğu

Dr. Çağrı Emin Şahin



2015 yılında İstanbul Tıp Fakültesinden mezun olmuştur. İstanbul Halk Sağlığı Müdürlüğünde çeşitli pozisyonlarda teknik personel ve Sultangazi Toplum Sağlığı Merkezi Başkanı olarak çalışmıştır. Halk Sağlığı Doktorasını "HPV Aşısının Ulusal Aşı Programına Eklenmesi Açısından Maliyet-Etkililiğinin Değerlendirilmesi" başlıklı tezi ile tamamlamıştır. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Aşı ile Önlenbilir Hastalıklar Dairesi Başkanlığında Halk Sağlığı Yöneticisi olarak görev yapmaktadır.

Dr. Tarkan Mustafa Ymanoğlu



1998 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. Aynı yerde Tıbbi Farmakoloji uzmanlığını tamamladı. 2000 yılından itibaren Ankara-Mamak İlçe Sağlık Müdürlüğü kadrosunda ve 2013 yılından itibaren Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Aşı ile Önlenbilir Hastalıklar Daire Başkanlığında görev almaktadır. Çalışma alanları farmakoloji, kalite, soğuk zincir, aşı lojistiği ve biyolojik ürün güvenliğidir.

Ülkemizde programlı aşı uygulamaları 18. yüzyılda başlamış, Cumhuriyet Dönemi'nde gelişerek devam etmiştir. 1985 yılında soğuk zincir, ürün güvenliği, planlama ve lojistik süreçlerini de kapsayacak şekilde kapsamlı bir program olarak metin haline getirilmiştir (1). Dünyada ise 1974 yılında aşılardan tüm çocuklar için erişilebilir olmasını amaçlayan bir Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) programı olan Genişletilmiş Bağışıklama Programı yayınlanmıştır. İçeriğinde farklı aşılama programları bulunmaktadır. Bağışıklama ve aşılanmanın anlamlarında ufak farklılıklar olsa da sıklıkla birbirlerinin yerine kullanmalarında sakınca görülmemektedir. Aşının uygulanmasını kasteden bu eylemler, uzunca bir sürecin ancak son raddesini oluşturmaktadır. Aşıların etkinliği ile etkililiği arasındaki fark da aslında bu süreçten kaynaklanmaktadır. Süreç içerisinde planlama, tedarik, depolama ve üreticilerin kontrolü, teslim edilen ürünlerin kontrolü, analizi ve sevkiyatı, uygulamanın analizi, raporlanması ve atık yönetimi mevcuttur (2).

Sarmal şeklinde düşünülebilecek sürecin zaman anlamında ilk adımı doğru ve uygun üretim yapan üreticilerin tespit edilmesi ile başlamaktadır. Nitekim aynı hastalığa karşı farklı içerikte aşılar söz konusu olabilmektedir. Bunların tamamının veya birkaçının uygunluğunu kendi hedef grubunuz için değerlendirmeniz ve üreticileri (veya temsilcilerini) pazarınıza çekmeniz gerekmektedir.

dir. Burada unutulmaması gereken en önemli nokta, tedariki sağlanan metanın biyolojik ve yüksek teknoloji bir ürün olduğudur. Çoğunlukla üreticiler bir elin parmağını geçmeyecek kadar kısıtlı iken üretilen aşıya talep ziyadesiyle fazladır. Tedarik edilmek istenen aşıların uygun zamanda uygun fiyata ve uygun miktarlarda sağlanması için özel bir çaba gerekmektedir.

Aşılar ülkemizde iki farklı yol ile son kullanıcıya sunulmaktadır. Bunlardan ilki Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun ruhsatlandırması sonrası eczanelerden temin edilebilen, Sağlık Uygulama Tebliği kapsamında geri ödemeye tabi veya özel satın alınabilen aşılardır. İkincisi ise Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün, Genişletilmiş Bağışıklama Programı dahilindekiler başta olmak üzere ülkede salgın veya benzeri durumlara karşı müdahale etmek amacıyla satın alıp, vatandaşın ücretsiz kullanımına sunduğu aşılardır (3). Ülkemizde kullanılan aşıların neredeyse tamamına yakını ikinci yöntem ile tedarik edilmektedir. Böylece aşılanma tam bir kamu hizmeti olarak sunulmaktadır. Yazımızın amacı, bu ikinci yöntem ile tedariki sağlanan aşıların ülkemizdeki yolculuğunu tanıtırken bağışıklama çalışmalarının arka planındaki altyapısının ve kaliteli insan gücünün vurgusunu yapmaktır.

Sağlık Bakanlığı'nın Ankara'da bulunan soğuk hava deposuna yıllık yaklaşık 40 milyon doz aşı depolanarak dağıtım sağlanmaktadır. Yurt dışından ülkemize

ze getirilen aşıların büyük çoğunluğu havayolu ile nakledilmektedir. Ülkemizde dolmuş yapılan aşılar İstanbul'da paketlenildikten sonra, yerli üretimimiz olan tetanoz-difteri aşısı ise Ankara'dan kara yolu ile taşınmaktadır. Son dönemde popüler olduğu üzere merkez depoda, oda sıcaklığında, 2-8 derecede, -20 derecede ve -80 derecede odalar mevcuttur. Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP) Genelgesinde tanımlandığı üzere, bu merkez depodan 81 ilimize en az üç ayda bir yani yılda dört kez olacak şekilde dağıtımlar planlanmaktadır. Bunun dışında salgın, göç veya sınır ötesi gereksinim gibi acil ihtiyaçlar veya tüketimde yaşanan beklenmedik değişiklikler neticesinde ek seferler planlanmaktadır. Bu sevkiyatlar mülkiyeti Bakanlığa ait olan özel tasarlanmış kamyon ve tırlar aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Bu araçlarla aşı ve antiserum dağıtımlarında her yıl yaklaşık 350.000 km yapılmakta, aşı ve antiserum dağıtımı Türkiye'nin her ilinin deposuna sorunsuzca sağlanmaktadır.

Her ilimizde en az bir aşı deposu bulunmaktadır. Ayrıca SIHHAT Projesi kapsamında göçmen sağlığı hizmeti veren illerimize ek aşı depoları ve aşı nakil araçları temin edilerek aşılanma programlarında yabancı uyrukluların sisteme ek yük getirmesinin önüne geçilmiştir. 2021 yılı itibarıyla faaliyette olan 360'tan fazla aşı deposu bulunmaktadır. Bunun yanında il içindeki aşı lojistiğinde kullanılmak üzere farklı boyutlarda aşı dolapları ve aşı nakil araçları bulunmaktadır.



Son kullanıcı olarak tabir edilen ve aşıları vatandaşlarımızla buluşturan yerler aile sağlığı merkezleri, hastaneler ve ilçe sağlık müdürlüklerine bağlı verem savaş birimleri veya göçmen sağlığı merkezleri gibi diğer birinci basamak sağlık hizmet birimleridir. Bu birimlerde aşılarda aşı dolaplarında kısa süreli olarak muhafaza edilmektedir. Bunun yanında mobil aşılama ekipleriyle gezici hizmet kapsamında da aşılama hizmeti sunulmaktadır. Bu süreçte aşılarda aşı nakil kapları ile gerekli kurallara riayet edilerek taşınmaktadır. Tüm bu süreç boyunca merkezden son kullanıcıya kadar aşılarda soğuk zinciri, miad takibi ve stok yönetimi gibi ürün güvenliğini ilgilendiren konular yetişmiş insan gücü ve geliştirilmiş sağlık bilgi sistemleri ile takip altındadır. Uygulanması planlanan her aşının Bakanlıkça yayınlanmış bir "uygulama kuralı" bulunmaktadır. Ayrıca uygulanan veya zayıf olan aşılarda kutuları, içeriğindeki ürün bilgileri ve flakonları belirlenmiş olan atık yönetimi kurallarına göre imha edilmektedir. Yüksek maliyetli olarak temin edilen aşı ve antiserumların uygulama, zayıf ve fire kayıplarının düzenli tutulması, tüketimlerin önceki yıllarla karşılaştırılması, olası sorunların tespitinin yapılarak tedbirlerin alınması bağışıklama sürecinin başa sararak döngüyü tamamlamasını sağlamaktadır (4).

İnsan bedenine yapılan apaçık bir müdahale olan aşılamada, tıp alanında yapılan diğer müdahaleler gibi takibinin yapılması gerekmektedir. Aşılanan kişiler, aşı sonrası istenmeyen etki gelişmeleri halinde aşının yolculuğu baştan sona kontrol edilmekte ve istenmeyen etkinin önlenilebilir olup olmadığı değerlendirilmektedir. Bu inceleme aşılarda

her birine daha önce merkez depomuzda uygulanmış olan karekodların, aşıyı alan kişilerin kimlik numaralarıyla eşleştirildiği Aşı Takip Sistemi ile mümkün olmaktadır.

Aşı Takip Sistemi

Aşı Takip Sistemi (ATS), Sağlık Bakanlığı tarafından geliştirilen ve hizmet alımı ile çalıştırılan kanıta dayalı ürün güvenliği sağlayan bir sistemdir. Soğuk zincire tabi aşı ve antiserumların merkezden en uç noktaya kadar saklandıkları depo ve dolap, nakledildikleri araç ve nakil kabında sıcaklık, stok, miad ve uygulama bilgisi takibini kesintisiz ve düzenli bir şekilde yapan ve bunları gerçek zamanlı raporlayabilen bir sistemdir. İzlenen veriler geliştirilen algoritmalar neticesinde sapma yaşadıklarında alarmlar üretmekte, ilgililerine çağrı merkezi, kısa mesaj ve e-posta marifetiyle anlık geri bildirimler sağlamaktadır. Böylece olası soğuk zincir kırılmaları önlenmekte, başta yanlış uygulamaların yanında hırsızlık olayları gibi uç durumların da önüne geçilmektedir. Aşı Takip Sistemi'nin ulusal ve uluslararası patenti Sağlık Bakanlığı adına alınmıştır (5).

Aşının bulunduğu veya uygulandığı her birimde kurulu olan ATS, mobil veya yerleşik hatları kullanarak telemetri ana sunucularıyla özel olarak tanımlanmış internet çıkışı üzerinden iletişime geçip sıcaklık bilgilerini iletmektedir. Bu bilgiler sunucular tarafından analiz edilerek sıcaklık ile gerekli alarmların (Sıcaklık Alt Limiti ve Sıcaklık Üst Limiti) sistem tarafından oluşturulmasını ve tanımlı süre kriterleri içinde bu stok birimlerinin ait olduğu birimlerin veya bağlı bulunduğu

Aşı Takip Sistemi (ATS), Sağlık Bakanlığı tarafından geliştirilen ve hizmet alımı ile çalıştırılan kanıta dayalı ürün güvenliği sağlayan bir sistemdir. Soğuk zincire tabi aşı ve antiserumların merkezden en uç noktaya kadar saklandıkları depo ve dolap, nakledildikleri araç ve nakil kabında sıcaklık, stok, miad ve uygulama bilgisi takibini kesintisiz ve düzenli bir şekilde yapan ve bunları gerçek zamanlı raporlayabilen bir sistemdir.

sorumlarının çağrı merkezi tarafından uyarılmasını sağlar. Oluşan alarmlara ek olarak elektrik kesintisi, sensör ve cihazla ilgili iletişim alarmları ve cihaz müdahale alarmları da üretilmekte ve aynı şekilde bilgilendirme yapılmaktadır.

Uyarıya rağmen aşılarda takip edildiği birimdeki sapmalar devam ettiği takdirde ATS söz konusu birimin ürünlerini "şüpheli" olarak işaretlemektedir. Bu andan itibaren aşılarda geçici olarak kullanılamaz hale gelmektedir. Bir üst birimde İlçe veya İl Sağlık Müdürlüklerinin Soğuk Zincir Komisyonlarında konunun

değerlendirilmesinin ardından ancak aşılarda kullanıma açılması veya imhası söz konusu olmaktadır. Ürünlerle ilgili kesin kararın verilebilmesi için sıcaklık izlemlerine ek olarak dolabın odadaki konumu, dolabın doluluk oranı, aşılarda yerleştirilmesi, aşılarda cidara (dolabın arka duvarına) temas etmesi/etmemesi, aşının türü, aşının miadı, ATS duyargasının ve uzun süreli sıcaklık kayıt cihazının konumu, donma göstergesi ve ısı izlemci kartı, sıcaklık limit aşım miktarı ve süresi gibi birçok değişkenin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle her soğuk zincir kırılması, komisyon tarafından her bir durum ve parametre yönünden ayrı ayrı değerlendirilmektedir.

Aşı uygulayan her birimin görevlendirilmesi yapılmış bir aşı sorumlusu ve bir soğuk zincir sorumlusu mevcuttur. Aşı sorumlusu öncelikle doktor, soğuk zincir sorumlusu ise sağlık personeli tarafından görevlendirilmektedir. Sağlığın her alanında olduğu gibi aşı güvenliğinin takip edilmesinde de ekip çalışması önem arz etmektedir. Bu kişiler şüpheli durumlara karşı gerekli tedbirleri almakla yükümlüdürler. Herhangi bir sorun olduğunda ilk ulaşılabilecek kişiler de bunlardır. ATS çağrı merkezi algoritmaları gereği, sorumlu bir kişiye ulaşana kadar silsile halinde il aşı sorumlusuna kadar her kademeyi uyarmaktadır. Bu sistem ile ilk beş yılda sistem tarafından uyarı verilerek aşılarda kullanılamaz duruma gelmeden önlem alınması sağlanmıştır. Aşı zayilerinin azaltılmasıyla bir yıllık aşı ihtiyacımız kurtarılmıştır.

Özellikle 2. ve 3. basamak sağlık kuruluşlarında karekod ile aşı uygulamalarının eksik veya hatalı yapılması ve veri girişi eksikliği nedeniyle sorunlar da yaşanmaktadır.

Bunlar aşı planlamasında sıkıntılara yol açmaktadır. Uygulama kuralları hiçe sayılarak yapılan aşılarda takibinin yapılması mümkün olamamakta ve çok çeşitli sorunlara neden olabilmektedir. ATS ile sahadaki durumun tespitinin yapılması ve her geçen yıl daha farklı yaklaşımlarla bağışıklama programlarının güçlendirilmesi mümkün iken girilmeyen veriler sistemin gelişimini ve kalitesini kötü etkilemektedir. Bu yüzden bir aşı uygulanmadan önce ATS kontrolünden (üzerindeki karekodun okutulması vasıtasıyla) muhakkak geçirilmelidir. Sistem içinde en modern cihazlar yer alsın bile kişiler aşıyı ve cihazları gerektiği gibi kul-

lanamıyorsa veya sorunların giderilmesi için zamanında müdahale edemiyor ise aşılarda etkili olamayacaktır. Bu kapsamda insan faktörü Aşı Takip Sistemi ve bağışıklamanın en önemli unsurudur.

ATS ile ürün güvenliği kapsamında yapılabilen bir diğer uygulama "seri durdurma" işlemidir. Sahadan toplanan veriler ışığında istenmeyen etkilerin beklenmedik artışı, seriye bağlı olarak gelişen olay kümelenmeleri veya aşıya yönelik oluşturulan ulusal veya uluslararası şüpheler netleştirilene kadar aşılarda anlık uygulanmasının durdurulması söz konusu olabilmektedir. Örneğin yakın zamanda COVID-19 aşılarda, bir grup aşının flakonları ile kutularının üzerindeki bilgilerde çelişki tespit edilmiş, bunun üzerine derhal ilgili serinin durdurulması kararı alınmıştır. Yapılan incelemeler ve ilave analizler neticesinde tarihlerde 2 günlük fark olması dışında bir hataya rastlanılmayarak güvenlik açısından aşılarda uygulanmalarında bir sakınca bulunmadığı değerlendirilerek yeniden kullanıma açılmıştır.

Son beş yılda depolamadan son kişinin kullanımına kadar tüm süreçlerde yer alan birimlerde (araç, depo, aile hekimi vb.) gerçekleşmiş, aşılarda sıcaklık limiti aşımaları değerlendirilmiştir. ATS kullanımının ardından sıcaklık alarmı sayılarının %63,5 azaldığı, ayrıca yapılan aşı imhalarının %83,7 oranında azaldığı görülmektedir. İmhaların takip edilmesi, sahada ATS kullanımının kabullenilmesi ve yaygınlaşması imha sayılarının düşmesinde etkili olmuştur. ATS'den yapılan veri izlemelerinin ve çağrı merkezinden bilgi dönüşlerinin yöneticilere ve uygulayıcılara kolaylaştırıcı etkisi de bu düşüşü etkilemektedir.

Aşı Takip Sistemimiz, en çok kullanılan parçası olmasına karşın bir yazılımdan ibaret değildir. Birden fazla parçadan oluşan bir yapbozun tamamlanmış haline benzemektedir. Aşı bulunan her birimde olması gereken donanımı, bu donanımı işletecek ve verileri düzenli izleyebilecek yazılımı, soğuk zincir takibinde kullanılması amacıyla geliştirilen algoritmaları, kurulan aşı depolama ve sevkiyat kapasitesi, uyarıları kullanıcıya ileten ve 7/24 çalışan çağrı merkezi, özgül raporlama ve görselleştirme ekranları ve en önemlisi olduğunu her daim zikrettiğimiz, tüm bu sistemi kuralına uygun kullanan ve denetleyen yetişmiş insan gücü ile her parçası ayrı bir kritik

rol oynamaktadır. Günümüzde Aşı Takip Sistemimizin yeni gelişen akıllı sistemler ve büyük veri işleme yöntemleri ile sistem performansının daha da öteye taşınması hedeflenmektedir. Böylece yerli aşı çalışmalarının da bir yandan başarıya ulaşması ile birlikte yalnız aşılarda değil, Aşı Takip Sistemimizi de bütün bir yapı içerisinde dünyaya tanıtmak ve teknolojisini diğer ülkelere transfer etme imkanını yakalamak mümkün olacaktır. Tüm bunları yaparken sahadaki insan gücünün devamlılığı için ise sağlık yüksekokul ve üniversitelerinde Aşı Takip Sistemimize dair dersler vermek, sağlık camiasını bu konuda bilinçlendirmek temel gayelerimizdendir (6).

Ülkemizde yıllar içerisinde oluşturulmuş aşı lojistiği altyapısı ve yetiştirilmiş insan gücü sayesinde COVID-19 pandemisi döneminde rutin çocukluk çağı aşılarda aksamamış, aşı oranlarımızda anlamlı düşüşler yaşanmamıştır. Bunun yanında günde uygulanan aşı sayımız 1,5 milyonu aşarak rekor kırmış, sorunsuz aşı uygulamamız dünyanın dikkatini çekmiştir. Ülkemizin vatanında uyandırdığı güven ve bunun aşılarda sağladığı teşvik, özellikle böylesi kritik bir zamanda daha önce verilmiş emeğin adeta meyveleri olarak değerlendirilmektedir. Toplamda 120 milyonu aşkın aşılamaya ulaşmamızda ciddi fedakarlıklarıyla, gece gündüz demeden çalışmış olan aşı lojistik ve soğuk zincir çalışanları başta olmak üzere aşının yolculuğunda emeği geçen "aşı gönüllülerine" şükranlarımızı sunarız. Şüphesiz bu emeğin sağlıklı her çocuk üzerinde hakkı vardır.

Kaynaklar

- 1) UNICEF Report 1988. *The State of The World's Children. Turkey: Sustaining an Achievement. Sayfa 30.*
- 2) Dünya Sağlık Örgütü Program Duyurusu https://www.who.int/immunization/programmes_systems/supply_chain/benefits_of_immunization/en/. (Erişim Tarihi: 10.12.2021)
- 3) T.C. Sağlık Bakanlığı. 2009/17 sayılı Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi
- 4) T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Aşı ile Önlenebilir Hastalıklar Dairesi Başkanlığı İş Akışları
- 5) Türk Patent Enstitüsü; 2017/03813 sayılı ve "Soğuk Zincir ve Stok Yönetimi İçin Bir Sistem", PCT; WO2019040018 - A System For Cold Chain and Stock Management
- 6) Aşı Takip Sistemi Faaliyet Raporu 2018 https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/asi-onlenebilir-hast-db/asi_takip_sistemi/ATS_2018_FAALİYET_RAPORU_v5.pdf (Erişim Tarihi: 10.12.2021)



Yeni nesil üstün lazer gücü
Holmium Lazer (150 watt)
Medipol'de

Prostatın tamamen çıkartılması (HOLEP)
Endoskopik böbrek taşı kırma
Mesane tümörü ablasyonu
İdrar kanalı darlığı tedavisi

Yeni nesil Holmium Lazer (150 watt) ile artık daha kolay.



Aşılar da preklinik ve klinik çalışmalar

Prof. Dr. Hanefi Özbek



1965'te Sivas'ta doğdu. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesini bitirdi (1991). Van Kapalı Cezaevine tabip olarak atandı (1991). Van Türk Musikî Derneğini kurdu (1993). Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Eğitim Fakültesi Müzik Eğitimi Bölümünün kuruluşunda görev aldı (1994). Farmakoloji ve toksikoloji doktorasının ardından (1998) Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesinde yardımcı doçent doktor olarak göreve başladı (1998). Sağlık Bakanlığına İlaç ve Eczacılık Genel Müdür Yardımcısı olarak geçti (2008). Tıbbi farmakoloji alanında doçent oldu (2011). İstanbul Medipol Üniversitesinde Sağlık Hizmetleri MYO Müdürlüğü ve Tıp Fakültesi Öğretim Üyeliği yaptı. Halen İzmir Bakırçay Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı olarak görev yapmaktadır.

İlaç denince insanların zihnine genellikle Aspirin, penisilin, acı bir tat, enjeksiyon, şurup, merhem gibi kelimeler gelmektedir. Ancak vitaminler, aşılar, tıbbi mamalar söz konusu olduğunda, bunlar nedense sanki ilaç değil de "ilaç benzeri şeylermiş" gibi bir algı oluşmaktadır. Zihinlerde net bir şekilde yerleşmemiş olan bu ve benzeri kavramlar, aynı zamanda suistimal edilmeye de açık olan hususlardır. Ancak ilacın gerek bilim kitaplarında gerekse mevzuattaki tanımı incelendiğinde bu kavramlar net olarak yerli yerine oturmaktadır. İlaç veya beşerî tıbbi ürün, Sağlık Bakanlığının ilgili mevzuatında "Hastalığı önlemek, teşhis etmek veya tedavi etmek, fizyolojik bir fonksiyonu düzeltmek, düzenlemek veya değiştirmek amacıyla insana uygulanan doğal, sentetik veya biyoteknoloji kaynaklı etkin madde veya maddeler kombinasyonu" olarak tanımlanmaktadır (1). Bu tanıma bakıldığında genel itibarıyla hastalıkları önlemek amacıyla kullanılan aşıların da ilaç tanımı içerisinde yerini aldığı görülmektedir.

Aşıların keşfedilip insan ve hayvan sağlığı için kullanılmaları sağlık ve ekonomi açısından oldukça önemli olup COVID-19 pandemisi sırasında bu durumun ehemmiyeti, tüm dünyada bir kez daha tescillenmiş durumdadır. Böylece hastalıklardan korunma (profilaksi) konusu ve bunun sağlanması için kullanılan araçların başında gelen aşılar, ayrıca bu konuları ayrıntılı bir şekilde işleyen halk sağlığı ve bunları değerlendirmede kullanılan çok kıymetli bir araç/alan olan

epidemioloji bize önemlerini bir kez daha göstermişlerdir. Bu yazıda aşıların keşfi ve pazara arz edilmesine kadar olan süreç üzerinde durulacaktır.

Aşılar, bağışıklık sistemini uyararak hastalığa karşı koruma sağlayan biyolojik ürünler olup antijene özgü antikorların üretilmesiyle humoral bağışıklık oluşturabildikleri gibi hücresel bağışıklık da oluşturabilirler (2). Daha geniş bir tanımla aşılar "insan ve hayvanlarda hastalık yapma yeteneğinde olan virüs, bakteri vb. mikropların hastalık yapma özelliklerinden arındırılarak ya da bazı mikropların salgıladığı toksinlerin etkileri ortadan kaldırılarak geliştirilen biyolojik ürünlerdir" (3). Aşıların içerikleri, dolayısı ile aşığı meydana getiren unsurlar kabaca şunlardan oluşmaktadır (2, 4):

- Aktif içerik (genel olarak bakteri veya virüsten yapılan antijenden ibarettir),
- Alüminyum tuzları (vücuda her gün doğal olarak giren alüminyum düzeyinden çok daha düşük miktarda olup aşı içerisinde alındıklarında insan için bir toksisite kaynağı olarak değerlendirilmezler),
- Tiyomersal (aşı içerisinde koruyucu madde olarak konur),
- Bazı antibiyotikler (neomisin, polimiksin B, gentamisin ve kanamisin gibi antibiyotikler aşıda bakteri üremesini durdurmak amacıyla aşı içeriğine katılırlar),
- Jelatin (aşı için stabilizör olarak kullanılır).

Aşıların geliştirilmesi yanında kullanımı ve kullanımından sonraki hasta güvenliği ile ilgili süreç de çok önemlidir. "Aşı programı sürerken toplumun aşı güvenliği (aşının uygulanan kişi için güvenli olması durumu) ile ilgili sorulara aşının etkililiği ile ilgili sorulardan daha çabuk yanıt vermek gerekebilir. Farmakovijilans raporları ve aktif süreyans yoluyla ortaya çıkacak bu endişelerin gözlemsel epidemiyolojik çalışma tasarımları ile giderilmesi veya doğrulanması önemlidir. Ayrıca ruhsat öncesi tespit edilmiş advers etkiler de daha doğru ve kesin bir şekilde belirlenmelidir. Bu nedenle aşı güvenliğinin gözlemsel çalışmalarla izlenmesi aşı programlarının bir parçası olmalıdır. Geleneksel kohort ve olgu kontrol çalışmalarında yüksek aşı kapsayıcılığı nedeniyle aşısız grup bulmanın ve aşıllar ve aşısızlar arasında karşılaştırılabilirliği sağlamanın zorluğu gibi nedenlerle aşı güvenliğinin ruhsat sonrası dönemde incelenmesi için alternatif tasarımlar geliştirilmiştir." (5).

İnsan için geliştirilmiş bir ilacın/aşının hastane veya eczanelerde kullanıma sunulabilmesi için otorite yani Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından ruhsatlandırılmış olması gerekir. Ruhsat, "bir beşerî tıbbi ürünün belirli bir formül ile belirli bir farmasötik şekil ve yitilikte, kabul edilen ürün bilgilerine uygun olarak üretilip piyasaya sunulabileceğini gösteren, Kurum tarafından düzenlenen" belgedir (6).

Aşıların ruhsatlandırılması için mevzuata göre şart olan süreçler şu sıra ile yapılır:



- Ar-Ge çalışmaları,
- Pre-klinik çalışmaları,
- Klinik çalışmalar (Faz 1, Faz 2 ve Faz 3 çalışmaları),
- Ruhsat başvurusu ve ruhsatlandırma süreci.

Aşıların keşfi ve pazara sunulmasına kadar olan bilimsel süreç diğer ilaçlardaki süreçlerle aşağı yukarı aynıdır. Bu yazının konusu olan prelinik ve klinik aşı araştırma süreci bazı nüansları ile birlikte aşağıda sunulmaya çalışılmıştır.

Ar-Ge Çalışmaları

Dünyada en yüksek Ar-Ge yatırımının ilaç sektörü tarafından gerçekleştirildiği bildirilmektedir (7). Türkiye'nin yerli aşı geliştirme çalışmaları ile bu sektöre önemli bir giriş yaptığı söylenebilir. Aşı Ar-Ge çalışmaları; hücre kültürü, mikrobiyolojik kültürler, rekombinant DNA (rcDNA) teknolojisi ve bilgisayar modelleri ile hedeflenen etkene karşı aşı üretiminde kullanılabilecek suş ve antijenlerin üretilmesi veya oluşturulması çalışmalarını içerir (8).

Aşı Prelinik Çalışmaları

Aşılar da kullanılacak antijen ve suşların uluslararası standartlara uygun olarak üretilmesi, aşı formülasyonlarının hazırlanması, in vitro ve in vivo deneylerin (deney hayvanları ile yapılan çalışmalar) yapılmasını kapsayan çalışmalardır (8). Bu dosya otoriteye sunulacak dosya olup örneğin COVID-19 aşısı için ruhsat alınması gerektiğinde otoriteye sunulacak olan dosyanın içeriği aşağıdaki bilgilerden oluşmaktadır (9):

Prelinik bir aşı çalışması sonunda aşağıdaki gibi bir sonuç dosyası oluşacaktır:

- Aşıların adjuvan içermeleri ve bu adjuvan içeren formülasyona bağlı olarak antijeni yavaş salıvermeleri sebebiyle inaktif aşılar genel itibarıyla intramusküler (kas içi) uygulanmaktadır. Bu yüzden bu prelinik aşı çalışmasında da aşı uygulaması intramusküler yoldan yapılmıştır.
- Aşı adayının etkinliğinin belirlenmesi, dolayısı ile immun cevabı uyarıp uyarmadığının tespiti amacıyla aşılama (immunizasyon) öncesi ve sonrasında çalışma boyunca haftada bir kez, aşı uygulanmış gruptaki farelerden (aşı grubu) ve kontrol grubu farelerden serum numuneleri alınmış; bu örnekler üzerinde ELISA ve mikronötralizasyon testleri gerçekleştirilmiştir. ELISA testi sonuçlarına göre aşılama farelerin %100'ünde virüs ...'ya karşı IgG yanıtının oluştuğu saptanmış; böylece aşı adayının farelerde immunojenik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.
- Aşı uygulanan farelerde koruyucu antikorların oluştuğu mikronötralizasyon testi ile araştırılmıştır. Aşılama tüm farelerde koruyucu antikor titreleri tespit edildiği için geliştirilen inaktif aşı adayının akciğerlerde ve nazal turbinatlarda (konkalarda) virüsün üreme-

sini engellediği ve farelerde koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır.

Aşı adaylarının klinik (insan üzerinde) çalışmalarının başlayabilmesi için evvela otoritenin (Sağlık Bakanlığı TİTCK) yayımladığı "gereklilikler tablosu"ndaki şartların sağlanması gerekmektedir. Bu tablo ve "Beşeri Aşıların Klinik Dışı Değerlendirilmesine İlişkin Kılavuz" TİTCK'nın web sayfasında yayımlanmıştır (10, 11). Buna göre "Ana tohum serisi (bu aşamada aşı suşunun filogenetik kanıtı, mutasyona uğrayıp uğramadığı gibi hususlar araştırılmakta), sitotoksisite, pirojenisite, sterilite, potens (aşının biyolojik aktivitesi), immünojenisite ve etkinlik çalışmaları gibi 42 başlık ayrı ayrı çalışmaya tabi tutulur ve değerlendirilir.

Aşı Klinik Çalışmaları

Aşı klinik çalışmaları da diğer ilaçlarda olduğu gibi Faz 1, Faz 2, Faz 3 ve Faz 4 çalışmalarından oluşur. Faz 3 çalışma sonucu olumlu olduğunda aşı için TİTCK'na ruhsat başvurusu yapılabilir. Faz 1 çalışmaya başlamadan önce, gönüllülerin güvenliği açısından kısıtlı sayıda (birkaç kişi) sağlıklı gönüllüye, aşının normal dozunun çok altındaki bir dozu da denenebilmektedir. Buna mikrodoz çalışması ya da Faz 0 adı verilmekte-

1. Kalite Dosyası
2. Prelinik Çalışmalar
 - 2.1. Toksikite Çalışmaları
 - 2.1.1. Tek Doz Toksikite Çalışmaları
 - 2.1.2. Tekrarlı Doz Toksikite Çalışmaları
 - 2.1.3. Üreme ve Gelişimsel Toksikite Çalışmaları
 - 2.1.4. Genotoksikite ve Karsinojenisite Çalışmaları
- 2.2. Farmakodinamik Çalışmalar

- 2.2.1. İmmünojenisite Çalışmaları (Primer)
- 2.2.2. Güvenlilik Farmakolojisi (Sekonder)
- 2.3. Farmakokinetik Çalışmalar
- 2.4. Lokal Tolerans
- 2.5. Ek Çalışmalar: Adjuvan, eksipyanlar, koruyucu kullanılıyorsa bunlara özgü testlerin sonuçlarından oluşmaktadır.

dir. Bazı kaynaklarda prelinik deney hayvanı çalışmaları için yanlışlıkla Faz 0 çalışması ifadesinin kullanıldığı görülmektedir. Faz 0 çalışmalarının bu tür çalışmalarla bir ilgisi yoktur. Nitekim Faz 0 çalışması yapabilmek için Sağlık Bakanlığının izni ile kurulan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay almak, etik kurulu onayından sonra Sağlık Bakanlığının (TİTCK) izin almak ve gönüllülere klinik araştırma sigortası yaptırmak gerekmektedir. Faz 0 çalışmaları deney hayvanları ile yapılıyor olsaydı Tarım ve Orman Bakanlığının izni ile kurulan Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan (HADYEK) onay almak gerekecekti.

Faz 1 Çalışmaları

Az sayıda (20-80 kişi) sağlıklı gönüllüde uygulanır; aşı farklı dozlarda uygulanır ve daha sonra antikor yanıtına bakılır. Bu fazda doğru aşı dozunun belirlenmesinin yanında aynı zamanda aşının insanlardaki güvenliliği de araştırılmaktadır. Faz I başarıyla tamamlanırsa faz II çalışmalarına geçilir (8).

Faz 1 aşı çalışmasının gerçekleştirilmesi:

- Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay ve TİTCK'dan izin alındıktan sonra dahil etme kriterlerine göre 60 sağlıklı erkek/kadın gönüllü çalışmaya dahil edilir. Gönüllülerden 40'ı 18-55 yaş aralığında, 20'si ise 56-70 yaş aralığında olacak şekilde gruplara ayrılır. Tüm gönüllüler için çalışmanın destekleyicisi tarafından klinik araştırma sigortası yaptırılması zorunludur.
- Gönüllülerin çalışmaya dahil edilme kriterleri son derecede sıkı olduğu için homojen bir gönüllü popülasyonu çalışmaya dahil edilmiş olmaktadır. Bu nedenle çalışma gruplarındaki gönüllü sayıları (sample size) Tip II istatistik hatasına karşı korunaklı kabul edilir.
- Çalışma randomize, çift kör, ulusal, tek merkezli, plasebo kontrollü bir çalışma desenine sahip olacak şekilde düzenlenir ve yaklaşık bir yıl sürecek şekilde planlanır.
- Çalışmanın yapılacağı Faz 1 klinik araştırma merkezi, çalışmaya başlamadan önce Sağlık Bakanlığı müfettişlerince denetlenir ve onay alındıktan sonra bu merkezde Faz 1 çalışması yürütülebilir.
- Gönüllü tarafından "gönüllü olur formu"nun imzalanması ile Faz 1 çalışması başlar.



- Herhangi bir beklenmeyen duruma karşı çalışmaya bütün gönüllüler üzerinde aynı anda başlamaz. Öncelikle çalışmaya iki farklı doz için birer kişi ile başlanır (örneğin birinci kişiye 3µg ve ikinci kişiye 6µg dozda aşı adayı kas içi yolla uygulanır. Bir hafta süreyle bu iki kişi izlenir ve gönüllülerle ilgili güvenlilik verileri toplanır. Veri izleme komitesi bu verileri inceler; onay verirse Faz 1 çalışmaya devam edilir, aksi takdirde çalışma tamamen sonlandırılır.
- Veri izleme komitesi çalışmanın devamına onay verirse kalan diğer gönüllüler üzerinde de çalışmaya başlanır ve herhangi bir aksilik olmadıkça çalışmaya devam edilir.
- 18-55 yaş arasındaki gönüllüler 3µg doz için 15 kişi, 6µg doz için 15 kişi ve plasebo için 10 kişi olacak şekilde üç bağımsız gruba ayrılır ve aşı adayı uygulaması yapılır. 56-70 yaş aralığındaki gönüllüler ise 10'ar kişiden oluşacak iki bağımsız gruba ayrılır ve 10 kişiye 3µg, diğer 10 kişiye ise 6µg aşı adayı uygulanır.
- Aşının ilk uygulandığı gün 0. (sıfırıncı) gün olarak kabul edilir. Çalışmanın 21. gününde gönüllülere ikinci kez uygulama yapılır. Böylece hem aşı hem plasebo uygulaması toplamda iki kez yapılmış olur.
- İkinci uygulamadan itibaren gönüllüler aşının etkililiği ve güvenliliği açısından bir yıl (365 gün) süre ile takip edilir.
- Veri izleme komitesi, Faz 1 çalışmasının başlatılmasından sonlandırılmasına kadar tüm süreci takip eder; gönüllülerin güvenliğinin tehlikede olduğu yönünde bir kanaat oluşursa çalışmayı hemen sonlandırır.
- Aşı adayının ikinci uygulamasından 365 gün sonra tüm gönüllülere son bir fizik muayene yapılır; alınan kan örneğinden biyokimya ve hematoloji tetkikleri, idrar örneğinden ise idrar muayenesi yapılır.
- Veri izleme komitesi fizik muayene, kan ve idrar tetkiki verilerini değerlendirerek bir sonuç raporu hazırlar; böylece Faz 1 çalışması sonlandırılmış olur.

- Faz 1 çalışma sonucu etkililik ve güvenlilik yönünden uygun bulunursa Faz 2 çalışmaya geçilebilir.

Faz 2 Çalışmaları

Bu aşamada çalışmaya aşının etkisinin araştırıldığı hastalığa sahip 100-300 kadar gönüllü dahil edilir. Gönüllüler yan etkiler açısından yakından izlenir. Aşının bağışıklık yanıtı oluşturma düzeyi ve güvenliliği konusunda daha fazla veri elde edilir. Faz II çalışma başarıyla tamamlanırsa ise faz III çalışmalarına geçilir (8).

- Faz 2 çalışmalar için Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay ve TİTCK'dan izin almak şarttır (Faz 1 için alınmış onay ve izin Faz 2 çalışmalar için geçerli değildir). Tüm gönüllüler için çalışmanın destekleyicisi tarafından klinik araştırma sigortası yaptırılması zorunludur.
- Faz 2 çalışma için 18-55 yaş aralığında ve dahil etme kriterlerine uygun 200 sağlıklı erkek/kadın gönüllü çalışmaya dahil edilir.
- Faz 2 çalışmanın deseni çift kör, çift doz, paralel, randomize tasarım olarak düzenlenir. 200 gönüllü iki bağımsız çalışma grubuna ayrılır: 100 gönüllüye 3µg, diğer 100 gönüllüye ise 6µg dozda aşı adayı kas içi yoldan uygulanır.
- Tüm gönüllülere ilk aşı uygulamasının yapıldığı gün 0. (sıfırıncı) gün olarak kabul edilir ve çalışmanın 28. gününde ikinci doz uygulaması yapılır. Tüm çalışma 8 ay sürecek şekilde planlanır.
- İlk aşı uygulamasından 60 dakika önce tüm gönüllüler advers (ters) olay yönünden sorgulanır. İlk aşı uygulamasından itibaren 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 42. günlerde ve ayrıca 2, 4 ve 6. aylarda advers etki sorgulaması yapılır.
- İmmünojenisite açısından değerlendirilmek amacıyla ilk aşı uygulamasından 60 dakika önce gönüllülerden kan örneği alınır. İlk aşı uygulamasından sonraki 7, 14, 21, 28, 35 ve 42. günlerde, ayrıca 2, 4 ve 6. aylarda tekrar kan örneği alınır.
- Kan örnekleri üzerinde "enzime bağlı immünozorban yöntem (ELISA) ve nötralizan yöntem ile sitokin analizi gerçekleştirilir.
- Elde edilen verilere bakılarak Faz 3 çalışmada uygulanacak aşı dozu şimdiden gözden geçirilir ve gerekirse yeniden belirlenir.

- Çalışma sonlandırılır; çalışma sonuçlarına göre etkililik ve güvenlilik yönünden aşı adayları değerlendirilir. Buna göre aşı adayından istenen etkililik ve güvenlilik sonuçları elde edilememiş ise çalışma burada sonlandırılır. Aşı adayları etkili ve güvenli bulunmuş ise bundan sonra Faz 3 çalışmaya geçilebilir.

Faz 3 Çalışmaları

Bu aşamada genel itibarıyla 1.000-5.000 kadar gönüllü yer alır, ancak aşı çalışmalarında daha fazla gönüllü sayısına çıkılmaktadır. Faz III aşamasında çalışmaya dahil edilen gönüllüler iki çalışma grubuna ayrılır: Bir grup gönüllüye aşı verilirken (aşı grubu) diğer grup gönüllüye (kontrol grubu) içeriğinde aşı bulunmayan çözeltili (plasebo) zerk edilir. Bu gruplardaki gönüllüler kendilerine aşı mı yoksa plasebo mu uygulandığını bilmezler, yani gönüllülere körleme yapılır. Böylece bias (taraf tutma, yanlılık) oluşması önlenmeye çalışılır. Plasebonun kullanılması, aşından ileri gelen etki ile plasebo etkisinin karşılaştırılabilmesini sağlar. Böylece aşından kaynaklanan etkinin plasebo etkisi ile benzer mi olduğu yoksa aşı adayının etkisinin plasebo etkisinden anlamlı seviyede daha fazla mı olduğu ortaya konulabilir. Aşı ve plasebo verilen gruplardan elde edilen veriler, aşının etkisi ve gönüllüler üzerindeki güvenliliği açısından karşılaştırılır. Sonuç olarak aşı adayının etkisi ve güvenliliği hakkında karar verilir ve bu karar olumlu ise aşı için TİTCK'ya ruhsatlandırma amacıyla başvurulur.

Faz 3 aşı çalışmasının gerçekleştirilmesi:

- Faz 3 çalışmaları için de Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay, TİTCK'dan izin alınması şarttır (Faz 2 için alınmış onay ve izin Faz 3 çalışmaları için geçerli değildir). Tüm gönüllüler için çalışmanın destekleyicisi tarafından yine klinik araştırma sigortası yaptırılması zorunludur.
- Faz 3 çalışma için 18-55 (yaşın üst sınırı daha da arttırılabilir) yaş aralığında ve dahil etme kriterlerine uygun 14.000 sağlıklı erkek/kadın gönüllü çalışmaya dahil edilecektir. Gönüllüler içerisinde seropozitif veya PCR testi pozitif olanlar, IgG veya IgM pozitif olanlar çalışmadan çıkarılacaktır. Çalışma sırasında ayrılmak isteyen gönüllüler, alerjik belirtiler gösterenler, vs. çalışmadan çıkarılacaktır. Böylece geriye istatistiksel olarak yeterli bir gönüllü örneklem

sayısının kalması sağlanacaktır.

- Faz 3 çalışmanın deseni çift kör, çift doz, paralel, plasebo kontrollü, randomize tasarım olarak düzenlenir.
- Çalışma 12 ay (+30 gün) olarak planlanır. Aşı adayının farklı dozları ve plasebo için bağımsız çalışma grupları oluşturulur.
- Çalışma sonunda elde edilen verilere göre aşı etkili ve güvenilir bulunmuş ise ruhsat alınması amacıyla TİTCK'ya başvuru yapılabilir.

Ruhsat Başvurusu ve Ruhsatlandırma Süreci

Ruhsat almak amacıyla TİTCK'ya başvuruda bulunabilmek için aşı adayına ait preklinik ve klinik araştırma süreçlerinin başarılı bir şekilde sonuçlandırılması ve bunun dosya halinde belgelendirilmesi gerekir. TİTCK'daki İlaç Ruhsatlandırma Dairesi, ilgili bilim adamlarından oluşan ve kararlarında bağımsız olan Ruhsat Komisyonu ile birlikte çalışarak aşı adayının ruhsat süreçlerini yürütür ve ruhsat verilmesi ya da verilmemesi hususunu karara bağlar.

Otorite, pandemi gibi acil gereklilikler olduğunda işlemleri hızlandırarak aşılar için bilimsel değerlendirmelere dayanmak şartıyla "Acil Kullanım Onayı" da verebilir (12). Nitekim Coronavac 600 SU/0.5 ml IM Enjeksiyon Süspansiyon İçeren Flakon ve "Sputnik V" olarak bilinen "Gam-COVID-Vac Kombine Vektör Aşı" bu kapsamda değerlendirilmiştir. Acil kullanım onayı için TİTCK'nın yayımlanmış olduğu "Acil Kullanım Onayı Başvurusu ve Değerlendirmesi Hakkında Kılavuz" esas alınır (13). Acil kullanım onayı başvurusu sadece ön değerlendirme uygun bulunan aşılar için yapılır. Buna göre Kurum (TİTCK), acil kullanım onayı başvurularını, bağımsız uzmanlardan oluşan komisyonlar aracılığı ile aşağıdaki kriterlere göre değerlendirir:

- Aşının yarar/risk dengesinin pozitif olması,
- Kapsamlı klinik verilerin başvuru sahibi tarafından daha sonra sağlanabilecek olması,
- Karşılınmamış tıbbi ihtiyacın giderilmesi,
- Ek veri gerektirmesine rağmen ilgili aşının klinik kullanımında bulunmasının halk sağlığına sağladığı faydanın, bulunmamasının oluşturacağı riske kıyasla daha fazla olması

Sonuç olarak aşı adayının acil kullanım onayı alıp almamasına karar verilir.

Faz 4 Çalışmaları

TİTCK tarafından ruhsatlandırılmış olan aşının toplumda uygulanmaya başlanması sonrasında aşıyla ilgili güvenlilik ve etkililik bilgileri ile uzun dönem etki sonuçları toplanmaya devam edilir (8). Aşının farmakoekonomik yönü de yine bu dönemde değerlendirilebilir. Aşı pazarından çekilene kadar bu faz devam eder (örneğin Aspirin yaklaşık 100 yıldır Faz 4 aşamasında halen takip edilmektedir).

Teşekkür: Bu makaleyi hazırlamamda aşı konusundaki tecrübelerini benimle paylaşarak verdiği destekten dolayı Prof. Dr. Aydın Erenmemişoğlu'na teşekkür ederim.

Kaynaklar

- 1) İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik (Resmî Gazete Tarihi: 13.04.2013 Resmî Gazete Sayısı: 28617).
- 2) Birinci Basamak Sağlık Çalışanları için Aşı Rehberi, Türk Tabipleri Birliği Yayınları, Ankara-2018.
- 3) <https://asi.saglik.gov.tr/genel-bilgiler/49-a%C5%9F%C4%B1-nedir,-nas%C4%B1-etki-eder.html> (Erişim Tarihi: 06.12.2021).
- 4) FDA (ABD İlaç ve Gıda Kurumu), Vaccines. (<https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/ucm096228.htm#nolink>) (Erişim Tarihi: 06.12.2021)
- 5) Hekimoğlu CH. Aşı Epidemiyolojisi: Gözlemsel Aşı Güvenliliği Çalışma Tasarımları, Türk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(2): 219 – 232.
- 6) <https://www.titck.gov.tr/faaliyetalanlari/ilac/ilac-ruhsatlandırma> (Erişim Tarihi: 06.12.2021).
- 7) Duman G, Tezer D, Yücel Ç. Türkiye'de ve Dünyada İlaç Araştırma ve Geliştirmesinin Önemi, Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics 2017;5(2):57-63.
- 8) <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-78025/asi-gelistirme-calismalari.html> (Erişim tarihi: 19.12.2021).
- 9) <https://www.titck.gov.tr/duyuru/covid-19-asi-gelistirme-calismasi-yuruten-arastirma-gruplarinin-dikkatine-04092020215139> (Erişim Tarihi: 06.12.2021).
- 10) https://titck.gov.tr/storage/Archive/2020/announcement/ViralAAdaylarnnKlinikAratmalaraGeiininGerekliliklerTablosuRev01_a3a82610-7555-4fb5-8560-ffa0bcb4379.pdf (Erişim Tarihi: 06.12.2021).
- 11) [https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/content-File/Be%C5%9Feri%20A%C5%9F%C4%B1lar%C4%B1n%20Klinik%20D%C4%B1C5%9F%C4%B1%20De%C4%9Ferlendirmesine%20%C4%B0li%C5%9Fkin%20K%C4%B1lavuz%20\(KAD-KLVZ-21\)%20\(Rev.01\)_2fdc8f74-2887-4a54-b2e5-484a27670c3c.pdf](https://titck.gov.tr/storage/Archive/2021/content-File/Be%C5%9Feri%20A%C5%9F%C4%B1lar%C4%B1n%20Klinik%20D%C4%B1C5%9F%C4%B1%20De%C4%9Ferlendirmesine%20%C4%B0li%C5%9Fkin%20K%C4%B1lavuz%20(KAD-KLVZ-21)%20(Rev.01)_2fdc8f74-2887-4a54-b2e5-484a27670c3c.pdf)
- 12) <https://www.titck.gov.tr/haber/kamuoyunun-dikkatine-13012021185623> (erişim tarihi: 06.12.2021).
- 13) Acil Kullanım Onayı Başvurusu ve Değerlendirmesi Hakkında Kılavuz (<https://www.titck.gov.tr/mevzuat/acil-kullanim-onayina-iliskin-kilavuz-13012021210708>) (Erişim Tarihi: 21.12.2021).

COVID-19 Türkiye Platformu'nda birlikte geliştirme ve birlikte başarıma

Prof. Dr. Hasan Mandal



1965 yılında Eskişehir'de doğdu. ODTÜ Metalürji Mühendisliği bölümünden 1987 yılında mezun oldu. Doktorasını Newcastle Üniversitesinde 1992 yılında tamamladı. 1996 yılında doçent, 2001'de profesör oldu. 2012-2018 arasında Sabancı Üniversitesi rektör yardımcılığı görevini yürüttü, 2015 yılında YÖK Üyeliğine atandı. 2015-2018 yıllarında YÖK Yürütme Kurulu Üyeliği, 2016-2018 yıllarında YÖK Başkan Vekilliği görevinde bulundu. Aynı zamanda Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA), Dünya Seramik Akademisi (WAC) ve Avrupa Akademisi (Academia Europaea) üyeliği bulunan Mandal, 2018 yılında Sabancı Üniversitesi Rektör Vekilliği görevini yürüttü. 2018 yılında TÜBİTAK Başkanlığına atanan Mandal, Cumhurbaşkanlığı Bilim, Teknoloji ve Yenilik Politikaları Kurulu Üyeliği ve Başkanvekilliği görevlerini sürdürmektedir.

CCOVID-19 Türkiye Platformu, küresel salgın döneminde SARS-CoV-2 virüsüne karşı toplum yararına aşı adayları ve tedavi odaklı çözümlere yönelik ilaç adaylarının geliştirilmesine yönelik oluşturulmuştur. Sanayi ve Teknoloji Bakanlığının himayelerinde ve TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi (MAM) Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsü'nün koordinasyonunda oluşturulan COVID-19 Türkiye Platformunda 49 kurum ve kuruluşumuzdan 436 araştırmacı yer almıştır. Toplam 7 aşı ve 10 ilaç geliştirme projesinden oluşan birbirinden farklı 17 aşı ve ilaç çalışmasında üniversitelerden 118 araştırmacı, kamu Ar-Ge birimlerinden 67 araştırmacı, özel sektörden 38 araştırmacı ve 213 bursiyer yer almaktadır. Bu seferberlikte TÜBİTAK'ın stratejisini oluşturan birlikte geliştirme ve birlikte başarıma yaklaşımı aşı ve ilaç geliştirme odağında uygulanmaktadır.

COVID-19 Türkiye Platformu'nun küresel salgına karşı aşı ve ilaç geliştirme odaklı araştırma ekiplerinde nitelikli bilgi, nitelikli insan kaynağı ve araştırma altyapıları dahil her türlü olanak paylaşılmıştır. Platform yapısında süreç, kaynak ve tedarik yönetimi ortak olarak ele alınarak yenilikçi, kalıcı ve sürdürülebilir çözümlerin toplumsal faydaya dönüşmesi sağlanmaktadır. Ortak çalışma, ortak akıl, ortak insan kaynağı ve ortak altyapı kullanımı ile dinamik bir süreç yönetimi-

ne sahip COVID-19 Türkiye Platformu sayesinde ülkemiz aşı ve ilaç geliştirme ekosistemi için çok önemli bir kazanım elde etmiştir. Birlikte geliştirme ve birlikte başarıma yaklaşımı sağlanan imkânlarla yaygınlaştırılmıştır.

COVID-19 Türkiye Platformu'nun aşı adayları, virüse karşı etkinliği ve güvenirliliği daha yüksek olacak şekilde yenilikçi tasarımlara sahip olan aşı adaylarıdır. COVID-19 Türkiye Platformu'nda sağlanan seferberlik sayesinde ülkemiz yenilikçi aşı adaylarını doğrudan tasarlayan, geliştiren ve üreten konumda bir ülke haline gelmiştir. Özellikle aşı ve ilaç geliştirme süreçlerine genç insan kaynağının dahil edilmiş olması, gelecekteki muhtemel çalışmaların sürekliliğini sağlayacaktır. Birlikte geliştirme ve birlikte başarıma yaklaşımı ile Ar-Ge ve yenilik süreçlerini ileriye taşıyan bu deneyimler, aşı ve ilaç geliştirme ekosistemine önemli imkânlar sağlayacaktır.

SARS-CoV-2 virüsüne karşı bağışıklık kazanılması için dünyada çalışılan farklı aşı teknolojilerinin tamamı COVID-19 Türkiye Platformu'nda yenilikçi yöntemler de içerecek şekilde ele alınmıştır. COVID-19 Türkiye Platformu paydaşları virüs benzeri parçacıklara dayalı aşı (VLP), inaktif aşı, adenovirüs aşısı, DNA aşısı, mRNA aşısı, rekombinant Spike proteini aşısı, ve dünyada ilk kez geliştirilen aşı türü olan ASC zerrecik teknolojisine dayalı rekombinant aşı

adaylarını geliştirmiştir. Mevcut durumda COVID-19 Türkiye Platformu'nun aşı adaylarından iki yenilikçi aşı adayı en az bir klinik faz çalışma aşamasını tamamlamıştır.

COVID-19 Türkiye Platformu'nun yenilikçi aşı adayları arasında yer alan VLP aşı adayının Faz 1 çalışması 27 Mart 2021 tarihinde başlamıştır. VLP aşı adayını enfeksiyona neden olmadan dublör bir virüs parçacığı oluşturarak bağışıklık kazanılmasını amaçlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün COVID-19 aşı adayları listesine göre bu aşı, dünyada VLP türünde klinik aşamaya geçen 4. aşı adayı olmayı başarmıştır. VLP aşı adayının Faz 1 çalışmasına Sanayi ve Teknoloji Bakanımız ile katıldığımızı not düşmek istiyorum. Bu aşının Faz 1 çalışmasının ardından Faz 2 çalışması 26 Haziran 2021 tarihinde başlamış ve 8 Ağustos 2021 tarihinde 349 gönüllüye yapılan aşılama tamamlanmıştır. Yerli VLP aşı adayının Faz 3 çalışmasının başlatılması aşamasına gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 3 Aralık 2021 tarihli COVID-19 aşı listesine göre halen bu türde sadece 6 aşı adayı bulunmakta olup, Faz 3 çalışması başlatılan aşı adayı bulunmamaktadır. COVID-19 Türkiye Platformu'nun VLP aşı adayı bu türde bu önemli aşamaya geçen dünyada ilk aşı adayı olma potansiyeline sahiptir.

COVID-19 Türkiye Platformu'nun VLP aşı adayının önemli bir özelliği, tasarımı



itibarıyla SARS-CoV-2 virüsünün dört bölgesine birden hitap edebilmesidir. Dünyada klinik aşamaya geçebilen VLP aşı adayları ise mevcut durumda sadece Spike proteinini hedef almaktadır. Birlikte geliştirme ve birlikte başarıya yaklaşımı ile araştırmacılarımızın geliştirdiği yenilikçi VLP aşı adayı uluslararası bilimsel literatürde de yer almaya başlamıştır. İlk uluslararası yayın önde gelen dergilerden *Allergy* dergisinde yayınlanmıştır. Bu çalışmada, bağışıklık kazandırılmasında önemli bir yeri olan T hücrelerine yönelik gözlemlenen sonuçlar dahil olmak üzere yenilikçi VLP aşı adayının klinik öncesindeki analizlerine yer verilmiştir. Klinik çalışmalardan Faz 2 çalışmaları kapsamında ise orijinal Vuhan varyantına odaklı tasarımına ek olarak VLP İngiliz varyantına yönelik tasarımı da dahil edilmiştir. Yeni varyantlara karşı hızlı bir şekilde uyarlanabilen VLP aşı adayı teknolojisi küresel salgın döneminde stratejik bir kazanıma dönüşmektedir.

COVID-19 Türkiye Platformu'nun ilaç geliştirme projeleri arasında ilaç moleküler modelleme ve ilaç geliştirme, yerli sentetik ilaç sentez ve üretimi, konvalesan plazma ve rekombinat nötralizan antikör projeleri bulunmaktadır. Platform kapsamındaki çalışmalar, kimyasallardan ve sentetik işlemlere dayalı olarak oluşturulan ilaçların yanı sıra biyoteknolojik ilaç yöntemlerini de kapsamaktadır. Hekimlerimiz tarafından kullanılan tedavi yöntemleri arasında önemli bir yeri olan ilaç etken maddesi (Favipiravir) halihazırda yerli ve milli kabiliyetlerle sentezlenmiş ve ticari bir ürüne dönüştürülmüştür. Ayrıca, Faz 2 klinik çalışmaları yürütülen ve

antiviral özelliklere sahip etken maddelere dayanan projeler bulunmaktadır.

Bu kapsamda toplamda 20 binden fazla molekül sanal olarak taranarak en yararlı olabilecek etken maddelerin tespit edilmesi için kapsamlı analizler gerçekleştirilmiştir. Aralarından tespit edilen ve öncesinde astım tedavisinde kullanılan bir lökotrien reseptör antagonist olarak bilenen Montelukast'ın sonuçları ise alanın önde gelen uluslararası bilimsel dergileri arasında yer alan *Molecular Therapy* dergisinde yayınlanmıştır. In silico ve in vitro çalışmalarına yer verilen yayında, COVID-19 Türkiye Platformu araştırmacılarımızın tespit ettiği Montelukast'ın SARS-CoV-2 karşısında hem ana proteaz enzim inhibisyonu hem konak hücreye virüs girişi (Spike/ACE2) üzerinde çift etki gösterdiği doğrulanmıştır. İlaç etken maddesinin en önemli özelliği, hücre içerisindeki virüsün çoğalmasını sağlayan enzimleri bloke etme ve virüsün hücre içerisine girmesini sağlayan proteinleri engellemedir. Bu kapsamda sadece tedavi amaçlı değil, koruyucu amaçlı da kullanılabilme potansiyeline sahip olduğu değerlendirilmektedir. Bir sonraki aşamada Faz 3 klinik çalışmalarının gerçekleştirilmesi yer almakta olup klinik çalışmalarının tamamlanmasının ardından kullanımı öngörülmektedir.

Toplumsal etki sağlama aşamasına en yakın olan bu örneklerde olduğu gibi COVID-19 Türkiye Platformu kapsamında gerçekleştirilen birlikte geliştirme ve birlikte başarıya yaklaşımının aşı ve ilaç geliştirme ekosisteminde yaygınlaştırılması kritik öneme sahiptir. Bu kapsamda COVID-19 Türkiye Platformu'nun aşı ve

ilaç geliştirme alanındaki başarılarının sürdürülmesi için TÜBİTAK Gebze Yerleşkesinde TÜBİTAK MAM bünyesinde Aşı ve İlaç Geliştirme Merkezi kurulmaktadır. Merkez'de hücreden pilot üretim aşamalarına odaklanılacak olup üniversite-sanayi-kamu iş birliği imkânlarının önemli düzeyde artırılması sağlanacaktır. Küresel salgın sonrasında stratejik öneme sahip olmaya devam edecek olan aşı ve ilaç teknolojilerinde daha birçok yenilikçi gelişmenin elde edilmesi ve elde edilen yenilikçi gelişmelere dayalı olarak küresel rekabet gücüne sahip olunması sağlanacaktır. Tüm bu gelişmelerin içerisinde aşı ve ilaç geliştirme ekosisteminin birlikte başarıya ulaşacağı kesindir.

Kaynaklar

- Durdağı S, Avşar T, Orhan MD, et al. vd. *The Neutralization Effect of Montelukast on SARS-CoV-2 Is Shown By Multiscale In Silico Simulations and Combined In Vitro Studies*. 2021, S1525-0016(21)00521-9. doi: 10.1016/j.ymthe.2021.10.014 <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.10.014>.
- WHO. *COVID-19 Vaccine Tracker and Landscape*, 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>, (Erişim Tarihi: 07.12.2021).
- Yılmaz IC, Ipekoglu EM, Bulbul A, et al. *Development and Preclinical Evaluation of Virus-Like Particle Vaccine Against COVID-19 Infection*. 2022, 77(1):258-270. <https://doi.org/10.1111/all.15091>.
- Mandal H. *COVID-19 ve Sonrasında Ekosistemde Birlikte Geliştirme ve Birlikte Başarıya*. *Anahtar Dergisi*, (Mart 2021), 17-27. <https://verimlilikkutuphanesi.sanayi.gov.tr/Library/ShowPDF/969>.
- Türk Tıp Bilimleri Dergisi (Turkish Journal of Medical Sciences) COVID-19 Özel Sayısı, Sayı 51(SI-1, <https://journals.tubitak.gov.tr/medical/issue.htm?id=7561> (Erişim Tarihi: 16.01.2022).
- Mandal H. *Achievements of the COVID-19 Turkey Platform in vaccine and drug development with an approach of "co-creation and succeeding together,"* *Turk J Med Sci*, 51, (2021), 3139-3149. doi:10.3906/sag-2112-178 <https://journals.tubitak.gov.tr/medical/abstract.htm?id=30371>

COVID-19'da 'fikirden ürüne' etkin güç: TÜSEB

Prof. Dr. Erhan Akdoğan



Yıldız Teknik Üniversitesi (YTÜ) Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Bölümü'nden mezun oldu (1999). Doktora eğitimini Marmara Üniversitesinde tamamladı. Doktora çalışmaları esnasında rehabilitasyon robotlarının tasarımı, üretimi ve yapay zekâ tabanlı kontrolü üzerine çalıştı. 2008-2009 yılları arasında doktora sonrası araştırmalar için Japonya Hiroshima Üniversitesinde Biyolojik Sistemler Mühendisliği Araştırma Laboratuvarında bulundu. 2010 yılında YTÜ'de öğretim üyesi olarak göreve başladı. Kuruculuğunu üstlendiği Biyomekatronik Araştırma Laboratuvarında medikal mekatronik alanında araştırma projeleri yürüttü; patent, faydalı model ve endüstriyel tasarım tescilleri aldı. Medikal teknolojiler, robotik ve yapay zekâ odaklı olarak faaliyet göstermek üzere hayata geçirilen Biyomekatronik ve Robotik Sistemler Uygulama ve Araştırma Merkezi Kurucu Müdürlüğünü üstlendi. Prof. Akdoğan, 2020 yılından beri TÜSEB Başkanı olarak görev yapmaktadır.

Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB); bünyesinde Türkiye Kanser Enstitüsü, Türkiye Biyoteknoloji Enstitüsü, Türkiye Anne, Çocuk ve Ergen Sağlığı Enstitüsü, Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü, Türkiye Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Enstitüsü, Türkiye Sağlık Hizmetleri Kalite ve Akreditasyon Enstitüsü, Türkiye Sağlık Politikaları Enstitüsü, Türkiye Aşı Enstitüsü, Türkiye Sağlık Veri Araştırmaları ve Yapay Zekâ Uygulamaları Enstitüsü olmak üzere tamamı sağlık teknolojileriyle ilgili olan dokuz araştırma enstitüsü, teknoloji geliştirme ve yönlendirme odaklı birimleri, araştırma merkezleri ve daire başkanlıklarıyla güçlü bir Ar-Ge kurumudur. TÜSEB, zaman ve şartların gereklerine uygun olarak bünyesine yeni enstitüleri ekleyerek sağlık araştırmaları alanında yapılanmasını güncelleyebilecek, ulusal ve uluslararası sağlık ve araştırma kurumları ile iş birliği ağını genişletebilecek dinamik bir yapıya sahiptir.

TÜSEB, 2019 yılı ağustos ayında güdümlü proje destekleri kapsamında ilk çağrılarını yayınlamıştır. Akabinde pandeminin ilk günlerinde Türkiye genelinde COVID-19 tanı merkezlerinin kurulması ile COVID-19 tanısının konulması ve hastalıkla mücadele kapsamında ülkemizin tanı kapasitesinin büyük ölçüde artmasına destek olarak sağlık ekosistemine katkı sunmaya başlamıştır.

Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü bünyesinde yürütülen proje ile toplamda 252 nitelikli araştırmacıyı 11 farklı şehirde 21 merkezde oldukça kısa sürede istihdam ederek, ülkemizde ilk kez PCR temelli COVID-19 test sonuç sürelerinin günlerden saatlere inmesini sağlamıştır. Günümüzde uygulanan tanı kitlelerine model niteliğinde yerli tanı kiti bir firma tarafından geliştirilmiş ve 2020 yılında TÜSEB tarafından ticarileştirilmiş olup, USHAŞ iş birliği ile birçok ülkeye ihraç edilmektedir. TÜSEB tanı merkezleri hâlihazırda COVID-19 Tanı Merkezleri Projesi ile kritik bölgelerde hizmet etmeye devam etmektedir. 2021 yılında COVID-19 tanısını dakikalara indiren ve %98'den yüksek doğrulukta sonuç verebilen TÜSEB DiaKit, 2021 yılında TÜSEB bünyesindeki Türkiye Biyoteknoloji Enstitüsü tarafından geliştirilmiştir. TÜSEB DiaKit'in ticari ürüne dönüşme süreci devam etmektedir.

Sağlık Ar-Ge Ekosisteminin Kilit Taşı: Klinik Araştırmaların Koordinasyonu

Oldukça uzun ve zorlu bir süreç olan Ar-Ge aşaması tüm dünyada bilimsel çalışmaların temelini oluşturmaktadır. Laboratuvar ortamında yürütülen süreç sonunda başarılı bulunan yeni teknolojiler, insanlığa sunulmak üzere adım adım bir dizi testten geçmek durumundadır. Aşı, ilaç ve tıbbi cihazlar için araştırma süreçleri hayvan deney-

leriyle başlar, güvenli ve etkili olduğu kanıtlanan yenilikçi tedavi unsurları klinik çalışmalardan Faz 1 ile insan çalışmalarına devam eder. En güncel bilimsel verilerden faydalanarak geliştirilen ilaç veya yeni tedavi yöntemlerinin, hastalıklar ile mücadele için vazgeçilmez olması ve talep eden hastaların söz konusu yeni tedavilere zamanında ulaştırılması klinik araştırmaların doğasını şekillendirmektedir. Bu doğrultuda TÜSEB, hastaları yenilikçi tedavilerle buluşturmak amacıyla, klinik araştırmalara ve bu çalışmaların parçası olan unsurlara destek vermektedir.

TÜSEB bünyesinde 2019 yılında kurulan Klinik Araştırmalar Koordinasyon Merkezi, ülkemizdeki klinik araştırma sayısının ve kalitesinin artırılmasını hedeflemektedir. Türkiye'deki klinik araştırmaların durumu TÜSEB tarafından yakından izlenmekte olup sorunlar için çözümler üretilmektedir. TÜSEB Klinik Araştırma Merkezi kamu bünyesinde bir çatı kurum görevi üstlenmiştir. Temel amaçlardan bir diğeri ise klinik araştırmalar konusundaki farkındalığı artırmak ve ülkemizde var olan klinik araştırma potansiyelinin ulusal ve uluslararası platformlarda tanınır olmasını sağlayacak çalışmalar gerçekleştirmektir. Bu kapsamda hem halkın hem klinik araştırmaların yapılacağı merkezlerde görev alan sağlık personelinin farkındalığının artırılması için çalışmalar gerçekleştirilmektedir.



Koordinasyon faaliyetleri kapsamında, TÜSEB talep edilmesi halinde desteklemekte olduğu klinik araştırma projeleri için bir dizi çevrim içi eğitimler düzenlemekte, gerekli ağların oluşturulması için araştırmacı ve özel sektör birimlerini aynı platformda bir araya getirmektedir. Bu amaçla 2021 yılında; Yıldız Teknik Üniversitesi, Marmara Üniversitesi ve İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa tarafından TÜSEB-TİTCK desteği ile düzenlenen "Türkiye'de Klinik Araştırma Yürütme Süreçleri ve Proje Destekleri" başlıklı eğitim programında aşı ve klinik araştırmalar gündemiyle 24 farklı çevrim içi toplantı gerçekleştirilmiş, çok sayıda paydaş dinleyici ve konuşmacı olarak katılım sağlamıştır.

Devam Eden Klinik Araştırma Proje Destekleri

TÜSEB Proje Destek Modeli'nin 2021 yılında araştırmacılarımıza sunduğu klinik dışı araştırmalar ve klinik araştırmalar çağrıları ile klinik çalışmalara geçiş için gerekli hazırlıklar TÜSEB bünyesindeki danışma kurulları ile bire bir istişare edilerek stratejik öneme haiz tedavi teknolojileri kamu-özel sektör iş birliği modeli ile gelişimini sürdürmektedir. Söz konusu çağrılar Şubat 2022'ye kadar başvuru kabul etmektedir.

Nadir Hastalıklar Alanında Gündümlü Proje Destekleri

Spinal Musküler Atrofi (SMA), Duchenne Musküler Distrofi (DMD), Subakut sklerozan panensefalit (SSPE) başlıca olmak üzere, ülkemizde görülen nadir hastalıkların teşhis/tedavisine yönelik

2021 yılında araştırma geliştirme (Ar-Ge) ve üretim geliştirmeye (Ür-Ge) yönelik proje çağrıları açılmıştır. Evlilik öncesi SMA tarama programının temel bileşeni olan yerli SMA tanı kiti TÜSEB koordinasyonunda Ankara Şehir Hastanesi ve Ankara İl Sağlık Müdürlüğü iş birliği ile sahada kullanılabilir hale gelmiştir. Türkiye'de ilk kez kullanılan spesifik bir hastalığın tanısına yönelik yerli sağlık teknolojisi uçtan uca desteklenerek hâlihazırda vatandaşımızın hizmetine sunulma aşamasına gelmiştir. Ar-Ge aşaması tamamlanarak ürün haline gelen dört SMA tanı kitinden uygun olan tanı kiti Sağlık Bakanlığımız tarafından yaygın tarama için kullanıma alınmıştır. SMA tarama kitinin yanı sıra DMD, SSPE gibi nadir hastalıkları saptayabilecek doğruluk oranı yüksek hızlı ve sahada kullanılabilecek yenilikçi teknolojileri kapsayan ön başvuru talepleri alınarak 2022 yılı için hazırlıklar tamamlanmıştır.

BOREN-TÜSEB İş Birliği

Türkiye'nin önemli yer altı kaynaklarından bor mineralinin sağlık alanında kullanılması amacıyla Ulusal Bor Araştırma Enstitüsü ile iş birliği başlatılmıştır. Bu kapsamda, bor temelli yenilikçi ilaç geliştirme projesi uçtan uca desteklenerek faz çalışmalarına geçiş hedeflenmektedir. Bilhassa dünya için nadir olan fakat ülkemizde bulunan nadir toprak elementlerinin sağlık alanında kullanımına yönelik iş birliği ekosistemi tesis edilmiştir. Böylelikle farklı ülkemizdeki araştırma kuruluşlarının iş birliğine dair son derece anlamlı bir çalışma ortaya konmuştur.

TÜSEB tanı merkezleri hâlihazırda COVID-19 Tanı Merkezleri Projesi ile kritik bölgelerde hizmet etmeye devam etmektedir. 2021 yılında COVID-19 tanısını dakikalara indiren ve %98'den yüksek doğrulukta sonuç verebilen TÜSEB DiaKit, TÜSEB bünyesindeki Türkiye Biyoteknoloji Enstitüsü tarafından geliştirilmiştir. Kitin ticari ürüne dönüşme süreci devam etmektedir.

Yerli Biyoteknolojik Ürün ve Aşı Üretiminde Sürdürülebilir Eğitim Ortamının Tesis Edilmesi: TÜSEB-BİYAŞAM

Ülkemizde COVID-19 pandemisi ile birlikte tüm dünyada olduğu gibi aşı Ar-Ge faaliyetleri ve üretimi konusunda büyük girişimler yapılmıştır. Özellikle Sağlık Bakanlığımızın aşı üretimine verdiği öncelikli önem ve konuya gösterdiği hassasiyet sürecin hızlanmasında büyük rol oynamıştır. Süreç devam ederken, özellikle aşı geliştirme ve üretim süreçlerine hâkim, kalifiye, alanında uzman insan gücüne daha fazla ihtiyaç olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte genel olarak biyoteknoloji alanında



TÜSEB bünyesinde Ar-Ge süreçleri, proses geliştirme süreçleri, Ür-Ge süreçleri, büyük ölçekli üretim, kalite kontrol süreçleri, klinik öncesi çalışmalar, klinik çalışmalar, ruhsat çalışmaları gibi tüm aşamalara özel ekipler oluşturulmuştur. Bu ekipler her bir adımı titizlikle takip etmiş ve paydaşlar arası koordinasyonu hızlıca sağlayarak anlık aksiyonların alınmasını mümkün kılmıştır. TURKOVAC aşısı ile ülkemizin en büyük stratejik hedeflerinden biri olan yerli ve milli aşı geliştirme hedefi gerçekleştirilmiştir.

donanımlı insan gücünün eksikliği, TÜSEB ve ilgili dernek/organizasyonlarca yapılan çalıştaylarda temel sorunlardan biri olarak ortaya çıkmıştır. Ülkemizde biyoteknoloji alanındaki bu eksikliği gidermek adına, Türkiye Biyoteknoloji Enstitüsü faaliyetleri kapsamında projelendirilen Biyoteknolojik İlaç ve Aşı Ar-Ge Eğitim Merkezi (TÜSEB-BİYA-ŞAM) kurulmuştur. Bu merkezin temel

amacı, ülkemizde biyoteknolojik ilaç ve aşı gibi ulusal öncelikli alanlarda Ar-Ge'den nihai ürüne kadar tüm süreçlerde nitelikli insan gücü yetiştirilmesine yönelik eğitim faaliyetlerini yürütmek ve ilgili alandaki akademisyenlerimiz başta olmak üzere tüm araştırmacılar için uygun bir Ar-Ge altyapısını oluşturmaktır. Böylelikle merkezi bir araştırma altyapısı ile üniversitelerde yürütülen ve çoğunlukla temel araştırma düzeyinde kalan çalışmaların, endüstriyel ve teknolojik gelişmelere bağlı olarak ilgili sektörün gereksinim duyduğu konularda ilerlemesine katkı sağlanacak ve böylelikle etkin bir üniversite-sanayi iş birliği oluşturulacaktır. Merkezde elde edilen tecrübe ve bilgi birikimi sayesinde gelecekte ortaya çıkabilecek yeni patojenlere veya hastalıklara karşı aşılarda, tanı kitleri, hiperimmün serumlar gibi biyoteknolojik ürünlerin hızlı bir şekilde geliştirilmesi ve üretimine ilişkin yeni projelerin oluşturulmasına zemin hazırlayacaktır.

Sağlık Alanında Yerleşme ve Ticarileştirme Faaliyetleri

ABD dahil birçok ülkeye ihraç edilen yerli COVID-19 tanı kitimizin ve yerli solunum cihazının TÜSEB koordinasyonunda ticarileşmesi sağlık alanında yerli ürünlere yönelik yapılmış önemli faaliyetlerdir. Pandemi döneminin başında dünyada büyük bir kriz haline gelen yoğun bakım mekanik solunum ventilatörünün eksikliği, bir start-up firmamızın geliştirdiği prototipe TÜSEB'in seri üretimi noktasında verdiği desteklerle ülkemizde yaşanmamıştır.

Sanayi ile yakın ilişki içerisinde bulunan TÜSEB sağlık alanında ortaya çıkan bilgi birikiminin üretime geçirilmesinde bir köprü vazifesi görmekte, sanayi tecrübesi bulunan TÜSEB uzman ve proje personelleri ise çıktılarının üretime dönüşebilmesi ve sanayiye entegrasyonu amacıyla tecrübe aktarımı sağlamaktadır. Proje iş akışının olabildiğince kesintisiz bir süreç içerisinde yürütülebilmesi adına, hem masa başında hem sahada aktif bir şekilde yer alan TÜSEB, bütün paydaşların oluşturulan bu Üniversite-Kamu-Sanayi iş birliğinden maksimum fayda sağlayabilmesi amacını gütmektedir.

TÜSEB'in Yerli COVID-19 Aşısı Geliştirme Sürecinde Uçtan Uca Destek Modeli ve Faaliyetleri

TÜSEB, COVID-19'a karşı yerli aşı geliştirilmesi konusunda da öncü rol oynamış ve yedi adet yerli ve milli COVID-19 aşısı geliştirme projesi Ar-Ge aşamasından itibaren desteklemiştir. TÜSEB tarafından desteklenen yedi adet yerli ve milli COVID-19 aşısı geliştirme projesinden biri olan yerli İnaktif COVID-19 aşımız TURKOVAC'ın Acil Kullanım Onayı (AKO) alınmış olup, diğer aşı geliştirme projelerinin hayvan deneyleri ve Ar-Ge çalışmaları devam etmekte ve Faz-I aşamasına geçilmesi hedeflenmektedir. Söz konusu projelerin klinik dışı ve klinik aşama süreçleri için gerekli koordinasyon destekleri de verilmektedir. Bunlara ek olarak Başkanlığımızın düzenlediği aşı çalıştayları, eğitimler ve birebir görüşmeler ile sadece Ar-Ge faaliyetleri değil, prelinik ve klinik çalışmalarda da karşılaşılan sorunlar ve olası çözüm önerileri tartışılarak bilgi ve tecrübe alışverişinde bulunulmuştur.

COVID-19 pandemisinin getirmiş olduğu bu olağanüstü ortamda TÜSEB'in aşı geliştirilmesi çalışmalarına olan destekleri, Sağlık Bakanlığının ilgili kuruluşu olması dolayısıyla da klasik destek mekanizmalarından farklı olmuştur. TÜSEB, desteklediği projelere sadece mali destek vererek geri planda kalmamış, aksine bütün paydaşları ile etkili bir iletişim içerisinde kalarak stratejik öneme sahip bu projelerin hızlı bir şekilde ilerlemesi için araştırma gruplarına ihtiyaç duydukları her türlü desteği sağlamıştır.



TÜSEB, desteklediği aşı çalışmalarının her biri için çalışma grupları oluşturarak (özellikle inaktif, rekombinant ve nazal aşı projelerinde) projelerin gidişatını yakinen takip etmektedir. Aşı geliştirme projelerinin özellikle klinik öncesi çalışmalarına bu sayede yasal çerçevede her türlü destek (teknik, bilimsel, idari, mali ve organizasyonel anlamda) sağlanmaktadır. Ayrıca ekip içerisinde bulunan akademisyen, uzman ve proje personelleri, bahsi geçen projelerden, klinik veya faz çalışmalarına yaklaşanlar olduğu durumda gerekli planlama ve başvuruların gerçekleştirilmesi, eksikliklerin giderilmesi noktalarında görev almaktadır. Buna ek olarak projelerin Ar-Ge'den, Ür-Ge ve büyük ölçekli üretime geçirilmesinde oluşabilecek teknik uyumsuzluk ve problemlerin giderilmesi, sürecin optimize edilmesi ve paydaşlar arası koordinasyonun sağlanması noktalarında da rol alan ekipler Üniversite-Kamu-Sanayi iş birliğine önemli bir örnek teşkil etmektedir.

Bir Uçtan Uca Yerli Sağlık Teknolojisi Geliştirme Modeli: TURKOVAC

Ülkemizin ilk yerli COVID-19 aşısı olan TURKOVAC'ın buluşçusu Prof. Dr. Aykut Özdarendeli olup ürün haline getirilmesi TÜSEB ve Erciyes Üniversitesi iş birliği ile gerçekleştirilmiştir. TURKOVAC aşısının üretim prensibi, COVID-19 virüsünün kontrollü bir şekilde hücre kültür ortamında çoğaltılıp, kimyasal inaktivasyon işlemiyle etkisizleştirilerek patojenik etkisinin giderilmesine dayanmaktadır.

Yerli COVID-19 aşımızın geliştirilmesi için çalışmalar ülkemizde COVID-19 vakalarının ortaya çıkması ile hızlıca başlatılmıştır. 2020 Nisan ayında hasta izolatlarından virüsün DNA dizilimi çıkarılmış ve Mayıs ayına gelindiğinde klinik öncesi çalışmalara geçilmiştir. Klinik öncesi çalışmalar kapsamında yürütülen hayvan deneylerinde yüksek bağışıklık yanıtı elde edildiği görülmüş, aşılanan hayvanlarda COVID-19 virüsüne karşı korunma sağlandığı görülmüştür. Elde edilen bu sonuçlar ile aşının oldukça etkin bir aşı adayı olduğunu kanıtlamıştır.

TÜSEB, TURKOVAC'ın geliştirilmesi sürecinde mali proje desteği veren kuruluş olmasının ötesine geçerek proses geliştirme ve üretim aşamalarının tamamında aktif rol oynamıştır. Türkiye Biyoteknoloji Enstitüsü ve Türkiye Aşı Enstitüsü bünyesindeki uzman ve araştırmacılar bu proje ile sahaya inmiş özellikle büyük ölçekli üretimin sağlanması ve kalite kontrol süreçlerinin tamamlanmasında büyük görevler üstlenmişlerdir.

Klinik çalışmaların ilk basamağı olan Faz I çalışmaları 5 Kasım 2020'de başlamış ve toplamda 44 gönüllüde uygulanmıştır. Faz II çalışmaları 10 Şubat 2021'de başlamış ve 250 sağlıklı gönüllüde uygulanmıştır. Genel koordinasyon ve sponsorluğu tamamen TÜSEB tarafından yürütülen Faz III klinik çalışmalarına ise 22 Haziran 2021 tarihinde başlanmıştır. TURKO-

VAC, TÜSEB'in uzman, araştırmacı ve akademisyenlerinin de laboratuvar, saha ve üretim tesislerinde etkin bir rol üstlenmesi ile geliştirilmiştir. Bizatihi başkanlığımızın bilimsel ve mali destekleriyle Faz III çalışmaları gerçekleştirilmiş ve 22 Aralık 2021 tarihinde acil kullanım onayı almıştır. Bu süreçte toplamda sekiz ayrı klinik araştırma ile Cumhuriyet tarihimizin en geniş kapsamlı klinik araştırması olup, 710 kişilik saha ekibi, 41 Hastane, 28 İl Sağlık Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı ilgili Genel Müdürlükleri, Başkanlığımız Daire Başkanlıkları ve Enstitüleri eliyle yürütülmüştür. Tecrübe edilen bu süreç, kamu, üniversite ve sanayi iş birliğinin ortaya konulması noktasında önemli bir örnek oluşturmuş ve modelin başarısı yerli aşı gibi stratejik ve ekonomik önemi büyük bir ürünle ispatlanmıştır.

Başkanlığımız tüm birimleri ve personeli ile araştırmacıların karşılaştığı problemlerinin yerinde ve zamanında çözümünü sağlamıştır. TÜSEB bünyesinde Ar-Ge süreçleri, proses geliştirme süreçleri, Ür-Ge süreçleri, büyük ölçekli üretim, kalite kontrol süreçleri, klinik öncesi çalışmalar, klinik çalışmalar, ruhsat çalışmaları gibi tüm aşamalara özel ekipler oluşturulmuştur. Bu ekipler her bir adımı titizlikle takip etmiş ve paydaşlar arası koordinasyonu hızlıca sağlayarak anlık aksiyonların alınmasını mümkün kılmıştır. TURKOVAC aşısı ile ülkemizin en büyük stratejik hedeflerinden biri olan yerli ve milli aşı geliştirme hedefi gerçekleştirilmiştir.

TÜSEB Aşı Enstitüsü: Kuruluş amacı ve gelecek stratejileri

Prof. Dr. Ateş Kara



1970 yılında Ankara'da doğdu. Ankara Lisesini ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesini (İngilizce) bitirdi. Aynı yerde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlığını ve çocuk enfeksiyon hastalıkları yan dal ihtisasını tamamladı. 2004 yılında pediatri doçenti, 2010 yılında profesörü oldu. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları öğretim üyesi olan Dr. Ateş Kara, aynı zamanda Sağlık Bakanlığı, Koronavirüs Bilim Kurulu Üyeliğinin yanı sıra Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneğinde ve TÜSEB bünyesinde yer alan Türkiye Aşı Enstitüsünde (TAE) Başkan olarak görev yapmaktadır.

Bağışıklama; bugüne kadar insanlara temiz su olanağının sunulmasından sonra, toplum sağlığına en büyük katkıyı sağlayan, belki uygulaması en kolay olan, en etkili sağlık girişimidir. Genel olarak, COVID-19 pandemisi öncesinde aşı ile korunmanın hedefi öncelikle hastalık etkeni ile henüz karşılaşmamış çocuklar olarak görülüp kabul edilirdi. Bununla birlikte çocukluk çağı aşı takvimlerinin oluşturulması, genişletilmiş bağışıklama programının Dünya Sağlık Örgütü tarafından yaklaşık 40 yıl önce önerilmesine, bu çerçevede hedef olarak seçilen ilk hastalıklar difteri, boğmaca, tetanos, kızamık, çocuk felci ve tüberküloz olarak ilan edilmiş olmasına rağmen; 2010 yılına gelindiğinde dünya genelinde 1 yaş altındaki çocukların ancak %85'i difteri-tetanos-boğmaca aşısının en az üç dozunu alabilmektedir (1). Bir diğer ifade ile dünyada bulaşıcı hastalıklardan korunması öncelikli olarak hedeflenen, can kaybının önlenmesi için ana grup olarak belirlenen çocuklarda bile aşılar tam olarak ve eşit olarak ulaştırılmamaktadır. Dünya genelinde, özellikle gelişmiş ülkelerde, aşı ile önlenebilir hastalıklar yaygın aşılama ile çok ciddi anlamda azaltılmıştır. Beş yaş altındaki çocuk nüfusu dünya genelinde 2018 yılı içerisinde 679 milyon olarak belirlenmiştir. Bu çocukların 5,3 milyonu o yıl içerisinde yaşamını kaybederken bu rakamın 700 binden fazlası aşı ile

korunabilen hastalıklara karşı çocuklar aşılanamadıkları için ortaya çıkmıştır (2).

Bugün çok genel bir ifade ile 30'un üzerinde mikroorganizma için 70'ten fazla aşı klinik kullanıma sunulmuş durumdadır. Bu, çok büyük bir başarı olarak görülebilir ancak hâlâ gerek çocukluk çağında gerekse yaşam boyunca yaşam süresini kısaltan, ciddi mortaliteye neden olan, yaşam kalitesini etkileyen, yüksek morbiditeye neden olan RSV, adenovirüs, norovirüs, dirençli bakteriler gibi ilk akla geldiğinde sayılabilen enfeksiyon etkenleri bulunmaktadır. Ayrıca 2022 yılının başında olduğumuz şu günlerde, geriye doğru son 20 yıla bakacak olursak, 2019 yılı sonunda SARS-CoV-2, 2016'da plazmid aracılıklı colistin dirençli Enterobacteriaceae, 2015'te zika, 2013, Batı Afrika Ebola virüsü, influenza AH7N9, Candida auris'in neden olduğu invazif hastane enfeksiyonları, 2012'de MERS-CoV, 2011 Escherichia coli O104:H4, 2010'da Yeni Delhi metalloproteaz ilişkili karbapenem dirençli enterobakterler, Huaiyangshan virüsü ilişkili yüksek ateş ve trombositopeni sendromu, 2009'da influenza virüs A/H1N1pdm09, 2008'de artemisin dirençli Plasmodium falciparum, Plasmodium knowlesi, Lujo virüs, 2006'da, çoklu dirençli Mycobacterium tuberculosis, 2005'de Human retrovirus HTLV-3 ve HTLV-4, 2004 influenza virüs AH5N1'in yeniden ortaya çıkışı

ve 2003'de SARS-CoV gibi yeni ortaya çıkan veya yeni önem kazanan ya da direnç nedeni ile elimizdeki antimikrobiyallerle tedavisi mümkün olmayan mikroorganizmalar insan yaşamı için tehdit oluşturmaktadır (3). Son olarak SARS-CoV-2 8 Mart 2022 tarihi itibarı ile Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 446 milyon 511 bin 318 vakaya ve 6 milyon 4 bin 421 can kaybına neden olmuştur. Yaşadığımız süreç, aşılardan ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (4). Ancak bir başka farkındalığa daha neden olduğu da bir başka gerçektir. Ülkemiz aşıya erişebilen ilk ülkeler arasında yer almış ve dünyada ilk kez 2020 yılı kasım ayının son günlerinde aşı uygulaması başlatılabilirken Türkiye Aralık 2020'de ilk aşı dozunu uygulayabilmiştir. Bugün hâlâ aşının birçok ülkede yaygın uygulandığı ancak birçok gelişmekte olan ülkede ise ancak sağlık çalışanlarının çok küçük bir bölümünün aşılanabildiği de unutulmamalıdır. Bu devletler bugün hâlâ ücretlerini ödeyebilme olanağına sahip olabilseler bile aşığı temin edememektedir. Bu durum, aşılardan neden stratejik bir ürün olduğunun ve neden ülkenin aşı üretebilir ülke olmasının hayati olduğunun da göstergesidir.

Editörlüğünü üç çocuk enfeksiyon uzmanı arkadaşımla üstlendiğim *Aşı ve Bağışıklama Kitabı*'nda Sn. Dr. Emin Turan ve arkadaşları tarafından da belirtildiği üzere, "Aşılar, genel ola-

rak dünyada, küresel ilaç pazarının alt kümesi olarak nitelendirilmektedir ve hacim olarak ilaç pazarının yüzde 1,5'ine karşılık gelmektedir." Aslında bu büyük bir ekonomik büyüklük olarak değerlendirilmeyebilir ancak bu alanın 1990'ların başından itibaren belirgin olarak büyüdüğü ve büyümede özellikle yüksek fiyatlı, yeni teknoloji çocukluk çağı aşılarının pazara girmesinin rolü olduğuna da dikkat çekilmektedir (5). Konjuge pnömokok aşısı, Amerika aşısı pazarının değerini iki katına çıkarmıştır. Ek olarak, pazara sürülen aşıların büyük bir kısmı, hâlihazırdaki aşıların iyileştirilmiş formlarıdır ve bu şekilde tasarlanan ürün geliştirme stratejisine "artımsal inovasyon" adı verilmiştir (6). Örneğin konvansiyonel oral polio aşısının yerine, yan etki profili açısından daha güvenli inaktive polio aşısı pazara giriş yapmış ve konvansiyonel aşıyı özellikle gelişmiş ülkelerde pazarın dışına itmiştir. Bu ifadelere dikkatle baktığımızda; bu alanda oyuncu olmanın ve özellikle Ar-Ge'de söz sahibi olmanın sadece aşıya ulaşılabilirlik değil, ekonomik açıdan da önem taşıdığına ifadesi olarak da değerlendirilebilir.

Aşı geliştirilmesi, hepimizin tahmin edebileceği gibi ciddi bir ekonomik ve bilimsel güç gerektirmektedir. Ancak aşının üretimi de sermaye ve *know-how* yoğun bir yapı gerektirir. Bu nedenle, küçük-orta çaplı özel kuruluşlar veya sermaye sahipleri tarafından bu endüstriye giriş isteksizliğine ve hatta ilgisizliklerine neden olmaktadır. Yüksek teknoloji odaklı bir yapıya sahip, multidisipliner bilgi kaynaklarından beslenen aşı endüstrisi, aynı zamanda sıkı denetim altında tutulması da gereken bir ekosistemdir. Bu ekosistem de çok ciddi bir bilgi birikimi ve teknolojik altyapıyı zorunlu tutmaktadır. Bu yapının yetişmesi, yeterli ölçüde oluşması ve sürekli güncelliğinin korunması da aynı şekilde aşı alanını, en yüksek

güncel teknoloji ve bilgiyi kullanmasını da zorunlu tutmaktadır. Öte yandan büyük ölçekli üretim yapma imkânı ve geliştirilen aşıların uzun süreli yaşam döngüsü, çok uluslu aşı üreticilerine ürün başına sabit maliyeti düşürme ve gelirlerinin önemli bir bölümünü Ar-Ge yatırımlarına aktarma imkânını sağlamaktadır. Bu özellikler, alana yeni girişlerin zor olmasına ve rekabetin de güçleşmesine neden olmaktadır.

Burada belirtmiş olduğum tüm bu gerekçeler ve özellikler, aşının neden stratejik bir ürün olduğunu ve neden hızla hareket etmekte olan ve çok kısıtlı sürecünün araçları ile yer aldığı bu yolda olunması gerektiğini göstermektedir. Ancak bu otoyolda yer alabilmek için hem süratli, güçlü ve güvenilir bir araca sahip olmak hem iyi bir sürücü olarak yetişmiş olmak hem de sürekli dikkatinizin en üst düzeyde olmasının zorunlu olduğunu bir an bile akıldan çıkartmamak gerekmektedir. Bu altyapıya ve yetişmiş insan gücüne sahip olabilmek ve rekabet edebilir olma özelliklerini kazanabilmek için ciddi ve güçlü bir ortağa, yol göstericiye gereğinde ise bir ombudsmana ihtiyaç duyulabilir. TÜSEB, Sağlık Bakanlığının ilişkili kuruluşu olarak; Türkiye Aşı Enstitüsü ise aşı alanının hayalinden hipotezine, Ar-Ge'sinden büyük ölçekli üretimine ve güvenilir şekilde klinik uygulamasına kadar bu amaçlara hizmet için hareket etmektedir.

Türkiye Aşı Enstitüsü bu çerçevede; bilinen, yeni ortaya çıkan ve çıkma potansiyeli olan bulaşıcı hastalıkların öngörüsü, tespiti, planlanması ve önlenmesine yönelik etkili ve güvenli aşıların geliştirilmesi ve kullanımı yoluyla küresel sağlığa katkıda bulunmak ve ayrıca antijen sunumu ile immün sistem aracılığıyla tedavi olasılıklarının değerlendirilmesi ve geliştirilmesini esas almıştır. Bu vizyon çerçevesinde enstitümüzün misyonunu şu maddelerle sıralayabiliriz:

1. Ülkemizin ve bölgemizin mevcut ve yakın gelecekteki olası iklim değişikliği ile ortaya çıkabilecek bulaşıcı hastalık risklerinin belirlenmesi, potansiyel risklerinin ve ihtiyaçlarının ortaya konması

2. Mevcut aşı teknolojilerinin ülkemizde kullanılabilir hale gelmesinin sağlanması, geliştirilmesi ve üretime yönelik şartların oluşmasının sağlanması

3. Yeni aşı teknolojilerinin ülkemizde kullanılabilir hale gelmesinin sağlanması, yeni aşı teknolojilerinin geliştirilmesi, üretime yönelik olarak kullanılabilir hale getirilmesine yönelik şartların oluşmasının sağlanması

4. Aşıların lojistik koşullarının maliyet etkili hale getirilmesine yönelik araştırma geliştirme faaliyetleri ve süreçlerinin desteklenmesi ve sağlanması

5. Aşı uygulama yollarının ve uyumun artırılmasına yönelik yeni yöntemlerinin geliştirilmesi

6. Ülkemizin aşı ihtiyacı konusunda bilgi üretilmesini sağlamak ve aşı alanında, araştırma geliştirmeden uygulamaya kadar her düzeyde ihtiyaç duyulan insan gücünün yetiştirilmesine katkıda bulunmak

7. Ülkemizde aşı araştırma geliştirmesi, üretimi, ihtiyacı, uygulaması ve değişen bulaşıcı hastalıklar epidemiyolojisi ile ilgili bilgi üretilmesi, yayınlanması ve bu çerçevede ülkemizin uluslararası arenada lider ülkeler arasında hak ettiği yere ulaşmasının sağlanması.

Kaynaklar

1) https://www.who.int/immunization/programmes_systems/supply_chain/benefits_of_immunization/en/ (Erişim Tarihi: 01.06.2020).

2) Frenkel LD. *The Global Burden of Vaccine-preventable Infectious Diseases in Children Less than 5 Years of age: Implications for COVID-19 Vaccination. How Can We Do Better? Allergy Asthma Proc.* 2021 Sep 1;42(5):378-385. doi: 10.2500/aap.2021.42.210065.

3) van Doorn HR. *The Epidemiology of Emerging Infectious Diseases and Pandemics. Medicine (Abingdon).* 2021;49(10):659-662. doi:10.1016/j.mpmed.2021.07.011.

4) <https://covid19.who.int> (Erişim Tarihi: 20.01.2020).

5) Institute of Medicine (IOM), *Financing Vaccines in the 21st Century: Assuring Access and Availability*, National Academies Press, 2004, Washington DC, p.117.

6) https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/mi4a/platform/module2/2019_Global_Vaccine_Market_Report.pdf?ua=1, Son (Erişim Tarihi: 09.09.2020).

Ulusal Çocukluk Çağı Aşı Takvimimiz

- Doğumda (ilk 72 saat içinde) Hep B-1 (annenin durumu bilinmiyor veya annenin pozitif olduğu durumlarda ilk 12 saat içerisinde)
- 1. Ayın bitiminde (4 haftalık) Hep B-2
- 2. Ayın bitiminde (8 haftalık) DaBT-İPA-Hib-1, BCG, Konjuge Pnökokok (13 Bileşenli)
- 4. Ayın bitiminde (16 haftalık) DaBT-İPA-Hib-2, Konjuge Pnökokok (13 Bileşenli)-2
- 6. Ayın bitiminde (24 haftalık) DaBT-İPA-Hib-3, OPA, Hep B-3
- 12. Ayın bitiminde (52 haftalık) KKK, suçiçeği aşısı, Konjuge Pnökokok (13 Bileşenli)-R
- 18. Ayda Rapel doz DaBT-İPA-Hib-R, OPA, Hepatit A -1
- 24. Ayda Hepatit A ikinci dozu,
- 48. Ayda OPA, KKK, DaBT-İPA
- 13. yaşta Td

Aşılar ve immün yanıt

Prof. Dr. Ahmet Gül



1964 yılında Kocaeli’nde doğdu. İlk ve ortaöğrenimini bu kentte tamamladı. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesinden mezun oldu (1987). İÜ’de iç hastalıkları ve romatoloji uzmanlığının ardından 1997’de doçent, 2003’te profesör oldu. Karolinska Institute (Stockholm, İsveç) ve Manchester University ARC Epidemiology Research Unit (Manchester, İngiltere) kurumlarında araştırmacı olarak çalıştı. İstanbul Üniversitesi Klinik Araştırmalar Mükemmeliyet Uygulama ve Araştırma Merkezi Yönetim Kurulu üyesidir. TÜBİTAK tarafından desteklenen INFLAM-IST 1004 platformunun bilimsel yöneticisidir ve ülkemizde IL-1 sitokininini hedefleyen biyolojik ilaçları üretmek üzere yürütülen çalışmalarını koordine etmektedir. COVID-19 salgını döneminde Sağlık Bakanlığı Koronavirüs Bilimsel Danışma Kurulunda ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunda COVID-19 ilaç ve aşı çalışmalarını değerlendiren komisyonda görev yapmaktadır. Araştırma alanları Behçet hastalığı, Ailevi Akdeniz Ateşi ve vaskülitler ağırlıklı olmak üzere, inflamatuvar romatizmal hastalıkların immünopatogenez, genetik temelleri ve tedavileridir.

immünoloji bilim dalının tarihçesi büyük oranda enfeksiyon hastalıklarının tarihçesi ile örtüşür. Enfeksiyon hastalıklarının yaptığı salgınlarda bazı insanlarda hastalık ağır seyredip ölümüne neden olabilir iken bazı insanların enfeksiyona yakalanmayarak ya da çok hafif atlatarak hastalıktan “immün” (muaf) olduklarının gözlenmesi, vücudumuzda bizi enfeksiyon veya diğer tehditlerden koruyan bir savunma sisteminin olduğunun anlaşılmasına neden olmuştur. Zaman içerisinde, vücut savunmasını enfeksiyon etkenleriyle karşılaşmadan uyarmak amacıyla ve patojenlerin kontrollü bir şekilde vücuda bulaştırılması yoluyla ilk aşılama çalışmaları başlamıştır. Asya’da ve Orta Doğu’da, ciddi morbidite ve mortalite nedeni olan çiçek hastalığına karşı hastaların deri lezyonlarından hazırlanan patojenik etkenlerin, daha önce hastalığa yakalanmamış kişilerin derilerine küçük bir çizik yapılarak uygulanmasıyla koruyucu bir yanıtın uyarılması tarihte bilinen ilk aşı örnekleridir. Dolayısı ile hastalık etkenleri, hastalığın oluşum mekanizması bilinmeden ampirik olarak geliştirilmişlerdir.

Aşılar, mikroorganizmalarla karşılaşıldığında gelişebilecek enfeksiyonları ve/veya onların neden oldukları hastalıkları önlemek amacıyla koruyucu immün yanıt oluşturmak için uygulanmaktadır. Aşılar aynı zamanda mikroorganizma ya da mikroorganizmalara ait antijenleri veya bu antijenleri kodlayan genetik bilgiyi içeren biyolojik maddelerdir. Aşılarla elde edilen yanıt, korunulmak

istenilen hastalığın özelliklerine göre bazen enfeksiyonun gelişmesini ve çevreye bulaştırıcı olmayı tamamen engeller, bazen de ancak ağır ve ölümcül hastalığın gelişmesini önleyebilir. Çiçek aşısı ile başlayan, kuduz ve toksoid aşılarla ampirik şekilde devam eden geliştirme süreci, immünolojinin gelişmesi ile daha bilimsel bir temele oturmuştur. Bununla beraber aşı immünolojisi hala gelişmeye devam eden bir disiplindir ve henüz pek çok önemli hastalık için etkili bir aşının geliştirilmesi sağlanamamıştır (1). Aşılar ile elde edilen immün yanıtı anlayabilmek için kullanılan antijenlerin, aşının uygulama yöntemiyle uyarılan immünolojik reaksiyonun özelliklerinin açıklanmasında fayda vardır.

Aşıların Antijen Özellikleri

Patojen mikroorganizmalar vücuda girdiklerinde çoğalmaya başlar ve doğrudan kendileri ya da ürettikleri toksinlerle hastalığa neden olurlar. Aşıların da doğrudan patojenleri (ya da onların patojenik özellikteki antijenlerini) içermesi gerekir (2-4). İlk kullanılan çiçek aşılarında olduğu gibi az miktarda patojenin doğrudan gönüllülere uygulanması mümkünse de uyarılan enfeksiyonun kontrolden çıkması ve ağır hastalığa neden olabilmesi muhtemeldir. Bu nedenle hastalık etkenlerinin farklı türlerinin (örneğin insanda hastalık yapan *Variola* yerine, sıgırlarda çiçeğe neden olan *Vaccinia* virüsünün) kullanılması ya da kültür ortamında virülansın

azaltılması neticesinde elde edilen “attenüe” suşların kullanılması ile riskin azaltılabilmesi mümkün olmuştur. Ancak bu durumda hala koruyuculuk özelliği devam eden bir immün yanıtın uyarılabilesi de söz konusudur. “Canlı” olarak isimlendirilen bu aşılar, bugüne kadar en güçlü immün yanıt uyaran aşı türleri arasında yer alırlar. Bununla beraber attenüe de olsalar, genetik ya da edinsel immün yetersizliği bulunan kişilerde ciddi hastalıklara yol açtığına mümkün olduğu akılda tutulmalıdır.

Patojenlerin inaktive edilerek çoğalma özellikleri ortadan kaldırıldıktan sonra aşı olarak kullanılmaları mümkündür ve bu şekilde hazırlanan inaktive aşılar yaygın şekilde kullanılan aşı türlerini oluştururlar. Bunun dışında patojenlerin hastalık gelişmesinden sorumlu olan belirli kısımları, örneğin kapsül polisakaridleri, membran proteinleri ya da toksinleri de aşı antijeni olarak kullanılabilir. Bu antijenlerin vücuda zararsız bir patojen ya da patojenlere benzer yapıların vektör kullanılarak ya da bu antijenleri kodlayan DNA veya RNA moleküllerinin uygulanması ile de verilmesi mümkündür. Bu sayede patojenin, bütün antijenini içermeyen, nötralize edici immün yanıtı oluşturması ve beklenen antijenler aşıların hazırlanmasıyla etkili ve güvenli aşıların üretilmesinde bir dönüm noktası olmuştur. Uygulanan antijenin türü kadar dozu ile de uyarılan immün yanıt arasında bir ilişki bulunur ve antijen miktarı arttıkça immün yanıt güçlenir (2-4).



Aşıların Uygulanma Yeri

Aşıların uygulama yerine göre uyarılan immün yanıtın özellikleri değişir (2-4). Canlı attenüe aşılar hastalığın bulaşma yollarına benzer bir yol kullanılabilir. Örneğin attenüe polio aşısının ağızdan alınması ile özellikle koruyucu mukozal immünitenin uyarılması sağlanabilir. Bununla beraber güncel olarak kullanılan aşıların çoğu aşı antijenlerinin intradermal, deri altına ya da kas içine verilmesi şeklinde uygulanır. Uygulandıkları yerdeki dendritik hücre veya doku makrofajlarını yoğunluğuna göre immün sistem tarafından bir "yabancı/tehlikeli" uyarı olarak algılanıp doğal immünite ile bir inflamatuvar yanıtın başlaması, ardından özgün edinsel immün yanıtın gelişmesi beklenir. İntradermal uygulamalarda daha düşük dozda antijenlerin de immünojenik olabileceği gösterilmiştir. Aşıların uygulama yerlerinin değiştirilmesi ile, uyarılan yanıtın ve koruyuculuğun değişmesi de mümkündür, örneğin primatlarda BCG aşısının intravenöz yolla uygulanması ile çok daha güçlü bir koruyucu yanıtın uyarılmasının mümkün olabileceği bildirilmiştir (5).

Aşılarla Uyarılan İmmün Yanıtın Özellikleri

Aşılar özelliklerine göre patojenlerin oluşturduğu enfeksiyon ve hastalıktan daha güçlü immün yanıt oluşturabilirler.

Antijenlerin özellikleri, dozları, adjuvanlar ve uygulama yolları kontrol edilerek, hedeflenen düzeyde etkili ve güvenli bir immün yanıt oluşturulması sağlanabilir. Özellikle canlı aşılarla, bazen tek dozla ömür boyu sürebilen bir koruyuculuk uyarılabilir (2, 3). Aşı antijenleri uygulama yerine göre öncelikle doğal immün sistem hücreleri tarafından tanınır ve işlenirler. Patojenlerin vücutta çoğalamadığı, bu nedenle immün sistemin verilen antijenleri güçlü bir "tehlike" olarak algılamasının yetersiz olduğu aşılar (örneğin inaktive aşılar), uyarılan yanıtın çeşitli adjuvanlar ile güçlendirilmesi gereklidir. Adjuvanlar doğal bağışıklığı uyarıcı ve tehlike ya da hasar sırasında açığa çıkan uyarılara benzerler. Bu nedenle hücre zarında ya da içinde bulunan reseptörleri uyararak aşıya karşı gelişen immün yanıtı güçlendirirler. Bu amaçla en sık olarak alüminyum tuzları (örneğin Alum) kullanılmakta ise de çok sayıda yeni adjuvanın güncel aşıların içinde yer aldığı bilinmektedir (6).

Doğal immün sistem hücreleri aşı antijenlerini edinsel bağışıklıkta görev yapan hücelere sunarak, antijene özgü ve koruyucu immün yanıtın geliştirilmesini sağlar. Dendritik hücreler ya da makrofajlar antijenin özelliklerine göre belirli işlemlerden geçirecek hazırladıkları peptidleri Sınıf 1 ya da Sınıf 2 MHC (majör doku uyumluluğu kompleksi) molekülleri üzerinde T hücrelerine tanı-

Aşılar, mikroorganizmalarla karşılaşıldığında gelişebilecek enfeksiyonları ve/veya onların neden oldukları hastalıkları önlemek amacıyla koruyucu immün yanıt oluşturmak için uygulanmaktadır. Aşılar aynı zamanda, mikroorganizma ya da mikroorganizmalara ait antijenleri veya bu antijenleri kodlayan genetik bilgiyi içeren biyolojik maddelerdir. Aşılarla elde edilen yanıt, korunulmak istenen hastalığın özelliklerine göre bazen enfeksiyonun gelişmesini ve çevreye bulaştırıcı olmayı tamamen engeller, bazen de ancak ağır ve ölümcül hastalığın gelişmesini önleyebilir.



Aşıların enfeksiyon hastalıklarıyla mücadelede önemli yeri vardır. Aynı zamanda aşılar, kullanılan özelliklerine göre hedeflenen patojenlerle enfeksiyonu, hastalık gelişmesini ve hastalıkların kötü, ölümcül seyrini engellemeyi sağlayan korunma yöntemleridir. Tarih boyunca ampirik usullerle geliştirilmeye başlayan süreç, günümüzde enfeksiyonlarda immün yanıtın özelliklerinin daha iyi tanımlanmasını sağlamıştır. Moleküler yöntemlerle aşı geliştirilme tekniklerinde elde edilen ilerlemeler sayesinde ise çok daha etkili ve güvenli aşılar üretilebilmektedir.

tir. İnaktive aşılar ya da hücre içerisine alındıktan sonra patojenlere ait proteinleri üretemeyen, patojenlere ait antijenleri dış ortamda üretilmiş olarak sunan aşılarda antijenler endozomlar içerisinde işlendikten sonra, Sınıf 2 MHC molekülleriyle CD4 T hücrelerine sunulur. Oysa canlı aşılarda ya da patojenlere ait DNA veya mRNA mesajlarını içeren aşılarda patojenlere ait proteinler kendi hücrelerimizde üretilir, immünoproteazom aracılığı ile parçalanır ve endoplazmik retikuluma giren polipeptid parçaları yeterli uzunluğa getirilerek Sınıf 1 MHC antijenlerine yüklenir. Sınıf 1 MHC moleküllerine yüklenmiş antijenler CD8 T hücrelerine sunulur ve sitotoksik yanıtın gelişmesini sağlar (7). Dolayısı ile inaktive aşılarla ya da virüs benzeri partiküller ile koruyucu sitotoksik yanıtın uyarılması mümkün olmaz. Bu yanıt için attenüe canlı aşılar, vektör aşılarına ya da DNA veya mRNA aşılarına ihtiyaç bulunmaktadır.

Aşılarla sağlanan koruyucu immün yanıtın özellikle antikorlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bunun en iyi bilinen istisnası BCG aşısıdır. Koruyuculuk uyarılan hücresel immünite ise bir miktar doğal immün yanıt hafızası ile sağlanır. Koruyucu özellikte antijene özgü antikorların gelişmesi için B hücrelerinin T hücrelerinden (Th) yardım alması ge-

reklidir. Bu durumun da istisnası polisakkarid aşılarıdır. Polisakkarid yapısındaki antijenler B hücrelerini doğrudan uyarabilir ama bu şekilde elde edilen yanıtın süresi daha kısa olur. Polisakkarid antijenlerin bir proteinle konjuge edilmesi sayesinde T hücrelerinin de B hücrelerinin uyarılmasına yardımcı olması, bu sayede immün yanıt hafızasının daha uzun süreli olması sağlanabilir. Bununla beraber konjuge aşılar da koruyuculuk yine antikorlar aracılığıyla olur ve sitotoksik yanıt gelişmez.

Antikor aracılı korumada tekrarlanan uyarılar ve çok değişken bölgede meydana gelen nokta mutasyonları ile antijene afinitenin olgunlaşması, güçlenmesi önemlidir. Bu nedenle primer aşılama 3-4 kez aşılamının tekrarlanması, antikor yanıtının ve antijene afinitesinin artması açısından önem taşır. Öte yandan asemptomatik ya da abortif hastalık seyrinde ve sterilizan immünite gelişmesinde özellikle sitotoksik T hücre yanıtı önemlidir. Sitotoksik yanıtla ilişkili immün yanıt çok daha uzun süre etkisini devam ettirir (8). Antikor aracılı korumada, erken dönemde uyarılan B hücreleri aracılığıyla elde edilen yanıt kısa sürelidir ve ekstrasfolliküler hücreler ile meydana gelir. Lenf düğümlerinde germinal merkezin oluşmasıyla folliküler hücreler yardımıyla çok daha güçlü

ve uzun süreli antikor üretimi sağlar. Koronavirüslerde olduğu gibi bazı virüs enfeksiyonlarında immün sistemden kaçış yolu olarak germinal merkez oluşumu baskılanabilmekte ve bunun sonucunda daha kısa süreli koruyucu hafıza geliştirebilmektedir. COVID-19 için geliştirilen mRNA aşısının hastalıkta meydana gelenden daha fazla germinal merkez oluşumu sağladığı, bu nedenle daha fazla miktarda nötralizan antikor oluşumuna neden olduğu bilinmektedir (9).

Antikorlar ile ilişkili koruyuculuk zaman içerisinde azalan antikor seviyelerine bağlı olarak zayıflar. Bu nedenle aşılarla elde edilen koruyuculuğun devamlılığının sağlanmasında T ve B hücrelerinde hafıza hücrelerinin gelişmesi önemlidir. Patojenlerle yeniden karşılaşıldığında kısa zaman içerisinde gelişen anamnestik reaksiyonla çoğalan hafıza hücreleri, primer aşılama elde edilenden daha yüksek düzeyde antikor üretilmesini sağlayabilir. Hafıza hücreleri ile elde edilen yanıtın koruyuculuğu ilgili patojenle oluşan hastalığın kuluçka dönemi ile ilişkilidir. Hepatitlerde olduğu gibi uzun kuluçka dönemi olan hastalıklarda ve patojenle karşılaşıldıktan sonra, hafıza hücrelerinin enfeksiyonun tekrarlamasına izin vermeden güçlü bir immün yanıt oluşturması mümkün olabilir. Hızlı bulaşan ve kuluçka dönemi kısa olan hastalıklarda ise hafıza hücrelerinin uyarılması için gereken zaman nedeniyle enfeksiyonun gelişmesi engellenemez fakat hızlı gelişen immün yanıt hastalığın ağırlaşmasını önleyebilir (2, 3).

Hafıza hücrelerinin uyarılması ve immün yanıtın güçlenmesi için hatırlatma (pekiştirme ya da booster) dozlarına ihtiyaç duyulur. Hastalık riskinin yüksek olduğu dönemlerde tekrar aşılamaların yapılması koruyuculuğu artırır. Immün yanıtın uyarılmasının tekrarlanmasıyla, antikorların çok değişken (CDR) bölgelerinde nokta mutasyonların gelişmesine bağlı olarak, çeşitlilik ve antijene bağlanma afinitesi artar. Aşıların tekrar uygulamaları arasındaki süre de antikor yanıtının düzeyini etkiler. Primer aşılamalarda, uygulanan programın aciliyetine göre 2-4 hafta aralıklarla aşıların yapılması immün yanıtın gelişmesi açısından önem taşır. Hatırlatma dozu aşılamalarında da aralıkların açılması immün yanıtı güçlenmesini sağlar.

Canlı aşılar, patojene özgü adaptif immünitinin yanı sıra doğal bağışıklıkta da hızlı ve artmış yanıt gelişir. Bir tür "doğal hafıza" (trained immunity) olarak kabul edilen bu durumda, enfeksiyonla ilişkili genlerin ifade edilmesini kolaylaştıran epigenetik değişiklikler meydana gelir ve bu sayede farklı patojenlerle tekrarlanan uyarılara çok daha çabuk ve güçlü yanıt oluşturulabilir. Buna bağlı olarak BCG, canlı kızamık ya da polio aşılamalarından sonra diğer enfeksiyon hastalıklarının sıklığında da azalma gözlenebilir (10). Aşılarla karşı immün yanıt gelişmesinde konağa bağlı faktörler de rol oynar. Erken çocukluk döneminde ve ileri yaşlarda aşılarla yanıt daha az olarak gözlenir. Erken dönemde immün sistemin gelişme süreci ön planda iken yıllar içerisinde immün yaşlanmaya bağlı değişiklikler yanıtın zayıflamasında daha belirleyici olur. Aşılama programlarının immün yanıtındaki farklılıkları göz önüne alarak yeterli antijen dozuyla ve uygulama sıklığı ayarlanmasıyla yeterli koruyuculuğun gereken dönemde elde edilmesi sağlanabilir.

Aşıların Güvenliliği

Aşılama programlarının özellikle çocukluk döneminde oldukça başarılı bir şekilde uygulanması sayesinde bebek ve çocuk ölümlerinde belirgin azalma sağlanmış ve bazı hastalıkların bölgesel ya da küresel olarak ortadan kalkması mümkün kılınmıştır. Bu programlar sırasında aşılarla ilişkili olarak nadir görülen alerjik reaksiyonlar dışında ciddi güvenlilik sorunları gözlenmemiştir. Aşılarla ilişkili gelişen immünolojik uyarıya bağlı reaksiyonlar, korunma planlanan hastalıklara oranla çok daha hafif olmaktadır. Pandemi döneminde kısa süre içerisinde geliştirilebilen aşılamalar sayesinde, COVID-19'a bağlı hastane yatışlarında ve ölümlerde belirgin azalma sağlanabilmiş ve milyarlarca kişinin yakından izlenmesi sonucu güvenlilik açısından da ciddi istenmeyen etkiler gözlenmemiştir. Buna rağmen bilimsel temeli olmayan spekülasyonlu açıklamaların yapılması, aşılamaya karşı tereddüt oluşturarak toplum sağlığını tehdit edebilen bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır (11).

Sonuç

Aşıların enfeksiyon hastalıklarıyla mücadelede önemli yeri vardır. Aynı za-

manda aşılar, kullanılan özelliklerine göre hedeflenen patojenlerle enfeksiyonu, hastalık gelişmesini ve hastalıkların kötü, ölümcül seyri engellemeyi sağlayan korunma yöntemleridir. Tarih boyunca ampirik usullerle geliştirilmeye başlayan süreç, günümüzde enfeksiyonlarda immün yanıtın özelliklerinin daha iyi tanımlanmasını sağlamıştır. Moleküler yöntemlerle aşı geliştirilme tekniklerinde elde edilen ilerlemeler sayesinde ise çok daha etkili ve güvenli aşılar üretilebilmektedir. Bununla beraber hastalığın özelliklerine bağlı olarak, sıtma ve HIV gibi hala etkili bir aşı geliştirilmemiş enfeksiyon hastalıkları bulunmaktadır. Immünoloji ve aşı teknolojisindeki gelişmelerin bu hastalıklar için de umut olması beklenmektedir.

Kaynaklar

- 1) Hilleman MR. Vaccines in Historic Evolution and Perspective: A Narrative of Vaccine Discoveries. *Vaccine* 2000; 18: 1436-47.
- 2) Siegrist C-A. Vaccine Immunology. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, eds. *Plotkin's Vaccines*. 7th ed. Elsevier, 2018, 16-34.
- 3) Pollard AJ, Bijker EM. A Guide to Vaccinology: From Basic Principles to New Developments. *Nat Rev Immunol* 2021; 21: 83-100.
- 4) Garçon N, Leroux-Roels G, Cheng W-F. Vaccine Immunology. In: Garçon N, Stern PL, Cunningham AL, eds. *Understanding Modern Vaccines: Perspectives in Vaccinology*. Elsevier, 2011.
- 5) Darrah PA, Zeppa JJ, Maiello P, et al. Prevention of Tuberculosis in Macaques After Intravenous BCG Immunization. *Nature* 2020; 577: 95-102.
- 6) Leo O, Cunningham A, Stern PL. Vaccine Adjuvants. In: Garçon N, Stern PL, Cunningham AL, eds. *Understanding Modern Vaccines: Perspectives in Vaccinology*. Elsevier, 2011.
- 7) Rock KL, Reits E, Neefjes J. Present Yourself! By MHC Class I and MHC Class II Molecules. *Trends Immunol* 2016; 37: 724-37.
- 8) Swadling L, Diniz MO, Schmid NM, et al. Pre-existing Polymerase-Specific T Cells Expand in Abortive Seronegative SARS-CoV-2. *Nature* 2022; 601: 110-117.
- 9) Röltgen R, Nielsen K, Silva SCA, et al. Immune Imprinting, Breadth of Variant Recognition and Germinal Center Response in Human SARS-CoV-2 Infection and Vaccination. *Cell* 2022.
- 10) Netea MG, Joosten LAB, Latz E, et al. Trained Immunity: A Program of Innate Immune Memory in Health and Disease. *Science* 2016;352: aaf1098.
- 11) Geoghegan S, O'Callaghan KP, Offit PA. Vaccine Safety: Myths and Misinformation. *Front Microbiol* 2020; 11: 372.

İnaktif aşı üretimi ve ilgili araştırma süreçleri

Prof. Dr. Aykut Özdarendeli



1969 yılında Ankara'da doğdu. Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesinden 1991 yılında mezun oldu. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Viroloji Anabilim Dalında doktorasını yaptı. Doktora sonrası araştırmacı olarak 1998-2001 yıllarında ABD'de koronavirüslerin replikasyonu ve transkripsiyonu üzerinde çalışmalar yaptı. 2009-2010 yıllarında ABD'de "Vaccine Research Center" davetli araştırmacısı olarak aşı geliştirme konusunda çalışmalarda bulundu. 2015 yılında ülkemizin ilk Aşı Araştırma, Geliştirme ve Uygulama Merkezi'ni (ERAGEM) Erciyes Üniversitesinde kurdu. 2020 yılında COVID-19 pandemisinin çıkmasıyla birlikte hastalığa karşı aşı geliştirme çalışmalarına başladı. TÜRKOVAC aşısının proje lideri olan Özdarendeli, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelığının yanı sıra Aşı Araştırma, Geliştirme ve Uygulama Merkezinin Direktörüdür.

Aşı amaçlı patojen inaktivasyonuna ilişkin ilk rapor, Daniel Elmer Salmon ve Theobald Smith tarafından güvercinlere bir domuz kolera etkeninin ısıyla inaktif hale getirilerek yapılmasıyla başlamıştır (1). Bu gelişme, inaktive edilmiş patojenlerle bağışıklamanın bulaşıcı hastalıklara karşı koruyucu olduğunun bilim dünyasındaki ilk kanıtıdır. Bu gelişmeyi takip eden 15 yıl içerisinde insanlar için ölümcül olan tifo, kolera ve veba gibi hastalıklara karşı inaktif bakteriyel aşılar geliştirilmiştir. Aynı yıllarda, Pasteur'un tavşan omuriliğinde ürettiği ve kısmi olarak inaktif ettiği kuduz virüsü preparatları ile viral enfeksiyonlara karşı bağışıklamanın da temelleri atılmıştır. Bununla beraber, gerçek anlamda inaktive viral aşılardan büyük ölçeklerde üretilerek aşı olarak kullanılmaları hücre kültürünün keşfiyle başladı. In vitro şartlarda fibroblast hücrelerinde poliovirüsün üretilmesi ve inaktivasyonu ile hazırlanan çocuk felci aşısının üretilmesiyle Enders, Weller ve Robbins 1954 yılında Nobel tıp ödülü aldılar (1).

Genel olarak, tüm inaktive viral aşılardan benzer bir üretim sürecini takip eder. Patojenin büyük miktarlarda üretilerek aşı antijeni hazırlamak için canlı bir sisteme ihtiyaç vardır. Tarihsel olarak aşı üreticileri, primer hücre kültürleri, dölenmiş yumurtalar ve hatta virüs üretimi için canlıları kullanarak aşı antijen üretimi yapmışlardır (2, 3). Günümüzde hücre hatlarının sürekli daha yaygın

kullanım alanı bulması ve azaltılmış üretim maliyetleri, artan aşı güvenliği ile nispeten büyük ölçekte üretim avantajları getirmiştir (3). Özellikle son yıllarda viral aşılardan üretiminde kullanılan devamlı hücre hatlarının farklı teknolojilere sahip biyoreaktörlerde üretilmesiyle standart ve optimize koşullar sağlanmış ve kısa zamanda büyük ölçeklerde üretim imkânı oluşmuştur (1, 3).

Virüs üretimi yapıldıktan sonra, kısmi olarak saflaştırılan ve konsantre edilen virüs kültürü kimyasal yöntemler, fiziksel yöntemler veya ikisinin bir kombinasyonunu ile inaktive edilir. Virüs inaktivasyonu farklı yöntemlerle gerçekleştirilmektedir. Bu yöntemler arasında ısı, askorbik asit, etilenimin türevleri, ultraviyole ışınları, hidrojen peroksit ve gama ışınlanması yöntemleri sayılabilir. Bununla birlikte insan viral aşılarının inaktivasyonu için yalnızca kullanılan formaldehit ve -Propiolakton (BPL), yıllardır lisanslı aşılarda kullanılmaktadır. İnaktif aşı üretiminde güvenlik ve etkinlik açısından en önemli basamaklardan birisi virüs inaktivasyon işlemidir. 1955 yılında ABD'de Cutter laboratuvarlarında üretilen çocuk felci aşısının uygun şekilde saflaştırılmaması ve oluşan hücre debriserlerine inaktivan ajan olan formaldehitin etki edememesi sonucunda polio virüsü tam olarak inaktive edilememiştir. Bunun sonucunda aşılanan 40 bin çocukta abortif myelit oluşurken 51 çocuk felç geçirmiş ve 5 çocuk hayatını kaybetmiştir. Bu trajik olay, inaktif aşılardan üretilmesiyle ilgili pro-

sedürlerin daha sıkı kuralları içerisinde yapılmasını sağlamıştır (1, 4).

Yüksek bir güvenli aşı üretiminde virüs inaktivasyonu analizleri büyük önem taşımaktadır. Virüsün inaktivasyon kinetiği tamamen anlaşılmalı ve inaktivasyonun tam gerçekleştiği farklı metotlarla doğrulanmalıdır. İnaktivasyon kinetiği her bir patojen ve inaktivasyon metoduna göre farklılık göstermektedir. Bu nedenle, inaktive edilmiş aşı bulunda inaktivasyonun tekrarlanabilir olduğunu kesinlikle gösterilmelidir. Her bir aşı bulunda veya proses içi ara ürünlerde inaktivasyon testleri genellikle in vitro hücre kültürü bazlı çalışmalarla yapılabileceği gibi bu in vivo olarak da yapılabilir. In vitro kültürlerde virüsün varlığı veya yokluğu şu şekilde tespit edilebilir: litik virüsler için hücre kültüründe sitopatik etkinin (CPE) gözlenmesi şeklinde yapılırken litik olmayan virüsler için polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), antijen belirlenmesinde kullanılan immunofloresans (IFA) yöntemi yanında ikinci bir adım olarak aşı materyalinin uygun bir deney hayvanlarına verilmesini takiben hastalık semptomlarının takip edilmesidir. Başarılı bir inaktivasyon, canlı virüs aktivitesinin tamamen inhibe edilmesi yanında inaktive edilmiş virüsün antijen kalitesinin korunmasıyla sağlanır (5).

İnaktivasyon işleminden sonra viral bulunun kontaminantlarını uzaklaştırmak için saflaştırma işlemleri yapılır. Aşağı yönde işleme (downstream



Aşı amaçlı patojen inaktivasyonuna ilişkin ilk rapor, Daniel Elmer Salmon ve Theobald Smith tarafından güvercinlere bir domuz kolera etkeninin ısıyla inaktif hale getirilerek yapılmasıyla başlamıştır. Bu gelişme, inaktive edilmiş patojenlerle bağışıklamanın bulaşıcı hastalıklara karşı koruyucu olduğunun bilim dünyasındaki ilk kanıtıdır. Bu gelişmeyi takip eden 15 yıl içerisinde insanlar için ölümcül olan tifo, kolera ve veba gibi hastalıklara karşı inaktif bakteriyel aşular geliştirilmiştir. Aynı yıllarda, Pasteur'ün tavşan omuriliğinde ürettiği ve kısmi olarak inaktif ettiği kuduz virüsü preparatları ile viral enfeksiyonlara karşı bağışıklamanın da temelleri atılmıştır.

process), konakçı hücrelerden veya kültür ortamından kaynaklanan kontaminantları ortadan kaldırmayı amaçlar. Kontaminantlar immünojenik ve biyolojik tepkilere neden olabileceğinden, düzenleyici yönergelerle uygun miktarlarda kontaminantların uzaklaştırılması gerekir. Virüsün iyonize pH değeri, yüzey hidrofobikliği, bir zarfın varlığı veya yokluğu, virüs parçacıklarının çapı ve kararsızlığı saflaştırmada kullanılacak yöntemlerin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Virüsler; proteinler, peptitler, glikoproteinler gibi biyomoleküllerle karşılaştırıldığında oldukça büyüktür. Proteinler tipik olarak 0.005 ile 0.08 106 Da büyüklüğe sahip iken virüsler genellikle 5x106 Da daha büyük ve 1000 nm'ye kadar bir boyuta sahip olabilir. Viral boyuta dayalı saflaştırma stratejileri yoğunluk gradiyent ultrasantrifüj, ultrafiltrasyon, iki fazlı çöktürme (iki fazlı presipitasyon) ve boyut dışlama kromatografisi (SEC) olarak sayılabilir. Sezyum klorür (CsCl) veya sükröz gradiyentleri kullanan yüksek hızlı hazırlayıcı santrifüjleme (ultrasantrifüjleme), geleneksel olarak birçok viral işlem için kullanılmıştır. Genel olarak, gradiyent santrifüjleme kararsız viral partiküller için bile fiziksel olarak uygundur; ancak, emek yoğun, zaman alıcı ve ölçek büyütme

için pratik değildir. Bazı virüsler, polietilen glikol (PEG), amonyum sülfat veya kalsiyum fosfat gibi iyon kimyasallarla çöktürülerek daha sonra düşük hızdaki santrifüjle belirli saflıkta aşı antijeni alınımında kullanılmaktadır. Bununla beraber saflaştırma işlemi yeterli olmadığı takdirde ikinci bir metod ile saflaştırma yapılmaktadır. Ayrıca, hücresel bileşenlerden viral partiküllerin ayrılmasında; PEG, dekstran veya polivinil alkol içeren sulu iki fazlı ayırma sistemleri başarıyla kullanılmaktadır. Membran bazlı teğetsel akış filtrasyon (TFF) teknikleri, özellikle ultrafiltrasyon ve mikrofiltrasyon yöntemleriyle saflaştırma için aşağı akış sürecinde uygulanabilir yöntemlerdir. Özellikle içi boş fiber çapraz akışlı membranların açık akış yolu virüs parçacıklarının ve kaymaya duyarlı proteinlerin nazikçe işlenmesini destekler, bu nedenle virüsün yapısal bütünlüğüne zarar vermez (1, 5, 6).

Ölçek büyütme için uygun saflaştırma protokolleri genellikle kromatografi yöntemlerine dayanan prosedürleri içerir. Virüs partiküllerinin katı fazlara adsorpsiyonu uygun ve pratik bir saflaştırma sağlar. Adsorpsiyona bağlı kromatografik yöntemlerin yüksek akış hızlarında yapılabilmesi, kararsız virüslerin biyolojik aktivitesine zarar verme-



Tarihsel olarak aşı üreticileri, primer hücre kültürleri, dölleniş yumurtalar ve hatta virüs üretimi için canlıları kullanarak aşı antijen üretimi yapmışlardır. Günümüzde hücre hatlarının sürekli daha yaygın kullanım alanı bulması ve azaltılmış üretim maliyetleri, artan aşı güvenliği ile nispeten büyük ölçekte üretim avantajları getirmiştir. Özellikle son yıllarda viral aşuların üretiminde kullanılan devamlı hücre hatlarının farklı teknolojilere sahip biyoreaktörlerde üretilmesiyle standart ve optimize koşullar sağlanmış ve kısa zamanda büyük ölçeklerde üretim imkânı oluşmuştur.

den saflaştırılması, ölçek büyütmenin kolay olması ve işletme maliyetlerinin nispeten ucuz olması gibi avantajları bulunmaktadır. Bununla birlikte, uygun kromatografik yöntemlerin virüsün fiziksel ve kimyasal yüzey özellikleri dikkate alınarak yapılması gerekmektedir. Sık kullanılan kromatografik yöntemlerden bir diğeri afinite kromatografisidir. İki molekül arasındaki spesifik ve geri dönüşümlü bağlanma üzerine kurulmuş bir ayırma ve saflaştırma yöntemidir. Günümüzde, viral partiküllerin saflaştırılmasında birden fazla kromatografik yöntemin kombinasyonu sıklıkla kullanılmaktadır (5, 6).

İnaktif aşı üretiminde proseslerinde hücre üretiminden virüs kültürasyonuna, viral bulkin konsantrasyonundan saflaştırma işlemlerine kadar olan bütün süreçlerde kalite-kontrol testlerinin yapılması gerekmektedir. Aşı üretimi sırasında ve sonrasında; virüs inaktivasyon kinetiği ve inaktivasyonun tam olarak gerçekleştiğinin ortaya konması, potens, safsızlık, sterilite, stabilite ve hücresel DNA miktarı vb. rutin kontrol testleri yapılmaktadır (5, 6).

İnaktif aşular immun yanıtı tek başlarına yeterince uyarmadığı için formülasyonlarında adjuvant bulunmaktadır. İnaktif

aşulara en çok kullanılan alüminyum hidroksit adjuvandır. Lisanslı insan aşularında şu anda kullanılan adjuvanlar arasında alüminyum tuzları, su içinde yağ emülsiyonları (MF59, AS03 ve AF03), virozomlar ve AS04 (alüminyum tuzu ile monofosforil lipid A preparasyonu (MPL)) bulunmaktadır. Ayrıca, bazı inaktif aşulara daha uzun raf ömrü sağlanması için koruyucu maddeler (thiomersal, magnezyum klorid) aşı formülasyonunda bulunmaktadır. Formülasyonu yapılan inaktif aşuların steril şartlarda flakon ya da şırınga dolumu gerçekleştirilir (5, 6, 7).

Günümüzde, hem formaldehit hem β -Propiolakton ile inaktive edilerek hazırlanmış yedi lisanslı viral aşı vardır. Poliovirüs (PV), Hepatitis A (HAV), Japon Ensefalit Virüsü (JEV) ve kene ile bulaşan Ensefalit Virüsü (TBEV) formaldehit ile inaktive edilerek hazırlanan inaktif viral aşılardır. Kuduz ve grip virüsü aşuları β -Propiolakton ile inaktive edilerek hazırlanmış viral inaktif aşılardandır. Ayrıca, COVID-19'a karşı lisanslanmış inaktif aşuların inaktivasyonunda β -Propiolakton kullanılmaktadır (8, 9, 10, 11).

Viral ajanlara karşı inaktif aşı geliştirilmesi oldukça uzun araştırma süreç-

lerini gerektirmektedir. İnaktif aşılardan geliştirilmesinde en önemli basamaklardan birisi virüsün izole edilmesidir. Genel olarak, virüs izolasyonu hücre kültürlerinde yapılmaktadır. Virüsün hücre kültürüne adaptasyonu, üreme kinetiği ve titresi belirlenmelidir. Ayrıca izole edilen virüsün gen dizilimi ortaya çıkarılarak genetik karakterizasyonun yapılması önem taşır. Bir diğer önemli aşama çeşitli yöntemlerle yapılan virüsün inaktivasyon işlemidir. İnaktivasyon kinetiğinin ortaya konulması ve sonuçların tekrar edilebilir olması gerekmektedir. Hücre kültürüne uyarlanarak karakterizasyonu yapılan virüsün ana tohum bankaları ve çalışma bankaları oluşturulur ve kayıt altına alınır. Aynı şekilde virüsün üretileceği hücre hattının kalite kontrol ve karakterizasyon çalışmaları sonrasında ana tohum bankaları ve çalışma bankaları oluşturulur (1, 5).

Yukarıda geniş bir şekilde açıklanan inaktif aşı hazırlama prosedürleri laboratuvar ölçeğinde gerçekleştirilerek klinik öncesi çalışmalara geçilir. Aşı adayının immün yanıtı uyarıp uyarmadığı ve koruyucu etkinliğinin ortaya konulması için virüse duyarlı deney hayvanlarında yapılan aşılama yapılır. Belirli periyotlarla aşılanmış olan deney hayvanlarından kan serumu, periferik kan mononükleer hücreler, salgısal örnekler ve dalak hücreleri gibi örnekler alınarak aşı adayının immunojenitesi belirlenir. Aşı adayının koruyuculuğunun ortaya konması için son aşılama genellikle 2-3 hafta sonra virüs ile challenge yapılarak hastalık belirtileri, ağırlık kaybı, vücut ısısında değişimler, sağ kalım oranı gibi parametreler incelenerek aşı adayının koruyuculuğu belirlenir. Ayrıca, aşı adayının tercihen primatlarda da etkinliği, belirli dozlarda verildiğinde toksik etkilerinin belirlenmesi çalışmaları İyi Laboratuvar Uygulamalar yönetmeliğine uygun şekilde yapılır (1, 5, 6, 12).

Klinik öncesi çalışmalar başarıyla sonuçlandırıldığı durumlarda, klinik faz çalışmalarına (Faz 1-3) geçilir. Klinik çalışmalar öncesinde, laboratuvar ölçeğinde üretilen aşı antijeninin büyük ölçekte üretiliminin yapılması ve standardizasyonun sağlanmasıyla aşı adayının yüksek miktarlarda üretilme kapasitesi ve fizibilitesi ortaya konulur. Klinik çalışmalar için üretilen aşı antijeni İyi Üretim Uygulamaları yönetmeliğine uygun şartlarda gerçek-

leştirilmelidir. Gerçek zamanlı stabilite çalışmaları yapılarak aşı adayının raf ömrü belirlenir. Ayrıca gerek üretim esnasında gerekse de üretim sonrasında (son ürün) otoritelerce belirlenen kalite kontrol testlerinin yapılması zorunludur.

Klinik faz çalışmaları sağlıklı gönüllülerde ve İyi Klinik Uygulamalar yönetmeliğine göre yapılır. Klinik faz 1 çalışmalarında en önemli parametre aşı adayının güvenli olması ve aşıya bağlı ciddi yan etkilerin olmamasıdır. Faz 2 ve faz 3 çalışmalarında yüzlerce ve binlerce sağlıklı gönüllüde aşı adayının güvenliği ve etkinliği belirlenir. Klinik faz çalışmaları başarıyla tamamlanan aşı adayları Faz 4 aşamasında aşının ruhsatlandırılması ve seri üretiminin yapılmasıyla yaygın kullanıma geçer (5, 6).

2020 yılında başlayan COVID-19 pandemisi bütün dünyada ciddi bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. COVID-19 pandemi sürecinde aşılardan ne kadar stratejik bir konu olduğu bir kez daha anlaşılmıştır. Ülkemizde COVID-19'a karşı geliştirilen inaktif viral aşı (TÜRKOVAC) faz 3 aşamasındadır (11).

Diğer aşı platformlarında olduğu gibi viral inaktif aşı geliştirilmesi de farklı disiplinlerin bir arada çalışmasını gerektiren süreçleri kapsamaktadır. Viral inaktif aşı adaylarının geliştirilme süreçlerinde doktoralarını viroloji biliminde yapmış ehliyetli uzman araştırmacılar büyük öneme sahiptir. Ayrıca, "aşı bilimi" alanında uzmanlaşmış immunologlar, moleküler biyologlar, farmakologlar, kimyagerler, hücre kültür sistemleri alanında uzmanlaşmış araştırmacılar ve biyomühendis gibi uzmanların bir araya gelmesi ve multidisipliner çalışmaların yapılması hayati öneme sahiptir. Aşı bilimi konusunda yetişmiş insan gücü yanında aşı Ar-Ge çalışmalarının yapılacağı alt yapının sağlanması gerekmektedir. Aşı bilimi Ar-Ge çalışmaları uzun soluklu ve yüksek teknoloji gerektiren laboratuvarlarda yapılan çalışmalardır ve bu bağlamda altyapı yatırımlarının yapılması önem arz etmektedir. Aşı bilimi konusunda çalışan üniversiteler, enstitüler, kamu kuruluşları ve özel sektör arasındaki iş birliklerinin artırılması ve aşı ekosisteminin oluşturulmasıyla gelecekte ortaya çıkabilecek yeni pandemiler ve salgınlara karşı stratejik bir silah olan aşılardan kısa sürede geliştirilmesi ve üretilmesi mümkün olacaktır.

Kaynaklar

- 1) Sanders, B., Koldijk, M., Schuitemaker, H. *Inactivated Viral Vaccines*. In: Nunnally, Turula, V., Sitrin, R. (eds) *Vaccine Analysis: Strategies, Principles, and Control*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2015; 45-80.
- 2) Hess, R.D., Weber, F., Watson, K., et al. *Regulatory, Biosafety and Safety Challenges for Novel Cells as Substrates for Human Vaccines*. *Vaccine*, 2012; 30(17):2715-2727.
- 3) Barrett, P.N., Mundt, W., Kistner, O., et al. *Vero Cell Platform in Vaccine Production: Moving Towards Cell Culture-Based Viral Vaccines*. *Expert Rev Vaccines*, 2015; 8(5):607-618.
- 4) Brown, F. *Review of Accidents Caused by Incomplete Inactivation of Viruses*. *Dev Biol Stand*, 1996; (81):103-107.
- 5) Pollard, A.J., Bijker, E.M. *A Guide to Vaccinology: From Basic Principles to New Developments*. *Nat. Rev. Immunol*, 2021; (21): 83-100.
- 6) Delrue, R., Verzele, D., Madder, A., et al. *Inactivated Virus Vaccines from Chemistry to Prophylaxis: Merits, Risks and Challenges*. *Expert Review of Vaccines*, 2012; (11): 695-719.
- 7) He, P., Zou, Y., Hu, Z. *Advances in Aluminum Hydroxide-Based Adjuvant Research and its Mechanism*. *Hum. Vaccin. Immunother*, 2015; (11): 477-488.
- 8) Vidor, E., Fritzell, B., Plotkin, S. *Clinical Development of a New Inactivated Hepatitis A Vaccine*. *Infection*, (6):447-458.
- 9) Verdijk, P., Rots, N.Y., Bakker, W.A. *Clinical Development of a Novel Inactivated Poliomyelitis Vaccine Based on Attenuated Sabin Poliovirus Strains*. *Expert Rev Vaccines*, 2011; (5):635-644.
- 10) Verma, R., Khanna, P., Chawla, S. *Influenza Vaccine: An Effective Preventive Vaccine for Developing Countries*. *Hum. Vaccin. Immunother*, 2012; (5):675-678.
- 11) Pavel, S.T.I., Yetiskin, H., Uygut, M.A. et al. *Development of an Inactivated Vaccine against SARS CoV-2*. *Vaccines*, 2021; (9):1266.
- 12) Gerdtts, V., Wilson, H.L., Meurens, F., et al. *Large Animal Models for Vaccine Development and Testing*. *ILAR J.*, 2015; (56) 53-62.

Umut vadeden tedaviler için yeni tasarım: mRNA aşıları

Dr. Ali Ahmed Azzawri



Lisans eğitimini 2011 yılında Yemen Thamar Üniversitesinde tamamladı. Doktora eğitimini Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında tamamladı. mRNA aşı projesi dahilinde postdoktora çalışmalarına aynı yerde devam etmektedir. Çalışma alanları; gen tedavisi, kanser genetiği ve kanser kök hücreleridir.

Dr.Öğr.Üye. Ebru Marzioğlu Özdemir



1978 yılında Trabzon'da doğdu. 2003 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. Atatürk Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında tamamladığı ihtisasının ardından Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesinde tıbbi genetik bölümünü kurdu. Ardından Konya Eğitim Araştırma Hastanesinde Tıbbi Genetik Uzmanı olarak görev yaptı. Haziran 2020'den beri Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında görev yapmaktadır.

Doç.Dr. Nadir Koçak



İstanbul Tıp Fakültesinden 1997 yılında mezun oldu. Uzmanlık eğitimini Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında tamamladı. 2011 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalına yardımcı doçent olarak atandı. Boston ve Umass üniversitelerinde 2011-2012 yılları arasında misafir bilim adamı olarak bulundu. Doçentlik unvanını 2019 yılında aldı. Gen tedavisi, klinik genetik ve kanser genetiği konusunda çalışmaları bulunmaktadır. COVID-19 pandemisi sürecinde TÜBİTAK destekli mRNA aşı geliştirme projesinin yürütücülüğünü yapmaktadır. mRNA aşı çalışmalarına 2020 Haziran ayında başlandı. Bu çalışma Türkiye'de ilk mRNA aşısı çalışması niteliği taşımakta. Şu anda yeni variantlara yoğunlaşmış durumda çalışmalar devam etmekte.

Aşılar, hastalık önleme ve kontrol stratejilerinde öne çıkan bir yaklaşımdır. mRNA aşıları, kanser dahil tedavisi olmayan birçok hastalık için yeni bir çözüm olabilir. mRNA aşılarının salgınları, patojenleri ve immünoterapiyi kontrol etmek için umut verici bir platform haline geldiği görülmektedir. Yüksek potansiyelleri ve hızlı gelişmeleri nedeniyle mRNA aşıları, klasik aşılarla kıyasla umut verici bir alternatif olarak düşünülebilir. Genel olarak mRNA aşıları, yüksek güvenlik, büyük potens, hızlı geliştirme ve iyileştirme, hızlı üretim ve düşük üretim maliyeti nedeniyle diğer klasik aşı platformlarından ayrılır. Son birkaç yılda, yeni ve alternatif terapötik yaklaşımlar olarak nükleik asitlerin (özellikle mRNA) kullanımı önemli ölçüde artmıştır. Özellikle SARS-CoV-2 enfeksiyonunun

önlenmesi için ITV mRNA aşılarının son uluslararası onayları ve mRNA kanser aşılarının umut verici terapötik sonuçları ile yakın gelecekte mRNA bazlı aşıların klinik araştırmaları içeren çalışmalarının hızlı ilerlemesini öngörüyoruz. Bu derleme, mRNA aşılarına, avantajlarına, sentez yöntemlerine, uygulamalarına ve etki mekanizmalarına genel bir bakış sağlamayı amaçlamaktadır.

Keşfinden günümüze kadar aşılar, dünya çapında birçok hastalığın ve salgının yayılmasını azaltma yeteneğini kanıtlamıştır. Klasik aşılar, vücuda girer girmez patojenle yüzleşmeye hazır antikorlar üretmek ve/veya bağışıklık sistemini uyarmak için geleneksel olarak antijenlerin bölümleri de dahil olmak üzere patojenin küçük boyutlu zayıflatılmış fragmanlarını barındırmıştır (1). Modern aşı metodolojileri, aşı formü-

lasyonunda patojene özgü antijenden ziyade sentetik antijenler üretmeye odaklanırlar. Birçok insan mRNA aşılarının yeni keşfedildiğine ve COVID-19 pandemisiyle ortaya çıktığına inanıyor. Aslında bu teknoloji üç yıldan çok daha eskiyken, nanopartiküller içinde paketlenmiş mRNA dizilerinin hücrelere ilk başarılı transfeksiyonu 1989'da literatüre geçti (2). 1990'ların başındaki bir çalışmada, mRNA'nın farelerin kaslarına doğrudan enjeksiyonu, enjekte edilen mRNA tarafından kodlanan proteinlerin in vivo ekspresyonu ile sonuçlandı (3). Bu çalışmaların, in vitro olarak üretilen mRNA'nın, canlı hücrelerin dokuları içinde proteinler üretmek için genetik bilgi sağlama yeteneğinin ön kanıtını temsil ettiği ve mRNA aşıları kavramının ortaya çıktığı yerler olduğu kabul edilir (4). Daha sonraki çalışmalar, mRNA aşılarının viral ajanlar dahil



olmak üzere patojenlere karşı hümmoral ve hümmesel bağışıklık tepkilerini indüklediğini göstermiştir. Ayrıca tümör antijenini kodlayan mRNA'nın farelerde tümör hümmelerine karşı benzer bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkardığı gösterilmiştir (5, 6, 7).

mRNA kompleksinin doğrudan enjeksiyonu, kodlanmış proteinlerin in vivo ekspresyonunu uyarma kabiliyetini göstermiş olsa da kullanımı kolay bir yol olan in vitro transkripsiyonlu mRNA'nın basit enjeksiyondan sonra in vivo olarak protein immünojenleri üretmesine dayalı teknik, kullanımını engelleyen birçok engelin ortaya çıkması nedeniyle sınırlı kalmıştır. Bu engeller arasında, RNazların bol mevcudiyeti nedeniyle in vivo mRNA'nın kararsızlığı ve ayrıca in vivo iletiminin verimsizliği yer alır (8). Geçtiğimiz yıllarda, teknolojik ilerlemeler ve büyük araştırma yatırımları, mRNA'nın aşı geliştirme ve protein replasman tedavisi alanlarında umut verici bir terapötik yol olmasını sağlamıştır. Teknolojik gelişmeler, mRNA aşılarıyla ilgili engelleri de büyük ölçüde çözebildi.

Bulaşıcı hastalıklara ve bazı kanser türlerine karşı çoklu mRNA aşı platformları şimdiye kadar hem hayvan modellerinde hem insanlarda iyi sonuçlar göstermiştir (9). 2020'nin başlarında COVID-19 salgınının ortaya çıkıp yayılması ve buna neden olan SARS-CoV-2 virüsünün sekansının bilinmesi, mRNA aşısının klinik deneylere ilk giren aşı olması nedeniyle, mRNA aşılarının

hızla geliştirilmesini sağladı. İlk gönüllüler, SARS-CoV-2 virüsünün genetik dizisinin açıklanmasından sonraki 10 hafta içinde aşığı oldular. BioNTech ve Moderna, mRNA tabanlı COVID-19 aşılarını üretmek için ilk onay alan kuruluşlar oldu.

1. mRNA-tabanlı Aşıların Avantajları

mRNA, protein kodlayan DNA bölgelerinin translasyonu sonrası ribozomlar tarafından protein üretimine kadar olan bir ara aşamadır. mRNA sitozole ulaştığında, hümmesel translasyon mekanizması, translasyon sonrası modifikasyonlardan geçen bir protein üretir ve verimli bir şekilde işlev gören bu süreç uygun şekilde katlanmış bir protein ile sonuçlanır. mRNA aşısı, hastalığa neden olan antijenler (viral proteinler veya tümör antijenleri, vb.) üretmek için spesifik olarak yeniden birleştirilen ve daha sonra savaşılacak patojene karşı adaptif bir bağışıklık tepkisi oluşturan genetik materyale dayalı farklı bir aşı türüdür (10). Bu tip aşı, hümmelere istenen proteini nasıl yapacaklarına dair talimatlar vermek için genetik olarak tasarlanmış bir mRNA formu kullanır. Modifiye edilmiş mRNA'nın in vitro sentezi, ilaç dağıtım araçlarında korunmalıdır. Örneğin lipit nanoparçacıklar mRNA'yı korumayı ve hedef hümmelere verilmesini kolaylaştırmayı amaçlamaktadır (11). mRNA'yı alan hümmeler protein parçaları oluşturmaya ve bunları kendi yüzeylerine sunmaya başlar. Bu da antikor oluşumunu uyarılmaktadır.

mRNA kompleksinin doğrudan enjeksiyonu, kodlanmış proteinlerin in vivo ekspresyonunu uyarma kabiliyetini göstermiş olsa da kullanımı kolay bir yol olan in vitro transkripsiyonlu mRNA'nın basit enjeksiyondan sonra in vivo olarak protein immünojenleri üretmesine dayalı teknik, kullanımını engelleyen birçok engelin ortaya çıkması nedeniyle sınırlı kalmıştır.

mRNA aşıları, birçok benzersiz avantaja sahip olduklarından, özellikle aşağıdakilerden dolayı terapötik bir hedef haline gelmiştir:

- Etkinlik: mRNA molekülünün çoklu modifikasyonları onu daha kararlı ve yüksek oranda çevrilebilir kılmaktadır. mRNA'nın in vivo etkili ve dengeli difüzyonunu kolaylaştıran dağıtım araçlarına dahil edildiği ve bunun hücrelere hızlı teslimatı ve sonuç olarak bağışıklık sistemini uyaran gerekli proteini (12) üretmek için sitoplazmada ekspresyonu ile sonuçlandığı durumlarda.

- Güvenlik: Plazmit DNA ve viral vektörlerin aksine, mRNA aşıları bulaşıcı olmayan ve genomla birleştirilemeyen yapılar olarak kabul edilmektedir. Bunun nedeni basitçe virüs gibi patojenik organizmayı, inaktive edilmiş veya canlı-zayıflatılmış, hatta parçalarını bile içermemesi, dolayısıyla bulaşıcı olmamasıdır. Ayrıca bu aşılar, DNA'nın bulunduğu hücre çekirdeğine girmez, sadece sitoplazmaya ulaşır. Bu nedenle, konağın genomuna entegre olma ve insersiyon veya splicing mutasyonlarına neden olma riski yoktur, dolayısıyla hücrenin genleri üzerindeki etkilerinden korkulmaz. Ayrıca, mRNA aşıları geçici olarak aktiftir ve kısa bir yarı ömre sahiptir. mRNA aşısının içerdiği nükleik asit yapıları, virüse benzer bir proteinin oluşmasından sonra kolaylıkla elimine edilir (13, 14).

- Hızlı ve ucuz üretim: mRNA aşılarının üretimi, esas olarak in vitro transkripsiyon reaksiyonlarının yüksek verimliliği nedeniyle nispeten basit, ucuz, ölçeklenebilir ve değiştirilebilirdir. Hızlı üretim aynı zamanda aday aşıların ila-

ve bir avantajdır çünkü mRNA yapısı, patojenin genetik sekansı ve hedeflenecek antijenlerin bilgisine dayalı olarak oluşturulabilmektedir (15).

2. mRNA Aşılarının Yapısı

Aşıdaki mRNA, ökaryotik hücrelerin sitoplazmasında doğal olarak oluşan olgun ve işlenmiş mRNA moleküllerine tam olarak benzeyecek şekilde tasarlanmıştır. Bir mRNA aşısı üretmek için önce gerekli mRNA dizisini içeren DNA şablonunun transkripsiyonu yapılmalı ve ardından aşığı son haliyle ortaya çıkarmak için mRNA molekülüne birçok temel element eklenmelidir.

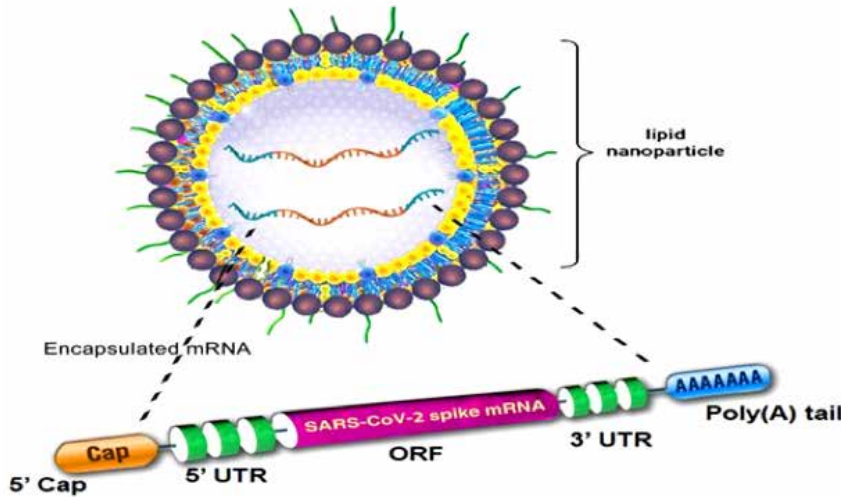
Aşıdaki mRNA molekülü 5' çevrilmemiş bölge (UTR), 3' UTR, başlatma kodonu, açık okuma çerçevesi (ORF), durdurma kodonu ve bir poli (A) dizisi içerir (16, 17). Daha sonra hücrelere verilmesini kolaylaştırmak için mRNA molekülü, iletim araçları olarak kullanılan lipid veya polimer bazlı nanopartiküller içine yerleştirilerek kompleks haline getirilir. Hangi iletim sisteminin terapötik olarak en verimli olduğunu anlamak için çalışmalar devam etmektedir (bkz. şekil 1).

5'Cap, poli(A) kuyruğu, çevrilmemiş bölgeler (UTR'ler) ve açık okuma çerçevesi (ORF) gibi IVT mRNA'nın yapısal özellikleri çok önemlidir ve sitozoldeki IVT mRNA stabilitesini, translasyon verimliliğini ve mRNA aşılarının ekspresyon seviyelerini doğrudan etkilemektedir. Bu nedenle, IVT mRNA aşılarının translasyon etkinliğini geliştirmek ve aşının başarısını etkileyen doğuştan gelen bağışıklığın üstesinden gelmek

için izlenen birçok strateji vardır. Bu iyileştirme stratejileri, IVT mRNA aşılarının bileşenlerinin yapılarını sentezleme mekanizmalarına odaklanır ve bunlar aşağıdaki gibidir:

2.1 mRNA aşısı 5'Cap modifikasyonu:

5'-cap, temel mRNA süreçlerinde yer alan proteinler için bir etkileşim platformu sağlar. Ökaryotlardaki doğal mRNA, transkripsiyon işlemi sırasında mRNA'ya 5' - 5' - trifosfat köprüsü (ppp) ile (18) bağlanan 7 metilguanozin (m7G) başlığı içerir. IVT mRNA'ları doğal mRNA ile aynı olmak zorunda olduğundan, verimli translasyonu teşvik etmek için ilk nükleotide 5'-5' trifosfat köprüsü aracılığıyla eklenen bir m7G başlığı eklenir. Bu 5' m7G cap veya m7Gppp yapısı Cap 0 olarak bilinir. Üretilen IVT mRNA aşılarının çoğu 5' ucunda m7GpppNm cap içerir, bu 5' Cap ribozomları tanımak ve translasyonu aktive etmek için gereklidir (eIF4E). IVT mRNA Cap'leme için kullanılan iki yaygın yöntem vardır: İlk yöntem post-transkripsiyonel modifikasyondur, 5'Cap genellikle aşı virüsü Cap'leme enzimine (VCE) dayalı olarak ilk IVT mRNA oluşumundan sonra enzimatik olarak sentezlenir ve uygun yönlendirme ile ortak endojen başlık (m7G) için yaklaşık %100 verimlilik sağlanabilir. İkinci yöntemde ise Cap'leme ve transkripsiyonun aynı anda birlikte gerçekleştirildiği in vitro transkripsiyon işlemi sırasında sentetik bir Cap analogu eklenir. Ters birleşmeyi engellemek için anti-ters cap analogları (ARCA'lar) kullanılabilir, ARCA, m7G yakınında, özellikle C3 konumunda metillenir, ARCA, IVT mRNA'nın yarı ömrünü artırır ve protein ekspresyon süresini uzatır. Cap-0 mRNA'lar, PRR'ler (örn. IFIT ve RIG-1) tarafından tanınarak translasyon baskısına neden olabilir. Bu nedenle, ortak transkripsiyonel CleanCap™ teknolojisi aracılığıyla enzimatik olarak da eklenebilen doğal Cap-1 yapısının kullanılması tercih edilebilir. 5'-Cap sentezi için modern stratejiler, IVT mRNA'yı hızlı bozulmadan korumak, koruyucu bir yapı görevi görmek gibi birçok özel görevi yerine getirmek için onu geliştirmeyi amaçlar. eksonükleazlardan ve ökaryotik başlatma faktörü (eIF) 4E'ye bağlanarak mRNA translasyonunu başlatır. Ayrıca enzimatik hidrolizi önlemek için çalışır ve doğuştan gelen bağışıklık sensörlerinin mRNA'yı tanımalarını engeller.



Şekil 1: SARS-CoV-2 spike proteinini kodlayan in vitro mRNA aşısının yapısı ve yaygın olarak kullanılan modifikasyon stratejileri



2.2 IVT mRNA çevrilmemiş bölgelerin (UTR'ler) optimizasyonu:

3'-UTR ve 5'-UTR dizileri, mRNA stabilitesi, hücre altı lokalizasyonun düzenlenmesi ve artan çeviri verimliliği için optimize edilmelidir. UTR'ler, RNA bağlayıcı proteinlerle etkileşime girerek mRNA bozunma hızını ve çeviri verimliliğini etkiler. UTR bölgeleri işlevlerini yerine getirebilmesi için izlenmesi gereken bir dizi adım vardır:

-5' UTR'deki başlangıç kodonları (AUG) ve (CUG), ORF bölgesinin translasyonunu engeller, bu nedenle tasarım dışı bırakılmalıdır.

-IVT mRNA translasyonu için daha uygun olduklarından kısa 5' UTR dizilerinin kullanılması tavsiye edilir.

-oldukça kararlı ikincil yapılar, ribozom alımını ve kodonların tanınmasını önleyebilir, bu nedenle bunlar da tasarım dışı bırakılmalıdır (20).

Bahsedilenleri kolaylaştırmak için 5'UTR dizilerine göre mRNA translasyonunun etkinliğini tahmin etmek için biyoinformatik araçlar kullanılmalıdır. AU ve GU ile zenginleştirilmiş sekanslar, α -globin ve β -globin elementleri, IVT mRNA molekülünün 3' UTR'sine eklenir, böylece translasyon verimliliği ve stabilitesi artar. Ayrıca, 3' UTR dizilerinin iki kez (21) ardışık olarak eklenmesi, transkripsiyon verimliliğini artırabilir.

2.3 ORF'nin kodon optimizasyonu: Olgun mRNA'nın ORF'si, başlatma ve durdurma kodonları tarafından işaretlenen ilgili spesifik aktif proteinleri kodlar. ORF kodon optimizasyonu, artan çeviri verimliliğine, mRNA yoğunluğuna ve protein katlanmasına katkıda bulunur. ORF optimizasyonu için en önemli yöntemlerden biri, guanin ve sitozin G+C oranını kontrol etmektir ve böylece protein ekspresyonunu kontrol eden üridin miktarı ayarlanabilir. Kodondaki yüksek guanin ve sitozin içeriği, düşük C+G kodonuna kıyasla translasyonu yüz kat artırır (22). Ancak bazen mRNA'nın ikincil yapısında sorunlara neden olur. Bazı durumlarda, proteinler daha yeterli katlanma elde etmek için gecikmiş translasyon talep eder, bu da yaygın olmayan dizilerin kullanılmasını gerektirir (23). Saç tokası halkaları ve oldukça kararlı ikincil yapılar da ORF kodon dizilerine eklenmemelidir. Protein üretim hızı ve ribozom bağlanma süresi, öncelikle IVT mRNA dizisi kodon optimizasyonuna bağlı olabilir.

2.4 Poli (A) kuyruk modifikasyonu: Poli (A) dizisi, mRNA'nın enzimatik stabilitesini kontrol ettiği ve RNA eksonükleazlarının etkisini yavaşlatarak bozulmasını geciktirdiği için mRNA'nın uzun ömürlülüğünde kritik bir rol oynar. Ayrıca çeviri verimliliğini artırmada önemli bir role sahiptir. Poli(A) kuyruğunun uygun uzunluğunun belirlenmesi, mRNA uygulamaları için ideal uzunluğun 100 nt olduğu bulunan IVT mRNA için çok önemlidir.

5'Cap, poli(A) kuyruğu, çevrilmemiş bölgeler (UTR'ler) ve açık okuma çerçevesi (ORF) gibi IVT mRNA'nın yapısal özellikleri çok önemlidir ve sitozoldeki IVT mRNA stabilitesini, translasyon verimliliğini ve mRNA aşılarının ekspresyon seviyelerini doğrudan etkilemektedir. Bu nedenle, IVT mRNA aşılarının translasyon etkinliğini geliştirmek ve aşının başarısını etkileyen doğuştan gelen bağışıklığın üstesinden gelmek için izlenen birçok strateji vardır.

Çalışmalar, IVT mRNA'nın poli (A) kuyruk uzunluğunda 120 nükleotide kademe bir artışın protein seviyesini iyileştirdiğini ifade etmektedir (24). Oysa poli (A) kuyruğunun 12'den daha az olması veya daha da kısaltılması mRNA bozulmasına neden olur.

Poli (A) kuyruğu bu nedenle eIF4G ve eIF4E çeviri başlatma faktörleri, yeterli uzunluktaki poli (A) kuyruğu ve 5'cap mRNA sirküle etmek için gereklidir (25). 5'm7Gcap diğer faktörlerle sinerjistik olarak hareket ederek çeviri verimliliğini düzenler (26).

Poli(A)kuyrukları, DNA şablonundaki poli(A) kuyruğunu kodlayarak veya rekombinant poli(A) polimeraz ile transkripsiyondan sonra IVT mRNA uzantısıyla IVT mRNA molekülüne eklenebilir. Nükleozid modifiyeli mRNA, IVT mRNA aşılarının geliştirilmesi için de önemlidir. Doğal üridin ve sitidinin alternatif nükleotidler (örn., 5mC veya Ψ) ile ikame edilmesiyle mRNA dizisinin stabilitesi için faydalı olduğu durumlarda, translasyon etkinliği, IVT mRNA aşılarının iletilirliğini artırır ve ayrıca doğuştan gelen immün aktivasyondan gelebilecek zararlar azaltılabilir (27, 28).



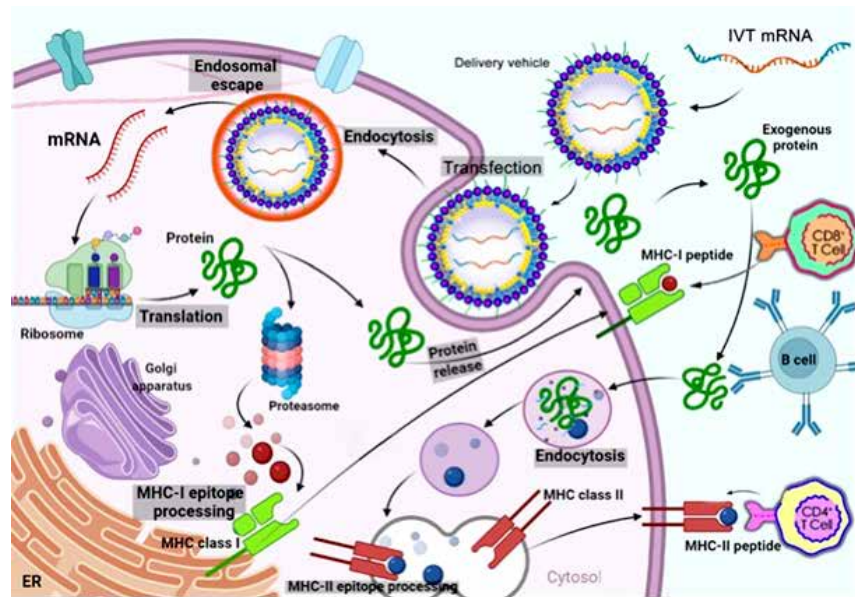
Ayrıca mRNA üretirken dikkate alınması gereken önemli noktalar da vardır, örneğin, yanlış başlatma sinyalinden kaynaklanan kısa RNA'lar ve kendi kendini tamamlayan 3' uzantı tarafından üretilen dsRNA gibi çoklu kirlenicilerden IVT mRNA'nın saflaştırılması gerekir. Bu saflaştırma, protein üretimini 10-1000 kat artırır. Her biri IVT mRNA'nın hedef hücrelere penetrasyonunu etkilediğinden, IVT mRNA aşısının yüksek moleküler ağırlıklarından ve yüksek negatif yüklerinden de kaçınılmalıdır. Dağıtım sistemleri, mRNA moleküllerinin bozulmadan korunmasını sağlamalı ve IVT mRNA aşısının hedef hücreler tarafından absorpsiyonunu kolaylaştırmalıdır. Bu nedenle, IVT-mRNA aşısının hedef hücrelere dağıtım sistemlerinin geliştirilmesi ve iyileştirilmesi, özellikle mRNA absorpsiyonunun bir dağıtım sistemi olmadan çok zayıf olduğu ve bunun üzerinde mRNA'nın yarı ömrünün 7 saati geçemeyeceği bilindiği için çok önemlidir. mRNA doğası gereği kararsız bir moleküldür ve ayrıca ekzonükleazlar ve endonükleazlar tarafından bozulmaya karşı oldukça hassastır (29).

3. mRNA Aşılarının Etki Mekanizması

mRNA aşısının nasıl çalıştığına fizyolojisinin anlaşılmasını basitleştirmek için etki mekanizmasını aşağıdaki şekilde özetleyebiliriz: Bir mRNA aşısı tasarlandıktan ve bir bağışıklık tepkisini ortaya çıkaran antijenik belirleyicileri ifade eden genomik bölge üretildikten sonra, aşı lipozomal nanopartikül içinde paketlenir ve uygulanır. Örneğin SARS-CoV-2 virüsünün kullanılan antijenik determinanti Spike protein üzerinde bulunur. Bu nedenle spike proteinden sorumlu dizileri içeren genetik böl-

ge sentezlenmeli ve diğer elementler de proteine eklenmelidir. Elde edilen mRNA molekülü ve daha sonra lipid nanopartikülleri ile kaplanmaktadır. Aşı doğrudan vücuda enjekte edildiğinde, hücreler fagositoz yoluyla bağışıklık hücreleri tarafından alınmaktadır. Aşı hücreye girdikten sonra mRNA'yı çevreleyen lipid zar bozulur ve translasyon işlemini tamamlamak için mRNA'nın ribozomda sitoplazmik translokasyonu meydana gelmektedir. Yani ribozomda uygulanan mRNA, yüzey yapısal proteinine (spike protein) çevrilmekte, daha sonra yüzey proteini hücrenin sitoplazmasına salınmaktadır. Ardından proteinleri parçalamak için çalışan proteazom, proteini epitop adı verilen parçalara ayırmaktadır. Epitoplar, TAP ile endoplazmik retikulumda MHC moleküllerine yüklenmektedir. Ardından, N-glikanlarda değişiklikler yapan golgi aygıtının rolü başlamaktadır. Epitoplarla MHC-I bağlanması sonrasında

Gelecekteki araştırmaların amacı, farklı mRNA aşı platformları tarafından uyarılan bağışıklık yollarını karşılaştırmak ve aydınlatmak, mekanizmalarını daha da netleştirmek, bu mekanizmalara dayalı mevcut terapötik yaklaşımların etkinliğini artırmak ve diğer hastalıkları ve yeni patojenite faktörlerini hedef alan yeni deneyler başlatmak olabilir.



Şekil 2: LNP yüklü IVT mRNA aşısının etki mekanizmasının şematik gösterimi

T-hücresi reseptörleri tarafından tanınmak üzere hücrelerin yüzeyinde sunulmakta ve bu da antijene özgü CD8+ T hücreleri tepkilerinin indüklenmesine yol açmaktadır. Böylece bağışıklık tepkisi, salgılanan sitokinlere dayalı olarak ilerlemektedir. Ayrıca epitoplar, MHC-II ye yüklenmekte ve antijene özgü CD4 + T hücre yanıtları indüklenmesi sağlanmaktadır (bkz. Şekil 2).

mRNA aşılarda doğuştan gelen bağışıklık tepkilerini indüklemekte ve Toll- benzeri reseptörler: TLR3, TLR7 ve TLR8 gibi çeşitli hücresel yollar ve ayrıca PKR, RIG-I, OAS ve MDA5 dahil olmak üzere çeşitli sitoplazmik proteinler yoluyla aktive edilmektedir (30,32, 32).

Sonuçta bağışıklık oluşmakta ve virüs vücuda girdiğinde, bağışıklık hafıza hücreleri Spike proteinini tanımakta ve virüsün Spike proteinine yapışan ve aşının oluşturduğu antikorların salgılanmasıyla biten bir seri olay tetiklenmektedir. Spike protein, virüsün hedef hücrelere girmesinin anahtarıdır ve devre dışı bırakılırsa virüs insan vücudunun hücrelerine giremez. Böylece diğer hücreler uyarılmış, virüsün vücudun hücrelerine yapışması ve içine girmesi engellenmiştir.

4. Sonuç

ITV mRNA aşılarının altında yatan temel kavram, gerekli antijeni mRNA dizisinde kodlamak ve elde edilen transkripti, antijen ekspresyonuna ve antijene özgü immün yanıtın uyarılmasına izin veren güvenli ve uygun dağıtım mekanizmaları aracılığıyla hedef hücrelerin sitoplazmasına aktarmaktır. Bilinen bir protein hedefi olan herhangi bir patojen için mRNA aşılarının üretilebildiği aşı platformları esastır. Hem klinik çalışmalar hem klinik öncesi deneyler, mRNA aşılarının güvenli, güçlü ve uzun süreli bağışıklık tepkileri ürettiğini göstermiştir. mRNA aşıları, hayvan modellerinde bulaşıcı hastalık hedeflerine karşı güçlü bir bağışıklık kazanmıştır. HIV, influenza, zika, kuduz virüsü ve diğerlerine karşı daha fazla çalışmada etkinliği gösterilmiştir. Ayrıca pulmonoloji ve diğer hastalıklar gibi diğer alanlarda umut verici sonuçlar vardır (9).

İn vitro sentetik mRNA'ya dayalı aşılarda ve tedaviler sürekli olarak geliştirilmektedir ve hedeflenen mRNA iletimi,

karmaşık farmakolojisi ve mRNA'nın hücrelere girişini kolaylaştırmak için yeni alternatifler bulma gibi çözülmemiş engelleri ele almak için devam eden çabalar vardır. Gelecekteki araştırmaların amacı, farklı mRNA aşı platformları tarafından uyarılan bağışıklık yollarını karşılaştırmak ve aydınlatmak, mekanizmalarını daha da netleştirmek, bu mekanizmalara dayalı mevcut terapötik yaklaşımların etkinliğini artırmak ve diğer hastalıkları ve yeni patojenite faktörlerini hedef alan yeni deneyler başlatmak olabilir.

Kaynaklar

- 1) Rabinovich NR, McInnes P, Klein DL, Hall BF. Vaccine Technologies: View to the Future. *Science*. 1994;265:1401–4.
- 2) Malone R, Felgner P, Verma IM (August 1989). "Cationic Liposome-mediated RNA Transfection". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 86 (16): 6077–81.
- 3) Wolff J., Malone R., Williams P., Chong W., Acsadi G, et al. Direct Gene Transfer into Mouse Muscle in vivo. *Science*. 1990;247:1465–1468. doi: 10.1126/science.1690918.
- 4) Martinon F, Krishnan S, Lenzen G, Magné R, Gornard E, et al. (July 1993). "Induction of Virus-specific Cytotoxic T Lymphocytes in vivo by Liposome-entrapped mRNA". *European Journal of Immunology*. 23 (7): 1719–22.
- 5) Conry R, LoBuglio A, Wright M, Sumerel L, Pike M, et al. (April 1995). "Characterization of a Messenger RNA Polynucleotide Vaccine Vector". *Cancer Research*. 55(7): 1397–400.
- 6) Kallen K, Theß A (January 2014). "A Development that may Evolve into a Revolution in Medicine: mRNA as the Basis for Novel, Nucleotide-based Vaccines and Drugs". *Therapeutic Advances in Vaccines*. 2 (1): 10–31. doi:10.1177/2051013613508729.
- 7) Pascolo S (August 2004). "Messenger RNA-based Vaccines". *Expert Opinion on Biological Therapy*. 4 (8): 1285–94.
- 8) Karikó K., Buckstein M., Ni H., Weissman D. Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The Impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA. *Immunity*. 2005;23:165–175. doi: 10.1016/j.immuni.2005.06.008.
- 9) Norbert p; Michael J.; Frederick W.; Weissman D, (April 2018). "mRNA Vaccines — a New Era in Vaccinology". *Nature Reviews Drug Discovery*. volume 17, pages261–279 (2018).
- 10) Garde D; Saltzman J (November 10, 2020). "The Story of mRNA: How a Once-dismissed Idea Became a Leading Technology in the Covid Vaccine Race". *STAT*. Archived from the Original on November 10, 2020.
- 11) Verbeke R; Lentacker I; De Smedt; Dewitte H. (October 2019). "Three Decades of Messenger RNA Vaccine Development". *Nano Today*. 28: 100766. doi:10.1016/j.nantod.2019.100766.
- 12) Thess A., Grund S., Mui B., Hope M., Baumhof P. et al. Sequence-engineered mRNA without Chemical Nucleoside Modifications Enables an Effective Protein Therapy in Large Animals. *Mol. Ther.* 23, 1456–1464 (2015).
- 13) Naik R., Peden K. Regulatory Considerations on the Development of mRNA Vaccines. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2020:1–19. doi: 10.1007/82_2020_220.

14) Kauffman K., Webber M., Anderson D. Materials for non-viral Intracellular Delivery of Messenger RNA Therapeutics. *J. Control. Release* 240, 227–234 (2016).

15) Hinz T., Kallen K., Britten C.M., Flamion B., Granzer U. et al. The European Regulatory Environment of RNA-based Vaccines. In: Kramps T., Elbers K., editors. *RNA Vaccines: Methods and Protocols*. Springer; New York, NY, USA: 2017. pp. 203–222. *Methods in Molecular Biology*.

16) Conry R, LoBuglio F, Wright M, Sumerel L, Pike M, Johanning F, Benjamin R, Lu D, Curiel DT, Chara. et al. Characterization of a Messenger RNA Polynucleotide Vaccine Vector. *Cancer Res*. 1995;55:1397–400.

17) Yang W, Ziqi Z, Jingwen L, Xuejiao H, Yuquan W. et al. mRNA Vaccine: A Potential Therapeutic Strategy. *Mol Cancer* 20, 33 (2021). doi.org/10.1186/s12943-021-01311-z.

18) Li Y., Kiledjian M. Regulation of mRNA Decapping. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2010;1:253–265. doi: 10.1002/wrna.15.

19) Zimmermann O., Homann J., Bangert A., Müller A., Hristov G., et al. Successful use of mRNA-Nucleofection for Overexpression of Interleukin-10 in Murine Monocytes/macrophages for Anti-inflammatory Therapy in a Murine Model of Autoimmune Myocarditis. *J. Am. Heart Association*. 2012 doi: 10.1161/JAHA.112.003293.

20) Leppek K, Das R, Barna M. Functional 5' UTR mRNA Structures in Eukaryotic Translation Regulation and how to Find Them. (2018). *Nat Rev Mol Cell Biol* 19:158–174.

21) Lei M, Yu Z, Leaf H. mRNA Vaccine for Cancer Immunotherapy. *Molecular Cancer* 2021, 20 (1) doi. org/10.1186/s12943-021-01335-5.

22) Kudla G, Lipinski L, Caffin F, Helwak A, Zyllicz M. High Guanine and Cytosine Content Increases mRNA Levels in Mammalian Cells. (2006). *PLoS Biol* 4:e180.

23) Kimchi-Sarfaty C, Oh J, Kim I., et al.: A 'Silent' Polymorphism in the MDR1 Gene Changes Substrate Specificity. (2007). *Science* 315, 525–528.

24) Kormann M., Hasenpusch G., Aneja M., Nica G., Flemmer A., et al. Expression of Therapeutic Proteins after Delivery of Chemically Modified mRNA in Mice. *Nat. Biotechnol.* 2011;29:154–157. doi: 10.1038/nbt.1733.

25) Anderson B., Muramatsu H., Nallagatla S., Bevilacqua P., Sansing L., et al. Incorporation of Pseudouridine into mRNA Enhances Translation by Diminishing PKR Activation. *Nucleic Acids Res*. 2010;38:5884–5892. doi: 10.1093/nar/gkq347.

26) Goss D., Kleiman F. Poly(A) Binding Proteins: Are They All Created Equal? *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2013;4:167–179. doi: 10.1002/wrna.1151.

27) Pardi N, Weissman D. Nucleoside Modified mRNA Vaccines for Infectious Diseases. *Methods Mol Biol*. 2017;1499:109–21.

28) Arango D, Sturgill D, Alhusaini N, Dillman A, Sweet TJ, et al. Acetylation of Cytidine in mRNA Promotes Translation Efficiency. *Cell*. 2018;175(7):1872–+.

29) Houseley J., Tollervey D. The Many Pathways of RNA Degradation. *Cell*. 2009;136:763–776. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.019.

30) Wadhwa A, Aljabbari A, Lokras A, Foged C, Thakur A. Opportunities and Challenges in the Delivery of mRNA-based Vaccines. *Pharmaceutics*. 2020;12(2):102. doi:10.3390/pharmaceutics12020102

31) Jan D, Daniel R, Nadja S, Ugur S, Özlem Tet al. 2021. mRNA Therapeutics in Cancer Immunotherapy. *Molecular Cancer* 20:1.

32) Sahin, U.; Karikó, K.; Türeci, Ö. (2014), "mRNA-based Therapeutics – Developing a New Class of Drugs", *Nature Reviews. Drug Discovery*, 13 (10): 759–780, doi:10.1038/nrd4278.

Adenoviral vektör tabanlı COVID-19 aşıları

Prof. Dr. Hakan Akbulut



1964 yılında Sivas-Suşehri'nde doğdu. İlkokulu Süşehri'nde, ortaokulu Samsun'da, lise öğrenimini Ankara'da tamamladı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1988 yılında mezun oldu. 1988-1993 yılları arasında İç hastalıkları uzmanlık eğitimini Ankara SSK Dışkapı Hastanesinde tamamladı. Tıbbi Onkoloji yan dal uzmanlık eğitimini 1993-1995 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde tamamladı. 1996 yılında doçent, 2002 yılında profesör oldu. 2001-2008 yılları arasında ABD Yale Üniversitesi ve Sidney Kimmel Kanseri Merkezinde kanser gen tedavisi alanında misafir araştırmacı olarak bulundu. 1996 yılından beri Ankara Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi olarak çalışmakta, 2018 yılından beri de Ankara Üniversitesi Kanseri Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü görevini yürütmektedir.

2019 yılının sonlarında başlayan COVID-19 pandemisi insanlığın viral enfeksiyonlar karşısında çaresizliğini gözler önüne serdi. COVID-19 ile aynı virüs ailesinden olan ve tüm dünyada 2002-2004 yılları arasında yaklaşık 800 kişinin ölümüne neden olan Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) ve 2012-2019 yılları arasında yaklaşık 900 kişinin ölümüne neden olan Middle East Respiratory Syndrome (MERS) da başlangıçta benzeri bir küresel panik tablosu yaratmış ancak bu salgınlar nispeten sınırlı kalmıştır. Dolayısıyla bu salgınlar, hastalık yayılma hızı ve yol açtığı sorunlar bakımından uzun vadede COVID-19 kadar sarsıcı olmamıştır (1). COVID-19 ise resmi rakamlara göre 2019'dan beri 300 milyondan fazla kişiyi enfekte etmiş ve yaklaşık 5,5 milyon kişinin (WHO COVID-19 Situation Report-122, 12 Ocak 2022) ölümüne neden olmuştur (2). COVID-19 tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de etkisini ciddi bir şekilde göstermiştir. Türkiye'de COVID-19 kaynaklı ölüm sayısı Ocak 2022 itibarıyla 84 bine yükselmiştir (2).

Koronavirüsler yaklaşık 30 kb büyüklüğünde tek bir pozitif-zincir RNA molekülüne sahiptir. Virüsün genomunun bir kısmı hücrelerdeki reseptörlerine tutunmasını sağlayan spike proteini (S proteini), yaklaşık üçte ikilik bir kısmı virüsün replikasyonunu sağlayan replikaz enzimini ve aksesuar proteinleri, kalan kısmı ise matriks proteini (M proteini), nükleo-

kapsid proteini (N proteini) ve zarf (envelope) proteinini (E proteini) kodlar (3).

S proteini, virüsün hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanmasını ve endozomlar içine alınmasını sağlar. Aralık 2019'da Wuhan kentinde ilk izole edilen ve SARS-CoV-2 için referans olarak kabul edilen virüs genomunun, sekans dizisine göre yaklaşık 1261 aminoasitten meydana gelen S proteininin furin-benzeri protez enzimleri ile kesilebilen iki alt birimi vardır. Bunlar S1 ve S2 olarak adlandırılır (3). Yapılan çalışmalar SARS-CoV-2 virüsünün insanlarda anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE2) proteinini reseptör olarak kullandığını ve bu proteine bağlandıktan sonra hücre içine girdiğini göstermektedir. Virüsün reseptöre bağlanan bölgesi (RBD: Receptor Binding Domain) S proteininin S1 alt biriminde yer almaktadır (3, 4).

SARS-CoV-2'nin yüzeyinde bulunan S proteini aşı geliştirmek için ideal bir hedefdir. Aynı virüs ailesinden olan SARS-CoV-1 ve bununla benzerlik gösteren MERS-CoV için geliştirilmiş olan S proteinini hedefleyen aşılar klinik çalışmalarda başarı ile denenmiştir (5). S bölgesini hedefleyen aşıların ürettiği antikolar özellikle proteinin ACE2 bağlanma bölgesini kapatarak virüsü nötralize eder (6).

Viral enfeksiyonlara karşı geliştirilen aşı teknolojileri son 10 yılda büyük ilerlemeler kat etmiştir. Birçok hastalığa karşı

RNA ve DNA aşıları, plazmid veya viral vektör aşıları ve rekombinan protein aşıları geliştirilmiştir. SARS-CoV-2'nin S protein sekansı belirlendikten sonra, dünyanın her yerinde bu proteini hedefleyen aşılar yeni teknoloji platformları kullanılarak çalışılmıştır.

COVID-19 aşılarında başlıca 4 farklı aşı platformu acil kullanım için onay almıştır. Bunlar mRNA vaccines (BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), mRNA-1273 (Moderna)), adenoviral vektör aşıları (AZD 1222 (Oxford-Astra Zeneca), Sputnik-V, AD26.COV2.S (Janssen), Convidecia (Cansino), inaktif aşılar (Coronavac (SinoVac), Hayat Vax (Sinopharm), Covaxin (Bharat BioTech), CoviVac (Chumakov Center)) ve protein alt birim aşıları (EpiVacCorona (VECTOR-Russia), RBD-Dimer (ZifiVax)) şeklinde sıralanabilir (7). Bu aşı platformlarında 2022 yılı başı itibarıyla yaklaşık 9 milyar doz uygulanmıştır (8).

Adenoviral Vektör Tabanlı SARS-COV-2 Aşıları

Adenovirüsler, ikozahedral bir kapsid yapısında yer alan yaklaşık 33-38 kDa büyüklüğünde DNA yapısına sahip genomu olan virüslerdir. İnsanlarda 50'den fazla serotipi bulunmaktadır (9). Adenovirüslerin virüs replikasyonundan sorumlu E1 bölgesi çıkarılarak replikasyon defektif virüs elde edilebilmektedir. E1 gen bölgesi dışında E3 bölgesi de çıkarılarak yaklaşık 8-10 kDa büyüklü-



ğünde yabancı DNA yerleştirilebilir (10). Virüsün replikasyon defektif olarak yapılabilmesi, insanlarda güvenlik profilinin yüksek olması ve kargo kapasitesinin 8-10 kBaz'a kadar çıkması bunları gen tedavisi ve aşı platformu olarak cazip hale getirmiştir. Adenoviral vektörler enjekte edildiğinde hemen tüm hücrelere girebilme özelliğine sahiptir ve hücre içine girdikten sonra yaklaşık 7-10 gün süreyle taşıdıkları transgeni ifade ettirirler (10). Ayrıca adenoviral vektörlerin rekombinant yolla kolay inşa edilebilmesi, hücre kültürlerinde çok yüksek titlerde elde edilmesi ve üretim maliyeti olarak diğer platformlardan çok daha ucuz olmaları diğer avantajlarıdır.

Adenoviral vektör platformu ile yapılan aşılarda en basit şekli ile SARS-CoV-2 virüsünün spike antijen geni öncesine bir düzenleyici gen bölgesi, genellikle sitomegalovirüs promoteri, takılarak adenoviral vektöre yerleştirilir. Antijen genini taşıyan adenoviral vektör vücuda enjekte edildiğinde öncelikle doğal bağışıklığı (makrofajları ve antijen sunan hücreleri) aktive eder. Vektörler taşıdıkları antijeni 24 saat içinde girdiği hücre içinde sentez ettirmeye başlar. Özellikle adenoviral vektörün kendisinin de uyardığı doğal bağışıklık hücreleri olan APC'ler bu antijeni alarak lenf düğümlerine gider ve T hücrelerine sunarlar. Adenovirüsler hem B hücrelerini ve hem de T hücrelerini uyarma potansiyeline sahiptir (11, 12).

2019 yılı sonlarında, pandemi başladığında, özellikle adenoviral vektörler gen

tedavisi çalışmaları yapan ve başta HIV-1 ve Ebola olmak üzere diğer viral enfeksiyonlar için aşı geliştirmeye çalışan gruplar, adenoviral vektör platformunu kullanarak COVID-19 aşıları geliştirmeye başlamışlardır. İlk olarak Oxford Üniversitesi grubu SARS-CoV-2'nin tam yapıdaki spike genini şempanze adeno virüsüne yerleştirerek ChadOx1-nCoV aşısını geliştirdiler (13). Faz 3 klinik çalışmada %90'ın üzerinde koruyuculuk oranı gösterilmesiyle acil kullanım onayı olarak rutin aşılamada kullanılmaya başlandı (Tablo 1) (14). Kas içine 1-3 ay arayla uygulanmaktadır. Aşağı yukarı aynı zamanlarda Rusya Gamelaya Enstitüsünde geliştirilen insan tip 5 adeno virüsü ve tip 26 adenovirüslerine spike geni yerleştirilerek yapılan adenoviral aşı (Gam-COVID-Vac/SputnikV) Dünya Sağlık Örgütü, FDA ve EMA tarafından onaylanmasa da başta Rusya olmak üzere 50 civarında ülkede onay olarak acil kullanıma girmiştir. SputnikV birinci dozu tip 5 adenovirüs ve 28 gün sonra ikinci dozu tip 26 adenovirüs vektörü ile kas içine uygulanmaktadır (Tablo 1). SputnikV'nin koruyuculuk oranı %91,6 olarak bildirilmiştir (15). Çin'de geliştirilen bir başka aşıda tip 5 insan adenovirüsüne tam yapıdaki spike geni yerleştirilmiştir (Ad5-nCoV) (Tablo 1) (16). Bu aşı da Çin'de onay olarak kullanılmaya başlanmıştır. Avrupa'da geliştirilen ve insan tip 26 adenoviral vektörün kullanıldığı bir başka aşıda, Ad26.COVS2S, SARS-COV-2 spike geni spike proteinin ACEII reseptörüne tutunmadan önceki prefüzyon halinde stabilize olacak şe-

2019 yılının sonlarında başlayan COVID-19 pandemisi insanlığın viral enfeksiyonlar karşısında çaresizliğini gözler önüne serdi. COVID-19 ile aynı virüs ailesinden olan ve tüm dünyada 2002-2004 yılları arasında yaklaşık 800 kişinin ölümüne neden olan SARS ile 2012-2019 yılları arasında yaklaşık 900 kişinin ölümüne neden olan MERS de başlangıçta benzeri bir küresel panik tablosu yaratmış ancak bu salgınlar nispeten sınırlı kalmıştır. Dolayısıyla bu salgınlar, hastalık yayılma hızı ve yol açtığı sorunlar bakımından uzun vadede COVID-19 kadar sarsıcı olmamıştır.

kilde modifiye edilerek kullanıldı (Tablo 1). Ad26.COVS vektör aşısı ile faz 3 çalışmada tek dozda yaklaşık %70'lik koruma elde edilmiş ve tek doz olarak kullanılacak şekilde acil kullanım onayı olarak rutin uygulamaya girmiştir (17). Bunların dışında henüz faz 3 çalışmalarını tamamlayıp acil kullanım onayı almamış ancak etkin olması beklenen adenoviral vektör tabanlı iki aşı adayı daha bulunmaktadır. İtalya'da geliştirilen GRAdCOV22'de gorilla adenovirüsüne ve Hindistan'da geliştirilen, ChAd-SARS CoV2/BBV154'de şempanze adenovirüsüne tipki Ad26.COVS'de olduğu gibi spike geni pre-füzyon halinde olacak şekilde modifiye edilerek kullanılmıştır (Tablo 1) (18, 19).

Adenoviral Vektörler Güvenli Aşı Platformlarıdır

Adenoviral vektörler özellikle kanser tedavisinde daha fazla olmak üzere en yaygın kullanılan gen dağıtım vektörleridir. COVID-19 pandemisinden önce klinik çalışmalarda 1000'in üzerinde hastada denenmiştir. Özellikle p53 geni taşıyan replike olmayan adenoviral vektörlerle yapılan çalışmalarda 9×10^9 'dan 7.5×10^{12} viral partiküle (VP) kadar değişen dozlarda denenmiş ve güvenli oldukları bulunmuştur. Doz-sınırlayıcı hipersensitivite veya başka toksisiteye rastlanmamıştır. Yan etki olarak vektörün içerdiği gen yapısı, verilmiş şekli vb. durumlara bağlı olarak daha çok ateş, titreme, döküntü, enjeksiyon yerinde şişme, bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, geçici beyaz küre, laktat dehidrogenaz (LDH), serum transaminaz, L6, IL10 ve TNF- α artışları izlenmiştir (20,21).

Adenoviral vektörlerin enfeksiyon hastalıklarına karşı aşı platformu olarak kullanılması çalışmaları yaklaşık 10 yıldır devam etmektedir. Özellikle Ebola için geliştirilmiş adenoviral vektör tabanlı aşılarda klinik çalışmalarda güvenle ve başarı ile kullanılmıştır (22, 23). Adenoviral vektör tabanlı aşılarda Ebola virüs dışında HIV-1, Zika ve İnfluenza enfeksiyonları için de klinik çalışmalarda denenmiştir (24). Özellikle HIV-1 için geliştirilen adenoviral aşı klinik çalışmasında aşı kolunda HIV-1'e karşı immün yanıt oluşmakla birlikte aşı kolunda anlamlı olmayan bir HIV-1 enfeksiyon artışı izlenmiştir (25). İnflüenzaya karşı geliştirilen ve klinik çalışmalarda uygulanan simian adenoviral vektör tabanlı aşılarda da yine ciddi bir yan

etki olmadan güvenle kullanılmışlardır (26). COVID-19 pandemisi ile adenoviral vektörler de aşı platformu olarak kullanılmış ve bugüne kadar dört farklı adenoviral COVID-19 aşısı acil kullanım onayı olarak rutin kullanıma girmiştir (Tablo 1). Bu aşılardan iki tanesinde tip-5 insan adenoviral vektörü kullanılmıştır. Milyonlarca doz uygulanan bu aşılardan iki tanesinde nadiren görülen fatal tromboz vakaları bildirilmiştir (27). Bu aşılardan birincisinde ChadOx1-nCoV, şempanze adenovirüsü, diğerinde ise Ad26 COV2-S, insan tip 26 adenoviral vektörü kullanılmıştır (27).

Adenovirüslere Karşı Önceden Var Olan İmmünite Aşı Etkinliğini Değiştirir Mi?

Adenovirüslere karşı mevcut immünitenin, bu virüslerin aşı vektörü olarak kullanıldığında etkinliğini düşürebileceğine dair yaygın bir kanaat vardır. Preklinik çalışmalarda adenovirüse karşı preimmünize edilen farelerde adenoviral vektörle challenge yapıldığında vektörün taşıdığı genlerin ifadesinde azalma olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Fare tümör modelinde önceden adenovirüse karşı immünize edilen farelere Ad-lusiferaz vektörü intratümöral olarak enjekte edildiğinde mevcut antikorların lusiferaz ifadesi ile ifade süresini azalttığı gösterilmiştir (28). Fakat ilginç olarak adenovirüse karşı daha önceden var olan immünitenin tekrar adenoviral vektör enjekte edildiğinde vektörün hücre içine alınmasını etkilemediği fakat transgen ifadesini baskıladığı bulunmuştur (29). Önceden var olan adenovirüse karşı immünitede özellikle adenovirüse karşı gelişen hafıza T hücrelerinin adenoviral kapsid proteinini ifade eden hücreleri ortadan kaldırdığı için vektörlerin etkisini azalttığı düşünülmektedir. Bu çalışmalar daha çok kanser tedavisinde için geliştirilen adenoviral vektörlerde yapılmıştır. Replikasyon defektif adenoviral vektörler memeli hücrelerinde çoğalamadığı için vektörlerin hücre içine girdikten sonra ortadan kaldırılması riski bu vektörlerin kullanıldığı aşılarda beklenmemektedir.

Enfeksiyon hastalıklarına karşı geliştirilen viral vektörlerle yapılan aşılarda, aşılamada kullanılan viral vektörlere karşı önceden var olan immünitenin, aşı etkinliğini değiştirmediğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir (30). Kanser modellerinde yapılan çalışmalarda, tümör

içine yapılan adenoviral vektör uygulamalarında (tümör antijeni taşıyan vektörler), adenovirüse karşı var olan nötralizan antikorların tümör içinde uygulanan antijene karşı spesifik immüniteyi artırdığını gösteren çalışmalar da bildirilmiştir (31). HIV için geliştirilen kızamık virüsünün vektör olarak kullanıldığı bir çalışmada önceden var olan anti-kızamık antikorlarının aşının immün sistemi uyarma etkisini değiştirmediği bulunmuştur (32). SARS CoV-2 için tip5 insan Adenovirusu kullanılarak geliştirilmiş olan bir vektör aşısı ile yakın zamanda yapılan faz 1 çalışmada adenovirüs tip5 e karşı 1/200 titrede nötralizan antikor düzeyi olan sağlıklı kişilerde anti-SARS-CoV-2 antikor düzeyinde ve spesifik T hücre cevabında hafif bir azalma olsa da yine de belirgin bir koruyuculuk sağlayabileceğini göstermiştir (16).

Adenoviral vektörlerin farklı uygulama şekillerinin önceden var olan anti-adenoviral immünitenin etkinliği değiştirme olasılığından kurtulmak için kullanılması da gündeme gelmiştir. Nitekim bir preklinik çalışmada kuduz glikoproteinini taşıyan bir tip5 adenoviral vektör aşısının oral yoldan uygulandığında anti-adenoviral antikorların aşı etkinliğini değiştirmediği gösterilmiştir (33). Önceden var olan anti-adenoviral nötralizan antikorların, adenoviral aşı vektörlerinin etkinliğini azaltma olasılığını ortadan kaldırmak için araştırılan konulardan biri de vektör dozunun artırılmasıdır. Genellikle 10^9 Vp/doz olarak uygulandığında vektöre karşı olan nötralizan antikorların özellikle aşının hücre içine alınmasını etkilemediği fakat etkisini daha fazla baskıladığı bulunurken 10^{10} ve 10^{11} /dozlarda bu baskılanmanın daha az olduğu gösterilmiştir (34). Deneklerde önceden var olan anti-adenoviral immünitenin aşı vektörlerinin etkilerini olumsuz yönde etkilemediği bilinmektedir. HIV-1 için geliştirilen adenoviral vektör aşılarında lokal yan etkiler açısından önceden var olan adenoviral immünitenin bir fark oluşturmadığı, sistemik yan etkilerin ise önceden adenoviral antikorlara sahip olan kişilerde çok daha az görüldüğü bulunmuştur (35). Bu klinik çalışmanın bulguları, preklinik çalışmalarda önceden var olan anti-adenoviral nötralizan antikorların intratümöral uygulama sonrasında adenoviral vektörlerin sistemik dağılımını engellediğini gösteren çalışma sonuçlarını desteklemektedir (30).

Sonuç olarak toplumda var olan ade-



Viral enfeksiyonlara karşı geliştirilen aşı teknolojileri son 10 yılda büyük ilerlemeler kat etmiştir. Birçok hastalığa karşı RNA ve DNA aşuları, plazmid veya viral vektör aşuları ve rekombinan protein aşuları geliştirilmiştir. SARS-CoV-2'nin S protein sekansı belirlendikten sonra, dünyanın her yerinde bu proteini hedefleyen aşular yeni teknoloji platformları kullanılarak çalışılmıştır. COVID-19 aşularında başlıca 4 farklı aşı platformu acil kullanım için onay almıştır. Bu aşı platformlarında 2022 yılı başı itibariyle yaklaşık 9 milyar doz uygulanmıştır.

novirüslere karşı yüksek seropozitiflik oranının adenoviral vektör aşularının etkinliğini düşürebilecek bir engel gibi görünmesiyle birlikte özellikle nötralizan antikorlar etkinlik azalmasında rol oynayabilir. Ülkemizde sağlıklı popülasyonda Adenovirüs tip 5'e karşı olan nötralizan antikor yükseklik oranı bilinmemekle birlikte dünyada adenoviral nötralizan antikorların en yaygın olarak bulunduğu Afrika toplumlarındaki erişkinlerde bu oran %70'ler düzeyindedir ancak Batı toplumlarında bu oran %30-40'lara kadar düşmektedir (36).

Vektör Aşuları COVID-19 Pandemisini Bitirebilir Mi?

Yukarıda belirtilen vektör aşularında iki kez uygulanan aşının koruyuculuk oranı başlangıçta fazla yüksek olsa da zaman içinde özellikle SARS-CoV-2'nin yeni varyantlarının ortaya çıkmasıyla tıpkı mRNA ve inaktif aşılarda olduğu gibi ko-

ruyuculuk oranları çok düşük düzeylere inmiştir. Ancak yine de aşılardan kişilerde yeni varyant enfeksiyonlarının daha hafif geçtiği ve hastaneye yatış oranları ile COVID-19'dan ölüm oranlarının belirgin şekilde azlığı dikkati çekmektedir (2).

mRNA, inaktif ve vektör aşularının özellikle yeni ortaya çıkan varyantlarla hastalığın insandan insana bulaşmasını engellemedeki başarısızlığı farklı arayışları gündeme getirmiştir. Özellikle SARS-CoV-2'ye mukozal immünitinin artırılması hastalığın bulaşmasını engellemede bir strateji olarak ön plana çıkmıştır. Bu amaçla ABD'de adenoviral vektörlere spike geni, VXA-COV2-1 aşısında olduğu gibi tam uzunlukta olarak veya AdCOVID'de olduğu gibi spike proteinin ACE II reseptörüne bağlanan reseptör bağlayıcı halkasını (RBD) içeren kısmı ya da hAd5-S-fusion N-ETSD vektöründe olduğu gibi SARS-CoV2'nin spike geni ile N-capsid geni füzyon yapılarak

tip5 insan adenovirüsüne yerleştirilmiştir (Tablo 1) (37, 38, 39). Her üç aşı da halen klinik çalışmalarda nazal ya da sublingual yoldan denemektedir. Yine ABD'de geliştirilen bir başka adenoviral vektör aşısında, spike geni tek başına ya da SARS-CoV-2'ye spesifik T hücre epitop geni ile bir şempanze adenovirüsüne yerleştirilerek (Tablo 1) burun yoluyla klinik çalışmalarda uygulanmaya başlamıştır (40).

Mart 2020'de kurulan TÜBİTAK COVID-19 Türkiye platformuna Ankara Üniversitesi Kanser Araştırma Enstitüsü olarak adenoviral vektör tabanlı COVID-19 aşısı geliştirme projesi ile katıldık. Proje kapsamında antijen çeşitliliğini arttırmak ve ayrıca class 1 immünojenisiteyi arttırmak amacıyla spike genini 4 parçaya ayırarak tip 5 insan adenovirüsüne (yayımlanmamış veri) yerleştirdik (Tablo 1). Pre-klinik çalışmalarda SARS-CoV-2'ye karşı belirgin IgG tipi antikor cevabı ve

nötralizan antikor yanıtı (yayına hazırlanıyor) elde edildi. ACEII transgenik farelerde yüksek dozda SARS-CoV2 virüsü (Wuhan suşu) ile yapılan karşı koyma (challenge) çalışmalarında aşılınmayan gruba göre belirgin sağkalım avantajı ve virüs eliminasyonu (yayına hazırlanıyor) izlendi. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan onay alan CoVacHGMix aşımız halen faz 1 klinik çalışma aşamasındadır. Faz 1 çalışmada intramüsküler yoldan uygulama ile toksisite ve etkinlik açısından test edilecek aşının faz 2 aşamasından itibaren ağız yoluyla da kullanılması planlanmıştır.

COVID-19 Aşılarının Koruyuculuğu Ne Kadar Süreyle Devam Eder?

SARS-CoV-1 ve MERS-CoV aşılarında yaşanan en önemli sorunlardan bir tanesi de aşılama ile virüse karşı gelişen koruyucu antikor titrasyonunun zaman içinde azalmasıdır (41). Antikor titresinin azalması, aşılanan insanların kısa süre sonra virüs ile tekrar enfekte olabilecekleri anlamına gelmektedir. Nitekim benzer bir durum SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen aşılar da karşımıza çıkmıştır. Bugüne kadar acil kullanımına izin verilen mRNA aşıları, Adenoviral tabanlı aşılar ve inaktif aşılarla aşılananlarda

yeni varyantların da ortaya çıkmasının etkisiyle hem aşıların koruyuculuk oranları çok azalmış hem ağır hastalıktan koruma süreleri hatırlatma dozunu takiben 3-4 aylara kadar inmiştir (42). Pandemi'nin kırılmasında, özellikle insandan insana bulaşın engellenmesinde mevcut acil kullanım onayı olan aşılar ne yazık ki başarılı olamamıştır.

Aşılama sonrasında koronavirüse karşı daha uzun süreli ve güçlü bir koruyuculuk sağlayabilmek için hücresel bağışıklık sistemini de virüse karşı harekete geçirmek önem taşımaktadır. Üretilen koronavirüs aşılarının S proteinine karşı güçlü ve etkili antikor cevabı oluşturmalarının yanı sıra, yine virüsü tanıyan T-hücre cevabını da oluşturması uzun süreli koruma sağlanabilmesi açısından önemlidir.

Özellikle mukozal immünite geliştirme kapasiteleri sınırlı olduğu için SARS-CoV-2'nin ağız ve burun mukozasında yerleşmesini ve dolayısıyla kişiler tam aşılanmış bile olsa virüsü bir başkasına bulaştırmalarını engellemektedir. Mukozal immünite oluşturma açısından canlı viral aşılar ön plana çıkmaktadır. Bu amaçla halen klinik çalışmalarda başarı ile denen insan tip 5 adenovirüs tabanlı COVID-19 aşıları nazal ya

da oral yoldan kullanılmaları nedeniyle insandan insana bulaş zincirini kırmaları açısından büyük önem taşımaktadır (Tablo 1). TÜBİTAK COVID-19 platformu kapsamında geliştirdiğimiz ve halen faz I klinik çalışma aşamasında olan insan adenoviral vektör tabanlı COVID-19 aşımız (CoVacHGMix) oral yoldan (sublingual) olarak da klinikte denenecektir (Tablo 1).

Kaynaklar

1) Lu L, Zhong W, Bian Z, et al. A Comparison of Mortality-Related Risk Factors of COVID-19, SARS and MERS: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect.* 2020;81(4):e18-e25.

2) <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (Erişim Tarihi: 12.01.2022)

3) Hartenian E, Nandakumar D, Lari A, Ly M, Tucker JM, Glaunsinger BA. The Molecular Virology of Coronaviruses *J Biol Chem.* 2020; jbc.REV120.013930.

4) Ouassou H, Kharchoufa L, Bouhrim M, et al. The Pathogenesis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Evaluation and Prevention. *J Immunol Res.* 2020;2020:1357983.

5) Tai W, Zhang X, Yang Y, Zhu J, Du L. Advances in mRNA and Other Vaccines Against MERS-CoV. *Transl Res.* 2021;S1931-5244(21)00280-2. doi:10.1016/j.trsl.2021.11.007

6) Li, YD., Chi, WY., Su, JH. et al. Coronavirus Vaccine Development: From SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci* 27, 104 (2020).

7) Yusuf A, Sarfati D, Booth CM, Pramesh CS, Lombe D, Aggarwal A, Bhoo-Pathy N, Tsunoda A, Vanderpuye V, Kutluk T, Sullivan A, Mukherji D, Mutebi M, van Hemelrijck M, Sullivan R; COVID-19 and Cancer Global Taskforce. Cancer and COVID-19 Vaccines: A Complex Global Picture. *Lancet Oncol.* 2021 Jun;22(6):749-751.

8) https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/how-do-vaccines-work?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7D&gclid=CjwKCAiAxJSPBhAoEiwAeO_fP_04SIWa_tx7s6mz4vKX5nHeR4B-7t5ZDxSGDGdkJn8cxRlb8MJcyRoCmUAQAvD_BwE (Erişim Tarihi: 12.01.2022)

9) Crenshaw BJ, Jones LB, Bell CR, Kumar S, Matthews QL. Perspective on Adenoviruses: Epidemiology, Pathogenicity, and Gene Therapy. *Biomedicines.* 2019;7(3):61. Published 2019 Aug 19.

10) Mendonça SA, Lorincz R, Boucher P, Curiel DT. Adenoviral Vector Vaccine Platforms in the SARS-CoV-2 Pandemic. *npj Vaccines* 2021;6(1):1-14.

11) Appledorn DM, Patial S, McBride A, Godbehere S, Van Rooijen N, et al. Adenovirus Vector-Induced Innate Inflammatory Mediators, MAPK Signaling, as Well as Adaptive Immune Responses are Dependent Upon Both TLR2 and TLR9 in vivo. *J Immunol* 2008;181(3):2134-2144.

12) Fejer G, Freudenberg M, Greber UF, Gyory I. Adenovirus-Triggered Innate Signaling Pathways. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2011;1(4):279-288.

13) Yadav PD, Ella R, Kumar S, et al. Immunogenicity and Protective Efficacy of Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine Candidate, BBV152 in Rhesus Macaques. *Nat Commun.* 2021;12(1):1386. Published 2021 Mar 2.

14) Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, et al. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChA-

Tablo 1: SRAS_CoV-2 için geliştirilmiş ve klinik çalışmaları devam eden ya da tamamlanmış adenoviral vektör tabanlı aşılar

Aşının adı	Adenovirus serotipi	Kullanılan SARS-CoV-2 antijeni	Uygulama şekli ve doz	Klinik faz	Geliştiren Kuruluş/Ülke
Ad4-nCOV	İnsan, Ad5	Full length spike	im/ 1x10 ¹¹ -5x10 ¹⁰	3*	CanSino/China
hAd5-S-fusion N-ETSD	İnsan, Ad5	Spike _Ncapsid fusion	Sub lingual1x10 ¹¹ -5x10 ¹⁰	1	ImmunityBio/USA
VXA-COV2-1	İnsan, Ad5	Full length spike	Oral 1x10 ¹⁰ -1x10 ¹¹	1	Vaxart /USA
AdCOVID	İnsan, Ad5	RBD	nasal/lo-med-high	1	Altimmune, /USA
Ad26.COV2-S	İnsan, Ad26	Pre-fusion stabilized spike protein	im/ 1x10 ¹¹ -5x10 ¹⁰	3*	Janssen/Europe
Gam-COVID-Vac/ SputnikV	İnsan, Ad5 ve Ad26	Full-length spike protein	im/ 1x10 ¹¹	3*	Gamaleya /Russia
GRAd-COV2	Goril, Ad32	Pre-fusion stabilized spike protein	im/ 5x10 ¹⁰ -1x10 ¹¹ -2x10 ¹¹	1	ReiThera/ Italy
ChAdOX1-nCoV	Şempanze, ChAdY25	Full-length spike protein	im/ 5x10 ¹⁰ -2x10 ¹⁰	3*	AstraZeneca /UK
ChAd-SARS-CoV-2/ BBV154	Şempanze, Ad36	Pre-fusion stabilized spike protein	im/5x10 ¹⁰ -1x10 ¹¹	1	Bharat Biotech / India
ChAdV68-S and ChAdV68-S-TCE	Şempanze, Ad68	Spike protein alone or associated with SARS-CoV-2 T cell epitope	nasal/1x10 ¹⁰	1	Gritstone/USA
CoVacHGMix	İnsan, Ad5	Spike protein sub units	İm/ 5x10 ¹⁰ -1x10 ¹¹ İm 1x10 ¹¹ veya 5x10 ¹⁰ /sublingual 5x10 ¹¹	1	TÜBİTAK/TURKEY

* COVID-19 için acil kullanım onayı alan adenoviral vektör tabanlı aşılar.

- dOx1 nCoV-9) Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;385(25):2348-2360.
- 15) Logunov D.Y., Dolzhikova L.V., Shcheblyakov D.V., Tukhvatulin A.I., Zubkova O.V., Dzharullaeva A.S., Kovyryshina K.V., Nadezhda L.L., Grousova D.M., Erokhova A.S. Safety and Efficacy of a rAd26 and rAd5 Vector-Based Heterologous Prime-Boost COVID-19 Vaccine: An Interim Analysis of a Randomized Controlled Phase 3 Trial in Russia. *Lancet.* 2021;397:671–681.
- 16) Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, Wu SP, Wang BS, Wang Z, Wang L, Jia SY, Jiang HD, Wang L, Jiang T, Hu Y, Gou JB, Xu SB, Xu JJ, Wang XW, Wang W, Chen W. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a Recombinant Adenovirus Type-5 Vectored COVID-19 Vaccine: A Dose-Escalation, Open-label, Non-Randomised, First-In-Human Trial. *Lancet.* 2020 Jun 13;395(10240):1845-1854. *Epub* 2020 May 22. PMID: 32450106; PMCID: PMC7255193.
- 17) adoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, Stoop J, Tete S, Van Damme W, Leroux-Roels I, Berghmans PJ, Kimmel M, Van Damme P, de Hoon J, Smith W, Stephenson KE, De Rosa SC, Cohen KW, McElrath MJ, Cormier E, Scheper G, Barouch DH, Hendriks J, Struyf F, Dougouih M, Van Hoof J, Schuitemaker H. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26. COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021 May 13;384(19):1824-1835.
- 18) Lanini S, Capone S, Antinori A, Milleri S, Nicastri E, Camerini R, Agrati C, Castilletti C, Mori F, Sacchi A, Matusali G, Gagliardini R, Ammendola V, Cimini E, Grazioli F, Scorzolini L, Napolitano F, Plazzi MM, Soriani M, De Luca A, Battella S, Sommella A, Contino AM, Barra F, Gentile M, Raggioli A, Shi Y, Girardi E, Maeurer M, Capobianchi MR, Vaia F, Piacentini M, Kroemer G, Vitelli A, Colloca S, Folgori A, Ippolito G. GRAd-COV2, A Gorilla Adenovirus-Based Candidate Vaccine Against COVID-19, is Safe and Immunogenic in Younger and Older Adults. *Sci Transl Med.* 2022 Jan 12;14(627):eabj1996.
- 19) Hassan AO, Shrihari S, Gorman MJ, Ying B, Yuan D, Raju S, Chen RE, Dmitriev IP, Kashentseva E, Adams LJ, Mann C, Davis-Gardner ME, Suthar MS, Shi PY, Sapphire EO, Fremont DH, Curiel DT, Alter G, Diamond MS. An Intranasal Vaccine Durably Protects Against SARS-CoV-2 Variants in Mice. *Cell Rep.* 2021 Jul 27;36(4):109452.
- 20) Crystal, RG, Harvey, BG, Wisnivesky, JP, O'Donoghue, KA, Chu, KW, Maroni, J, Muscat, JC, Pippo, AL, Wright, CE, Kaner, RJ, Leopold, PL, Kessler, Wang, B-Y, Chen, Y-B, Ayalon, O, Bender J. Analysis of Risk Factors for Local Delivery of Low-and Intermediate-Dose of Adenovirus Gene Transfer Vectors to Individuals with a Spectrum of Comorbid Conditions. *Human Gene Therapy* 13:65-1000. (2002).
- 21) Harvey, BGG, Maroni, J, O'Donoghue, KA, Chu, KW, Muscat, JC, Pippo, AL, Wright, CD, Hollmann, C, Wisnivesky, JP, Kessler, PD, Rasmussen, HS, Rosengart, TK, and Crystal, RG. Safety of Local Delivery of Low-and Intermediate-Dose Adenovirus Gene Transfer Vectors to Individuals with a Spectrum of Morbid Conditions. *Human Gene Therapy* 13:15-63 (2002)
- 22) Gilbert SC. Adenovirus-Vectored Ebola Vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2015;14(10):1347-57.
- 23) Zhu FC, Wurie AH, Hou LH, Liang Q, Li YH, Russell JB, Wu SP, Li JX, Hu YM, Guo Q, Xu WB, Wurie AR, Wang WJ, Zhang Z, Yin WJ, Ghazzawi M, Zhang X, Duan L, Wang JZ, Chen W. Safety and Immunogenicity of a Recombinant Adenovirus Type-5 Vector-Based Ebola Vaccine in Healthy Adults in Sierra Leone: A Single-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *Lancet.* 2017 Feb 11;389(10069):621-628.
- 24) Sakurai F, Tachibana M, Mizuguchi H. Adenovirus Vector-Based Vaccine for Infectious Diseases. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2021 Nov 12;42:100432.
- 25) Gray G, Buchbinder S, Duerr A. Overview of STEP and Phambili Trial Results: Two Phase IIb Test-of-Concept Studies Investigating the Efficacy of MRK Adenovirus Type 5 gag/pol/nef Subtype B HIV Vaccine. *Curr Opin HIV AIDS.* 2010 Sep;5(5):357-61.
- 26) Coughlan L, Sridhar S, Payne R, Edmans M, Milicic A, Venkatraman N, Lugonja B, Clifton L, Qi C, Folegatti PM, Lawrie AM, Roberts R, de Graaf H, Sukhtankar P, Faust SN, Lewis DJM, Lambe T, Hill A, Gilbert SC. Heterologous Two-Dose Vaccination with Simian Adenovirus and Poxvirus Vectors Elicits Long-Lasting Cellular Immunity to Influenza Virus A in Healthy Adults. *EBioMedicine.* 2018 Mar;29:146-154.
- 27) Sharifian-Dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-Dorche A, Mohammadi P, Nomovi M, Mowla A. Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia and Cerebral Venous Sinus Thrombosis Post COVID-19 Vaccination; A Systematic Review. *J Neurol Sci.* 2021 Sep 15;428:117607.
- 28) Vlachaki MT, Hernandez-Garcia A, Ittmann M, Chhikara M, Aguilar LK, Zhu X, Teh BS, Butler EB, Woo S, Thompson TC, Barrera-Saldana H, Aguilar-Cordova E. 2002. Impact of Preimmunization on Adenoviral Vector Expression and Toxicity in a Subcutaneous Mouse Cancer Model. *Mol Ther* 6:342– 348.
- 29) Varnavski AN, Zhang Y, Schnell M, Tazelaar J, Louboutin JP, Yu QC, Bagg A, Gao GP, Wilson JM. 2002. Preexisting Immunity to Adenovirus in Rhesus Monkeys Fails to Prevent Vector-Induced Toxicity. *J Virol* 76:5711–5719.
- 30) Bramson JL, Hitt M, Gaudie J, Graham FL. Pre-existing Immunity to Adenovirus Does Not Prevent Tumor Regression Following Intratumoral Administration of a Vector Expressing IL-12 But Inhibits Virus Dissemination. *Gene Ther.* 1997 Oct;4(10):1069-76. PMID: 9415313.
- 31) Tuve S, Liu Y, Tragoolpua K, Jacobs JD, Yumul RC, Li ZY, Strauss R, Hellström KE, Disis ML, Roffler S, Lieber A. In Situ Adenovirus Vaccination Engages T Effector Cells Against Cancer. *Vaccine.* 2009 Jun 24;27(31):4225-39. *Epub* 2009 Apr 16. PMID: 19481312; PMCID: PMC2272281.
- 32) Lorin C, Mollet L, Delebecque F, Combredet C, Hurtrel B, Chameau P, et al. A Single Injection of Recombinant Measles Virus Vaccines Expressing Human Immunodeficiency Virus (HIV) Type 1 Clade B Envelope Glycoproteins Induces Neutralizing Antibodies and Cellular Immune Responses to HIV. *J Virol* 2004;78:146–57.
- 33) Xiang ZQ, Gao GP, Reyes-Sandoval A, Li Y, Wilson JM, Ertl HC. Oral Vaccination of Mice with Adenoviral Vectors is not Impaired by Preexisting Immunity to the Vaccine Carrier. *J Virol.* 2003 Oct;77(20):10780-9. Erratum in: *J Virol.* 2005 Mar;79(6):3888. PMID: 14512528; PMCID: PMC224991.
- 34) Harro CD, Robertson MN, Lally MA, O'Neill LD, Edupuganti S, Goepfert PA, Mulligan MJ, Priddy FH, Dubey SA, Kierstead LS, Sun X, Casimiro DR, DiNubile MJ, Shiver JW, Leavitt RY, Mehrotra DV; Merck V520-007/012 Study Teams. Safety and Immunogenicity of Adenovirus-Vectored Near-Consensus HIV Type 1 Clade B gag Vaccines in Healthy Adults. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2009 Jan;25(1):103-14.
- 35) Harro C, Sun X, Stek JE, Leavitt RY, Mehrotra DV, Wang F, Bett AJ, Casimiro DR, Shiver JW, DiNubile MJ, Quirk E; Merck V526-001 Study Group. Safety and Immunogenicity of the Merck Adenovirus Serotype 5 (MRKAd5) and MRKAd6 Human Immunodeficiency Virus Type 1 Trigenic Vaccines Alone and in Combination in Healthy Adults. *Clin Vaccine Immunol.* 2009 Sep;16(9):1285-92.
- 36) Barouch, D. H., Kik, S. V., Weverling, G. J., Dilan, R., King, S. L., Maxfield, L. F., Clark, S., Ng'ang'a, D., Brandariz, K. L., Abbink, P., Sinangil, F., de Bruyn, G., Gray, G. E., Roux, S., Bekker, L. G., Dilraj, A., Kibuuka, H., Robb, M. L., Michael, N. L., Anzala, O., Goudsmit, J. (2011). International Seroprevalence of Adenovirus Serotypes 5, 26, 35, and 48 in Pediatric and Adult Populations. *Vaccine*, 29(32), 5203–5209.
- 37) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04563702> Safety and Immunogenicity Trial of an Oral SARS-CoV-2 Vaccine (VXA-CoV2-1) for Prevention of COVID-19 in Healthy Adults. (Erişim Tarihi: 12.01.2022)
- 38) King RG, Silva-Sanchez A, Peel JN, Botta D, Dickson AM, Pinto AK, Meza-Perez S, Allie SR, Schultz MD, Liu M, Bradley JE, Qiu S, Yang G, Zhou F, Zumaquero E, Simpler TS, Mousseau B, Killian JT Jr, Dean B, Shang Q, Tipper JL, Risley CA, Harrod KS, Feng T, Lee Y, Shiberu B, Krishnan V, Peguillet I, Zhang J, Green TJ, Randall TD, Suschak JJ, Georges B, Brien JD, Lund FE, Roberts MS. Single-Dose Intranasal Administration of AdCOVID Elicits Systemic and Mucosal Immunity against SARS-CoV-2 and Fully Protects Mice from Lethal Challenge. *Vaccines (Basel).* 2021 Aug 9;9(8):881.
- 39) Gabitzsch E, Safrit JT, Verma M, Rice A, Sieling P, Zakin L, Shin A, Morimoto B, Adisetiyo H, Wong R, Bezawada A, Dinkins K, Balint J, Peykov V, Garban H, Liu P, Bacon A, Bone P, Drew J, Sanford DC, Spilman P, Sender L, Rabizadeh S, Niazi K, Soon-Shiong P. Dual-Antigen COVID-19 Vaccine Subcutaneous Prime Delivery with Oral Boosts Protects NHP Against SARS-CoV-2 Challenge. *Front Immunol.* 2021 Sept16;12:729837.
- 40) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04776317> Chimpanzee Adenovirus and Self-Amplifying mRNA Prime-Boost Prophylactic Vaccines Against SARS-CoV-2 in Healthy Adults. (Erişim Tarihi: 12.01.2022)
- 41) Yu S, Chen K, Fang L, Mao H, Lou X, Li C, Zhang Y. Comparison and Analysis of Neutralizing Antibody Levels in Serum after Inoculating with SARS-CoV-2, MERS-CoV, or SARS-CoV Vaccines in Humans. *Vaccines (Basel).* 2021 Jun 2;9(6):588. PMID: 34199384; PMCID: PMC8229804.
- 42) Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, Cho A, Jankovic M, Schaefer-Babajew D, Oliveira TY, Cipolla M, Viant C, Barnes CO, Bram Y, Breton G, Hägglöf T, Mendoza P, Hurley A, Turroja M, Gordon K, Millard KG, Ramos V, Schmidt F, Weisblum Y, Jha D, Tankelevich M, Martinez-Delgado G, Yee J, Patel R, Dizon J, Unson-O'Brien C, Shimeliovich I, Robbiani DF, Zhao Z, Gazumyan A, Schwartz RE, Hatziioannou T, Bjorkman PJ, Mehndru S, Bieniasz PD, Caskey M, Nussenzweig MC. Evolution of Antibody Immunity to SARS-CoV-2. *Nature.* 2021 Mar;591(7851):639-644.

DSÖ ve COVID-19 aşuları

Prof. Dr. Hakan S. Orer



1986 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesini bitirdi. 1989-1991 yıllarında Fransız Hükümeti bursuyla gittiği Paris Pitié-Salpêtrière Tıp Fakültesi INSERM U288 araştırma merkezinde doktora tezini tamamlayarak 1992 yılında Hacettepe Üniversitesinden Farmakoloji Bilim Doktoru oldu. 1993-1995 yıllarında doktora sonrası çalışmalarını ABD Michigan State Üniversitesinde tamamladı. 1995 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalında çalışmaya başladı. 1997 yılında doçent, 2003 yılında profesör unvanını aldı. 2002-2003 yıllarında ABD, Michigan State Üniversitesinde misafir öğretim üyesi olarak görev yaptı. 2003-2012 arasında Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü olarak çalıştı. 2013 yılından bu yana Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalında çalışan Dr. Orer, UNESCO Uluslararası Biyoetik Komitesi (IBC) üyesi ve DSÖ COVID-19 Animal Experiments Expert Group gözlemci üyesi görevlerini de sürdürmektedir.

Pandemi gibi dünya ölçeğinde bir sağlık sorunu ile her ülkenin kendi kendine mücadele etmesinin yeterli olmayacağı ortada iken ülkeleri ortak hedefte birleştirmesi beklenen Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) müdahaleye geç kaldığı iddiaları salgının ilk yılından itibaren kamuoyunu meşgul etti. Oysa, Wuhan'da ilk vakanın bildirilmesinden bir ay sonra, 30 Ocak 2020'de, DSÖ enfeksiyon hastalıkları için en yüksek uyarı seviyesi olan "uluslararası kaygı verici acil halk sağlığı (public health emergency of international concern-PHEIC) uyarısı" yapmıştı (1). Ancak az sayıda ülke dışında bu çağırının gereklerini yerine getiren olmadı (2). Çağrıya en hızlı tepkiyi veren ülkelerin 2003 yılında patlak veren SARS salgınından en çok etkilenen uzak doğu ülkeleri olması belli ki "yaşayarak öğrenmenin" önemini de gösteriyor.

Bir Birleşmiş Milletler (BM) kuruluşu olan DSÖ, üye ülkelere neyi nasıl yapması konusunda tavsiyelerde bulunup destek olabilse de ülke politikalarına karışma yetkisine sahip değildir. 1948 yılında, İkinci Dünya Savaşı'nın hemen ertesinde, sağlığın temel bir insan hakkı olduğu ilkesinden yola çıkarak herkesin en yüksek kalitede sağlık standartlarına erişebilmesi amacıyla kurulan DSÖ, COVID-19 gibi global acil sorunlarla mücadele edebilmek için genel direktöre doğrudan bağlı ayrı bir "sağlık acil durumları hazırlık ve müdahale" (health emergencies preparedness and response) birimine sahiptir (3). Dünyanın

herhangi bir bölgesine müdahale için bir erken uyarı sistemi de içeren bu yapılanmada gerekli stratejinin oluşturulmasından müdahale planlarına ve ülkelerin hazırlık seviyelerinin güçlendirilmesine kadar küresel ölçekte bir planlama yapılmaktadır. Bu bağlamda, bulaşıcı hastalıklar özel bir öneme sahiptir. Ancak COVID-19, dünyanın bir yarıdır karşılaştığı tüm diğer salgınlardan farklı olarak planlarda öngörülen müdahale şartlarının hızla yetersiz kaldığı bir seyir izledi (4). İlk başlarda gelişmiş sağlık sistemlerine sahip bazı ülkeler de dahil olmak üzere birçok ülkede hastane sayısı ve özellikle yoğun bakım kapasiteleri yetersiz kaldı. Aşı ve tedavi yöntemlerinin acilen geliştirilmesi amacıyla yeni ve yenilikçi yapılanmaların hayata geçirilmesi kaçınılmaz oldu. COVID-19 pandemi mertebesine ulaştığında, DSÖ girişimi ile Nisan 2020'de kurulan pandemiye karşı global araştırma girişimi farklı alanlardan ve ülkelere 3000'den fazla araştırmacıyı salgını bitirecek stratejileri tartışmak ve araştırma önceliklerini belirlemek için bir araya getirdi (5). Bu ölçekte bir iş birliği platformu daha önce görülmedik bir durum. Aslında pandemi bilimsel araştırma alanında dünya çapında bir yayın patlamasına ve ülkelerle firmalar arasında bir aşı/tedavi geliştirme yarışına sahne oldu. Özellikle gelişmiş ülkelerde, büyük miktarda kamu kaynağı bu amaçla ilaç sektörüne aktarıldı. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde Başkan Trump yönetimi aşı keşfini, üretimini ve dağıtımını hızlandırmak için başlattığı "ışık hızı ope-

rasyonu (operation warp speed)" ile potansiyel aşı üreticisi altı firmaya ilk aşamada 10 milyar doları aşan bir fon aktardı (6). Özellikle gelişmiş ülkelerin ve kâr odaklı ilaç firmalarının ayrıştırıcı ve ben merkezli politikalarıyla birlikte düşünüldüğünde dünya genelinde bu ölçekte bir faaliyetin koordinasyonunun ne denli zor olacağı daha iyi anlaşılmaktadır. DSÖ ile Dünya Bankası, Uluslararası Para Fonu (IMF) ve Dünya Ticaret Örgütü (WTO) gibi uluslararası büyük mali kuruluşlar da bir araya gelerek düşük gelirli ülkelere aşı ve diğer tıbbi malzemelerin temini için kaynak yaratacak multilateral COVID-19 görev gücü (Multilateral Leaders Task Force on COVID-19) kurulmasına olanak sağladı (7). Bu bakımdan DSÖ'nün, farklı hedefleri ve talepleri olan "paydaşları" bir arada tutarak kapsayıcı bir politika yürütmeyi başardığı kabul edilebilir.

Pandeminin durdurulması için en önemli silah COVID-19 aşısının geliştirilmesi ve risk gruplarından başlayarak hızla en geniş nüfusa uygulanmasıdır. Daha aşı geliştirilme aşamasındayken, gelişmiş ülkelerle gelişmekte olan ülkeler arasında aşuya erişim bakımından eşitliklerin olacağı öngörüsüyle bir dizi girişim başlatıldı. Pandeminin ancak dünya çapında bir dayanışmayla sonlandırılacağı DSÖ Genel Direktörü Dr. Tedros A. Ghebreyesus'un "Herkes güvende olmadıkça kimse güvende olamaz." sözüyle bir kere daha vurgulansa da bunu tam anlamıyla gerçekleştirebilecek bir yapılanma kurulabilirdi söylenemez.



Yine de DSÖ bünyesinde kurulan “COVID-19 kaynaklarına erişimi hızlandırma girişimi” (Access to COVID Tools (ACT)-Accelerator) ve bunun bir uzantısı olarak CEPI (The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) ve Gavi (The Vaccine Alliance) ile ortak, adil ve hakkaniyetli olarak hızlı/güvenli aşı ve bilgi-teknoloji transferi sağlamayı hedefleyen COVAX, bu alanda önemli bir kazanım olmuştur (8, 9). CEPI ve Gavi, sivil toplum kuruluşlarıyla uluslararası örgütleri (DSÖ, UNICEF Dünya Bankası) bir araya getirerek düşük gelirli ülkelerde salgın hastalıkların önlenmesi ve aşılama kampanyaları yürütmeyi amaçlayan geniş katılımlı bir iş modelidir (10). Temel yaklaşım, bir yandan düşük gelirli ülkelerin aşıya erişimini sağlarken diğer yandan aşı geliştirme ve üretimini ilaç firmaları için cazip hale getirerek yaygın ve sürdürülebilir bir aşı tedarik sistemi oluşturmaktır. Bu modelin COVID-19’a uyarlandığı COVAX’a bakılacak olursa sisteme üye gelişmiş ve gelişmekte olan 144 ülkenin alım garantisi vererek DSÖ onaylı aşıları düşük ve düşük-orta gelirli 92 ülkeye (low and lower-middle income-LMIC) uygun koşullarda sağlamayı hedeflediği görülmektedir (11). Bu tip birlikteliklerin cazibesi, biraz da hükümetleri üreticilerle bire bir ticari anlaşma yapma külfetinden kurtararak daha avantajlı koşullarla aşı tedarik edebilmelerinden kaynaklanmaktadır. Üye ülkelerin yanı sıra erken pazar taahhüdü

(advanced market commitment-AMC) programıyla COVAX üzerinden aşı bağışığı yapacağını bildiren (aralarında Türkiye ve ABD’nin de olduğu) bazı başka üye olmayan ülkeler de bulunmaktadır. Ancak COVAX, geçmiş 10 ayda imkânı olan ülkelere hibe edileceği açıklanan aşıların sadece yaklaşık %16’sini teslim edebildi (12). Halen dünya nüfusunun yarısından azı iki doz aşı almış durumda ve düşük gelirli ülkelerle zengin ülkeler arasında kolay kapatılmayacak bir uçurum var (Tablo 1). Eleştirilere rağmen COVAX aracılığıyla toplu aşı tedarikinin ülkelerin aşı üreticileriyle tek tek pazarlık yapmasına göre daha sürdürülebilir bir erişim sağladığı iddia ediliyor (13).

İçinde bulunduğumuz yüzyıl içinde karşılaşılan SARS, MERS ve Ebola gibi salgınlarda elde edilen bilgi birikimi, başta hastalığın görüldüğü coğrafyalar olmak üzere bu süreçte koordinasyonu sağlayan BM kuruluşlarına aşı geliştirme ve ardından sahaya aktarma için önemli bir avantaj sağladı. CEPI ve Gavi gibi yeni yapılanmalar da bu sürecin ürünleri arasında sayılabilir. DSÖ, özellikle düşük gelirli ülkelerde en büyük aşı sağlayıcısı olan UNICEF ile yetersiz sağlık sistemlerini destekleyen önemli bir paydaştır. COVID-19, en hızlı aşı geliştirilen salgın olarak tarihe geçti. Aşı keşfi için endüstriye yapılan doğru-destek dışında başta ABD ve AB

Yeni ilaç geliştirilmesi normal koşullarda 7-12 yıl gibi uzun süre alırken daha önce denenmemiş teknolojiler kullanan mRNA tabanlı aşıların acil kullanım onayı ile yaygın kullanıma girmesi 11 ay içinde başarılıydı. mRNA’nın bir tedavi ajanı olarak geliştirilmesi sürecinin de pandemiyle çakışması aşının hızlı geliştirilmesinde etkili oldu.



olmak üzere ulusal sağlık otoriteleri ve DSÖ süreçleri hızlandırmak adına ön sıralarda yer aldılar. Bu çerçevede, yukarıda sözü edilen COVID-19 hızlandırıcı (ACT-Accelerator) kapsamında kurulan uzman gruplar, yaptıkları haftalık toplantılarla araştırma sonuçlarının bilim camiasında hızla tartışılmasını sağlayarak ve gerektiğinde araştırma sürecini hızlandıracak materyal değişimi gibi çok önemli bir lojistik konuyu hızla çözümlenerek değerli bir katkı yapmaktadır. Bu faaliyetler prelinik araştırmalarda uygun deneysel modellerin belirlenmesi, klinik araştırma alanında ise yeni adaptif araştırma tasarımları ile sonuçlanmıştır (14, 15). Bu sayede faz 1-2 ve 3 klinik araştırmalarının birbiri üzerine biniştirilerek sürelerinin kısaltılmasıyla söz konusu ilaç-aşı araştırmalarının hızla ruhsat aşamasına geçebilmesi sağlandı. Dikkate değer bir diğer tasarım da değişik ülkelerde kullanılan farklı tedavi ajanlarının aynı klinik araştırma protokolü ile takip edilerek karşılaştırılabilir/birleştirilebilir veri elde edilmesine dayalı "dayanışma" (solidarity) klinik araştırmasının, farklı aşuların etkililiklerini değerlendirmek için uyarlanmasıdır (16). Bu tip "çok merkezli, çok aşılı, uyarlanmış, plasebo paylaşımlı, olay odaklı, bireysel randomize edilmiş" klinik araştırma tasarımlarıyla yeni COVID-19 aşularının ne ölçüde etkili ve güvenli olduklarının değerlendirilmesi mümkün olacaktır. Protokolde aşı yapılan ücra bölgelerde araştırma yapabilmek için mobil araştırma merkezlerinin kurulması, ara değerlendirmelerle etkisiz olduğu anlaşılan aşuların araştırma dışına çıkarılması ve uzun takip süreleri

sayesinde aşının terapötik ve toksik etkilerinin değerlendirilmesi gibi yenilikçi özellikler bulunmaktadır.

Yeni ilaç geliştirilmesi normal koşullarda 7-12 yıl gibi uzun süre alırken daha önce denenmemiş teknolojiler kullanan mRNA tabanlı aşuların acil kullanım onayı ile yaygın kullanıma girmesi 11 ay içinde başarılıydı. mRNA'nın bir tedavi ajanı olarak geliştirilmesi sürecinin de pandemiyle çakışması aşının hızlı geliştirilmesinde etkili oldu (17). Burada süreci hızlandıran faktörlerden birisi de keşfedilen yeni ilaç ve aşuların etkili ve güvenli olduklarını değerlendiren ulusal ruhsat otoritelerinin DSÖ platformları aracılığıyla veriye erişim ve yorumlama yeteneklerini artırmalarıdır. Yeni aşı ve tedavi yöntemlerinin DSÖ tarafından onaylanması da prelinik ve klinik araştırma verilerinin değerlendirmesi ile olur. Bu alanda da iş birliği yapılması önemlidir. DSÖ, ilaç piyasası gelişmemiş ülkelerde tüberküloz, sıtma ve HIV, AIDS gibi hastalıklarla mücadelede gereken ilaçları tedarik etmek için, aralarında

Tablo 1: Ülke gelir gruplarına göre iki doz aşılama oranları

Ülke grubu	2 doz aşılama Dünya nüfusu içindeki oranı (%)
Düşük gelirli	1
Düşük-orta gelirli	28
Yüksek-orta gelirli	48
Yüksek gelirli	23
Toplam (Dünya)*	39,8

*Toplam Dünya nüfusu içinde 2 doz aşılama oranı
Kaynak: ourworldindata.org [Erişim tarihi: 12/12/2021]

ABD, AB, Japonya ve G. Kore'nin de bulunduğu ar-ge'ye dayalı ilaç endüstrisi gelişmiş ülkelerin oluşturduğu Uluslararası Harmonizasyon Konseyi (International Harmonization Council-ICH) üyesi ülke ruhsat otoritelerini "bağlayıcı-yetkili (stringent)" olarak tanımlamıştır (18). Bu sınıflandırma daha sonra daha da geliştirilerek başlıca ruhsat otoriteleri arasında bir olgunluk seviyesi oluşturulmuştur. Halen kullanılmakta olan COVID-19 aşularının ruhsat aldığı ülkeler, aşının DSÖ tarafından onaylanıp onaylanmadığına göre bir kriter sistemine dahil edilmiştir (19). Kasım 2021 itibarıyla DSÖ tarafından onaylanan 8 aşıya ek olarak halen faz 3 sonuna gelmiş veya acil kullanım onayıyla bazı ülkelerde kullanımda olan karar ya da veri değerlendirme aşamasında 13 aşı daha bulunmaktadır (20, 21). DSÖ, pandeminin başlarında yayımladığı kılavuzda, COVID-19 aşısının etkili kabul edilebilmesi için aşılama oranının en az %50'sinde (güven aralığının alt ucu %30 olmak üzere) hastalığı önlemesi koşulunu şart koştu (22). Yeni varyantların ortaya çıkmasıyla aşı etkililiği de değişmektedir. Son olarak saplanan yüksek bulaştırıcılığa sahip omikron varyantının aşı etkililiğini azalttığı yönünde emareler vardır (23, 24).

Mutasyonlarla sürekli evrim geçiren bir virüs karşısında DSÖ'nün pandemiyle mücadelede etkisiz kaldığını öne sürerler, gerekçe olarak güçlü ülkeler ve siyasi kutuplaşmaların BM kuruluşları üzerinden güç gösterisi yapmasına işaret etmektedir (25). Aşının politik bir araç olarak kullanılmasını önlemek için patent haklarının serbest olmasına yö-



nelik küresel bir kampanya da yürütülüyor. UNESCO'nun biyoetik ve araştırma etiği uzmanlarından oluşan IBC ve COMEST komiteleri de yayımladıkları bildirimlerle aşının toplumsal bir ürün olduğu ve erişimin hak sayılması gerektiğini vurgulayarak patent kurallarının pandemi çerçevesinde askıya alınmasını önerdiler (26). Ancak, kanser tedavisi gibi başka alanlarda da kullanılabilecek yeni teknolojiler üzerindeki patent korumasının tamamen kaldırılması gerçekçi görünmemektedir. Bütün bunlara karşın DSÖ'nün de büyük katkılarıyla bilimsel alanda uyumlu bir iş birliği, katılım ve dayanışma ile sessiz ama etkili bir mücadeleye sürdürülmekte olduğu da görülmektedir.

Kaynaklar

- 1) COVID-19 Interactive Timeline. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>. (Erişim Tarihi: 03.12.2021)
- 2) Maxmen, A. (2021). Why Did the World's Pandemic Warning System Fail when COVID Hit? *Nature*, 589(7843), 499-500.
- 3) WHO-Organizational Structure. <https://www.who.int/about/structure> (Erişim Tarihi: 03.12.2021)
- 4) Coronavirus: The First Three Months as it Happened. (2020). *Nature*. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00154-w> (Erişim Tarihi: 03.12.2021)
- 5) COVID-19 Research and Innovation Achievements, April, 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-research-and-innovation-achievements> (Erişim Tarihi: 03.12.2021)
- 6) <https://www.bloomberg.com/news/features/2020-10-29/inside-operation-warp-speeds-18-billion-sprint-for-a-vaccine> (Erişim Tarihi: 03.12.2021)
- 7) Multilateral Leaders Task Force on COVID-19. <https://www.covid19taskforce.com/en/programs/task-force-on-covid-19-vaccines> (Erişim Tarihi: 03.12.2021)
- 8) The Access to COVID-19 Tools, (ACT) Accelerator. <https://www.who.int/initiatives/act-accelerator> (Erişim Tarihi: 03.12.2021)
- 9) COVAX Working for Global Equitable Access to COVID-19 Vaccines. <https://www.who.int/initiatives/act-accelerator/covax> (Erişim Tarihi: 14.12.2021)
- 10) CEPI The COVAX Marketplace. <https://cepi.net/the-covax-marketplace/> (Erişim Tarihi: 14.12.2021)
- 11) Gavi COVAX Facility. <https://www.gavi.org/covax-facility> (Erişim Tarihi: 14.12.2021)
- 12) COVID-19 Vaccine Doses Donated to COVAX. <https://ourworldindata.org/grapher/covax-donations-per-dose-used?country=FRA~ESP~SWE~USA~CAN~NOR~NZL~GBR~PRT~CHE~DEU~DNK~ITA~BEL~European+Union~JPN~ARE~NLD~FIN~IRL~HKG> (Erişim Tarihi: 14.10.2021)
- 13) Berkley, S. (2021). COVAX: More than a Beautiful Idea. *Lancet*, 398(10298), 388.
- 14) Munoz-Fontela, C., Dowling, W. E., et al. (2020). Animal Models for COVID-19. *Nature*, 586 (7830), 509-515.
- 15) Krause, P., Fleming, T. R., Solidarity Vaccines Trial Expert, G. (2020). COVID-19 Vaccine Trials Should Seek Worthwhile Efficacy. *Lancet*, 396(10253), 741-743.
- 16) Solidarity Trial Vaccines <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-trial-of-covid-19-vaccines> (Erişim Tarihi: 14.12.2021)
- 17) Forni, G., Mantovani, A., Lincei, R. (2021). COVID-19 Vaccines: Where We Stand and Challenges Ahead. *Cell Death Differ*, 28(2), 626-639.
- 18) WHO-Listed Authority (WLA). <https://www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities> (Erişim Tarihi: 14.12.2021)
- 19) List of Vaccine Producing Countries with Functional NRAs. <https://www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities/list-of-vaccine-prod-countries> (Erişim Tarihi: 14.12.2021)
- 20) Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ Evaluation Process. https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_20Oct2021.pdf (Erişim Tarihi: 03.12.2021)
- 21) The New York Times Vaccine Tracker <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html> (Erişim Tarihi: 14.12.2021)
- 22) WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines. https://cdn.DSÖ.int/media/docs/default-source/blue-print/DSÖ-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines.pdf?sfvrsn=1d5da7ca_5&download=true (Erişim Tarihi: 14.12.2021)
- 23) Callaway, E. (2021). Heavily Mutated Omicron Variant Puts Scientists on Alert. *Nature*, 600 (7887).
- 24) Winning, A., Roelf, W. Pfizer Shot Less Effective in South Africa after Omicron Emerges, Study Shows. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/pfizer-vaccine-protecting-against-hospitalisation-during-omicron-wave-study-2021-12-14/> (Erişim Tarihi: 14.12.2021)
- 25) Hernandez, J.C. Trump Slammed the W.H.O. Over Coronavirus. He's Not Alone. <https://www.nytimes.com/2020/04/08/world/asia/trump-who-coronavirus-china.html> (Erişim Tarihi: 14.12.2021)
- 26) UNESCO's Ethics Commissions' Call for Global Vaccines Equity and Solidarity: Joint Statement by the UNESCO International Bioethics Committee (IBC) and the UNESCO World Commission on the Ethics of Scientific Knowledge and Technology (COMEST) <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000375608.locale=en> (Erişim Tarihi: 14.12.2021)

Aşı üretim süreçlerinde kalite denetimi

Prof. Dr. Asuman Bozkır



Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden mezun oldu. 1989 yılında farmasötik teknoloji alanında doktora eğitimini tamamladı. İngiltere Aston Üniversitesinde farmasötik biyoteknoloji alanında doktora sonrası çalışmalar yaptı. 1997 yılında farmasötik teknoloji doçenti, 2004 yılında profesör oldu. 1998 yılından beri Sağlık Bakanlığı TİTCK'de İlaç, Aşı ve Biyoteknolojik Ürünler Teknik İnceleme, Değerlendirme ve Ruhsatlandırma Komisyonu Üyesi, 2018 yılından itibaren TÜSEB Aşı Bilim Kurul Üyesi, 2020 yılından itibaren ise Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanlığı görevini sürdürmektedir. Araştırma alanları farmasötik biyoteknoloji ile ilaç formülasyonlarının tasarlanması, stabilitesi ve uygulama yollarıdır.

Sena Ayçiçek



Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden mezun oldu. 2018-2019 yılları arasında özel sektörde Ar-Ge uzmanı olarak görev yaptı. 2019 yılından itibaren Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna bağlı İlaç Ruhsatlandırma Dairesinde çalışmaktadır. Araştırma alanları biyolojik, biyoteknolojik, biyobenzer ürünler ve ruhsatlandırma süreçleri, aşı ve peptid/protein yapılı ilaçların formülasyonlarıdır.

Aşılar, canlı veya ölü antijenik mikroorganizmalar, bakteriyel toksinler, toksoidler, bakteri ve virüslerin belirli bölümlerinden antijenik maddeler içeren ve uygulandıkları organizmada belirli bir bulaşıcı veya zehirleyici ajana karşı bağışıklık kazandıran farmasötik müstahzarlardır. Aşı üretimi yukarı akış ve aşağı akış prosesi olarak iki ana başlıkta gerçekleşir. Yukarı akış prosesi aşı üretimi için suşların seçilmesi ve mikroorganizmaların çoğaltılması aşamalarından oluşur. Aşağı akış prosesi ise mikroorganizmaların izolasyonu ve saflaştırılması, organizmanın inaktivasyonu, aşı formülasyonu, kalite kontrol ve lotların ayrılması aşamalarından oluşur.

1) Yukarı Akış Prosesi

a) Aşı üretimi için suşların seçilmesi: Aşı üretimi az miktarda belirli bir virüs (patojen-tohum) ile başlar ve aksi belirtilmedikçe bir tohum serisi sistemi kullanılarak üretilir. Her tohum serisi için kaynak, işlem geçmişi (saflaştırma ve karakterizasyon prosedürleri dahil) ve saklama koşullarının kaydı tutulmalıdır. Virüs suşu kullanılacak ise aşı suşunun filogenetik kanıtı, mutasyona uğrayıp uğramadığı ve bu amaçla yapılan pasaj sayısı sunulmalıdır. Aşı üretiminde mik-

roorganizma saflaştırılmalıdır. Tohum, virüsün istenenden daha güçlü veya daha zayıf olmasını önleyen, genellikle donmuş olarak "ideal" koşullar altında tutulmalıdır. Aşı üretimini optimize etmek için başlangıçta küçük "laboratuvar ölçeğinde" geliştirilen hücre kültürü prosesi daha büyük "pilot ölçekte" tutarlı, kesin ve tekrar üretilebilir olacak şekilde optimize edilir. En etkili yöntemler tanımlanır, "tohum dizisi" prosedürleri ve diğer protokoller geliştirilir ve parametreler tekrar tekrar optimize edilir.

b) Mikroorganizmaların çoğaltılması: Kültür ortamı, insanda toksik, alerjik veya diğer istenmeyen reaksiyonlara neden olduğu bilinen maddelerden mümkün olduğunca uzak olmalıdır. Bu tür bileşenlerin eklenmesi gerekli ise seri ürününü güvenli hale getirecek düzeye indirilmelidir. Aksi belirtilmedikçe ve izin verilmedikçe aşı final lotunun (serisinin) üretiminde, bir virüsün pasaj sayısının veya bir bakteri alt kültürünün sayısının, ana tohum serisinde gösterilen aşının üretimi için kullanılan sayıyı aşmaması gerekir. Hücre kültürlerinde üretilen aşılar için kontrol hücreleri, monograflarda tanımlandığı şekilde muhafaza edilir ve test edilir. Geçerli bir kontrol sağlamak için bu hücreler, aynı seri ortamların ve ortam değişikliklerinin kullanımı dahil

olmak üzere, üretim hücre kültürleri için kullanılanlara eş değer olan koşullarda muhafaza edilmelidir.

Bakterilerin çoğaltılmasında seri kültürü ve devamlı kültür olmak üzere 2 metot kullanılır. Seri kültürde mikrop kapalı bir kaptaki çoğaltılır. Devam eden kültür kemostat denilen bir kültür cihazı ile yapılır. Devamlı kültürde ise, taze besiyeri sabit bir hacimde sürekli olarak ortama ilave edilir ve aynı hacimde besiyeri sürekli olarak ortamdaki uzaklaştırılır. Bu sayede kültürün popülasyon yoğunluğu ve kültürdeki büyüme oranı kontrol edilir. Virüslerin çoğaltılmasında hücre kültürü, kuş embriyosu, canlı hayvan aşılması ve transgenik hayvan olmak üzere 4 metot kullanılır. Virüsün adaptasyonu aşamasında, primer hücre kültürlerinin veya canlı hayvanların kullanılmasına ihtiyaç duyulan durumlarda, virüsün elde edildiği hayvana özgü bulaşıcı hastalıklar yönünden temiz olduğu testlerle kanıtlanmış olmalıdır.

2) Aşağı Akış Prosesi

a) Mikroorganizmaların izolasyonu ve saflaştırılması: Ürün izolasyonu, özellikleri istenen üründen belirgin şekilde farklılık gösteren bileşenlerin çıkarılmasıdır. Saflaştırma, istenen ürünün ön-



ceden belirlenmiş spesifikasyonlarına göre en yüksek saflıkta seçici olarak ayrılması ve korunmasıdır. Saflaştırma yöntemi olarak sükröz gradyan santrifüj, kromatografi vb. yöntemler kullanılır.

b) Mikroorganizmaların inaktivasyonu: İnaktive edilmiş aşılarda, etkinliği ve tutarlılığı kanıtlanmış olan onaylanmış bir inaktivasyon işlemi kullanılarak üretilir. İnaktivasyon işleminin etkinliği için inaktivasyon işleminden sonra mümkün olan en kısa sürede bir test gerçekleştirilir. Virüs inaktivasyonu, virüsü ortadan kaldırmadan hücreleri enfekte etme yeteneğini ortadan kaldırmayı amaçlar. Viral zarfa veya kapside saldırarak ve hücrelere bulaşma veya etkileşme yeteneğini yok ederek ya da viral DNA veya RNA'yı bozarak ve replikasyonu önleyerek virüs inaktivasyonu sağlanır. Canlı zayıflatılmış aşılarda attenüasyon ile başka bir hayvandan alınan ilgili mikroorganizma kullanılır. Doğal olmayan bir yolla patojenik veya kısmen zayıflatılmış mikroorganizma uygulanır.

c) Aşıların formülasyonu: Aşıların formülasyonlarında temel olarak antijen (canlı zayıflatılmış, inaktive), adjuvan (mineral tuzlar, immun stimule edici kompleksler vb.), koruyucu ve stabilizörler (antibiyotikler, tiyomer-sal, fenoller, monosodyum glutamat vb.), inaktive edici ajanlar (formaldehit, β -propiolakton, glutaraldehit vb.), çözücü ve süspansiyon sıvıları (steril su, tuzlu su, yumurta proteinleri, maya proteinleri vb.) bulunur. Adjuvanlar; aşı antijenlerine karşı daha hızlı, uzun süreli ve yüksek bağışık yanıt olmasını sağlamak, gerekli antijen miktarını ve tekrar dozu sayısını azaltmak amacıyla aşı formülasyonuna

eklenen, kendileri immünojen olmayan, antijen harici maddelerdir.

Bir antijen için belirli bir adjuvanla elde edilmiş/artırılmış immün yanıt başka bir antijen için ekstrapole edilemez. Bu nedenle her aşıya uygun adjuvan, istenilen immün yanıtın tipine göre seçilmeli, optimal yanıt tipi ve en düşük yan etki görülecek şekilde antijen ile formüle edilmelidir. Uygun ve tutarlı olarak antijen - adjuvan birleşiminin, aşının raf ömrü boyunca stabilitesini koruduğu kanıtlanmalıdır. Antimikrobiyal koruyucular; aşıların kullanımı sırasında meydana gelen mikrobiyal kontaminasyonun neden olduğu bozulmayı veya yan etkileri önlemek için kullanılır. Antimikrobiyal koruyucu maddeler dondurularak kurutulmuş ürünlere ve tek dozlu sıvı preparatlara dahil edilmez. Çok dozlu sıvı preparatlar için etkili antimikrobiyal koruma ihtiyacı, muhtemel kontaminasyon süresince ve kabin açılmasından sonra tavsiye edilen maksimum kullanım süresi dikkate alınarak değerlendirilir. Antimikrobiyal koruyucular kılavuzlarda verilen limitlerde kullanılmalı ve limit içerisinde olduğu kanıtlanarak sunulmalıdır.

d) Kalite kontrol ve seri analizi: Üretimin tutarlılığı, aşı üretiminin önemli bir özelliğidir. İnsan kullanımı için aşılarda üretilen monograflar, üretim sırasında ve son seride gerçekleştirilen çeşitli testler için sınırlar getirir. Bu sınırlar, belirli bir değer etrafında maksimum değerler, minimum değerler veya minimum ve maksimum toleranslar şeklinde olabilir. Bu sınırlara uymak gerekli olsa da belirli bir aşı için üretim tutarlılığını sağlamak için yeterli değildir. İlgili testler için üretici, her ürün için, klinik olarak test

edilen ve üretim tutarlılığını göstermek amacıyla kullanılan gruplar için bulunan sonuçların göz önüne alınması amacıyla uygulanacak serbest bırakma sınırları veya limitlerini tanımlamalıdır. Bu limitler daha sonra üretim verileri ışığında istatistiksel bir temelde düzenlenebilir. Kalite spesifikasyonlarında özellikle kalitatif ve kantitatif kimyasal bileşim, adjuvan ve antijen arasındaki etkileşim, bakteriyel endotoksin içeriği ve mikrobiyolojik kalite dahil olmak üzere saflık ve işlevsellik için kritik olarak tanımlanan diğer parametrelerin kontrol edilmesi amaçlanır. Aşılarında ortak kalite kontrol ve seri analizinde temel olarak tanıma, saflık, potens, sterilite ve kararlılık testleri yapılır. Üretilen aşı şekline bağlı olarak ise virülans testleri (canlı aşılarda), interferans testleri (kombine aşılarda), nem miktar tayini (liyofilize aşılarda), pH testi, alüminyum testi, serbest formaldehit tayini, antimikrobiyal koruyucu testi ve çevreye risk değerlendirmesi (canlı aşılarda) testi gibi testler yapılır.

Aşı Üretimi Proses Validasyonunda Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

Aşı üretimi sürecinde yapılan değişikliklerin etki riski; düşük, orta ve yüksek risk olarak üçe ayrılır. Düşük risk grubundaki değişiklikler analitik verileri ve süreç verilerini etkiler. Örnek olarak kullanılan malzemelerin tedarikçisinde değişiklik ve ekipman yerinde değişiklik düşük risk grubundadır. Orta risk grubundaki değişiklikler analitik ve süreç verilerine ek olarak stabilite verilerini etkiler. Örnek olarak aynı üretim sürecinin yeni üretim tesisine taşınması, hücre kültürü değişikliği orta risk grubundadır. Yüksek risk grubundaki değişiklikler ise



analitik, süreç ve stabilite verilerine ek olarak prelinik ve klinik verileri de etkiler. Örnek olarak yeni hücre serisi ve formülasyonda majör değişiklikler yüksek risk grubundadır. Bu sebeplerle aşı üretiminde proses validasyonu yüksek öneme sahiptir. Yukarı akış ve aşağı akış proseslerinin ayrı ayrı değerlendirme ve doğrulaması yapılmalıdır.

1. Yukarı akış prosesinin değerlendirilmesi ve doğrulanması: Yukarı akış prosesinin işlem validasyonu üretim sürecinin başlamasından elde edilen son hasadın toplanmasına kadar hücre kültürünün adımlarının amaçlandığı gibi performans gösterebilmesinin değerlendirilmesi ve doğrulanmasını kapsar. Proses değerlendirme faaliyetleri, üretim sürecinin başlamasından, sonlandırma kriterleri ile tanımlanan PDL'ye ve/veya ötesine kadar hücre kültürü adımlarının, aşağı akış prosesi sonrası uygun kalitede bir etkin maddeyi sürekli olarak verebildiğini göstermelidir. Proses doğrulama faaliyetleri, proses parametreleri ve çalışma koşulları normal seri değerlerine uygun olduğunda, performans göstergelerinin ve kalite özelliklerinin tutarlılığının doğrulanmasına odaklanmalıdır. Bu çalışmalar hücre kültürü aşamalarını içermeli ve uygun sayıda ardışık çalışma ile yukarı akış prosesinin tamamını kapsamalıdır.

2. Aşağı akış prosesinin değerlendirilmesi ve doğrulanması: Aşağı akış prosesi, son hasattan sonraki ilk adımla başlar ve istenilen kalitede bir ürün üretilmesini sağlar. Aşağı akış prosesinde

ara ürün konsantrasyonu, hücre parçalanması (cell distribution), impürite klenesi ve proteinlerin yeniden katlanması veya ilgili proteine yönelik potansiyel modifikasyonlar için gerekli adımları içerebilir. Sıklıkla kromatografik yöntemler ve filtrasyon yöntemleri uygulanır. Önerilen saflaştırma prosedürlerinin istenen ürünü sağlama ve ürün ve işleme ilgili safsızlıkları (örneğin istenmeyen varyantlar, HCP'ler, nükleik asitler, ortam bileşenleri, virüsler ve proteinin modifikasyonunda kullanılan reaktifler) kabul edilebilir seviyelere çıkarma kapasitesi iyice değerlendirilmelidir. Doğrulama faaliyetleri, etkin maddenin ve proses ara ürünlerinin hedeflenen kalitesini tutarlı bir şekilde oluşturmak için tüm işlem sonrası prosesin amaçlanan performansını doğrulamalıdır. Bu proses parametreleri ve proses çıktıları proses içi test sonuçları ile desteklenmelidir.

Aşıların Stabilitesi

Saflık, dozaj şekli (liyofilize veya çözelti halinde olması), saklama koşulları (dondurulması ve düşük sıcaklığın etkisi) ve formülasyon bileşenleri (adjuvanlar, koruyucu maddeler, çözüldürücü ve stabilize edici maddeler vb.) aşıların stabilitesine etkisi olan faktörlerdendir. Örneğin; jelatin, tiyomersal, alüminyum hidroksit gibi stabilizörlerin ve boğmaca toksoidi, tetanoz toksoidi gibi diğer bileşenlerin varlığı aşıların stabilitesini etkilemektedir. Son kullanma tarihi potansiyelinin başlangıcından veya kombine bir aşı için ilk potansiyelinin başlangıcından itibaren hesaplanır. Stabilite

çalışmaları için kullanılan daha düşük bir sıcaklıkta depolanan ve yeniden analiz edilmeden serbest bırakılması amaçlanan aşılardan son kullanma tarihi, soğuk depodan çıkarılma tarihinden itibaren hesaplanır.

Kılavuzlara göre stabilite değerlendirilmesi: Sıcaklık, tüm aşıların özelliklerini zaman içinde etkileyen tek çevresel faktördür. Ancak yeni tip aşıların geliştirilmesinde diğer çevresel faktörler (ışık etkisi vb.) de göz önüne alınmalıdır. Fakat fotostabilite, aşı stabilite çalışmalarında zorunlu bir test olarak kabul edilmemektedir. Aşının raf ömrünün belirlenmesi için gerçek zamanlı/durumlu stabilite çalışması zorunludur. Saklama koşullarından daha yüksek sıcaklıklar (hızlandırılmış stabilite çalışmaları) ise aşı stabilite çalışmalarında zorunlu değildir. Sadece aşının stabilite profilini oluşturmak için kullanılabilir. Acil halk sağlığı durumunda, klinik araştırmalara başlamak için 15 günden az olmamak üzere yapılmış stabilite verisi kabul edilebilir. Ancak klinik araştırma yürütülürken ürünün saklama koşullarında ve hızlandırılmış koşullarda gerçekleştirilen stabilite testleri yapılmaya ve elde edilen veriler sunulmaya devam edilmelidir.

Stabilite testleri:

- Gerçek zamanlı/gerçek durum stabilite çalışmaları
- Hızlandırılmış stabilite çalışmaları
- Stres testleri
- Kullanım dönemi için stabilite çalışmaları

- Destekleyici stabilite çalışmaları
- Ambalaj ve kapatma sisteminin etkisi (Ekstre edilebilir madde/sızıntı testleri)
- Etiketli saklama koşulları dışında bilinen "kısa süreli buzdolabı dışına alınma" durumunda bir aşının stabilitesi (ICH Q5C,1995).

Sonuç

Aşılar, ilaç kategorisinde değerlendirilen ürünlerdir. İlaçlardan farklı olarak tedavi edici değil, koruyucudurlar. Aşı araştırmaları, etik kurulların uygun bulması halinde, ülkelerin yerel sağlık otoriteleri tarafından kontrol edilir. Yerel sağlık otoriteleri, aşılar pazara sunulmadan önce, araştırma-geliştirme aşamasından üretimin son aşamasına kadar her bir basamağa ait verileri ve etik kurallara uygunluğunu inceler, değerlendirir ve gerektiğinde açıklama talep eder. Ülkemizde bu görevi Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) yürütmektedir. Süreçlerin ne ölçüde şeffaf ve açıklanabilir olduğu aşıya güvenilirliliğin bir ölçüsüdür. Aşıların sağlıklı bireylere, özellikle çocuklara uygulanması sebebiyle ruhsatlandırma süreci çok daha hassas yürütülmektedir.

Aşı geliştirme çalışmalarında ülkemizin de 2020 yılında tam üyesi olduğu Uluslararası Harmonizasyon Konseyinin (ICH) kılavuzlarına uyum durumu, aşı geliştirme süreçlerinde güvence sağlamıştır. Bir aşının araştırma-geliştirme aşamasından pazara sunulması aşamasına geçişi, etkinlik ve güvenliliğinin ispat edilmesi ile gerçekleşir. Aşı araştırmaları temel araştırma ve klinik araştırma olarak iki aşamalıdır ve klinik araştırma süreci insan katılımlıdır.

Aşı sektörü yüksek araştırma ve geliştirme (Ar-Ge) potansiyeline ve pazarda giderek artan rekabete sahip küresel bir endüstridir. Farmakoekonomi, denetim (GMP-GLP) ve klinik araştırma sürecinin insan katılımlı olması, aşı/ilaç sektörü Ar-Ge'sini diğer sektörlerden ayırmaktadır.

Aşı sektörü kamu, özel sektör, üniversiteler, araştırma merkezleri ve girişimcilerden oluşan geniş bir Ar-Ge ekosistemidir. Ülkemizde etkin bir aşı Ar-Ge ekosistemi oluşturulması, bu ekosistem içindeki paydaşlar arasında güçlü bir iletişim ağı kurulması ve bu alanda yetişmiş nitelikli insan gücü artırılıp yeni fikirler ortaya çıkarılarak sağlanabilir. Aşı endüstrisinde kullanılan biyoteknoloji ve

nanoteknoloji yöntemleri günümüzün devrim yaratan/yaratacak teknolojileri arasında görülmektedir.

Şiddetli akut solunum sendromu SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 pandemisi giderek artan sayıda ülkede milyonlarca insanın risk altında olduğu ciddi bir halk sağlığı tehdidi oluşturmuştur. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) Ekim 2021 verilerine göre COVID-19 salgını sebebiyle 240 milyondan fazla vaka, 5 milyona yakın ölüm meydana gelmiştir. COVID-19 salgınına karşı toplumsal bağlılığı sağlamak ve SARS-CoV-2'nin yayılmasını kontrol etmek amaçlı, etkili, güvenli ve uzun süre koruyucu bir aşı geliştirmek için dünya genelinde yoğun çabalar sarf edilmiştir.

COVID-19 salgını ile başlayan aşı geliştirme yarışına ülkemiz de klinik çalışmaları devam eden yerli aşılar ile dahil olmuştur. Yerli inaktif aşı olan TURKOVAC aşısına 17.12.2021 tarihinde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından acil kullanım onayı verilmiştir. COVID-19 salgını ile üniversitelerde ve endüstride aşı Ar-Ge çalışmalarına daha çok ağırlık verilerek, bu alanda uzman insan kaynağının yetiştirilmesi tüm dünyada ve ülkemizde temel hedef olmuştur. Ülkemizin de öncelikli araştırma alanlarından olan aşı üretim teknolojilerinde üniversite, sanayi ve kamu iş birliğinin temelleri oluşturulmaya başlanmıştır ve en kısa zamanda yerli aşı sayısının giderek artırılması amaçlanmaktadır.

Kaynaklar

- Abbas, A.K., Litchman, A.H. (2003) *Cellular and Molecular Immunology*. 5th Ed. USA: Elsevier.
- Avrupa Farmakopesi 10 (EP10) (2019), *Cell Substrates For The Production of Vaccines for Human Use*.
- Avrupa Farmakopesi 10 (EP10) (2019), *Vaccines for Human Use*.
- Beyazova, U., Aktaş, F., (2007). *Çocukluk Çağı Aşılama ve Erişkin Bağışıklaması*. Gazi Medical Journal; 18(2):47-65.
- Bozkır A., Ayçiçek S. (2021) *Güncel Bakış Açısı ile Aşı Teknolojisi*. Türk Eczacıları Birliği Yayını, Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi (MİSED), 47-48:17-33.
- Bozkır, A., & Saka, O. M. (2007). *Multiple Emulsions: Delivery System for Antigens*. *Multiple Emulsions*, 293-306.
- Bozkır, A., & Hayta, G. (2004). *Preparation and Evaluation of Multiple Emulsions Water-in-Oil-in-Water (w/o/w) as Delivery System for Influenza Virus Antigens*. *Journal of Drug Targeting*, 12(3), 157-164.
- Bozkır, A., Hayta, G., & Saka, O. M. (2004). *Comparison of Biodegradable Nanoparticles and Multiple Emulsions (Water-in-Oil-in-Water) Containing Influenza Virus Antigen on the In Vivo Immune Response in Rats*. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 59(9), 723-725.

Demirtaş A., Buzkaya H., Derici M.K., Aşı: Akademik, Endüstriyel ve Resmi Otorite Yönüyle, 2019; (10):83-98.

Donnelly, J. J., Liu, M. A., Ulmer, J. B., Shiver, J. W. (1997). *DNA Vaccines*. *Annu. Rev. Immunol*, 15: 617-648.

European Medicines Agency. (2014). *Guideline on Process Validation for the Manufacture of Biotechnology Derived Active Substances and Data to Be Provided in the Regulatory Submission Draft*.

Hibbs Bf, Moro Pl, Lewis P, Miller Er, Shimabukuro Tt. *Vaccination Errors Reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System, (VAERS) United States 2000-2013*. *Vaccine*, 2015; 33(28): 3171-8. ICH Q5C: *Stability Testing of Biotechnological/Biological products, Annex to the Tripartite ICH Guideline for Stability of New Drug Substance and Products*, 1995. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q5c-stability-testing-biotechnologicalbiological-products> (Erişim Tarihi: 19.10.2021).

Jameel, F., & Hershenson, S. (Eds.). (2010). *Formulation and Process Development Strategies for Manufacturing Biopharmaceuticals*. John Wiley & Sons.

J. Zhang, H. Zeng, J. Gu, H. Li, L. Zheng, Q. ZOU *Progress and Prospects on Vaccine Development Against SARS-CoV-2 Vaccines*, 8(2), p.153, 10.3390/vaccines8020153.

Klegerman, M.E. (1992) *Vaccines*. *Pharmaceutical Biotechnology*. Interpharm Press., p.64-76.

Küçüktürkmen, B., & Bozkır, A. (2018) *Özel Saklama Koşulu Gerektiren veya Soğuk Zincire Tabi İlaçlar ve Uygulamalar Açısından Değerlendirmeler*. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 75(3):305-322.

Marciani, D. J. (2003). *Vaccine Adjuvants: Role and Mechanisms of Action in Vaccine Immunogenicity*. *Drug Discovery Today*, 8(20): 934-943.

Ozbigün, N. D., Saka, O. M., & BOZKIR, A. (2014). *Preparation and In Vitro/In Vivo Evaluation of Mucosal Adjuvant in Situ Forming Gels with Diphtheria Toxoid*. *Drug Delivery*, 21(2), 140-147.

Öner, F., Eratalay, A. (2001) *Aşılar ve Adjuvanlar*. *J. Pharm. Sci.*, 25:21-33.

Pehlivan T., Altınel S. (2009) *Aşılar Tüm bilmek İstedikleriniz* (2.baskı). Sanofi Pasteur Aşı Tic. A.Ş.

Plotkin, S. A., Orenstein, W., Offit, P.A., & Edwards, K. M. (2017). *Vaccines E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Rathore, A. S., & Sofer, G. (Eds.). (2012). *Process Validation in Manufacturing of Biopharmaceuticals*. CRC Press.

Spies, I. D., Alpar, H. O., Eyles, J. E., Bozkır, A., Miller, J., & Williamson, E. D. (1999). *Studies on the Co-encapsulation, Release and Integrity of Two Subunit Antigens: rV and rF1 from Yersinia Pestis*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 51(9), 991-997.

Türk Farmakopesi (2019), *Beşerî Aşılar*.

Türk Farmakopesi (2017), *Beşerî Aşıların Üretiminde Kullanılacak Hücre Substratları*.

WHO Technical Report Series: No. 908, Annex 9, 2003. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GuideGoodStoragePracticesTRS908Annex9.pdf (Erişim Tarihi: 19.10.2021).

WHO Guidelines on Non-Clinical Evaluation of Vaccines, WHO Technical Report Series No. 927, Annex 1. Internet adresi: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/non-clinical-evaluation-of-vaccines>. (Erişim Tarihi: 01.12.2021).

WHO Guidelines on the Non-Clinical Evaluation of Vaccine Adjuvants and Adjuvanted Vaccines, Annex 2, TRS No 987. <https://www.who.int/publications/m/item/nonclinical-evaluation-of-vaccine-adjuvants-and-adjuvanted-vaccines-annex-2-trs-no-987>. (Erişim Tarihi: 01.12.2021).

Aşı karşıtlığı ve aşı karşıtlarına uygulanacak yaptırımların etik boyutu

Prof. Dr. İlhan İlkılıç



1990 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden mezun oldu. Almanya Bochum-Ruhr Üniversitesinde Felsefe, Şarkiyat ve Doğu Dilleri Filolojisi bölümlerinden mezun olduktan sonra felsefe alanında doktora yaptı. Mainz Üniversitesi Tıp Fakültesinde habilitasyonunu yazdı. ABD'de Georgetown Üniversitesi ve Duke Üniversitelerinde bilimsel araştırmalarda bulundu. Frankfurt Üniversitesinde iki sömestir misafir profesörlük yaptı. 2012-2020 yıllarında Alman Etik Konseyi üyeliğinde bulundu ve halen Alman Tabipler Birliği Merkez Etik Komitesi üyesi ve Dünya Sağlık Örgütü Sağlık Kültürel Konteksti Uzmanlar Grubu üyesidir. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalında 2015-2021 yılları arası anabilim dalı başkanlığını yürüten İlkılıç şu an aynı kürsüde öğretim üyeliği yapmakta, ayrıca Türk-Alman Üniversitesi, Kültür ve Sosyal Bilimler Fakültesi Dekanı olarak çalışmaktadır.

Dr. Esra Aksoy



2008 yılında İstanbul Tıp Fakültesini kazandı. Birinci sınıfta Viyana Tıp Üniversitesine yatay geçiş için başvuru yaptı. Bir yıl Almanca öğreniminin ardından Viyana Tıp Üniversitesinde tıp eğitimine başladı ve 2016 yılında mezun oldu. Şu anda İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalında doktora yapmaktadır.

Dr. Orhan Önder



2019 yılında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. 2019 yılından itibaren Sultan Abdülhamid Han EAH acil servisinde ve COVID-19 Yoğun Bakım Ünitesinde çalışan Önder, şu an Ataşehir'de aile hekimi olarak görev yapmaktadır. Aynı zamanda İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalında doktora öğrencisidir.

Aşı, özellikle henüz şifaya kavuşturan herhangi bir tedavinin olmadığı enfeksiyon hastalıklarında toplum sağlığını korumada en önemli ve etkili yöntemlerden biridir. Aşılar sayesinde günümüzde bazı hastalıklar oldukça nadir görülmektedir. Örneğin, bir zamanlar oldukça tehlikeli olan çiçek hastalığı 1980 yılı itibarıyla artık tamamen ortadan kaldırılmıştır. Yaklaşık iki yıldır dünyayı etkisi altına alan COVID-19 salgını ile mücadelede de aşılar etkili bir yöntem olarak elimizde bulunmaktadır. İlk aşının acil kullanım onayı aldığı 11 Aralık 2020 tarihinden bu yana 8 milyardan fazla doz aşı uygulanmış ve dünya nüfusunun %55'i en az bir doz aşı olmuştur (1). Ülkemizde ise iki doz aşılama insan sayısı, 2021 yılının sonu itibarıyla 50 milyonu aşmış, 18

yaş üstü nüfusta ise %82,6 oranındadır. Bu kişilerin %91,25'i en az bir defa olmak üzere aşılansın (2).

Her ne kadar aşı COVID-19 salgınında en etkili tıbbi müdahalelerden biri olsa bile farklı sebeplerden dolayı aşı olmayan insan sayısının fazlalığı salgınla mücadeleyi akamete uğratan en önemli sebeplerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer taraftan özellikle madde gücü zayıf olan birçok ülkede aşıya ulaşımın olmaması yine bu mücadelede küresel düzeyde başarısız kalınmasına yol açmaktadır. Ülkeler arasında adil bir dağıtım ve küresel eşitliği sağlamak adına Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) öncülüğünde COVAX girişimi başlatılmıştır (3). Aşılanmanın hastalıkla mücadelede en güçlü silah olarak kabul edildiği günümüzde devletler vatandaşlarını aşıla-

maya yönelik çalışmalar yürütmekte ve politikalarını bu yönde şekillendirmektedir. Aşılar erişimin daha kısıtlı olduğu dönem içerisinde önceliklendirme stratejisi ile riskli bazı grupları aşılama yoluyla azaltmak hedeflenirken, aşıya erişim probleminin azaldığı günlerde artık toplumsal bağlılığı sağlayabilmek adına aşı kampanyasına katılımı artırma hedefi daha da ön plana çıkmıştır. Toplumda aşı insanlarının oranını artırmak için oluşturulan politikalar, teşvikler ve aşı yaptırmayanlara karşı uygulanacak yaptırımlar, cezalar ve hatta mecburi aşılamalar, özellikle son dönemde aşı etiği tartışmaları arasında önemli bir yer tutmaktadır. Bu makalemizde öncelikle COVID-19 aşısı olmayan insanlar aşı olmama nedenlerine göre tasnif edilecek ve onlar tarafından ileri sürülen gerekçeler etik açısından analiz edilecektir. Ana-



liz sonucuna dayanarak yazının sonunda bazı tavsiye ve teklifler sunulacaktır.

Aşı Olmayanların Tasnifi

COVID-19 sürecinde ülkemizde aşı olma kararı bireylerin tercihine bırakılmıştır. Dünya genelinde COVID-19'a karşı henüz aşı olmayan kişilerin durumunu etik açılarından değerlendirmek için bu grup içerisinde yer alanları anlamlı olan sınıflara ayırmamız gerekmektedir (Tablo 1). *Aşıya erişimi olmadığı için aşı yaptırmamayan* [1. Grup] kişiler dediğimizde dünya üzerinde aşıların adil dağıtımında ve/veya lojistik açıdan yaşanan problemler sebebiyle, özellikle ekonomisi zayıf olan ülkelerde bulunan kişileri ya da aşılama hizmeti sunan kurumlara ulaşamayan kişileri anlıyoruz. Aşıya erişimi olduğu ve aşı yaptırmaya kararı aldığı halde aşı için zamanı olmadığından veya üşengeç olduğu için ilgili sağlık kurumlarına başvuru yapmayan *aşı tembeli/ihmalkarı* [2. Grup] olarak adlandırdığımız grup ikinci sınıfı oluşturmaktadır. Bir diğer grup ise aşı yaptırmaya konusunda tereddütleri olan, aşı yaptırmaya ya da yaptırmama konusunda kesin bir karara ulaşamadığı için henüz aşı yaptırmamış olan *aşı müteredditleridir* [3. Grup]. *Aşı muhalifleri* [4. Grup] COVID-19 aşılarının uygulanmasını doğru bulmayan, kendisine ve velisi olduğu kişilere aşı yapılmasına karşı olup izin vermeyen kişileri kapsamaktadır. Son kategori ise kendisi aşı muhalifi olan ve diğer aşı muhalifleri ile bir araya gelip organize olarak medyada, sosyal medyada, sokakta aşı mu-

halifliğini teşvik eden çalışmalar yürüten ve propaganda yapan *organize aşı muhalifleridir*. [5. Grup].

Bu tasnifte, ilk 3 grup ile 4. ve 5. grup açıkça ayrılmaktadır. Aşığı reddeden ve ona muhalif hareket eden 4. ve 5. gruptaki kişiler makale boyunca aşı karşıtı olarak isimlendirdiğimiz kişilerdir. 3. gruptaki aşı müteredditleri ise aşı yaptırmamaya karar verdiği noktadan itibaren aşı karşıtı olarak değerlendirilebilir. Bu tasnif tam kapsayıcılık iddiasında olmayıp sadece henüz aşı yaptırmamış kişilerin farklı motivlere sahip olduğunun gösterilmesi için tasarlanmıştır. Aynı zamanda bu gruplar içerisinde hem aşı konusunda tereddütlü, hem bu tereddüdü sosyal çevresinde yayan kişiler de olabileceği için gruplar arasındaki sınırların katı olmadığına altını çizmekte yarar görüyoruz.

Aşı Karşıtlarına Uygulanan Yaptırımlar

Aşı, vücut bütünlüğüne müdahale eden bir tıbbi girişim olduğu için özerklik ilkesi gereğince reşit ve kendi hakkında karar verme kabiliyeti olan bir kişinin rızası alınmadan uygulanması etik açılarından mümkün değildir. Kişinin vücut bütünlüğü, başta Avrupa İnsan Hakları Sözleşmesi olmak üzere birçok uluslararası anlaşma metninde ve ülkemizde de anayasa ile korunduğu için ancak hukuki bağlamda uygun olduktan sonra aşı mecburiyeti meşru olabilir (4, 5). COVID-19 aşılması şu anda gönüllülük

Aşı, vücut bütünlüğüne müdahale eden bir tıbbi girişim olduğu için özerklik ilkesi gereğince reşit ve kendi hakkında karar verme kabiliyeti olan bir kişinin rızası alınmadan uygulanması etik açılarından mümkün değildir. Kişinin vücut bütünlüğü, başta Avrupa İnsan Hakları Sözleşmesi olmak üzere birçok uluslararası anlaşma metninde ve ülkemizde de anayasa ile korunduğu için ancak hukuki bağlamda uygun olduktan sonra aşı mecburiyeti meşru olabilir.

esasına dayalı bir şekilde yürütülmektedir. COVID-19 aşısının hangi gerekçeler ile hukukten icbar edilebileceği konusunda farklı görüşler mevcuttur. COVID-19 aşısının halen yürürlükte olan Umumi Hıfzıssıhha Kanununa dayanarak mecbur hale getirilmesi konusu hukukçular nezdinde bu kanunun böyle bir uygulamayı meşru kılacağı konusunda şüphelidir (3). Buna karşın aşının sadece belirli meslek ve risk grupları için mecburi hale getirilmesi ve ek olarak aşı olmayanlara çeşitli yaptırımlar getirilmesi gerektiğini savunanlar da bulunmaktadır. Aşı olmayanlara uygulanacak yaptırımlar devletin uyguladığı yaptırımlar ve özel şirket ya da işletmelerin uyguladığı yaptırımlar açısından temel olarak ikiye ayrılabilir (6). Bu bağlamda aşı yaptırımları ve kısıtlamalara dair görüşler açısından aşağıdaki sınıflandırmayı yapmak mümkündür:

- Aşının sadece belirli meslek gruplarında mecburi hale getirilmesi
- Aşı olmayanlara yönelik çeşitli yaptırımlar uygulanması
- Negatif PCR ya da hızlı test sonucu ibraz etmeyenleri hizmetten mahrum bırakma
- Belirli aralıklarla PCR ya da hızlı testi yaptıрма
- Aşılı olmayanların çeşitli toplu mekanlara alınmaması
- Belirli saatlerde aşılı olmayanlara sokağa çıkma yasağı getirme (Avusturya örneği)
- Okul ve üniversite kampüslerine girişte HES kodu ya da aşı şartı arama
- Özel şirket ya da işletmelerin aşı ol-

- mayanlara yaptırım uygulaması
- İşten çıkartma ve/veya iş mukavelesini yenilememe
- Şirket içi kısıtlama (yemekhaneye alınmama vb.) getirme
- Belirli aralıklarla PCR ya da hızlı test ücretini (masrafı çalışanın üstlenerek) yaptıрма mecburiyeti getirme
- Aşısız müşteri kabul etmeme (lokanta, sinema, otobüs, tren, uçak, vb.)

Aşı yaptırımları üzerindeki tartışma, yaptırımların ne zaman başlayacağı, kimlere yönelik ve hangi şiddette uygulanacağı ve bu uygulanan yaptırımların sonuçlarının neler olabileceği perspektifinden ilerlemektedir. Aşısı olmayan kişilere yaptırımlara başlamadan önce aşı kampanyasının geliştirilmesi ve bu kampanya ile aşının toplumun her kesimine ulaşmış olduğundan emin olunması gerektiği önemli bir etik argümanıdır. Diğer taraftan aşı yaptırımlarının ancak toplumdaki aşı karşıtlığı yüksek olduğunda ve aşılama oranları gerçekten düşük olup aşıya karşı ciddi bir direnç olduğunda aşı yaptırımlarının ya da mecburiyetinin getirilmesi ise diğer önemli etik argümanını oluşturur. Ek olarak aşı kampanyası devam ettikçe ve aşının yararlı olduğu gösterildikçe ikna oranlarının artacağı unutulmaması gerektiği ve bundan dolayı yaptırımların uygulanmaya başlatılmasında acele edilmemesi görüşü de savunulmaktadır (7). Fakat bu görüşe karşı olarak da aşılama gecikmesinin COVID-19 salgınıyla mücadelede ciddi sorunlar yaratacağı ve başarısız kalınacağı argümanı masaya yatırılmaktadır. Bu bağlamda

Avusturyalı etikçi Körtner toplumun büyük bir çoğunluğunun aşılama için gereken süre geçmeden ve toplumun her kesimi aşıya ulaşmadan, aşılılar için belirli ayrıcalıklar sunulmasının toplum için huzura ve dayanışmaya zarar verebileceğini iddia etmektedir (8). Alman Etik Konseyi'nin aşılama başlangıcına tekabül eden zamanda yayınlanan tavsiye metninde ise aşılama bulaşmayı tam olarak önlemediği için toplumsal dayanışmaya zarar vermemek adına aşılılara herhangi bir pozitif ayrıcalık verilmemesi gerektiğini savunulmuştur. Ayrıca aşılama faaliyetleri ile maske ve mesafe kurallarının aşılı ve aşısız olmak üzere toplumun genelinde uygulanmaya devam edilmesi gerektiği de vurgulanmıştır (6). Bu süreç içerisinde aşı kampanyalarının ve ikna edilebilir aşı müteredditlerinin sayısının belli bir süreden sonra artmayacağını unutmamak gerekir. Dolayısıyla aşı karşıtlarına uygulanacak yaptırımlar konuyla ilgili geniş açılı kâr-zarar/risk hesapları yapıldıktan sonra etik açıdan değerlendirilmelidir.

Aşı Yaptırımlarının Etik Yönden Değerlendirilmesi

Özerklik versus halk sağlığı: Aşı mecburiyeti ya da aşı olmayanlara yaptırımların uygulanmasında temel etik prensip ve değer olarak karşımıza aşı yaptırmayan kişinin özerkliği ve toplumda insanların aşı olmasıyla korunacak olan halk sağlığı karşımıza çıkmaktadır. Felsefede insan şeref sahibi olduğu için aynı zamanda otonom/özerk bir varlık olarak kabul edilmektedir. Tıpta ise özerklik ilkesi, tıbbi girişim hakkında kişi bilgilendirildikten sonra kişinin özgür iradesiyle yapılacak işleme rıza gösterme ve aynı zamanda reddetme hakkını içerir. Özerklik ilkesi seküler etiğe göre kişiye kendi sağlığının lehinde ve aleyhinde karar verme yetkisini verir. İslam tıp ahlakına göre ise insan Allah'ın verdiği sağlık nimetine karşı sorumlu olduğu için sağlığının aleyhine veya hayatını tehlikeye atacak bir karar vermemelidir.

Kişinin aşı olmama kararı ise sadece kendi sağlığını değil, aynı zamanda başkalarının sağlığını ve de halk sağlığını dolaylı olarak etkilediği için 'özgürce' karar verme hakkına dahil edilemez. Yani özerk karar verme, aynı zamanda verilen kararın sorumluluğunu üstlenebilme ve kabul edebilme şartını da beraberinde getirir. Böylesi bir karar kişinin kendi sağlığını olumsuz etkilemekten zi-

Tablo 1: Aşı olmayanların tasnifi

1. Grup	Aşıya erişimi olmadığı için aşı yaptıramayanlar	Dünya üzerinde aşıların adil dağıtımında ve lojistik açıdan yaşanan problemler sebebiyle, özellikle ekonomisi zayıf ülkelerde bulunan kişiler ya da aşılama hizmeti sunan kurumlara ulaşamayan kişiler
2. Grup	Aşı tembeli/ ihmalkarı	Aşıya erişimi olduğu ve aşı yaptıрма kararı aldığı halde aşı için zamanı olmadığından veya üşengeç olduğu için ilgili sağlık kurumlarına başvuru yapmayan kişiler
3. Grup	Aşı müteredditleri	Aşı yaptıрма konusunda tereddütleri olan, aşı yaptıрма ya da yaptırmama konusunda kesin bir karara ulaşamadığı için henüz aşı yaptırmamış olan kişiler
4. Grup	Aşı muhalifleri	COVID-19 aşılarının uygulanmasını doğru bulmayan, kendisine ve velisi olduğu kişilere aşı yapılmasına karşı olup, izin vermeyen kişiler
5. Grup	Organize aşı muhalifleri	Aşı muhalifi olup diğer aşı muhalifleri ile bir araya gelip organize olarak medyada, sosyal medyada, sokakta aşı muhalifliğini teşvik eden çalışmalar yürüten ve propaganda yapan kişiler



yade mikro düzlemde hastalığı yaymada daha yüksek risk taşımaya sebep olmaktadır. Bu durum makro ölçekte ise pandemi boyutuna ulaşmış bir salgının gidişatını olumsuz yönde etkilemektedir. Sonuç olarak COVID-19 pandemisinde ortaya çıkan etik ikileminde özerklik ilkesi gereği kendi sağlığı konusunda istediği gibi karar verebilme hakkı, kişiye toplumun sağlığını olumsuz yönde etkileme hak ve yetkisini vermez.

Şüphesiz insan haklarının önemsendiği demokratik bir toplumda kişinin kolluk kuvvetleriyle zorla aşılmasına tabi tutulması gibi bir uygulama, belki de kabul edilebilecek en son yaptırımdır. Ancak kişinin özgür iradesiyle aldığı aşı olmama kararının sorumluluğunu alması beklenir. Her kim aşı olmayı tercih ediyorsa ve bu konuda direniyorsa halkın sağlığını koruma amaçlı alınan kısıtlamaları veya yaptırımları da kabul etmek zorundadır. Bu bağlamda aşı olmayanlardan üçüncü şahıslar için risk oluşturabilecek ortamlar için örneğin negatif PCR testi ibrazı gibi ekstra önlemler talep edilebilir. Aşı olmayanlara uygulanacak yaptırımlar dolaylı da olsa bireyler üzerinde aşı olma yönünde bir baskı oluşturacaktır. Bu baskının özerklik ilkesinin uygulanmasında “kişinin baskı altında kalmadan özgürce karar verme” şartına zarar verip vermediği sorgulanabilir. Yaptırımların öncelikli hedefi aşı olmayanlar üzerinde baskı oluşturmak olmadığı, aşı olmama ile oluşturdukları risklerden diğer insanların olumsuz yönde etkilenmesini ve salgının yayılmasını önlemek olduğu müddetçe bu yaptırımlar özerklik ilkesine zarar vermeyip, aksine özerklik ilkesi doğrultusunda kişilerin almış olduğu aşı olmama kararının sorumluluğunu üstlenmeleri anlamına gelmektedir.

Yaptırımların işlevselliği ve salgının mevcut durumu ile orantılı olarak uygulanması etik açısından önem taşımaktadır. Aşı sadece bulaşma riskini değil hastaneye yatış ve ölüm oranlarını da düşürmektedir. Yüksek aşılama oranlarıyla vaka sayılarının artmasına rağmen sağlık sisteminin üzerindeki baskı azaltılabilmektedir. Aşısızların oranının yüksek olması ve hastane kapasitelerinin ağırlıklı olarak aşısız COVID-19 hastaları tarafından doldurulması, COVID-19 harici hastaların sağlık hizmetine erişimine engel olabileceği riskini ortaya çıkarmaktadır. Daha dramatik bir durumda ise salgın sebebiyle sağlık sisteminin kapasitesi tamamen aşılabilir. Bu perspektiften de aşı olmama kararı almış bireylerin sayısının yüksek olması, sağlık sisteminin başarılı işleyişini tehlikeye sokmaktadır. Dolayısıyla aşı olmak istemeyenlerin bu davranışlarını yaptırımsız bırakmak aynı zamanda sağlık hizmetine ihtiyacı olan insanlar için ayrılan kaynakların azalmasına yol açacaktır. Böylece sağlık hizmeti mağduriyetleri ve hatta önlenilecek ölümler ortaya çıkacaktır. Bu durum da yine yaptırımları meşrulaştıran başka bir argümandır.

Aşı yaptırımları konusunda mecburi aşı uygulaması yapılması ancak yüksek riskli belirli meslek grupları için etik açılarından meşru olabilir (9). Yüksek riskli meslek gruplarına, sağlık çalışanları ve kolay incinebilir grupta bulunan kişilere hizmet sağlayan bakım ya da huzur evi personeli örnek verilebilir. Bu kişiler mesleklerinin bir getirisi olarak tedavi ya da bakım hizmeti sundukları kişilere öncelikli olarak “zarar vermemekle” yükümlüdürler. Tedavi ve bakım hizmeti alan grubun içerisinde, istese bile mevcut ya da ihtimal dahilindeki kontraendi-

COVID-19 aşılması şu anda gönüllülük esasına dayalı bir şekilde yürütülmektedir. COVID-19 aşısının hangi gerekçeler ile hukuken icbar edilebileceği konusunda farklı görüşler mevcuttur. COVID-19 aşısının halen yürürlükte olan Umumi Hıfzıssıhha Kanununa dayanarak mecbur hale getirilmesi konusu hukukçular nezdinde bu kanunun böyle bir uygulamayı meşru kılacağı konusunda şüphelidir. Buna karşın aşının sadece belirli meslek ve risk grupları için mecburi hale getirilmesi ve ek olarak aşı olmayanlara çeşitli yaptırımlar getirilmesi gerektiğini savunanlar da bulunmaktadır.



Kişinin aşı olmama kararı ise sadece kendi sağlığını değil, aynı zamanda başkalarının sağlığını ve de halk sağlığını dolaylı olarak etkilediği için 'özgürce' karar verme hakkına dahil edilemez. Yani özerk karar verme, aynı zamanda verilen kararın sorumluluğunu üstlenebilme ve kabul edebilme şartını da beraberinde getirir. Böylesi bir karar kişinin kendi sağlığını olumsuz etkilemekten ziyade mikro düzlemde hastalığı yaymada daha yüksek risk taşımaya sebep olmaktadır. Bu durum makro ölçekte ise pandemi boyutuna ulaşmış bir salgının gidişatını olumsuz yönde etkilemektedir.

kasyonlar yüzünden aşı olamayan bireyler de bulunabilmektedir. Bu bağlamda sağlık ya da bakım hizmeti sunan personelin hastalık karşısında yüksek riskli bireylere karşı daha fazla sorumlu olduğu unutulmamalıdır. Dolayısıyla bu gibi meslek mensuplarına aşı mecburiyeti getirmek etik açısından makuldür (10).

Yukarıda yapmış olduğumuz etik değerlendirmesi neticesinde COVID-19 pandemisinde aşı olmayanlara yaptırım uygulanmasının ve kısıtlamalar getirilmesinin etik açısından meşru olduğunu söyleyebiliriz. Buna rağmen bu yaptırım ve kısıtlamalar keyfi değil bilimsel verilere dayanan belli bir ölçü içerisinde olmalıdır. Alınan kararların ölçülü olması ise özellikle pandemi döneminde daha fazla tartışılan etikte orantılılık ilkesi çerçevesinde gerçekleştirilebilir.

Orantılılık: Orantılılık ilkesi, aşı karşıtlarına yaptırım uygulamada yaptırımların derecesi, süresi ve ağırlığını belirlemede anlamlı ve gerekli olan kıstaslara göre müşahhas fiili tespit etmede bizlere yardımcı olur. Orantılılık ilkesi uygulanarak aşı olmayanlara uygulanacak kısıtlama ve yaptırımlarda karşımıza iki kategori çıkmaktadır. Bunlardan birincisi aşı olmayan kişinin yapmış olduğumuz tabloda hangi gruba dahil olduğudur. Takdir edilir ki aşıya farklı sebeplerden dolayı ulaşamayan kişiyle, aşı karşıtı propaganda yapan kişi aynı yaptırımlara maruz kalmamalıdır. Diğer taraftan bu yaptırımların belirlenmesinde aşının etkililiği, güvenliliği, muhtemel istenmeyen yan etkileri ve söz konusu hastalığın önemi ve yol açacağı mağduriyetler gibi kıstaslar orantılılık ilkesinde göz önüne alınmalıdır (11).

Aşı Olmayanlara Uygulanacak Yaptırımlarda Kriterler

Aşının etkililiği: Mevcut aşının ya da aşıların etkililiği, o aşığı olmayana uygulanacak yaptırımın belirlenmesinde temel kriterlerden biridir. Örneğin; faz üç çalışma sonucuna göre %40 etkili bulunan bir aşığı yaptırmamakla %95 etkili olduğu gösterilen bir aşığı yaptırmamak arasında etik açısından bir fark vardır. Bu fark iki açıdan değerlendirilebilir. Etkililiği yüksek bir aşığı yaptıranın bariz bir faydası ve dolayısıyla toplum sağlığına açık olumlu etkisi olduğundan dolayı bu aşığı olmayan kişilere bazı yaptırımların uygulanması etik açısından daha kolay meşrulaştırılabilir. Diğer taraftan bilimsel verilere göre aşının etkisinin düşük olması ise; insanlar bu aşığı olsa dahi halk sağlığı açısından ulaşılması gereken sonuca daha zor ulaşılacağı için (özellikle sert yaptırımların meşruiyeti) sorgulanabilir. Hatta bu durum Fukoien bir bakış açısıyla, devletin gücünü sağlık sistemi aracılığıyla göstermesi olarak yorumlanıp istenmeyen tepkilere ve toplumda huzursuzluğa yol açabilir.

Aşının güvenliliği ve istenmeyen yan etkileri: Aşının güvenliliği ve yan etki profili, yaptırımlar belirlenirken yine orantılılık çerçevesinde hesaba katılması gereken diğer bir kriterdir. Örneğin; 18-25 yaş arası popülasyonda aşı sonrası miyokardit gelişmesiyle şekillenen yan etki oranının 65 yaş üstünde olan kişilere göre daha fazla olduğu gösterilmiş bir aşığı yaptırmamış olan kimselere karşı bir yaptırım belirlenirken, yaş grupları arasındaki bu farklılık göz önünde bulundurulmalıdır. Benzer şekilde kronik hastalığı olanlarda, gebelerde, çocuklarda aşının güvenli-

liğine dair bilgi yetersizliği söz konusu ise yeterli verinin bulunmadığı bu gibi durumlarda da yaptırımları derecelendirmek anlamlı gözükmektedir. Öte yandan yan etkiler açısından oldukça güvenli bulunan bir aşığı yaptırmamak ise daha şiddetli bir yaptırıma konu olabilir.

Hastalığın ciddiyeti: Pandemi süreci aktif ve sürekli yeni verilerle gidişata yönelik bilgilerin güncellendiği bir süreçtir. Ayrıca hastalığa sebep olan virüsün farklı varyantları tespit edilmekte ve her bir varyantın mortalite ve morbidite oranı farklı olabilmektedir. Aşı karşıtlarına uygulanacak yaptırımlar derecelendirilirken, o hastalığın ciddiyeti belirleyici bir kriter olmalıdır. Örneğin, yoğun bakım yatış oranı yüksek olan bir varyantın hâkim olduğu bir bölgede ya da dönemde yaptırımlar, daha hafif seyreden bir varyantın söz konusu olduğu duruma göre daha ağır olmalıdır. Daha ciddi bir hastalık, birilerinin aşı olmaması sebebiyle hastalığa yakalanan kimsenin hastalığı daha ağır yaşaması hatta ölmesine sebep olacağı için bu kriter, orantılılık ilkesini uygularken dikkate alınmalıdır. Fakat bu kriteri uygularken şu sorun da göz önünde bulundurulmalıdır. Maalesef daha önceden bir insanda herhangi bir virüs varyantının hangi sonuçlara yol açacağını kestirmek zordur. Dolayısıyla bu yaptırımlarda bu kriteri kullanmak böylesi bir sorunu da beraberinde getirecektir.

Hastalığın diğer hayat alanlarına etkisi: Pandemi, insanların yalnızca sağlığına değil eğitim, ticaret, güvenlik, sosyal hayat gibi diğer hayat alanlarına da etki etmektedir. Aşı karşıtlarına uygulanacak yaptırımlar belirlenirken orantılılık ilkesini yalnızca sağlık ekseninde uygulamak yetersiz olacaktır. Bu yüzden, yaptırımların belirlenmesinde ve derecelendirilmesinde hastalığın toplumsal hayatın diğer alanlarına etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, çocukların iki yıl boyunca uzaktan eğitime mahkûm kaldığı bir pandemi söz konusu iken aşı karşıtlarına uygulanacak yaptırımlar, eğitimin hiç etkilenmediği bir durumdaki yaptırımlardan daha ağır olmalıdır. Bu gibi etkilenen alanlar arasında önceliklendirme yapıp eylem planını bu önceliklendirmeye göre hazırlamak gerekmektedir. Bu durum, -en çok zarar gören alan eğitim ise- aşılama eğitimin aksamaması için öğretmen ya da okul personeli gibi kritik öneme sahip kişileri aşılama ve bu kişiler aşı karşıtı olduğunda daha ağır yaptırım uygulamak gibi örneklendirilebilir.

Sonuç Bağlamında Tavsiyeler

1. Aşı programlarında ve uygulamaların-daki tüm kararlar ve uygulamalar temel hak ve hürriyetleri gözeterek alınmalıdır. Aşı olmayanlara uygulanacak yaptırımlar hukukten meşru, sosyal olarak kabul edilebilir, etik açısından gerekçelendirilebilir argümanlarla savunulabilir olmalıdır.

2. Aşı olmayanlara uygulanacak yaptırımlar ve kısıtlamalar bilimsel bilgi ve tecrübe açısından gerekli, uygulandığında ise verimli ve etkili olmalıdır. Planlanan ve uygulanan yaptırım ve kısıtlamalar önemli ve verimli olsa bile bunların gerekliliği ve anlamlılığı ve de süresinin sınırları sürekli kontrol edilmeli ve gerektiğinde değiştirilmelidir. Diğer taraftan yaptırımlar ve kısıtlamaların uygulanmasında cezalandırma niyeti olmamalıdır.

3. Aşı yaptırmayanlara karşı uygulanacak yaptırım ve kısıtlamalarda bu kişilerin bu karar ve davranışlarındaki nedenler (Tablo 1) göz önüne alınmalıdır. Bu nedenlerin ortadan kaldırılmasında öncelikle bilgilendirme, teşvik ve motive etme gibi makul ve medeni yöntemlere başvurulmalıdır. Diğer taraftan zaman ve ulaşım probleminden dolayı aşı olmayanlara gezici aşı ekipleri ile aşılama hizmeti sunulabilir. Bunlar başarılı olmadığı takdirde kasti olarak aşı olmayanlara hafif yaptırımlarla başlanabilir ve bunların da başarılı olmaması durumunda yaptırımların derecesi artırılabilir.

4. Aşı karşıtlarına uygulanacak yaptırımların belirlenmesinde, mevcut ve etkili virüs varyantının özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu varyantın sebep olduğu hastalığın ciddiyeti, uygulanan aşının etkililiği ve yan etki profili, salgının diğer yaşam faaliyetleri üzerine etkisi gibi kriterler göz önünde bulundurulmalıdır. Bu kriterler eşliğinde orantılılık ilkesi pusula olarak kullanılmalı ve yaptırımların içeriği ve ağırlığı orantılılık ilkesine göre belirlenmelidir.

5. Yaptırımlar esnek (adjustable) ve kolay uygulanabilir (operable) ve de denetlenebilir olmalıdır. Yaptırımların uygulanmasının temel sebebi, insanları maddi ve manevi zarara uğratmak değil, aşığı teşvik etmek ve böylece toplum sağlığını korumaktır. Bu durumda uygulamaya geçmeyecek yaptırımların varlığı bu amaçla hizmet etmeyeceğinden, yaptırımların uygulamasının ve denetiminin kolay olmasına dikkat edilmelidir.

6. Organize aşı muhaliflerinin (5. Grup) özellikle sosyal medyada insanları yanlış bilgilendirerek ve bilimsel verileri çarpıtarak yaymaları ve bunun sonucunda insanların yanlış davranışlarda bulunmalarına sebep olmaları, devletin ilgili birimleri ile verimli bir şekilde önlenmelidir. Gerektiğinde bu kişilere hukuki olarak meşru cezai uygulamalarda bulunulmalıdır.

7. Dezenformasyon ve yanlış bilgilerin etkisini engellemek amacıyla devlet, ilgili kurumların sayfasından ve yayın organlarından bilimsel sonuçlara dayanan doğru, kolay ulaşılabilir ve anlaşılabilir bilgilendirmelerde (internet sayfaları, sosyal medya, radyo, televizyon ve diğer iletişim organları aracılığı ile) bulunmalıdır.

Kaynaklar

1) *Coronavirus (COVID-19) Vaccinations - Statistics and Research Our World in Data.* <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations> (Erişim Tarihi: 25.03.2021).

2) *T.C. Sağlık Bakanlığı.* <https://covid19asi.saglik.gov.tr/> (Erişim Tarihi: 11.02.2021).

3) *COVAX Explained.* <https://www.gavi.org/vaccineswork/covax-explained> (Erişim Tarihi: 01.12.2021).

4) *Metin, S. COVID-19 Bağlamında Zorunlu Aşı Tartışmalarının Hukuki Boyutu. Sağlık Bilim İleri Araştırmalar Dergisi, 4(S-1):37-50.*

5) *Hacettepe Hukuk Fakültesi Dergisi, İdari Kolluk Yetkisi Bağlamında Zorunlu Aşı Uygulaması.* <https://dergipark.org.tr/tr/pub/hacettepehdf/issue/44201/491871> (Erişim Tarihi: 01.12.2021).

6) *Florian, U. Besondere Regeln für Geimpfte? https://www.ethikrat.org/mitteilungen/mitteilungen/2021/besondere-regeln-fuer-geimpfte/?cookieLevel=not-set* (Erişim Tarihi: 01.12.2021).

7) *Pressemitteilung Ethikkommission: Freiheit und Verantwortung – Impfung von beruflich Pflegenden in der COVID-19-Pandemie - Ethikkommission* <https://ethikkommission.pflegekammer-nds.de/nachrichten/pressemitteilung-ethikkommission-freiheit-und-verantwortung-impfung-von-beruflich-pflegenden-in-der-covid-19-pandemie> (Erişim Tarihi: 18.12.2021).

8) *IERM-Working-Papers* <https://ierm.univie.ac.at/ierm-working-papers/> (Erişim Tarihi: 18.12.2021).

9) *Ethikrat empfiehlt Prüfung Einer Impfpflicht Gegen COVID-19 für Mitarbeitende in besonderer beruflicher Verantwortung* <https://www.ethikrat.org/mitteilungen/mitteilungen/2021/ethikrat-empfoehlt-pruefung-einer-impfpflicht-gegen-covid-19-fuer-mitarbeitende-in-besonderer-beruflicher-verantwortung/?cookieLevel=not-set> (Erişim Tarihi: 01.12.2021).

10) *İlkılıç, İ. Aşılamaadıklarımızdan mısınız? https://www.star.com.tr/acik-gorus/asilayamadiklarimizdan-misiniz-haber-1644581/* (Erişim Tarihi: 18.12.2021).

11) *Berberoğlu, A.D., Doğan, T., İlkılıç, İ. COVID-19 Pandemisinde Bir Halk Sağlığı Önlemi Olarak Sokağa Çıkma Yasağı ve Kısıtlamalarının Normatif Analizi ve Etik Açısından Değerlendirilmesi. Sağlık Bilim İleri Araştırmalar Dergisi, 4(S-1):1-18.*

12) *İlkılıç, İ. COVID-19 Sürecinde Etik Sorun Alanları. SD Dergisi, 2020 Güz, Sayı 56, S. 112-115, http://www.sdplatform.com/Dergi/1374/COVID-19-surecinde-etik-sorun-alanlari.aspx* (Erişim Tarihi: 18.12.2021).

Sağlık hukuku ve etiği açısından COVID-19 aşuları

Prof. Dr. Fulya İlçin Gönenç



Marmara Üniversitesi Hukuk Fakültesinden mezun oldu. M.Ü. Sosyal Bilimler Enstitüsünde doktorasını tamamladı. Akademik yaşamına Marmara Üniversitesi Hukuk Fakültesinde başladı. 2015 yılında İstanbul Medipol Üniversitesi Hukuk Fakültesi Medeni Hukuk Anabilim Dalında göreve başladı. Medipol Üniversitesi İlaç ve Sağlık Hukuku Merkez Müdürlüğü görevini yürüttü, Klinik Araştırmalar ve GETAT Etik Kurulunda görev yaptı. Gönenç halen Ankara Medipol Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dekanı olarak görev yapmaktadır.

Çağrı Şükrü Uluslu



Kadir Has Üniversitesi Hukuk Fakültesinden mezun oldu. 2012 yılından itibaren tıp ve sağlık hukuku alanında çalışmakta, İstanbul'da çeşitli özel sağlık kurumlarında hukuk müşavirliğini görevini yürütmektedir. İstanbul Medipol Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsünde bünyesindeki sağlık hukuku doktorasını sürdüren Uluslu, farklı üniversitelerin ön lisans programlarında sağlık hukuku dersi vermektedir.

CCOVID-19 (SARS CoV-2) virüs salgınının bilinenden ve öngörülebilenden farklı olduğu gerçeği ile gündeme sokulan uygulamalar 21. yüzyıl küresel toplumunu derinden etkilemeye devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 11 Mart 2020 tarihinde koronavirüs hastalığını uluslararası pandemi olarak ilan etmesi ile başta salgının engellenmesi ve yayılımının azaltılmasına yönelik getirilen tedbir ve kısıtlamalara yönelik olarak başlayan tartışmalar, COVID-19 sağlık ürünleri ve özellikle aşularının uygulanmaya başlanması ile farklı bir boyut kazanmıştır.

Pandeminin etkisine maruz kalan tüm ülkelerde olduğu gibi, Türkiye bakımından da pandeminin ulusal yönetim boyutu, döneme ilişkin pek çok kararın hızla alınmasını gerektirmiştir. Bulaşıcı hastalıklar kapsamında kabul edilen, halk sağlığını ciddi olarak tehdit eden istisnai durumlarda sorumlu kurum tarafından verilen Acil Kullanım Onaylarının (AKO) COVID-19 aşuları için verilmesi ile, son yıllarda özellikle çocukluk çağı aşuları ile gündeme gelen aşı karışıklığı ve aşı tereddüdü konusu daha da önem kazanmıştır. Aşı tereddüdü

olarak bilinen aşulara yönelik isteksizlik veya aşuların reddi; aşuların güvenilirliği, gerekliliği ve etkinliğine duyulan güvenin eksikliğinden kaynaklanan küresel bir eğilim haline gelmiştir. Çoğunlukla bilimsel olmayan kanıtlara dayanan dezenformasyon kampanyaları aşı tereddüdünü daha da körüklemektedir.

COVID-19 aşularının üretime geçmesi ve dünyada uygulanmaya başlanması ile Türkiye'de de COVID-19 aşılama uygulaması Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunca yapılan bio-güvenlik test aşamasının tamamlanması ile 14 Mart 2021 tarihinde CoronaVac (Sinovac) ile başlamış; 12 Nisan 2021 tarihinde ise Pfizer-BioNTech aşısının kullanımına başlanmıştır. Yakın tarihte Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) desteğiyle geliştirilen ilk yerli inaktif COVID-19 aşısı TURKOVAC Acil Kullanım Onayı kapsamında değerlendirilmiş ve yapılan bilimsel değerlendirmeler sonucunda, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunca ilgili aşı için Acil Kullanım Onayı verilmiştir.

Acil Kullanım Onayı kavramı, 19.01.2005 tarihli ve 25705 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönet-

meliğine 10. maddeden sonra gelmek üzere eklenen Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik (18 Aralık 2020 Resmî Gazete Sayı: 31338) ile gündeme gelmiş ve bu Yönetmelik doğrultusunda yayımlanan ilgili kılavuz ile esasları düzenlenmiştir.

Öncelikle belirtilmelidir ki, acil kullanım onayı, ruhsatlandırma anlamına gelmeyip süresi belli olan geçici bir izindir. Düzenlemede, Dünya Sağlık Örgütü veya Bakanlık tarafından bulaşıcı hastalıklar kapsamında kabul edilen, halk sağlığını ciddi olarak tehdit eden istisnai durumlarda kullanılacak ve ruhsatlandırmaya esas etkililik, güvenilirlik ve kalite ile ilgili kapsamlı verilerin henüz sağlanamadığı aşular için bu veriler sağlanıncaya kadar AKO verilebilir (madde 10/A) ifadesi yer almaktadır.

Acil kullanım onaylarına rağmen; etkililik, güvenilirlik ve kapsamlı verilerin henüz sağlanamadığı söz konusu aşular bakımından, tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de aşı karışıklığı ve aşı tereddüdü kavramları ile söz konusu aşuların zorunlu olup olmaması gibi birçok bilimsel ve hukuki tartışmalar gündemdeki yerini korumaktadır.



Türkiye’de Aşı Zorunluluğunun Hukuki Zemini Var Mı?

Genel olarak bakıldığında, aşılama hizmetlerinin hastalıkların kontrolü için stratejik bir kamu sağlığı kararı olduğu görülmektedir. Aşılama ile bir yandan aşı olan bireyin hastalığa yakalanmasının önlenmesi hedeflenirken diğer yandan belli bir aşılama düzeyinin yakalanması ile hastalığın kontrol edilmesi amaçlanmaktadır. Aşılamada temel amaç, her zaman en az yan etkiyle en yüksek korunmanın sağlanması olmuştur.

İnsan sağlığına ve beden bütünlüğüne yönelik olan aşı uygulamasının bir tıbbi müdahale olduğu tartışılmaz bir gerçektir ve genel olarak tıbbi müdahalelerin hukuka uygunluğu için aranan şartların aşı uygulamaları bakımından da aranması gerektiği açıktır.

Hasta Hakları Yönetmeliğinde, “tıp mesleğini icraya yetkili kişiler tarafından uygulanan, sağlığı koruma, hastalıkların teşhis ve tedavisi için ilgili meslekî yükümlülükler ve standartlara uygun olarak tıbbin sınırları içinde gerçekleştirilen fizikî ve ruhî girişim” (madde 4/g) olarak tanımlanan tıbbi müdahaleler bakımından, müdahalelerin tıp biliminin kurallarına uygun olması ve müdahaleye maruz kalan kişinin bilgilendirmeye dayalı rızasının varlığı esastır. Bu durum, bireylerin özgür ve bilgilendirilmiş rıza hakkını güvence altına almayı gerektirir. Bireyler ve top-

luluklar ancak kendilerine zamanında ve erişilebilir bilgi verildiğinde sağlıkları hakkında bilgilendirilmiş kararlar veribildikleri için, COVID-19 sağlık ürünleri bakımından nesnel, inanılır ve kanıta dayalı bilgilere engelsiz erişim sağlık hakkı için vazgeçilmez bir unsurdur.

COVID-19 aşıları bakımından henüz yargı organlarınca verilmiş kararların varlığından söz etmek mümkün olmakla birlikte, zorunlu aşı uygulamaları hakkında yapılan hukuki tartışmalar ve bu konuda ulusal-uluslararası mahkemeler tarafından verilmiş kararlar yol gösterici niteliktedir. Ancak gerekli hukuki zeminin sağlanması halinde (kanuni dayanağı bulunması, bu dayanağın açık ve ayrıntılı olması, uygulamanın meşru amacı ve meşru amaç ile müdahale arasında denge) toplumun tümü ya da bir kısmı, belirli meslek mensupları bakımından aşı zorunluluğunun ve/veya aşı olmayanlara ilişkin kısıtlamaların getirilebileceği, gerek ulusal gerekse uluslararası hukukta kabul edilmektedir. Genel olarak, aşılanmanın tamamen zorunlu olmasının insan haklarını ihlal edeceği belirtilirken, devletlerin özellikle aşırı yüksek risk durumlarında belli aşı gerekliliklerini COVID-19’un yayılmasını önlemeye yönelik özel bir önlem olarak gerçekleştirmesi makuldür. Bu gereklilikler bireylerin aşı olmaya zorlanmadığı fakat istihdam, eğitim ya da hareket özgürlüklerinin bir bağışıklık gerekliliğine bağlı olduğu durumları içerebilir. Bazı

Çiçek aşısında olduğu gibi COVID-19 aşısının zorunlu tutulabilmesi için kanunda ayrıca belirtilmiş olması gerekmektedir. Aksi takdirde başta kanunilik şartının mevcut olmamasından dolayı COVID-19 aşısı zorunluluğunun Anayasal dayanağı bulunmamaktadır. Öte yandan, tüm dünyada ve Türkiye’de kullanılmakta olan bazı aşıların henüz Faz 3 aşamasını tamamlamadığı noktada gönüllük esas kural olmak zorundadır.



Devletlerin sorumluluğu, yükümlülüklerini yerine getirirken adalet, sosyal yarar, yarar-külfet dengesi, kişi hak ve özgürlüklerinin korunması tedbir ve kısıtlamaların amacına uygun ve ölçülü olması, süreç içinde alınan tüm kararların ve uygulamaların hukuken ve etik olarak kabul edilebilir olmasını da gerektirir. COVID-19 aşılama programları, ancak mevcut aşıların güvenli ve etkili olduğuna ve bunların dağıtımına öncelik verilmesine yönelik politikaların adil ve kanıta dayalı olduğuna dair yaygın bir inanç ile başarılı olacaktır.

uluslararası belgeler, koruma önlemlerini de içermesi koşuluyla, halk sağlığı adına hakların kısıtlanmasına izin vermektedir. Biyoetik ve İnsan Hakları Evrensel Beyannamesi, hakların "halk sağlığının korunması ya da başkalarının hak ve özgürlüklerinin korunması için" kanunla kısıtlanabileceğini ve "böyle bir kanunun uluslararası insan hakları hukuku ile uyumlu olması" gerektiğini ifade etmektedir. Hiç şüphesiz, her kısıtlamanın sınırlı süreli ve incelemeye tabi olması ve çeşitli kısıtlama türlerinin mevcut olduğu durumlarda en az kısıtlayıcı alternatifin benimsenmesi gerektiği açıktır.

Avrupa'da zorunlu aşı uygulamasına geçen ilk ülke Avusturya iken, Fransa, Macaristan ve İtalya sağlık çalışanlarına; İngiltere ve Yunanistan ise bakım evi çalışanlarına aşı zorunluluğu getirmiştir. Türkiye açısından konunun hukuki zemini ise tartışılmaya devam etmektedir. Zorunlu aşılarla ilgili olarak ülkemiz Anayasa Mahkemesinin (AYM) kararları önem taşımaktadır. AYM'nin zorunlu aşı uygulamasına ilişkin ilk kararı 2013/1789 Başvuru No'lu 11.11.2015 tarihli Halime Sare Aysal kararıdır. Anayasa Mahkemesi, Halime Sare Aysal Başvurusunda ailenin rızası alınmaksızın çocukluk dönemi aşılarının yapıp yapılamayacağına ilişkin başvurusu, "özel hayata müdahale",

"tıbbi zorunluluklar ve kanunda sayılı haller dışında vücut bütünlüğüne dokunulamayacağı", "tıbbi müdahaleyi ret hakkı" ve "temel hak ve özgürlüklere müdahalenin sınırlandırılmasında kanunilik şartı" ilkeleri bağlamında dört temel başlık altında ele almış ve Anayasa'nın m.17/2 uyarınca "tıbbi zorunluluklar ve kanunda yazılı haller dışında kişinin vücut bütünlüğüne dokunulamaz ve rızası olmadan bilimsel ve tıbbi deneylere tabi tutulamaz" hükmünü kararında esas almıştır.

AYM 2014/4077 Başvuru No'lu 29.06.2016 tarihli Muhammed Ali Bayram kararında da bir önceki kararda vurguladığı gibi, zorunlu aşı uygulamasının hak ihlali teşkil etmemesi için uygulamanın kanuni dayanağı bulunması, bu dayanağın açık ve ayrıntılı olması, uygulamanın meşru amacı ve meşru amaç ile müdahale arasında denge olması şartlarını ararken, aksi durumun Anayasa madde 17'deki kişinin dokunulmazlığına, maddi ve manevi varlığına müdahaleye sebep olacağına ve Anayasa madde 13 uyarınca Anayasanın sözüne ve ruhuna, demokratik toplum düzeninin ve lâik Cumhuriyetin gereklerine ve ölçülülük ilkesine aykırı olacağına dikkat çekmiştir. Her iki kararda da görüldüğü gibi, AYM, aşı uygulamasının zorunlu tutulabilmesinin ilk şartı olarak uygulamanın

kanuni dayanağının varlığını aramıştır. Anayasa madde 13'te temel hak ve hürriyetlerin, özlerine dokunulmaksızın ancak kanunla sınırlandırılacağı belirtilmişken, madde 17/2'de ise tıbbi zorunluluk ve kanunda yazılı haller dışında kişinin vücut bütünlüğüne dokunulmayacağı hükme alınmıştır.

Sağlık/tıp hukuku mevzuatı incelendiğinde Türkiye'de çiçek aşısı hariç, uygulaması zorunlu olan bir aşı bulunmamaktadır. Türkiye'de salgın hastalıklar ve aşı uygulamalarına ilişkin düzenlemeler 1930 yılında kabul edilen 1593 sayılı tarihli Umumi Hıfzıssıhha Kanunu'nda yer almaktadır. 1593 sayılı Kanun'un 64. maddesi uyarınca, madde 57'de belirtilen hastalıklardan başka herhangi bir hastalık yayıldığında veya meydana geldiğinde söz konusu hastalık ile ilgili tedbirlerin alınmasında Sağlık Bakanlığı yetkili kılınmış olup aynı Kanunun 72. maddesinin birinci fıkrasının iki numaralı bendinde, 57. maddede zikredilen hastalıklardan biri meydana geldiğinde veya meydana gelmesinden şüphe duyulduğu takdirde alınacak tedbirlerin içerisinde hastalara veya hastalığa maruz bulunanlara yönelik olarak aşı uygulanması öngörülmüştür. Söz konusu düzenleme ile Sağlık Bakanlığına aşının uygulanma yetkisi verilmiş olup aşı uygulamasının zorunlu olup olmayacağı konusunda kanunilik şartının gerektiği konusuna dikkat çekmek isteriz. Özetlemek gerekirse, çiçek aşısında olduğu gibi COVID-19 aşısının zorunlu tutulabilmesi için kanunda ayrıca belirtilmiş olması gerekmektedir. Aksi takdirde başta kanunilik şartının mevcut olmamasından dolayı COVID-19 aşısı zorunluluğunun Anayasal dayanağı bulunmamaktadır. Öte yandan, tüm dünyada ve Türkiye'de kullanılmakta olan bazı aşılardan henüz Faz 3 aşamasını tamamlamadığı noktada gönüllük esas kural olmak zorundadır. Aksi takdirde, Türk Ceza Kanunu'nda insan üzerinde deney ve denemeleri düzenleyen 90. maddesine aykırılık gündeme gelebilecektir. Bu noktada, mevcut hukuki düzenlemelerle uyumlu olarak Sağlık Bakanlığınca da COVID-19 aşısının zorunlu aşı kapsamında olmadığı açıklaması yapılmıştır.

Pandemi sürecinde, salgınla mücadele edilmesi ve yayılımının önlenmesinde aşının önemi bilimsel bir gerçeklik olmakla birlikte, gönüllülük esasına da-

yanan COVID-19 aşısı bakımından aşı karşıtlığı ve aşı tereddüdü kavramları daha da önem kazanmaktadır. Aşı karşıtlığı ve aşı tereddüdü kavramlarının ayrı ayrı ele alınması ve farklı yaklaşım tarzları gerektirdiği açıktır. Yapılan çalışmalar, her iki grubun otorite figürlerine (bilim insanları, sağlık uzmanları, devlet) yönelik güven azlığı gibi ortak yönleri bulunduğuna işaret etmekle birlikte, kararsız grubun aşılardan gerekliliğini ve etkinliği, aşı üretim süresinin kısalığı, aşı içerisindeki maddelerin veya hazırlanma süreçlerinin güvenilirliği, aşının yan etkileri ve uzun dönem etkilerinin bilinmemesi yönündeki kaygılarının ön planda olduğuna işaret etmektedir. Aşılar konusundaki bilginin, yüksek düzeyde profesyonelliği gerektirmesi karşısında "bilgi asimetrisi"nin ortaya çıkması kaçınılmazdır. Bu noktada, tüm aşılarla ilgili Faz-3 çalışmalarının erken sonuçlarının güvenilir şekilde kamuoyu ile paylaşılması, ilgili COVID-19 aşısına güven duyulması ve toplumsal kabulü bakımından önem taşımaktadır.

Devletlerin sorumluluğu, yükümlülüklerini yerine getirirken adalet, sosyal yarar, yarar-külfet dengesi, kişi hak ve özgürlüklerinin korunması tedbir ve kısıtlamaların amacına uygun ve ölçülü olması, süreç içinde alınan tüm kararların ve uygulamaların hukuken ve etik olarak kabul edilebilir olmasını da gerektirir. COVID-19 aşılama programları, ancak mevcut aşılardan güvenli ve etkili olduğuna ve bunların dağıtımına öncelik verilmesine yönelik politikaların adil ve kanıta dayalı olduğuna dair yaygın bir inanç ile başarılı olacaktır.

COVID-19 Teşhis, Tedavi ve Aşılarına Evrensel Erişim Sağlama

Diğer yandan COVID-19 teşhis tedavi ve aşılarına evrensel erişim sağlama en önemli konuların başında gelmektedir. Devletler COVID-19 sağlık ürünlerinin tüm insanlar için yeterli sayıda, erişilebilir, kabul edilebilir ve kaliteli olmasını sağlayan politikalar geliştirmeli ve uygulamalıdır. Bu politikalar, şeffaflık, katılımcılık, hesap verebilirlik, eşitlik ve ayrımcılık yapmama ilkelerine göre düzenlenmelidir. Devletler küresel çapta iş birliği yaparak aşıların geliştirilmesini, yeterli miktarda üretilmesini ve daha sonra dünyanın her yerine zamanında ve kapsayıcı bir biçimde dağıtılmasını sağlamak için olası tüm engelleri kaldırmalıdır. Mayıs 2020'de, Dünya Sağ-

lık Asamblesi, COVID-19'a karşı kapsamlı bağışıklık sağlamayı "küresel bir kamu yararı" olarak kabul etmiştir. Pandemi ile mücadelede insan haklarıyla tutarlı, sınır ötesi yükümlülükleri içeren bir yaklaşımla hareket edilmesi bu noktada uluslararası destek ve iş birliğini gerektirmektedir. Bu durum, uluslararası toplumun söz konusu soruna çözüm bulmak için müşterek bir sorumluluğudur ve COVID-19 bağışıklama planları insan haklarının korunmasıyla tutarlı bir biçimde gerçekleştirilmelidir.

Kaynaklar

09.04.2020 Tarih ve 31094 Sayılı Resmî Gazete'de Yayımlanan Sağlık Uygulama Tebliği'nde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliği

Avusturya Hükümetinden Yapılan Açıklamada 01 Şubat 2022 Tarihine Kadar COVID-19 Aşısı Olmak Yasal Zorunluluk Haline Geleceği Bildirilmiştir, <https://www.theguardian.com/world/2021/nov/19/austria-plans-compulsory-covid-vaccination-for-all> (Erişim Tarihi: 10.12.2021)

DSÖ, "Statement on the Fifth Meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic" (Erişim Tarihi: 10.12.2021)

DSÖ, COVID-19 Vaccine Introduction Readiness Assessment Tool, 21 Eylül 2020, https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336188/WHO-2019-nCoV-Vaccine_introduction-RA_Tool-2020.1-eng.xlsx (Erişim Tarihi: 10.12.2021)

Gönenç Fİ, Sağlık Hukuku ve Etiği Açısından COVID-19 Süreci. SD (Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü) Dergisi Eylül, Ekim, Kasım 2020; 56:116-119.

https://www.amnesty.org.tr/public/uploads/files/Adil_Bir_Asi_POL3034092020.pdf (Erişim Tarihi: 10.12.2021)

<https://www.tuseb.gov.tr/TURKOVAC/TURKOVAC-nedir> (Erişim Tarihi: 10.12.2021)

[https://www.who.int/news/item/30-10-2020-statement-on-the-fifth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(COVID-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/30-10-2020-statement-on-the-fifth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(COVID-19)-pandemic) (Erişim Tarihi: 10.12.2021)

https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm_campaign=homeAdvegas1? (Erişim Tarihi: 10.12.2021)

Robert R, Kentish-Barnes N, Boyer A, et al. Ethical dilemmas due to the COVID-19 pandemic. Ann. Intensive Care 2020; 10:84 <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00702-7> (Erişim Tarihi: 10.12.2021)

The Impact of the COVID-19 Pandemic on Human Rights and the Rule of Law <https://www.coe.int/en/web/human-rights-rule-of-law/covid19> (Erişim Tarihi: 10.12.2021)

UNESCO IBC. Statement on COVID-19: Ethical Considerations From a Global Perspective, Statement of the UNESCO International Bioethics Committee (IBC) and the UNESCO World Commission on the Ethics of Scientific Knowledge and Technology (COMEST) SHS / IBC-COMEST / COVID-19REV Paris, April 2020 <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000373115> (Erişim Tarihi: 10.12.2021)

Aşının ekonomisi

Dr. Çağrı Emin Şahin



2015 yılında İstanbul Tıp Fakültesinden mezun olmuştur. İstanbul Halk Sağlığı Müdürlüğünde çeşitli pozisyonlarda teknik personel ve Sultangazi Toplum Sağlığı Merkezi Başkanı olarak çalışmıştır. Halk Sağlığı Doktorasını "HPV Aşısının Ulusal Aşı Programına Eklenmesi Açısından Maliyet-Etkililiğinin Değerlendirilmesi" başlıklı tezi ile tamamlamıştır. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Aşı ile Önlenebilir Hastalıklar Dairesi Başkanlığında Halk Sağlığı Yöneticisi olarak görev yapmaktadır.

Dr. Sabanur Çavdar



2003 yılında Ankara Özel Çağrı Fen Lisesinden, 2010 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. Halk sağlığı uzmanlık eğitimini 2015'te İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde tamamladı. İstanbul'da birinci basamak sağlık kuruluşlarında ve İl Sağlık Müdürlüğü Ar-Ge Biriminde görev yaptı. Üsküdar İlçe Sağlık Müdürlüğünde görev yapan Çavdar; halk sağlığı, sağlık yönetimi ve sağlık ekonomisi alanlarında kanıt dayalı karar verme mekanizmalarını destekleyici çalışmalar yürütmektedir.

Dr. Fatma Nur Dayanır Çok



Hekimlik eğitimini 2017 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde tamamladı. Halen Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalında asistanlık eğitimine devam etmektedir. Toplum ruh sağlığı ve biyoetik konularında çalışmaktadır.

Siçek aşısının modernizasyonu sonrası 200 yıldan fazla zaman geçmiş olmasına karşılık halen dünyada 5 yaş altı ölümlerin %20'si aşıyla önlenebilir hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Günümüzde 27 etkene karşı lisanslı aşı mevcutken, 130 etkene karşı da çalışmalar sürmektedir. (1) 20. yüzyılda sanitasyon ve temiz suya erişimin ardından ölümleri en çok önleyen müdahale olarak aşılama ön plana çıkmıştı. 21. yüzyılda ise yeni ve yeniden önem kazanan enfeksiyon hastalıklarına karşı, aşılama elimizdeki en güçlü müdahale yöntemlerinden biri olmaya devam etmektedir.

Aşılama ülke ekonomilerinde beşerî sermayeye yapılan önemli yatırımlardır. Çünkü halk sağlığını, yaşam beklentisini, motivasyonu ve iş performansını önemli ölçüde iyileştirmektedir. Bunu COVID-19 pandemisi sırasında da açık bir şekilde tecrübe ettik. Zira aşılama hem COVID-19'un kontrol altına alınmasını hem de salgının neden olduğu küresel ekonomik krizin yavaşlamasını sağlayacak önemli birer araç olduğu açıktır. Milletlerarası Ticaret Odası (International Chamber of Commerce: ICC)

Araştırma Vakfı tarafından yaptırılan bir araştırmada, hükümetlerin gelişmekte olan ekonomilerinin COVID-19 aşılama erişimini sağlamaması durumunda küresel ekonominin 9,2 trilyon ABD doları kadar değer kaybedebileceği ortaya konulmuştur. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde gerçekleşen aşılama neticesinde ekonomik büyüme beklentileri ise pozitif olarak ayrılmaktadır.(2)

Orta ve düşük gelirli 94 ülkede son 10 yılda aşılara yapılmış olan yatırımın getirisi analiz edildiğinde hastalık önlemede 16 kat daha fazla (belirsizlik aralığı: 10-25) net getiri sağlandığı; insanların daha sağlıklı yaşamaya verdiği değeri ölçen bir gelir yaklaşımı analizinde ise net getirilerin, maliyetlerin 44 katı (belirsizlik aralığı: 27-67) olduğu bulunmuştur. Yani aşılara yapılan her bir 1 liralık yatırımın, hastalığı önlemede 16 liralık, insan hayatının kalitesini etkilemesinde ise 44 liralık bir katkı sunduğu tespit edilmiştir.(3)

1.Ülkemizde Aşılama

Türkiye, aşıyla önlenebilir hastalıklarla mücadele konusunda dünyanın önde gelen ülkelerindedir. Genişletilmiş Bağışıklama Programında rutin çocukluk

çağrı aşılama takvimi için 13 farklı aşı bulunmakta ve tamamı ücretsiz uygulanmaktadır. Son yıllarda ülkemizde başta eliminasyonu sağlanmış kızamıkçık, maternal ve neonatal tetanoz, difteri gibi hastalıkların artık salgın yap(a) mıyor olması aşılama programlarının başarısını göstermektedir. Aşılama bütçesi değişken seyretmekle birlikte yıllık yaklaşık 300 Milyon \$ civarındadır. Bu rakam, 2020 yılında toplam bütçe olan 1,1 Trilyon TL'den ayrılan payın yaklaşık %0,16'sına tekabül etmektedir (4).

Ülkemizde aşılama verilen önemin tarihi Osmanlı Devleti'ne kadar dayanmaktadır. Osmanlı Döneminde başlatılan aşı üretim çalışmaları Kurtuluş Savaşı zamanında da devam etmiş, tifüse karşı ilk aşığı bu yıllarda geliştiren Türk hekimler literatüre girmiştir. Yapılmış yatırımlar ve yetişmiş insan gücü, bağımsızlık mücadelesi sürecinde dışa bağımlılığı önlediği gibi işgal yıllarında İngiltere, Fransa ve Amerika'ya aşı ihraç edilmesini sağlamıştır. Cumhuriyetin ilk yıllarında devam eden araştırma-geliştirme çalışmaları neticesinde 1950 yılında 23 farklı formülde insan aşısı üretilmektedir. Ayrıca bütçe zabitleri incelendiğinde o dönem aşı üretimimizi sağlayan Refik



Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığının özel bütçe kapsamındaki idareler arasında yer aldığı görülmektedir. 1950 yılında 1,5 milyar liralık genel bütçeden 744 bin lira, yaklaşık %0,05'i bu kuruma ayrılmıştır. (5) Aynı yıllarda dünyada aşı geliştirme çalışmaları hızlanmış ve aşı geliştirme çalışmalarına ayrılan bütçeler artmaya başlamıştır. Türkiye 1970'li yıllara kadar kendi kendine yetebilecek düzeyde aşılarını geliştirebilmektedir. 1980'lerden itibaren ciddi yatırımlı şirketler alışılmış yöntemleri daha güvenli olanlarıyla ikame etmişlerdir. Elimine ve eradike edilen hastalıkların aşıları, yerini yeni aşılarla bırakmaya başlamıştır. Sağlık hizmetleri politikasında tedavi edici hizmetlerin önem kazanması ve bütçede aşıların araştırma geliştirme çalışmalarına ayrılan miktarların düşmesi, ülkemizin özellikle viral aşı üretiminde teknolojik ilerlemeleri yakalayamamasında etkili olmuştur.

İki binli yıllarda, Türkiye'nin bağışıklama konusunda gösterdiği atılım ve başarılı stratejilerin ardından aşılama oranları %95'in üzerine çıkmıştır. Bunun sonucunda Türkiye'de aşı üretimi konusuna ilgi tekrar artmıştır. 2009 yılında dolımdan itibaren Beşli Karma Aşısı (DaBT-İPA-Hib), 2010 yılında formülasyondan itibaren Konjuge Pnömonokok Aşısı, 2011 yılında dolımdan itibaren Dörtlü Karma Aşısı (DaBT-İPA) ülkemizde üretilmeye başlanmıştır. 2015 yılında başlatılan ve 2020 yılında nihayete eren süreç sonunda ise Erişkin Tetanoz-Difteri Aşısı ilk aşamadan itibaren ülkemizde yerli olarak üretilmeye başlanmıştır. Ülkemizde son yıllarda, devlet desteğiyle aşı Ar-Ge'si ve üretimine yönelim artmış, bu alanlarda yatırımlar yapılmaya başlanmıştır. Ar-Ge ve teknoloji alanındaki faaliyetleri

desteklemek amacıyla çeşitli kurumlarca proje çağruları yapılmakta, üniversiteler ile kamu kurum kuruluşlarının araştırma altyapı projeleri desteklenmektedir.(6)

2.Küresel Aşı Pazarı

Sağlık harcamalarına ayrılan payın çoğunu sadece ülkemizde değil, tüm dünyada tedavi edici hizmetler almaktadır. Bu minvalde aşı endüstrisi günden güne genişlemekte olsa bile, ilaç endüstrisi karşısında görece küçük kalmaktadır. Pandemi öncesi döneme bakıldığında, yıllık yaklaşık 40 ila 60 milyar dolar gelir getiren aşı satışları ile küresel aşı pazarı toplam küresel ilaç pazarının yaklaşık %3-5'ini oluşturmuştur.(7)

Tüm aşı pazarındaki dozların %60'ının tedarikini ülkeler kendileri yaparken; %36'sını UNICEF/GAVI, ülkelerin uygun fiyatlı ve kaliteli aşılarla zamanında erişebilmelerini sağlamak için tedarik etmekte; %4'ünü de Pan American Health Organisation (PAHO), Güney Amerika kıtasında yer alan 35 ülke için tedarik etmektedir.(8) Türkiye, dünya genelinde üretilen aşıların yaklaşık %1'ini kullanmaktadır.

Kendi aşı tedarikini yapan ülkeler için fiyatlar değişkenlik göstermektedir. Genel olarak doz başına en ucuz aşıya ulaşanlar GAVI destekli ülkeler, ardından PAHO ülkeleri olmaktadır. Yapılan analizler, ülkelerin siparişlerindeki doz sayısı arttıkça daha az ücret ödediklerini, ülkenin gayri safi milli hasılası arttıkça doz başı fiyatın da arttığını, ülkenin yaptıkları kontrat süresi ile doz başı fiyat arasında ilişki bulunmadığını göstermiştir.

GAVI Aşı Birliği (eski adıyla Küresel Aşı

Orta ve düşük gelirlili 94 ülkede son 10 yılda yapılmış analizlerde, aşıların hastalığı önlemede 16 kat daha fazla net getiri sağlandığı; insanların daha sağlıklı yaşamaya verdiği değeri ölçen bir gelir yaklaşımı analizinde ise net getirilerin, maliyetlerin 44 katı olduğu bulunmuştur. Yani aşılarla yapılan her bir 1 liralık yatırımın, hastalığı önlemede 16 liralık, insan hayatının kalitesini etkilemesinde ise 44 liralık bir katkı sunduğu tespit edilmiştir.

ve Bağışıklama İttifakı), dünyadaki çocukların neredeyse yarısını aşılama, kamu-özel iş ortaklığı modeliyle kurulmuş bir organizasyondur. Düşük gelirlili ülkelerin aşı bütçelerine ve tedarik çalışmalarına destek olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından önerilen 11 çocukluk çağı aşısının tamamıyla tüm dünya çocuklarını bağışıklamayı hedeflemektedir. Bunun yanında aşı üreticiliği-

ne de destek vermektedir. GAVI destekli aşular üreten ve DSÖ'nün ön yeterlilik listesine giren üretici sayısı 2020'de 18'e yükselmiştir. Tam aşı olmanın maliyeti ABD'de yaklaşık 1.200 dolar iken, GAVI'nin desteklediği ülkelerde 28 dolardır.(9) Türkiye'de çocuklarımızın tam aşılanması ise yaklaşık 200 dolara mal olmaktadır.

3. Fiyatlarda Şeffaflık

Aşılar erişimin artırılması, temel insan hakları ve sağlık hakkı perspektifinden ele alındığı kadar kalkınma hedefleri içerisinde de yer almaktadır. Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri arasında 2030'un "Sağlıklı Bireyler" hedefinin 3.8 maddesinde "Finansal risk koruması, kaliteli temel sağlık bakım hizmetlerine erişim ve herkes için güvenli, etkili, kaliteli ve uygun fiyatlı zaruri ilaç ve aşılar erişim de içerilecek şekilde genel sağlık sigortasının (GSS) oluşturulması" gündeme gelmektedir. Bu hedef kapsamında, DSÖ'nün temel ilaç ve aşılar erişimin küresel olarak artırılması amacıyla güncellediği 2019-2023 dönemi yol haritasında aşı üretim süreçlerinin şeffaf olması gerektiği vurgulanmaktadır.(10) Şeffaflık için yürütülen projelerden birisi Bill & Melinda Gates Vakfı (BMGF) tarafından fonlanan "Aşılar Erişim İçin Piyasa Bilgileri - Market Information for Access to Vaccines (MI4A)" projesidir. MI4A ülkelerin raporladığı aşı fiyatları, üretilen aşular, ülkelerin gelecek planları ve aşı pazar araştırma sonuçlarını sunmaktadır. Bunun dışında UNICEF de şeffaflığa katkısı olması için yıllar boyunca değişen aşı fiyatlarını internet sitesinde sunmaktadır.(11) Dünya geneli aşı fiyatlarına bakıldığında, DSÖ Avrupa Bölgesi için 2020 yılına ait kişi başı doz fiyatı en düşük olan aşı 0,04 dolar ile BCG aşısı iken en yüksek olan aşı 148,97 dolar ile HPV aşısıdır. Örnek verilen bu fiyatlar tüm bölge içinde tek değer değildir; karşılaştırmalar yapılırken ülkelere ve zamana göre farklı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. İlgili veri setleri incelendiğinde; yer, zaman, aşı markası vd. özelliklere ait bilgileri içerdikleri görülmektedir.(12)

MI4A projesi kapsamında COVID-19 aşı fiyatları da paylaşılmaktadır. 11.11.2021'de güncellenen tabloya göre COVID-19 aşısının ortalama alım fiyatı düşük gelirli ülkeler için 6,88 dolar, düşük-orta gelirli ülkeler için 6,10 dolar, üst-orta gelirli ülkeler için 9,73 dolar,

yüksek gelirli ülkeler için ise 10,45 dolardır.(13) UNICEF'in COVID-19 aşular tablosunda ise kişi başı doz fiyatları tüm dünyada 2,19 dolar ile 37 dolar arasında değişmektedir.(14) Fiyatlarda özelliklerle aşuların markası, anlaşma doz sayıları ve tedarik zamanları da önem taşımaktadır. Pandemi aşular söz konusu olduğundan, aynı yıl ocak ayında alınan aynı marka aşı ile haziran ayında alınan aşının bedeli aynı olmayacaktır. Yine de çalışma şeffaflık anlamında uluslararası bir kıstası göstermektedir.

DSÖ Ekim 2021'de, 2022 yılı ortasına kadar küresel COVID-19 aşılama için bir strateji dokümanı yayınlamıştır. Hedef, 2021 Aralık sonunda tüm ülkelerde aşılamanın %40'a, Haziran 2022 sonunda ise %70'e ulaşmasıdır. Dünya çapında düşük ve düşük-orta gelirli ülkelerde nüfusun %70'inin aşılanması için gereken toplam finansmanın (tedarik ve teslimat maliyeti) doz başına 10 ABD doları, toplam 55 milyar ABD doları olduğu belirtilmektedir. Ekim 2021 sonuna kadar dünyada uygulanan 6 milyar doz COVID-19 aşısının %75'inin yüksek ve orta-üst gelir düzeyindeki ülkelerde uygulandığı belirtilmektedir. Küresel aşı dağıtımında eşitsizliğin azaltılması için aşı üreticilerine COVAX ve Afrika Aşı Edinme Vakfı (AVAT) aşularını öncelikleri çağırısı yapılmıştır.(15)

4. Aşı Üretimi

Aşular üreten ülkeler kendi ihtiyaçlarını karşılamakta, bunun yanında üretici ülkenin politik ve ekonomik gücüne göre diğer ülkelere de satış gerçekleştirmektedir. Aşular ucuz üreten veya bol üreten daha fazla kazanmamaktadır. Genellikle aşı üreticisi firmalar, pazarladığı ülkenin satın alma gücüne göre fiyat esneklikleri sağlamaktadır. Çoğu zaman tedariki sağlanan ürüne duyulan güven, üretim yapılan ülkenin gelişmişlik düzeyiyle de paralellik göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün yayımladığı Küresel Aşı Pazarı Raporu'na göre kullanılan dozun %52'sini üreten orta gelirli ülkelerin küresel pazardaki değeri 3,5 milyar dolar (pazarın %20'si) iken dozlardaki payı %5 olan yüksek gelirli ülkelerin küresel pazar değeri 12,3 milyar dolardır. Oysaki gelişmiş ülkelerde aşı üretim maliyeti, gelişmekte olan ülkelere göre 3 kat daha fazla hesaplanmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde aşı üretme maliyeti, farklı aşı türleri ve formülasyonları için doz başına 0,98 ile 4,85 dolar arasında değişmektedir.

Aşı üretimi maliyetini hesaplamak için tesisin kurulması ve ekipmanların satın alınması, klinik öncesi ve klinik denemeleri içeren üretim süreçlerinin başarıyla geçilmesi (Ar-Ge), aşı üretim bandının kurulması, sertifikasyonu ve dolun işlemleri maliyetlerinin bilinmesi gerekmektedir. Aşı üretim tesislerinin sadece kurulum maliyetlerinin 700 milyon doları bulabildiği, buna personel ücretleri, yönetsel giderler, yıllık lisanslama ve ticarileştirme giderlerinin eklendiği belirtilmektedir. Aşı üretim maliyetleri, başarısız olan Ar-Ge çalışmaları da dahil edilerek her başarılı bir aşı için 200-500 milyon dolar olarak hesaplanmaktadır. (16) Normal şartlar altında aşı Ar-Ge ve üretim sürecinin 5-15 yıl arasında geçebileceği de düşünülürse bu maliyetlerin kısa süre için değil, belirli bir dönem için göze alınması gerektiği anlaşılmaktadır. Aşı üretildikten sonra ise ulusal otoritenin pazar izni sürecinden geçmesi gerekmektedir. Üretilen aşuların yalnızca yerel pazarda kullanılması her ne kadar stratejik ürün olarak değerlendirilen aşular için kıymetli olsa da sürdürülebilir ve maliyeti karşılanabilir üretim için aşuların uluslararası otoritelerin kontrolünden geçerek dünya pazarına çıkması gerekmektedir. Yapılan çalışmalar, ruhsatlandırılmış yeni bir aşının Avrupa ülkelerinde erişilebilir dolayla çıkabilmesi için geçen sürenin ortalama 6,4 yıl olduğunu göstermektedir. (17)

Öte yandan, aşılama ve taramalar gibi birçok halk sağlığı programında maliyetler şu anda karşılanırken, sağlık faydalarının gelecekte ortaya çıkacağını beklemekteyiz. Bu durum günümüzde yapılacak müdahalelerin fırsat maliyetlerinin bir anda net olarak ortaya konulmasına engel teşkil etmektedir. Bazı zamanlarda yanlış yatırım tercihlerine sebep olabilmektedir. Geleceğe yönelik sistematik tahminler yürüten ekonomik değerlendirme metodları ve modellemeleri yoluyla daha doğru tahminler yürütmek mümkündür.

Günümüzde DSÖ tarafından aşı ürettiği tespit edilmiş 25 ülke vardır. Bunlardan 21'inin aşuları DSÖ'nün ön yeterlilik listesinde yer almaktadır. İran, Meksika ve Sırbistan ise aşı üreten ülkeler olduğu halde hiçbir aşısı henüz bu listede yer almamaktadır. Türkiye, 2020 yılı Kasım ayından itibaren yerli Tetanoz-difteri aşısını ürettiğinden henüz liste güncellemesinde yer almamaktadır.(18)

5. Sonuç

Pandeminin ülkelerin ekonomilerine olumsuz etkileri göz önünde bulundurulduğunda, toplumda aşılama oranlarının artmasıyla toplumsal kısıtlamaların azaldığı, işgücü kayıplarının önlenildiği, nihayet hem hizmet hem de üretim sektöründe ekonomik hareketlenmenin sağlandığını görmekteyiz. Aşının ülkelerin ekonomisinde böyle kritik bir rol oynaması ile hükümetlerin çıkar çatışmaları, aşı milliyetçiliği ve sonuçta ülkelerin aşya erişimindeki eşitsizlikler nedeniyle küresel aşılama oranları oldukça dengesiz devam etmektedir. Özellikle virüs mutasyona uğradıkça, insanların yeni varyantlara etkisi bilinmeyen aşıların peşinden koşuyor olma ihtimali de yükselmektedir. 2021 yılı başında yapılan bir araştırma, zengin ülkelerin COVID-19 aşısına görece daha erken ulaşacağını göstermektedir. 2021'in sonuna yaklaşırken bu tahminlerin doğru çıktığını ve dünya çapında aşı üretim ve erişim kapasitelerinin ülkelerin gelişmişliği ile ilişkili olduğu ve ülkelere dağılımında eşitsizlik olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır. (19) Aşya kendisi üreten ülkelerin hem salgını kontrol altına almakta edindikleri büyük avantaj, hem de ülke içerisinde kalan aşı bütçelerinin yanında; diğer ülkelere yüklü satışlar sonucu ülke ekonomilerine ciddi bir katkısı söz konusudur. Sonuçta, yeneden üreten toplumlara dönüşme sürecinde aşıların kritik öneme sahip olduğu bariz durumdadır.

Aşı yatırım-üretim maliyetleri dışında, aşılamanın maliyetini de gündeme almak gerekmektedir. COVID-19 özelinde değerlendirirsek, aşılammış kişilerde aşılana göre 10 kat fazla hastaneye yatış ve 11 kat fazla ölüm görülmektedir. Aşılammamak hem bireylere hem topluma, nihai olarak da insanlığa pahalıya patlamaktadır. Bireylerin aşılammaması mesleki ve sosyal izolasyona, enfekte olduğunda kaybedilen yaşam yıllarına neden olmakta, ayrıca toplumsal kısıtlamalar nedeniyle kişisel sosyoekonomik sonuçlar doğurmaktadır. Toplumda aşılama oranlarının düşük olması, toplumsal bağışıklık hedefine ulaşlamamasına, yeni varyantlarla birlikte kısıtlamaları artırarak tekrar vites küçültmek zorunda kalan ülke ekonomisine, sağlık sistemindeki yorgunluğun devam etmesine, kaybedilen hayatların bedeline, dolaylı olarak sosyal huzursuzluk ve baskılara neden olmaktadır.

Küresel ölçekte bakıldığında, aşılama yapan ülkeler hem tüm dünya ülkelerinin ekonomisini etkilemekte hem de bu insanlık sınavında aşya üreten ve erişen taraflara notunu vermektedir. (20)

Özetle aşı üretmek, maliyetli, yüksek teknoloji ve yetişmiş sürekli bir insan gücü gerektiren karmaşık bir eylemdir. Aşı, araştırma, üretim ve geliştirme maliyetlerinin anlaşılması, ülkelerin gereken yatırım büyüklüğünü tahmin etmelerine ve üretilen aşılar için elde edilen fiyatların uygunluğunu değerlendirmelerine yardımcı olacaktır. Başta maliyetli gibi görünen aşı üretimi, yıllar içerisinde dışa bağımlılığı önlemesi ve salgınlarla mücadelede kapasitesine katkısı neticesinde, özellikle pandemi sonrası dünyanın gidişatında önemli bir rol oynayacaktır. Ekonomi-politikte uzun yıllardır süregelen "ucuzu neredeyse parasını verir alırım" anlayışı terk edilmektedir. Yerini "yerel talebin karşılanması sonrasında ancak dışarıya şartlı satış" anlayışı almaya başlamıştır. Özellikle bu durum aşıların stratejik önemini git gide daha fazla artıracak olduğunu göstermektedir.

Türkiye, özellikle son yıllarda yaptığı aşı üretimi anlaşmaları, kurduğu aşı enstitüsü, projesini tamamladığı aşı üretim tesisi ve COVID döneminde birçok aşı çalışmasına destek verilmesi gibi girişimlerle hem çocuklarımızın sağlığına hem de toplumun refahına destek olmak için sağlam hedefleri olduğunu göstermiştir. Arka planda yürütülen tüm bu çalışmaların en yakın meyvesi TURKOVAC aşısıdır. Özellikle salgınlar gibi kritik dönemlerde yurtdışından temin edilecek aşılar için bütçe ayrılrsa dahi aşya erişilemeyebileceği, kendi kendine yetebilmenin bir ülkenin bekası için çok önemli olduğu iyice idrak edilmiştir.

Kaynaklar

- 1) Plotkin SA, Offit PA, Orenstein WA, Edwards KM. Plotkin's Vaccines. Seventh Edition. 2018. page 41-43.
- 2) The Economic Case for Global Vaccinations Report. The International Chamber of Commerce (ICC) Research Foundation. 2020.
- 3) Ozawa S, Clark S, Portnoy A, Grewal S, Brenzel L, Walker DG. Return On Investment From Childhood Immunization In Low- And Middle-Income Countries, 2011–20 Health Affairs. 2016. 35:2, 199-207
- 4) Birim Faaliyet Raporu 2019. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. 2020. (<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/izleme-degerlendirme-faaliyet-raporu.html>) (Erişim Tarihi: 29.11.2021)
- 5) Özşen U. Cumhuriyet Dönemi Bütçe Yönetimi Üzerine Bir İnceleme. Yüksek Lisans Tezi. Ankara

Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Kamu Yönetimi Ve Siyaset Bilimi Anabilim Dalı. Ankara, 2016.

6) Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB). Türkiye'nin Kısa Aşı Tarihçesi. 01.03.2021.

https://www.tuseb.gov.tr/tbe/uploads/genel/files/raporlar/tuseb_asi_tarihcesi.pdf (Erişim tarihi: 30.11.2021)

7) International Monetary Fund (IMF). An Ounce of Prevention. 2020. <https://www.imf.org/external/pubs/ft/fandd/2020/09/vaccine-finance-epidemics-and-prevention-bloom.htm> (Erişim tarihi: 30.11.2021)

8) WHO. Global Vaccine Market Report. 2018. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311278/WHO-IVB-19.03-eng.pdf> (Erişim tarihi: 15.11.2021)

9) GAVI the vaccine alliance. About our Alliance. 2021. <https://www.gavi.org/our-alliance/about> (Erişim tarihi: 30.11.2021)

10) World Health Organization. Roadmap for access to medicines, vaccines and health product 2019-2023: comprehensive support for access to medicines, vaccines and other health products. 2019. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330145> (Erişim tarihi: 30.11.2021)

11) UNICEF. Price Data Overview. 2021. <https://www.unicef.org/supply/pricing-data> (Erişim tarihi: 30.11.2021)

12) World Health Organization. MI4A Vaccine Purchase Data for Countries. Aralık 2020.

https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/mi4a/ (Erişim tarihi: 30.11.2021)

13) World Health Organization. C-19 Vaccine price data from public source and as reported by countries to WHO. 11 November 2021.

14) UNICEF. COVID-19 Vaccine Market Dashboard. <https://www.unicef.org/supply/covid-19-vaccine-market-dashboard> (Erişim tarihi: 30.11.2021)

15) World Health Organization News Release. WHO, UN set out steps to meet world COVID vaccination targets. 7 Ekim 2021. <https://www.who.int/news/item/07-10-2021-who-un-set-out-steps-to-meet-world-covid-vaccination-targets> (Erişim tarihi: 30.11.2021)

16) Plotkin, S., Robinson, J. M., Cunningham, G., et al. The complexity and cost of vaccine manufacturing—an overview. Vaccine, 2017; 35(33), 4064-4071.

17) Blank, P. R., Schwenkglens, M., Saint Sardos, C., et al. Population access to new vaccines in European countries. Vaccine, 2013; 31(27), 2862-2867.

18) World Health Organization. List of vaccine producing countries with functional NRAs. 2016.

<https://www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities/list-of-vaccine-prod-countries> (Erişim tarihi: 30.11.2021)

19) The Economist Intelligence Unit. Coronavirus Vaccines: Expect Delays. Q1 Global Forecast 2021. <https://img.lair.co/cms/2021/01/28193636/report-q1-global-forecast-2021-1.pdf> (Erişim tarihi: 30.11.2021)

20) Balch, B. The cost of being unvaccinated is rising — will people be willing to pay the price?, 26.10.2021. <https://www.aamc.org/news-insights/cost-being-unvaccinated-rising-will-people-be-willing-pay-price> (Erişim tarihi: 30.11.2021)

Aşı politikaları

Dr. Cemal Koçak



Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2012 yılında mezun oldu. Karabük Devlet Hastanesi Acil Servisinde kısa bir süre çalıştıktan sonra, 2017 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinden halk sağlığı uzmanlığını aldı. Zorunlu hizmet olarak gittiği Adıyaman Kahta'da, toplum sağlığı merkezi başkanlığı ve ilçe sağlık müdürlüğü yaptı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı'nda epidemiyoloji yan dal uzmanlık eğitimini 2019 yılında tamamladı. Şubat 2020'den bu yana Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğünde görev yapmakta, hâlihazırda Aşı ile Önlenebilir Hastalıklar Daire Başkanlığında çalışmaktadır.

Aşılama, zayıflatılmış mikroorganizmaların veya bunların antijenik komponentlerinin vücuda verilerek yapay bağışıklık elde edilmesi işlemidir.

Bu yolla morbiditesi ve mortalitesi yüksek olan hastalıkların engellenmesi ve zarar verme ihtimallerinin azaltılması sağlanmaktadır (1). Aşı hem bireysel bağışıklık sağlamakta hem aşılananlar sayesinde, aşılanmamış insanların etken ile temasının azaltılması neticesinde, toplumda hastalık görülme hızının azalmasına neden olmaktadır, buna toplumsal bağışıklık (*herd immunity*) denmektedir (2). Dolayısı ile aşı programları bulaşıcı hastalıkları önleme ve yok etme, morbidite ve mortalitesini azaltma ve toplumun sağlık gelişimi için en maliyet etkin yöntemdir (3). Politika; ihtiyaçlara cevaben eylemlerin değişken ve önceliklerini ifade eden resmi bir niyet beyanıdır (4). Sağlık politikası ise sağlık sistemi ile ilgili kurumların organizasyon, hizmet sunumu, finansman ve yönetimine yönelik eylemlerin bütünüdür (5). Bir ülkenin sağlık alanında en önemli ve en gözle görülür politika aracı aşılardır. Aşı politikası; aşıların üretim, satın alma, lojistik, planlama, örgütlenme, bildirim ve kayıt gibi tüm aşamalarındaki hizmetlerin yönetimidir. Bu nedenle aşılama politikası üzerinde titizlikle durulması gereken bir konudur.

Aşılama ile Elde Edilmiş Başarılar

Aşılama sonucu aşı ile önlenebilir hastalıkların hızında önemli ölçüde düşüşler görülmüştür. Bunun en çarpıcı örneği 1924-1944 seneleri arasında büyük salgınlara ve çok sayıda ölüme neden

olmuş çiçek hastalığının aşılama ile tamamen yok edilmesidir. Hastalığın etkeni ortadan kaldırıldığından (eradikasyon) çiçek aşısına ihtiyaç kalmamış ve 1980'de tüm dünyada bu hastalığa karşı aşılama durdurulmuştur. Bir başka çok önemli çocukluk dönemi bulaşıcı hastalığı olan çocuk felci (poliomyelit) hastalığı da yaygın aşılama çalışmaları ile dünyada yok edilme aşamasına gelmiştir. Dünya genelinde 1988'de 350 bin olan vaka sayısı 2017'de 22'ye kadar düşürülmüştür. Ülkemizdeki son çocuk felci vakası 1998'de görülmüştür (6). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2002 yılında etkin aşılama ile ülkemizin poliomyelitten, 2009'da ise maternal ve neonatal tetanos hastalığından arındığını ilan etmiştir (7). Ülkemizde kızamık vaka sayısı 2001'de 30.509 iken, etkili aşılama sonrası 2017'de 84 ile sınırlı kalmıştır. Kızamığa bağlı oluşan subakut sklerozan panensefalit (SSPE) vaka sayısında 2010 yılından bu yana belirgin azalma olmuştur (6). DSÖ 2017 Raporu'na göre yılda yaklaşık 1,5 milyon insan aşıyla önlenebilir hastalıklardan hayatını kaybetmektedir (8). Dünyanın en fakir 72 ülkesinde yapılan aşı çalışmaları ile 2011-2020 arasında 6,4 milyon insanın hayatının kurtulacağı, tedavi masraflarının ise 6,2 milyar \$ azalacağı hesaplanmıştır (9).

DSÖ Küresel Aşı Eylem Planı ve Aşılama Stratejileri

1974'te Genişletilmiş Bağışıklama Programı'nın (GBP) başlatılması ve 1984'te Evrensel Çocukluk Bağışıklığına olan bağlılığın ardından, üç dozluk difteri-tetanos-boğmaca (DTP) aşılama kapsamı dört katına çıkarak 2010 yılın-

da %84'e yükselmiştir. 2000 yılında kurulan aşı ittifakı GAVI, daha yeni aşıları en yoksul ülkelerin erişimine sunarken, 2006'da başlatılan Küresel Bağışıklama Vizyonu ve Stratejisi, daha fazla insanı daha fazla hastalığa karşı korumak için ortak bir vizyon ve özel stratejiler sağlamıştır. Daha da büyük umut vaat eden yeni aşılar geliştirilmekteydi. Ancak tüm insanlar bağışıklamadaki ilerlemeden eşit şekilde yararlanamamaktaydı. Bu eşitsizlikler, "Aşıların On Yılı" vizyonuna yol açmıştır (10).

Bağışıklama konusunda 2010 yılından sonra büyük adımlar atılmıştır. Pek çok ülke yeni aşıları kullanıma sürmüş ve her zamankinden daha fazla çocuk aşılanmıştır. Ayrıca küresel araştırma ve geliştirme (Ar-Ge) çalışmaları ile yeni ve geliştirilmiş aşılar üretilmiştir. Bununla birlikte, DSÖ Küresel Aşı Eylem Planı (Global Vaccine Action Plan-GVAP) hedeflerine tam olarak ulaşamamıştır. Küresel olarak, temel aşıların kapsamı durgunlaşmıştır. Yoğun çabalara rağmen, çocuk felci ortadan kaldırılamamış ve kızamık endişe verici bir şekilde yeniden canlanmıştır (10).

DSÖ Küresel Aşı Eylem Planı'nın altı stratejik hedefi vardır. Buna göre;

1. Tüm ülkeler bağışıklamayı öncelikli olarak taahhüt eder.
2. Bireyler ve topluluklar aşıların değerini anlar ve bağışıklamayı hem hakları hem sorumlulukları olarak talep eder.
3. Bağışıklamanın faydaları tüm insanlara eşit olarak dağıtılır.



4. Güçlü bağışıklama sistemleri, iyi işleyen bir sağlık sisteminin ayrılmaz parçasıdır.

5. Bağışıklama programları, öngörebilir finansman, nitelikli tedarik ve yenilikçi teknolojiler açısından sürdürülebilir olmalıdır.

6. Ülke, bölge ve küresel araştırma ve geliştirme çalışmaları, bağışıklamanın faydalarını en üst düzeye çıkarır.

2010-2017 yılları arasında toplam 116 düşük-orta gelirli ülke (düşük-orta gelirli ülkelerin %80'inden fazlası) toplamda 470'in üzerinde aşıyı uygulamaya koymuştur. Özellikle Afrika'da kullanılmak üzere tasarlanmış bir meningokok A grubu aşısının (MenAfriVac) yaygın olarak tanıtılması kayda değerdir. 2016 yılındaki bir salgının 250 bin kişiyi etkilediği ve 25 bin kişinin hayatını kaybettiği Afrika menenjit kuşağının 26 ülkesinde aşı kullanımı menenjit A hastalığını neredeyse tamamen ortadan kaldırmıştır. 31 Aralık 2018 itibarıyla 194 ülkenin 191'inde Haemophilus influenzae tip b (Hib) aşısı, 140 ülkede konjuge pnömokok aşısı (KPA) ve 97 ülkede rotavirüs aşısı uygulanmaktayken insan papilloma virüsü (HPV) aşısı 90 ülkede ergen kızlara yapılmaktaydı. Şu anda 192 ülkede kullanılan inaktif edilmiş çocuk felci aşısının (IPV) küresel olarak koordine edilmesi büyük bir başarıdır. Tüm GVAP süreç kriterlerini karşılayan Ulusal Bağışıklama Teknik Danışma Gruplarına (NITAG) sahip ülke sayısı,

2010'da 41 iken 2018'de 114'e çıkarak neredeyse üç katına ulaşmıştır. 2010 yılında dünya nüfusunun %52'si bu danışma gruplarına sahipken şimdi dünya nüfusunun %85'ine bu tür NITAG'lar hizmet etmektedir (10).

Türkiye'de Aşılamanın Tarihçesi

Ülkemizde aşı üretim çalışmaları Osmanlı İmparatorluğu Dönemi'nde başlamıştır. 1721 yılında İngiltere Büyükelçisinin eşi Mary Montagu ülkesine yazdığı mektupta İstanbul'da çiçek hastalığına karşı inokülasyon yapıldığından bahsetmektedir. Bu aşlamaya dair ulaşılan en eski belgedir. Bu olaydan yaklaşık yüz yıl sonra Şanizade Mehmed Efendi, kendisinden 10-15 yıl önce Edward Jenner'in geliştirdiği ilk modern yöntemi kullanarak çiçek aşısını üretilip uygulamıştır. Şanizade, 1811'de Sultan II. Mahmud'dan aşı çalışmaları için fabrika (telkikhane) kurmasını talep etmiştir. Çalışmaları için devlet başkanlarına destek için yazdığı mektuplardan birinin 2. Abdülhamit'e ulaşması neticesinde, Pasteur'a 10 bin altın yollanmış ve üç kişiyi yanında yetiştirmesi istenmiştir. Böylece müderris Alexander Zoeros Paşa, Dr. Hüseyin Remzi ve Veteriner Hüseyin Hüsnü gönderilmiştir (6).

Çiçek aşısı yapılmasına dair dünyada ilk kanun 1885 yılında Osmanlı Devleti'nde çıkarılmıştır. Aynı yıl ilk kuduz aşısı Fransa'da geliştirilmiş ve 1887 başında Osmanlı'ya getirilmiştir.

Bir ülkenin sağlık alanında en önemli ve en gözle görülür politika aracı aşılardır. Aşı politikası; aşıların üretim, satın alma, lojistik, planlama, örgütlenme, bildirim ve kayıt gibi tüm aşamalarındaki hizmetlerin yönetimidir. Bu nedenle aşılama politikası üzerinde titizlikle durulması gereken bir konudur.

İlk üretim Mekteb-i Tıbbiye-i Askeriye-i Şâhâne'de yapılmıştır. 1887'de Kuduz Tedavi Müessesesi, 1892'de ilk çiçek aşısı üretim merkezi (Telkikhâne-i Şâhâne) kurulmuştur. 1896'da difteri, 1897'de sığır vebası, 1903'te kızıl antiserumları üretilmiştir. Türkiye'de ilk kez; 1911'de tifo, 1913'te kolera, dizanteri, veba aşıları uygulanmıştır. Üretim 1928'de Hifzıssıhha Enstitüsü ile merkezleşmiştir. 1927'de verem aşısı üretimine başlanmış, 1931'den 1996 yılına değin tetanos ve difteri aşı üretimi sürmüştür. 1937'de kuduz antiserumu, 1942'de ise tifüs aşısı ve akrep antiserumu üretimine başlanmıştır.

1947'de Biyolojik Kontrol Laboratuvarı kurulmuştur. 1950'de influenza (grip) laboratuvarı DSÖ tarafından Uluslararası Bölgesel İnfluenza Merkezi olarak tanınmış ve influenza aşısı üretimi başlamıştır. 1968'de kurulan serum çiftliğinde tetanos, gazlı gangren, difteri, kuduz, şarbon, akrep antiserumları üretilmiştir. Hastalıkların yok olması ile 1971'de tifüs, 1980'de çiçek aşısı üretimi durmuştur. 1976'da deneyleri başlatan kuru BCG aşısı üretimine 1983'te geçilmiştir (6). Türkiye'de aşısı üretim faaliyetleri 1996'da DBT ve kuduz aşısı, 1998'de BCG aşısının üretimini kesilmesiyle sonlanmıştır.

Aşıların ülkemizde üretimine ilgi iki binli yıllarda tekrar artmıştır. 2009'da beşli karma (DaBT-IPV-Hib), 2011'de dörtlü karma (DaBT-IPV) 3 yıllık satın alması yapılırken paketleme ve enjektöre dolmuş teknolojinin de ülkemize getirilmesi sağlandı. 2010 yılında konjuge pnömokok aşısının (KPA) yine üç yıllık alım garantisi karşılığında paketleme, enjektöre dolumunun yanı sıra formülasyon teknolojisi de ülkemize getirilmiştir.

Sağlık Bakanlığı bünyesinde Halk Sağlığı Genel Müdürlüğünde halen akrep ve yılan antiserumlarının üretimi yapılmaktadır. 2018'den beri sadece dolumu yapılan Td aşısının 2020'de üretimine başlanmıştır. Şu anda Td ilk aşamasından itibaren ülkemizde üretilmektedir. KPA aşısı için antijen ithal edilip kalan aşamalar (formülasyon, dolum, paketleme), dörtlü ve beşli karma aşıları için ise dolum, paketleme işlemleri Türkiye'de yapılabilmektedir (6).

Türkiye'de Aşılanmanın Mevcut Durumu

Türkiye'de yoğun aşılanma şeklindeki ilk program 1981 senesinde beş hastalığa karşı başlayan Genişletilmiş Bağışıklama Programı'dır (GBP). Bu program 2005'te 7, 2013'te 13 hastalığa karşı toplamda 18 doz aşılanma şeklinde genişletilmiştir (11). Şu an rutin olarak aşılanma yapılan hastalıklar; difteri, boğmaca, tetanos, çocuk felci, hepatit A, hepatit B, hemofilus influenza tip b, tüberküloz, kızamık, kabakulak, kızamıkçık, suçiçeği ve pnömokoktur. Ayrıca influenza, menenjit, tifo, sarı humma, rotavirüs, japon ensefaliti, zona, kuduz, kolera ve serviks kanseri için de aşılar vardır.

Ülkemizde kullanılan tüm aşılar DSÖ, Avrupa İlaç Kurumu (European Medicines Agency-EMA), Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration-FDA) gibi otoritelerce veya Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından ruhsatlandırılmış, DSÖ tarafından önerilen ve onaylanan İyi Üretim Prosedürleri (Good Manufacturing Practices-GMP) kurallarına uygun üretilmiş aşılardır. Aşı uygulamaları; aile ve toplum sağlığı merkezleri, sağlıklı hayat merkezleri, göç sağlığı merkezleri, seyahat sağlığı merkezleri ve hastanelerde yapılmaktadır. Ulusal Çocukluk Dönemi Aşısı Takvimi'nde bulunan aşılar ile risk gruplarındaki kişilere yönelik uygulanan aşıların önemli bir kısmı ücretsizdir.

Ülkemizde uygulanan aşı şeması GBP çerçevesinde uygulanmaktadır. GBP'nin hedefleri; her antijen için %97 aşılanma hızına ulaşılması, 12-24 ay bebeklerin %90'ının tam aşılanma hali getirilmesi, 5 yaş altı aşılanmamış ve eksik aşılanmamış çocukların bulunup aşılanması, okul dönemi aşılarında %95 hıza ulaşılması, tüm gebelerin tetanos-difteri aşılarının yapılması, ülkenin poliodyan arındırılmış durumunun sürdürülmesi, maternal ve neonatal tetanosun elimine edilmesi olarak sıralanabilir. GBP kapsamında; Polio Eradikasyon, Kızamık Eliminasyon, Maternal ve Neonatal Tetanos Eliminasyon, Hepatit B Kontrol Programı gibi programlar ve Aşısı Sonrası İstenmeyen Etki (ASİE) İzleme Sistemi yürütülmektedir. GBP çalışmaları akademisyenlerden oluşan ve senede en az iki kez toplanan Bağışıklama Danışma Kurulu'nun (BDK) bilimsel önerileri ile desteklenmektedir. BDK ulusal bağışıklama politika ve stratejilerini belirlemede, bağışıklama programlarının kaliteli ve etkili yürütülmesinde önemli rol oynamaktadır (11).

ASİE İzleme Sistemi ülkemizde 2003 yılında uygulanmaya başlamıştır. Amaç, sunulan aşıların hizmet kalitesi ve kabul edilebilirliğini artırmaktır. Bu sistemin temel stratejileri; istenmeyen etkileri düzenli bir şekilde takip etmek, hafif ve ciddi olarak değerlendirilemeyen istenmeyen aşı etkilerinde beklenenden fazla artış olursa müdahale etmek, ciddi istenmeyen etkilerin aşıyla ilişkili olup olmadığını göstermek, uygulama hatalarını tespit edip gereken müdahale ve eğitimle tekrarını önlemeye çalışmaktır (12).

Ülkemizde aşılanma çalışmalarına önemli bir bütçe ayrılmaktadır. Bütçeden aşı faaliyetlerine 2019 yılında ayrılan pay 1 milyar TL olmuştur (13). Son 10 yıllık süreçte, aşılanma sıklıkları %95'in üzerinde seyretmektedir. Ülkemiz, DSÖ'nün hazırladığı Küresel Aşısı Eylem Planı 2011-2020 hedeflerine göre hem KKK (kızamık, kızamıkçık, kabakulak) hem de beşli karma (DaBT-IPA-Hib; difteri, aselüler boğmaca, tetanos, inaktif polio, hemofilus influenza tip B) aşısında hedeflerin üzerindedir. Ülkemizde uzun yıllardır başarılı bir şekilde uygulanan aşılanma programları sayesinde aşıyla önlenebilen çocukluk çağı hastalıkları çok azalmıştır. Sağlık İstatistikleri Yıllığı'na göre; 2018 yılı konjuge pnömokok aşısı (KPA) aşılanma yüzdesi %98'dir (14). Aşılanma yüzdesi 2019 yılında 3 doz beşli karma aşısı için %99, BCG aşısı için %96, 3 doz hepatit B aşısı için %99 ve KKK aşısı için %97'dir (15). Ülkemizde çocukluk çağı aşılanmasında; sağlık personeli, hac-umre, askerlik, gebelik aşılanması, altta yatan hastalıklar nedeniyle aşılanma ile 65 yaş üzeri kişilerin aşılanması ve düzensiz göçmenlerle temasta bulunan kolluk kuvvetlerinin aşılanması da vardır (11).

Savaş ortamında bulunan ve göç eden insanlarda kızamık, çocuk felci, tüberküloz gibi bulaşıcı hastalıklar yaygın olarak görülmekte ve ölümlere neden olmaktadır (16). Nitekim Suriye'de 2013 yılında tekrar çocuk felci vakalarının görülmesi endişeye neden olmuştur. DSÖ, 2016 yılında Suriye'yi çocuk felci açısından hassas ülke olarak göstermiştir (17). Bu ülkeden ülkemize çok sayıda insan gelmiş olması Sağlık Bakanlığını alarm durumuna geçirmiştir. Bilhassa Suriyeli nüfusun yoğun olduğu illerde aşı kampanyaları yürütülmüş ve kapı kapı dolaşarak çocuklar aşılanmıştır. Sonrasında da aşılanma devam etmiştir. Geçici koruma altındaki çocuklara verilen aşılanma hizmeti ile ülke çocuklarına verilen arasında bir fark yoktur (14).

COVID-19 ve Aşılanma

COVID-19 pandemisi, ciddi bir salgın olarak ortaya çıkmış ve müdahale edilmesi gereken bir sürecin başlamasına sebep olmuştur. DSÖ 11 Mart 2020'de bu olayı Uluslararası Sağlık Tüzüğü'ne dayanarak halk sağlığı acili olarak duyurmuştur. COVID-19, dünyada olduğu

gibi ülkemiz de sağlık otoritelerinin yakın takibi altındadır. Pandemiye yanıt amacıyla Sağlık Bakanlığı tarafından gerçekleştirilen müdahalelerden biri de kitlesel COVID-19 aşılmasıdır. COVID-19'a yakalanma, hastalığı ağır geçirme ve bulaştırma riskiyle hastalığın toplum yaşantısı üzerindeki olumsuz etkileri dikkate alınarak aşı uygulanacak gruplar belirlenmiş, bu gruplara aşıları sırasıyla ve ücretsiz uygulanmıştır. Kişiler istedikleri sağlık kurumlarında aşılarını olabilmektedir. Aşı sonrası istenmeyen etkiler elektronik ortamda kayıt altına alınmakta ve titizlikle değerlendirilmektedir (18).

Ülkemizde uygulanan ilk COVID-19 aşıları olan Coronavac aşısının ilk dozu 13 Ocak 2021, Biontech aşısının ilk dozu ise 2 Nisan 2021 tarihinde uygulanmıştır. Yerli COVID-19 aşısı olan Türkovac aşısının ilk dozu ise 26 Aralık 2021'de yapılmıştır (19). 12 Ocak 2022 itibarıyla ülkemizde 3 farklı çeşitte COVID-19 aşısı uygulanmaktadır (20) ve yaklaşık 137 milyon doz aşı yapılmış durumdadır (21). Ayrıca 50 bin metrekare kapalı alanda inşa edilecek Hifzissihha Türkiye Aşı ve Biyoteknolojik Ürün Araştırma ve Üretim Merkezi çalışmaları da sürmektedir. Bu merkez, başta bölgemiz olmak üzere tüm insanlığa hizmet sunacak, ileri teknoloji ile donatılmış, sadece inaktif aşı değil, mRNA aşısı, nazal aşı, protein aşısı, adenovirüs aşısı da dahil olmak üzere bütün aşı teknolojilerinin yer aldığı, hem AR-GE hem de üretim faaliyetlerinin yapılacağı bir merkez olacaktır (22).

Sonuç ve Öneriler

Türkiye'de uygulanan ulusal aşı programları pek çok yönüyle başarılıdır. Fakat göç, pandemi gibi değişen koşullara uygun kapsamlı bağışıklama planları yapılmalı ve stratejiler belirlenmelidir. Hastalık etkenleriyle ilgili epidemiyolojik çalışmaların ve sürveyans çalışmalarının takip edilmesi; yüksek aşı hızlarının sürdürülmesi, ulusal aşı takvimlerinin güncellenmesi, gelişmelerin uygulamaya yansıtılması ve devamlılığı açısından önemlidir. Bağışıklama ile ilgili yerel çalışmaların değerlendirilmesi ve görünür kılınması teşvik edici olacaktır. Bağışıklama hizmetlerine ilişkin uygulamaların değerlendirilerek varsa aksayan yönlerin giderilmesi bilhassa aşı hedef gruplarıyla temas kuran çocuk sağlığı ve hastalıkları ile kadın has-

talıkları ve doğum hekimlerinin ve aile hekimlerinin eğitici rolü çok önemlidir.

Aşı kararsızlığı ve aşı reddi nedenlerinin bilimsel çalışmalar ile araştırılması ve çözüm önerileri getirilmesi gerekmektedir. Sağlık personellerinin, aşı uygulanacak kişiler veya yakınlarıyla daha iyi iletişim kurması ve güven sağlamanın artırılması konularında sağlık çalışanlarına eğitimler verilmelidir. Aşılar ve etkileri konusunda yapılan bilimsel çalışma sonuçları toplumla paylaşılmalıdır. Toplumun bilinçlendirilmesinde kitle iletişim araçları ve sosyal medya kullanılması daha çok kişiye hızla ulaşmak adına büyük fayda sağlayacaktır. Toplumun sağlık okuryazarlığının artırılmasına yönelik çalışmalar yapılmalıdır.

COVID-19 ve benzeri pandemi risklerine karşı dikkatli hareket edilmeli, bundan sonraki süreçte ülkemizde koruyucu ve önleyici sağlık hizmetlerine daha çok önem verilmeli, sağlık yatırımları ve planlamaları ile pandemi mücadelesine alternatif olacak kalıcı çözümler üretilmesi sağlanmalıdır. Aşı ve antiserum üretim kapasitesinin artırılması ve geliştirilmesi, yeni aşıların üretiminin teşviki ve bütçelendirilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

- 1) Kutlu R. Çocukluk Çağı Aşıları: Childhood Vaccinations. Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics 2017;8(5):311-8.
- 2) Ülkemizde Güncel Aşılama. <https://www.millipediatri.org.tr/Custom/Upload/files/asilama.pdf> (Erişim Tarihi: 11 Kasım 2021).
- 3) Haverkate M, D'Ancona F, Giambi C, Johansen K, Lopalco PL, Cozza V, et al. On behalf of the VENICE project gatekeepers and contact points. Mandatory and Recommended Vaccination in the EU, Iceland and Norway: Results of the VENICE 2010 Survey on the Ways of Implementing National Vaccination Programmes. EuroSurveill. 2018;17(22):1-3.
- 4) de Leeuw, E., Clavier, C. ve Breton, E. Health policy-why Research it and How: Health Political Science. Health Research Policy and Systems. 2014;12 (55), 1-10. doi: 10.1186/1478-4505-12-55.
- 5) Buse K, Mays N, Walt G. Making Health Policy, Second Edition, New York: Open University Press. 2012.
- 6) T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Aşı Portalı. <https://asi.saglik.gov.tr/> (Erişim Tarihi: 9 Kasım 2021).
- 7) WHO, UNICEF, World Bank. State of the World's Vaccines And Immunization, 3rd Ed. Geneva, World Health Organization, 2009.
- 8) Immunization Coverage Fact Sheet Reviewed, <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage> (Erişim Tarihi: 11 Kasım 2021).

9) UNICEF. Immunization Facts and Figures. 2016. [https://www.unicef.org/immunization/files/UNICEF_Key_facts_and_figures_on_Immunization_April_2013\(1\).pdf](https://www.unicef.org/immunization/files/UNICEF_Key_facts_and_figures_on_Immunization_April_2013(1).pdf) (Erişim Tarihi: 9 Kasım 2021).

10) WHO Global Vaccine Action Plan (GVAP) 2011-2020. <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/global-vaccine-action-plan> (Erişim Tarihi: 11 Kasım 2021).

11) T.C. Sağlık Bakanlığı. Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi. <https://www.saglik.gov.tr/TR,11080/genisletilmis-bagisiklama-programi-genelgesi.html> (Erişim Tarihi: 11 Kasım 2021).

12) T.C. Sağlık Bakanlığı. Aşı Sonrası İstenmeyen Etkiler (ASİE) Genelgesi. 2009. <https://www.saglik.gov.tr/TR,11136/asi-sonrasi-istenmeyen-etkiler-genelgesi-2009.html> (Erişim Tarihi: 14 Kasım 2021).

13) Türkiye Cumhuriyeti Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı. Sağlık. <https://www.sbb.gov.tr/saglik/> (Erişim Tarihi: 17 Kasım 2021).

14) T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2018. <https://sbsgm.saglik.gov.tr/TR-62398/saglik-istatistikleri-yilligi-2018-yayinlandi.html> (Erişim Tarihi: 14 Kasım 2021).

15) T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2019. <https://sbsgm.saglik.gov.tr/TR,82338/saglik-istatistikleri-yilligi-2019-yayinlanmistir.html> (Erişim Tarihi: 17 Kasım 2021).

16) Centers for Disease Control. Famine-Affected, Refugee, and Displaced Populations: Recommendations for Public Health Issues. 2016. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00019261.htm> (Erişim Tarihi: 14 Kasım 2021).

17) Geneva: Global Polio Eradication Initiative. 2016. <https://polioeradication.org/where-we-work/> (Erişim Tarihi: 14 Kasım 2021).

18) T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Aşısı Bilgilendirme Platformu <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77706/covid-19-asisi-ulusal-uygulama-stratejisi.html> (Erişim Tarihi:14 Kasım 2021).

19) T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Bakanı Fahrettin Koca, Turkovac Aşısı Oldu. <https://www.saglik.gov.tr/TR,87006/saglik-bakani-fahrettin-koca-turkovac-asisi-oldu.html> (Erişim Tarihi:13 Ocak 2022).

20) Cansever İH. Covid-19 Sürecinde Türkiye'de Sağlık Politikaları. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. 2021, 6 (Özel Sayı), 86-104.

21) T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Aşısı Bilgilendirme Platformu. <https://covid19asi.saglik.gov.tr/> (Erişim Tarihi: 13 Ocak 2022).

22) Hürriyet Gazetesi. Bakan Koca duyurdu: Hifzissihha yeniden insanlığın hizmetine sunulmak üzere aşı üretecek. <https://www.hurriyet.com.tr/gundem/bakan-koca-duyurdu-hifzissihha-yeniden-insanligin-hizmetine-sunulmak-uzere-asi-uretec-ek-41967320> (Erişim Tarihi: 13 Ocak 2022).

Aşıların ekonomi politiği

Dr. Salih Kenan Şahin



Erzurum'da doğdu. 1990'da Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde Uzmanlık eğitimini tamamladı. Özel sağlık kuruluşlarında, belediyede, siyasette yöneticilik yaptı. GSS kuruluş sürecinde SSK İstanbul Sağlık İşleri Bölge Müdürü olarak görev aldı. İki dönem Pendik Belediye Başkanı seçildi. Bir süre İstanbul Medipol Üniversitesinde Öğretim Üyesi ve Sağlık Bakanlığı, USHAŞ Yönetim Kurulu Başkanlığı yaptı. Emekli olan Şahin, STK faaliyetlerini sürdürmektedir.

Aşılamaya COVID-19 salgını ile gündelik hayatımızın parçası haline gelse de tarihçesi 18. yüzyıla dayanmaktadır. İngiliz Büyükelçisinin eşi Lady Montagu Osmanlı'da çiçek hastalığını önlemek için "aşı denilen bir şey" uygulandığını 1721'de yazdığı mektupta ifade etmektedir. Bu mektup, aşıya dair ulaşılmış en eski belgedir (1). İnsan ve hayvanlarda, mikropların yaptığı hastalıkları önlemek için zayıflatılmış mikroorganizma veya buna ait kısımlar ya da salgılarını vermek suretiyle bağışıklık sağlamaya yarayan çözümleri aşı, işlemi de aşılama olarak tarif ediyoruz. Bağışıklık sistemini uyarmak suretiyle bulaşıcı hastalığa karşı koruyan aşılar, mikroorganizma ile karşılaştığımızda vücudumuzun bunu erkenden tanımaması ve buna karşı hızlıca antikor ve benzeri yanıtları oluşturarak, hastalığa yakalanmamamızı ya da daha hafif geçirmemizi sağlamaktadır. Farklı sebepleri olan aşı karşıtlıkları ve uygulamadan kaynaklanan zorluklar nedeniyle hedeflenen düzeyde olmasa bile aşı bulaşıcı hastalıkların önlenmesinde etkili ve en ekonomik yöntem olup en güçlü korumayı sağlamaktadır (2).

Tarıftan de anlaşılacağı üzere COVID-19 aşısı dışında beşerî ve veteriner onlarca farklı aşıdan bahsediyoruz. Günümüzde beşerî aşılamaya öncelikli çocukluk çağında öne çıkmaktadır. Sağlık Bakanlığımız, 8 farklı karma veya tekil aşı ile 13 bulaşıcı hastalık için aşı uygulamasını başarı ile gerçekleştirmektedir. 2019 yılında 1.183.652 canlı doğum gerçekleşen ülkemizde, yıllık 15

milyondan fazla işlemin yanı sıra 6 ila 10 milyon erişkin aşılarıyla her yıl 25 milyon aşı yazımının konusunu oluşturmaktadır. Aşının ekonomi politiğini altı farklı boyutuyla kavramaya çalışacağız.

1. Aşı keşfi, fikri mülkiyet ve patent
2. Aşı üretimi
3. Aşı lojistiği
4. Aşı uygulanması
5. Aşı sosyal psikolojisi
6. Aşının sınır tanımamazlığı

1-Aşı Keşfi, Fikri Mülkiyet ve Patent

1950'li yıllarda Jonas Salk ve Albert Sabin iki farklı çocuk felci aşısı geliştirdiler. Bu aşılar kolayca erişilebilirsin diye patent korumasına almadılar. Bu günümüzde pek karşılaşılabilecek bir durum değildir. Araştırmacılar, teknoloji firmaları, üniversiteler ve endüstri; yaptığı tüm çalışmalarda patent korumasını öncelikli olarak ele almaktadır. COVID-19 salgını ile COVID-19 aşılarının patent korumasından geçici olarak istisna tutulmasını savunan yaklaşımlar ortaya çıktı (3). Güney Afrika ve Hindistan, bu konuda Dünya Ticaret Örgütüne başvurarak, COVID-19 aşılarının patenti konusunda kolaylık sağlarsa, üretim altyapıları ile gelişmekte olan ve geri kalmış ülkelerin aşı ihtiyaçlarına cevap verebileceklerini iletiler (4).

Aşılar tedavi özelliği olmasa da ilaç kategorisinde teknolojik ürünlerdir. İlaç ve diğer biyolojik ürünler gibi sıkı üretim ve lisans kurallarına tabidirler. İnovasyon süreçlerinde benzerlikler bulunsun da ilacın hasta kişilerde uygulanmasına

karşın, aşının özellikle bebekler başta olmak üzere sağlam kişilere yapılması nedeniyle, tüm Ar-Ge aşamaları, lisans ve ruhsat işlemleri ilaçlardan, daha kapsamlı ve hassas şartlarda yürütülmektedir (3). Aşıların etkinlik düzeyindeki yüksek beklenti de ilaçlardan daha sıkı regülasyonları uygulamasını gerektirmektedir (2). Aşının başarısı, tehlikeli bir yan etki içermeyen güvenlik ve koruma sağlanması istenen etkene karşı bağışıklık sağlayan etkinlik şartlarını yerine getirmesine bağlıdır (5).

Aşı ve ilaç araştırmaları bağımsız etik kurullarla uygun bulunması şartıyla, ilaç ruhsatı veren kurumların kontrolünde sürdürülür. Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya'nın öncülüğünde kurulan, Türkiye'nin de 2020 yılında Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) ile tam üye olduğu Uluslararası Harmonizasyon Konseyi'nin (International Council of Harmonisation-ICH) kılavuzlarına uygunluk, aşı ve ilaç geliştirmede önemli bir güvence sağlamaktadır (3).

Tasarımdan, imalat ve ruhsat işlemlerine pek çok riski barındıran maliyetli ve uzun zaman gerektiren basamaklardan oluşur. Akademik araştırma, laboratuvar ve deneyleri, klinik deneyler, onay, üretim, dağıtım ve aşılamaya aşamalarını içeren bu uzun ve zahmetli süreç, bağışıklık cevabı olarak antikor oluşumu zaman aldığı için klinik aşamaları zorunlu olarak uzar ve ortalama 10-15 yılı bulur (5). Örneğin HPV ve rotavirüs aşıları için 14-16 yıl gerekmişti (3). Kabakulak aşısının dört yılda geliştirilmesi istisnai bir durum olup, halen geliştirilme süreci

devam eden aşılar pek çok aşı vardır. HIV onlarca yıldır etkin bir aşının geliştirilemediği bulaşıcı bir hastalık olarak ortada durmaktadır (5). Ayrıca ülkeler arasında, regülasyonların değişikliği bu süreçleri uzatır veya kısaltabilir (2).

Masraf yapılan aday moleküllerden ancak sınırlı sayıdaki klinik aşamalara erişir. Yapılan harcamalara rağmen çoğu prelinik aşamada elenir. Her aşamanın sonunda bulgular değerlendirilerek, uygunsa bir üst aşamaya geçiş kararı verilir. Klinik aşamalar ilerledikçe gönüllülerin riskleri nispeten azalırken, aşı finale erişmedikçe mali riskler artar. Aşının etkinliğinin kanıtlanması sonrası üretim aşamasına geçilebilir. Sonuçta kullanıma girmek için ruhsat alma fırsatını az sayıda molekül yakalar. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) 2019'da sadece 30 molekülü ruhsatlandırmıştır. Bunlar arasında tek aşı Ebola aşısıdır (3).

Yeni ilaç ve aşı geliştirilmesi, her bir molekül için yaklaşık iki milyar doları bulan, çoğunlukla girişimci özel firmalar tarafından yapılan, bilimsel olduğu kadar ticari bir işlemdir (3). Bu araştırmalar devletler ya da fonlar tarafından desteklenebilmektedir. Lancet'in Şubat 2020 sayısındaki raporunda; aşı geliştirme faaliyetleri amacıyla, aşı firmalarına çeşitli destek fonlarından on milyar dolar aktarıldığı, ilgili verilerin çoğunun kamuya açık olmadığından kesin rakamın daha da yüksek olabileceği ifade edilmektedir. Bir ilaç ve aşının keşfinden sonra elde ettiği fikri mülkiyet hakkı, ürün geliştiren firmayı pazarda rakipsiz hale getirir. Bu da firmalara yüksek fiyatlı satış imkânı ile harcadığı yüksek bedelleri geri kazanma ve kâr etme imkânı sağlar (3).

a. Aşı Geliştirme Aşamaları: Teknoloji yöntem yol haritasının belirlenmesi aşı geliştirmenin ilk aşamasıdır. Adjuvan ve benzeri ilave maddelere ilişkin kararlar da bu aşamada verilir. Laboratuvar ortamında hücre kültürü ve hayvan deneyleri kullanılarak yöntemin işe yarayıp yaramadığı test edilir. Her etken, her canlıda hastalık oluşturmaz. Bunun için doğru deney modellerinin geliştirilmesi, deney hayvanlarının seçiminde düşük gelişim basamaklarından insana yaklaşan türlere aşama aşama geçilmesi kritik önemdedir. İnsan aşamasına geçilmeden önce hayvanlarda tek ve tekrarlayan dozlarda toksik etkiler ölçülerek olumlu veriler elde edilince klinik aşamaya geçilebilir (3). Fikri mülkiyet



ve patent işlemlerinden sonra, ilgili kurumlara, deneysel çalışmalar için başvurulacak insanlar üzerindeki testlere başlanabilir (3). Klinik faz, bir önceki aşamanın sonuçları üzerine inşa edilen ve birbirini takip eden ancak kendi içinde bağımsız olan üç fazdan oluşur. Çalışılan fazdan sonuç elde edilemeyen araştırma sonlandırılır ve aşı adayı olmaktan çıkarılır. Ciddi prosedürel zorluk ve maliyete katlanılmasına karşın, yan etkilerin, rekabetin, aşılar karşılığın oluşturduğu riskler, ilaç firmalarının yatırım iştahını kaçırmakta, aşı geliştirme bir fırsat alanı olarak görülmemektedir. Bu amaçla kâr amacı gütmeyen vakıflar ve araştırma kuruluşları son yıllarda önemli katkılar yapmaktadır (3).

Klinik faz çalışmalarında, randomize çift kör plasebo yöntemi tercih edilmelidir. Faz 3 aşamasında aşı grupları seçilirken farklı yaş gruplarından, farklı cinslerden, kronik hastalıkları olan grupların yanı sıra bağışıklık sistemi sorumlu bulunan yaşlı ve hamileler gibi özel gruplardan da yeterli sayıda kişi, gerekli süre boyunca takip edilmelidir. Bu süre normal şartlarda bir yıl kadardır. Aşı piyasaya çıktıktan sonra da takipler devam etmelidir. Tüm bu takip-

Aşılar tedavi özelliği olmasa da ilaç kategorisinde teknolojik ürünlerdir. İlaç ve diğer biyolojik ürünler gibi sıkı üretim ve lisans kurallarına tabidirler. İnovasyon süreçlerinde benzerlikler bulunsa da ilacın hasta kişilerde uygulanmasına karşın, aşının özellikle bebekler başta olmak üzere sağlam kişilere yapılması nedeniyle, tüm Ar-Ge aşamaları, lisans ve ruhsat işlemleri ilaçlardan, daha kapsamlı ve hassas şartlarda yürütülmektedir.

lerden elde edilecek çıktılar ışığında uygulama prosedürleri ve uyarılar güncellenmelidir.

b. COVID- 19 Aşı Süreci: Yüksek karlara rağmen, oluşabilecek risklerden dolayı ödenecek yüksek tazminat kaygısı ilaç firmalarının yatırım kararlarının zaman almasına yol açar. COVID- 19 salgınının ciddiyeti aşı geliştirme çalışmalarının hızlandırılmasını zorunlu kıldı. Sonuçta, üniversiteler, kâr amacı gütmeyen kurumlar, kamu organizasyonları, küçük teknoloji şirketleri COVID-19 aşı geliştirmede, ilaç firmalarından daha fazla öne çıktılar. Ancak, salgınla mücadele için ihtiyaç duyulan yüksek üretim kapasitesi nedeniyle büyük ilaç firmaları vazgeçilmez oldular (3).

Salgın küresel ölçekte, ciddi sağlık krizleri yanında ekonomik krizlere de yol açması nedeniyle, zengin ülkeler aşı çalışmalarına mali destekler verdiler. Örneğin ABD Hükümeti Pfizer-BioNTech aşısının geliştirilmesi için 2020 temmuz ayında yaklaşık 2 milyar dolarlık bir kontrat yaptı, diğer firmalarla birlikte aşı geliştirmeye toplamda on milyar USD'yi aşkın kaynak aktardı (1). Bu destekler sonucunda bir yıl içinde bazı aşılarda acil kullanım onayı almış olması büyük başarıdır (3). COVID-19 salgını sürecinde Ar-Ge , üretim ve lisanslamada mali destekler, idari esnemeler, ciddi hızlanma sağlayarak, aşı alanında, yeni bir çığır açacağı aşikardır (5).

c. Türkiye'de aşı geliştirme: TÜBİTAK, Türkiye'de 49 farklı kurumda 436 araştırmacının aşı geliştirme çalışmalarına destek verdi. Araştırma merkezleri arasında geliştirdiği eşgüdüm sinerjik etki yarattı. Kasım 2020 tarihi itibarıyla DSÖ COVID-19 çalışma listesinde 12 aşı bulunmaktaydı. TÜSEB Mart 2020'de aşı geliştirme stratejik Ar-Ge proje başvuruları açtı. Bilimsel değerlendirme süreçleri sonrası bilimsel ve mali destek süreçleri başlatıldı. TÜSEB tarafından COVID-19 ile mücadele kapsamında 7 adet COVID-19 aşı projesi desteklenmektedir. Erciyes Üniversitesinden Prof. Dr. Aykut Özdarendeli yürütücülüğünde geliştirilen inaktif COVID-19 aşı adayı Türkiye'de geliştirilmekte olan aşılarda en ileri aşamada olup acil kullanım onayına başvurmuştur (7). Bu süreç ülkemizde aşı geliştirme ile ilgili sorulara verilen en güzel cevap oldu. COVID-19 aşı geliştirme çalışmaları kurumlar, araştırma merkezleri ve araştır-

macıların bu konudaki eksiklerin tespiti ve giderilmesi konusunda yol açıcı olmuştur. Bu da bundan sonraki aşı çalışmaları için umut vericidir. Aşıların ticari boyutuna bilimsel kriterleri aşarak ülkeler çeşitli teşvik ve kısıtlamalarla müdahale ettiğini yani aşı savaşlarını da bu süreçte açık bir şekilde izledik.

Anadolu Ajansının haberlerine göre; DSÖ, Pfizer-BioNTech, Oxford-AstraZeneca, AstraZeneca'nın aşı üreticisi Hindistan Serum Enstitüsü'nün (SII) ürettiği aşı, Astra ZenecaBio (Güney Kore), Moderna, Janssen, Çin'in Sinopharm ve Türkiye'de de kullanılan Sinovac aşısı, Hindistan'da biyoteknoloji şirketi Bharat Biotech tarafından üretilen Covaxin aşılarna onay vermişti. AB'nin ilaç düzenleyicisi EMA, sadece Pfizer- BioNTech, Moderna, AstraZeneca ve Johnson&Johnson aşılarna kullanımına izin veriyor. AB'nin tavsiyesi doğrultusunda birçok üye ülke, iki doz Pfizer-Biontech aşısı olanlara seyahat serbestisi tanıyor. Avusturya, Hollanda, İspanya, Yunanistan ve Macaristan, Sinovac yaptırımları da kabul ediyor.

2- Aşı Üretimi

Uluslararası İlaç Üreticileri ve Dernekleri Federasyonu'nun (IFPMA) Genel Direktörü Thomas Cueni, BBC'ye yaptığı açıklamada, *"Patentlerin askıya alınması aşı üretiminin tek bir doz dahi artmasını sağlamaz, paylaşılması gereken şeyler; uzmanlık, ham madde, malzemelerdir. Gidip bir pastaneden bir pastanın tarifi alabilirsiniz ancak bu, o pastayı nasıl yapacağınızı öğrendiğiniz anlamına gelmez"* (4). Aşı meselesi, orijinal formül ve patent hakları çok önemli olmakla birlikte sadece fikri mülkiyet hakları ile sınırlı değildir. Aşının kullanıma hazırlanması için yetkin üretim teknolojileri, bilgi birikimi ve uzmanlığa sahip üretim merkezleri, yeterli ve sürekli temin edilen hammaddeler ve ihtiyaç karşılayacak kadar üretim yapabilecek kapasiteye ihtiyaç duyulmaktadır. Patentler ile ilgili sıkı düzenlemeler üretim süreçleri içinde mevcuttur.

1980'li yıllardan sonra ortaya çıkan biyoteknolojik gelişmeler, aşılarda araştırma, üretim ve sonuçta ruhsatlandırma süreçlerini baştan başa değiştirdi. 1992'de (DSÖ) Dünya Sağlık Örgütü İyi Üretim Uygulama (GMP) kuralları ile güvenli ve iyi üretim kılavuzu yayınladı (2). ABD Gıda ve İlaç Kurumu (FDA)

ve Avrupa Birliği İlaç Ajansı (EMA) da aynı konuda benzer kılavuzlar hazırladı. Türkiye'de veteriner ve beşeri aşı üretiminde bu kuralları esas alarak, mevzuatlarını oluşturdu (8). Bu kapsamda, Türkiye'de kullanılan tüm aşılarda uluslararası normları taşıdığı belgelemesi durumunda ruhsatlanması sürecine dahil olabilmektedir.

Nisan 2020'de ABD, COVID-19 aşısı konusunda Hindistan ile yakın iş birliği yaptığını açıkladı. Aslında bu ilişki otuz yıldan fazladır devam ediyor. Hindistan ilaç ham maddesi ve aşıda, çok sayıda şirketle, dünyadaki en büyük üreticilerden biridir (9). Bunlardan en büyüğü Hindistan Serum Enstitüsüdür. 53 yıllık bu şirket her yıl 1,5 milyar doz aşı üretiyor. Şirket %80'ini, ortalama 50 sentten, dünyanın en ucuz fiyatlarıyla 165 ülkeye 20 farklı aşı olarak ihraç etmektedir (9).

Ecdadımız Pasteur ile kuduz aşı süreçlerine dahil olarak 1887'de dünyada üçüncü, doğunun ise ilk kuduz merkezi Kuduz Tedavi Müessesesi de İstanbul'da kurmuştur. Daha sonra bu merkez differi serumu da üretmiştir (1). Türkiye'nin aşı üretiminde en önemli kurumlardan biri de Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsüdür. 1990'lara kadar Türkiye'nin aşı ihtiyacını karşılayan, 18 farklı tipte aşı üreten kurum, 1980'li yıllarda ortaya çıkan hızlı teknolojik değişimleri, yeni üretim ve ruhsatlandırma standartlarını yerine getirmeyince yavaş yavaş üretimden çekilmeye başladı. 1998 yılında BCG aşısının üretiminin durmasıyla da bu merkez aşı üretim alanından çekilmiş oldu (8).

Aşılarını tamamen yurt dışından tedarik etmeye başlayan ülkemizde 2000'li yıllarda tekrar aşı üretimine ilgi başladı. 2009 yılında beşli karma (DaBT-IPV-Hib), 2011 yılında dörtlü karma (DaBT-IPV) üç yıllık alımı yapılırken kademeli olarak paketlenme ve enjektöre dolum teknolojisi ülkemize getirilmiştir (1). Sano-Pasteur ile Mefar İlaç Sanayi 2010 yılında beşli karma aşının Türkiye'de dolumuna yönelik çalışmalara başladılar. Ardından konjuge pnömokok aşısının formülasyon süreci dahil yerli üretim çalışmaları 2012'de gerçekleştirildi. Mefar ilaç Sanayi bu çalışmalar sonrasında dünyanın önemli kullanıma hazır enjektabl aşı ve ürün üretim merkezin haline geldi (10). Halen yerli bir firma tarafından akrep ve yılan anti serumları da üretilmektedir. 2015 yılında



yedi yıllık alım garantisi ile tetanos ve difteri aşılarının kademeli olarak anti-jen üretimine kadar yapılması planlanmıştır (1).

3-Aşı Lojistiği

Aşının keşfi, patent işlemleri, üretimi kadar sonuç almada lojistiği de kritik öneme sahiptir. Aşının antijenik yapısı gibi, içindeki koruyucular, etkinliği artırıcı adjuvanlar, stabilizatörler ve antibiyotikler aşının raf ömrünü, diğer adıyla depolanma sürecini belirler. Aşı üretimden sonra uygulayıcı kurumun, (ülkemizde Sağlık Bakanlığı) depolarına girdikten sonra ortalama iki haftalık bir inceleme ve test sürecine tabi tutulur. Testler olumlu sonuçlanınca, uygulama izni alan partiler, en son noktalara kadar ülke çapında dağıtılması, ortalama birkaç haftalık bir süreç demektir. Bu süreç içerisinde soğuk zincirle taşınma ve uygun depolama hayati önemdedir.

Uygulama esnasında hazır şırınga aşılarının verimliliği daha yüksektir. Pandemi gibi zamanla yarışılan süreçlerde, birden çok dozu içeren vialer ile aşılama yapmak için yeterli şırınga temini, artık doz yönetimi, vialer açılınca tümünü uygun sürede tüketmek için aşı gruplarının oluşturulması ciddi operasyon yükü oluşturur. Aşının uygulama nokta sayısı, kullanılacak kayıt sistemi, dijital altyapı da sonucu etkileyecek parametrelerdendir. Kimi zaman kişinin bulunduğu ortamda yapmak gerekecek durumlar için aşı taşıyıcılar, buz aküleri ve kuru buzlar önemli hale gelecektir. Aşının kıtlığına rağmen kimi ülkelerin lojistikle ilgili hatalardan dolayı milyonlarca dost aşığı imha ettiği bilinmektedir.

Bu durumun bir örneği Japonya'da yaşanmıştır. Prfizer-Biontech aşıları altı dozluk tek vialde ambalajlanmış olarak sunulmaktadır. Aşı enjektörleri ile vialden çekilmek suretiyle kullanılmaktadır. Aşı enjektörlerinin iğneleri genel olarak kısa ve incedir. Altı dozluk şişeler büyük olunca bu enjektör iğneleri ile sadece beş doz aşı çekilebilmiştir. Sonuçta her bir şişede bir doz aşı boşa gitmektedir. 144 milyon doz aşı alan Japonya'da bu durum 24 milyon doz aşının çöpe gitmesi anlamına gelmektedir (11). Türkiye'de koruyucu sağlık hizmetlerinde kullanılan aşı, antiserum, enjektör ve taşıma kabı gibi soğuk zincir malzemelerinin lojistik yönetimi, Sağlık Bakanlığı tarafından başarıyla yürütülmektedir (12). Türkiye'deki uygulamada altı dozluk değil ihtiyat payı ile altı buçuk olarak hazırlanmış olduğunu gördük. Bakanlığın net uyarısına rağmen, bazı sağlık kuruluşlarımız da bu yarım dozları da israf etmemiştir.

Türkiye'de üretilen ya da yurt dışından temin edilen tüm aşılar, Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı laboratuvarlarında analizlere tabi tutulmaktadır. Türkiye ilaç ve tıbbi cihaz Kurumu tarafından da gerekli değerlendirmeler yapılarak uygunluk onayı sonrasında işleme alınmaktadır. Her bir doz aşı ayrı ayrı kimliklendirilerek depolanmasının ve ısı takibinin yapıldığı aşı takip sistemi (ATS) sayesinde en ücra noktadaki kamu ya da özel sağlık tesisine soğuk zincir ile güvenle ulaştırılmaktadır. Sistemin dijital altyapısı oluşabilecek problemleri önceden görmeyi, ısı ve stok durumunu anlık olarak takip edebilmeyi sağlayan yönetici ve kullanıcıları anlık olarak uyarabilen bir altyapıya sahiptir. Sağlık sistemimiz,

Lancet'in Şubat 2020 sayısındaki raporunda; aşı geliştirme faaliyetleri amacıyla, aşı firmalarına çeşitli destek fonlarından on milyar dolar aktarıldığı, ilgili verilerin çoğunun kamuya açık olmadığından kesin rakamın daha da yüksek olabileceği ifade edilmektedir. Bir ilaç ve aşının keşfinden sonra elde ettiği fikri mülkiyet hakkı, ürün geliştiren firmayı pazarda rakipsiz hale getirir. Bu da firmalara yüksek fiyatlı satış imkânı ile harcadığı yüksek bedelleri geri kazanma ve kâr etme imkânı sağlar.



Türkiye ilaçta orijinal molekül geliştirme ve ham madde sentezinde eksik olsa da GMP şartlarında üretim ile kutu bazında %90'ları aşan bir başarı göstermiştir. Bu hiç azımsanacak bir durum olmayıp yaklaşık 2 milyar dolar ihracat başarısı da ortaya konmuştur. Aşı içinde patent transferi suretiyle aşı üretiminde en azından kendi ihtiyacımızı karşılayacak duruma gelmemizin stratejik önemi çok açıktır.

Bakanlığımızın sağladığı altyapı, dijital teknoloji, yeterli ekipman ve fedakâr ekipler ile kamu ve özel sağlık kurumlarında olağanüstü bir başarı göstermiştir.

4- Aşı Uygulanması

TİTCK tüm aşıların muhtemel yan etkilerinin takibi amacıyla farmakovijilans prosedürlerini izlenmektedir (2). Özellikle daha ruhsat almamış acil kullanım onayıyla uygulamaya geçmiş bir aşıda bu takip çok da önemlidir. Şü-

kür ki Türkiye'de uygulanan 100 milyondan fazla doz aşı da sınırlı ölçüdeki önceden tahmin edilen yan etkilerden daha fazlasıyla karşılanmamıştır. Aşının kit oluşu, bütün toplumun aşılmasını ihtiyacı öncelik sırasını kritik bir hale getirmiştir. Bu sürecin ihtiyaç ve hakkaniyet merkezinde planlanması, şeffaf yürütülmesi amacın gerçekleşmesi için çok önemlidir (3).

Sağlık Bakanlığı 2020 Ocak ayında ilk olarak sağlık çalışanlarını aşılamaya başladı. Sağlık çalışanlarının aşıya gösterdiği ilgi, toplumun aşı ile ilgili endişelerini de önemli ölçüde giderdi. Sonrasında bakımevi ve huzurevlerinde kalanlar ve onların bakımı ile ilgilenenler, ardından evlerinde 90 yaş üzerindeki nüfus, sırasıyla 85 yaş üzerindeki nüfus aşılanmak suretiyle uygulama yapıldı. Belirlenen risk durumuna göre, oluşturulan "Kovid-19 Aşısı Ulusal Uygulama Stratejisi" takvime göre yapılan aşılamada Aralık 2021 itibarıyla yaklaşık 125 milyon doz aşı uygulanmış oldu (14).

"Our World" veri günlük istatistiklerine göre 20 Aralık 2021'de Dünya çapında 8,7 milyar doz uygulandı ve şu anda her gün 33,87 milyon doz uygulanıyor. Dünya nüfusunun %56,8'i en az bir doz COVID-19 aşısı almıştır. Düşük gelirli ülkelerdeki insanların sadece %7,6'sı en az bir doz almıştır. Aşının muhtemel oluşturacağı riskler, temin edilme miktarı ve zamanı, günlük, haftalık, aylık uygulanabilme kapasitesi dikkate alınarak uygulama stratejisi belirlenir. Rutin

aşılamada 3-4 haftalık aralıklarla üç doz bilinen bir uygulama iken riskler, temin ve aşılama kapasitesi dikkate alınarak ihtiyatlı aşamalı yöntem tercih edilmiştir. Öncelikle risk gruplarına göre birer doz aşılama yapılmış, oluşabilecek riskler yakından takip, rastgele gruplarda antikor düzeyleri ölçümü, yeni vakalarda aşı olup olmamanın oranı gibi sonuçlar değerlendirilerek bir sonraki stratejiye kararlar verilmiştir. Uygulama tecrübesi arttıkça ve zaman geçtikçe aşı ile ilgili verilen kararlar daha isabetli olmuş, yeni aşı seçenekleri ile daha cesur kararlar alınabilmıştır.

5- Aşı Sosyal Psikolojisi

Yapılan araştırmalarda, aşı karşıtlığının gerekçesi anlaşılmaya çalışılmıştır. Bir araştırmada içeriğindeki maddelerin zararlı olduğunu düşünme, ücretli aşıları maddi açıdan ödeyememe, dini inanç (günah olduğunu düşünme), aşının yararlı/gerekli olduğuna inanmama, aşılarla bağlı ileride başka hastalıklar çıkabileceğinden korkma, aşıların ilaç firmaları tarafında maddi amaçlı üretildiğini düşünme gibi sebepler aşılardan kaçınan kişilerce ifade edilmiştir (15). Aşıların güvenilir olmadığı, içinde cıva, alüminyum, eter, antibiyotik, domuz jelatini gibi kimyasalların otizm benzeri durumlara sebep olduğu, aşı üreten büyük firmaların ticari istismar yaptığı, hastalık geçirilerek daha iyi bağışıklık sağlanacağı ifadelerinin sosyal medyada yaygın olarak yer aldığı görülmektedir. Aşı karşıtlığını savunan, grupları

yaygın önerdiği "alternatif tıp" pazarının giderek büyümesi de dikkat çekicidir. Her yıl, sadece ABD'de 30,2 milyar dolar harcanmaktadır. Bunların 1,9 milyar doları 4-17 yaş arası çocuklara yönelik üretilmektedir. Yine her yıl 12,8 milyar dolar, vitamin ve mineral takviyesi haricindeki "alternatif tıp ilaçlarına", 2,7 milyar dolar aşı karşıtı kitap ve eğitim araçlarına ödenmektedir (16).

6- Aşının Sınır Tanımsızlığı

COVID-19 aşılı daha yüksek hızla üretilerek geniş kitlelere ulaştırılmaz ise 2021 sonuna kadar zengin ülkeler dışındaki dünya nüfusunun ancak %20 kadarının aşıya ulaşabileceği tahmin ediliyor (3). Hindistan, Çin, Rusya, Birleşik Krallık, Avrupa Birliği ve ABD kendilerinin geliştirdiği aşıların çok büyük bir kısmını satın alarak, öncelikle kendi ülkelerinde uygulanmasını sağladılar. Geri kalmış ve gelişmekte olan ülkeler aşının ya çok az bir kısmına ulaştılar ya da hiç ulaşamadılar. Gelişmekte olan ülkelere Güney Afrika Cumhuriyeti ve Hindistan, aynı zamanda aşı üreticileri olmazları sebebiyle, aşının erişiminin az olduğu ülkelerin ihtiyaçlarını karşılayabilmek için aşılarıdaki patent kısıtlamalarının gevşetilmesini Dünya Ticaret Örgütünden talep ettiler. Ancak ilaç şirketleri ve daha zengin ülkelerin hükümetleri, bunun pandemiyle mücadelede ve ileriye dönük aşı geliştirme çalışmalarına zarar vereceği gerekçesiyle karşı çıktılar (4).

Aşılamanın yaygın olmaması mücadelede herkese zarar veriyor. Herhangi bir ülkede ortaya çıkan varyantlar aşılamanın yüksek olan ülkelere bulaştığında her şeyin başa dönmesine sebep olabiliyor. Bu durumun güncel örneklerinden biri Güney Afrika ve bu ülke menşeli omikron varyantında yaşanmaktadır. Günlük 250-300 vaka olan ülkede birden on binleri geçen vaka sayılarına erişilmesi üzerine, Güney Afrika hükümeti durumu hemen Dünya Sağlık Örgütüne bildirdi. Kısa zamanda 20'den fazla ülkeye bu varyant yayıldı. Ülkeler kendilerini korumak için hızlı bir şekilde seyahat kısıtlaması tedbirlerine başvurdular.

Güney Afrika Devlet Başkanı Cyril Ramaphosa seyahat kısıtlamalarını "Dünyayı bilgilendirdiğimiz için cezalandırıyoruz." olarak değerlendirdi. Aralık 2021'de Afrika kıtasında aşılama henüz %7'ye bile ulaşmamış durumdadır (17). Bu durum bir kez daha göstermiştir ki

"Tüm dünya güvende değilse hiç kimse güvende değildir." Salgınla mücadelede topyekûn olduğu zaman başarılı sonuç alınacağı açıktır. Aşılı bugüne kadar sadece zengin ülkelerin uygulaması yanlısının, önümüzdeki süreçte telafi edilmesini umut ediyoruz. Türkiye Cumhurbaşkanı Sayın Erdoğan'ın, yerli aşımızın dünya ile paylaşılacağı mesajı sonrası, TÜRKOVAC aşısının bir an önce acil kullanım onayı almasını ve yeterli miktarda üretilmesini, özellikle ihtiyaç duyan ülkeler ve duyarlı uluslararası toplum sabırsızlıkla bekliyor. Türkiye Cumhuriyeti bu konuda önemli bir zihniyet devrimine öncülük edecek gibi görünüyor.

2021 yılı sonbaharında, TÜSEB, TİTCK ve USHAŞ heyeti ülkemiz aşı üretim tesislerine yerinde inceleme programı yaptı. Adıyaman, Ankara, Tekirdağ ve Kırklareli'ndeki tesislerde üretim açısından önemli mesafeler alındığı ve desteklerle birçok aşının üretilebileceğini yerinde gördük. İki özel modern veteriner aşı üretim merkezinin ihracat ağırlıklı olarak çalıştığını memnuniyetle tespit ettik. Türkiye ilaçta orijinal molekül geliştirme ve ham madde sentezinde eksik olsa da GMP şartlarında üretim ile kutu bazında %90'ları aşan bir başarı göstermiştir. Bu hiç azımsanacak bir durum olmayıp yaklaşık 2 milyar dolar ihracat başarısı da ortaya konmuştur. Aşı içinde patent transferi suretiyle aşı üretiminde en azından kendi ihtiyacımızı karşılayacak duruma gelmemizin stratejik önemi çok açıktır. Teknolojinin edinilmesi, Ar-Ge ve üretim teknolojilerinde insan kaynağının yetiştirilmesi çok önemli bir kazanç olacaktır. Burada doping etkisini anahtarını yeterli süre satın alma garantisidir. Türk müteşebbisinin buna hazır olduğu kanaatindeyim.

Kaynaklar

- 1) "Türkiye'de Aşının Tarihçesi," Sağlık Bakanlığı, 2018. <https://asi.saglik.gov.tr/genel-bilgiler/33-asinin-tarihcesi>. (Erişim Tarihi: 15.12.2021).
- 2) Ş. Ardiyok ve H. Başar, "Aşı Regülasyonunda Uluslararası Çerçeve: COVID-19 Aşısını Beklerken FDA ve WHO Kurallarını Hesaba Katmayı Unutmayın!," Mondaq, 2020. <https://www.mondaq.com/turkey/healthcare/942760/a351305-reglasyonunda-uluslararası305-ereve-covid-19-a351305s305n305-beklerken-fda-ve-who-kurallar305n305-hesaba-katmay305-unutmay305n>. (Erişim Tarihi: 15.12.2021).
- 3) H. S. Orer, "COVID-19: Yeni Aşıdan Ne Kadar Uzaktaız?," Sarkaç, 2020. <https://sarkac.org/2020/08/COVID-19-yeni-asidan-ne-kadar-uzaktayiz/>. (Erişim Tarihi: 15.12.2021).

4) "COVID-19 aşılı: Zengin Devletler Neden Gelişmekte Olan Ülkelerin Üretimine 'Engel' Oluyor?," BBC Türkçe, 2021. <https://www.bbc.com/turkce/haberler-turkiye-56505586>. (Erişim Tarihi: 15.12.2021).

5) M. Ersöz and E. Yalçınalp, "Koronavirüs Aşısı Çalışmaları Hangi Aşamada?," BBC Türkçe, 2020. <https://www.bbc.com/turkce/haberler-dunya-53469570>. (Erişim Tarihi: 15.12.2021).

6) E. KOÇER, "Aşı Geliştirme Sürecinde TİTCK," Cleanroom, 2020. <http://www.cleanroomnews.org/asi-gelistirme-surecinde-titck-1>. (Erişim Tarihi: 15.12.2021).

7) TÜSEB, "TÜSEB Destekli Yerli COVID-19 Aşı Geliştirme Projelerinde Güncel Durum," İstanbul, 2021. (Online). Available: <https://www.tuseb.gov.tr/haberler/tuseb-destekli-yerli-covid-19-asi-gelistirme-projelerinde-guncel-durum-30042021>. (Erişim Tarihi: 15.12.2021).

8) V. Bulut, "Türkiye'de Aşı Üretiminde Neler Oldu?," Türk Tabipler Birliği, 2021. <http://www.tipdunyasi.dr.tr/2021/01/turkiyede-asi-uretiminde-neler-oldu/>. (Erişim Tarihi: 15.12.2021)

9) S. Biswas, "Koronavirüs: Dünyanın En Büyük Aşı Üreticisi Hindistan Nasıl Rol Oynayacak?," BBC Türkçe, 2020. <https://www.bbc.com/turkce/haberler-dunya-52442025>. (Erişim Tarihi: 15.12.2021).

10) S. Kumser, "Pfizer Türkiye Teknik Genel Müdürü Suat Kumser Ülkemizde Aşı Üretiminde Geline Son Noktayı Anlattı," Pfizer, 2013. <https://www.pfizer.com.tr/pfizer-turkiye-teknik-genel-muduru-suat-kumser-ulkemizde-asi-uretiminde-gelinen-son-noktayı-anlattı>. (Erişim Tarihi: 15.12.2021).

11) "Dünyada Aşı Kıtılığı Yaşanırken Japonlar 24 Milyon Dozu Çöpe Atıyor!," Hürriyet, 2021. <https://www.hurriyet.com.tr/dunya/dunyada-asi-kitligi-yasanirken-japonlar-24-milyon-dozu-cope-atiyor-41737200>. (Erişim Tarihi: 15.12.2021).

12) "COVID-19 Aşısı Temin ve Dağıtım Süreci," Sağlık Bakanlığı COVID-19 Aşısı Bilgilendirme Platformu, 2020. <https://COVID-19asi.saglik.gov.tr/TR-77822/COVID-19-asisi-temin-ve-dagitim-sureci.html>. (Erişim Tarihi: 15.12.2021).

13) OECD iLibrary, "Using Trade to Fight COVID-19: Manufacturing And Distributing Vaccines © OECD 2021," 2021. (Online). Available: https://read.oecd-ilibrary.org/view/?ref=1060_1060354-ie4a355ojd&title=Using-trade-to-fight-covid-19-manufacturing-and-distributing-vaccines. (Erişim Tarihi: 15.12.2021).

14) Y. S. Karaaslan, "Kovid-19 Aşısı Ulusal Uygulama Stratejisi' Takvimi Planlandığı Gibi İşliyor," Anadolu Ajansı, 2021. <https://www.aa.com.tr/tr/koronavirus/kovid-19-asisi-ulusal-uygulama-stratejisi-takvimi-planlandigi-gibi-isluyor/2141008>. (Erişim Tarihi: 15.12.2021).

15) E. Hazır, "0-24 Aylık Bebek/Çocukların Ebeveynlerinin Aşı Ret Sıklığı ve Nedenleri," Okan Üniversitesi, 2018. (Erişim Tarihi: 15.12.2021).

16) Ç. M. Bakırcı, G. Kaya, ve İ. Şardağ, "Aşı Nedir, Nasıl Çalışır? Farklı Aşı Türleri Nelerdir? Aşılar Hayatımızı Nasıl Değiştirdi?," Evrim Ağacı, 2018. <https://evrimagaci.org/asi-nedir-nasil-calisir-farkli-asi-turleri-nelerdir-asilar-hayatimizi-nasil-degistirdi-5349>. (Erişim Tarihi: 15.12.2021).

17) İ. San, "Omicron'un Çıktığı Güney Afrika'da neler oluyor? Ülkede Yaşayan Türkler Anlatıyor," Hürriyet, 2021.

Erişkinlerde aşılama

Prof. Dr. Recep Öztürk



1962 yılında İkizdere'de (Rize) doğdu. Tulumpınar Köyü Mehmet Akif İlkokulu, İkizdere Ortaokulu, Rize Lisesi ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden mezun oldu (1984). Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlığını aynı yerde tamamladı. 1994'te doçent, 2000'de profesör olduğu Cerrahpaşa'dan 2016 yılında emekli oldu. 2009-2013'te Yükseköğretim Kurulu (YÖK) Üyeliği, 2011-2015'te Tıpta Uzmanlık Kurulu (TUK) üyeliği ve başkan vekilliği yaptı. Sağlık Bakanlığı Ulusal Enfeksiyon Önleme ve Kontrol Kurulu, Grip Bilim Kurulu ile Koronavirüs Bilim 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, Rektör Danışmanı ve Üniversite Kalite Koordinatörüdür.

Antibiyotikler ve bağışıklama imkânlarından önce dünyadaki ölümlerin %50'den fazlası enfeksiyon hastalıkları ile ilişkiliydi. Enfeksiyon hastalıkları ilişkili ölümler ve sakatlıklardan en etkili korunma, sanitasyon tedbirleri, bağışıklama, antimikrobik maddeler ve diğer gelişmelerle sağlanmış olup, günümüzde enfeksiyon hastalıkları ile ilişkili ölümler %20'lere kadar düşürülmüştür. Aşılar yılda dünya genelinde başta çocukluk çağı döneminde olmak üzere 2-3 milyon ölümü önlemektedir (DSÖ'nün Mart 2018 raporuna göre). Bu başarıda aşıların rolü çok önemlidir (1). Aşılar genelde çocukluk yaşlarında uygulanmaktadır. Ülkemizde 1985'te başlatılan ulusal aşı kampanyası ile çocukluk aşılamaında belli bir mesafe kat edilmesine rağmen sonraki yıllarda bazı aksamlar olmuş, 2003'ten sonra konuya ciddi önem verilmiş, yapılan aşıların spektrumunun önemli ölçüde genişletildiği ve çocukluk aşılama oranlarının genelde %90'ları ve bazı illerimizde %95'leri aştığı görülmektedir. Son yıllarda dünya genelinde artma riski gösteren aşı tereddüdü ve aşı karışıklığının yansımaları henüz geniş ölçekli olmasa da bazı çocukları aşıdan mahrum bırakmaktadır (2 - 5).

Çocukluk dönemi aşılamaında Sağlık Bakanlığının istikrarlı çalışmaları, ulusal bir programın varlığı, toplumun ve ailelerin olayı sahiplenmesiyle çocukluk dönemi aşılamaında başarıyı olmamızı sağlamıştır. Ülkemizde

çocukluk döneminde uygulanan aşı sayısı 5 iken, 2003 sonrası artırılarak bugün için 13'e yükselmiştir ve rutine yeni aşıların eklenmesi gündemdedir (6). Çocukluk çağı aşılamaındaki istikrarlı başarı erişkin dönemi için ne yazık ki aynı değildir. Çocukluk dönemi aşılamaı belli değişikliklerle erişkinde de devam ettirilmelidir. Erişkinde aşılamaın gerekliliğinin değişik nedenleri vardır. Öncelikle bu toplumsal bağışıklığın (kitle bağışıklığı, "herd immunity") devamı için gereklidir. Kitle bağışıklığı eşiği; ilgili hastalığın temel bulaşma katsayısı (R0) ve aşının etkililiği esas alınarak belirlenir. Örneğin, kızamıkta (R0:12-18) bulaşma ve salgınların önlenmesi için toplumun %92-95 inin aşılanmış ve/veya bağışık olması gerekir (2, 3, 5).

Erişkin döneminde aşılamaın gerekleri ve önemi Tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1: Erişkin döneminde aşılamaın gerekleri (2 - 5)

- Çocukluk veya adolesan dönemine aşılanmamış olma
- Bazı aşıların tekrar dozuna ihtiyaç göstermesi (DtaP, Grip)
- Bazı aşıların sadece erişkinde uygulanması (Zona, HPV)
- Yeni üretilen aşıların varlığı (HPV, Zona, COVID-19)
- Bazı hastalıkların erişkinlerde daha çok sorun oluşturması/ciddi seyir göstermesi (Grip, zona, hepatit A, pnömokok enfeksiyonları, CO-

VID-19)

- Toplumsal bağışıklık (herd immunity) oranının yüksek tutularak duyarlı kitlenin korunması; bulaşmanın/salgınların önlenmesi (Kızamık vb.)
- "Süt çocuklarının (özellikle < 6 ay) etrafında bir koruma kozası oluşturulması
- Özellikle riskli hastalarda (Kronik kalp/akciğer/böbrek/karaciğer hastalıkları, diabetes mellitus) olmak üzere aşıyla önlenabilir hastalıkların komplikasyonlarını önleme/azaltma, maliyetleri azaltma (Grip, pnömokok; HPV: Serviks kanseri, HBV: karaciğer kanseri)
- Yaş, yaşam tarzı, meslek, sağlık koşulları, seyahat vb'lerinin oluşturduğu yeni riskleri azaltma/önleme (HBV, HPV: cinsel temasla bulaşan hastalıklar; seyahat: sarı humma, meningokok, hepatit A; sağlık çalışanları: Kızamık-kızamıkçık-kabakulak, hepatit B, suçiçeği vd.)
- Daha az antibiyotik kullanımı (antimikrobiyal dirençle mücadele, maliyetleri düşürmek)
- Sağlık kuruluşlarına başvuru sayısını azaltmak, hastaneye yatışı azaltmak,
- Değişik devletlerin aşı kaydı istemesi: ABD, bazı AB ülkeleri vb.
- Çocuklara örnek olmak

Ülke genelinde çocukluk döneminde bazı kişilerin aşılan(a)mamış olması, uygulanan bazı aşıların ömür boyu bağışıklık sağlayamaması nedeniyle erişkin dönemde aşılama çok önemlidir.



Pnömonokoksik pnömoni ve gribin yaşlı ve risk grubu erişkinlerde; ayrıca kızamık, suçiçeği, hepatit A vb bazı hastalıkların erişkinde daha ağır seyretmesi, kızamıkçığın gebelerde yüksek düzeydeki teratojenik etkisi erişkin aşılmasını daha önemli hale getirmektedir (2, 3, 5).

Bununla birlikte erişkinde aşılanma konusunda, ülke için belirlenen ulusal bir programın henüz olmayışı, halkın konuyla ilgili bilgilendirilmesinin yetersizliği nedeniyle sorunlar vardır. Örneğin mortalitesi yüksek (~%50) olan tetanos erişkin dönemde aşılanmadaki sorunlar nedeniyle ülkemizde halen görülebilmektedir. Ayrıca ülkemizde eradikasyonu hedeflenen kızamığın 2010 - 2011 yılları içinde ve sonraları İstanbul'da ve diğer illerde erişkin ve çocuklarda görülmesi erişkin aşılmasının da rutin uygulama içine mutlaka sokulması gerektiğini göstermektedir(2, 5).

Son yıllarda Sağlık Bakanlığı ilgili birimleri, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji alanı uzmanlık dernekleriyle iş birliği içinde sorunun çözümü için gayret göstermektedir. Sadece

sağlıklı erişkinlerin rutin aşılanması değil, seyahat, bazı meslekler (sağlık çalışanları, veterinerler), yaşlılık, bağışıklık yetmezliği gibi değişik durumların doğurduğu riskler belli aşuların erişkin döneminde uygulanmasını zorunlu kılmaktadır (2, 5). Aşılanma konusunda genel bilgiler ve diğer hususlarda ayrıntılı bilgi için 2-6 no'lu kaynaklara başvurulabilir. Erişkin aşılanma döneminde uygulanması önerilen aşular ve ödeme kurumlarının ilgili aşuları karşılaması ülkeler arasında farklar göstermektedir. Değişik ülkelerin erişkin aşılanma şeması arasında belirtilen ödeme desteği çerçevesinde farklılıklar söz konusudur. Önerileri belirleyen ülkelerin aşı üretme durumu ve ekonomik gücüdür. Tablo 2 ve 3'te ABD CDC tarafından erişkinde yaş gruplarına ve risk durumlarına göre önerilen aşular özetlenmiştir (7, 8). Ülkemizde erişkin aşılanma için ulusal bir genel program olmamakla birlikte yaş ve diğer risk durumlarına göre belirli aşular ödeme kurumu (SGK) tarafından karşılanmaktadır. Ayrıca kişisel bazı faktörler erişkin aşılanmanın belirleyicileri durumdadır (2, 3, 5, 6, 9):

- Yaş
- Daha önce bağışıklama durumu
- Risk durumu (bağışıklık yetmezliği, kronik akciğer/kalp/karaciğer hastalıkları, sigara içme vd.)
- Meslek
- Seyahat
- Yaşam şartları (temas durumu, askerlik, tarz vd.)

Ülkemizde değişik gruplardaki erişkinlerin aşılanması konusu Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından belirlenen kurallar çerçevesinde yürütülmektedir(9).

Bu kapsamdaki aşular şunlardır:

- Doğurganlık çağı kadınlara tetanos aşılanması
- Erişkin tetanos aşılanması
- Hepatit B aşılanması
- Doğurganlık çağı kadınlara kızamıkçık aşılanması
- Sağlık çalışanı aşılanması
- Seyahat sağlığı aşılanması
- Hac aşılanması
- Askerlik dönemi aşılanması
- Pnömonokok ve grip aşısı uygulaması

Erişkinde kullanılan aşuların endikasyon, kontrendikasyon, uygulama durumu ve yan etkileri konusu ilgili kaynaklarda daha ayrıntılı şekilde ele alınmıştır(2 - 6, 10). Erişkinde rutin ve risk durumuna göre uygulanması önerilen aşular ve bunların uygulama ana endikasyonları aşağıda kısaca özetlenmiştir.

İnfluenza (grip) aşısı (2, 3, 5, 8, 9, 10):

İnaktif aşı, hücre kültüründe inaktif aşı, rekombinant aşı, canlı atenüe aşı (LAIV) mevcuttur. Aşular DSÖ'nün izlem sonuçlarına göre dünya genelindeki en son ve yaygın influenza tipleri dikkate alınarak her yıl yeniden hazırlanır. İlgili aşular 3 veya 4 tip antijen içerir. 0.5 ml, deltoid kasa(IM) uygulanır ; yaşlılara daha yüksek miktarda antijen içeren (her virüsten 15 micg yerine 60 micg antijen) aşular kullanılabilir. Her yıl Ekim başı-Kasım ortasına kadar uygulanır. Özellikle yaşlılarda erken dönemde uygulama önerilmez. Grip geçirmemişler daha sonra da aşı yaptırabilir.

Endikasyonlar:

- 65 yaş ve üzerindeki
- ABD'de 6 aydan büyük herkes
- Kronik kardiyovasküler ve akciğer hastalıkları
- Kronik hastaların ve yüksek riskli kişilerin bakımlarıyla uğraşan personel ve ev halkı
- Sağlık çalışanları
- Bakım evlerinde kalan kronik hastalıklı yataklık kişiler
- Uzun süre aspirin tedavisi görmek zorunda olan genç erişkinler (Reye sendromu riski)
- Risk oluşturan hastalıklar
 - Diabetes mellitus (DM) ve diğer metabolik hastalıklar
 - Böbrek yetmezliği
 - Anemi
 - İmmüsupresif ve bağışıklık yetmezliği durumları (HIV pozitifliği, kortikosteroid tedavisi, immüsupresif ve antineoplastik tedavi görenler...)
- Grip mevsiminde bulunan gebe kadınlar

Atenüe grip aşısı, gebelere, immün süprese kişilere, özel konaklara, 50 yaş üzerindeki kişilere ve antiviral ilaç kullanmış olanlara (son 48 saat içinde oseltamivir veya zanamivir, önceki 5 gün içinde peramivir veya önceki 17 gün içinde balonsavir kullanmış olanlar) uygulanmaz.

Hepatit A aşısı (2, 3, 5, 8, 9, 10):

İnaktif hepatit A aşularını yanında yine inaktif hepatit A aşuları vardır. Rutin aşılama, risk altında olmayıp hepatit A'dan korunmak isteyenlere uygulanır. Üretici önerilerine göre değişmek üzere 6-12 veya 6-18 ayarla iki doz uygulanır. Kombine hepatit A ve B aşısı 3 doz (0,1 ve 6 aylarda) uygulanır.

Endikasyonlar (Riskli gruplar):

- Kronik karaciğer hastalığı (hepatit B, hepatit C, siroz, yağlı karaciğer hastalığı, alkolik karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit, alanin aminotransferaz [ALT] veya aspartat aminotransferaz [AST] düzeyi normalin üst sınırının iki katından fazla olan kişiler);
- HIV enfeksiyonu;
- Erkeklerle seks yapan erkekler;
- Enjeksiyonlu veya enjeksiyonsuz ilaç kullanımı;
- Evsizler;
- Araştırma laboratuvarında hepatit A virüsü ile veya hepatit A virüsü enfeksiyonu olan primatlarla çalışanlar ;
- Yüksek veya orta endemik hepatit A'ya sahip ülkelerde seyahat edenler (hızlı aşılama (kombine aşı 0,7, 21-30 günlerde uygulanıp, 12 ay sonra bir hatırlatma dozu uygulanır) ;
- Uyuşturucu kullananlar (parenteral veya oral) ;
- Gelişim engelliler;
- Ülke şartlarına göre riskli bulunan diğer gruplar.

Hepatit B aşısı (2, 3, 5, 8, 9, 10):

Hepatit B virüsünün rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş majör yüzey antijenini içeren bir aşıdır. Normalde 20 µg antijen içeren aşular kullanılır; hemodiyaliz ve bağışıklık yetmezliği olan kişilere yüksek doz (40 µg) uygulama yapılır. 0,1 ve 6. ayda üç doz uygulanmaktadır. Son aşudan bir ay sonra 10 unite üzerinde anti-HBs si olanların ömür boyu bağışık olduğu kabul edilir (immün süpresif durumlar ve ilaç kullanımları istisnadır)

Tablo 2.Yaş Gruplarına Göre Erişkinde Uygulanabilen Aşular

Aşı	19-26 yaş	27-49 yaş	50-64 yaş	>65 yaş
İnfluenza inaktif veya İnfluenza rekombinant	Yıllık 1 doz			
İnfluenza canlı, atenüe	Yıllık 1 doz			
Tetanoz, difteri, boğmaca	Her gebelikte 1 doz Tdap; Yaralanmada 1 doz Td/Tdap			
(Tdap veya Td)	1 doz Tdap, sonra her 10 yılda bir Td veya Tdap hatırlatma dozu			
Kızamık, kabakulak, kızamıkçık (MMR)	Endikasyona bağlı olarak 1 veya 2 doz (1957 ve sonrası doğumlar için)			
Suçiçeği	2 doz (1980 ve sonra doğanlar için)		2 doz	
Zona rekombinant	2 doz			
İnsan papilloma virüsü	2 veya 3 doz	27-45 yaş		
Pnömonok konjüge	1 doz			
Pnömonok polisakkarit	1 veya 2 doz			1 doz
Hepatit A	Aşı türüne göre 2 veya 3 doz			
Hepatit B	Aşı türüne göre 2 veya 3 doz			
Meningokok A, C, W, Y	Endikasyona göre 1 veya 2 doz			
Meningokok B	Endikasyona göre 2 veya 3 doz			
H. influenzae tip B	19-23 yaş arası	Endikasyona göre 1 (splenektomi) veya 3 doz (KİT hastaları)		

Yeşil: Yaşı uyan, aşı belgesi/kanıtı olmayan veya geçmiş enfeksiyon kanıtı olmayan yetişkinler için rutin önerilen aşılama

Sarı: Ek bir risk faktörü veya başka bir endikasyonu olan yetişkinler için önerilen aşılama

Mavi: Ortak klinik karar vermeye dayalı önerilen aşılama

Gri: Öneri yok/uygulanamaz

Endikasyonlar:

- Kronik karaciğer hastalığı (hepatit C, siroz, yağlı karaciğer hastalığı, alkolik karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit, alanin aminotransferaz [ALT] veya aspartat aminotransferaz [AST] düzeyi normalin üst sınırının iki katından fazla olan kişiler)
- HIV pozitif olanlar
- Cinsel maruziyet riski (Seksüel olarak aktif çok eşli kişiler, homoseksüeller ve çok eşli heteroseksüeller)
- Kan ve kan ürünleriyle temas edenler
- Mental özürülü bakım evlerinde kalanlar ve çalışanlar
- Böbrek yetmezliği, son dönem böbrek hastalığı, hemodiyaliz ve diğer diyaliz hastaları
- Pıhtılaşma faktör konsantrasyonları alanlar
- HBsAg taşıyıcılarının eşleri ve ev halkı
- Damar içi uyuşturucu kullananlar
- Diabetes mellitus hastaları
- B hepatitinin endemik olduğu bölgelere ziyaret edenler,
- B hepatiti sıklığının yüksek olduğu yerlerde doğanlar
- Hemofili hastaları

Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (KKK) (2, 3, 5, 8, 9, 10):

Üçlü, canlı atenüe aşıdır. İlgili hastalıklara karşı bağışıklık kanıtı olmayanlara tek doz uygulanır. 1980'den önce (ABD'de 1957 temel alınmaktadır) doğmuş olanlar ve seropozitif olanlar bağışık kabul edilir. Özellikle doğurganlık çağındaki seronegatif kadınlar aşılanmalıdır(kızamıkçık açısından). Aşıdan sonra en az bir ay gebe kalmamalıdır.

CD4 sayısı <200 hücre/mm³ olan HIV enfeksiyonu için KKK kontrendikedir. Sağlık çalışanları için durum özeldir. 1980 veya sonrasında doğmuş, kızamık, kabakulak, kızamıkçık bağışıklığı kanıtı olmayanlara dört hafta arayla iki doz KKK uygulanır. 1980'den önce doğmuş, kızamık, kabakulak, kızamıkçık bağışıklığı kanıtı olmayanlara da dört hafta arayla iki doz KKK uygulanır. Seyahat eden veya diğer yüksek riskli gruplara da KKK iki doz olarak uygulanır.

Suçiçeği aşısı (2, 3, 5, 8, 10):

Aşı canlı atenüe bir suştan (Oka) yapılır.

Uygulama: Kolda deltoid bölgeye 0,5 ml SC yapılır. 13 yaş üzerinelere 4-8 hafta arayla 2 doz uygulama önerilmektedir.

Endikasyonlar:

- Su çiçeği geçirmemiş ve aşılanmamış olanlar;
- Tüm hassas sağlık çalışanları;
- Bağışıklık yetmezlikli hastanın hassas aile bireyleri;
- Varisella ile bulaşma açısından yüksek riskli olanlar (genç çocukların öğretmenleri, askeri personel, lise-yüksek okul öğrencileri);
- Doğurganlık devresinde gebe olmayan kadınlar;
- Uluslararası seyahat edenler;
- Remisyondaki lösemiler

Şiddetli bağışıklık yetmezliğinde kontrendikedir.

Tablo 3. Risk Durumuna Göre Erişkinde Uygulanabilen Aşılar

Aşı	Gebelik	İmmün süpresif (HIV hariç)	CD4 sayısı		Asplenizm kompleman eksikliği	Son dönem böbrek hast, hemodiyaliz hastası	Kalp, Akciğer Hastalığı Alkolizm	Kronik Karaciğer hastalığı	Diyabet	Sağlık personeli	MSM
			<200	>200							
İnfluenza (inaktif veya rekombinan)			Her yıl 1 doz								
İnfluenza canlı atenüe			Önerilmez				Dikkatli ol				Her yıl 1 doz
Tdap veya Td	Her gebelikte 1 doz Tdap		1 doz Tdap, sonra 10 yılda 1 Td veya Tdap								
MMR	Önerilmez*	Önerilmez					1 veya 2 doz (Endikasyona göre)				
Suçiçeği	Önerilmez*	Önerilmez					1 veya 2 doz (Endikasyona göre)				
Zona							50 yaş üzerinde 2 doz				
HPV	Önerilmez*	3 doz 26 yaşa kadar					2 veya 3 doz (aşının başlandığı yaş ve duruma göre)				
Pnömonok konjüge			1 doz								
Pnömonok polisakkarit			Yaş ve endikasyona göre 1, 2 veya 3 doz								
Hepatit A							2 veya 3 doz				
Hepatit B					2, 3 veya 4 doz aşılama		aşı veya duruma >60 yaş	göre	<60 yaş		
Meningokok A, C, W, Y	1 veya		2 doz endikasyona göre								
Meningokok B	Dikkatli ol		2 veya 3		doz aşılama		(aşı ve endikasyonlara göre)				
Hib		3 doz sadece K1T yapılanlar			1 doz						

Yeşil: Yaşı uyan, aşı belgesi/kanıtı olmayan veya geçmiş enfeksiyon kanıtı olmayan yetişkinler için rutin önerilen aşılama

Sarı: Ek bir risk faktörü veya başka bir endikasyonu olan yetişkinler için önerilen aşılama

Mavi: Ortak klinik karar vermeye dayalı önerilen aşılama

Zona aşısı (2, 3, 5):

Yeni aşılarından biri olup 50 yaş üzerindeki erişkinlerde önerilen bir aşıdır. Suçiçeği aşısı ile aynı kökenden (Oka) elde edilmektedir; ama içerdiği antijen miktarı suçiçeği aşısından 14 kat daha fazladır ve suçiçeği aşısında olmayan virüsün diğer bazı parçalarını da içerir. Suçiçeği için seropozitiflik veya zona geçirme öyküsü olsa bile 50 yaş ve üzerindeki erişkinlere tek doz olarak deltoid bölgeye subkutan olarak uygulanır. Rekombinan aşı ise 2-6 ay ara ile 2 doz yapılır (aşı aralığı 4 haftadan az olmamalıdır).

Human Papillomavirus aşısı (2, 3, 5):

Değişik genotipler içeren aşılar vardır (HPV2, HPV4, HPV9). ABD'de 26 yaş altındaki tüm kadınlara önerilmektedir (9-26 yaş). 21 yaş ve altındaki erkeklerin de aşılanması önerilmektedir; bu öneri homoseksüeller ve bağışıklık yetmezliği olan kişiler için 26 yaş ve altıdır. İdeal olarak aşılama cinsel aktivite öncesinde tamamlanmalıdır. 27-45 yaş arası bazı yetişkinler için kişi özelinde ortak klinik karar verilir. Bağışıklama 3 doz aşı ile sağlanır: 0,2 ve 6.ay; deltoid İM uygulanır. Gebelik döneminde aşı önerilmez; ilk doz verildikten sonra gebe kalırsa diğer dozlar doğumdan sonra uygulanır.

Kuduz aşısı (2, 3, 5):

İnaktif virüs aşısı "insan (HDCV) veya fetal rhesus (RVA: adsorbe rabies virüs aşısı)" diploid akciğer hücre kültürlerinde üretilir. Safleştirilmiş civciv embriyo hücre aşısı (Purified chick embryo cell vaccine (PCECV) vardır (PVRV). Aşı uygulaması deltoid kas içine yapılır. Riskli ısırık yaralarında veya ısırık yaralanmalarına maruziyet riski yüksek olanlarda (veteriner vd.) temas öncesi (kuduz immunglobulin ile) veya sonrası uygulanır. Riskli kişilerde temas öncesi koruma aşılması 0,7, 21 veya 28. günlerde yapılır. Riskli temas sonrası aşı normal kişilerde dört doz (0,3,7 ve 14. günler), bağışıklığı bozuk olanlarda beş doz (0,3,7,14 ve 28. günler) olarak uygulanır. Daha önce primer bağışıklamasını tamamlamış kişilerde riskli ısırık sonrası kuduz immunglobulin yapılmaz; 0 ve 3. Günlerde iki doz aşı uygulanır.

COVID-19 aşısı:

SARS-CoV2 nin neden olduğu COVID-19'a karşı değişik aşılar (inaktif, mRNA, adenoviral vektör, virüs benzeri parçacık (VLP; rekombinant) aşıları uygulamaya girmiştir. 5 yaş üzeri kullanım onayı olan aşılar mevcuttur. İlgili çalışmalar devam etmektedir. Atenüe aşı çalışmaları da devam etmektedir. Aşıların türüne göre primer aşılama 1-3 doz aşı ile gerçekleştirilmektedir; ancak gelişen varyantlar (özellikle omicron) aşılarla karşı bildirilen %70-95 etkililiği önemli düzeyde azaltmıştır. Hatırlatma dozları azalan etkililiği artırmaktadır. Pandemi sonları ve hastalık mevsimsel hale dönerse yüksek ihtimalle en sık rastlanan varyantların kullanılacağı aşılar (grip örneğindeki gibi) kullanıma girecektir (11).

Tetanos-difteri tetanos aşısı (2, 3, 5, 8, 9, 10):

Bu aşılar toksoid aşılar olup deltoid kasa IM yoldan uygulanır. Erişkinde difteri aşısı toksoid miktarı çocukluk döneminden daha düşüktür (Td). Tetanos ve difteri toksoid aşılarıyla primer aşılamayı tamamlamamış ya da hiç aşılanmamış erişkinlerde, primer aşı şemasına başlanmalı veya eksik dozlar tamamlanmalıdır. Erişkinler için primer aşılama üç dozdur: Dört hafta ara ile iki doz, ikinci dozdan 6 ay sonra da üçüncü doz Td aşısı yapılmalıdır (0.,1. ve 7.ay). Üçüncü doz aşı zamanında yapılmamışsa ilk dozdan sonraki 12.aya kadar yapılabilir. Primer aşılama serisini tamamlamış olan erişkinlerin her 10 yılda bir Td rapeli ile aşılanması ve bu rapellerden birinin asellüler boğmaca içeren TdaP olması önerilir. Ancak TdaP henüz ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından temin edilmemektedir. Özellikle yüksek risk gruplarında (hayvan gübresiyle teması muhtemel tarım işçileri, itfaiyeciler, inşaat işçileri, bahçıvanlar vd.) tetanos aşısı uygulaması ihmal edilmemelidir. Yaralanma durumlarında yaranın tetanosa eğilim riskini dikkate alarak yüksek risk durumunda aşı ve tetanos immunglobulin birlikte yapılmalıdır. Yüksek riskli yaralanmalarda son aşı dozundan sonra 5 yıl geçmişse hatırlatma dozu yapılır.

Pnömonokok aşıları (2, 3, 5, 8, 9, 10):

Klinik uygulamada pnömonokok polisakkarit (PPSA) ve konjuge pnömonokok aşıları (KPA) vardır. Pnömonokok aşılarının,

pnömonokok enfeksiyonları ve dolayısıyla pnömonoklarda antimikrobiyal direnci azaltma/önleme etkisi vardır. Sadece PPSA uygulamada 65 yaş üzerinde tek doz yapılır; 65 yaşından önce kullanılmışsa 65 yaş sonrası birinci dozdan beş yıl sonra ek bir doz daha uygulanır. KPA ve PPSA kullanılacak durumlarda, her iki aşı aynı anda uygulanmamalıdır; önce KPA 13 sonra PPSA uygulanmalıdır. KPA 13'ten en az 8 hafta sonra PPSA (≥65 yaş için 6-12 ay sonra); daha önce PPSA alana bir yıl veya daha sonra KPA uygulanır.

Sadece PPSA uygulanacak gruplar:

- 65 yaş ve üzerindeki
- Kronik kalp hastalığı (konjestif kalp yetmezliği, kardiomyopati dahil, hipertansiyon hariç)
- Kronik akciğer hastalıkları (Astm, KOAH dahil)
- Sigara içme
- Diabetes mellitus
- Kronik karaciğer hastalığı
- Alkolizm

KPA ve PPSA aşısı uygulanacaklar:

- BOS sızıntısı (tekrarlayan S. pneumoniae menenjitleri)
- Koklear implant,
- Dalak anatomik veya fonksiyon bozukluğuna sahip erişkin, orak hücre anemisi, diğer hemoglobinopatiler
- Bağışıklık bozukluğu/Özel konak
- Primer veya sekonder bağışıklık eksiklikleri, HIV enfeksiyonu, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, lösemi, Hodgkin hastalığı, multipl myelom, yaygın malinite, iyatrojenik immünsüpresyon(kortikosteroid veya diğer immünoşüpresif ilaç kullanımı, radyasyon), solid organ nakli

Meningokok aşısı (2, 3, 5, 8, 9, 10):

A, C, Y, W-135 serotiplerini içeren polisakkarit ve konjuge aşılar mevcuttur; B grup meningokok için de aşı geliştirilmiştir. Bir doz uygulanır (spelenektomi ve immün yetmezlik durumlarında sekiz hafta arayla iki doz); risk devam ederse 5 yıl sonra tekrar edilir.

Endikasyonlar:

- Anatomik -fonksiyonel aspleni, terminal komplement eksikliği
 - Kompleman inhibitörü (eculizumab, ravulizumab) kullanımı
- Hiperendemik, epidemik bölgelere seyahat

- Sahra altı Afrika, Ümre-Hac ziyareti
- N.meningitidis ile çalışan laboratuvar çalışanları
- Erler, yurtlarda kalan öğrenciler (<21 yaş)

Meningokok B için de endikasyonlar Men ACWY ile aynıdır; gebelik döneminde uygulama konusunda yeterli bilgi yoktur.

Haemophilus influenza tip b (Hib) (2,3,5,8)

Anatomik veya fonksiyonel aspleni (orak hücre hastalığı dahil): Daha önce Hib almamışsa 1 doz; elektif splenektomi ise 1 doz, tercihen splenektomiden en az 14 gün önce uygulanır. Hematopoetik kök hücre nakli (KİT): Hib aşılama geçmişine bakılmaksızın başarılı nakilden 6-12 ay sonra başlayan 4 hafta arayla 3 dozluk seri uygulanır.

Özel Durumlarda Aşılama (2, 3, 5, 8)

Uluslararası seyahat edenler: Gidilecek ülkenin zorunlu olarak istediği aşılama, kişinin bağışıklık durumu ve gidilen bölgenin özellikleri dikkate alınarak seyahat edecek kişi için bir aşı programı hazırlanır. Riskli bölgelere (Sahra altı Afrika ve Güney Amerika ülkeleri) gidilte zorunlu olarak uygulanması gereken aşı sarı humma aşısıdır. Bazı ülkelerin girişte zorunlu olarak istediği aşılama da vardır. Gidilecek ülkede istenen aşılama ve diğer bilgilere internetten (<https://www.who.int/travel-advice/vaccines>; <https://wwwnc.cdc.gov/travel/>) ulaşılır (12,13). Ülkemizde Türkiye Hüdut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğü (THSSGM) seyahat sağlığı ile ilgilenmekte ve sarı humma aşısını uygulayıp sertifika vermektedir. THSSGM seyahat sağlığı web sayfasından seyahat edilecek ülke seçilip uygulanacak aşılama ve diğer seyahat önerileri öğrenilebilmektedir (14). Seyahat edeceklere genel olarak hepatit A, hepatit B, kolera, tifo, meningokok, kızamık-kabakulak-kızamıkçık, polio, kuduz, tetanos, difteri-tetanos, Japon ensefaliti, gibi aşılarından gidilecek yerin gerektirdiği aşılama yapılır. COVID-19 aşıları bu kapsama dahil edilen aşılandıdır.

Gebelik: Gebelik döneminde canlı aşılar kontrendikedir. İlk trimesterde diğer tüm ilaçlar gibi aşılandı da kaçınılır (influenza hariç); ilk trimesterden sonra gereken inaktif aşılandı uygulanabilir.

Tetanos, doğum öncesi 2 doz, Td verilir. Doğumdan önce 2 doz tetanos toksoidi neonatal tetanos riskini minimize indirir (2. doz doğumdan en az 3 hafta önce yapılmalıdır; bir sonraki gebelikte 3. bir doz uygulanır) (2, 3, 5, 8).Yenidoğan boğmaca riskini azaltmak için elde TdaP varsa (henü Sağlık Bakanlığınca temin edilmiyor) her gebelikte (27-36.gebelik haftasında) uygulanır(2,5,8). COVID-19 aşılarının gebelikte güvenli olduğu ispatlanmıştır ve 2.-3. trimesterde önerilmektedir(11). Polio ve sarı humma riski yüksekse bu aşılandı uygulanabilir İnaktif aşılandı risklidir, ama annenin ateşlenmesi fetüs için riskli olduğundan elden geldiğince bu aşılandıdan kaçınılır. İnaktif aşılandı gerektiğinde (gebeliğin 14. haftası ve sonrasında), HBV, HAV ve pnömokok aşılandı uygulanabilir. Emziren anneye canlı veya inaktif aşılandıdan gerekenler uygulanabilir (2, 3, 5).

Yaşlılar: Pnömkok, influenza (yaşlılarda ekim ayı ortalarından daha önce influenza aşısı yapılmayıp, bu tarihten sonra yapılmalıdır), COVID-19, Td (tetanosa bağlı olguların %60'i, ölümlerin ise %75'i yaşlılarda meydana gelir); gereğinde HBV, kolera, meningokok ve diğer gereken aşılandı uygulanır(2,3,5,11).

Sağlık çalışanları: Hepatit B, kızamık, kabakulak, kızamıkçık (özellikle pediatri, kadın-doğum ve acil servis çalışanları kızamıkçığa karşı bağışık olmalıdır) ve varicella yönünden bağışık olmaları önerilir. Yıllık influenza aşılandı yapılmalı, COVID-19 aşılandı da uygulanmalıdır (2,3, 5, 11). Çok ilaca dirençli tüberküloz riski taşıyanlar BCG ile aşılanabilir (2).

Sonuçlar

Erişkinlerde mevcut yaş, daha önce aşılanma durumu, değişik risk faktörleri dikkate alınarak bağışıklama ihmal edilmemesi gereken bir konudur. Erişkin aşılanma programı, çocukluk dönemindeki gibi ulusal aşılanma programı kapsamına alınıp Sağlık Bakanlığı tarafından desteklenmelidir. Bu kapsamda genel kabul gören TdaP gibi aşılandı temin edilmelidir. Aşılandıyla önlenebilir hastalıkların yükünün azaltılması, kızamık gibi eliminasyonu planlanan bulaşıcı hastalıklarda hedeflenen başarının sağlanması için çocukluk aşılandı yanında erişkin aşılandılarının da düzenli olarak

yapılarak aşı kapsayıcılığının artırılması gerekir. Bu konuda mezuniyet öncesi ve uzmanlık eğitimi müfredatlarında bağışıklama konusuna gereken önem verilmeli ve konu sürekli tıp eğitiminde öncelikler arasına dahil edilmelidir. Bu kapsamda vatandaşlar yazılı ve görsel medya vasıtasıyla bilgilendirilmelidir. Son yıllarda dünya genelinde artan aşı tereddüdü ve daha az oranda aşı karışıklığı, COVID-19 pandemisi sürecindeki infodeminin etkisiyle daha da artmıştır. Bu konuda ulusal düzeyde kamu ve sivil kuruluşların iş birliği şarttır. Halk sağlığı için çok önemli bir tehdit olan bu konuda uzun erimli geniş kapsamlı çalışmalara acilen başlanmalıdır.

Kaynaklar

- 1) WHO. World Immunization Week 2018. <https://www.unicef.org/world-immunization-week-2018> (Erişim Tarihi: 22.01.2022).
- 2) Öztürk R. Erişkinde Bağışıklama, Klinik Gelişim, 2012; 25: 49-59. http://www.klinikgelisim.org.tr/kg_25_1/11.pdf (Erişim Tarihi: 22.01.2022).
- 3) Marshall GS. The Vaccine Handbook : A Practical Guide for Clinicians. 10th ed, 2021.
- 4) Mert A, Öztürk R, Balkan İI. Vizit Notları, Nobel Yayınları, 2018 (s.48-51)
- 5) EKMUD. Erişkin Bağışıklama Rehberi 2019. <https://www.ekmud.org.tr/haber/264-turkiye-ekmud-eriskin-bagisiklama-rehberi>
- 6) Sağlık Bakanlığı. Aşı Portalı. <https://asi.saglik.gov.tr/asi-takvimi2> (Erişim Tarihi: 22.01.2022).
- 7) CDC. Recommended Adult Immunization Schedule for ages 19 years or older, United States, 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html> (Erişim Tarihi: 22.01.2022).
- 8) CDC. Recommended Adult Immunization Schedule by Medical Condition and Other Indications, United States, 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult-conditions.html> (Erişim Tarihi: 22.01.2022).
- 9) Sağlık Bakanlığı. Aşı Portalı. Yetişkin Aşılanma. <https://asi.saglik.gov.tr/asi-kimlere-yapilir/liste/30-yeti%C5%9Fkin-a-%C5%9F%C4%B1lama.html> (Erişim Tarihi: 20.01.2022).
- 10) IAC (Immunization Action Coalition). Adult vaccination. Summary of Recommendations for Adult Immunization* (Age 19 years and older). <https://www.immunize.org/catg.d/p2011.pdf> (Erişim Tarihi: 22.01.2022).
- 11) Freedman DO. COVID-19, Vaccines, Prevention, Sanford Guide(Web Edition). <https://webedition.sanfordguide.com/en/prevention/covid-19-prevention-1/covid-19-prevention-vaccines>,
- 12) WHO. Vaccines. <https://www.who.int/travel-advice/vaccines> (Erişim Tarihi: 22.01.2022).
- 13) CDC. Travelers Health. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/> (Erişim Tarihi: 22.01.2022).
- 14) Türkiye Hüdut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğü (THSSGM). Seyahat Sağlığı. <https://www.seyahatsagligi.gov.tr/> (Erişim Tarihi: 22.01.2022).

Çocukluk çağı aşıları

Prof. Dr. Fahri Ovalı



Orta öğrenimini Özel Darüşşafaka Lisesinde tamamladı. İstanbul Tıp Fakültesindeki lisans eğitiminin (1985) ardından çocuk sağlığı ve hastalıkları ihtisası yaptı (1991). 1993-2003 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesinde, 2003-2005 yıllarında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde görev yaptı. 1996'da doçent, 2003'te profesör oldu. 2005-2015 arasında Zeynep Kâmil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinde Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi Eğitim Sorumlusu ve Başhekim olarak görev yaptı. Tıpta Uzmanlık Kurulu (TUK) üyesi ve İstanbul Medeniyet Üniversitesi Rektör Yardımcılığı görevlerinde bulunan Dr. Ovalı halen aynı üniversitenin tıp fakültesinde öğretim üyeliğine devam etmektedir.

ki yıl önce ortaya çıkan COVID-19 pandemisi ve pandemiyi önlemek için geliştirilen aşı çalışmaları gündeme gelinceye kadar aşı denince herkesin aklına önce çocuklar gelirdi. Çocuklar ve aşı âdeta birbiriyle özdeşleşmiş iki kavram gibiydi. Erişkin aşılması ancak çok özel durumlarda başvurulmuş bir uygulama olarak ele alınmaktaydı. Aslında bu durum çok da haksız değildi. Zira özellikle 20. yüzyılda, özelde çocuk sağlığının, genelde ise halk sağlığının gelişmesinde, yaşam süresinin uzamasında ve bazı kronik hastalıkların azaltılmasında aşılar doğrudan veya dolaylı olarak önemli katkılar sağlamıştır. Eskiden birçok enfeksiyon hastalığı ve getirdiği komplikasyonlar karşı konulamaz bir "kader" gibi algılanırken günümüzde "aşıyla önlenebilir hastalıklar" kavramı, sağlık politikalarında önemli bir yer tutmaktadır. Zaman içinde rutin aşılama programına dahil edilen aşı sayısı arttığı gibi mevcut aşılar da geliştirilerek ve zamanlaması düzenlenerek daha etkili olmaları sağlanmıştır.

Aşılar Hakkında

Hastalıklardan korunmaya yönelik çalışmalar insanlık tarihi kadar eski olsa da aşı çalışmaları son 200 yılın eseridir. İngiltere'nin Osmanlı büyükelçisinin eşi Lady Montagu'nün İstanbul'da çiçek hastalığına karşı hayvanlardan elde edilen serumun kullanıldığını rapor etmesinden sonra Londra'da Dr. Jenner'in çiçek aşısını 1796 yılında geliştirmesi halk sağlığında önemli bir halk sağlığı dönüm noktası olarak kabul edilir. O zaman da bu uygulamaya karşı çıkan aşı karşıtları bulunsa da uygulamanın

yaygınlaşması ve düzenli bir şekilde yapılması ile 1979 yılında yeryüzünden çiçek hastalığı silinmiştir. Çiçeğin, çok korkulan bir hastalık olması, subklinik enfeksiyonun nadir olması ve belirtilerinin çok net olması, toplumsal uyumu kolaylaştırmış olsa da her bir vakanın hassasiyetle takip edilmesi ve aşıdaki kararlılık, eradikasyonu mümkün hale getirmiştir. Polio (çocuk felci) virüsü aslında daha sinsi ve asemptomatik enfeksiyon yapmasına ve eradikasyonu daha güç olmasına rağmen yine yoğun aşı kampanyaları sayesinde dünyanın birçok ülkesinde eradike edilebilmiştir. Jenner'den bir asır sonra Pasteur, atenuye kuduz aşısını bulduktan sonra aynı teknoloji kızamıkçık, tüberküloz, tifo, influenza ve rotavirüs aşılarında da kullanılmış ve kitle aşılamaları mümkün olmuştur. Ölü bakteri aşıları arasında ise pnömokok ve meningokok sayılabilir. Canlı ve ölü aşılar arasındaki farklar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Diğer yandan tetanos ve difteri gibi bakteri toksinleriyle meydana gelen hastalıklara karşı da modifiye toksin (toksoid)

kullanılarak yapılan aşıların etkili olduğu gösterildikten sonra günümüzde hala daha aynı aşılar başarıyla kullanılmaya devam edilmektedir. Difteri-Tetanos toksoidi ile ölü boğmaca mikrobunun bir arada bulunduğu DPT aşısı 1931 yılından beri dünyada uygulanmaktadır. 1950'lerden sonra birçok ülkede yaygın aşı kampanyaları başlamış ve birçok devlet zorunlu aşı uygulamaları ile çocuk nüfusunun tamamına yakınını aşılamayı başarmıştır. 1960'larda Afrika'daki çocukların üçte biri beş yaşına gelmeden aşı ile önlenebilir hastalıklardan dolayı kaybedilmekte iken Dünya Sağlık Örgütü 1974 yılında Genişletilmiş Aşı Programı'nı devreye sokmuş ve tüm dünyada çocukların aşılanmasını hedeflemiştir. Böylece daha önce %5 civarında olan aşılanma oranları 1980'lerin sonunda birçok ülkede %80'lere yükselmiştir. Ülkemizde de 2020 verilerine göre çocukluk çağı aşılarının yapılma oranları %97'nin üzerindedir. Çocukların tam olarak aşılanmasının maliyeti 1990'larda 15 dolar civarında olup bu maliyetler uluslararası toplumun katkıları ile karşılanmıştır. Ancak aşılama ile

Tablo 1: Canlı ve ölü aşılar arasındaki farklar

Özellik	Canlı atenuye aşı	Ölü aşı
Isı stabilitesi	Düşük	Genellikle yüksek
Reaktojenite	Düşük	Sıklıkla yüksek
İmmunojenite	Uzun süreli	Kısa süreli
Mukozal immünite	Genellikle kuvvetli	Değişken
Güvenlik	Virülans kazanabilir İmmün yetmezlikte ciddi enfeksiyona yol açabilir	Güvenliği yüksek
Dolaylı sürü bağışıklığı	Aşılanmamış kişileri enfekte edebilir ve koruyabilir	Bulaşmayı önleyerek aşılanmamışları korur



özellikle tetanos ve kızamıktan ölümlerin ve hastaneye yatışların azaltılmasının maliyeti çok daha önemlidir. 1980'lerde dünyada yılda yaklaşık 4,5 milyon kızamık vakası görülmekte iken bu oran 2012'de 150 bin civarına inmiştir. Aslında bu oran da yeterli değildir ve hatta aşı karıştlarının karşı-propagandası ile aşılama meydanına gelen aksaklıklar sonucu kızamık vakalarında artış bile görülmüştür. Özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki düşük aşı oranlarını artırabilmek amacıyla iletişim kanallarının artırılması büyük önem kazanmaktadır. Aşılamanın yalnızca spesifik hastalıkları azaltmakla kalmayıp çocuklarda genel mortaliteyi non-spesifik olarak düşürdüğüne dair de kanıtlar bulunmaktadır. Örneğin BCG aşısının monositler üzerinde epigenetik etkisinin olduğunun gösterilmesi, diğer enfeksiyonlardan da koruyucu olabileceği yönündeki görüşleri desteklemektedir. Her tıbbi girişimde olduğu gibi aşılamaya bağlı olarak çok düşük oranlarda yan etkiler görülebilir. Aşı karıştlarının abartılı bir şekilde dile getirdiği bu yan etkilerin aşının faydaları yanında çok anlamsız kaldığı uygun bir şekilde anlatılmalıdır. Gerçek yan etkiler ile aşılamanın otizm yaptığı inancı gibi yanlış bilinen yan etkilerin ayrımı da bu bağlamda önemlidir. Birçok ülkede aşılama zorunludur, hatta İtalya'da 6-16 yaş arasındaki çocuğunu aşı yaptırmadan okula gönderen ailelere 500 avro ceza verilmektedir. Fransa'da da sekiz tane aşı zorunlu olup aşısız çocuklar okula kabul edilmemektedir.

Dünya Sağlık Örgütü 1988 yılında aldığı bir kararda, 2000 yılına kadar tüm dünyada polionun eradike edilmesi hedefini koymuştu. Ancak çeşitli nedenlerden dolayı bu hedef yerine getirilememiştir. Aslında polionun üç serotipinden ikisi eradike edilmiş ancak tip 1 virüs biraz "inatçı" çıkmıştır ve Afganistan'da bazı vakalar görülmektedir. 2022 yılı içinde bu vakaların da ortadan kalkmasıyla total eradikasyona ulaşabileceği öngörülmektedir. Bugüne kadar gösterilen gayretler ve harcanan kaynaklar dikkate alındığında, eradikasyona bu kadar yaklaşmış iken aşı karıştlığı nedeniyle sonuç alınamaması büyük bir trajedi olacaktır. Dünya Sağlık Örgütü aşı karıştlığını global sağlığı tehdit eden ilk 10 etken arasında saymaktadır.

Çocuklarda mortaliteye neden olan hastalıklar arasında pnömoniler ve ishaller başı çekmektedir. Pnömonilerin en sık etkenleri pnömokoklar ve H. influenza iken ishallerin en sık etkeni rotavirüslerdir. Dolayısıyla bu etkenlere karşı geliştirilen aşılamanın uygulanması çocuk mortalitesini anlamlı bir şekilde düşürecektir. Ancak bu aşılamanın diğerlerine göre daha pahalı olması ve etkenlerin toplumda daha az bilinir olması aşılama oranlarının düşük kalmasına yol açabilmektedir. Ülkemizde de Sağlık Bakanlığı tarafından ilan edilen rutin aşı takviminde iki doz pnömokok aşısı bulunmakta iken rotavirüs aşısı bulunmamakta, bu aşı aileler tarafından isteğe bağlı olarak yaptırılmamaktadır.

Çocuklara yapılabilecek aşı sayısının giderek artması bu aşılamanın çocuklar ve aileler tarafından kabul edilebilirliğini sınırlandıran önemli bir etmendir. Çocukların "iğne yastığı" olmadığı gerçeğinden yola çıkılarak bazı aşılamanın kombine preparatlar şeklinde yapılması, bazı aşılamanın ise ikinci yaşa doğru kaydırılması uygulamasına gidilmiştir. Ancak her hastalığın her ülkede farklı epidemiyolojisi olduğu dikkate alındığında global bir aşı planlamasından ziyade her ülkenin kendi koşullarına göre bir aşı takvimi oluşturması daha doğrudur.

Çocuklara yapılabilecek aşı sayısının giderek artması bu aşuların çocuklar ve aileler tarafından kabul edilebilirliğini sınırlandıran önemli bir etmendir. Çocukların "iğne yastığı" olmadığı gerçeğinden yola çıkılarak bazı aşuların kombine preparatlar şeklinde yapılması, bazı aşuların ise ikinci yaşa doğru kaydırılması uygulamasına gidilmiştir. Ancak her hastalığın her ülkede farklı epidemiyolojisi olduğu dikkate alındığında global bir aşı planlamasından ziyade her ülkenin kendi koşullarına göre bir aşı takvimi oluşturması daha doğrudur. Meningokok ve HPV aşularının farklı antijenlerle ve farklı yaşlarda yapılması bu duruma örnek olarak gösterilebilir.

Yeni aşular: Sitma, HIV, influenza ve koronavirüslere karşı aşı geliştirme çabaları devam etmektedir ancak ne zaman uygulamaya geçileceği hakkında bir öngörü yoktur. Yeni aşuların üretim yöntemleri kadar maliyetlerin azaltılması, saklama koşulları ve veriliş yolları (örneğin iğnesiz yöntemler) hakkında da yeni yöntemler geliştirilmektedir. COVID-19 pandemisi sonrasında geliştirilen COVID aşuları, bu bağlamda deneyimin artması yönünde olumlu etkiler yaratmıştır. Üzerinde çalışılan aşular Tablo 2'de özetlenmiştir.

Çocuklarda Yapılan Aşular

Aşular, her yıl Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen zorunlu aşı takvimine göre yapılmalı, hekimin ve ailenin görüşü ve çocuğun durumuna göre diğer aşular da programa eklenmelidir. (Şekil) Aşılama sırasında ağrıyı en aza indirgeyici anne sütüyle beslenme, şekerli çözeltiler gibi uygulamalar yapılmalı, eğer birden çok aşı markası varsa daha az ağırlı olan tercih edilmeli, mümkünse çocuklar otururken aşısı yapılmalı, enjeksiyonlar yavaş değil hızlı bir şekilde uygulanmalı ve birden çok aşı yapılacaksa en az ağrısızdan en ağırlı olana doğru bir sıra izlenmelidir. Aşuların arasının uzun olması, çocukların daha fazla ağrı çekmesine neden olduğundan mümkün olduğunca aşular bir arada yapılmalıdır. Aşılama ön-

cesi aşı bölgesine yapılacak buz uygulaması veya %4 lidokain krem sürülmesi faydalı olabilir. Çocuk hekimleri ve aile hekimleri çocuklarla karşılaştıkları her durumda aşılama durumunu sorgulamalı ve eksik aşular varsa gecikmeden tamamlamalıdır. Çocuklarda yapılan başlıca aşular şunlardır:

Hepatit B aşısı: Hepatit B enfeksiyonu geçirenlerin yarısı asemptomatiktir ve hastaların çoğunda hayat boyu bağışıklık kalır ancak bazı hastalarda enfeksiyon devam edebilir ve ileri yaşlarda siroz ve hepatoselüler kansere neden olabilir. Gebelerdeki enfeksiyon bebeğe geçerek onda da hastalığa ve komplikasyonlara neden olabilir. Doğumda enfekte olan bebeklerin 5,85'inde kronik enfeksiyon gelişir. Bu nedenle tüm çocuklara doğduğu günden itibaren hepatit B aşısının yapılması önerilir. Aşı, 1. ayda ve 6. ayda tekrarlanır. Eğer anne taşıyıcı ise aşı ile birlikte hepatit immunglobulin de ilk 72 saat içinde yapılmalıdır. Aşı, hepatit B yüzey antijeninin rekombinant teknoloji ile çoğaltılması yoluyla elde edilir. Prenatal hepatit B taraması ile riskli bebeklerin tespit edilmesi sayesinde çocuklarda kronik enfeksiyon azalmıştır. Ancak prenatal taramanın yapılmaması, evde doğumlar ve aşı karşıtlığı nedeniyle aşı olamayan çocuklar da bulunmaktadır.

Difteri-Tetanos-Asellüler Boğmaca aşısı: Yaygın aşılama sayesinde artık difteri hastalığı pek görülmemektedir. Tetanos ise yaygın aşılama rağmen yine de görülebilmektedir. C. Tetani bakterisinin sporları toprakta, bağırsaklarda ve birçok hayvanın dışkıında bulunmakta ve hijyenik şartlarda yapılmayan doğumlarda yeni doğan tetanosu görülebilmektedir. Ülkemizdeki doğumların büyük kısmı sağlık kuruluşlarında yapıldığı için yeni doğan tetanosu vakaları oldukça azalmıştır. Boğmaca da yaygın aşılama sonrası nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen son yıllarda adolesanlarda ve erişkinlerde görülen vakalar artmıştır. Bu artışta, asellüler boğmaca aşısının sağladığı bağışıklığın daha dü-

şük olmasının etkili olduğu düşünülmektedir. DTP aşısı 2, 4 ve 6. aylarda yapıldıktan sonra 12-15. aylarda ve 4-6 yaşta birer rapel dozu daha yapılır. 11-12 yaşında yapılan rapel dozda ise difteri ve boğmaca toksinlerinin miktarı daha düşüktür. Bu aşı erişkinlerde ve gebelerde yapılan aşı ile aynıdır ve en az 10 yıl bağışıklık sağlar. Erişkinlerde daha fazla reaksiyona neden olduğu azaltılmış doz (TDap) kullanılır. Tam hücreli aşuların daha fazla yan etkilere yol açması nedeniyle 1990'lardan sonra asellüler aşular kullanılmaya başlanmıştır ancak bu aşının etkinliği daha düşüktür. Gebelerin 27-36. haftalar arasında aşılama ile doğan bebekler ilk 6 ay boyunca bağışıklık hale gelirler ve kendi aşuları etkisini gösterinceye kadar korunmuş olurlar. Ancak ağır yaralanma geçiren hastalarda son tetanos aşısının üzerinden beş yıldan daha fazla bir zaman geçmiş ise tek doz aşı yapılması gerekir. Bu yaşta yapılan boğmaca aşısının bağışıklığı ancak bir yıl civarında sürer. 12-15. aylarda yapılan aşı DTaP (asellüler boğmaca) olarak verilebileceği gibi, inaktive polio ve H. influenza tip B aşısı ile birlikte beşli aşı olarak da verilebilir.

Polio (Çocuk felci) aşısı: İnsanların tek kaynağı olduğu poliovirüs, fekal-oral yolla bulaşır. Küçük çocuklarda geçici bir enfeksiyon meydana getirirken daha büyük çocuklarda kalıcı felce yol açar. İnaktive virüs aşısı üç değerlikli olup çocuklara 2, 4 ve 6. aylarda IM olarak verilir. Vahşi virüsün bulunduğu bölgelerde mukozal immunitenin sağlanması amacıyla canlı oral polio aşısı da uygulanır ve böylece sürü bağışıklığı da sağlanmış olur. Tip 2 virüs yeryüzünden tamamen eradike edilmiştir. Tip 1 virüs 2017 ve 2018'de Afganistan ve Pakistan'da görülmüştür. Tip 3 virüs ise en son 2012'de görülmüştür. Tüm tiplerde eradikasyon sağlanmadığı için ülkemiz dahil birçok ülkede rutin aşılama devam etmektedir.

Hemophilus influenzae tip B (Hib) aşısı: Bu bakteri menenjit, pnömoni, epiglottit, septik artrit ve pürülan perikardit gibi çok ciddi enfeksiyonlara neden olabilir ancak aşılamanın yaygınlaşması ile bu enfeksiyonlarda dramatik bir azalma sağlanmıştır. Aşı, genellikle DTP aşısı ile birlikte 2, 4 ve 6. aylarda yapıldıktan sonra 12-15. aylarda bir rapel dozu daha yapılır. Aslında Hib aşısı polisakkarit bir antijeni hedef alır ancak iki yaşından küçük çocuklar polisakka-

Tablo 2: Yeni aşı geliştirme çalışmaları

Bakteriler	Kolera, non-tifoid salmonella, shigella, tifo, grup A streptokok, grup B streptokok, meningokok, pnömokok, stafilokok, tüberküloz
Virüsler	Sitomegalovirüs, dengue, HIV, influenza, norovirüs, RSV, Batı Nil virüsü, Japon B virüsü
Protozoonlar	Cryptosporidium, leishmaniasis
Helmintler	Çengelli kurt, şistosomiasis



ritlere karşı bağışıklık geliştiremedikleri için bu antijenin bir protein ile konjuge edilmesi ile sorun aşılmış olur. Aynı teknoloji, pnömokok ve meningokok aşılarında da kullanılmaktadır.

Pnömonokok aşısı: Streptococcus pneumoniae ile meydana gelen invaziv enfeksiyonlar arasında bakteriyemi, menenjit, pnömoni ve selülitler sayılabilir. Bu bakterinin 92'den fazla serotipi olmasına rağmen hepsi hastalığa neden olmaz. On üç değerlikli konjuge polisakarit pnömokok aşısı ile 2, 4, 6 ve 15. aylarda aşılanma yapılır. Ancak 2020 yılında Sağlık Bakanlığı 6. ay aşısını kaldırmıştır. İki yaşından büyüklerde ve erişkinlerde 23 değerlikli aşı da kullanılabilir.

Rotavirüs aşısı: Mevsimsel enfeksiyöz ishallerin en önemli etkeni rotavirüslerdir ve gelişmekte olan ülkelerde ölümcül olabilmektedir. Virüsün beş serotipi olmasına rağmen enfeksiyonlar genellikle serotip 1 ile meydana gelir. Rotavirüs aşıları birçok ülkede zorunlu aşı programında olmasına rağmen ülkemizde henüz programa dahil edilmemiştir. Monovalan canlı viral aşı iki doz halinde 2. ve 4. aylarda yapılabilirdiği gibi pentavalan aşı 2, 4 ve 6. aylarda oral yoldan yapılabilir. Bu aşılardan birbirine üstünlüğü bulunmamaktadır. Aşılanma 14. haftadan önce başlamalı ve 8. aydan önce tamamlanmalıdır. Aşının yol açtığı intussuspsiyon (bağırsak tıkanıklığı) vakaları, aşının faydaları yanında ihmal edilebilir düzeydedir.

Kızamık aşısı: Kızamık ve komplikasyonu olarak gelişen pnömoniler, çocuklarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Geç dönemde ortaya çıkan

subakut sklerozan panensefalit (SSPE) ise kızamığın nadir görülen ancak çok korkulan bir komplikasyonudur. Kızamık aşısı bulaşıcı bir hastalık olup hasta çocuk ile temaslı hassas kişilerin %90'ı enfekte olabilmektedir. Damlacıklar yoluyla yayılan virüs havada asılı kalabilir ve iki saat sonra ortama gelen kişiyi bile enfekte edebilir. Aşılanma başlamadan önce okul öncesi hemen hemen tüm çocuklar kızamık geçirirlerdi. Anneden geçen pasif immünite bebekleri iki yaşına kadar koruyabilir. 1980'lerden önce tüm dünyada her yıl iki milyondan fazla çocuğun kızamık ve komplikasyonları nedeniyle öldüğü düşünülüyordu. Aşı, canlı/atenüe bir aşıdır. Kızamık aşısının ilk dozu, anneden geçen pasif immünitenin azalmaya başladığı 12-15. aylarda, ikinci dozunun ise 4-6 yaşta yapılmalıdır. Bu sistem ile aşılanma %98 etkili olup hayat boyu korunma devam etmektedir. Aşılanma genellikle kızamıkçık ve kabakulak aşısı ile birlikte üçlü şekilde (KKK) uygulanmaktadır. ABD'de aşı karşıtlığının artması sonucunda 1992 yılında bitme noktasına gelen kızamık enfeksiyonu 2019 yılında 1249 vaka ile zirve yapmıştır. Kızamık aşı karşıtlığının en önemli nedeni, Andrew Wakefield tarafından öne sürülen ancak ispatlanamayan KKK aşısı ile otizm arasındaki ilişkidir. Yapılan onlarca araştırmaya rağmen bu ilişki gösterilememiştir. Aşı karşıtlığına karşı mücadelede eğitimin pek faydası olmadığı ortaya çıkmıştır. Aşının kreşlerde ve okullarda zorunlu tutulması ve hekimlerin önermesi bu bağlamda daha önem kazanmaktadır.

Kabakulak aşısı: Kabakulak, basit, asemptomatik bir hastalıktan ağır formlara kadar varabilen bir hastalıktır.

Aşıların minör yan etkileri yanında sağladığı faydalar tartışılmaz derecede fazladır. Bu nedenle aşı karşıtlığı ile mücadele edilmesi ve tüm çocukların aşılanmasının sağlanması hem bir çocuk hakkı hem halk sağlığı hizmetlerinin önemli bir ayağıdır. Sağlık Bakanlığı da aşılamaya büyük bir önem vermekte ve aşılanan çocukların özelliklerinden aşı saklanan buzdolaplarının derecelerinin kontrolüne kadar her düzeyde takip yapmaktadır. Korunma, her zaman hastalıktan önce gelir.

Ancak asemptomatik olsa bile enfekte kişiler tükürük yoluyla hastalığı yayabilirler ve bulaşıcılığı influenzaya yakındır. Orşit, ooforit, menenjit ve mastit gibi ciddi komplikasyonlar yapabilir. Aşılama öncesi çocukların büyük kısmı 10 yaşından önce kabakulak geçirmekte idi. Anneden geçen antikolar ilk iki yaşta çocuğu kabakulaktan korur. Günümüzde 12-15. aylar ile 4-6 yaşta yapılan iki doz aşı ile tam korunma sağlanmaktadır. Ancak kızamıktan farklı olarak antikor düzeyleri erişkin yaşa doğru azalır ve kişiler tekrar duyarlı hale gelebilir. Riskli kişilere 3. doz kabakulak aşısı yapılabilir. Canlı, atenüe aşı kızamık ve kızamıkçık aşıları ile uygulanmaktadır.

Kızamıkçık aşısı: Kızamıkçık, hafif, ateşli bir hastalık yapabildiği gibi vakaların %50'si asemptomatik seyredir. Esas önemi, gebelikte geçirildiği zaman düşük, ölü doğum veya körlük, sağırılık ve bilişsel bozukluklar gibi konjenital anomalilere neden olabilmesidir. Aşılama öncesinde birçok çocuk kızamıkçık geçirmekle birlikte bağışıklığı olmayan kadınların çocuklarında konjenital rubella sendromu ortaya çıkmaktaydı. Günümüzde, kızamık ve kabakulak aşısı ile 12-15. aylarda ve 4-6 yaşta olmak üzere iki doz halinde uygulanan canlı atenüe virüs aşısının etkinliği %100'e yakındır. Kızamıkçık bazı ülkelere hala daha endemik halde bulunduğu için özellikle bu ülkelere seyahat eden kişilerin ve çevresinin dikkatli olması ve bu nedenle aşılanmanın aksatılmadan sürdürülmesi büyük öneme taşımaktadır.

Suçiçeği aşısı: Suçiçeği, aşılama öncesinde ılıman iklimlerde yaşayan hemen tüm çocukların okul çağında geçirdiği viral bir enfeksiyon idi. Ateşli bir prodrom dönemi sonrasında ortaya çıkan papül, vezikül ve kaşıntı ile karakterize olan hastalık sonrası otitis media ve impetigo gibi komplikasyonlar sıklıkla, pnömoni, hepatit ve ensefalit gibi komplikasyonlar ise nadiren meydana gelebilir. Bağışıklığı baskılanmış çocuklarda yaygın enfeksiyon yapabildiği gibi arka sinir köklerinde saklanıp yıllar sonra zona olarak da ortaya çıkabilir. Herpes ailesinden olan virüs çok hızlı ve kolay bir şekilde bulaşır. Hasta, prodrom döneminden başlayarak lezyonlar kabuklanıncaya kadar virüsü etrafa yayar. Canlı atenüe virüs aşısı 12-18. aylarda ve 4-6 yaşlarda yapılır. Yeterli bağışıklık sağlanamamış ise 13 yaşına kadar aşı tekrarlanabilir. Aşı, ileride ortaya çıkabilecek zonadan da

koruyucudur. Suçiçeği aşısı KKK aşısı ile de kombine edilebilir.

Hepatit A aşısı: Hepatit A ve hepatit B enfeksiyonları birbirinden oldukça farklıdır. Hepatit B kan ve mukozaya yoluyla ve doğumdan itibaren bulaşabilir iken hepatit A fekal-oral yol ile bulaşır. Hepatit A ile enfekte bebekler kendileri asemptomatik olsalar bile bezleri değiştiren kişileri enfekte edebilirler. Erişkinlerde ağır enfeksiyonlar olabilir ve nadiren fulminan hepatit ve ölüm görülebilir. Aşılama ile hepatit A hastalığı insidansı 12/100.000'den 0,4/100.000'e kadar düşürülmüştür. Hepatit A aşısı, rekombinant viral protein aşısı olup çocuklarda ilk dozu 12-14. aylarda, ikinci dozu ise 6-18 ay sonra yapılabilir ve hayat boyu bağışıklık sağlar. Daha erken yapılması yeterli immün yanıt sağlayamaz. Ancak

endemik ülkelere seyahat edenlere 6-12 aylar arasında yapılacak aşı, normal aşı şemasından sayılmaz. Çocuklara zamanında yapılamayan hepatit A aşısı 18 yaşına kadar yapılabilir.

İnfluenza aşısı: Grip hastalığı her yıl 0-4 yaş arasındaki çocukların %20'sinde, daha büyük çocukların %14'ünde görülebilir. Mortalite hızı ise 0-4 yaş grubunda 0,6/100.000 iken daha büyüklerde 0,9/100.000 olarak bildirilir. İnaktive virüs aşısının her yıl sonbaharda, Ekim ayının son haftasından itibaren çocuklara yapılması önerilir. Daha önce aşılanmamış 9 yaşından küçük çocuklara ilk aşıları 28 gün arayla iki doz halinde yapılırken daha sonraki yıllarda tek doz aşı yeterli olur. Dört değerlikli inaktive aşılar önceki sezonda en yaygın olan suşlardan oluşur. İki yaşından büyük çocuklara soğuğa

Şekil: Türkiye Aşı Takvimi 2020

T.C. Sağlık Bakanlığı Ulusal Çocukluk Dönemi Aşılama Takvimi (2020)

	Doğumda	1. ayın sonu	2. ayın sonu	4. ayın sonu	6. ayın sonu	12. ayın sonu	18. ayın sonu	24. ayın sonu	48. ay ³	13 yaş
Hep-B	I	II			III					
BCG			I							
KPA			I	II		R				
DaBT-İPA-Hib			I	II	III		R			
OPA					I		II			
Suçiçeği ¹						I				
KKK						I			II	
Hep-A ²							I	II		
DaBT-İPA									R	
Td										R

¹ Ocak 2012 ve sonrasında doğan çocuklara uygulanacaktır.

²1 Mart 2011 ve sonrasında doğan çocuklara uygulanacaktır.

³1 Temmuz 2016 tarihinde doğanlardan başlamak üzere 48. ayına girmiş olan tüm çocuklara uygulanacaktır.

1 Temmuz 2016 tarihinden önce doğmuş ve halen ilköğretime başlamamış olan çocukların KKK ikinci dozu ve DaBT-İPA aşısı ise 2020-2021, 2021-2022 ve 2022-2023 eğitim ve öğretim dönemlerinde okul aşılamaları şeklinde uygulanacaktır.



adapte edilmiş canlı atenüe virüs aşısı intranazal olarak verilebilir. Yeterli araştırmalar yapılmadığı için gebeler ve immün yetmezlikli hastalarda canlı atenüe aşısı yapılmaz. İki yaşından küçük çocuklarda da yeterli bağışıklık yanıtı sağlayamaz. Beş yaşından küçük, astımı veya hışıltısı olan çocuklarda da aşısı kontrendikedir. Canlı/atenüe aşısı tavuk yumurtalarında üretildiği için yumurta alerjisi olan çocuklarda uygulanırken sağlık personeli eşliğinde dikkatli bir şekilde yapılması yerinde olur. Ancak yumurta alerjisi olan çocuklarda aşının daha ciddi yan etkilere yol açtığı gösterilememiş olup bu yüzden aşısı geciktirilmemeli ve zamanında yapılmalıdır. Aslında altı aylıktan küçük çocuklar influenza için daha büyük risk altında olmalarına rağmen bu yaşta yapılan aşının sağladığı bağışıklık yeterli değildir. Ancak koza stratejisi ile evdeki diğer kişilerin aşılınması, bebeklerin hasta olmasını önleyebilir. Gebelerin aşılınması da hem gebeleri hem de çocukları ilk aylarda korur.

Human papillomavirüs (HPV) aşısı:

Virüsün onkolojik suşları aylar süren asemptomatik enfeksiyon yapabilir ve 1-2 yıl boyunca bulaşıcı olabilir. Düzelmeyen enfeksiyonlar sonrasında servikste displazi ve sonrasında kansere yol açabilir. Bu kanserler arasında servikal kanser, orofaringeal kanser, anal kanser, penis kanseri, vulva kanseri ve vajinal kanser sayılabilir. Diğer suşları ise genital siğillere yol açar. ABD’de her yıl ortaya çıkan 14 milyon yeni enfeksiyonun yarıya yakını 15-24 yaş aralığında görülmektedir. Bunlara bağlı olarak da yılda yaklaşık 35 bin yeni kanser vakası bildirilmektedir. HPV, bir DNA virüsü olup 100’den fazla suşu vardır ve doğrudan mukozal temas yoluyla bulaşır. Dokuz değerlikli aşının gençlerde etkili olduğu gösterilmiştir. 15 yaşından önce altı ay arayla yapılan iki doz aşısı yeterli bağışıklık sağlamaktadır. 15 yaşından sonra başlayanlarda veya immün yetmezlikli olanlarda ise üç doz aşısı gerekir; 2. doz ilkinden iki ay sonra yapılırken 3. doz ise altı ay sonra yapılır. 2007 yılında yalnızca kızlar için önerilen aşısı, 2012 yılından sonra erkekler için de önerilmeye başlanmıştır. Adolesan yaş grubundaki çocukların rutin sağlık çocuk muayenesine gitmemesi, aşılanma oranlarının düşük olmasına yol açmaktadır. Ayrıca, çocuk hekimlerinin yeteri kadar önermemesi, ebeveynlerin güvenlikle ilgili endişeleri ve aşıya gereksinim duymadıkları inancı sonucu aşılanma oranları düşük kalmaktadır.

Meningokok aşısı: Neisseria meningitidis, ağır sepsis ve menenjitte yol açabilen ve hızla hayatı tehdit eden bir tabloya ulaşabilen bir bakteridir. Enfekte hastaların %15’i kaybedilirken %15 hastada da kangrenler sonucu organ kayıpları meydana gelebilmektedir. Gram negatif olan N. Meningitidis yalnızca insanlarda bulunur ve insandan insana damlacıklar veya öpme, aynı bardağı veya aynı sigarayı kullanma gibi yakın temas ile bulaşır. Her ülkedeki serotipleri farklı olduğu gibi zaman içinde bazı serotiplerin insidansı artabilir veya azalabilir. En sık görülen serotipler A, C, W135, Y ve B’dir ve bunlara karşı konjuge polisakarit aşısı üretilmiştir. A, C, W135 ve Y suşlarına karşı geliştirilen aşısı olduğu gibi B suşuna karşı geliştirilmiş ayrı menenjit aşısı mevcuttur. Menenjit aşısının çocuklara 11-12 yaşında ve 16 yaşında iki kez yapılması önerilir. Ancak pratikte 2. dozun daha az yapıldığı gözlenmektedir. B suşuna karşı olan aşılardan ise bir ay arayla iki doz yapılması önerilir.

Sonuç

Ülkemizde doğumdan başlayarak 13 yaşın sonuna kadar 13 hastalığa karşı aşılanma yapılmaktadır. Ayrıca rotavirüs, meningokok, influenza ve HPV aşısı da isteğe bağlı olarak birçok merkezde uygulanmaktadır. Aşıların minör yan etkileri yanında sağladığı faydalar tartışılmaz derecede fazladır. Bu nedenle aşı karşıtlığı ile mücadele edilmesi ve tüm çocukların aşılanmasının sağlanması hem bir çocuk hakkı hem halk sağlığı hizmetlerinin önemli bir ayağıdır. Sağlık Bakanlığı da aşılanmaya büyük bir önem vermekte ve aşılanan çocukların özelliklerinden aşı saklanan buzdolaplarının derecelerinin kontrolüne kadar her düzeyde takip yapmaktadır. Korunma, her zaman hastalıktan önce gelir.

Kaynaklar

- 2021-The Year That Set the Stage for A Polio-free World-GPEI, polioeradication.org. (Erişim Tarihi: 11.01.2022).
- Benn CS, Netea MG, Selin LK, Abby P. A Small Jab A Big Effect: Nonspecific Immunomodulation by Vaccines. *Trends Immunol* 2013; 34: 431-439.
- Briss PA, Rodewald LE, Hinman AR, et al. Reviews of Evidence Regarding Interventions to Improve Vaccination Coverage in Children, Adolescents, and Adults. The Task Force on Community Preventive Services. *Am J Prev Med*. 2000;18(suppl 1):97-140.
- Centers for Disease Control and Prevention. Achievements in Public Health, 1900-1999: Control of Infectious Diseases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48(29):621-629.

Centers for Disease Control and Prevention. Addition of History of Intussusception as a Contraindication for Rotavirus Vaccination. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(41):1427.

Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases*. 13th Ed. Washington DC, Public Health Foundation; 2015.

Cherry JD. The Present and Future Control of Pertussis. *Clin Infect Dis*. 2010;51(6):663-667.

Greenwood B. The Contribution of Vaccination to Global Health: Past, Present and Future. *Phil Trans R Soc B* 2014; 369: 2/130433.

Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices of United States, 2019-20 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2019;68(3):1-20.

Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices of United States, 2018-19 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2018; 67(3):1-20.

Gualano MR, Bert F, Voglino G, Buttinelli E, D’Errico MM, De Waure C, et al. Attitudes Towards Compulsory Vaccination in Italy: Results from the NAVIDAD Multicentre Study. *Vaccine* 2018;36:3368-74.

Hviid A, Hansen JV, Frisch M, Melbye M. Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism: A Nationwide Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2019;170(8):513-520.

Jacobson RM. Routine Childhood Vaccines Given from 1 through 18 Years of Age. *Mayo Clin Proc* 2020; 95(8): 1780-1795.

Jacobson RM. Routine Childhood Vaccines Given in the First 11 Months After Birth *Mayo Clin Proc* 2020; 95(2): 395-406.

Kleinnijenhuis J et al. Bacille Calmette Guerin Induces NOD2-dependent Nonspecific Protection from Reinfection via Epigenetic Reprogramming of Monocytes. *Proc Natl Acad Sci* 2012; 109: 17537.

McLean HQ, Fiebelkom AP, Temte JL et al. Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome and Mumps. 2013 Summary Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013; 62(4): 1-34.

Murphy TV, Denniston MM, Hill HA, et al. Progress Toward Eliminating Hepatitis A Disease in the United States. *MMWR Suppl*. 2016;65:29-41.

Patel M, Lee AD, Clemmons NS et al. National Update on Measles Cases and Outbreaks. United States, January 1-October 1 2019. *MMWR* 2019; 68(40): 893-896.

Robinson C, Bernstein H, Romero J, Szilagyi P. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(5):112-114.

Taddio A, Appleton M, Bortolussi R, et al. Reducing the Pain of Childhood Vaccination: An Evidence-based Clinical Practice Guideline. *CMAJ*. 2010;182(18):E843-E855.

Wakefield AJ et al. Ileal Lymphoid Nodular Hyperplasia, Nonspecific Colitis and Pervasive Developmental Disorder in Children. *Lancet* 1998; 351: 637-641 (Geri Çekilmiş Makale).

World Health Organization. Ten Threats to Global Health in 2019. Available at: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019> (Erişim Tarihi: 11.01.2022).

Aşı kararsızlığı ve aşı reddi

Doç. Dr. İlker İnanç Balkan



1976'da Giresun'da doğdu. 2000'de İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinden mezun oldu. SBÜ Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2004 yılında tamamladığı enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji ihtisasının ardından Mardin Devlet Hastanesi, Tatvan Asker Hastanesi ve Medical Park Fatih Hastanesinde görev yaptı. 2009 yılında sözleşmeli uzman hekim olarak çalışmaya başladığı İÜC Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD'da 2016 yılında doçent oldu. Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) ve Yeryüzü Doktorları Türkiye üyesi olan Dr Balkan, bir yandan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Kalite Süreç Yönetiminden sorumlu başhekim yardımcılığı ve COVID-19 Polikliniği koordinatörlüğü görevlerini sürdürürken diğer yandan, İÜ Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırmaları Enstitüsünde (DETAE) immünoloji doktora programına devam etmektedir.

Prof. Dr. Recep Öztürk



1962 yılında İkizdere'de (Rize) doğdu. Tulumpınar 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.

nsan sağlığının korunmasında temiz su ve sanitasyondan sonra en büyük rol aşılar aittir (1). Halihazırda COVID-19 dahil 28 farklı hastalıktan aşı ile korunma imkânı bulunmaktadır (2). Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre aşılar sayesinde her yıl çoğu çocuk 2-3 milyon kişinin "aşı ile önlenemez" hastalıklara bağlı ölümü önlenmektedir (3). Dünya genelinde %85'lerde seyreden bağışıklama oranları artırılıp kapsam genişletilebilirse bu rakama yılda 1,5 milyon kadar daha eklenebilmesi öngörülmektedir (4). Aşılar vesilesiyle sağlanan bu büyük başarı sayesinde çiçek hastalığı artık hiç görülmediği, difteri, çocuk felci ve kuduz çok azalıp bazı ülkelerde eradike edildiği, kızamık ve menenjit gibi hastalıklar çok büyük oranda azaldığı için günümüzde "aşı ile önlenen hastalıklar" yerine aşılamanın gerekliliği ve aşı sonrası yan etkiler üzerinde daha fazla konuşulmakta, aşılar paradoksal olarak kendi başarısına kurban edilebilmektedir. COVID-19 pandemi süreci bir yandan aşıların insan sağlığı için kritik önemini tekrar gözler önüne sererken diğer yandan aşılar için tereddütlerin ve aşı kararsızlığı, aşı reddi hatta aşı karşıtlığı gibi tutumların görünür olmasını sağladı; bilim insanları, kanaat belirleyicileri ve farklı halk kitlelerini kaygılar ve kanıtlar ekseninde yeniden konumlandırmıştır.

Tanımlar

Aşı kararsızlığı (tereddüdü): Aşı reddini de içerisine alan kapsayıcı bir kavram olarak DSÖ tarafından önerilmiştir (5). Aşı kararsızlığı (tereddüdü), aşılama hizmetlerinin mevcudiyetine rağmen bir veya birden fazla aşının kabulünde gecikme anlamına gelir ve aşının türüne, zamana, mekâna, koşullara göre değişen farklı nedenlerle ilişkili olabilir (6).

Aşı reddi: Aşıların hepsinin reddedilmesi, bilinçli şekilde aşı yaptırmama durumudur. Farklı dini/felsefi/politik gerekçeleri bulunur.

Aşı karşıtlığı: Aşı reddinden farklı olarak; kanıta dayalı tıbbin ve bilimin de reddini içeren yıkıcı söylem ve eylemler şeklinde tanımlanabilir. Aşı karşıtlığının ayırt edici iki özelliği; gerçeğin tahrifi ve etik ilkelerin ihlalidir. DSÖ ve UNICEF tarafından hazırlanan bir ortak raporda aşı kararsızlığının küresel ölçekte yaygın ve artma eğiliminde olduğu, bununla birlikte aşı reddi ve aşı karşıtlığının halen düşük (<%2) oranda görüldüğü belirtilmektedir (7).

Kısa Tarihçe

Aşılarla ilgili tartışmaların başlangıcı çiçek aşısının İngiltere'de kullanımına girdiği 1796 yılına dek götürülebilir. 1850'li

yıllarda İngiltere'de çiçek aşısının zorunlu olması ile aşı karşıtları örgütlenmiş, 1885'te Leicester kenti tarihin en büyük aşı karşıtı yürüyüşüne ev sahipliği yapmış, 1907'de ise bu kez Amerika Birleşik Devletleri'nde ilk aşı karşıtı konferans düzenlenmiş ve ilk aşı karşıtı dernek kurulmuştur (8).

Yirminci yüzyılın başında ölüm nedenlerinin %50'sini enfeksiyon hastalıkları oluştururken sanitasyon, bağışıklama, antibiyotiklerle beraber tıbbin ve mühendisliğin her dalında sağlanan gelişmeler neticesinde bu oran yüzyılın sonunda %20'lere kadar gerilemiştir. Aşıların başarısının elle tutulup gözle görüldüğü yılların ardından 1990'lara gelindiğinde gastroenterolog Andrew Wakefield ve ark.'nın kızamık, kızamıkçık, kabakulak (KKK) aşısı ile otizm arasında ilişki olduğunu 12 olguya dayanarak bildirdiği 1998'de Lancet dergisinde yayımlanan makalesi ile aşı karşıtlığı yeniden yükselişe geçmiştir. Aşılar ile otizm arasında ilişki olmadığı, daha sonra yapılan ve 1 milyondan fazla kişiyi kapsayan değişik kohort çalışmaları ile ortaya konulmuştur (9). Dahası, Wakefield ve arkadaşlarına bu sahte bilimsel çalışma için aşı karşıtı aileler ve avukatları tarafından para ödendiği tespit edilmiş, makale dergiden geri çekilmiştir. Wakefield bu olay-

dan sonra bilim dünyasındaki itibarını yitirmiştir ve hekimlik yapması yasaklanmış olmasına rağmen halen bu yayına atıf yapılarak aşı karşıtı görüşlerin yayılabiliyor olması ise manidardır.

Kızamık aşılı ve otizm söylencesi üzerinden yükselen aşı reddi, son yıllarda dünya genelinde %30 civarında artış gösteren kızamık vaka sayıları ile ilişkili nedenler arasında yer almaktadır. Yükselen aşı kararsızlığı ve aşı reddi eğiliminin kızamık dışında diğer aşıyla önlenebilir hastalık sayılarında da artışa yol açması üzerine DSÖ "aşı karşıtlığı"nın en önemli "10 küresel sağlık sorunu" listesinin başına alarak konunun önemine dikkat çekmiştir (4). Aşı kararsızlığı ve karşıtlığı ülkemizde daha çok 2010 yılı sonrasında görünür hale gelmiş, çocuklarına aşı yaptırmak istemeyen ailelerin sayısı 2011'de 183 iken 2013'te bu sayı 980'e, 2015'te 5400'e, 2017'de ise 23.000 düzeyine ulaşmıştır (10). COVID-19 sürecinde yaygınlaşan infodeminin de etkisiyle aşı kararsızlığı ve reddinde artış eğilimi devam etmektedir.

Aşı Kararsızlığı ve Reddinin Olası Nedenleri

DSÖ Aşı Danışma Grubu (SAGE) tarafından yayımlanan raporda aşı kararsızlığında etkili olan başlıca faktörler arasında aşının sağlayacağı yararın küçümsenmesi (hastalığın oluşturacağı riskler konusunda rahatlık) ve aşının güvenlik, etkinlik ve etkililik verilerinin doğruluğu konusundaki şüphe gibi unsurların yanında sağlık sistemine, aşıları öneren politika yapıcılara, hekim ve diğer sağlık çalışanlarına yönelik güven eksikliği ve aşıya erişimde zorluk yer almaktadır (5).

Güney Kore'de yapılan ve aşı reddinde bulunan ebeveynleri kapsayan bir çalışmada %75,8 oranında aşıların yan etkileri konusundaki endişeler, %68,8 oranında ilaç şirketlerine duyulan güvensizlik, %54,5 oranında ise devletin aşı politikalarına duyulan güvensizlik aşı reddinin başlıca nedenleri olarak tespit edilmiştir (11).

Ülkemizde yürütülen değişik çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Adana'da Hasar ve ark. tarafından aşı reddinde bulunan ailelere yönelik uygulanan bir anket çalışmasında aşı reddinde bulunmanın başlıca sebepleri arasında aşılar duyulan güvensizlik ve yan etkiler hakkında endişe (%96,7) ve medyadan aşı ile ilgili edinilen olumsuz bilgiler (%86,9) yer almıştır (12).

Aşı üretim süreçlerine duyulan güvensizlik: Aşılar; klinik öncesi ve klinik faz aşamalarını içeren uzun, titiz, detaylı, etik, bilimsel kurallara sıkı sıkıya bağlı araştırmaların ardından kullanıma girmektedir. Herhangi bir aşının kullanıma girmeden önce güvenlik, etkinlik ve etkililik verilerinin ilgili merciler tarafından kesinlikle analiz edilip onaylanması ve ruhsat süreçlerinin de tamamlanması gerekmektedir. Pandemi gibi olağanüstü şartlarda bürokratik süreçlerin hızlandırıldığı "acil kullanım onayı" gibi uygulamalar söz konusu olmaktadır ancak ruhsat şartları için gerekli araştırma aşamalarından ve etik ilkelere de hiçbir koşulda ödün verilmemektedir.

Aşılarla ilgili yan etkiler: Aşı sonrası görülen yan etkilerin sıklık ve şiddeti, aşının önlediği hastalığın kendisinin hastaya verdiği hasarın sıklık ve şiddeti ile karşılaştırılmalıdır. Bugüne dek hiçbir

aşı, önlediği hastalıktan daha sık ve şiddetli bir hasara yol açmamıştır. Aşı uygulanmaması halinde görülen hastalıklar, aşılarından en az 10 ila 100 kat daha fazla sistemik yan etkilere yol açmakta, hasar bırakmaktadır. Ayrıca aşı yan etki bildirim sistemlerinde (VAERS, EMA, TÜFAM vd.) biriken yan etkilere dair ham verilerin detaylı şekilde değerlendirilerek aşıyla nedensellik bağı kurulması için gerekli alt yapılar, üzerinde ayrıca durulması gereken bir husustur.

Aşılarla ilgili uzun dönemde ortaya çıkması beklenen etkiler: Aşı kararsızlığı/reddi için öne sürülen otizm, otoimmün hastalık, kısırlık gibi gerekçeler değişik araştırmalara konu olmuş, bu iddialar kanıta dayalı olarak doğrulanmamıştır (14). mRNA tabanlı aşılarla ilgili olarak dile getirilen "DNA'ya entegre olma, genetik yapıyı etkileme" iddiası yersizdir, zira aşı içeriğinde bulunan mRNA'nın hücre çekirdeğine girebilme özelliği bulunmamaktadır. Aşıların uygulamaya girmesinin üzerinden bir yılı aşkın süre geçmiş ve yan etki profili detaylı şekilde ortaya konmuştur. mRNA'nın veya spike proteininin vücutta birikerek uzun dönemde farklı sorunlara yol açma olasılığını destekleyecek veriler bugün için mevcut değildir. Yetmiş yılı aşkın yaygın aşılama programları göstermiştir ki aşı sonrası istenmeyen etkiler genellikle iki ay içinde ortaya çıkmaktadır. Bugüne dek "yıllar sonra" görülen bir aşı yan etkisi söz konusu olmamıştır (15).

Aşılarla bulunan "toksik" içerikler: Aşıların insan sağlığına zararlı ağır metaller içerdiği, bu içeriklerin vücutta birikerek çeşitli dokularda hasara neden olduğuna yönelik iddialar doğru değildir. Ülkemizde kullanılan tüm aşıların içerikleri T.C. Sağlık Bakanlığı Aşı Portalı'nda

Aşı reddine gerekçe gösterilen başlıca nedenler şunlardır (6, 13):

- Aşılar tiomersal (civa), alüminyum, beta-propiolakton, antibiyotik, fetal doku/küretaj materyali, domuz jelatini, formaldehit ve diğer birçok kimyasal içerir ve içerikteki maddeler otizm, hiperaktivite, otoimmün hastalıklar (Guillain Barre sendromu, idiopatik trombositopeni vd.), havale, kısırlık ve başka hastalıklara sebep olur.
- Geleneksel ve tamamlayıcı tıp korunmada daha etkin ve yan etkisi daha azdır.
- Aşılanma yerine hastalık geçirilerek daha iyi bağışıklık sağlanır
- Çocukların bağışıklık sistemi henüz tam gelişmemiştir ve aşılar bağışıklık sistemine aşırı bir yük oluşturur,

çoklu aşılamalar bağışıklık sistemine zarar verir.

- Çocuklar yüksek risk altında değildir veya aşı ile önlenebilir hastalıklar iddia edildiği gibi sık görülmez ve tehlikeli değildir; bundan dolayı bu kadar yaygın aşılama gereksizdir.
- Aşıların değişik bölgesel ve sistemik advers etkilerini (anafilaksi, myokardit, immün trombositopeni kavernoöz ven sinüs trombozu, myokart infarkütüsü, ölüm) bildiren çalışmalar vardır; bu potansiyel yan etkiler, potansiyel yararlarından daha fazladır.
- Aşıların ciddi yan etkileri ve neden olacağı hastalıklar beş yıl sonrasında görülecektir (mRNA aşıları için).
- Aşı üreten firmalar çok büyük gelirler elde eden art niyetli kuruluşlardır; bu amaçla verileri çarpıtılabilir, yan

etkileri gizleyebilirler.

- Aşıların güvenlik, etkinlik ve etkililiğini kanıtlayan çalışmalar yoktur/yetersizdir; konuyla ilgili olumlu yöndeki yayınlar firma destekleriyle yapılmaktadır; doktorlarla aşı üreticisi ilaç firmaları arasında çıkar ilişkisi olabilir.
- Bazı 'dini, felsefi etkinlik kazanmış kişiler' aşılarla karşı çıkmakta, bazı din adamları "aşılama Tanrı'nın iradesinin ihlalidir" demektedir.
- Bazı bilim insanları, 'tıp doktorları' ve sağlık çalışanları aşıların zararlı olduğunu anlatmakta ve çocuklarına ve yakınlarına yaptırmamaktadır; bu kadar insan yanılıyor olamaz.
- Ebeveynler çocukları için en iyisini bilir, çocuğunun uzmanı kendi annesidir ve onlar için karar verme hakkına sahip olmaları gerekir.

(<https://asi.saglik.gov.tr/>) erişime açık bulunmaktadır. Örnek olarak hepatit B, kuduz, tetanos aşılarda kontaminasyon önleme amaçlı olarak eser miktarda bulunan tiomersal (etil-civa), vücutta birikme veya hasara yol açma özelliğine sahip değildir (6, 13).

Aşılar da bulunan dini açıdan “uygun-suz” içerikler: Bazı aşılar da, aşı içeriğinin sıcaklık farklılıklarına karşı stabil kalmasını sağlamak amacıyla jelatin kullanılmaktadır. Ekonomik nedenlerle domuz jelatini daha çok kullanılmakla birlikte sığır kaynaklı jelatin ile de stabilizasyon sağlanmaktadır (16). Sağlık Bakanlığı tarafından uygulanan aşılar da sadece sığır jelatini bulunmaktadır.

Fetal hücre kalıntıları: Aşıların içeriğinde fetüse ait hücre kalıntılarının bulunduğuna ilişkin iddialar doğru değildir. Fetüs hücreleri, en çok 40-60 kez bölünebilen normal insan hücrelerinden çok daha fazla sayıda bölünme potansiyeline sahip olduğundan 1960'lı yıllardan itibaren çeşitli nedenlerle düşük yapan annelerden rızaları dahilinde bağış olarak alınan fetüs dokuları likid nitrojen gibi çok düşük sıcaklık ortamında yıllarca korunarak bilimsel araştırmalarda kullanılmıştır. Günümüzde suçüçeği, kızamıkçık, hepatit A, kuduz ve COVID-19 (J&J/Jansenn) aşılarının üretiminde kullanılan canlı virüsün insan hücre kültüründe elde edilmesi amacıyla söz konusu hücre hatları pasajlanarak kullanılmaktadır (17). Bu hücre hatlarında ilk bölünmeden itibaren orijinal fetüse ait hücre bulunmamaktadır. Aşı virüsü hücre kültüründe üretildikten sonra pürifikasyon (saflaştırma) aşamasında çeşitli yöntemler kullanılarak hücre hatlarına ait DNA kalıntıları da bütünüyle uzaklaştırılmaktadır.

Aşı kararsızlığı ve reddinde bilgilendirme kaynaklarının rolü: Ülkemizde, Topçu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aşı reddinde bulunan ailelerin bilgi kaynaklarının %39,3 oranında sosyal-medya, %27,3 oranında gazete ve dergiler, %36,3 oranında ise sosyal çevre olduğu görülmüştür. Medyanın toplamda yaklaşık %67 oranında aşı reddi kararında kaynak gösterilmesi ilginçtir. Aynı çalışmada sağlık çalışanlarından bilgi alanların oranı %39,3 olup aşılarla ilgili bilgi almak için bilimsel makalelere başvuranların oranı %21,7 olarak bulunmuştur (18).

Sosyal medyanın aşı reddindeki rolü: Nature dergisinde yakın zamanda yayımlanan ve aşılarla ilgili görüşlerin paylaşıldığı Facebook gibi sosyal medya

platformlarını analiz eden bir çalışmada; aşı karşıtı kümelermelerin hem kendi aralarında hem kararsız gruplarla daha yoğun bir etkileşim içinde olduğu ve bu şekilde seyretmesi halinde önümüzdeki on yıl içinde çevrim içi ekolojinin baskın unsuru haline gelerek aşılarla ilgili doğru bilgi paylaşımlarının sesini geride bırakabileceğine dikkat çekilmektedir (19). Sosyal medya, aşılar dahil birçok farklı konuda farklı toplum kesimleri için ortak bilgi kaynağı haline gelmiş görünmektedir. Bu noktada sağlıklı bilgi akışının sağlanabilmesi için sosyal medya okuryazarlığına yönelik eğitimlerin yaygınlaşması büyük önem taşımaktadır.

Sağlık çalışanlarında aşı kararsızlığı: Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) tarafından 2018 yılında Hırvatistan, Fransa, Yunanistan ve Romanya'da aşılama oranlarının düşük olduğu bölgelerde yürütülen bir saha çalışmasında 65 hekim ile yarı-yapılandırılmış görüşmeler yapılmış ve hekimlerde de belirli ölçüde aşılar karşı güvensizlik bulunduğu, bunun da daha çok yaygın aşılama ile ilgili riskler ve sağlık otoritesine duyulan güven eksikliği ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Hekimler arasında aşılar genel olarak karşı olanların da sayıca çok az da olsa bulunduğu dikkat çekilmiştir (20). Toplumda aşı reddinin

Aşı kararsızlığı ve reddinin azaltılmasına yönelik öneriler şöyle özetlenebilir:

- Toplumda “sağlık okur-yazarlığı”nın artırılmasına yönelik eğitimlere gerek örgün gerek yaygın eğitim içinde yer verilmesi
- Mis-enformasyon ve dezenformasyon amaçlı içeriklere dair farkındalığın artırılmasını içeren “sosyal medya okur yazarlığı” eğitimlerine gerek örgün gerek yaygın eğitim içinde yer verilmesi
- Sağlık alanı öğrencilerinin lisans ve lisansüstü eğitimlerinde aşılar ve aşılama ile ilgili güncel bilgilere daha fazla yer verilmesi
- Sağlık çalışanları ile hasta/ebeveyn iletişiminde bilgiye, güvene, saygıya dayalı “etik ve etkili iletişim” dilinin korunmasına yönelik eğitim çalışmaları
- Aşıların içerikleri, güvenlik, etkinlik ve etkililik verileri hakkında doğru bilgiye erişim kanallarının tüm mecralarda artırılması
- Yan etki bildirimlerinin kolaylaştırılması ve farmakovijilans sisteminin güçlendirilmesi
- Yeni doğan primer immün yetmezlik tarama programının uygulamaya konulması
- Yerli ve yeni aşı teknolojileri ve aşı üretim çalışmalarının her aşamada desteklenmeye devam edilmesi

azaltılmasında sağlık çalışanlarının aşı ile ilgili tutumlarının önemli rolü olduğu anlaşılmaktadır. Sağlık alanında yüksek öğrenime devam eden 1559 öğrenciyi kapsayan bir araştırmada aşılarla ilgili tereddütlerin öğrenim yılı ilerledikçe azalmakla birlikte son sınıfta okuyan her iki öğrenciden birinin aşıların güvenli olduğunu düşünmediği belirlenmiştir (21). Özellikle tıp dışındaki sağlık alanı fakülte ve yüksekokullarında aşılarla ilgili doğru bilgi ve tutumların yeterince aktarılmadığı görülmektedir.

Doğumsal bağışıklık yetmezliğine bağlı ciddi yan etkiler: Aşı kararsızlığına yol açan önemli nedenlerden biri de çocukluk çağı aşılama programında nadir de olsa ilk aşılar (özellikle BCG) ile görülen ciddi/ölümcül yan etkilerdir. Bu ciddi yan etkiler, ağır kombine immün yetmezlik (AKİY) ve diğer (doğumsal) primer immün yetmezliklere (PİY) bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Türkiye'nin de içinde yer aldığı bölgede, akraba evliliklerinin %20'lerin üzerinde olması nedeniyle PİY sıklığı görece yüksektir (100 binde 0.8-30) (22). Günümüzde ABD başta olmak üzere 12'den fazla ülkede yeni doğanlarda bağışıklık yetmezliği tarama testleri uygulamaya girmiştir (23). T ve B lenfosit reseptörlerinin sağlıklı şekilde üretildiğini gösteren TREC (T-cell receptor excision circles) ve KREC (kappa-deleting recombination excision circles) gibi belirteçlerin bir damla topuk kanından tespit edilebildiği bu testlerin ülkemizde de yeni doğan rutin tarama programı kapsamına alınması uygun olacaktır (24).

Aşı Kararsızlığı ve Reddinin Azaltılmasına Yönelik Kanıta Dayalı Öneriler

Etkili iletişim: Genel olarak aşı tereddüdü zamanla aşı reddine doğru ilerlemektedir. Bu kararsızlık sürecinde hekimler ve diğer sağlık çalışanlarının aileler ile zamanında ve etkili bir iletişimle temasa geçmesi, ebeveynlerin sorularını güçlü bilimsel kanıtlarla, şeffaf ve anlaşılır bir şekilde cevaplayabilmesi halinde aşı reddi davranışı yayılmadan engellenebilmektedir. Elbette etkili iletişim süreci kolay değildir, empati ve sabır gerektirmektedir. Konunun sadece aileler düzeyinde ele alınması da sorunu çözmek için yeterli değildir. Aşı kararsızlığı veya reddine yol açan yazılı-görsel medya, sosyal medya vb. bilgi kaynaklarında yanlış/çarpıtma/abartı içeren bilgilerin paylaşılmasını azaltacak/engellenecek kamusal tedbirlerin alınma-

si, reaksiyoner bir tavır yerine proaktif tutum ve davranışlarla doğru bilgilerin halka zamanında ve etkin (kamu spotları, animasyonlar, videolar, diziler, televizyon, sosyal medya programları vb.) yollarla ulaştırılması son derece önemlidir.

Şeffaflık: Aşılama programının yürütücüsü olarak Sağlık Bakanlığı tarafından aşılardan kullanıma girmeden önce güvenli ve etkili olduklarını net olarak ortaya koyan bilimsel araştırmaların hassas şekilde tamamlandığı, aşılardan uygulanmaya başlaması ile birlikte tüm advers olayların da takibe alındığı, ciddi advers olay durumunda aşı ile nedensel ilişkinin yanı sıra aşılama programının tüm boyutlarıyla analiz edildiği, aşı içeriklerinin şeffaf olarak sürekli erişime açık şekilde paylaşıldığı anlatılmalıdır. "Aşı ile önlenebilir hastalıklar" kavramı topluma sunulmalı, "aşılardan çeşitli hastalıklara neden olduğu" şeklindeki bilimsel dayanaktan yoksun iddialar inceleme altına alınmalı, aşı kararsızlığı tutumunun yaygınlığı takip edilmeli ve tüm iletişim mecraları etkin şekilde kullanılarak kamuoyunun farklı kesimlerine yönelik bilgilendirici çalışmalar istikrarlı şekilde sürdürülmelidir (6,13).

Sağlık haberciliği ve sağlık okuryazarlığı: Sağlık haberciliği eğitimine önem verilmeli, bu kapsamda düzenli şekilde bilgilendirme faaliyetleri yürütülmeli, aşı karıştırlarının iddialarına yönelik bilimsel kanıtlar esas alınarak hazırlanan yanıtlar sağlık habercileriyle düzenli olarak paylaşılmalıdır.

Yasal düzenleme, kısıtlama ve yaptırımlar: Küresel bir sorun olarak aşı reddi/karşıtlığı konusunda, günümüzde artan uluslararası ilişkiler, seyahatler ve öğrenci trafiği gibi durumlar göz önüne alındığında yasal yaptırım ve kısıtlamalar içeren adımların atılmasına ilişkin dünya genelinde bir fikir birliği ve ortak yaklaşımın tesis edilmesi gerektiği açıktır.

Hakem değerlendirmesinden geçmeyen sözde bilimsel yayınlar, bilimsel analiz ve denetim süzgecinden geçmeyen veriler, bilimsel kanıttan yoksun görüşler, sahte bilimsel argümanlar ve abartılı, ürkütücü yan etki anekdotları içeren çok sayıda web sitesi, sosyal medya hesabı, sanal topluluklar; özgürlük, akletme, eleştirel düşünme gibi değerli mefhumları istismar ederek komplo teorileri üretmeye ve bilgi kirliliği yaymaya devam etmektedir. Faaliyetlerini sözde bilimsel çerçevede yürüttüklerini gösteren ifadelerle özel önem veren aşı karıştırları, aşılardan güvenlik, etkinlik ve et-

kililiğini ortaya koyan yayınları bile ters yüz edip sonuçlarını tahrif etme gayretinden geri durmamaktadır. Aşı karıştırlarının ilkesiz, saptırıcı, yanlış, kanıttan yoksun görüşlerini tüm iletişim kanallarında bilimsel bir görünüm altında örgütlü şekilde kullanması insanlık için yıkıcı felaketlere neden olmaktadır.

Son zamanlarda "sıra dışı" tıp doktorları ve sağlık çalışanlarının aşı kararsızlığı ileri düzeyde istismar edilmekte, aşı karşıtı topluluklar bunları öne çıkarmaya özen göstermektedir. COVID-19 aşılardan şartlar nedeniyle beklenenden daha kısa sürede kullanıma girmesi aşı karıştırlarının en çok istismar ettiği ve kullandığı durumu oluşturmuştur. Bu yaygın, yıkıcı, kural ve ölçü tanımayan durum ve davranışlara karşı uluslararası hukuki düzenlemelere ve yaptırım gücü olan kararlara ihtiyaç vardır. Aşı karşıtı web kaynakları takip edilip yanlışlar ve saptırmaların doğrusu düzenli şekilde insanlığın bilgi ve dikkatine sunulmalı, aileler doğru ve güvenli bilgi kaynaklarına yönlendirilmelidir. Aşı reddinin bireysel bir özgürlük alanı olmadığı, kamu sağlığını tehdit eden bir davranış olduğu uygun bir dille anlatılmalı ve bu esnada da damgalama ve ötekileştirme yanlısına asla düşülmemelidir (6,13).

Sonuç

Sonuç olarak; aşı kararsızlığı ve aşı reddinin kamu sağlığı için tehdit oluşturmayan asgari düzeye indirilebilmesi için sağlık alanı dışında kalan başta eğitim sektörü, bilim insanları, kamu ve özel sektör yönetimleri, siyasetçiler, hukuk camiası, hem konvansiyonel hem yeni medya içerik üreticileri, dini/felsefi/politik kanaat önderleri, geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulayıcılarının da sürece dahil edileceği uzum erimli bir mücadele gerekmektedir. Bu mücadelenin başarıya ulaşabilmesi ancak ve ancak her biri birer sağlık savunucusu ve iletişimci olan hekimler ile diğer sağlık çalışanlarının aşı kararsızlığı yaşayan ailelere zaman ayırması, rol-model olabilmesiyle mümkündür.

Kaynaklar

1) Rappuoli, R., Pizza, M., Del Giudice, G., De Gregorio, E. Vaccines, New Opportunities for a New Society. Proc Natl Acad Sci, USA. 2014;111(34):12288-12293.

2) <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/vaccines-list.html>. (Erişim Tarihi: 15.12.2021).

3) https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1 (Erişim Tarihi: 15.12.2021).

4) World Health Organization. Ten Threats to Global Health in 2019. URL: <https://www.who.int/emergencies/tenthreats-to-global-health-in-2019>. (Erişim Tarihi: 15.12.2021).

5) https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/1_Report_WORKING_GROUP_vaccine_hesitancy_final.pdf. (Erişim Tarihi: 15.12.2021).

6) Boom, J.A., Healy, C.M. Standard Childhood Vaccines: Parental Hesitancy or Refusal, UpToDate. (Erişim Tarihi: 15.12.2021).

7) Lane, S., MacDonald, N.E., Marti, M., Dumolard, L. Vaccine Hesitancy Around the Globe: Analysis of Three Years of WHO/UNICEF Joint Reporting Form Data 2015-2017. Vaccine. 2018;36(26):3861.

8) Kader, Ç. Aşı Karşıtlığı: Aşı Kararsızlığı ve Aşı Reddi. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi. 2019;4(3):377-88.

9) Godlee, F., Smith, J., Marcovitch, H. Wakefields Article Linking MMR Vaccine and Autism Was Fraudulent. BMJ. 2011;342: 7452.

10) T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü. Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2017 Haber Bülteni.

11) Chan, K., Lee, S.Y. Why Do Some Korean Parents Hesitate to Vaccinate Their Children? Epidemiol Health. 2019;41:e2019031.

12) Hasar, M., Özer, Z.Y., Bozdemir, N. Aşı Reddi Nedenleri ve Aşılar Hakkındaki Görüşler. Çukurova Med J. 2021;46(1):166-176.

13) Marshall, G.S. The Vaccine Handbook a Practical Guide for Clinicians. 10th ed, Professional Communications, inc.,2021.

14) Schattner, A. Consequence or Coincidence? The Occurrence, Pathogenesis and Significance of Autoimmune Manifestations After Viral Vaccines. Vaccine. 2005 Jun 10;23(30):3876-86.

15) <https://www.uab.edu/news/health/item/12143-three-things-to-know-about-the-long-term-side-effects-of-covid-vaccines> (Erişim Tarihi: 15.12.2021).

16) Raja Mohd Hafidz, R.N., Yaakob, C.M., Amin, I., Noorfaizan, A. Chemical and Functional Properties of Bovine and Porcine Skin Gelatin. International Food Research Journal. 18: 813-817 (2011).

17) <https://www.chop.edu/centers-programs/vaccine-education-center/vaccine-ingredients/fetal-tissues>. (Erişim Tarihi: 15.12.2021).

18) Topçu, S., Almış, H., Başkan, S., Turgut, M., Orhon, F.Ş., Ulukol, B. Evaluation of Childhood Vaccine Refusal and Hesitancy Intentions in Turkey. Indian J Pediatr. 2019;86:38-43.

19) Johnson, N.F., Velásquez, N., Restrepo, N.J. et al. The Online Competition Between Pro- and Anti-Vaccination Views. Nature, 582, 230-233(2020).

20) European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine Hesitancy Among Healthcare Workers and Their Patients in Europe – A Qualitative Study. Stockholm:ECDC; 2015.

21) Çetin, A. O., Şaşmaz, A., Kurtuluş, D., Badur, İ., Balkan, İ., Owivi, M., Öge, A., Atak, M., Altunel, A., Akkoyun, M., Korkmaz, B., Çelik, A., Özdişek, Y. İ., Keleş, H., Az, A. & Ankaralı, H. (2021). Sağlık Öğrencilerinde Aşı Tereddüdü. Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences, 26(3), 239-248.

22) Al-Mousa, H., Al-Saud, B. Primary Immunodeficiency Diseases in Highly Consanguineous Populations from Middle East and North Africa: Epidemiology, Diagnosis, and Care. Frontiers in Immunology. 8(2017):638.

23) van der Burg, M., Mahlaoui, N., Gaspar, H.B., Pai, S.Y. Universal Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). Front Pediatr. 2019;7:373.

24) Kutlug, S., Alpaslan, M.K., Hancioglu, G., Özkan, S.E.Ö., Yeşilirmak, D.C., Bulut, H., Aygun, C., Oğur, G., Yildiran, A. Multiplex PCR-Based Newborn Screening for Severe T and B-Cell Lymphopenia: The first Pilot Study in Turkey. Med Bull Sisli Etfal Hosp. 55;3(2021).

Ulusal bir ilaç şirketinin penceresinden Ar-Ge ekosistemi

Dr. Hasan Zeytin



1991 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2000 yılında Kentucky Üniversitesi'nde DNA aşılı konusunda doktorasını tamamladıktan sonra, Amerikan Ulusal Kansere Enstitüsünde 3 yıl bilim insanı olarak kanser immunoterapisi konusunda bilimsel çalışmalar yaptıktan sonra yurda döndü. 2003 yılından beri Nobel ilaç'ta farklı görevlerde bulunan Dr. Zeytin, son olarak Bioteknolojiden sorumlu İcra Kurulu üyesi olarak Nobel'in yapmış olduğu Türkiye'nin en büyük Bioteknolojik ilaç Ar-Ge ve üretim tesisi projesinden sorumludur.

Moleküller biyoloji, genetik, veri ve bilişim bilimlerinde yaşadığımız ilerlemeler insan sağlığını iyileştirmeye çalışan sağlık bilimlerinin dramatik bir şekilde değişmesine neden olmaktadır. Yüzyıllardır reaktif olarak hizmet veren tıp artık proaktiftir ve 4P tıbbi olarak da bilinen, tahmine dayalı (predictive), önleyici (preventive), kişiselleştirilmiş (personalized) ve katılımcı (participatory) yeni bir sağlık sistemine doğru evrimleşmektedir. İlaç sektörü de bu değişimi en derinden yaşamaktadır. Hedefe yönelik tedaviler, gen tedavileri, kişiselleştirilmiş tedaviler gibi 20 yıl önce tanımlarını bile yapamadığımız tedavi yöntemleri artık ilaç firmalarının gerçekleştirdiği Ar-Ge çalışmalarının en yoğunlaştığı alanlar olmuştur. İlaç endüstrisi yıllardır çok düşük başarı oranları ile yeni molekülleri pazara verebilmişlerdir. Ar-Ge çalışması yapılan moleküllerin yalnızca %15'i ilaç olarak pazara verilmiştir (1). Geri kalan başarısız %85 molekülün çalışma maliyetleri de eklenince başarılı bir ilacın pazara verilmesi için yapılan çalışmaların maliyeti milyar dolarları aşmaktadır. (2). Rekabet ve sürdürülebilirliğin devamını sağlamak ve bununla birlikte henüz tedavisi bulunmamış hastalıklar için yeni molekül geliştirmek de zorunda olan ilaç sektörü, Ar-Ge'ye dünyada en fazla pay ayıran sektördür. 2020 yılında ilaç geliştirmek için dünyada yaklaşık 200 milyar dolar harcanmıştır (3). Bu da 2019 yılında ilaç satışlarından elde edilen cironun %15'ine (biyoteknolojik ilaçlarda %30'una) denk gelmektedir. Türkiye'de ise ilaç Ar-Ge'si için sektörün yıllık Ar-Ge yatırımı 50 milyon dolar civarındadır (4). Bu

da yıllık ilaç pazarından elde edilen cironun yaklaşık %0,005'inden azına tekabül eder. Hiçbir yerli firmamızın cironunun milyar dolar olmadığını dikkate alırsak, firmamızın ilaç keşif ve geliştirme sürecine girmesinin çok zor olduğu aşikardır.

Ülkemizde her sene yapılan "Türkiye Ar-Ge Araştırması", sağlık alanında Ar-Ge'nin anlaşılması için önemli veriler sunmaktadır (4). Ar-Ge'de en fazla yatırım yapan ilk 50'deki ilaç firmalarının yatırımlarının 2020 yılında 380 M TL olduğu görülmektedir. Bu veri bize ilaçta Ar-Ge yatırımlarımızın dünya Ar-Ge yatırımları seviyelerine ulaşması için sadece sektör oyuncularından yatırımın beklenmesinin doğru olmadığını anlatmaktadır. Son yıllarda devlet teşviklerinin artması ilaç Ar-Ge'sinde yaşanan yatırım eksikliğini bir anlamda azaltsa da ilaçta Ar-Ge yatırım oranlarının dünya seviyeleri olan %20 ciroya gelmesi kolay olmayacaktır. İlaçta Ar-Ge hakkında konuşulurken yeni teknolojileri ve özellikle biyoteknolojiyi de konuşmamız gerekmektedir. Yaklaşık 40 yıl önce hastaların hizmetine sunulmaya başlanan, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen biyoteknolojik ilaçlar, son yıllarda yapılan Ar-Ge yatırımlarında en büyük parçayı almaktadır. Geliştirilmeleri ve üretilmeleri kimyasal ilaçlara göre çok zor olduğundan yüksek fiyatlarla satılan bu ilaçları geliştirmek ve üretmek için birçok firmamız yatırım yapmaktadır. Dünyada en yüksek Ar-Ge yatırımlarından ciroya oranı en yüksek sektörünün başında ilaç gelirken (%15'ten fazla), bu oran biyoteknolojide %30'ların üzerine çıkmaktadır. Türkiye pazarında bulunan 8000'in üzerindeki ilacın 250 kadarı biyoteknolojik ilaç

tır. Pazarın değer olarak yaklaşık %20'sini alan bu ilaçların neredeyse tamamı yurt dışından ithal edilmektedir (5). 2020 yılı içinde toplam 8,5 milyar lira ödediğimiz bu ilaçların sadece birinin ham maddesinin (filgrastim) ülkemizde üretilmesi, biyoteknolojik ilaçlarda yaşadığımız stratejik dışa bağımlılığımızı çok açık ortaya koymaktadır. İnsulin gibi vazgeçilmez ilaçlarda yaşayacağımız herhangi bir tedarik zinciri problemi, milyonlarca hastayı ilaçsız bırakma ihtimalini doğuracaktır. Bu durum bir savaştan daha büyük zararlara yol açabilir.

2020 Mart ayından beri yaşadığımız COVID-19 pandemisi, bize biyoteknolojinin ve veri biliminin ve bununla birlikte 4P tıbbının, gelecekte yaşamımıza nasıl bir etki yapacağını göstermiştir. Pandeminin başlangıcından beri toplum genelinde en çok kullanılan kelimelerin başında virüs, aşı, PCR ve HES kodu gelmektedir. Koronavirüs ve benzeri pandemilerin hasil olacağı yıllardan beri bilim ve siyaset çevreleri tarafından konuşulmaktaydı. Daha önce yaşanan SARS, MERS ve İnfluenza salgınlarına rağmen gerekli önlemler alınmadığı için 2020 ve 2021'in büyük bir kısmını küresel karantinede geçirdik. Bilim insanları ve ilaç sektörü pandemiyi yenmek için sürecin başından itibaren birlikte çalışmaktadırlar. Bu çalışmalar sayesinde aşılarda ve diğer tedavilerde bulunarak hızla üretilip insanların hizmetine sunuldu. Pandemi koşullarında Ar-Ge, preklinik ve klinik araştırmalar, üretim ve ruhsatlandırma süreçleri değişti. Etkin ve güvenilir ürünlerin hızlı bir şekilde toplumun hizmetine sunulması ancak bu süreçlerin değişmesi ile mümkün oldu. Bu sürecin hızlı ve etkin bir

şekilde yapılmasının en önemli iki sebebi vardır. Bunlar; herkesin ortak paydada buluşması ve Ar-Ge'ye ayrılan inanılmaz büyük bütçedir. Sadece Batı ülkelerinde yapılan COVID-19 aşı çalışmaları için 18 milyar dolardan fazla (bunların 6,5 milyar doları devlet destekli) yatırım yapıldı (6).

Ülkemiz de COVID-19 için Ar-Ge çalışmalarında daha önce yaşanmamış bir destek sürecine girdi. TÜBİTAK ve TÜSEB, 2020 Mart ayından itibaren yirminin üzerinde Ar-Ge projesinin üniversiteler, ilaç şirketleri ve kurumlarda başlatılmasını sağladı (Tablo 1). Bu projelerin en önemli özelliği ise insan ve ekipman altyapısının üniversitemizde hazır bulunmasıydı. Ar-Ge olarak baktığımızda, yıllardır benzer alanlarda araştırma yapan bilim insanlarımız bir anda COVID-19 için çalışmalara başlayabildiler. Sanayi olarak değerlendirdiğimizde ise ülkemizin hazır olmadığı ve bu pandemiyi dışa bağımlı olmadan aşmanın zor olduğunu gördük. Konvansiyonel ilaçlara ilişkin AR-GE projeleri yeterli sanayi altyapısı olduğu için hızla ürün olarak halkımızın hizmetine sunuldu. Ancak çağımızın teknolojisi olduğuna inandığımız biyoteknoloji alanında

sanayi ve insan altyapımızın olmaması, aşı ve biyoteknolojik ilaçlar konusunda yapılan Ar-Ge çalışmalarının yavaş ilerlemesine neden oldu. Biyoteknolojik ilaç yatırımına başlamış olan Nobel İlaç gibi firmalar bu süre içinde hızlı bir şekilde yatırımlarını bitirmeye çalıştılar. Sadece bir yıl içinde sanayi ve insan kaynağı olarak gelecek pandemilere daha hazır hale geldik. Bu arada yıllardan beri eksikliği tartışılan Üniversite-Sanayi iş birliklerinde de çok önemli adımların atıldığına şahit olduk.

Pandemi nedeniyle yapılan Ar-Ge çalışmalarının üniversitelerde hızlı bir şekilde hayata geçirilmiş olması, Ar-Ge ekosistemimizin gücünü ortaya koydu. İlaç geliştirilmesi konusuna Ar-Ge açısından baktığımızda altyapı ve bilimsel insan kaynağı olarak gelişmiş ülkelere farklı değiliz. Yüzlerce üniversitemizde yaşam bilimleri ile uğraşan yüzlerce akademisyenimiz sadece milli ve yerli değil, uluslararası ilaç geliştirme projeleri de rahatlıkla çıkarabilir. Ama ne yazık ki bu Ar-Ge çalışmalarının neticesinde ortaya çıkan sonuç, özellikle biyoteknolojik ilaçlarda ham madde üretimi yapacak tesisleri bulunmayan bir ülke

olduğumuzdur. Ülkemizde, ilaç sektöründe "Ar-Ge proje dar boğazı" değil "ham madde üretimi dar boğazı" olduğunu kabul ederek bu dar boğazın önündeki engellerin kaldırılması konusunda değişikliklerin yapılmasını sağlamalıyız. Bu değişiklikler, sürdürülebilirlik için şarttır. Öncelikle, biyoteknolojik ilaç ham madde üretim yatırımını artırmalıyız. Biyoteknolojik ilaç ham madde üretiminde kendi kendine yetebilen bir ülke olmazsak hayati önem taşıyan bu ürünleri dışarıdan almaya bağımlı kalmamız kaçınılmazdır. Türkiye'de bu üretim tesislerine yatırım artırılmasında kullanılabilecek yöntemler arasında en başta "biyoteknolojik ilaç ham madde üretimi yatırım fonunun kurulması", "ilaç sektörü dışında diğer sektörlerden bu stratejik sektöre yatırımın sağlanması" (aşı olmadığı için neredeyse bütün üretim tesisleri karantina altına alındı) ve "Türkiye pazarında ithalat yoluyla getirdikleri ilaçları satan ve üretimlerini Türkiye dışında yapmayı tercih eden Batılı ilaç şirketlerinin Türkiye'yi Ar-Ge ve üretim merkezi olarak seçmelerinin sağlanması" gelmektedir. Yüzyıldan fazla bir tarihi olan aşı teknolojileri ve 50 yıldan fazla bir süreden beri hayatımızda olan biyoteknolojik ilaç teknolojileri (rekombinant proteinler, monoklonal antikorlar) ülkele- rin sürdürülebilirliği için savunma sanayi gibi stratejik alanlardır. Son yıllarda bu teknolojilerin yanı sıra mRNA, siRNA, gen tedavisi, kök hücre tedavisi, CAR-T teknolojileri gibi yeni teknolojiler ile yaratılan ilaçlar da reçetelenmeye başlamışlardır. Bu teknolojilerin bir an önce ülkemize gelebilmesi için Nobel İlaç'ın Gebze Marmara Teknokent'de kurduğu üretim kampüsü gibi onlarca tesisin Türkiye'de kurulup, bizden çıkan orijinal Ar-Ge projelerimizin ülkemizde üretilmesi gerekmektedir. Üretim tesisleri olmadan Ar-Ge ekosisteminin varlığı sürdürülebilir değildir.

Tablo 1: COVID-19 pandemisi sırasında Türkiye'de yapılan Ar-Ge projeleri, türleri, teknoloji türleri, üretim tesis ve insan kaynağı (Mart 2020 itibari ile)

Ar-Ge Projesi*	Tür	Gerekli Teknoloji	Üretim Tesisi Varlığı	Tecrübeli İnsan Kaynağı
İnaktif COVID-19 Aşısı Geliştirilmesi (4 proje)	Aşı	Aşı (Inactive) (BSL-3)	Yok	Yok
Virüs Bazlı Prototip Koronavirüs Aşısı Üretimi	Aşı	Aşı (BSL-2/3)	Yok	Yok
COVID-19 İmmünooglobulin Zengin Plazma Fraction	Pasif İmmunoterapi	Plazma Fraksinyasyon	Yok	Yok
Zayıflatılmış COVID-19 Virüs Bazlı Aşı Üretimi	Aşı	Aşı (BSL-2/3)	Yok	Yok
İyileşen Plazma Tedavisi için Aferez Ünitesi Kurulumu	Pasif İmmunoterapi	Plazma Fraksinyasyon	Yok	Yok
COVID-19 için Griffithsin (GRFT) Tabanlı Antiviral Geliştirilmesi	Rekombinant Protein	Bakteri Hücresi	Yetersiz Kapasite	Yetersiz Kapasite
SARS-CoV-2'ye Karşı Kendi Kendini çoğalan mRNA Aşısının Geliştirilmesi	Aşı	Bakteri Hücresi	Yetersiz Kapasite	Yetersiz Kapasite
COVID-19'a Karşı Hızlı DNA Aşısı Geliştirme	Aşı	Bakteri Hücresi	Yetersiz Kapasite	Yetersiz Kapasite
ASC Parçakçık Teknolojisi ile SARS-CoV-2 Aşı Üretim	Aşı	Memeli Hücresi	Yapım Halinde	Yok
COVID-19'a Karşı Nötrale Edici Antikorların Geliştirilmesi	Monoklonal Antikor	Memeli Hücresi	Yapım Halinde	Yok
CpG ve VLP Kullanılarak Klinik Faz-1 için SARS-CoV-2 Aşısının Hazırlanması	Aşı	Memeli Hücresi	Yapım Halinde	Yok
SARS-CoV-2'ye Karşı Rekombinant Protein Bazlı Aşı Geliştirilmesi (2 Proje)	Aşı	Memeli Hücresi	Yapım Halinde	Yok
SARS-CoV-2'ye Karşı "Hayalet Reseptör-Antikor" Bazlı İlaçların Geliştirilmesi	Monoklonal Antikor	Memeli Hücresi	Yapım Halinde	Yok
COVID-19 Pnömoni Tedavisinde Kullanılmak Üzere Rekombinant IL-1Ra Üretimi	Monoklonal Antikor	Memeli Hücresi	Yapım Halinde	Yok
Hidroksiklorokin Sülfat Sentezi ve Tablet Dozaj Formunun Üretimi	Konvansiyonel İlaç	Konvansiyonel İlaç Hammadde Sentez ve Bitmiş Ürün	Var	Yeterli Kapasite
Pandemik Corona Virüsü İlaç ve Hammadde Geliştirilmesi	Konvansiyonel İlaç	Konvansiyonel İlaç Hammadde Sentez ve Bitmiş Ürün	Var	Yeterli Kapasite
In-Silico, In-Vitro ve In-Vivo Olarak COVID-19'a Karşı Mevcut farmasötik Bileşenlerin Araştırılması	Konvansiyonel İlaç	Konvansiyonel İlaç Hammadde Sentez ve Bitmiş Ürün	Var	Yeterli Kapasite

* Sadece TÜBİTAK ve TÜSEB platformlarında destek aldığı bilinen projeler eklenmiştir.

Kaynaklar

- 1) Wong, C.H., Siah, K.W., Andrew, W.L. Estimation of Clinical Trial Success Rates and Related Parameters. *Biostatistics*, 2019. Apr 1;20(2):273-286.
- 2) Wouters, O. J., McKee, M., Luyten, J. Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market. 2009-2018, *JAMA*, 2020 Mar 3;323(9):844-853.
- 3) <https://www.evaluate.com/sites/default/files/media/download-files/WP2018.pdf> (Erişim Tarihi: 14.12.2021).
- 4) <https://turkishtimedergi.com/arge250/pdf/AR-GE-250-2020.pdf> (Erişim Tarihi: 14.12.2021).
- 5) IQVIA Hastane ve Retail Verisi 2020. (Erişim Tarihi: 14.12.2021).
- 6) COVID Vaccines: Will Drug Companies Make Bumper Profits? *BBC Business*. (<https://www.bbc.com/news/business-55170756>) (Erişim Tarihi: 14.12.2021).

Küresel bir ilaç şirketinin penceresinden aşı Ar-Ge'si

Cem Öztürk



Galatasaray Üniversitesinde işletme eğitimi aldı. Kariyerine 2000 yılında bankacılık sektöründe başladı. Sanofi bünyesine 2002'de katılan Cem Öztürk, şirketin yurt içi ve yurt dışı organizasyonlarında yöneticilik görevleri üstlendi. 2018'de Sanofi Türkiye Ülke Başkanı ve Yerleşik Reçeteli İlaçlar Genel Müdürü olarak atanan Öztürk'ün 2019'da sorumluluk alanına Levant Bölgesi ve İran da eklendi. Cem Öztürk, Temmuz 2021 itibarıyla Sanofi Türkiye Ülke Başkanlığı görevine ek olarak, Sanofi Temel Ürünler İş Biriminin Türkiye, Afrika ve Orta Doğu Başkanı olarak görev yapmaya devam etmektedir.

Sağlık sektörünün Ar-Ge'ye en büyük yatırım yapan sektörlerden biri olması hiç şaşırtıcı değil. Çünkü hastalıklara çare bulmanın yolu yeni keşifler gerektiriyor. Günümüzde tıbbın hâlâ çare bulamadığı pek çok hastalık bulunuyor. Bununla birlikte, çaresi olan ancak hastaların yaşam kalitesini artırmaya odaklanan yenilikçi tedavi ve yaklaşımları geliştirmek için de Ar-Ge'de sürekliliği gözetmek büyük bir önem taşıyor. Tarihten günümüze milyonlarca insanın ölümüne sebep olan pek çok ölümcül hastalık ve salgınla karşı karşıya kaldık. Bunun en çarpıcı örneklerinden birini de bugün bizzat yaşıyoruz. Bu salgın, bizlere bir kez daha insanlık tarihinin en önemli buluşlarından birinin aşı olduğunu gösterdi. Halk sağlığına bu denli katkı sunan aşının, bilim ve teknolojiye gelişmeler ışığında gelecekte de pek çok hastalığa çare olacağı aşikâr.

Temiz su dışında, antibiyotikler de dahil hiçbir uygulama, ölümlerin azaltılmasında aşılardan kadar büyük bir etkiye sahip değil (1). Aşılardan sadece hastalıkları önlemekle kalmıyor bununla beraber hastalıkların yol açtığı komplikasyonları, hastaneye yatışları, enfeksiyonları da engelliyor (2-5). Aşı sadece aşılanan bireyi korumuyor aynı zamanda toplum içinde bulaşın ve en-

feksiyon hastalıklarının yayılmasına da engel oluyor (6). Bu nedenle aşığı sadece bireysel değil toplumsal bir sorumluluk olarak görmek gerekir. Bugün dünyada aşılardan sayesinde her yıl tahmini 2-3 milyon ölüm önleniyor. Bununla birlikte aşılama oranları artarsa 1,5 milyon insanın daha yaşamı kurtulabilir (7). Tüm bunların ışığında aşının temel halk sağlığının korunmasında ne kadar kritik bir öneme sahip olduğunu görüyoruz. Sağlık sektörünün gerek dünyada gerek ülkemizde aşı alanında araştırma ve geliştirme çalışmalarına daha da fazla kaynak ve zaman ayırmasının son derece kıymetli olduğunu düşünüyorum.

Elbette bir aşının keşif sürecinden kamu hizmetine sunulmasına kadar oldukça kompleks ve uzun bir yolculuğu var. Aşılardan en katı kurallarla test edilen tıbbi ürünler arasında yer alıyor. Yeni bir aşının ruhsat alması ve kamunun hizmetine sunulması bazen 15 yıl kadar sürebiliyor. Aşıların üretim süresinin yaklaşık %70'i kalite kontrolüne adanmış durumda. Buna ek olarak tıpkı ilaçlarda olduğu gibi her aşının güvenliliği, kullanılmaya başlandıktan sonra sürekli olarak izleniyor.

Sanofi olarak, aşı konusunda dünya genelinde çok yaygın bir ayak izimiz bulunuyor. Sanofi Pasteur, Sanofi'nin

aşı alanında uzman iş birimi ve aynı zamanda dünyada sadece insan aşılarına odaklanmış en büyük şirket durumunda. ABD, Avrupa ve tüm diğer bölgelerde geniş üretim kapasitemiz mevcut. Daha önce benzeri görülmemiş bu şartlar altında da her zaman olduğu gibi aşılarımıza herkesin erişebilmesi taahhüdümüzü devam ettiriyor ve çalışmalarımızı sürdürüyoruz.

Aşılardan konusunda uzman iş birimimizin Sanofi Pasteur'ün 2010 yılında ülkemize gerçekleştirdiği teknoloji transferi ile, Türkiye'de yerli aşı üretimine yatırım yapan ilk şirket konumundayız. Ayrıca Türkiye'de bu tür bir teknoloji transferi yapılan ilk Sanofi ülkesi. Bu teknoloji transferi sayesinde 68 milyon doz kombine çocukluk çağı aşısı Türkiye'de üretildi ve Türkiye'deki 27 milyon çocuk aşıyla önlenemez hastalıklardan korundu. Bu aşı aynı zamanda aşı alanında Türkiye'nin ilk biyoteknoloji üretimi olma özelliğini de taşıyor.

Geleneksel Aşıdan Biyoteknolojik Aşıya

Tabii olarak, son 30 yılda biyoteknoloji, genetik kod çözme ve bilgi teknolojilerindeki bilimsel atılımlar sayesinde dünyada da aşı geliştirme süreci büyük ölçüde hızlandı. Geleneksel aşılarından biyoteknolojik aşılar doğru önemli bir



dönüşüm yaşıyor. Bunun en güncel örneğini de COVID-19 aşı çalışmalarında gözlemledik. Bilimsel gelişmelere her gün bir yenisi eklense de henüz çaresi bulunamamış pek çok hastalık var. Ancak hangi alanda olursa olsun yaşadığımız bir olumsuzluk veya kriz beraberinde o konuda bir çözüm, iyileşme ve ilerlemeyi de getiriyor. Bu açıdan pandeminin sağlık sektörü için bir dönüm noktası olduğuna inanıyorum. Sağlık ekosistemi içinde yer alan tüm paydaşlar ve devletlerin aşı alanında araştırma ve geliştirmeye çok daha fazla kaynak, insan gücü ve zaman ayıracaklarına dair şüphem yok.

Bizim de Sanofi olarak en büyük önceliklerimizden biri dünyanın en acil tıbbi ihtiyaçları için çözümler keşfetmek. Bilimsel mükemmellik konusundaki tutkumuzla tıbbi bilgi ve gelişmeleri son teknoloji terapilere dönüştürmek için durmaksızın çalışıyoruz. Biliyoruz ki, bugün attığımız adımlar yarın insanların yaşamlarını iyileştirebilir. Ar-Ge, inovasyon ve bunlar için gereken altyapının yeni ve henüz çaresi bulunmamış hastalıklara tedaviler bulmak için çok önemli olduğu bilinciyle yatırımlarımızı sürdürüyoruz.

Kaynaklar

- 1) Plotkin SL, Plotkin SA. A Short History of Vaccination. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. Vaccines, 4th edn. Philadelphia: WB Saunders; 2004: 1-15
- 2) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2018b). Who is at High Risk for Flu Complications. 22.04.2021 tarihinde https://www.cdc.gov/flu/high-risk/index.htm?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fflu%2Fabout%2Fdisease%2Fhigh_risk.htm adresinden ulaşılmıştır.
- 3) Wesseling G. (2007). Occasional Review: Influenza in COPD: Pathogenesis, Prevention and Treatment. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2(1):5-10. 22.04.2021 tarihinde <https://europepmc.org/abstract/med/18044060> adresinden ulaşılmıştır.
- 4) 13. World Health Organization (WHO). Influenza (Seasonal). Retrieved from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (2018).
- 5) CDC- Pneumonia can be Prevented 2012
- 6) CDC-Key Facts About Seasonal Flu 2012
- 7) WHO European Region - Seven Key Reasons Why Immunization Must Remain a Priority

Son 30 yılda biyoteknoloji, genetik kod çözme ve bilgi teknolojisindeki bilimsel atılımlar sayesinde dünyada da aşı geliştirme süreci büyük ölçüde hızlandı. Geleneksel aşılarından biyoteknolojik aşılar doğru önemli bir dönüşüm yaşıyor. Yaşadığımız bir olumsuzluk veya kriz beraberinde o konuda bir çözüm, iyileşme ve ilerlemeyi de getiriyor. Bu açıdan pandeminin sağlık sektörü için bir dönüm noktası olduğuna inanıyorum.

Türkiye'de hayvan aşularının durumu ve geleceği

Prof. Dr. Osman Erganiş



Adana-Kozan'da 1960 yılında doğdu. Bolu Erkek Öğretmen Okulunun ardından Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesinden 1982'de mezun oldu. Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesine araştırma görevlisi olarak girdi (1984). Doktorasını takiben 1990 yılında doçent, 1996 yılında profesör oldu. Tarım Bakanlığı Hayvan Sağlığı Danışma Kurulunda, Zoonoz Komitesinde, TÜBİTAK-TOVAG, TÜBİTAK-SBAG, TÜBİTAK-TEYDEB ve TÜSEB Aşı Danışma Kurullarında görev yaptı. 2001 yılından bu yana Vetal AŞ'nin teknik danışmanı olarak görev yapan Dr. Erganiş, Türkiye'deki Brusellozis Eradikasyon Programında kullanılan konjunktival brusellozis aşularını başta olmak üzere firmada üretilen 17 aşının geliştirilmesinde görev almıştır. Halen Veteriner Fakültesi Mikrobiyoloji (İmmünoloji, Epidemiyoloji) ABD'de de çalışmalarını sürdürmektedir.

nsanoğlu, doğa ile iç içe yaşayarak, gözlem yaparak gelişmiştir. Atı evcilleştiren Türklerin, mesafeleri aşabilmeleri ve et temelli beslenmeleri, tarihi olarak hayvancılıkla uğraşmalarını da zorunlu kılmıştır. Bozkırda yaşam ve güvenlik hızlı hareket yeteneği, araziyi taşımaktan sa hayvanları ve/veya hayvansal besinleri taşıma, göçlerinde ve savaşlarında güçlü olmalarını sağlamıştır. Hayvan sürüleri ile yaşamaları, hayvanlardaki bulaşıcı ve salgın hastalıkları gözlemelerine ve hayvan davranışlarını (hastalandıklarında hangi otları yedikleri, yaralandıklarında nerelere süründükleri, vb.) öğrenmelerine; öğrendiklerini hayvanlara ve kendilerine uygulamalarına vesile olmuştur (5, 7).

Koyun ve keçilerdeki çiçek hastalığından ölmeyenlerin bir daha çiçek hastalığı geçirmediğini gözlemleyen Türkler, (*sheeppox-capripox*) çiçek yara kabuklarını güneşte kurutup bir kısım işlemlerden geçirerek sağlıklı hayvanların derisine uygulamışlar (aşılama) ve bir daha hastalanmadığı gözlemlenmişlerdir. Razi'nin (880-932) ve İbn-i Sina'nın MS 10. asırda çiçek ve kızamık hastalığını çok iyi tanımladığı ve bulaşma yollarını yazdığı bilinmektedir. Yüzyıllarca Türk boylarındaki hayvanlardaki bu aşılama, zamanla insanlara da uygulanmıştır. Avrupa'da 1700'ü yılların başında çıkan çiçek salgınlarından çok sayıda insan ölmüştür. Avrupalı seyyahlar, İstanbul'da çiçekten kayıpların çok az olduğunu bildirmişler, aşılama bahsetmişlerdir (5).

Zamanın İngiltere'sinin İstanbul Elçisinin eşi olan Lady Mary Wortley Montague, (ilk eşini ve babasının çiçek hastalığından dolayı kaybetmiştir. Kendisi çiçekten dolayı uzun süre rahatsızlık yaşamış yüzünde çiçek izleri bulunan ve kirpiklerini kaybetmiş olmasından olsa gerek) 1715 yılında oğlunu da aşılatmıştır. Montague'nin mektuplarından önce tüm Uzak Doğu ve Osmanlı topraklarında dolaşan birçok İngiliz seyyahın değişik gözlemlerini ülkelerine farklı şekillerde aktardıkları anlaşılmaktadır. Dr. Edward Tarry, 1712'de İstanbul (Pera ve Galata)'dan İngiltere'ye döndüğünde çiçek aşısı ile aşılanan (variolyasyon) dört binden fazla insana ait gözlemlerini rapor etmiştir. Richard Waller, 1710-1714 yılları arasında Kraliyet Cemiyeti adına variolyasyon hakkında daha detaylı bilgiler toplamıştır. Emmanouil Timonis 1713'te, İstanbul'dan Latince çok detaylı olarak Kraliyet Akademisi başkanı John Woodward'a mektuplar yazarak "*smallpox by incision*" olarak tanımladığı aşının "sağlıklı çocuklardan alınan pustuler materyallerin her yaşta kişiye uygulanabileceği ve sadece küçük rahatsızlıklar oluşabileceğini, dikkat edilmesi gereken en önemli durumun "20 gün süreyle et yenilmemesi" olduğunu belirtmiştir. 1715'te, İstanbul'u ziyaret eden bir İskoç cerrahı olan Peter Kennedy, variolyasyon gözlemlerini ya da kendi deyimiyle "çiçek hastalığını dışa vurma" konusunda bir makale yayınlamış ve aşı materyali olarak enfeksiyonun 12. gününde çiçek yarısı sıvısının toplandığını, ılık ortamda muhafaza edildiğini ve daha sonra deri-

ye çizik atılarak uygulandığını belirtmiştir. Türkiye'den İngiltere'ye bu bilgi akışı 1721'de Jacob de Castro Sarmiento ve daha birçok kişi ile sürmüştür, anlaşılan o ki; araştırmaların fitilinin yakılmasında en çok Lady Montague'nin mektupları etkili olmuştur (5, 6).

Bu bilgilerden yararlanılarak bilimsel yöntemlerle insanoğlu için geliştirilen ilk aşı sığır çiçek virüsünden Dr. Edward Jenner (1798) tarafından geliştirilmiştir. Edward Jenner, 1778'de Bristol'de süt inekçiliği yapan bir kızın "hiçbir zaman çiçek hastalığına yakalanmayacağım ve asla çirkin yüzüm olmayacak" şeklindeki övünmesini ve muhtemelen inekçilik yapan başka hastalarından da benzer anemnezlerin etkisi ile sığır (vacca/inek) çiçek püstüllerinden aşı denemelerine başlamış ve 11 kişideki klinik gözlemlerini yazdığı kitabı ile ilk bilimsel aşığı (variolyasyon/vaccine) geliştirmiştir (5, 7, 8).

Lois Pasteur, ilk zayıflatılmış canlı bakteriyel aşığı (Pasteurella aviseptica aşısını) tesadüfen ama iyi bir gözlem sonucunda bulmuştur. Ayrıca ilk şarbon aşısını geliştirmekte Pastör'e nasip olmuştur. Pastör (1875)'ün kuduz aşısını bulması üzerine zamanın Türk Devleti, Fransa'ya üç uzman göndermiş ve kısa sürede öğrenip dönmüşlerdir. Dr. Zeoros Paşa 1887'de İstanbul'da Kuduz laboratuvarını açmış ve kuduz aşısını üretmeye başlamıştır. Kuduz aşısının Fransa'dan sonra üretildiği ilk üretildiği ülke Türkiye'dir. 1894'te tıp ve veteriner eğitimi için Bakteriyolojihane-i Şahane



açılmış, daha sonra 1901'de Pendik Veteriner Bakteriyolojihanesi kurulmuştur. Nikolaki Mavraoğlu 1910 yılında Fransa'da Borrel'den öğrendiği yöntemlerle bilimsel olarak Koyun Çiçek Aşısı hazırlamıştır. Dr. Maurice ve Adil Mustafa (1899-1902)'de sığır vebası filtreleri geçen bir virüs olduğu bulan yayınlayan ilk araştırmacıdır (5-8).

İnsan ve hayvanlarda yaygın görülen birçok bulaşıcı hastalık antibiyotiklerin ve özellikle de aşıların geliştirilmesi ve yaygın uygulanması sayesinde kontrol altına alınmıştır. Bunlardan en önemlileri eradike edilen, insan çiçek hastalığı (1979), sığır vebası (2011) ve çocuk felci (poliovirus tip 3) (2018) hastalıklarıdır. Hayvan aşıları, hem kamu hem de özel sektör kuruluşlarında üretilmektedir.

Tarım ve Orman Bakanlığının Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü (11) başta olmak üzere, Etlik Veteriner Merkez Kontrol ve Araştırma Enstitüsü (9) ve Şap Enstitüsü (12), bildirim zorunlu hastalıklar için Gıda ve Kontrol Genel Müdürlüğü'nün ihtiyacı olan brusella, koyun-keçi çiçek, koyun vebası, şarbon ve şap aşılarını üretmektedirler (Tablo-1). Kamu kurumları, 2000'li yılların başında, aşı ve ilaç üretiminde iyi üretim uygulamalarını (GMP) yerli ilaç ve aşı üreticilerine zorunlu kılmaya başlamış, bu yüzden Enstitülerde az miktarlarda üretilen (kuduz, leptospirozis, şarbon vb.) ve bildirim zorunlu olmayan birçok (Mycobacterium paratuberculosis, Mycoplasma capri, Mycoplasma agalactiae, E. coli, Clostridium perfringens, Cl. botulinum, Cl. septicum, Theileria annulata vb.) aşının üretimini durdurmuştur. Kamu hala non-GMP şartlarda üretimini sürdürmektedir.

Vetal Hayvan Sağlığı Ürünleri A.Ş. (16) 1991 yılında Adıyaman'da kurulmuştur ve ilk ülkenin veteriner aşı üreticisi şirkettir. Tarım Bakanlığından GMP ruhsatlı firma 28 bin m² kapalı alanda kurulmuştur. Hayvan sağlığını korumaya yönelik olarak, brusella aşıları (B.abortus S-19, B. melitensis Rev.1), koyun-keçi çiçek, koyun vebası, LSD, Mycoplasma capri, Mycoplasma capripneumonia, Mycoplasma agalactiae, Klostridial aşılar (Clostridium perfringens, Cl. botulinum, Cl. septicum, Cl. tetani, Cl. welchii, Cl. chauveoi), E.coli, Pasteurella multocida, Mannheimia haemolytica, Trichophyton verrucosum, bulaşıcı Ectyma (Parapox virus), Anthrax, Şap aşılarını üretmektedir. Ayrıca, Rhodococcus equi, Pasteurella caballi, Mycoplasma bovis, S. aureus, Str. agalactiae, Trupeerella pyogenes, Salmonella spp, Bovine Ephemeral fever, C. pseudotuberculosis, Mycobacterium avium ssp paratuberculosis vb. ruhsatlı aşısı olmayan hastalıklar için otovaksinler hazırlamaktadır.

Vetal Serum ve Biyolojik Üretim Sanayi ve Ticaret A.Ş. ise 2004 yılında kurulmuş insan sağlığına yönelik olarak yılan ve akrep anti-venomları üreten bir tesistir. Sağlık Bakanlığından GMP sertifikalı olarak akrep (Acsera) ve yılan (Polisera) anti venomları üretmektedir. Firma, kuduz, KKKA, Botulismus, Tetanoz ve COVID-19'a yönelik antiserum geliştirme üzerine çalışmalarını sürdürmektedir.

Dollvet A.Ş. 2002' de Şanlıurfa'da kurulmuştur (4). Tarım Bakanlığından GMP ruhsatlı firma 10 bin m² kapalı alanı bulunmaktadır. Brusella aşıları koyun-keçi çiçek, koyun vebası, Mycoplasma capri, Mycoplasma agalactiae, Klostridial aşı-

Pastör (1875)'ün kuduz aşısını bulması üzerine zamanın Türk Devleti, Fransa'ya üç uzman göndermiş ve kısa sürede öğrenip dönmüşlerdir. Dr. Zeoros Paşa 1887'de İstanbul'da Kuduz laboratuvarını açmış ve kuduz aşısını üretmeye başlamıştır. Kuduz aşısının Fransa'dan sonra üretildiği ilk üretildiği ülke Türkiye'dir. 1894'te tıp ve veteriner eğitimi için Bakteriyolojihanesi Şahane açılmış, daha sonra 1901'de Pendik Veteriner Bakteriyolojihanesi kurulmuştur.

lar (Clostridium perfringens, Cl. botulinum, Cl. septicum, Cl. tetani, Cl. welchii, Cl. chauveoi), Trichophyton verrucosum, Bulaşıcı Ectyma (Parapox virus) ve Anthraks aşılı üretmektedir. Ata Fen A.Ş. (1) 2005'te İzmir'de kurulmuştur. İnaktif bakteriyel (E.coli, Clostridium perfringens, Cl. chauveoi ve Pasteurella multocida) aşılı üretmektedir.

Yerli ve İthalatçı Veteriner Aşı Firmalarının Durumu

Ülkemizdeki Veteriner Aşı üreticisi firmalar KOBİ düzeyindedirler. Mevcut firmalar, üretimden kalite kontrole ve Ar-Ge personellerine kadar yaklaşık 50-200 personel ile çalışmaktadırlar. Ar-Ge finansmanı için kendi kaynakları dışında TÜBİTAK ve TAGEM'den proje desteği alabilmektedirler. Aşılı biyolojik savunma silahlarıdır ve her ülke için stratejik ürünlerdir. İhtiyacımız olan aşılı kendi kaynaklarımızla yapmamız gereklidir.

Salgın hayvan hastalıklarından bazıları Tarım Bakanlığı il-ilçe teşkilatları vasıtasıyla ücretsiz uygulanmakta, ancak önemli bir miktarı yetiştiriciler tarafından piyasadan temin edilerek veteriner hekimler tarafından uygulanmaktadır. Yerli üretimi olmayan ithal aşılı rekabetsiz ortamda aşılı fiyatlardan pazarlandığı bilinmektedir. İthal aşılı yerli üretilen aşılı serbest piyasa şartlarında rekabet oluştuğundan üretici daha ucuz aşılı temin edebilmektedir.

Veteriner Aşılılarının Üretimi ve Ülkemizdeki Durum

Ülkemizde üretilen aşılı; İnaktif bakteriyel-toksoid (Clostridial aşılı, E.coli, Pasteurella multocida, P. caballi, Mannheimia haemolytica, Mycoplasma agalactiae, Mycobacterium avium spp paratuberculosis, Corynebacterium pseudotuberculosis, Rhodococcus equi, Moraxella bovis, ORT) ve viral

(Şap, Bovine Ephemeral Fever, rotavirus, coronavirus) aşılı ile canlı-attenu bakteriyel (Brucella abortus S-19, B. melitensis Rev.1, Bacillus anthracis, Mycoplasma agalactiae, Mycoplasma capripneumonia) ve viral (koyun-keçi çiçek, koyun-keçi vebası/PPR, LSD, bulaşıcı ektima) aşılı, mikotik aşı (attenu Trichophyton verrucosum) ve protozoon (attenu Theileria annulata) aşılıdır (Tablo 2).

Ülkede üretilen aşılı, toplam kullanılan aşılı yaklaşık %10-15'ini oluşturmaktadır. Üretici firmalar ürettikleri aşılı yaklaşık %55-70'ini ihraç etmektedirler. Tavuk aşılı üretimi için 1982 yılında Manisa'da Tavuk Hastalıkları Araştırma ve Tavuk Aşılı Üretim Enstitüsü kurulmuştur. Zamanla gelişerek Newcatle, Gumboro, Enfeksiyöz Bronşitis, Marek, Tavuk çiçek aşılı ile aşı üretiminde kullanılan SPF yumurta üreten Enstitü 2004 yılında kapatılmıştır. Ülkemizde kullanılan kedi-köpek, balık ve tavuk aşılılarının tümü ithalatta sağlanmaktadır. Bazı genleri silinmiş viral (marker) aşılı hayvan sağlığında yıllardır kullanılmaktadır. Rekombinant ve/veya vektör aşılı tavuk/hindiler için uygulamaya girmiştir. Bazı firmalar tavuk çiçek virüsüne (chicken pox) veya hindi herpes virüsüne (ILT virüs genlerini aktararak (chicken pox + Infectious Laringo Tracheitis (ILT, THV+ILT) ILT aşılı hazırlamışlardır.

Tablo 1: Aşı Üretilen Kamu Kurumları

Üretilen Aşı	Pendik VKE	Etlik VKE	Şap Enstitüsü
Şap Aşısı	-	-	+
Brucella aşılıları	+	-	-
Koyun Çiçek	+	-	-
Bulaşıcı ektima	+	-	-
Anthraks	-	+	-
Koyun Vebası (PPR)	-	+	-

Tablo 2: Türkiye'deki Aşı Üreticisi Firmalar

Aşı etkeni	Canlı attenüe-ölü	Özel Sektör Firmaları		
		VETAL	DOLLVET	ATA-FEN
Clostridial	ölü/toksoid	+	+	+
E.coli	ölü	+	+	+
Pasteurella/Mannheimia	ölü	+	+	+
Şap	ölü	+	-	-
Şarbon	attenüe spor	+	+	-
Brucella S-19 ve Rev.1	attenüe	+	+	-
Mycoplasma	attenüe	+	+	-
Mycoplasma	ölü	+	+	-
T. verrucosum	attenüe	+	+	-
T. annulata	attenüe	+	+	-
Koyun çiçek	attenüe	+	+	-
LSD	attenüe	-	-	-
Koyun vebası	attenüe	+	+	-
Bulaşıcı Ektima	attenüe	+	+	-
Bovine Ephemeral Fever	attenüe	+	-	-
Moraxella bovis	ölü	+	-	-
M. avium spp paratuberculosis	ölü	-	-	-
C. pseudotuberculosis	ölü/toksoid			
Pasteurella caballi	ölü	+	-	-
Rhodococcus equi	ölü/toksoid	+	-	-
E.coli+Rota+Corona	ölü	+	+	-
E.coli+ ORT	ölü	+	-	-
Balık otovaksinleri	ölü	+	+	-

Sınır Ötesi Bulaşan Yeni Hastalıklar ve Aşılı

Hayvan hareketlerinin artması ve iklim değişikliği, güney yarım kürenin hayvan hastalıklarının kuzey yarım küreye (Norveç'e kadar) yayılmasını sağlamıştır (Örneğin, Lumpy skin disease-LSD virüsü/capripox virüs, mavidil/blue tongu virüsü) (10). Sığırlardaki LSD için birçok ülke acil olarak koyun-keçilerde kullanılan çiçek aşılı ile mücadele etmeye çalışmıştır. Mavidil virüsü 27 farklı serotipi bulunduğundan dolayı etkili mücadele için uygun serotipten attenüe aşı antijenleri hazır tutmayı (aşı bankası) gerektirmektedir. Benzer durum tavukçuluk ve balıkçılık sektörü içinde önemli riskler barındırmaktadır. Doğu Anadolu'dan ülkemize kaçak hayvan hareketleri ve sınır ötesi bulaşabilme potansiyellerinden dolayı ülke hayvancılığına şap, bovine ephemeral fever, LSD, at vebası, ruam ve benzeri birçok bulaşıcı hastalığın girişine yol açmaktadır. Kümes hayvanları sektöründe damızlık

hayvan ve aşılar konusunda yurtdışına bağımlılık, beraberinde ithal edilen ülkelerden ülkemize hayvanlarla veya canlı aşılarla enfeksiyöz hastalıkların girişine yol açabilmektedir.

Hayvan sağlığına yönelik olarak sığırlarda, köpeklerde ve tavuklarda inaktif (ölü) ve attenüe (zayıflatılmış canlı) koronavirüs aşıları yıllardır kullanılmaktadır (5, 13). COVID-19 pandemisi sürecinde yeni teknolojik aşıların yanı sıra inaktif ve attenüe SARS-CoV-2 aşısı geliştirme çalışmaları başlamıştır. SARS-CoV-2'nin, attenüasyondaki bilinmezlikler, virülanın izlenmesinde %100 model deney hayvanının olmaması ve kısa sürede pandemik olarak yayılması attenüe aşılarında klinik çalışmaların başlayamamasına yol açmıştır (17). Vektör aşıların ve özellikle mRNA aşısı platformlarının, hayvan sağlığına yönelik sınır ötesi bulaşan epidemilere karşı aşısı geliştirmede ve üretiminde yenilikler sunacağı muhtemeldir (15).

Biyolojik Silahlar, Antibiyotik Direnci ve Tek Sağlık

ABD'de 11 Eylül 2001 olaylarını takip eden dönemlerde yoğun olarak gündeme gelen biyolojik silahlar (Bacillus anthracis içeren mektuplar vb.) hayvanlardan insanlara bulaşan zoonoz (kuduz, brusellozis, kuş gribi, ebola, rift valley fever, ruam, vb.) hastalıkları (2) ve hatta insan çiçeği (small pox) vb. etkenleri tekrar gündeme getirmektedir. Hayvanlardan ve/veya hayvansal besinler ve ürünlerle insanlara bulaşan ve enfeksiyonlar veya toksin-enfeksiyonlar, WHO, OIE ve FAO'nun tek sağlık konsepti üzerinde iş birliği yapmalarını gerekli kılmaktadır. Örneğin evcil veya yabani hayvanlardaki kuduz vakalarının kuduz aşıları, şarbonlu hayvanların antraks aşıları, brucellosislerin B. abortus S-19 ve B. melitensis Rev.1 aşıları ile kontrol altına alınması ve/veya eradike edilmeleri doğrudan insan sağlığını etkilemektedir. Yüz binlercesinin hatta milyonlarcasının bir arada yetiştirildiği tavuklarda ve balıklarda, sürü sağlığı ve bağımsızlığı, biyogüvenlik ve bağımsızlık tedbirleri ile sağlanabilmektedir. Tavuklarda içme suları ve pülverize yolla yaygın aşılama teknikleri kullanılmaktadır. Balık sürülerinde ise havuzlarda daldırma yöntemi ile uygulanmaktadır. Hayvancılık işletmelerindeki bilinçsiz antibiyotik kullanımları doğrudan insanlardaki antibiyotik direncinin yaygınlaşmasına katkı sağlamaktadır.

tedir. Son yıllarda yeni antibiyotiklerin geliştirilmemesi insan sağlığı kadar hayvan sağlığını da etkilemektedir.

Otovaksinler

Antibiyotik direncinin yaygınlaşması, hayvansal ürünlerde antibiyotik kalıntılarının direnç gelişiminde insan sağlığını da etkilemesi ve farklı serotip, genotipteki enfeksiyöz etkenlerin sebep olduğu enfeksiyonlardan korunmada otovaksin (bireysel veya sürü temelli otojen aşılar) kullanımını öne çıkarmaktadır. Günümüzde hayvancılık işletmelerinde çoklu antibiyotik direncinden ve kalıntı probleminden dolayı birçok işletme önceden antibiyotiklerle tedavi edebildiği enfeksiyonlara karşı daha ekonomik ve çevreci olduğundan sürü bazlı otovaksinlere yönelmektedir.

Aşılar, sürdürülebilir hayvan sağlığı için en güçlü araçlar arasındadır. Hayvanları daha sonra tedaviye gerek duymadan korumak için hastalıkları önler ve kayıpları azaltır. Yeni aşılar ve uygulama yöntemleri, daha fazla hastalığı önlemek ve daha fazla hayvanı korumak için fırsatlar sunarak, sürdürülebilir sağlıklı ve ekonomik hayvan yetiştiriciliği yapılabilmesine imkân sağlar. Maliyetleri artıran ve aşıların pazara ulaşması için gereken süreyi uzatan tekrarlayan düzenleyici gereklilikler, aşısı geliştirmeyi engelleyebilir (3)

Özetle artan gıda güvenliği ve gıda arz talebi insanlığı besleyebilmek için daha sağlıklı hayvan üretimini zorunlu kılmaktadır. Hayvansal gıda kaynaklarına gelecekte daha fazla talep olacağından hayvan ve hayvansal gıda ve ürünlerin arzını ve dolaşımını artıracaktır. İnsanoğlunun hayvanların yaşam alanlarını sınırlamaları ve daralan çevre şartlarında oldukça yoğun kapalı ortamlarda yakın temasla yetiştirilmeleri hayvan-insan arasındaki birçok mikroorganizmanın insanlara/hayvanlara adaptasyonlarını kolaylaştıracak ve yeni yeni enfeksiyonların ortaya çıkışını kolaylaştıracaktır (10).

İnsanlarda yaşamın uzamasından dolayı, nasıl ki çocuk, yetişkin ve yaşlıların enfeksiyöz olmayan kronik hastalıklarına (obezite, aterosklerozis, kanser, nörodejeneratif hastalıklar, vs.) karşı terapötik aşıların, antikorların geliştirilmesi ve kullanımını önemli hale getiriyorsa ev hayvanlarında da benzer aşılar, biyolojik maddelerin ve antikorların geliştirilmelerini ve üretimlerini gerekli kılacaktır (5, 14, 18).

Kaynaklar

- 1) Ata Fen A.Ş., <https://atafen.com.tr/> (Erişim Tarihi: 28.11.2021)
- 2) Casadevall A., *The future of biological warfare. Microbial Biotechnology*, 2012, 5(5), 584–587. doi:10.1111/j.1751-7915.2012.00340.x
- 3) Choudhury, SM, Ma x, Wen Dang, W, YuanYuan Li YY and Zheng H., *Recent Development of Ruminant Vaccine Against Viral Diseases. Frontiers in Veterinary Science, November 2021, 8; Article 697194. doi: 10.3389/fvets.2021.697194*
- 4) Dollvet A.Ş., <https://dollvet.com.tr/> (Erişim Tarihi: 28.11.2021)
- 5) Erganiş, O., *Türkiye'de Aşısı Ar-Ge ve Üretimi. 2. Uluslararası Veteriner Mikrobiyoloji Kongresi (XIII. Ulusal Veteriner Mikrobiyoloji Kongresi) 16-19 Ekim 2018 Sherwood Breezes Resort Otel Lara/ Antalya*
- 6) Erganiş O. *Hayvansal Aşıların Geliştirilmesinde Üniversite, Kamu-Sanayi İş Birliğinin Rolü. Eurasian J Vet Sci, 2010, 26, 1, 1-6*
- 7) Erganiş O., *Aşısı Nedir? Aşılar Hayatımıza Ne Zaman ve Nasıl Girdi? Yunus Emre Enstitüsü, CovidHUB. 2020 (https://covid19.tabipacademy.com/2020/04/29/asi-nedir-asilar-hayatimiza-ne-zaman-ve-nasil-girdi/)* (Erişim Tarihi: 28.11.2021)
- 8) Erganiş O. *İstanbuluoluğu E., İmmünoloji. Mimoza Basım Ltd Şti., Kuzucular Ofset Konya, 1993 Türkiye*
- 9) Etlik VKE, <https://vetkontrol.tarimorman.gov.tr/merkez>. (Erişim Tarihi: 28.11.2021)
- 10) Lewis C.E and James A.R., *Challenges in Having Vaccines Available to Control Transboundary Diseases of Livestock. p:149-188, Chapter 5 In: Veterinary Vaccines Current Innovations and Future Trends, edited by Gershwin LJ and Woolums AR Caister Academic Press. 2020.*
- 11) Pendik VKE, <https://vetkontrol.tarimorman.gov.tr/pendik>. (Erişim Tarihi: 28.11.2021)
- 12) Şap Enstitüsü, <https://vetkontrol.tarimorman.gov.tr/sap>. (Erişim Tarihi: 28.11.2021)
- 13) Tizard I.R., *Vaccination against coronaviruses in domestic animals. Vaccine, 2020, 38: 5123–5130.*
- 14) Thomas L.F. Bellet, C and Rushton J., *Using economic and social data to improve veterinary vaccine development: Learning lessons from human vaccinology. Vaccine, 2019, 37:3974–3980*
- 15) Van Oirschot J.T, *Vaccinology: Present and future of veterinary viral vaccinology: A review, Veterinary Quarterly, 2001, 23:3, 100-108*
- 16) Vetal A.Ş., <https://vetal.com.tr/> (Erişim Tarihi: 28.11.2021)
- 17) <https://www.youtube.com/watch?v=TY21w6aVtU8>
- 18) Woolums A.R and Swiderski, C., *New Approaches to Vaccinology Made Possible by Advances in Next Generation Sequencing, Bioinformatics and Protein modeling. p:1-30, Chapter 1, In: Veterinary Vaccines Current Innovations and Future Trends, edited by Gershwin LJ and Woolums AR Caister Academic Press 2020*

Sağlıkta dönüşümün neoliberal ayak bağı

Prof. Dr. Sabahattin Aydın



1959 yılında Bolu-Göynük'te doğdu. İlk öğrenimini İstanbul'da Şair Nedim İlkokulunda, orta öğrenimini Özel Darüşşafaka Lisesinde tamamladı. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinden 1985 yılında mezun oldu. Üroloji uzmanlığını Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesinde tamamladı (1992). Sakarya-Geyve Devlet Hastanesinde uzman doktor olarak çalıştı. 1994 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı'na yardımcı doçent olarak atandı. 1996 yılında doçent, 2003 yılında profesör oldu. 2003 yılında klinik mikrobiyoloji dalında bilim doktoru oldu. Yüzüncü Yıl Üniversitesinde çeşitli idari görevlerde bulundu. 2001-2002 yıllarında İstanbul Büyükşehir Belediyesi Sağlık İşleri Müdürlüğü yapan Aydın, sonrasında Dünya Sağlık Örgütü İcra Kurulu Üyeliği ve Sağlık Bakanlığı Müsteşar Yardımcılığı görevlerini üstlendi. 2010-2020 yılları arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Rektörlüğü yapan Aydın, 2020 yılı Kasım ayında atandığı Sağlık Bakanlığı Bakan Yardımcılığı görevini sürdürmektedir.

Bu yazı bir iddiada bulunmak, bir tez ileri sürmek amacıyla yazılmadı. Amacım Sağlıkta Dönüşüm Programını savunmak da değil. Aksine, ilk günlerden itibaren insan merkezli bir sağlık sistemi oluşturma gayretlerine karşın, karşı çıkmanın gerekçesi olarak çokça duyduğumuz sesleri anlamlandırma çabası olarak görebilirsiniz. Sağlık hizmetlerini yaygınlaştırma, erişimi kolaylaştırma, birinci basamak sağlık hizmetlerini geliştirme, evrensel kapsayıcılığı hayata geçirme, bunun için başta kamu yatırımları olmak üzere her türlü kaynağı harekete geçirme gibi hedeflerle yola çıkan sağlık reformlarının "infaz" gerekçelerine göz atma da diyebilirsiniz.

Daha ilk günlerde, henüz Sağlıkta Dönüşüm Programı şekillenip kamuoyu ile paylaşılmadan önce bile neoliberal sağlık politikaları olarak adlandırılıp reddiyelere muhatap oldu. Önyargının haklı bir gerekçesi olabilir, zira Türkiye'de 80'li yıllardan başlayarak liberal dönüşümün etkisini gösterdiği bir gerçek. Bununla birlikte sağlık politikalarında liberal akıma karşı direnç çabalarını da görmek mümkün. Başarılı olduğu, olamadığı alanlar var. Ne var ki, sağlıktaki uygulamaların kavramsal olarak liberalizmle ne denli örtüştüğü merak bile edilmeden yapılan yorumlar, ithamlar, aradaki haklı eleştirilerin de göz ardı edilmesine ve işlevsiz kılmasına yol açtı. Uygulama son-

rasında da yine politikaların arka planına fazla uzanmaksızın benzer yargıların devam ettiğini gördük.

Alın size bir örnek: *"Türkiye'de uygulanan Sağlıkta Dönüşüm Programı neoliberal politikaların yaşama geçirilmesinden başka bir şey değildir; uluslararası sermaye kuruluşlarının yeni yatırım alanlarından biridir. Dünya Bankası ve IMF'nin 2002 yılında proje olarak hazırladığı bu program 2003'te AKP iktidarı tarafından uygulanmaya başlanmış ve sağlık hizmeti özel piyasa koşullarına terk edilmiştir"* (1).

Benzer bir yaklaşım da, Sağlıkta Dönüşüm Programının devletin hizmet sunumundan çekilmesi, hizmet satın alma ve hastanelerin özzerkleştirilmesi gibi "adem-i merkezizetçi" politikalar ile sağlık alanının tümüyle piyasa aktörlerinin rekabetine açılması biçiminde özetlenebilecek olan çözüm önerileri sunduğu ve aynı şekilde dünyadaki küresel dönüşüm ile uyumlu olduğu iddiasında (2, 3). Bu süreçte, devletin sağlıktaki istihdamı iki katına çıkardığı, kamu sağlık yatırımlarına geçmişte olmadığı kadar hız verdiği dikkate alınırsa, Türkiye sağlık politikalarının küresel dönüşümle uyumunu sorgulamamız gerekmez mi?

Sağlık politikalarını analiz ettiği konusunda iddialı bir başka makalede ise şu ifadeler yer alıyor: *"Bu yeniden yapılanmanın sonucu olarak ülkemizde ne-*

oliberal sağlık politikaları uygulamaları görülmeye başlanmıştır. Bu politikalar; genel sağlık sigortası (GSS), aile hekimliği uygulaması, tam gün yasası, performans dayalı ücretlendirme sistemi ve toplam kalite yönetimi uygulamaları olarak beş şekilde görülmektedir" (4).

Hadi genel sağlık sigortasını Bismark modeliyle ilişkilendirelim. Aile hekimliğini, tam gün çalışmayı ve kalite yönetimini de neoliberal sağlık politikalarının ana ayakları olarak ifade etmeye ne demeli? Aynı yazar, dönüşüm programının tanımına, *"sigortalı olup olmamasına bakılmaksızın herkes için tamamen ücretsiz verilen, sağlığı koruyucu hizmetleri, taramaları, aşılama, gezici sağlık hizmetlerini ve evde bakım hizmetini kapsayan bir paket"* ifadesini ekliyor (4, 5). Finlandiya'da, hatta Küba'da bile birinci basamak sağlık hizmetlerini bu tanıma sığdırabilmemizin mümkün olmadığını söyleyebilirim. Bunu literatür bilgisi olarak değil, bizzat bu ülkelere gidip sağlık sistemini incelemiş biri olarak söyleme hakkını kendimde buluyorum. Aynı makaleden bir başka iddia: *"Bir diğer eleştiri ise daha çok tıbbi cihaz sektörüne yeni pazar açılmasına yöneliktir. Her aile hekimliğine tıbbi donanımı kuvvetli sistemlerin sunulduğunu düşünürsek tıbbi cihaz sektörüne ciddi bir pazar açılmış olur"* (4). Hastanelerde devasa teknolojik yatırımları görmeyip, aile hekimlerine zorunlu tutulan bebek tartısı, tansiyon aleti, steteskopla mı pazar açılmış oluyor?

Neoliberal dogma açısından olayı anlamaya çalışmak bazen içinden çıkılması zor bir hal alıyor. Bu taassupla sol pencereden sağlık reformlarını gözleyerek, *“Ulaşılan memnuniyetin ötesinde, pek çoğumuzun da şahit olduğu üzere bu reformların en önemli etkisi Sağlık Bakanlığı'nın icraatlarına ve iktidara duyulan güven ve bu güvenin bir sonucu olarak yoksullardan iktidara yönelen seçmen oylarıdır.”* tespitini yapan bir yazarımız kendince var olan bu çelişkiye cevap aramaktadır (6). Ona göre, reformlar böyle sonuç veriyor, *“Çünkü Türkiye’de liberalize edilmeye çalışılan model oldukça feodal ve pederşahidir.”* Bulduğu çözümün ne kadar açıklayıcı olduğunu siz takdir edin.

Liberal politikaların sağlıkla ilişkisi değerlendirilirken sıklıkla doğrudan sağlık sistemlerindeki değişimlere odaklanılmakta ve sağlık politikaları konusu sağlık hizmeti politikaları tekelinde ele alınmaktadır (7). Ekonomi politikaları ile sağlık arasındaki ilişkiyi değerlendirirken yalnızca sağlık hizmeti politikalarına odaklanmak yanılgıya yol açmaktadır. Bu hataya düşmemek için neoliberal politikaların küresel düzeyde sağlık politikalarına etkisini incelerken haklı olarak sağlığın sadece sağlık hizmetlerinin tasarlanmasına ve uygulanmasına bağlı olmadığına vurgu yapılmaktadır. *“Bu nedenle devletin sağlık konusundaki rolü veya ekonomi politikalarının sağlık üzerindeki etkileri değerlendirilirken çok boyutlu ve bütünlüklü bir çerçevede izlenmeli, toplum yaşamında sağlığı etkileyen alanlar birlikte değerlendirilmelidir”* (8). Kısacası sağlık politikalarının, devletin genel politik ve ekonomik politikalarından liberal ya da sosyal yönde etkilenmesi ciddi bir tartışma konusu yapılabilir. Ancak genellikle böyle bir yaklaşımdan ziyade, bazen liberal paradigmaya direnen sağlık politikaları bile itham edilebilmektedir.

Yaygın anlayışa benzer şekilde, yukarıdaki sözü edilen makalede de neoliberal paradigmanın devletin düzenleyici ve kontrol edici rolünün zayıflamasını öngördüğü ifade ediliyor (8). Ne dersiniz, devletin sağlıkta düzenleyici ve kontrol edici rolü Sağlıkta Dönüşüm Programından önce mi yoksa sonra mı daha belirgindir?

Tüketim ekonomisinin sağlığı etkilemesi kaçınılmazdır. Bilhassa şehirleşme, sanayileşme ve refah düzeyinin artışıyla birlikte ihtiyaç ve beklentilerin arttığı göz

ardı edilemez. Bugünün dünyasındaki sağlık talebini bundan 50 ya da 100 yıl önceki sağlık talebiyle kıyaslamak biraz saflık olur. Vatandaşlar için hak olan bu talebin karşılanması devletin bir yükümlülüğü ise bunun bedelinin bir şekilde karşılanması gerekiyor. Neticede hangi modeli uygularsak uygulayalım bir kaynağa ihtiyacımız var. İddia şu: *“Özellikle artırılan sağlık harcamalarının finansmanını, vergi mükelleflerinin ve halkın karşılaması, neoliberal sağlık politikalarının temelini oluşturmaktadır”* (9). Sağlık harcamalarının artışını veya artırılsını tartışabiliriz. Ne kadarı gerçek, ne kadarı suni, araştırmaya değer. Ancak hangi sağlık politikasında artan sağlık harcaması vergi mükellefleri tarafından karşılanmamaktadır ki?

Eğer konuya İllich’in öne sürdüğü, “Tıbbın asıl amacından uzaklaşarak hasta insanları iyileştirmek yerine, sağlıklı insanları bile hasta olduklarına inandırmak gibi bir yapay icraatı misyonlaştırdığı” temel bakışıyla yaklaşırsak bu liberalizmin ötesine geçen ayrı bir felsefi tartışma konusu (10). Bu anlayışla ticarileşme ile sağlık hizmetleri arasındaki ilişkiyi ve gündelik hayatımızın tıbbileştirilmesini masaya yatırabiliriz.

Neoliberal kapitalizmin dünyayı yeni bir “orta çağa” sürüklediği, bu eğilimin yalnızca sosyal ve siyasal yaşamla sınırlı olmadığı, tıp gibi bilimsel alanlarda da hızla bilimden uzaklaşmaya başlandığı ve binlerce yıl önce terk edilmiş ilkel tıbbi uygulamaların neoliberal politikaları benimseyen ülkelerde yeniden yaygınlaşmaya başladığı, Asya ülkelerinde tıbbin bilinen en ilkel biçimi olan şaman tıbbinin desteklenip teşvik edildiğini ileri süren yazılara bile rastlamak mümkün (11). Burada geleneksel tıbbi DSÖ nezdinde dünya gündemine taşıyan hatta baskı uygulayan ülkenin Çin olduğunu hatırlatmak isterim. Bunu bizzat orada görev yaptığım dönemde müşahade etmiş biriyim.

Basit bir internet gezintisiyle neoliberalizm zaviyesinden Sağlıkta Dönüşüm hakkında söz sarf eden çok sayıda yazıya ulaşmak mümkün. Hakkında ileri geri bu kadar söz söylenen bir konuda akademik camianın yaklaşımını merak etmemek elde değil. Konuyu ele alan erişebildiğim birkaç lisansüstü teze göz gezdirmek istiyorum. Biri Süleyman Demirel Üniversitesinde, diğeri Marmara Üniversitesinde üçüncüsü ise Kadir Has Üniversitesinde hazırlanmış.

Bugünün dünyasındaki sağlık talebini bundan 50 ya da 100 yıl önceki sağlık talebiyle kıyaslamak biraz saflık olur. İddia şu: *“Özellikle artırılan sağlık harcamalarının finansmanını, vergi mükelleflerinin ve halkın karşılaması, neoliberal sağlık politikalarının temelini oluşturmaktadır”*. Sağlık harcamalarının artışını veya artırılsını tartışabiliriz. Ne kadarı gerçek, ne kadarı suni, araştırmaya değer. Ancak hangi sağlık politikasında artan sağlık harcaması vergi mükellefleri tarafından karşılanmamaktadır ki?

Bunlardan ilki, sağlıktan ziyade yeni liberal akımı anlatma çabasına giren, sağlık politikalarını biraz iğreti bir şekilde eklemlemeye çalışan bir metin. Yeni liberalizmi, “Ekonominin ve sermayenin küreselleşmesi”, “yenidünya düzeni ile bütünleşme” ve “özeleştirme” gibi ekonomik söylemler yanında “devletin ve politik alanın geri çekilmesi”, “serbest piyasa sisteminin tam egemenliğini kurması” ve “sivil toplumculuk ya da yerel topluluklara dönüş” gibi politik söylemlerle başat bir ideoloji olarak bize tanıtmaktadır (12). Anlatıldığına göre yeni liberal politikalarla birlikte sağlık harcamalarının azaltılması hedeflenmiş.

Hâlbuki Sağlıkta Dönüşüm programı aksine beklendiği üzere sağlık harcamalarında ciddi bir artış getirmiştir. Bu, hem kamu hem de özel sağlık harcamalarında kendini göstermiştir. Yatırımlar bir yana, sadece kamu sağlık çalışanlarındaki hızlı artış bile tek başına bu hedefe uyulmadığını göstermektedir.

Diğer tez çalışması, “Küreselleşmenin 1980’lerden sonra hızlanmasında etkili olan neoliberal politikalar ve teknolojik gelişmelerin dünyada ve Türkiye’de sağlık hizmetlerini nasıl dönüştürdüğünü ve hizmetin sunumunda referans alınan sağlık politikalarının evrimini incelediğini” ifade etmektedir (13). Ancak fazla iddialı olmaksızın 1923’ten günümüze sağlık politikalarının seyrini özellikle 1980 sonrasında odaklanılarak veren bir derleme gibi.

Öncelikle neoliberalizmi tanıtmaya gayesi güttüğü anlaşılan diğer çalışma ise, “Dünyada neoliberal dönüşüm” başlığı altında kaynaklardan alınan ifadeleri art arda sıralamış. Ne var ki, neticede neoliberalizmi ne olduğunun anlaşılması zor bir bilmeceye dönüştürmüştü. Sağlıkta Dönüşüm Programı sonrası hayata geçen uygulamalar detaylı bir şekilde anlatılmış, ancak bu anlatım durum tespitinden öte geçmemiş (14). Çalışmanın sonuç bölümü yukarıda alıntılıdığım tüm iddiaları yalanlar tarzda: “Sonuç olarak henüz aşamaları tamamlanmamış ‘Sağlıkta Dönüşüm Projesi’ kapsamında sağlığın piyasa koşullarına terk edildiği söylemi keskin bir doğru değildir. Devlet sağlık hizmeti sunumunda hala öncü olmasıyla piyasaları düzenleyici konumdadır” (14).

“Sağlık, Türkiye ve neoliberal” kelimelelerini Pubmed’de tarayınca karşıma 8 adet makale çıktı. Bunların yarısı konumuzla alakalı değildi; sağlık sistemimiz ile ilgili görünen diğer dört makalede öne çıkan temel görüşleri özetleyeyim: “Türkiye’de birbirini takip eden Adalet ve Kalkınma Partisi hükümetleri altında uygulamaya konulan neoliberal sağlık reformları, sağlık hizmetlerinde özel sermaye yatırımlarının önemli öncülleri olduğunu göstermektedir” (15). “Sağlık hizmetlerinin sunumunda önemli bir niceliksel gelişme gözlenmiş, bu 2002’den itibaren hızını önemli ölçüde artırmış ve neoliberal ekonomi politikalarının yaygın olarak uygulanmasıyla özel sektörün payını artırdığı yeni bir yol açılmıştır. Bu yolla sağlık sektörüne finansman aracı olarak kamu-özel iş birliği modeli girmiştir” (16). “Sağlıkta Dönüşüm Programına ilişkin neoliberal popülizm, profesyonellik ve yeni kamu yönetimi olarak tanımlanan çağdaş piyasa ve yönetim reformları arasındaki bağ incelendiğinde, politikaların kendilerinin değil, uygulanma biçimlerinin önem kazandığı görülmüştür” (17). “Ne piyasalar ne de modernleşme

Türkiye’nin tercih politikasının özelliklerini tam olarak açıklamaktadır. Piyasalaştırma, ‘insan merkezli’ hizmetlere odaklanılarak yumuşatılmış, bu da hasta haklarını geliştirmeye yönelik çeşitli girişimlerle sonuçlanmıştır. Dayanışma kültürüyle birlikte bu durum Türk reformlarına diğer orta gelirli ülkelerde uygulanan neoliberal reformlardan çok farklı bir görüntü kazandırmaktadır” (18).

Konumuzun temeli yeni liberal politikalara dayandığına göre, liberalizmden yeni liberalizme nasıl geldiğimize bir bakalım. Liberalizm, bireyciliğe dayalı, rasyonel bireylerin, siyasal ve ekonomik alandaki hak ve özgürlüklerini güvence altına alan, piyasayı doğal işleyişine bırakarak, devletin ekonomiye müdahalelerinin en az düzeye indirilmesini savunan bir doktrin” olarak tanımlıyor (19). Liberalizm farklı kesimlerce bu ilkelerin algılanmasına bağlı olarak geniş yelpazeye yayılan görüşleri yansıtıyor. Genel olarak bireysel haklar, demokrasi, sekülerizm, ifade özgürlüğü, basın özgürlüğü, din özgürlüğü ve piyasa ekonomisini destekleyen bir akım olarak karşımıza çıkıyor. Ancak detayına indiğimizde klasik liberalizm, ekonomik liberalizm, muhafazakar liberalizm, sosyal liberalizm, refah liberalizmi, sosyal adaletçi liberalizm ve nihayet neoliberalizm, yani yeni liberalizm karşımıza geliyor. Bir de minarşizm denen uç bir liberal siyaset felsefesi var; devlet kurumlarının sadece askeriye, polis, yargı ve yasama-dan ibaret olması gerektiğini savunuyor.

İkinci Dünya Savaşı sonrasında devlet biçimleri ve uluslararası ilişkilerin yeniden yapılandırıldığı, bilinen bir gerçek. Bu yeni yapılanmayla, kapitalist düzeni ciddi derecede tehdit eden ve dünyayı savaşa götüren 1930’lardaki büyük çöküş günlerine tekrar dönülmeyecekti. Böylece yeniden yapılanan devlet anlayışı tam istihdam, ekonomik büyüme ve vatandaşların refahına odaklanmış oldu. Devlet bu refahı sağlamak için piyasa dinamikleriyle birlikte ve gerekirse piyasanın yerine de geçerek gücünü etkili bir şekilde kullanmalıydı. İktisadi dalgalanmaları azaltmak ve makul ölçüde tam istihdam sağlamak için, genel olarak “Keynesçi” denen maliye ve para politikaları yaygın biçimde kullanıldı (20). Devletler bu yolla ücretlere standart getirdi; sağlık ve diğer sosyal alanlarda refah sistemleri inşa ettiler. Bu politik-ekonomik örgütlenme biçimi “gömülü liberalizm” olarak adlandırıyor.

Aslında Keynesçi ekonomistler de özel sektörü önceleyen piyasa ekonomisinden yanadırlar. Ancak ekonomik tıkanıklık veya bunalım durumunda devletin aktif olarak müdahalesini öngörürler (21). 1970’li yıllarda dünyada ekonomik kriz tekrar baş gösterince Keynesçi ekonomi modeli ciddi yara aldı (22). 80’li yıllarda R. Reagan ile ABD’de, M. Thatcher ile İngiltere’de, D. Xiapoping ile Çin’de yeni liberalizm akımı hâkim olmaya başladı (20). Türkiye bu politik sürece 24 Ocak 1980 kararlarıyla Turgut Özal ile girdi. (Özal’a hürmetimden ismini uzun olarak değiştirdim)

Yeni liberal akıma göre, siyaset tamamen ekonomiye, ekonominin tamamı da serbest rekabet doktrinine indirgeniyordu. Ekonomik rekabetin piyasayı kendi kendine düzenleyeceği ve toplumsal sorunlara çözüm getireceği inancı hâkimdi. Bunun için şirketlerin azami serbestisi ile devletin bunlara müdahalesinin asgari düzeyde olması öngörüyordu. Kamu hizmetleri özelleştirilirken kamu sağlık harcamalarının azaltılması ve kamu hastanelerinin de kısıtlanması, bu görüşün tamamlayıcılarıydı.

Böylece Harvey’in ifadesiyle “Sermaye gömülü olduğu sınırlamalardan kurtulmuştu”; bu politik-ekonomik akıma yeni liberalizm deniyordu. Hindistan’dan İsveç’e kadar bu yönde hamlelerin görünmesiyle, yeni liberalizmin eşitsiz ve dengesiz bir coğrafi ve toplumsal gelişim gösterdiğine şahit oluyoruz. Bu durum, beraberinde çok sayıda sonucun yanı sıra yığınla kargaşa ve kafa karışıklığı getiren çok karmaşık bir süreç olarak ifade ediliyor (20).

Neoliberalizm terimini çok severek bolca kullanan yazıları okuduğumuzda bu kafa karışıklığını fark etmemek mümkün değil. Terimin birden çok, birbiriyle karşıt durumlarda kullanıldığına ve aşığılayıcı bir değer ifade ettiğine şahit oluyoruz (23).

Bu terim, Amerikan siyaset arenasında kendi içinde çelişkili olanlar da dâhil olmak üzere bir dizi siyasi ve ekonomik görüşü ifade etmek için kullanılmıştır. Hillary Clinton’dan Donald Trump’a kadar her şeyi tanımlama iddiasındadır. Onu ısrarlı bir şekilde kullananlar için kesin olan tek şey, neoliberalizmin kötü olduğudur. Ya da sol görüşlü köşe yazarı George Monbiot’tan alıntı yapacak olursak, “neoliberalizm tüm sorunlarımızın temelindeki ideolojidir” (24).

Magness, neoliberalizmi; kasıtlı olarak kullanılan belirsiz bir 'vekil terim' olarak niteliyor (24). Ona göre neoliberalizm, genel olarak ekonomik bilimler için, serbest piyasa ekonomisi için, metalaştırma pratiğinin savunucuları için, merkez sol veya piyasa yönelimli ilerlemecilik için, küreselleşmeyi desteklemek veya bunlara karşı çıkmak için ya da bu terimi kullanan kişi ve kişilerin hoşlanmadığı herhangi bir siyasi düşünce akımı için kullanılan belirsiz bir kavramdır.

Türkiye'de sağlıkta reform sürecinde temel sağlık hizmetlerini önceleyerek bir dizi düzenleme yapıldı. Bağışıklamanın yaygınlığı ve kapsamı genişletildi. Beş 5 antijenden 13 antijene; çok düşük ve istikrarsız bir kapsayıcılıktan %95'eri aşan bir çocukluk çağı aşılamaya orana ulaşıldı; çeşitli yeni doğan taramaları devreye kondu. Kamu sağlık çalışanı iki katına çıkarıldı. Kamu Yönetimi Temel Kanunu ile tüm hastanelerin yerel yönetimlere devredilmesi yönünde bir yaklaşım ileri sürülmüşse de bu kanun rafa kaldırıldı ve aksine yerel yönetimlerin hastaneleri de dâhil hastaneler merkezileştirildi, SSK hastaneleriyle beraber adeta kamulaştırıldı. Nitelik artışı bir yana 107 bin civarında olan kamu hastanelerindeki yatak sayısı 160 bini buldu. 224 Sayılı Sağlıkta Sosyalizasyon kanunuyla yapılmak istenip başarlama-yarı kamuda çalışan hekimlerin tamgün çalışması hayata geçirildi. Kamu sağlık harcamaları artırıldı. Sağlıkta özel hastanelere fırsat tanındı, ancak planlama adı altında sıkı bir müdahale ortamı oluştu. Özel sektörün kadrosu, yatırımı, hizmet alanı kamu kontrolüne alındı, kısıtlandı.

Sosyal güvenlik mevzuatını düzenleyen 5510 sayılı kanunda yer alan genel sağlık sigortasının, sağlıkta sosyalizasyonu düzenleyen 224 sayılı kanuna göre daha sosyal olduğu iddia edilebiliyor. 1960'ların sosyalizasyonu ile 2000'li yılların finansal kapsayıcılığı düşünüldüğünde şaşırtıcı bir iddia değil. Genel sağlık sigortası 18 yaşına kadar istisnasız herkesi kapsadı. Cumhurbaşkanlığı kararnamesiyle kapsam dışında kalan pirim borçlularının tüm kamu hastanelerinden hizmet alması sağlandı. Finansal koruyuculuk şemsiyesi genişletildi. Primsiz ödemeler ve Göç İdaresinin sorumluluk alanı ile birleştirildiğinde, sadece tüm vatandaşlar değil, göçmenler de kapsama alındı.

Öte yandan bu dönemde Dönüşüm Programıyla alakası olmayan birçok uygulamaya da şahit olduğumuzu ifade etmeliyim. Devlet hizmeti yükümlülüğüne artırılarak devam edildi. İlaç fiyatlarına referans fiyat uygulaması yetmedi, kur üzerinden kısıtlamayla müdahale edildi. Tedarikçilerin ödemeleri geciktirilerek piyasaya borç stoku oluşturuldu; ciddi piyasa dengesizliği oluştu. Sağlık turizmi, kit, cihaz ve ilaç ticaretine devlet kurumları da dâhil oldu. Ayrıca pandemi döneminde sayabileceğimiz bir sürü piyasa müdahalesini burada konu etmiyorum bile.

Kamu politikalarında istikrarlı bir tutarlılık olduğu iddiasında değilim. Olan bitene ayna tutma çabası içindeyim. Sözün özü, Sağlıkta Dönüşüm Programıyla başlayan sağlık reformları ya da Türkiye'de uygulanan sağlık politikaları neoliberal politik tercihin bir yansıması mı, ne dersiniz?

Kaynaklar

- 1) Mengüç S: Neoliberal sağlık politikaları: 'Sağlıkta Dönüşüm Programı' <http://www.altust.org/2011/08/neoliberal-saglik-politikalari-%E2%80%98saglikta-donusum-programi%E2%80%99/> (Erişim tarihi 11.10.2021)
- 2) Assiye Aka. Neoliberal dönüşümün sağlıktaki izdüşümleri: temel sağlık aktörlerince bu izdüşümlerin algılanma biçimleri. *Toplum ve Sosyal Hizmet Cilt 23, Sayı 1, Nisan 2012.*
- 3) Elbek, O. Adaş, E.B. (2009). Sağlıkta dönüşüm: eleştirel bir değerlendirme. *Türkiye Psikiyatri Derneği Bülteni*, 12 (1), 33-43.
- 4) Öcal, F. (2017). "Neoliberal Sağlık Politikalarının Etkinlik Analizi", *Fiscaoeconomia*, Vol.1(1), 77-98.
- 5) Akdağ R. (2012), *Türkiye Sağlıkta Dönüşüm Programı Değerlendirme Raporu 2003- 2011, Sağlık Bakanlığı*
- 6) Elbek O: Sağlıkta Dönüşüm ve Sol Siyaset. <https://ses.org.tr/wpcontent/uploads/saglikadonusummakale.pdf>
- 7) Mooney, G. (2013). *Ulusların Sağlığı: Yeni Bir Ekonomi Politika Doğru. (Çev. Cem Terzi). Sf.59, Yordam. 1. Baskı, İstanbul, 2014*
- 8) Şavran TG: Neoliberal Politikaların Küresel Düzeyde Sağlık Üzerindeki Etkileri. *Anadolu Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi Cilt/Vol.: 17 - Sayı/No: 1 (159-178)*
- 9) Turancı E., Bulut S: Neo-Liberalizm ve Sağlık Hizmetlerinin Dönüşümü: Özel Sağlık Sektörünün İletişim Politikaları Üzerine Bir Analiz. *İletişim Kuram ve Araştırma Dergisi - Sayı 43 / Güz 2016 sf: 40-63*
- 10) Illich I. (2011) *Sağlığın Gaspi. (Çev. Süha Sertabipoğlu) Ayrıntı Yayınları, 2011, İstanbul.*
- 11) Akalın A: Sol Haber. Neoliberal kapitalizm şamanları hortlattı. <https://haber.sol.org.tr/blog/sinifin-sagligi/akif-akalin/neoliberal-kapitalizm-samanlari-hortlattı-107246> (erişim tarihi 9.11.2021)
- 12) Ergun AD: *Türkiye'de neoliberal politikalar*

doğrultusunda sağlıkta dönüşüm: Isparta-Burdur örnekleri. Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Kamu Yönetimi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. Isparta-2010

13) Alptekin U: *Türkiye Sağlık Sisteminin Yeniden Yapılandırılması: Neoliberal Politikaların Etkileri. Yüksek Lisans Tezi. Marmara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, 2019, İstanbul*

14) Karafazlı D: *Türkiye Sağlık Sektöründe Neo-Liberal Dönüşüm. Yüksek Lisans Tezi. Kadir Has Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul 2013*

15) Vural IE. *Financialisation in health care: An analysis of private equity fund investments in Turkey. Soc Sci Med. 2017 Aug;187:276-286. doi: 10.1016/j.socscimed.2017.06.008. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28711284.*

16) Oguz AB. *Turkish Health Policies: Past, Present, and Future. Soc Work Public Health. 2020 Jul 1;35(6):456-472. doi: 10.1080/19371918.2020.1806167. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32811368.*

17) Agartan TI, Kuhlmann E. *New public management, physicians and populism: Turkey's experience with health reforms. Sociol Health Illn. 2019 Sep;41(7):1410-1425. doi: 10.1111/1467-9566.12956. Epub 2019 May 22. PMID: 31115914.*

18) Yıldırım HH, Hughes D, Yıldırım T. *Markets, modernisation and national interest: three faces of patient choice policy in Turkey. Health Soc Care Community. 2011 Mar;19(2):168-77. doi: 10.1111/j.1365-2524.2010.00956.x. Epub 2010 Sep 29. PMID: 20880105.*

19) Aktan, C. C. (1995). "Klasik Liberalizm, Neo-Liberalizm ve Libertarianizm", *Amme İdaresi Dergisi*, 28(1), 3-27.

20) Harvey D. *Neoliberalizmin Kısa Tarihi (Çeviren: Onacak A.) Sel Yayıncılık 2015 İstanbul <https://docplayer.biz.tr/105721214-Neoliberalizmin-kisatarihi.html> (Erişim tarihi. 14.11.2021)*

21) Blinder, A.S: "Keynesian Economics". *Concise Encyclopedia of Economics. Library of Economics and Liberty. <https://www.econlib.org/library/Enc/KeynesianEconomics.html> (Erişim tarihi 20.10.2021)*

22) Vikipedi. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Neoliberalizm> (Erişim tarihi. 14.11.2021)

23) Babb S., Kentikelenis, A. (2021). "Markets Everywhere: The Washington Consensus and the Sociology of Global Institutional Change". *Annual Review of Sociology*. 47 (1): annurev-soc-090220-025543. doi:10.1146/annurev-soc-090220-025543. ISSN 0360-0572. S2CID 235585418.

24) Magness PW: *The Fairytale of Hegemonic Neoliberalism. June 5, 2019. American Institute for Economic Research. <https://www.aier.org/article/the-fairytale-of-hegemonic-neoliberalism/> (Erişim tarihi 24.10.2021)*

Küreselleşme kışkacında sağlık politikalarımız

Prof. Dr. Sabahattin Aydın



1959 yılında Bolu-Göynük'te doğdu. İlk öğrenimini İstanbul'da Şair Nedim İlkokulunda, orta öğrenimini Özel Darüşşafaka Lisesinde tamamladı. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinden 1985 yılında mezun oldu. Üroloji uzmanlığını Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesinde tamamladı (1992). Sakarya-Geyve Devlet Hastanesinde uzman doktor olarak çalıştı. 1994 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı'na yardımcı doçent olarak atandı. 1996 yılında doçent, 2003 yılında profesör oldu. 2003 yılında klinik mikrobiyoloji dalında bilim doktoru oldu. Yüzüncü Yıl Üniversitesinde çeşitli idari görevlerde bulundu. 2001-2002 yıllarında İstanbul Büyükşehir Belediyesi Sağlık İşleri Müdürlüğü yapan Aydın, sonrasında Dünya Sağlık Örgütü İcra Kurulu Üyeliği ve Sağlık Bakanlığı Müsteşar Yardımcılığı görevlerini üstlendi. 2010-2020 yılları arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Rektörlüğü yapan Aydın, 2020 yılı Kasım ayında atandığı Sağlık Bakanlığı Bakan Yardımcılığı görevini sürdürmektedir.

Küreselleşmenin etkisiyle birçok ülkede sağlık finans sistemlerindeki pazar dinamiklerinin gittikçe (son 30-40 yıldır) daha fazla etkili olduğunu göz ardı edemeyiz. 1980'lerde başlayan yeni liberal akım dalga dalga yayılarak devam etti. Gümrük Birliği, serbest ticareti temin edici düzenlemeler, Dünya Ticaret Örgütü anlaşmaları bu sürecin yaygınlaşmasında öncülük etti. Sosyal politikaları gözeten hükümetler, ekonomi ve ticarete bu yönü benimserken sosyal adaleti korumak adına genellikle kontrol mekanizmaları geliştirme uğraşı vermeye çalıştılar. Sağlık bu alanların başında gelmektedir. İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra yeniden oluşan küresel düzen içinde sağlığın devletlerin güvencesi altında bir hak olarak tanımlanması, muhtemeldir ki bu uğraşlarda etkiliydi.

Ülkeler, ekonomik kapasite ve tercihlerine bağlı olarak, toplumların sağlık hizmetlerine erişiminin önündeki finansal engellerin kaldırılması için ön ödemeli prim ya da vergi tabanlı farklı modeller yoluyla finansal koruyuculuk sağlamaya çalışmaktadır. Bu modeller, geniş bir yelpazededir ve ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Yoksa "ücretsiz, eşit sağlık hizmeti" mottosuyla hayal edilen bir dünyayı bulmak kolay değildir. Hizmetin maliyeti vardır ve birileri bunu karşılamaktadır. Hele artan teknolojiyle ve beklentilerle birlikte bu maliyetler gittikçe artmaktadır.

Sağlık hizmeti alınıp satılabilir mi? Paranın icadıyla birlikte hemen her hizmet ve malın el değiştirirken bir değer bulduğu bilinen gerçektir. Dayanışma, destek, iyilik yapma, sevap kazanma gibi saiklerle karşılıksız verilen hizmetler her devir ve toplumda olagelmıştır. Kendi medeniyetimizde büyük yer tutan vakıf hizmetlerini buna örnek olarak gösterebiliriz. Ancak devletin kurumunun görevleri içinde yer alan sağlık hizmetinin kapsamı bunu aşmış durumdadır. Kamu sağlık hizmetlerinin mali bir karşılığı vardır ve bedelini bir yolla vatandaşlar ödemektedir. Günümüzde de hangi model olursa olsun ekonomide bunun bir karşılığı vardır. Üretim devlet tekelinde olduğu totaliter rejimlerde ise sağlık hizmetinin tamamının ve hizmetin ihtiyaç duyduğu malların karşılığı bir şekilde kamu kaynaklarından finanse edilmektedir. Bugün için bu gibi örnekler yok denecek kadar azdır. Yaygın biçimde vergi veya prim gelirleriyle karşılanmaktadır. Fakat küreselleşmenin etkisi altındaki dünyamızda, kendi kendine yeten ülke olmak artık bir hayal bile olamıyor. Rusya ve Sovyetler Birliği'nden ayrılan ülkeler hızla küresel fırtınanın etkisi altına girmiş durumdadır. Prototip olarak hafızalarda yer alan Küba bile Güney Amerika ülkelerine yönelik sağlık turizmi yapmaktadır. Yani sağlık hizmeti satmaktadır, sağlık ülkeler arası ticaret metaı olarak kullanılmaktadır.

Ekonomik krizler dünya düzenini sorgulamakta ve bizi yeni teorilerle/akımlarla tanıştırmaktadır. 1930'larda kapitalizmi

tehdit eden kriz, dünyayı savaşa sürükleyen ortamın yaratıcısı olmuştur. Ekonomik kriz olduğu kadar bir insanlık trajedisi de yaşanmıştır. İkinci Dünya Savaşında 75 milyon insanın öldüğü veya kaybolduğu tahmin ediliyor. Savaş sonrasında devlet biçimlerinin ve uluslararası ilişkilerin yeniden yapılandırıldığı bir döneme girildi. 1930'lardaki çöküşün yeniden yaşanmaması için tedbirler alınmaya çalışıldı. Bu yeni yapılanmada devlet tam istihdam, ekonomik büyüme ve vatandaşların refahına odaklandı. Devlet bu refahı sağlamak için piyasa dinamikleriyle birlikte, gerekirse piyasanın da yerine geçerek gücünü etkili bir şekilde kullanmaktaydı. İktisadi dalgalanmaları azaltmak ve makul ölçüde tam istihdam sağlamak için genel olarak "Keynesçi" denen maliye ve para politikaları yaygın biçimde kullanıldı (1). Devletler bu yolla ücretlere standart getirdi; sağlık ve diğer sosyal alanlarda refah sistemleri inşa ettiler.

Bu yenedünya düzeniyle birlikte sağlıkta beklenen değişiklikler oldu. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) kurulmasıyla dünyada küresel halk sağlığı konusunda yoğun bir bilgi paylaşımı başladı, ortak hedeflere yönelmeler oldu. İnsan Hakları Evrensel Beyanname'si yine bu döneme rastlamaktadır. Sağlığın temel bir hak olarak kabul görmesi, devletlerin güvencesi altına alınmasını sağladı. Bunun ne derece başarılı uygulandığı konusu ayrıdır fakat teorik olarak devletin sorumluluk alanına girdiğini söylemek de mümkündür.



1970'li yıllarda dünyada ekonomik kriz tekrar baş gösterince Keynesçi ekonomi modeli ciddi yara aldı (1). Refah devleti anlayışı yerini yeni arayışlara terk etmeye başladı. Piyasa yönelimli ekonomik ve politik akımlar kendini gösterdi. Bu durum, insani temel hak olarak görülen sağlık talebini riske etmeye başladı. Amerika Birleşik Devletleri'ni istisna tutarsak hemen her ülkedeki sağlık sisteminin bu küresel harekete bir ölçüde direnmeye çalıştığını düşünüyorum. Diğer bir bakış açısıyla söylersek, ülkelerde vatandaşlarını sağlık güvencesine kavuşturacak, bu güvenceyi finanse edecek farklı modeller görülmeye başlandı. Temel sağlığın devlet politikası haline gelmesini öngören 1978 tarihli Alma-Ata Deklarasyonunun bu aşamada önemli bir dönüm noktası oluşturduğunu söylemek yanlış olmaz (2).

1980'li yıllara geldiğimizde ABD'de Ronald Reagan, Birleşik Krallık'ta Margaret Thatcher ve Çin'de Deng Xiaoping ile başlayan yeni liberal akım kendini gösterdi. Hindistan ve İsveç gibi ülkelerde dahi etkisi görüldü. (1). Türkiye bu politik sürece 24 Ocak 1980 kararlarıyla Turgut Özal ile girdi.

Bu yeni liberal akım, siyaseti büyük oranda ekonomiye odaklıyor, ekonomiyi de serbest rekabete bırakmayı vazediyordu. Şirketlere serbestlik tanınmalı,

devletin müdahalesi en alt düzeyde kalmalıydı. Yeni liberalizm kamu hizmetlerini özelleştirmeyi, kamu sağlık harcamalarını azaltılmayı ve bu meyanda kamu hastanelerinin de kısıtlanmasını öngörüyordu.

Sağlık sistemleri bir yandan bu anlayışın altında dönüşen ekonomik ve politik ortama uyum sağlamaya çalışır iken diğer yandan piyasanın acımasızlığına terk edilmeyi önlemeye yönelik tedbirler geliştirmeye çalışıyordu. Piyasa dinamiklerinden ayrı tutulabilmek için "yönetilen rekabet" gibi kavramlarla savunma geliştirmeye çalışılıyordu. Sınır ve gümrük duvarlarının kalkması ve yaygınlaşan uluslararası ticaret farklı teşvikler ortamında sağlık sistemleri için bir anlamda savrulma söz konusuydu. Bu yıllar uluslararası örgütlerin sağlık sistemi öneri ve desteklerine şahit oldu. 1990'lı yılların gündemini işgal eden sağlık reformu arayışlarıyla birlikte Dünya Bankası, ikraz anlaşması yaptığı ülkelere hazır yapım sağlık reformu önerileriyle geldi.

Reformların sağlığın temel hak olması, erişilebilirlik, hakkaniyet ve finansal koruyuculuk gibi alanlara odaklanmasıyla birlikte tam bir şablondan bahsetmek zordur. Gelişen özgürlük ortamı ve demokratikleşmeyle, müdahaleci yaklaşımlar sert eleştiriye tabi tutuldu. Yeni liberal ekonomik-politik dönüşümün

Sağlık hizmeti alınıp satılabilir mi? Paranın icadıyla birlikte hemen her hizmet ve malın el değiştirirken bir değer bulduğu bilinen gerçektir. Dayanışma, destek, iyilik yapma, sevap kazanma gibi saiklerle karşılıksız verilen hizmetler her devir ve toplumda olagelmıştır. Kendi medeniyetimizde büyük yer tutan vakıf hizmetlerini buna örnek olarak gösterebiliriz. Ancak devletin kurumunun görevleri içinde yer alan sağlık hizmetinin kapsamı bunu aşmış durumdadır.



etkisiyle özelleştirme, hizmet ve finansmanın ayrılması, stratejik satın alma gibi hususlar doğal olarak popülerite kazanmıştı. Kamu sağlık örgütlenmesinde merkezietçi örgütlenme, ademi merkezietçi yapılanma, hatta yeniden merkezietçi yapıya dönme gibi farklı hususlar da reform gündemlerini işgal etti.

DSÖ 1996 Ljubljana Konferansının ana konusu sağlık reformuydu. 1986 Ottawa'da olduğu gibi 1997 Jakarta Şartlarında da "sağlığın geliştirilmesi" öne çıkarıldı. Yani DSÖ, sağlığı teşvik etme mücadelesine devam etti (3,4,5). Bu süreçte DSÖ'nün, reformun biçiminden çok sonuçlarına odaklanarak kendini tartışmaların dışında tutmaya çalıştığını söyleyebilirim. DSÖ her ülkenin kendine özel bir sistemi olduğunu vurguluyor ancak bu sistemlerin güçlendirilmesi çağrısını yapıyordu. Bu görüşler ışığında, taslak çalışmalarında benim de görev aldığım 2008 tarihli Tallinn Konferansında ilan edilen Tallinn Şartı, "sağlık ve refah için sağlık sistemleri" başlığını taşımaktadır (6).

Bu gelişmeler, ülkemizde siyasi istikrarın sağlandığı ve ekonomik gelişmenin hızlandığı bir döneme rastladı. Sağlıkta Dönüşüm Programının hazırlanıp kamuoyuyla paylaşılması, detaylı çalışmaların yürütülmesi, sahada uygulamaya konulması ve sonuçlarının alınması da aynı döneme denk gelmektedir. Programın geçmiş tecrübelerden, 1960 sonrası sosyalizasyon politikalarından ve 1990 sonrası reform çalışmalarından etkilen-

mediğini iddia etmek yanlış olur. Ekonomide piyasa şartları yerleştikçe, sağlık alanında daha fazla hissedilen kontrol mekanizmaları oluşturulmaya çalışıldı. Bu yüzden programı bir şablona oturtmaya çalışan ön yargılı yaklaşımlar net bir sonuca ulaşmada zorlanmaktadır.

Son iki yılda önemli bir sağlık krizine şahit olduk. COVID-19 pandemisi, alışageldiğimiz davranışları hızla değiştirdi. Ülkeler arası ittifaklar sarsıldı. Her ülke kendi derdine düştü. Sağlık krizi, kapanmalar ve sıkı tedbirler uluslararası ticareti riske soktu. Lojistik ve hizmet sektörü ciddi yetersizliğe girdi, şirketler zor durumda kaldı. İşsizlik, potansiyel sosyal risk haline geldi. AB ülkeleri dâhil şirketlerini ayakta tutmak, işsizleri desteklemek için kendi paketlerini devreye soktular. Katı bütçe politikalarını terk ettiler. AB gibi bir ekonomik topluluğun ortak dayanışmasına şahit olmadık. Koruyucu malzeme ve aşı paylaşımları sırasında arka plandaki menfaat çatışmaları ise konunun ,burada söz etmeye değmeyen, bir diğer yönüdür.

Bu dönemde kamunun kısılan harcamaları artırıldı, kaldırılan devlet denetimi yeniden tesis edildi. Serbest ticarete sınırlama getirilip ekonomik özerkliğin korunmasına yönelik önlemler alındı. Neoliberalizme yapılan eleştirileri haklı çıkaracak tersine dönüş örneklerine şahit olduk. Devletler, başta hastaneler olmak üzere özelleştirilmeye çalışılan kamu hastanelerini kuvvetlendirmeye mecbur kıldı (7).

Alkin, pandemi mücadelesindeki kapanma ve karantina sürecinin yerleşik ekonomik düzenin köklü bir şekilde sorgulanmasına vesile olduğuna dikkat çekiyor. Durumu, "Bu sorgulamaların önemli bir boyutunu kapitalizmin mevcut versiyonunun mekanik, insancılıktan uzak, aşırı endüstrileşmiş yönü oluşturmaktadır. Bu nedenle, dünya ekonomisinin ve küresel ticaretin her ne kadar küresel pandeminin ana ve artçı etkilerinden kurtulmak adına verdiği mücadele doğal olarak ön planda olsa da dünyanın önde gelen uluslararası ekonomik kuruluşları, düşünce kuruluşları ve sivil toplum kuruluşları toplum öncelikli bir yaklaşıma, ekonomik paydaşlar arası adalete, teknolojik dönüşümün paylaşımına ve yeşil devrime dayalı yeni bir kapitalizm versiyonu üzerine ciddi manada zihin yormaktalar. Yeni kapitalizm bu yönüyle neoliberal ortodoks anlayışına, toplumu önceliklendirmeyen ekonomi politikalarını bütünüyle geride bırakacak bambaşka bir değer üretimi sürecine; kişilerin yaşam kalitesini önceliklendiren yenilikçi bir tasarım sürecine işaret ediyor." şeklinde yorumluyor (8).

Görünen o ki, küresel köyümüz krizle karşılaştıkça bu krize engel olamayan ekonomi politikaları yeniden tartışılmaya başlıyor ve yeni bir arayışı tetikliyor. Ne yazık ki küreselleşmeyle birbirine bağımlı haline gelmiş bütün ülkelerin sosyal politikaları da bu arayışların labirentlerinde dolanmak zorunda kalıyor.

Günümüz sağlık sistemlerinin durduğu yeri daha net görebilmek için gözümüzü biraz teorik arka plana çevirmekte yarar var. Bir sağlık sisteminin en temel dinamikleri regülasyon, finansman ve hizmet sunumudur. Bu dinamiklerin her biri devlet, sosyal aktörler veya özel sektör tarafından üstlenilebilir. Üstlenen güç odakları ve üstlenme ağırlığına göre farklı modeller ortaya çıkmaktadır. Güncel sağlık sistemi tartışmalarının öncelikle devlet ve özel sektörün rolü ikilemine odaklandığını görüyoruz. Devletin rolünü savunanlar ile özel sektörün rolünü savunanların bilinen argümanlarını burada tekrar etmeye gerek görmüyorum. Biri piyasa ekonomisinin rekabet ve verimini savunuyor. Diğeri ise verim kaybı olsa da sağlık hizmetlerinin ekonomik teorilerden çok ahlaki ve etik prensiplere dayanması inancını savunuyor.

Sağlık sistemlerinin ekonomik ve etik unsurlar arasındaki etkileşim sonucu şekillendiğini müşahade ediyoruz. Sistemler genelde hizmetlerin finansman şekline göre kategorize edilmektedir. Ancak bu teorik yaklaşımın pratikle birebir örtüşmesi zordur. Şu anda dünya çapında sağlık sistemlerinde uygulanan finansman modellerine bakacak olursak, ülkeler bunları kendi ihtiyaçlarına ve bakış açılarına göre uyarladığından ve her biri kendi içinde farklılık arz ettiğinden, bunları bir modelle tasvir etmek kolay değildir.

Sağlık ekonomisi derslerine girişte bahsedilen konuları burada uzun uzadıya anlatmak istemem. Ancak konumuzun anlaşılması için birkaç cümleyle değinmeden edemeyeceğim. Bismarck modeli dayanışma ilkelerini esas alır; çalışanların ve işverenlerin katkılarıyla oluşturulan risk havuzuna, yani zorunlu sosyal sigortaya dayanır. Beveridge modelinde finansman genel vergi gelirleri yoluyla sağlanır; hizmet sunumunun evrensel kapsamı ve devlet kontrolü ana özelliğidir. Liberal ekonomi anlayışının öne çıkardığı, günümüzün en çok tartışılan şekli ise piyasa modelidir. Buna özel finansman da diyebiliriz ki bu vatandaşlar tarafından özel sigorta şirketlerine ödenen primlere dayanmaktadır. Hizmet sunucular çoğunlukla özel işletmelerdir, sağlık hizmetlerinde evrensel kapsayıcılık iddiası yoktur. Bu arada Beveridge modeline benzer devlet odaklı yapılanma olan ancak ekonomik durum ve kamu hizmetlerinin yetersiz kaldığı birçok ülkede cepten harcamanın etkili finansman aracı olduğunu unutmayalım. Eğer sağlık sistemini organize etme konusunda ülke yetersiz kaldı ise cepten harcama ana finansman kaynağı haline gelmektedir. Bu bütün sistemler için ortak bir risktir.

Türk sağlık sisteminin bu modellerle ne denli örtüştüğüne bakalım. Tekrar belirtmek isterim, piyasa dinamiklerinin etkisinin her sektörde olduğu gibi sağlık alanına da yansması göz ardı edilmemesi gereken bir durumdur. Türk sağlık sistemi de bundan bağımsız değildir. Ancak bu gelişmelere ve dış etkenlere rağmen sistemin hakkaniyet ilkesini korumada ısrarcı olduğunu düşünüyorum. Genel sağlık sigortasının temelinde esasen yoksul kesimin sağlık giderlerinin toplumun diğer kesimleri tarafından karşılanması yatmaktadır. Anayasamızda yer alan sosyal devlet

ilkesi de bu anlayışın bir yansımasıdır. Türk sağlık sisteminde kamu otoritesinin kendi önceliklerini dayatabilmesi, düzenleyici mekanizmalardaki gücü ve yaptırım yeteneği, kamu ağırlıklı sosyal bir sistem olarak kalma mücadelesinde etkili olmuştur. Sağlık sistemi, toplumun tamamını doğrudan ilgilendiren ve refah düzeyi ile çok yakın ilişkide işlev gören bir organizasyon olduğundan, sistem içinde sosyal politikaları ısrarlı bir şekilde koruma refleksini de geliştirmiştir. Özellikle genetik kodlarında dayanışma ruhu barındıran vakıf kültürüne sahip toplum yapımızın bunu içselleştirmesi kolay olmuştur. Toplumun sisteme güveninin ve artan beklentiye rağmen hala yüksek olan memnuniyetinin ardında bu anlayışın yattığı kanısındayım.

Sağlıkta Dönüşüm Programıyla şekillenen Türk sağlık sisteminin, büyük oranda zorunlu sağlık sigortası primleriyle finanse edilmesine dayanarak Bismarck modeline çok yakın olduğunu ilk bakışta söyleyebiliriz. Ancak 5510 sayılı kanunla oluşturulan genel sağlık sigortası, sadece prim esaslı bir sosyal sağlık sigortası değildir. Teorik olarak bütün vatandaşları kapsamı altına alma iddiasındadır. Yani evrensel kapsayıcılığı esas almıştır. 18 yaş altını zaten tümüyle kapsamaktadır. Ayrıca belli kesimler adına devletin ödediği primler ile doğrudan genel vergilerden sağlanan bütçe desteği de finansmanda önemli bir paya sahiptir (9). Bu yönü itibarıyla Beveridge modelinin bazı özelliklerini de taşımaktadır.

Bu arada prim ödeme yetkinliğinde olup primini ödemeyen veya bir şekilde ödeyemeyen vatandaşların kapsam dışında olması da yanıltıcıdır. Bunlar işsiz hizmet adı verilen acil, salgın, iş kazası, meslek hastalığı, trafik kazası, bildirimi zorunlu hastalıklar, analık hali, kişiye yönelik koruyucu sağlık hizmetleri, tıbben bakıma muhtaç engelli hali gibi durumlarda karşılıksız hizmet almaktadır. Ayrıca, önce Bakanlar Kurulu sonra Cumhurbaşkanlığı kararıyla bu vatandaşlar kamu hastanelerinden tam olarak hizmet almaya devam etmekte, devlet tarafından finanse edilmektedir. Kanunun genel kapsayıcılık hedefine rağmen bu kesimle ilgili yaptırımlar içermesinin daha ziyade prim ödemeyi teşvik amacını güttüğü kanısındayım. Neticte itibarıyla Türk sağlık sistemi, farklı finans kaynaklarını kullanarak evrensel kapsayıcılığı öngören bir sistemdir.

Sağlıkta dönüşümün ikinci on yılına baktığımızda başlangıç hedeflerinde ne denli sebat edildiği sorusu aklımıza gelmektedir. Şu bir gerçek ki sistemin aktörleri çeşitlendikçe sağlık sistemi de karmaşıklaşmaktadır. Toplumun temel politik tercihleri, sistem içindeki aktörler arası ilişkileri büyük oranda etkilemektedir. Sağlık dışı dinamiklerin, devletin finansman politikalarının, kamu maliyesinin, gittikçe hâkimiyet kazanan piyasa ekonomisinin ve idari yargı kararlarının sistemi zaafa uğrattığını itiraf etme durumundayız. Uygulanan ekonomi politikalarında özel sektörün rolü arttıkça sağlık sistemi de bu gelişmelerden nasibini almıştır. Sağlığı ekonomik bir değer olarak gören kâr amaçlı hizmet sunucularının gittikçe artıyor olması, genel sağlık sigortası yönetimindeki zafiyetlerle birleşince sağlık sisteminin üzerine dayandığı ilkeleri zorlamaktadır. Önceliklerin farklılaşması, sektörler ve kurumlar arası politika farklılıklarının yarattığı çatışma, sosyal politika ve ekonomik politikalar arası çelişkiler bu gidişatı hızlandırmaktadır. Buna bir de hizmet sunan kamu personelinin ihmale uğradığı duygusu hâkim olunca risk daha da artmaktadır.

Kaynaklar

- 1) Harvey D. Neoliberalizmin Kısa Tarihi (Çeviren: Onacak A.) Sel Yayıncılık 2015 İstanbul <https://docplayer.biz.tr/105721214-Neoliberalizmin-kisa-tarihi.html> (Erişim Tarihi: 14.11.2021)
- 2) Declaration of Alma-ata. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/almaata-declaration-en.pdf?sfvrsn=7b3c2167_2 (Erişim Tarihi: 19.11.2021)
- 3) The Ljubljana Charter on Reforming Health Care, 1996 <https://www.euro.who.int/en/publications/policy-documents/the-ljubljana-charter-on-reforming-health-care,-1996> (Erişim Tarihi: 19.11.2021)
- 4) Ottawa Charter for Health Promotion, 1986 https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/129532/Ottawa_Charter.pdf (Erişim Tarihi: 19.11.2021)
- 5) Jakarta Declaration on Leading Health Promotion into the 21st Century https://www.who.int/healthpromotion/milestones_ch4_20090916_en.pdf (Erişim Tarihi: 19.11.2021)
- 6) The Tallinn Charter: Health Systems for Health and Wealth https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/88613/E91438.pdf (Erişim Tarihi: 19.11.2021)
- 7) Morin E. Yolumuzu Değiştirelim: Koronavirüsün Öğrettikleri. (Çev. Murat Erşen). Türkiye İş Bankası Kültür Yayınları, 2021 İstanbul.
- 8) Alkin K: İstihdam Dostu 'Bilinçli Kapitalizm'. Köşe yazısı, Sabah Gazetesi, 20 Ekim 2021,
- 9) 5510 Sayılı Sosyal Sigortalar ve Genel Sağlık Sigortası Kanunu. <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=5510&MevzuatTur=1&MevzuatTertip=5>

Değişen paradigmlar ve “nöroliderlik”

Prof. Dr. Nevzat Tarhan



1952 yılında Amasya, Merzifon'da doğdu. 1969 yılında Kuleli Askerî Lisesini, 1975 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesini bitirdi. 1982 yılında GATA'da psikiyatri uzmanı oldu. Erzincan ve Çorlu'da hastane hekimliği yaptı. 1988 yılında GATA Haydarpaşa'da yardımcı doçent, 1990 yılında doçent oldu. 1993 yılında albaylığa, 1996 yılında profesörlüğe yükseldi. 1996-1999 yılları arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesinde öğretim üyeliği ve Adli Tıp Kurumunda bilirkişilik yaptı. Halen Üsküdar Üniversitesi Kurucu Rektörlüğü ve Yönetim Üst Kurulu Başkanlığı ile NPISTANBUL Beyin Hastanesi Yönetim Kurulu Başkanlığı görevlerini yürütmektedir.

nsan nasıl karar veriyor?” Bu soruya yanıt arayan ve bugün eskimiş liderlik çalışmalarında, insanı ekonomik varlık olarak görme eğilimi vardı (homo economicus). Daha sonraki yıllarda, iki davranış iktisatçısının Nobel Ekonomi Ödülü almasına varan çalışmalarla, insanın öncelikle psikolojik bir varlık olduğu anlaşıldı (homo psychologicus). Hatta son yıllarda nörokuantum bakışı da bilimin menziline girdi. Hastalar ile sağlıkçının arasında bilgisayar tuşlarının durduğu günümüzde, bazı değerlerin aşındığını biliyoruz. Bu değerlerden en önemlisi olan “empati” yani kültürümüzde ve inanç sistemimizde üzerinde durmayı unuttuğumuz diğerkâmlıktır. Bu konu, yöneticilikte yeni yeni keşfedildi. Ernest & Young'ın yayımladığı “*Empathy in Business Survey*” isimli araştırmanın sonuçlarına göre araştırmaya katılanların %54'ü işten ayrılma nedeni olarak yöneticilerinin empatiden yoksun olmalarını göstermiş.

Bir diğer önemli araştırma, algı yönetimi ile ilgili. Empatinin işyerindeki etkisine ilişkin çalışma, Harvard Business School ve University College London'dan bir grup akademisyen tarafından tamamen farklı bir ortamda, bir kafeteryada yapılmış. Bu çalışmada farklı bir senaryo deseni uygulanmış. Yemeklerin lezizliği üzerine “Aşçılar müşterilerini gördüklerinde daha lezzetli yemek yapıyorlar” (Cooks make tastier food when they can see their customers) fikri üzerinden dört farklı senaryo denenmiş. Birinci senaryoda, müşteriler ve aşçılar birbirlerini görmemiş. İkincisinde, müşteriler aşçılara

görmüş ama aşçılar onları görmemiş. Üçüncü senaryoda, aşçılar müşterileri görmüş ancak müşteriler onları görmemiş. Dördüncü senaryoda ise iki taraf da birbirini görmüş. Sonuçlar; aşçıların müşterilerini gördüğünde onlara empatik baktıklarını ve pişirdikleri yemeklerin daha lezzetli olduğunu ortaya koymuş.

Diğer bir sağlık araştırması ise 2008'de Kuzey Amerika Radyoloji Derneğinin (Radiological Society of North America) yıllık toplantısında sunuldu. Bu araştırmaya göre, rapor yazılması için radyoloğa gönderilen radyolojik çıktıların yanında bir grup hastanın fotoğrafı da vardı ve uzmanın bunları da göz önüne alması istendi. Diğerinde ise uzman sadece çıktıları okuyup raporunu yazdı. Araştırmacılar sonuç kısmına şu notu düştiler: “*Araştırmamız; hastaya, sahibi gizlenen bir vaka olarak değil de bir insan olarak yaklaşmanın önemini ortaya koymaktadır.*” Bu durum bize, empati deneyinin sadece teşhislerin kalitesini değil, verimliliğini de artırdığını gösteriyor.

Empati Bir Beyin Fonksiyonudur

Her hareketimizin, her davranışımızın beyinde biyokimyasal bir karşılığı oluyor. Beyin, ruh yapımızın aracı organı olarak tanımlanabilir. Yaptığımız tüm işlerde vücudumuz, organlarımız çalışırken, beyin de aracılık yapıyor. Bunun farkında olarak, geleceğe yaptığımız yatırımlarımızın da beyinde biyokimyasal bir karşılığı olacaktır. Geçmişte ‘bilinçaltı’ diye adlandırılan, şimdi ‘örtülü bellek’ diye

tanımlanan, gerçekleştirdiğimi tüm iş ve düşünceler beynimizde arşivlenir ve gelecekte bunları bir şekilde kullanırız.

Sol, Sağ ve Ön Beyin Loblarının Farkı

Beynin farklı bölgelerini kullanmak, yaşamın tüm alanlarından olduğu gibi liderlikte de önemli yer tutar. Beynin sol ya da sağ lobunu kullanmamız, yaşamımızda farklılıklara yol açar. Yöneticiler, beyin değişik bölgelerini kullanarak, kendilerini sıradan insanlardan ayıran davranışlar sergiler. Mesela beyin sol lobunu kullanan yöneticiler, daha önceden alınan kararlara uyar ve bu kararları en iyi şekilde hayata geçirirler. Beynin sağ lobunu kullananlar ise liderli vasfı olan yöneticilerdir, kararları kendileri alır ve uygulanmasını talep ederler. Ön beyin diğer bölümlerden daha baskın olan yöneticiler ise organize eder, karar verilmesinde yönlendirici rol alırlar. Empatik lider, hem düşünen hem de hissedenden beyinini eş zamanlı kullanabilir.

Sağ Beyni Kullananlar Liderlik Vafına Sahiptir Ama...

Beynin sol lobunu kullanan yöneticiler, birlikte çalıştıkları insanları duruma uydurma, uyarılma eğilimindedirler. Risk alınmasını istemezler, var olan statükonun sürmesinden yanadırlar. Beraber çalıştıkları insanları “sana verilen görevleri yapman yeterli” diyerek sınırlandırır. Beynin sağ lobunu kullananlar ise, yanında çalışanları motive eder, onları



galeyana getirir. Bu liderlik vasfına ait bir özelliktir. Ancak başlangıçta insanları bir araya getiren bu davranış, uzun vadede başarılı olamaz. Toplumlara baktığımız zaman, devrimleri başlatan liderlerin beynin sağ lobunu kullananlar olduğunu görürüz. Ancak liderin attığı adımı ileri götürenler ön beyni çalışanlardır. Ön beynini kullananlar, beraberindekileri motive eder, onları enerjik hale getirir. Diğer insanları hareketlendirir ve kendilerini de motive eder. Ön beynini kullananların olduğu ortamların enerjisi çoğalır. Hiçbir şey o an için yapılmaz, sürekli bir akış vardır.

Övmek, Övünmek, Dövünmek

Beynin farklı loblarını kullananlar, tepkileri açısından da farklı eğilimler sergiler. Örneğin sol beyin lobunu kullanan insanlar çok sık olarak “keşke” sözünü kullanırlar; kısaca dövünme eğilimindedirler. Sağ beynini kullananlar ise liderlik vasfı nedeniyle kendileri ve yaptıkları ile övünmeyi tercih ederler. Sadece kendilerini övmeyi değil, övülmeyi de severler. Ön beyni ile hareket edenler ise kendilerini değil ama başkalarını över. Çevrelerindeki insanları alkışlar, doğru yapılan davranışları över, herkesin kendisini iyi hissetmesini sağlar. Bu insanlar benliklerini ikinci planda tutmayı başarırlar.

Sağduyu ve Karar Alırken Duyguların Rolü

Bir konu hakkında yargıya varmadan önce, farkında olalım ya da olmayalım, önce aklımıza başvurur, ardından da iç sesimizin verdiği hükme göre davranırız. Kısaca “içten bilme” diyebileceğimiz sağduyunun yardımıyla hüküm veririz. Sıradan insanlar akliselim davranmayı fazla önemsemeyiz. Fakat liderlik vasıflarına sahip, sorumluluk taşıyan insanların

böyle bir duyarlılık ile hareket etmeleri gerekli ve yararlıdır. İnsanın isabetli bir sağduyu sergileyebilmesi için, sezgilerini yeşertebileceği zihinsel bir alt yapısı ve kendini geliştirebileceği bir bilgi tabanı olmalıdır. Nasıl çöllerde ağaç olmadığı için yağmur yağmıyorsa, zihni birikimi olmayanların yeterli düzeyde duygusal birikimi de olmayacaktır. Bu kişilerin sağduyuları açık değildir.

Liderlikte Gurur ve Eleştiri

Kibirli insanlar eleştiriye tahammülsüz olurlar. Böyle insanlar aşırı duyarlı olduklarından, eleştiriye aşağılanma gibi yorumlayabilirler. Kendilerini eleştirenleri affetmedikleri gibi unutmazlar da. Kendilerini eleştirme “hata”sını gösterenleri yanlarından tutmazlar. Böyle aşırı gururlu liderler, kendilerini sürekli alkışlayan insanların yakınında olmasını tercih eder. Yüksek ego ya da büyüklük hastalığı daha çok liderlerin yaşadığı bir problemdir. Eleştirilerin kendine yönelik aşağılama olmadığını bilen ve buna açık olan liderler ise gerçekten demokrat olabilir. “Ben demokratım” diyen bir lider, eleştiriye kapalıysa, gerçekte sadece kendisi için demokratır.

Değerlerin Yerleşmesinde Liderlerin Önemi

Doğu toplumlarında lidere bağlılık önemli bir özelliktir. Toplamlar iyi bir rol modeli olan liderle ileriye, kötü bir lider modeliyle karşılaştıklarında ise geriye giderler. Halkın ihtiyaçlarını kendi çıkarlarından önemli gören, örnek davranışlar sergileyen, sözünde duran, övgüye değer hareketlerde bulunan ve gönlü kirlenmemiş liderlerin öncülüğü, toplumun geneli tarafından kolayca benimsenir.

Lider türleri bürokrasiyle farklı ilişkiler kurar. Klasik lider; iyi sistem kurar, bürokrasiyi oluşturur, kendini zorlamaz. Kutunun dışına çıkmaz, verilen görevi en iyi şekilde yapar, geri adım atmaktan korkar, adeta bir koyun çobanlığı yapar. Yani sürüleri, sürü psikolojisini ve itaati çok sever. Şu anda bürokraside bulunan klasik liderler yeni işlere imza atmayan, riske girmeyen ve hata yapma korkusu içinde hiçbir şey yapmama hatasına düşen liderlerdir.

Prens kitabının yazarı Makyavel'e “Zalimlere iktidara gelme yolunu öğretiyorsunuz” diye itiraz ediyorlar. Verdiği cevap şöyle: “Ama ben kitabımda, onlardan kurtulmanın yolunu da yazdım.” Makyavel'in zorbalardan kurtuluş için önerisi, aslında iyi bilinen yoldur; oldukça güçtür, engeller ile doludur ama sağlamdır. Bu, “fazilet savaşçısı” olma yoludur. Kestirme yolu seçenler, zorbalardan, zalimlerin yanında yer alabilir; ama uzun vadeli başarıyı tercih edenler, arkalarından iyi konuşulmasını, mezar taşlarına “iyi insandı” yazdırmak isteyenler ilkeli davranmalıdır.

Bir lider mazlumların yanında yer alıyorsa, tarihin her döneminde hayırla anılmıştır. Toplumu yönlendiren, insanların sözlerini kendilerine örnek aldığı liderlerin en sık karşılaştığı sorun, takipçilerine erdemleri doğru şekilde aktarmalarına rağmen, özel yaşamlarında bu değerlere uygun davranmamalarıdır. Bir değeri yücelten insan, onu yaşamaya da çalışmalıdır. Konuştuğu ile yaptığı birbirine uymayan kişinin inandırıcılığı olmaz. Benimsediğimizi dile getirdiğimiz faziletler, varlıklarını kağıt üstünde sürdürmez; yaşanarak hayata geçirilebilirler. Erdemleri hayatımıza sözlerimizle değil, eylemlerimizle sokabiliriz.

Liderlerin, Kâşiflerin ve Mucitlerin Ortak Noktası

Liderler insanlara ümit aşılar. Bu nedenle de karamsar insanlar genelde iyi lider olamazlar. Gerçek önderlik vasfına sahip olanlar, en kötü ve zor durumlarda bile, ürettiği projeler ile güzel beklentiler oluşturacak kişilerdir. Bu özelliğe sahip olan bir başka grup da kâşifler ve mucitlerdir. Örneğin Edison... 67 yaşındayken yaşamını vakfettiği, tüm çalışmalarını içeren atölyesi yanar. Edison, oğlu Charlie'ye, "Anneni çağır, o da bizimle beraber yangını izlesin" der. Ardından sabah, tüm ailesi ile bir araya gelir ve bir yandan kahvaltıda edip diğer yandan şöyle söyler: "Şu anda bütün hatalarımız yanmış durumda." Edison, ilerlemiş yaşına rağmen azminden hiçbir şey kaybetmez ve yangından üç hafta kadar sonra ses kayıt sisteminin temelini oluşturan "fonograf" cihazını icat eder. Edison'un bu icadı, umut etmenin insan yaşamındaki rolünü gösteren manidar bir örnektir. Yaşamı boyunca sarf ettiği tüm emekleri yangın ile kaybolan bir in-

sanın eski bilgilerini bir araya getirerek, yeni bir icat ortaya koyması, aslında bir hayaldir. İlerlemiş bir yaştaki insandan beklenen "Madem öyle, bundan sonra bir sahil kasabasına yerleşir, kalan zamanımı balık avlayarak geçiririm" demesidir. Ama Edison, hayallerini ümitle birleştirmiş ve hedefine ulaşmıştır.

Umut etmenin önemini gösteren bir başka olay da savaşlardır. Ümidini yitirmeyen komutanın kazancı zafer olur. Binde bir ihtimalle dahi savaşta yenilebileceğini düşünen kumandan mağlup olur. Savaşta kaybetmeyi bir seçenek olarak düşünmeyen komutan mücadele edebilir. Kısaca, ümit insanların yaşamında her türlü başarının anahtarı olan duygulardan biridir.

Liderlik 3 Türüdür, Zekâ 5...

Liderlik 3 temel türe ayrılabilir: Klasik, karizmatik ve bilimsel. Üç türdeki liderler, ödül-ceza yönetimi, kriz yönetimi, motivasyon, inisiyatif kullanma, fikir üretme, tecrübeden faydalanma, bürokrasi ile ilişki, iletişim yöntemi, iş yapma biçimi, sorun çözme biçimi, planlama yeteneği gibi çok çeşitli konularda, farklı yaklaşımlar sergiler.

Örneğin, birini ödüllendiren ya da cezalandıran lider nasıl davranır? Karizmatik liderler, yanlış davranışta bulunanlara karşı aşırı duyarlıdır. Hızlı karar verirler ve sezgileri ile hareket ederler. Klasik liderler, yapmaları gereken vazifeleri en iyi şekilde gerçekleştirir ama fazladan bir adım daha atmaz. Karizmatik liderler ise riskten kaçmaz, hatta kimi zaman aşırıya gider; ödül-ceza sistemi uygular. Bilimsel liderlerde ise öncelik ödüllendirme, cezalandırma ise istisnadır.

Nöroliderlik açısından 5 temel zekâ türü vardır: Mantıksal, duygusal, bedensel, vicdani ve sosyal zekâ. Mantıksal zekâ sahipleri; idealist davranır. Duygusal zekâ sahipleri; aktivist olmayı öngör. Bedensel zekâ; iş disiplini içinde ve realist olmayı ön plana çıkarır. Vicdani zekâ sahipleri; iç seslerini dinler, iç sorumluluk ve hesap verebilirlik ile hareket eder, etik değerlere sahiptir, ahlâktan ve akıllı yürütmeden yararlanır. Bilgelige saygı duyar, alçak gönüllüdür ve sosyal zekâ sayesinde iş birliğine açıktır. Çalışmalar gösteriyor ki örneğin Hitler'in mantıksal, duygusal, bedensel ve sosyal zekâsı yüksek ama vicdani zekâsı oldukça düşüktü.

Liderler Vicdani Zekâya Sahip Olmalı

Askeri zaferler kazanmış ve siyaseten Almanya'nın desteğini sağlayan Hitler, milyonlarca insanın ölümüne de yol açmıştı. Böyle birini liderlikten bahsederken örnek olarak anmak doğru olmayabilir. Hitler'in liderliğinin gerçek liderlik olmadığı ortadadır. Liderlik denince tek kriter başarılı olmak değildir. Savaş kazanan bir asker, yetenekli bir ressam, öz disiplini olan bir insan olarak Hitler, sergilediği liderlik modeliyle kitleleri hareket geçiriyor, ancak kendisine muhalefet eden herkesi yok ediyordu. Siyasal, sosyal zekâ açısından belki bir dâhiydi, ancak vicdani zekâsı yerlerde sürünüyordu. Yahudilerin de arasında olduğu milyonlarca insanı, aşağı ırk oldukları bahanesi ile öldürüyordu. Hitler gibi zalimler, başarılı oldukları zaman kahraman kabul edilirler. Ama lider olmanın tek kıstası başarı olamaz. Başka kriterleri de olmalıdır. Zulmeden birinin liderliği, gerçek bir liderlik değildir. Liderler, vicdani zekâya da sahip olmalıdır.

Örneğin Albert Einstein, bir dâhiydi, mükemmel bir bilim insanıydı, Nobel Fizik Ödülü almıştı. Ama iyi bir lider değildi. Zekâsı çok yüksekti fakat evliliğinde problemler vardı. IQ'su yüksek ama EQ'su yani duygusal zekâsı deyim yerindeyse yerlerde sürünüyordu. İyi bir bilim adamı olması her alanda lider olacağı anlamına gelmiyor. Tıpkı Einstein'ın ailesine iyi bir liderlik yapamaması gibi.

Farklı Liderlik Türleri Bürokrasiye Farklı Yaklaşır

Liderlik tipolojileri, bürokrasi ile farklı ilişkiler kurar. Klasik lider; iyi sistem kurar, bürokrasiyi inşa eder, kendini zorlamaz. Sınırların dışına çıkmaz, vazifelerini olma-



şı gerektiği gibi gerçekleştirir, geri adım atmaktan çekinir. Deyim yerindeyse Klasik liderin yaptığı koyun çobanlığıdır. Yani sürüleri, sürü psikolojisini ve itaati çok sever. Şu anda bürokraside bulunanların pek çoğu, klasik liderlerdir; yeni işlere imza atmaktan çekinen, risk almayan ve hata yapma korkusu içinde hiçbir şey yapmama hatasına düşenler...

Karizmatik liderler, klasik liderlerin aksine bürokrasiyi ezip geçerler, haklı olduğunu düşündükleri meselelerde bürokrasiyi bir kenara itebilirler. Geri adım atmaktan çekinirler. Gerekirse sürünün geleceği için risk alabilen liderlerdir.

Bilimsel liderlik ise "Bir insana zorla bir şey yaptırabilirsin ama zorla inandıramazsın" kuralıyla hareket eder, geri adım atmaktan çekinmediği gibi bürokrasiyi de engel olarak görmez, onu ikna edebilmek için seçenekler üretir. Bilimsel liderler kaz çobanlarının yaptığı gibi davranır; çalışanlarını özgür bırakır ama onların yaptığı tüm hamleleri de takip eder. Böylece de krizleri daha oluşmadan fark eder ve birlikte çalıştığı kişileri, ikna ederek yönlendirir.

Kazanılan Küçük Zaferler, Strateji Yoksa Önemini Kaybeder

Liderlik tipolojileri, iletişim yöntemleri ile de birbirinden ayrışır. Klasik lider vasıflarına sahip olanlar birlikte çalıştığı insanlar ile iyi ilişkiler kurar, risk almaktan kaçınır, hata yapmamak için büyümeyi kabul eder. Karizmatik liderlik vasıflarına sahip olanlar birlikte çalıştığı insanları sever ve onlarla iyi ilişkiler kurar, savaşmayı arzular, çabuk büyür, kayıpları da büyük olur. Böyle liderlerin kendi duyguları her şeyden önce gelir. "Top hep benim ayağımdaymış" diyen futbolcular gibidirler. Hep orta sahada oynamak isterler. Bilimsel liderlik vasıflarına sahip olanlar ise hem kendisinin hem de karşısındakinin duygularını önemser, birlikte çalıştığı insanlar ile iyi ilişkiler kurar ama onları sever de. Kendi duyguları kadar, karşısındakinin de duygularını önemser. Bilimsel liderlik vasıflarına sahip kişiler, 8 hamle sonrasını düşünerek hamle yapar. Stratejik düşünme, bilimsel liderliğin temelinde yatar. Çünkü stratejiniz yoksa kazandığınız küçük zaferlerin, küçük başarıların hiçbir önemi yoktur, savaşı kaybedersiniz. Bilimsel liderler, büyük düşünür ve stratejik adımlar atar. Vizyon sahibidir. Karizmatik liderde vizyondan çok misyon vardır, görev neyse onu yapar.

Pozitif Liderlikte Güven Esastır

Liderlik çemberinde güven merkezde yer alır. Otomobillerin tekerleğini hayal edin. Eksen ve aks nasıl merkezde ise, liderlik çemberinde de aks güvendir. Bir liderin en başat niteliği güvenilir olmasıdır. Aldığı kararlarının devamlılık göstermesi, tecrübe sahibi olmak, ilkeler ve değerleri olması... Bunlar önemlidir ama temelde hepsi güvene dayanır. Bilimsel ya da pozitif liderlikte güven esas, kuşku ise istisnadır.

2009 yılında 54 bin kişi üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, katılanlara şöyle bir soru soruluyor: "Lider ya da yöneticinizin nasıl olmasını istersiniz?" En çok alınan yanıt "güvenilir ve dürüst olması gerekir" şeklinde. Takip eden yanıtlar şöyle: "İnsan odaklı olmalı" ve "iletişime açık olmalı." Bu araştırma da gösteriyor ki insanlar liderlerinin açık, şeffaf ve dürüst bir bakış açısına sahip olmasını istiyor. Liderlik çemberinin merkezinde güven, onun çevresinde ise yeterlilik, değerler ve sosyal zekâ bulunuyor. Biliyoruz ki sevgi, korku ve güven birbirine bağlı şekilde hareket ediyor: Sevgi çoğaldığı zaman, güven artıyor; İki arasında bir neden-sonuç ilişkisi var. Sevgi azalınca, korku artar; korku artınca, güven zayıflıyor.

Negatif Liderlik ile Başarı Mümkün Değil

Yaşadığımız dönemde, liderlik stili de değişti. Günümüzde negatif liderlik ile başarı mümkün değil. Eski zamanlarda, kesin sonuç almak için korku salan bir liderlik yaklaşımı vardı. Böyle davranan liderler, güçlerini kaybettiklerindeyse sokağa bile çıkamaz oluyorlardı. Bunun tarihte örnekleri görülmüştür: Napolyon ve Hitler böyle, negatif liderlerdir. Korku salarak yönetmişlerdir. Zor olan pozitif liderliktir. Pozitif liderlikte sabretmek, çevresindeki kişilerin olumlu yönlerini keşfetmek gerekir.

Günümüz Bireysel Dehanın Değil, Takımsal Dehanın Çağı

Bilmeliyiz ki, nöroliderlik, insanın karar alma süreçleriyle ilgili bir alandır. Öyle ki kendine liderlik edemeyen biri, başkalarının da lideri olamaz. Beyin ile ilgili MR araştırmaları bize gösteriyor ki, beynin sessiz bir organ değildir. Beynimiz aslında davranışlarımıza aracılık eden bir organımızdır. Beynimiz de bizimle birlik-

te hareket ediyor ve bu durum ruh sağlığımızla da yakından ilgili. Stres altındaki beyin ile ilgili araştırmalar, bu koşullarda salınan hormonların, yakın döneme ait bilgilerin anımsanmasına yaradığı ve hafıza depolarını olumlu yönde etkilediğini ortaya koyuyor. Bu araştırmalara göre belli bir düzeydeki stresin yol açtığı kaygı, öğrenmek için yararlı. Yani kontrolsüz, aşırı stres zarar veriyor ama az miktarda stres de faydalı. Liderliğin de önemli bir özelliği stresi yönetebilmesi. Sıfır stres ölüme, yokluğa yakındır; ama kontrol edilebilen stres, insanı hedefine ve başarıya götürür. Kontrollü ve az miktarda kaygı bizi öğrenmeye yönlendiriyor.

21. Yüzyıl Liderlik Kavramını Değiştirdi

Günümüzde liderliğin 21. yüzyıl becerilerini de içermesi gerekiyor. Çünkü 21. yüzyıl becerileri, liderlik kavramının içeriğini değiştirdi. Bunlardan birisi takım çalışması yapabilmektir. Günümüzde bu kavram çok önemli. Bireysel dehanın değil, takımsal dehanın çağında yaşıyoruz. Takım lideri olabilmek için empati yeteneğinin gelişmesi gerekiyor. Bunun bilimsel yöntemi de duygusal zekâ eğitimidir.

Özetle, liderlik aileden başlar. Ailede liderlik yapabilen, evinde liderlik özellikleri gösteren insan, iş yerinde de lider olabilir. İnsan liderliğe kendisinden başlamalıdır. Önce kendisini, sonra ailesini, daha sonra da işyerindekileri yönetebilir. Bu ailede olduğu gibi ekonomide, siyasette, sağlıkta, her alanda değişmez bir kuraldır.

Kaynaklar

Emotionintell - The Pioneering Approach To Emotional Intelligence Training (2020) <https://www.eiagroup.com/live-course/emotional-intelligence-training-online/>

Ned Kock1, Milton Mayfield1, Empathetic Leadership: How Leader Emotional Support and Understanding Influences Follower Performance Journal of Leadership & Organizational Studies 2019, Vol. 26(2) 217-236 [sagepub.com/journals-permissions](https://journals.sagepub.com/journals-permissions) DOI: 10.1177/1548051818806290 journals.sagepub.com/home/jlo

Tarhan, N. ve Tutgun-Ünal, A. (2021). Uskudar Democratic Leadership Scale Validity and Reliability Studies. The Journal of Neurobehavioral Sciences-JNBS, 8(2), 96-106. ISSN: 2149-1909. Erişim Adresi: <https://online.flippingbook.com/view/53734725/24/>

Tarhan, Nevzat, Toplum Psikolojisi ve Empati, (2010) İstanbul: Timaş Yayınları, 2010

Tarhan, Nevzat, Mesnevi Terapi (2012) Timaş Yayınları, İstanbul

Yehonatan N. Turner, M.D., radiology resident at Shaare Zedek Medical Center in Jerusalem, (2008) Israel. https://press.rsn.org/timssnet/media/pressreleases/pr_target.cfm?ID=389

Tesis yönetimi

Prof. Dr. Yeter Demir Uslu



1978'de Ankara'da dünyaya geldi. 1999 yılında Selçuk Üniversitesi İİBF Kamu Yönetimi Bölümünden mezun oldu. İşletme doktorasının ardından özel sektörde ve İller Bankası Genel Müdürlüğünde çeşitli görevlerde bulundu. 2011-2014 yılları arasında Ordu Üniversitesi İİBF İşletme Bölüm Başkanlığı ve Sosyal Bilimler Enstitüsü Müdür Yardımcılığı görevlerini üstlendi. 2013 yılında yönetim ve strateji alanında doçent oldu. 2015-2016 yılları arasında Giresun Üniversitesinde İşletme Bölümü Öğretim Üyeliği ve Dekan Yardımcılığı yapan Uslu, 2016 yılından bu yana İstanbul Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesinde Sağlık Yönetimi Bölüm Başkanlığı görevini sürdürmektedir.

Son dönemlerde artan rekabet ortamı ve değişen talepler sebebiyle işletmelerin kaynaklarını etkili ve verimli kullanmaları, sürdürülebilir olmaları ve yönetim sistemi geliştirmek için birincil faaliyetlerini yürütmesi dışında diğer faaliyetler için bir model belirlemeleri gerekmektedir. Günümüzde bahsi geçen bu faaliyetlerin daha efektif yürütülebilmesinin bir yolu da tesis yönetimi süreci ile sağlanmaktadır. Tesis yönetimi, kurumun amaçlarına minimum maliyetlerle ulaşabilmesi için gereken kaliteli çalışma ortamı ile destek hizmetlerinin bir örgüt aracılığıyla sağlanması sürecidir. (1) İş literatüründe tesis yönetimi yeni bir kavram olsa da aslında iktisat literatüründe 50 yıl önce ortaya çıkmıştır. 1980'lerin sonundan itibaren Amerika Birleşik Devletleri başta olmak üzere diğer Avrupa ülkeleri; Japonya, Avustralya ve İngiltere gibi ülkelerde gelişen bir model olmuş ve böylece tesis yönetimi meslek ve disiplin olarak dünyada yer edinmiştir (2). Değişen koşullar, talep edilen hizmetler ve gelişen teknoloji ile hizmet alanlarının daha geniş yelpazede değerlendirilmesiyle beraber tesis ve bina yönetiminde yeni yaklaşımlar gündeme gelmiştir.

Avrupa Standardizasyon Komitesi tesis yönetiminin amaçlarını; "paydaşlar arasında iletişimi geliştirmek, şirketin birincil faaliyetlerinin ve tesis yönetimi süreçlerinin etkinliğini iyileştirmek, çıktı kalitesini arttırmak ve sistemleri geliştirmek" olarak açıklamıştır (3). Tesis yönetimi, daha önceleri kısa vadedeki hedeflere odaklanırken son dönemlerde uzun vadedeki hedeflere ve çıktılara odaklanmaktadır. İşletmelerin varlığını sürdürülebilir kılması için bu hedefler içerisinde birincil hedef ise maliyetlerin düşürülmesidir. Tesis yönetiminde iletişim altyapısı, gayrimenkul stratejisi, yönetim ve kontrol, temizlik, yemek, güvenlik, idari ve mali işler, enerji yönetimi, teknik yönetim vb. hizmet alanı oldukça geniştir. Fakat işletmelerde birincil faaliyetler ve talepler doğrultusunda bu hizmet alanları değişiklik göstermektedir. Tesis yönetiminde tek bir stratejiden bahsetmek mümkün değildir. Çünkü her işletmenin kalitesi, çevresi, hizmet sistemi ve koşulları gibi süreçlerin her birinin kendine özgü yapıları bulunmaktadır. Bu nedenle her birinin stratejilerini ayrı ayrı planlamak ve uygulamak gerekmektedir. Bu çerçevede tesis yönetiminin faydaları; çalışan verimliliğini yükseltmek, kaynakları etkili kullanmak, tesis için planlanan stratejiler ile kuruluş

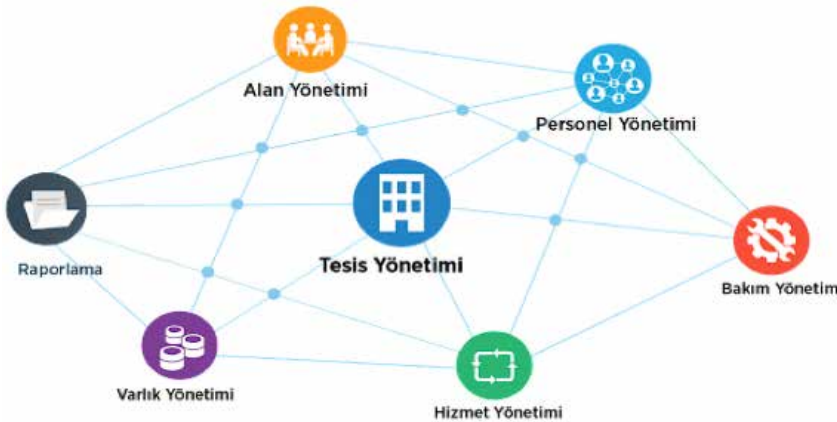
için planlanan stratejilere uygun şekilde hareket etmek ve maliyetleri en aza indirmektir. İşletmelerdeki dış kaynak kullanımını maliyetleri düşürmede işletmeye katkı sağlamaktadır. Bu sebeple yöneticilerin dış kaynak kullanım aşamalarını koordineli bir şekilde işletmeye özgü bir strateji ile uygulamaya koymaları işletme açısından kârlı olacaktır. Dış kaynak kullanımında işletmeler açısından sağlanan yararlar aşağıdaki gibi sıralanabilir (4):

- İşletmenin organizasyon yapısının küçülmesi,
- İşletmenin büyümesi için imkan sağlanması,
- Maliyetleri azaltarak, verimlilik ve etkinliğin artırılması,
- Sermaye bağımlılığının azaltılması,
- Pazardaki fırsatların değerlendirilmesi, aynı zamanda pazarda oluşabilecek tehditlere karşı önlem alınması,
- İşletmelerin kendi imkanlarıyla sahip olamayacağı kaynakları elde etmesine yardımcı olunması.

Bütün bunlarla birlikte dış kaynak kullanımında karşılaşılabilecek riskleri de göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Nitekim rekabet üstünlüğünü amaç edinen işletmeler için dış kaynak kullanımını işletmelerin yapılarına uygun bir şekilde tasarlanmalı ve uygun stratejiler ile planlanmalıdır.

Tesis Yöneticisi Temel Yetkinlikleri

Yönetim, çok eski çağlardan beri var olan bir disiplin ve aynı zamanda bir sanattır. Bir işletmenin sürdürülebilirliğinde birçok strateji ve gelişim teorisi rol almaktadır. Her ticari veya kurumsal işletmede temel yetenek ya da birincil işlev olarak ifade edilen argümanlar vardır. Örneğin bir hastanenin birincil işlevi hastalara gereken tedavi planlamalarıyla



Şekil 1: Tesis Yönetimi Kapsamı



Şekil 2: Tesis Yöneticisi Yetkinlikleri

hizmet sunmaktır. İlgili işlevin yürütülmesini sağlayan kişi, yönetici olarak ifade edilmektedir. Bu sebeple binaların, tesislerin etkin bir şekilde işletilmesi, yürütülmesi ve bakımından sorumlu olan kişiye de "tesis yöneticisi" denilmektedir.

Uluslararası Tesis Yönetimi Birliği (IFMA) Sertifikalı Tesis Yöneticisi (CFM)'nin IFMA'nın belirlediği amaçlar doğrultusunda profesyonel mükemmelliği sağlamak, tesis yönetiminin değerini arttırmak, tesis yönetiminin profesyonel uygulaması için standartlar oluşturmak ve gelecekteki tesis yönetimi uygulamasının olumlu yönde etkilemek gibi yetkinliklere sahip olması gerekliliğini vurgulamaktadır. Tesis yönetimi için Sertifikalı Tesis Yöneticisinin, iletişim becerisi, acil durumlara hazırlık, çevresel yönetim ve sürdürülebilirlik, kalite, teknoloji, işletme ve bakım, liderlik, insan ilişkileri, gayrimenkul ve emlak yönetimi becerilerine sahip olması gerekir (5). Tesis yöneticilerinin söz konusu becerilerinin her biri için değişen şartları göz önünde bulundurarak kendilerini sürekli geliştirmeleri ve var olan değişimlere ayak uydurarak uygun stratejileri planlamaları gerekmektedir. Özetle tesis yöneticisi, binanın inşa sürecinden son alınan hizmet sürecine kadar tüm süreçlerde var olan ana aktördür. Bu süreçte müşteri memnuniyetini ön planda tutmak, iletişim becerilerini doğru kullanmak, zamanını etkili ve verimli kullanmak, işletmenin amacına yönelik çalışmak ve değişen koşullara uygun davranmak gibi sorumlulukları göz önünde bulundurarak kuruma fayda sağlamayı amaç edinmelidir.

Türkiye'de Tesis Yönetimi

Ülkemizde 1990'lardan sonra başlayan öncelikle güvenlik ve temizlik sektöründe taşeron olarak hizmet veren işletmelerin değişen koşullarla güncellenerek hizmet sunumundaki alanları genişlettiği görülmektedir. Bu doğrultuda tesis yönetimi en fazla istihdam alanı sağlayan sektörlerin başında gelmektedir. Konut ve ticari gayrimenkul hizmet alanında gelişmelerin artmasıyla Türkiye'de tesis yönetimi açısından en önemli alanlar; AVM'ler, konut

ve yüksek binaların olduğu alanlardır. Fakat diğer ülkelerle kıyaslandığında tesis yönetimi kanunlar açısından yetersiz, gelişim göstermesi gereken bir model olarak karşımıza çıkmaktadır. Sektörün bir meslek olarak tanıtılması, tesis yönetiminin geliştirilmesi ve tesis yöneticilerine destek olmak amacıyla birçok firma bir araya gelerek 21 Aralık 2017'de Tesis Yönetim Derneği (Turkish Facility Management Association)'ni kurmuştur.

Sağlık sektörü açısından tesis yönetimi değerlendirildiğinde, son yıllarda Sağlıkta Dönüşüm Programı ile sağlık sektöründeki gelişmelerle birlikte hastane sayılarında artış olmuştur. Bu artışla beraber hastaneleri yöneten kişilerin sadece hizmet sunumunda değil bina bakım-onarım, güvenlik, temizlik, teknik yöntem ve enerji gibi alanların kontrolünü sağlamak amacıyla birincil faaliyetlerinin yanında diğer faaliyetler için de bir yönetim modeli oluşturması beklenmektedir. Son dönemlerde sağlık sektöründe en büyük tesis yönetimi ihtiyacı, şehir hastanelerinin hayata geçmesiyle ortaya çıkmıştır. Sağlıkta kamu-özel iş birliği modelinin bir örneği olan şehir hastanelerinde, sözleşmelerin niteliklerine göre kapsamı değişmekle birlikte P1 ve P2 olarak ifade edilen 19 hizmet kalemi yer almaktadır. Bu hizmet kalemleri; tesis yönetim hizmetleri kapsamında yer alan bakım-onarım, temizlik, otopark, güvenlik, yemekhane vb. hizmetlerden oluşmaktadır. Kamu tarafının sadece çekirdek hizmetlerin sunumuna odaklanması devasa sağlık komplekslerinin tesis yönetim hizmetlerinin profesyonel bir şekilde sunulmasına imkan sağlamaktadır.

Sonuç

Tesis yönetimi, 1800'lü yıllardan itibaren literatüre kazandırılmış bir kavramdır. Ekonomik şartlar, rekabet koşulları ve talep edilen hizmet değişiklikleri tesislerin yönetim stratejilerinde de yeni bakış açılara ve beklentilere ihtiyaç duyurmuştur. Çünkü işletmeler zamanla yönetim süreçlerinde karmaşık olgularla da karşılaşmaya başlamışlardır. Bu nedenle işletmeler ikincil faaliyetler adı altında dışarıdan

destek alarak, kendi yapılarına özgü bir yönetim biçimini de desteklemiştir. Bu itibarla işletmelerin organizasyon süreçlerinde, rekabet üstünlüğünde, hizmet kalitesinin artırılmasında ve hizmet sunumu süreçlerinde fayda sağlayacağı inancıyla tesis yönetimi süreci önem kazanmıştır. Tesis yönetiminin başarısı; maliyetlerin az olması, az kaynak kullanımıyla beraber verimlilik çıktısı, sürdürülebilirlik, teknoloji ve değişikliklere ayak uydurma, yeniliklere açık olma, kalite standartları gözetme, müşteri odaklılık, işletmeyle bütünleşmiş bir yapı ve gelişime açıklık gibi parametrelerle ölçülebilmektedir.

Sağlık tesisleri yönetimi, genel tesis yönetimine kıyasla hasta odaklı bakım hizmeti sunmak adına yapılandırılmıştır. Bu sebeple sağlık sektöründe tesis yönetiminin temel amacı, çekirdek hizmetlerin sunumunda en iyi çalışma ortamını sağlamaktır. Tesis yönetiminde verilen hizmetlerde ergonomiden işletmeye, mimariden teknığe kadar pek çok disiplinden faydalandığından, hizmeti veren profesyonellerin de kendi alanlarında uzman kişiler olması kaçınılmazdır. Bu uzmanlık, fiziki yapıyı kullanan ve yaşayanlarla tesis yönetimini stratejik bir noktada birbirine bağlayan bir özelliktir (6). Bu sebeple, önemi her geçen gün artan tesis yönetimi disiplininin artık eğitim hayatı içerisinde de geniş kapsamlı olarak lisans eğitiminden başlamak üzere lisansüstü derslerde de ele alınması önerilmektedir. Meslek olarak daha önceden kabul edilmiş bu kavramın yaygınlaştırılması ve tanıtılması faaliyetlerinin sektörden kişi ya da kurumlarla iş birliği yapılarak önemi vurgulanmalıdır. Sonuç itibarıyla tesis yönetimi süreci, insan odağında yaşamı kolaylaştıran, konfor alanını genişleten ve yaşam kalite standartlarını arttırmaya yönelik bakış açısı ile hizmet sektörünün gelişmesine katkı sağlayacak güçlendirici etkiye sahiptir.

Kaynaklar

- 1) Erentürk, K., & Güven, Ö. F., (2018). *Temel Kavram ve Uygulamaları ile Tesis Yönetimi*, Beta Yayınları.
- 2) Nor, M., & Azman, N., (2014). *Facility Management History and Evolution. International Journal of Facility Management*, 5(1).
- 3) Tanrıvermiş H. (2020). *Sağlıkta Tesis Yönetimi. İçinde Y. Demir Uslu (Ed.), Sağlıkta Tesis Yönetimi (1.Baskı). Nobel Akademi Yayıncılık*
- 4) Tanyeri, M., & Fırat, A., (2005). *Rekabet Değişkeni Olarak Dış Kaynak Kullanımı (Outsourcing)*.
- 5) Kadzisz, R., (2015). *Redefining the Executive View of Facility Management (FM). International Facility Management Association*.
- 6) Erentürk K., *Bulaşıcı Hastalık Yönetiminde Tesis Yönetiminin Katkıları. TURAN-SAM*, 12(46):324-8. <http://www.turansam.org> (Erişim Tarihi: 23.08.2021)

Kuş yağmuru!

Prof. Dr. Çağatay Güler



1951 yılında doğdu. 1975 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. Fizyoloji ihtisasının ardından Etimesgut Bölge Hastanesi Başhekimliğine atandı. Ardından halk sağlığı ihtisası yaptı. 1989'da halk sağlığı doçenti, 1996'da profesörü oldu. Nevşehir'e bağlı Gülşehir İlçesi'nde Sağlık Grup Başkanı ve Ordu Sağlık Müdürü olarak görev yaptı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalındaki görevlerinin ardından 2018 yılında emekli oldu.

Ekiden havalandırması iyi olmayan kömür ocaklarında kafes içinde kanaryalar bulundurulurdu. Vücutlarının küçüklüğü ve duyarlı olmaları nedeniyle maden ocağında ölümcül gazlar biriktiğinde çok düşük düzeylerde bile öldüklerinden "erken uyarı aracı" olarak kullanılırlardı. Kanaryaların arkasından ilk etkilenenler o zamanlar küçük bedenleri nedeniyle dar maden galerilerinde çalıştırılan küçük çocuklar olurdu. O kuş yağmuruna neden olan etkenler bölge halkını ve diğer canlıları çoktan etkilemiş olabilir. Biz bu etkinin sonuçlarını yıllar sonra bir türün yok oluşu ya da toplumda onulmaz bazı sağlık sorunlarının artması biçiminde değerlendirir ve nedenini bir türlü anlayamayız. Her yıl gökte uçan "milyarlarca" kuşun en az yarısının doğal nedenlerle öldüğünü biliyoruz. Bunların büyük bölümü ekolojik besin zinciri içerisinde gerçekleştiği için farkına bile varmayız.

Kuşkusuz toplu ölümlerin bir bölümü enfeksiyonlara bağlı olabilir. Sözgelimi su kuşları beslenme bölgelerinde botulizm, salmonella, kuş çiçeği vb. hastalıkları yayabilirler. Ancak aynı yerde enfeksiyonlara bağlı çok sayıda kuş ölümü nadirdir. Daha çok uçuş bölgesi ya da göç yolu üzerinde kuş ölümlerinin dağılması beklenir. Toplu kuş ölümlerinin ve gökten kuş yağıyor gibi olmasının en önemli nedenlerinden biri, ani bir gürültü nedeniyle havalanan kuşların yapı ve engellere çarpmasıdır. Havai fişek gösterilerinin sabahında, çok sayıda havai fişek bir den atılmasına bağlı gürültü ve panikleyen kuş sürülerinin engellere çarpması sonucu küt travmalara bağlı olarak binlerce kuş ölüsünün çevreye dağıldığı bilinmektedir. Kuşlar ağaçlara, binalara, arabalara ve diğer sabit nes-

nelere çarpmaktadır. Bu tip gürültülerin bazıları, kuşların alışlagelen uçuşa yüksekliklerinin çok altındaki yüksekliklerde uçmalarına yol açmaktadır. Çok kişi kuşların büyük bölümünün gece görüşlerinin zayıf olduğunu ve geceleri pek uçmak istemediklerini bilmez. Bunlara rüzgâr türbinlerine, elektrik hatlarına, baz istasyonlarına çarpma sonucu olan kazaları da ekleyebiliriz. Elektrik hatlarına çarpma sonucu yüzlerce sığırcık, karatavuk ya da yeni uçmaya başlayan karganın öldüğü çok görülmüştür. Rüzgâr, fırtına, kar, dolu, yıldırım vb. hava olayları da çok sayıda kuş ölümüne neden olabilmektedir. Kimi kar fırtınalarına bağlı olarak yüzbinlerce kuşun öldüğü görülmüştür. Soğuk esintiler nedeniyle kanatları ve vücutları buzlanan yüzlerce pelikanın boğularak öldüğü bile gözlenmiştir.

Toplu kuş ölümlerinin bir bölümü iklim krizi ile de yakından ilişkilidir. Olağan göç yollarında yiyecek ve su kaynaklarının tükenmesi sonucu yeterince beslenememeleri en önemli nedenlerden biridir. Kar ve don durumlarında kuşların su sağlama olanaklarının ortadan kalabildiği unutulmamalıdır. Kışın sadece yiyecek ve yeme değil suya da gereksinimleri vardır. Bölgedeki böcek türlerinin ve sayılarının azalması da önemli ölüm nedenleri arasındadır. Ayrıca yağmur ormanlarının yok olması, binlerce kuş türünü yok olma aşamasına getirmiştir.

Orman yangınları, kimyasal tesis patlamaları duman nedeniyle kuş sürülerinin solunum yetmezliğine neden olarak çok sayıda ölüme neden olabilir. Çevreye, çalılıklara, ekim alanlarına, demiryolu ve karayolu kenarlarındaki bitkilerle, kent içindeki ağaçlara püskürtülen canlı kıranlar (pestisitler) ve zehirli to-

humlar çok sayıda bitkinin meyvelerini ve tohumlarını da zehirli hale getirerek bunlarla beslenen kuşların ölümüne neden olurken kimi kuş türlerini yok olma eşiğine getirmektedir. Rachel Carson "Sessiz Bahar" adlı kitabında bu duruma dikkat çekerek, bu davranışları sürdürmemiz durumunda kuş cıvıltılarına hasret kalacağımız "Sessiz Baharlara" mahkum olacağımız konusunda bizi uyarılmaktadır.

Carson, kitabının "Ve artık kuşlar ötmüyor" adlı sekizinci bölümünde şunları yazıyor: "Bizi rahatsız eden ya da işimize gelmeyen herhangi bir yaratığın kökünü kazıma biçiminde ortaya çıkan öldürme alışkanlığı arttıkça, kuşlar kendilerini rastlantıyla açıklanamayacak biçimde zehirlerin doğrudan hedefi olarak bulmaktadırlar. Çiftçilerin hoşuna gitmeyen kuşların sıklıklarını azaltmak amacıyla parathion gibi öldürücü zehirlerin havadan uygulanmasına yönelik eğilimler giderek yoğunlaşmaktadır. Balık ve Yabanıl Yaşam Kuruluşu bu eğilimle ilgili ciddi endişesini açıklamak gereği duymuş; "parathion uygulanan alanların insanlar, evcil hayvanlar ve yabanıl yaşam için ciddi bir tehlike yarattığını" belirtmiştir. Sözgelimi Güney Indiana'da bir grup çiftçi bir araya gelerek nehir yatağı bir arazinin parathionla ilaçlanması için bir ilaçlama uçağı kiralamışlardır. Bu alan yakındaki mısır tarlalarından beslenen binlerce karatavuğun tüneme alanıydı. Aslında tarımsal uygulamadaki basit bir değişiklikle, kuşların ulaşmadığı derinliklerde filizlenen bir tohum türü kullanılarak sorun kolayca çözümlenebilirdi. Fakat çiftçiler zehirle öldürmenin yararına inanmışlardı ve öldürme amaçlarını gerçekleştirmek üzere uçakları gönderdiler."



“Ölümler listesinde 65 bin kızıl kanatlı karatavuk ve siğircık kuşu bulunduğu na göre, sonuçlar büyük bir olasılıkla çiftçileri memnun etmiştir. Yabani yaşamla ilgili farkına varılmayan ve kayda alınmamış diğer ölümler bilinmemektedir. Parathion sadece karatavuklara özgül değildir: evrensel bir katildir. Fakat bu nehir yataklarında dolaşan ve belki de çiftçilerin mısır tarlalarına hiç uğramamış olan tavşanlar, rakun ve Amerika keseli sıçanları ne varlıklarını bilen ne de bunlara aldırnan bir yargıç ve jüri tarafından kötü kadere mahkum edilmişlerdi.”

“Peki ya insanlar? Kaliforniya meyve bahçeleri de parathionla ilaçlanmışlardı, bir ay önce ilaçlanmış olan yapraklara dokunan işçiler baygınlık geçirerek şoka girdiler, ancak çok yoğun tıbbi bakımla ölümden kurtuldular. Indiana’da hala ormanlar ve tarlalarda koşuşturan, nehir kenarlarını araştıran oğlan çocuklar var mı? Eğer varsa; el değmemiş bir doğayı araştırdığı kanısında olan herhangi birinin zehirli bölgeye girmesini kim engelliyor? Dolaşırken, bütün bitkileri öldürücü filmle kaplanmış tehlikeli bölgeye girmek üzere olan masum kişilere, girmek üzere olduğu bölgede ölüm tehlikesi olduğunu söyleyecek ihtiyatlı nöbetçi kim? Böylesine korkunç bir tehlike olmasına rağmen, çiftçiler hiç de gizlemeksizin, karatavuklara karşı bu gereksiz savaşlarını sürdürmektedir.”

“Bu durumların hepsinde, insanın aklına şu soru geliyor: Bu zehirlenme halkalarını; durgun bir havuza çakıl taşı atıldığında yayılan halkalar gibi, giderek genişleyen bu ölüm dalgala-

rını kim harekete geçiriyor? Terazinin bir kefesine böcekler tarafından yenilebilecek yaprakları, diğer kefesine ise zavallı rengarenk tüy yığınlarını; böcek öldürücü kimyasal zehirlerin kurunun yanında yaşı da yakan sopası önünde yere düşen cansız kuş kalıntılarını kim koydu? Uçan kuşların kanat çırpışlarından yoksun canlısız bir dünya olacak olsa bile, en üstün değerini bökseksiz bir dünya olduğuna kendilerine hiç danışılmayan sayısız insan grupları adına kim karar verdi? Bu kararı verbilme hakkına kim sahip? Bu karar, geçici olarak güç emanet edilmiş olan otoritenin kararıdır; o bu kararı doğanın güzelliği ve düzenli dünyası kendileri için hala derin ve etkileyici bir anlam taşıyan milyonlarca kişinin dikkatinin dağıldığı bir anda verdi.”

Uçan çok sayıda kuşun yere düşmeye başlamasıyla gündeme gelen en önemli olaylardan biri Avustralya’da görülmüştü. 2007 yılında yaşanan olay, çevresel etkilerin hangi boyutlara varabileceğini gösteren afetlerden biridir. Avustralya’da Esperenta limanında binlerce kuşun ölü olarak yere düşmesi, adeta gökten “kuş yağışı”nı andırıyordu. Bu olayın sonunda yapılan araştırma, ölü kuşlarda kurşun düzeyinin çok yüksek olduğunu gösterdi. Belirlenen kurşun, bölgede çok bulunan kurşun karbonat bileşiği halindeydi.

Avustralya Wiluna kurşun madeninden çıkarılan cevher, ihraç edilmek üzere demiryolu ve kamyonlarla Esperance limanına taşınıyor ancak çevre kirliliğini ve diğer canlıları koruyacak önlemler alınmıyordu. Daha sonra yapılan çalışmalar, çocuk ve yetişkinlerde kurşun

Çevreye, çalılıklara, ekim alanlarına, demiryolu ve karayolu kenarlarındaki bitkilere, kent içindeki ağaçlara püskürtülen canlı kıranlar (pestisitler) ve zehirli tohumlar çok sayıda bitkinin meyvelerini ve tohumlarını da zehirli hale getirerek bunlarla beslenen kuşların ölümüne neden olurken kimi kuş türlerini yok olma eşiğine getirmektedir.

Rachel Carson “Sessiz Bahar” adlı kitabında bu duruma dikkat çekerek, bu davranışları sürdürmemiz durumunda kuş civiltalarına hasret kalacağımız “Sessiz Baharlara” mahkum olacağımız konusunda bizi uyarmaktadır.

düzeylerinin arttığını da gösterdi. Bu durumun, kurşun nakli esnasında yayılan kurşun tozlarından kaynaklandığı anlaşılmıştır. Kurşunun dolaşım, sinir ve üreme sistemi etkileri çok iyi bilinmektedir. Kuşların kanatlarında 750 mg/kg’a kadar kurşun değerleri saptanmıştır. Ortaya çıkan bu sorunlar nedeniyle başlatılan temizleme çalışmaları milyonlarca dolara mal olmuştur. Yapılan düzenlemeler sonucu limandan kurşun ihracı da yasaklanmıştır. Ekim 2007’de Meclis soruşturma kurulunun hazırladığı raporda nikel cevher ihracına bağlı olarak da benzeri kirlilik sorunların ortaya çıktığı belirtilmiş, limandan nikel cevheri ihracı da yasaklanmıştır.

Kaynaklar

Carson, Rachel; Sessiz Bahar (Çeviren Çağatay Güler), (s.103-127), Palme Yayınları, Ankara, 2004.

Güler, Ç. (Ed), Çevre Sağlığı (Çevre ve Ekoloji Bağlantılarıyla), 2. Cilt, (Bölüm 70. Çevre Afetleri), Yazıt Yayıncılık, Ankara, 2012.

Güler, Ç., Başımıza Kuş Yağdıysa Daha Önceden Taş Yağmıştır, <http://cevesagligi.org/> (Erişim Tarihi: 01.11.2021)

Biyolojik silahlar ve biyoterörizm

Prof. Dr. Mustafa Samastı



1951 yılında Sakarya'da doğdu. İstanbul Vefa Lisesi (1969) ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinden (1975) mezun oldu. Klinik mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlığını aynı fakültede yaptı. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak 2010 yılına kadar çalıştı. Daha sonra İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kurucu Dekanı olarak görev yaptı. 2018 yılında yaş haddinden emekli oldu.

Biyolojik ajanların (bakteri, virüs, mantar, biyolojik zehir, vektör artropodlar, böcekler, vb.) kasıtlı olarak insan, hayvan ve bitkilerde zarar oluşturmak, hastalık ve ölüme yol açmak yahut toplumu korku ve endişeye sevk ederek istikrarı bozmak, ülke yönetimlerini tehdit etmek gibi amaçlarla kullanılmasına biyoterörizm denilmektedir. Biyolojik saldırı amacıyla doğal mikroorganizmalar, biyoteknolojik yöntemlerle geliştirilmiş mikroorganizmalar, çeşitli biyolojik ürünler (botulinum toksini, yılan zehri, risin, saksitoksin, stafilotoksik enterotoksin B, çeşitli mantar toksinleri, aflatoksinler vb.) yahut yapay olarak üretilen biyolojik madde benzeri ajanlar kullanılabilir.

Enfeksiyon etkeni mikroorganizmaların keşfedilmesi, tanımlanması ve saf halde elde edilip çoğaltılmaları ancak 19. yüzyıl sonlarında gerçekleşmesine karşılık biyolojik ajanların kullanımı binlerce yıllık bir tarihe dayanır. Önceleri salgın hastalık kurbanlarının (insan ve hayvan) vücut materyalleri veya çeşitli biyolojik zehirler kullanılırken mikrobiyoloji biliminin gelişimi, hastalık etkeni mikroorganizmaların laboratuvar ortamında üretilerek biyolojik silah olarak kullanılmasının önünü açmıştır. Genetik ve biyoteknoloji alanında yakın zamanda ortaya çıkan muazzam gelişmeler kaygı verici şekilde klasik biyolojik silah ajanlarından oldukça farklı yeni bir aşamaya (genetik tasarımı patojenler) geçilmesine imkân sağlamıştır.

Biyolojik ajanların nispeten kolay elde edilip üretilmesi, taşıma ve depolama avantajlarına sahip olması, insan-

dan insana bulaşarak zaman içinde etkilerini büyütebilmeleri, uygulama kolaylığının yanı sıra tespit edilmelerinin zor olması vb. gibi özellikler onları cazip birer saldırı aracı haline getirmektedir. Etkilerini belli bir kuluçka döneminden sonra göstermeleri ve doğal enfeksiyonlardan net olarak ayırt edilememeleri nedeniyle anlaşılabilirliği kolay değildir. Biyolojik saldırılar, oluşturacakları gerçek zarardan çok daha fazla panik, endişe ve korkuya yol açarak (2001 yılında ABD'de yaşanan şarbonlu posta zarfları olaylarında olduğu gibi) toplumun istikrarını bozarlar. Bunun yanı sıra ekonomiye zarar vermek, tarım ve hayvancılık faaliyetleri baltalamak, su ve gıda kaynaklarını kullanılmaz hale getirmek için de biyolojik ajanlardan yararlanılmaktadır.

Biyolojik ajanlar bireysel suikastlardan kitlesel eylemlere kadar farklı amaçlarla kullanılabilir. Ancak biyolojik bir ajanın oluşturacağı zararın çerçevesini belirlemek, belli hedeflere sınırlı uygulayabilmek ve kontrol altında tutmak kolay değildir. Etkilerini sivil-asker ayrımı yapmadan gösterdiklerinden nizami harplerde kullanılmaları kısıtlılık göstermektedir. "Stockholm Uluslararası Barış Araştırmalar Enstitüsü (SIPRI)" Mart 2019 Raporu'nda gen düzenleme teknolojilerinin riskleri konusunda şu tespitler yer almaktadır:

- Patojen mikroorganizmaların daha tehlikeli hale getirilmesi, daha hızlı yayılarak fazla sayıda canlıyı etkilemesinin önü açılmıştır.
- Mikroorganizmalar istenen özelliklerde tasarlanabilmekte, ortadan kalk-

mış olan virüsler yeniden canlandırılabilir.

- Erişime açık genetik veri bankaları ve biyoteknolojik setler kullanarak laboratuvar altyapısı ve genetik teknoloji konusunda uzmanlığı olmayanlar dahi genetik düzenleme faaliyetlerinde bulunabilmektedirler.
- Biyoteknolojik imkânlar biyolojik silah programlarını sonlandırmış devletler için bu programlara yeniden dönmelerini teşvik edici bir mahiyet taşımaktadır.

ABD Ulusal İstihbarat Ofisi 2008'de biyoterörizmi nükleer saldırılardan daha olası bir tehdit olarak değerlendirmiştir. Biyolojik silahlar hava yoluyla, su ve gıda kaynaklarına hastalık etkenlerini bulaştırarak, zararlı böcekleri, vektörleri, ara konakları ortama salarak uygulanabildikleri gibi çok daha farklı tarzlarda bulaştırılan bireyler aracılığıyla da toplumda yaygınlaştırılabilirler. Biyolojik ajanlar hastalık oluşturma, yayılma ve ölüme neden olma potansiyellerine göre CDC (Centers for Disease Control and Prevention) tarafından A, B ve C olmak üzere üç kategoriye ayrılmaktadır.

A grubundakiler (çiçek, şarbon, veba, tularemi etkenleri, botulinum toksini, Ebola ve Lassa virüsleri vb.) insandan insana bulaşabilen, kitlesel ölümlere, ciddi korku ve paniğe neden olan ajanlardır. B grubunda olanlar (bruselloz, ruam, Q ateşi, tifo, kolera etkenleri, ensefalit yapan alfa virüsler vb.) toplumda yayılma potansiyeli olmasıyla birlikte daha az oranda hastalık ve ölüme yol açarlar. C grubundakiler (ensefalit virüsleri... gibi) yüksek risk oluşturmayan etkenlerdir.



Tarihsel Gelişim

Antik devirlerden günümüze kadar sayısız biyolojik terör/savaş uygulamaları yapılmıştır. Hitit metinlerinde (M.Ö. 1500-2000 yılları) salgın hastalıktan ölmüş olanların cesetlerinin düşman topraklarına götürülerek hastalığın bulaştırıldığı kaydedilmektedir. M.Ö. 4. yüzyılda (Herodot'a göre) Hitit askerleri yaradıkları kurbanlarına başta tetanos olmak üzere hastalık bulaştırmak için mızraklarını ve ok uçlarını çürümüş kadavra ve gübrelere batırarak yahut yılan zehri ile bulaştırarak kullanmaktaydı. Romalı askerler de kılıçlarını dışkı ve kadalara batırarak düşmana daha büyük zarar vermeye çalışmışlardır. Orta Çağ boyunca veba hastalığından ölen fare ve insan cesetleri mancınıklarla kale duvarlarından içeri fırlatılarak salgın ve korku oluşturmak için kullanılmıştır. Biyolojik maddeler özellikle düşman atlarının devre dışı bırakılması ve su kaynaklarının zehirlenmesi şeklinde yaygın kullanılmıştır. Kuzey Amerika'da 1763 yılında İngiliz ordusu komutanı barış anlaşması görüşmeleri sırasında Kızılderililere metal kutulara konmuş virüslü battaniyeler hediye ederek çiçek hastalığı bulaştırmış ve ortaya çıkan salgın sonucu 100 kadar yerlinin ölümüne neden olmuştur. Avustralya yerlileri (Aborjinler) 1789 yılında İngilizlerin kasten çiçek hastalığı yaydıklarını ileri sürmüşlerdir. Araştırmacılar bu konuda kayda değer kanıtlar bulunduğunu belirtmektedirler.

Mikrobiyoloji biliminin gelişmesiyle biyolojik silahların geliştirilmesi ve üretiminin önü açılmıştır. Birinci Dünya Savaşı (1914-1918) ile biyolojik silahların kullanımını hız kazanmış, başta Almanya ve

Fransa olmak üzere birçok ülke biyolojik silah üretimine başlamıştır. Alman sabotaj ekipleri kızaklarıyla Rus ordusuna ait at ahırlarına şarbon ve ruam etkenlerini bulaştırmıştır. 1925 tarihli Cenevre Protokolü kimyasal ve biyolojik silahların kullanımına yasak getirmekle birlikte bu protokol uygulanamamıştır. İkinci Dünya Savaşı (1939-1945) biyolojik silahların çok daha etkin ve kapsamlı kullanıldığı bir dönem olmuştur. İngiltere biyolojik silahları endüstriyel üretime sokan (1942) ilk ülke olmuştur. Fransa, Japonya, ABD gibi diğer ülkeler de kendi biyolojik silah programlarını oluşturmuşlardır. Bunlar arasında biyolojik silahları en yoğun şekilde kullanan Japonya olmuştur. İmparatorluk Japon ordusunun gizli 731. birimi 1932-1945 yıllarında Çin ve Sovyetler Birliği'ne karşı birçok biyolojik saldırıda bulunmuş, esirler üzerinde biyolojik silah denemeleri yapmıştır. Bu bilgiler ancak birimde görev yapmış kişilerin itiraflarıyla öğrenilmiştir.

ABD'de 1940'lı yıllarda başlatılan biyolojik silah programında dört bin kadar kişinin görev yaptığı bilinmektedir. Ancak 1969 yılında Başkan Nixon tek taraflı olarak saldırı amaçlı biyolojik silah programının sonlandırılması kararını almıştır. Sovyetler Birliği 1920'lerden itibaren biyolojik silah çalışmalarına başlamıştır. Gizlilik içinde yürütülen bu programlar hakkındaki bilgiler Sovyetler Birliği dağıldıktan sonra İngiltere, ABD gibi ülkelere sığınan program çalışanlarının ifadeleriyle ortaya çıkmıştır. 1972 yılında Birleşmiş Milletler "Biyolojik ve Zehirli Silahlar Sözleşmesi (BWC)" aralarında ABD, İngiltere, Almanya, Sovyetler Birliği ve Türkiye'nin de olduğu 46 ülke tarafından imzalanarak bilimsel

araştırma, bağışıklama ve biyogüvenlik gibi savunma önlemleri dışında biyolojik silahların geliştirilmesi, üretilmesi, depolanması ve transferi yasaklandı. Sözleşmeyi imzalayan ülke sayısı 2011 yılında 165 olmuştur. Sözleşmeyi imzalamasına rağmen Sovyetler Birliği gizli şekilde programlarına devam etmiş, 1979 yılında Sverdlovsk askeri üssündeki laboratuvarından kaza ile havaya karışan şarbon sporlarına bağlı bir salgın ortaya çıkmış ve 68 kişi hayatını kaybetmiştir. Sovyet yönetimi saldırı amaçlı biyolojik silah programına sahip olduğunu uzun süre reddetmiş, ancak 1992'de Başkan Yeltsin programın varlığını kabul ederek sonlandırılması emrini vermiştir. 2001 yılında ABD Kongre üyelerine ve Medya kuruluşlarına şarbon sporları içeren mektupların gönderilmesiyle biyoterrorizm yeniden gündem oluşturmuştur. Bu saldırılarda 5'i ölümlü sonuçlanan 22 şarbon vakası ortaya çıkmıştır. Bu konuda duyarlı hale gelen kamuoyu (Kongre üyeleri, Birleşmiş Milletler) Irak'ın biyolojik savaş programına ilişkin iddialarla 2003 yılında işgal edilmesine destek vermiştir. Ancak işgalin ardından bu iddiaların gerçek olmadığı ortaya çıkmıştır.

Biyoteknolojik Gelişmeler ve Biyolojik Silahlar

Biyokimya, genetik, biyoteknoloji ve biyoenformatik alanındaki gelişmeler, erişilebilir genetik veri tabanlarındaki olağanüstü artışla birlikte tasarlanmış organizmaların oluşturulmasına imkân sağlamıştır. Biyolojik sistemlerin hemen her yönünü kapsayabilen ve "sentetik biyoloji" olarak da isimlendirilen biyoteknoloji hastalıkların tanımından genetik hastalıkların tedavisi ve aşı çalışmalarına uzanan

boyutlarıyla sağlık alanında olumlu yönde olduğu kadar aynı zamanda biyolojik tehdit boyutuyla da bir devrim niteliği taşımaktadır. İlk olarak 1968 yılında DNA ipliğini spesifik bölgelerden keserek farklı DNA yapılarının birleştirilmesine imkân sağlayan sınırlayıcı endonükleaz enzimlerinin keşfedilmesi "rekombinant DNA teknolojisi"nin doğmasına yol açmıştır. Ancak 2013 yılında keşfedilen CRISPR/Cas (Clustered Regularly Interspace Short Palindromic Repeats/ Crispr associated system) sistemi ile genetik yapının istenen her bir bölgesinde değişiklik yapma imkânı ortaya çıkmıştır.

Son gelişmelerle genetik düzenleme (gen ekleme/çıkarma, gen aktivasyonu/inhibisyonu, yeni düzenleme), genom dizilimi, DNA sentezi çok daha kolay şekilde yapılabilmektedir. Spesifik genler bir patojenden çıkarılıp diğerine aktivitesini değiştirmek üzere eklenebilmektedir. Böylece mikroorganizmalar arasında doğal şartlarda ancak uzun bir sürede gerçekleşen yatay gen transferi ile virülans kazanımı biyoteknoloji ile hızlı bir şekilde sağlanabilmektedir. Yaşadığımız çağ (21. yüzyıl) bu alanda ortaya konan gelişmelerle "biyoteknoloji yüzyılı" olarak vasıflandırılmaktadır. Biyoteknoloji kötü niyetle kullanıldığında insanlık için faciaya dönüşebilir. Biyolojik silahlar ve gelecek tehditleri hakkında 1997 yılında ABD'de oluşturulan araştırma grubu (JASON) toplum için ciddi tehdit oluşturabilecek altı grup genetik tasarımı patojen (ikili biyolojik silahlar, tasarlanmış genler, gizli virüsler, konak değiştiren patojenler, tasarlanmış hastalıklar ve gen tedavisinin silah olarak kullanımı) tanımlamıştır. Başlangıçta fütüristik ve spekülatif gibi görünen bu tehditlerin birçoğunun gerçeklik boyutu olduğu söz konusu patojenlerin bir kısmının üretilip stoklandığı bildirilmektedir.

İkili biyolojik silahlar: Aynı halde güvenli olduğu halde karıştırıldığında öldürücü olabilen iki komponentten oluşan biyolojik silahlardır. Sistem bir virüs ile yardımcı bir virüs ya da bakteriyel virülans plazmidini ile oluşmaktadır (hepatit D virüsünün yardımcı hepatit B virüsü ile ağır enfeksiyon yapması gibi). Sovyetler Birliği'nden bir iltilacı 1992 yılında Başkan Yeltsin'in biyolojik silah programını sona erdirmeye talimatına rağmen gizlilik içinde "Temple Fortune" kod adıyla ikili biyolojik silah çalışmalarına devam edildiğini açıklamıştır. Bu açıklamalara göre orijinal hali virülen olmayıp güvenli

çalışılıp saklanabilen bir etkeni oldukça virülen ve antibiyotiklere dirençli hale (süper veba) dönüştürecek bir mekanizma Rus bilim insanları tarafından geliştirilmiştir. İkili biyolojik silahlar kolay muhafaza ve tehlikesiz şekilde taşınabilme avantajına sahiptir. Ayrıca anlaşılabilirliği de çok daha zordur.

Tasarlanmış genler ve canlı formları: İnsan genom projesinin tamamlanması (2002), pek çok virüs, bakteri, plazmid genom dizilerinin ortaya konması beraberinde sentetik genler, sentetik virüsler ve sentetik organizmalar alanının açılmasını sağladı. Rekombinant DNA teknolojisi ile sağlık alanında önemli gelişmeler (insülin üretimi, aşı geliştirme vb.) olmuştur. Ancak aynı teknolojiyi tasarlanmış genler (ilaçlara ve aşılarla dirençli, virülans artmış vb.) üzerinden kolayca biyolojik silah geliştirmede kullanılmaya başlanmıştır. Wisconsin Üniversitesinde araştırmacılar 2004 yılında 1918 grip pandemisi virüsünü kısmen yeniden oluşturarak karakterize etmişlerdir. Bu çalışmalar her ne kadar pandemilerin ortaya çıkmasına karşı önlem amacıyla yapılmakta ise de potansiyel biyolojik silah geliştirmeye de imkân sağlamaktadır.

Gizli virüsler: Bu tür biyolojik silahların temel konsepti insan vücudunda genetik vektörler aracılığı ile gizli viral enfeksiyon oluşturmak ve iç veya dış sinyalle tetikleninceye kadar enfeksiyonun gizli (dormant) halde kalmasını sağlamaktır. Sinyalle uyarılan virüs konakta istenen hasarı oluşturabilecektir.

Konak değiştiren patojenler: Tabiatta pek çok virüs doğal konaklarında ciddi bir hastalık oluşturmadan varlıklarını sürdürmektedir. Ancak, normal konaklarından başka bir konak türüne transfer edilmeleri halinde denge bozularak oldukça öldürücü patojenlere dönüşebilmektedirler. Bu yeni konakta virüs mutasyona uğramak veya farklı genler edinebilmektedir. Hayvan virüsleri genellikle rezervuarlarında çok az hastalık oluşturabilir veya hiç hastalık oluşturmaz. Ancak bu virüsler bir şekilde insana bulaştığında (SARS, MERS ve COVID-19 gibi) ciddi hastalık tabloları oluşturmaktadır. Konak değiştiren patojenlerle ilgili hastalıklar önemli bir biyolojik savaş tehdidi olup CDC tarafından öncelikli tehdit grubunda (A kategorisi) tasnif edilmektedir. Ancak bunların biyolojik silah olarak varlıkları tartışma konusudur.

Tasarlanmış hastalıklar: Moleküler biyoloji ve biyoteknoloji alanındaki gelişmeler önce kavramsal bir patoloji/hastalık tasarlama ve sonra da bu tasarlanmış patolojiyi oluşturacak etkeni üretebilme noktasına varmıştır. Bunun için immün sistemin işleyişi veya hücre harabiyetini sağlayan inaktif gen bölgelerinin aktive edilmesi yahut da apoptoz mekanizmaları hedef alınabilir. Bunlar halen imkân dâhilinde olmakla birlikte gelecek kurgularıdır. Ancak biyoteknolojik araçların kullanımıyla hücrenin temel metabolik aktiviteleri ve karmaşık biyokimyasal reaksiyonlarının birçoğu keşfedilmiş durumdadır. Bu bilgiler tasarlanmış organizmalar ve tasarlanmış hastalıklar için dayanak noktaları oluşturmaktadır.

Gen tedavisinin biyolojik silah olarak kullanımı: Genetik hastalıkların tedavisinde bozuk gen yerine sağlam gen ikame edilmeye çalışılır. Gen transferi için genellikle geni hedefe ulaştıracak viral vektörler kullanılır. Bu konuda önemli bir gelişme Avustralya'da fare çiçeği (*mousepox*) virüsü ile yapılan bir deneyde yaşanmıştır. Araştırmacılar deney fareleri üzerinde çalışırken beklenmedik şekilde letal bir fare çiçeği virüsü geliştirmişlerdir. Genetik değişime uğramış bu virüs immün sistemlerine saldırarak deney farelerinin tamamını öldürmüştür. İstenmeden oluşan bu modifiye virüsün insan çiçeği (*smallpox*) virüsüne eklendiğinde benzer etkiyi gösterebileceğinden endişe duyulmaktadır. Biyoteknolojik araç ve teknikler gelişip yaygınlık kazandıkça biyolojik tehdit boyutu da artmaya devam edecektir. Bu silahların bir kısmında virülans artışı, çevresel koşullara dayanıklılık, özel hedeflere/konaklara etkili olma, normalde insanda enfeksiyon yapmayan bir virüsün patojen hale getirilmesi, konak özelliğinin değiştirilmesi gibi farklı özellikler öne çıkacaktır.

Gelecek Endişesi

"Geleceğin silahları genetiği tasarlanmış biyolojik ajanlar olacaktır ve bunlara karşı korunma mümkün olmayabilir." Bu söz, eski ABD Savunma Bakanı William Cohen tarafından 1998 yılında yapılan bir röportajda dile getirilmiş olup oldukça düşündürücüdür. 1975 yılında yürürlüğe giren "Biyolojik Silahlar Sözleşmesi (BWC)" bu silahların geliştirilmesi, kullanımı, depolanması ve transferini yasaklamakla birlikte; mikroorganizmalar üzerinde teşhis, te-

davi ve aşı geliştirme gibi çalışmalarla biyolojik silah geliştirme çalışmalarını birbirinden ayırmak, söz konusu mikroorganizmaları bulunduranın arkasındaki niyeti belirlemek pek mümkün değildir. Aşı geliştirme amacıyla bir virüs üzerinde çalışırken atenué bir virüs elde etme ihtimali yanında beklenmeyen ters bir sonuçla (virülsans artmış veya konak spektrumu değişmiş bir virüsün ortaya çıkması) karşılaşmak mümkündür.

Biyolojik silah programının varlığını resmî olarak kabul eden hiçbir ülke olmamakla birlikte "Biyolojik Silahlar Sözleşmesi"ne uyma taahhüdünde bulunan imzacı devletlerden 12 kadarının devam eden biyolojik silah programları olduğu ileri sürülmektedir. Bunun tipik örneklerinden biri Rusya'da Sverdlovsk askerî tesislerinde 1979 yılında şarbon sporlarının havaya sızmasıyla 68 kişinin şarbondan hayatını kaybetmesidir. Yetkililer vakaların kontamine et yemesiyle olduğunu söylediler de otopsi örnekleri olayın solunum şarbonu olduğunu göstermiştir. ABD'de 2001 yılındaki şarbon saldırıları sonrası 1,8 milyon kadar askere çiçek aşısı uygulanmıştır. Ayrıca ABD Stratejik Ulusal Stok'ta yeterli miktarda aşı (çiçek ve şarbon aşısı da dâhil olmak üzere) ve antiviraller hazır hâle getirilmiştir. Tularemi, Ebola, Marburg gibi etkenler için de aşı çalışmaları sürdürülmektedir.

Biyoteknoloji alanındaki hızlı gelişmeler, yapay zekâ, üç boyutlu yazıcı ve robot teknolojileri biyolojik silah üretimini hızlandırmakta ve maliyetleri giderek düşürmektedir. Bu durum aynı zamanda ileri laboratuvar altyapısına sahip olmayan ülkelerin ve devlet dışı yapıların da bunları kullanma olasılığını artırmaktadır. Ayrıca özel laboratuvar gerektirmeden biyoteknoloji meraklılarının ve teröristlerin gerekli bilgileri erişime açık yazılımlardan elde ederek istedikleri genetik dizileri ve materyalleri ticari yoldan sağlamaları mümkündür. Nitekim 2016'da Kanada'da bir araştırma grubu kamuya açık genetik veri tabanından hareketle online sipariş ettikleri genetik parçaları kullanarak at çiçeği (*horsepox*) virüsünü yeniden oluşturmuştur. ABD'de bir grup araştırmacı 1918 grip pandemisi kurbanlarından birinin akciğer doku örneğinden virüsün genomik dizilimini belirleyerek bu virüsü (H1N1) yeniden canlandırabilmiştir.

Sonuç

Biyolojik silahların yasaklanması yönündeki uluslararası anlaşmalar henüz istenen bir sonuca erişmeden biyoteknoloji alanında ortaya çıkan olağanüstü gelişmelerle birlikte biyolojik silahlar çok daha büyük bir tehdit olarak önümüzde beklemektedir. Biyoteknoloji, biyolojik tehlikelere dair gelecek öngörülerini büyük ölçüde değiştirmiştir. COVID-19 pandemisinin neden olduğu sosyal, siyasi, ekonomik, psikolojik istikrarsızlığın boyutu, kendisiyle bağlantılı olmasa da biyolojik silah konusunun önemini ve art niyetiler açısından cazibesini bütün açıklığıyla ortaya koymuştur. Her ne kadar mevcut pandeminin doğal yollarla oluştuğu konusunda ciddi bir tereddüt bulunmasa da bu durum gelecekte laboratuvar kaynaklı benzer salgınların ortaya çıkma ihtimalini dışlamamaktadır. Günümüzde ve gelecekte biyolojik silah tehdidi tarihin hiçbir döneminde olmadığı kadar muhtemel görünmektedir. Biyoteknoloji hastalıkların tanımı, tedavisi, korunması için önemli imkânlar (yeni teşhis yöntemleri, aşılarda ilaçlar...) sağlarken belki de bundan daha fazla toplumsal riskleri de barındırmaktadır. Her şeyden önce biyoteknoloji yaşadığımız ekosistemi değiştirme/doğal hâlini bozma potansiyeline sahiptir. Canlıların fitratını değiştirmeye zorlamanın tipik bir örneğini 1985'li yıllarda İngiltere'de baş gösteren "prion hastalıkları" (deli dana hastalığı ve insana bulaşan şekli olan varyant Creutzfeldt-Jakob hastalığı; vCJD) oluşturmaktadır. Olay, fitratı otla beslenmeye uygun olan sığırlara hayvan menşeli yemlerin verilmesiyle patlak vermiş ve daha sonra bu tip yemlerin kullanılması yasaklanmıştır. Biyolojik sistemlerin dengeleriyle oynamanın, türler arasındaki sınırları ortadan kaldırmanın uzun vadede nasıl bir sonuç getireceğini kestirmek mümkün olmasa da bunun olumlu yönde cereyan etmeyeceğini ifade etmek kehanet sayılmaz.

Küresel düzeyde biyoteknolojinin güvenli kullanımı için belli sözleşmeler, rehberler olmakla birlikte, bunların etkin şekilde yürütülmesi, gözetim ve denetiminin yapılması pek mümkün olmamaktadır. Ayrıca biyogüvenlik konusunda tüm laboratuvarların uyması gereken küresel standartlar da mevcut değildir. Dolayısıyla hâlen biyoteknolojik tehditler konusunda etkin bir mekanizma bulunmamaktadır. Biyolojik tehditlere karşı uluslararası iş birliği ile biyolojik

savunma programı oluşturulması gerekmektedir. Bu çerçevede biyolojik saldırıları hızla tespit edebilecek bir gözetim mekanizmasına, laboratuvarların biyogüvenlik standartlarının oluşturulmasına, sağlık personelinin biyolojik silahlar konusunda eğitilmesine ve bütün bunlar için bilimsel bir danışma kurulu teşkiline ihtiyaç bulunmaktadır.

Kaynaklar

Almosara, J.O.: *Biotechnology: Genetically Engineered Pathogens*. Air University, Alabama 2010. <https://media.defense.gov/2019/Apr/11/2002115517/-1/1/0/53ALMOSARAMONO.PDF> (Erişim Tarihi: 01.11.2021).

CDC: *Bioterrorism. Emergency Preparedness and Response*. <https://emergency.cdc.gov/bioterrorism/prep.asp> (Erişim Tarihi: 01.11.2021).

Charlet K.: *The New Killer Pathogens*. *Foreign Affairs* May/June 2018. <https://www.foreignaffairs.com/articles/2018-04-16/new-killer-pathogens> (Erişim Tarihi: 05.11.2021).

Deepthy A. ve diğerleri: *Bioterrorism: An Overview of Agents, Nature, Consequence, Detection and Medical Management*. *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation*, 2012, 12:35. <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20123313975> (Erişim Tarihi: 01.11.2021).

Ergen E.: *Savaşın Mikrobik Tarihi. Bilim ve Ütopya*, 24 Nisan 2020. <https://bilimveutopya.com.tr/savasin-mikrobik-tarihi-i> (Erişim Tarihi: 01.11.2021) (Erişim tarihi: 02.11.2021).

<https://carnegieendowment.org/2020/11/20/blessing-and-curse-of-biotechnology-primer-on-biosafety-and-biosecurity-pub-83252> (Erişim Tarihi: 03.11.2021).

<https://ctc.usma.edu/engineered-pathogens-and-unnatural-biological-weapons-the-future-threat-of-synthetic-biology/> (Erişim Tarihi: 03.11.2021).

Kılıç S.: *Biyolojik Silahlar ve Biyoterörizm*. 2006, *Türk Hij. Den. Biyol. Derg.* 63: 1-20 https://jag.journalagent.com/turkhijyen/pdfs/THDBD_63_1_1_20.pdf (Erişim Tarihi: 01.11.2021).

Langer R., Sharma S.: *The Blessing and Curse of Biotechnology: A Primer on Biosafety and Biosecurity*. *Carnegie Endowment for International Peace*, November 20, 2020.

Wickiser JK ve diğerleri: *Engineered Pathogens and Unnatural Biological Weapons: The Future Threat of Synthetic Biology*. *CTS-Sentinel* 2020, 13 (8): 1-7.

Yenen O.Ş., Doğanay M.: *Biyoterörizm*. 2008, *ANKEM Dergisi* 22: 95-105 https://www.ankemdergi.org.tr/ANKEMJOURNALPDF/ANKEM_22_2_95_116.pdf?ID=607 (Erişim Tarihi: 01.11.2021).

Çevre sağlığı sorunu olarak sigara*

Prof. Dr. M. İhsan Karaman



1962 doğumlu olup, 1986'da İstanbul Tıp Fakültesinden mezun olmuş, 1991 yılında üroloji uzmanı olmuştur. Uzun yıllar Sağlık Bakanlığı ve Üniversitelerde görev yapmış, son olarak İstanbul Medeniyet Üniversitesi Rektörlüğü görevini yürüttükten sonra 2019'da emekli olmuştur. "Tıp Tarihi ve Etik" doktoru da olan Karaman, halen bir özel hastanede üroloji uzmanı ve İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesinde öğretim üyesi olarak çalışmaktadır.

Başta sigara olmak üzere tütün ve tütün ürünlerinin kullanımı insan sağlığını tehdit eden birçok hastalığa neden olmaktadır. Küresel ölçekte yapılan tüm çalışmalara rağmen tütün ve tütün ürünlerinin kullanımı önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Sigara içimi; kanser, bağışıklık sistemi ve otoimmün bozukluklar, erken ölümler, tip 2 diyabet, akciğer rahatsızlıkları, kalp krizi ve inme, pasif sigara içimine bağlı komplikasyonlar ve gebelik komplikasyonları gibi insan sağlığı üzerindeki doğrudan etkilerine ek olarak, çevre ve ekosistem üzerinde de zararlı sebeplerdir. Ormansızlaşma, büyük miktarlarda zehirli atık üretimi, endüstriyel üretim süreci ve tarım yoluyla hava kirliliği, yine tarımsal faaliyetler ve sigara izmaritlerinden kaynaklanan toprak ve toprak kirliliği, sigara içme yoluyla hava kirliliği, sigara izmaritlerinden kaynaklanan su yolları kirlenmesi, balıklar üzerindeki sağlık etkileri, evcil hayvanlar üzerindeki sağlık etkileri ve orman yangınları bunlar arasında sayılabilir.

Bu nedenle sigaranın sadece insan sağlığı üzerindeki doğrudan etkilerine değil, aynı zamanda çevre ve ekosistem üzerindeki zararlı etkilerine de odaklanmalıyız. Bu şekilde zararları geniş olarak görebilir ve önleme stratejileri geliştirebiliriz. "Sigara sağlığa zararlıdır, akciğerlere zarar verir" gibi sıradan sloganlar ve sadece bireysel zararları vurgulayan çalışmalar yerine,

tütünün çevre ve ekosistem üzerindeki genel etkilerine (zararlarına) karşı önleyici faaliyetler geliştirmeliyiz. Tütün ve tütün ürünlerinin sağlığa zararlarını halka yönelik sağlık spotlarından ve paket üzerindeki uyarılardan defalarca görüp duymamıza rağmen, tüm ekosistemin bundan nasıl etkilendiğini pek de bilmiyoruz. Bir tıp doktoru ve tütün de dahil olmak üzere bağımlılığa karşı uluslararası bir aktivist ve STK mensubu olarak, sigaranın sağlığa etkileri hakkında uzun ve ayrı yazılar yazabilirim. Ancak bu yazıda, tütün ve ürünlerinin çevremiz üzerindeki zararlı etkilerine odaklanacağım.

Sigara İçmenin Çevre Üzerindeki Etkileri

Bireysel sigara tüketiminin insan sağlığını tehdit eden bu doğrudan zararları; sigaranın çevre ve ekosistem üzerindeki zararlı sonuçları nedeniyle daha da artmaktadır. Tütün dumanı, çoğu toksik ve kanserojen olan 4000'den fazla kimyasal içerir ve bunların kullanımı atmosfere zehirli atıklar salarak çevre kirliliğine neden olur. Aynı şekilde sigara izmaritleri de çevreyi kirletir; izmarit kalıntılarındaki zehirli kimyasallar toprağa ve su yollarına sızarak sırasıyla toprak ve su kirliliğine neden olur. Sigara artıklarındaki/izmaritlerindeki zehirli maddelerle temas eden veya bu toksinleri emen bitkileri tüketen hayvanlar da sigaradan olumsuz etkilenir. Dünyada her yıl 5 trilyondan fazla sigara içiliyor ve artıkları bir şekilde izale ediliyor.

Sigara ve diğer tütün ürünlerinin üretiminde kullanılan yöntemler nedeniyle sigara içmek, her yıl atmosfere yaklaşık 2,6 milyar kilogram karbondioksit ve 5,2 milyar kilogram metan salmak anlamına geliyor.

Tütün ekiminde kullanılan çok miktardaki pestisit, gübre ve kimyasal; çok miktarda tehlikeli kirlenici maddenin suya ve toprağa atılmasına neden oluyor. Bu kimyasallar birikir ve sonunda toprakların verimliliğini engeller, arazileri başka herhangi bir mahsulü desteklemek için uygunsuz hale getirir. Buna ek olarak bir yayında, bir saatlik sigara üretim biriminin, tütün sarma ve sigara paketleme için yaklaşık 6,5 km uzunluğunda kâğıda ihtiyaç duyulduğunu ve bunun da yapılan her 300 sigara için bir ağacın yok edilmesi anlamına geldiği belirtilmiştir. Sigara kâğıdı ve paketi için binlerce ağaç kesiliyor. Öte yandan sigara izmaritlerinde bulunan bileşenlerin çoğu biyolojik olarak parçalanamaz ve parçalanması yıllar alır. Bunun da ötesinde izmaritler genellikle kuşlar, balıklar ve diğer hayvanlar tarafından yenir, bunlar onları boğabilir veya içerdikleri zehirlerden zarar görebilirler. Bu nedenle insanlar ve çevre üzerinde çok yönlü etkilere neden olan sadece sigara dumanı değil, aynı zamanda sigaranın tüm üretim süreci boyunca ortaya çıkan izmarit ve diğer atıklardır. Sigaranın zararları denince sadece insan vücudu üzerindeki sağlık riskleri düşünülüyor. Birçoğu, çevreye zararlarıyla ilgili kritik konulara



yeterli önemi vermez. Yine de; sigara kullanımının insan sağlığı ve çevre üzerindeki etkisi birlikte düşünülmelidir.

Tütünün çevresel yaşam döngüsü kabaca dört aşamaya ayrılabilir:

- (i) tütün yetiştirme ve kurutma;
- (ii) tütün ürünlerinin imalat ve dağıtımı;
- (iii) ürünlerin tüketimi;
- (iv) tüketim sonrası atıklar.

Bu aşamalar dikkate alınarak çevre ve sağlık sorunları birlikte belirlenmeli ve politika önerileri/önleme stratejileri oluşturulmalıdır.

Burada, bu aşamaların her biri hakkında çevresel ve sağlıkla ilgili endişeleri açıklıyor ve politika yapımcılar için öneriler sunuyoruz:

1. Tütün Yetiştirme ve Kurutma

Tütün ve tütün ürünlerinin üretimi, dünya çapında yaygın çevresel bozulmaya neden olmaktadır. Bu süreç, tütün ekimi için arazinin hazırlanması ile başlar ve bu ürünlerin üretildiği, pazarlandığı ve tüketildiği süre boyunca devam eder. Tütün ekimi ormansızlaşmaya neden olurken, tütün ürünlerinin üretim süreci birçok toksik kimyasalı doğaya serbest bırakır. Zehirli atıklar, ambalajlar ve sigara izmaritlerinin çevreye salınması kırılgan ekosistemimizi kirletmektedir. Tütün yetiştirme, kurutma ve taşıma sürecinin tamamı, büyük miktarda kimyasal ve diğer toksik maddelerin

kullanılmasını gerektirir. Aynı zamanda, üretim süreci zararlı kimyasal pestisitler ve gübreler gibi büyük miktarlarda atık üretir. Üretim sürecinde alışımlı olarak kullanılan maddelerden biri aldicarb olarak bilinir. İnsanlar, bitkiler ve hayvanlar için oldukça zehirlidir, su yollarına sızabilir ve yıllar boyunca toprağı zehirleyebilir. Sigara üretiminden kaynaklanan diğer toksik atık kaynakları arasında bitkilere, insanlara ve hayvanlara zarar verebilen Dithane DF, Imidacloprid, 1, 3 - Dichloropropene, Chlorpyrifos ve methyl bromide bulunur.

20. yüzyılın sonlarında ve 21. yüzyılın başlarında küresel tütün tüketimindeki hızlı artışla birlikte, tütün yaprağına olan talep önemli ölçüde artmıştır. Bu, tütün üretimine tahsis edilen arazi miktarında buna paralel olarak çarpıcı bir artışa yol açmıştır. Tütün ürünlerine olan talebin artmasıyla hızla büyüyen tütün endüstrisi, ürettiği kimyasal atıklarla çevreye her zamankinden daha fazla zarar vermeye başlamıştır. Tütün tüketimi ise hem insan sağlığına hem de çevre sağlığına ve ekosisteme çeşitli şekillerde zarar vermeye devam etmektedir. Genişletilmiş tütün tarımının bir sonucu olarak bazı çiftçiler için kısa vadeli ekonomik faydalar olsa da diğer birçok insan ve dolayısıyla toplum için uzun vadeli sosyal, ekonomik, sağlık ve çevresel zararlar olacaktır.

Çiftçiler tütün yetiştirmek için tarımsal bakımdan marjinal olan ormanlık arazileri -genellikle yakarak- ve/veya ku-

Balıklar özellikle sigaralardan sayısız şekilde etkilenmiştir. Sigara filtreleri su sistemlerine girdiğinde balıklar tarafından yutulabilirler, çünkü böcekler gibi balık yemlerine benzerler. Filtreler balığın içinde kalıp mide kapasitelerini azaltarak yeme alışkanlıklarını etkiler. ABD'de yapılan araştırmalar ise sadece tek bir sigara izmaritinden çıkan kimyasalların 1 litrelik su içindeki bir balığı öldürebileceğini gösterdi.

rutmada kullanacakları odunları hasat etmek için ağaçtan arındırırlar. Tipik olarak sadece birkaç sezon sonra arazi hızla terk edilir ve kullanılamaz hale gelir, çoğu durumda çölleşmeye yol açar. Bitki örtüsünü yakmak sadece çok miktarda toprak, su ve hava kirleticisi üretmekle kalmaz, aynı zamanda bu arazinin çoğu karbondioksiti emen orman örtüsünü kaybeder ve sonuç olarak, tütün ekimi sera gazı seviyelerini şiddetlendirmiş olur. Tütün ekimi tipik olarak kimyasal açıdan en yoğun üretimlerden biridir. Tütünün yetiştirildiği arazilerin çoğu marjinal olduğu için, çoğu çiftçi büyümeyi desteklemek için inorganik kimyasal gübreler ve rakip yabancı otları azaltmak için herbisitler kullanır. Tütün genellikle tek ürün olarak yetiştirildiğinden, zararlılara karşı özellikle savunmasızdır ve çoğu çiftçi (tütünü korumak için) yoğun olarak pestisit de kullanır. Ayrıca birçok ülkede, çiftçilerin Avrupa Birliği gibi yüksek İGE (insani gelişim endeksi) bölgelerinin çoğunda kısıtlanmış veya yasaklanmış kimyasalları kullanmaya devam ettiğine dair kanıtlar vardır.

2. Tütün Ürünlerinin İmalatı ve Dağıtımı

Tütün ürünleri, tüketiminde olduğu gibi üretim sürecinde de birçok çevresel zarar oluşturur. Tütün üretim sürecinde ve tütün kullanılan tüm faaliyetlerde, yüksek konsantrasyonlarda nikotin içeren katı veya sıvı atıklar ortaya çıkar. Buna ek olarak tütün üretiminde; sigara, puro, dumansız tütün ve diğer ürünlerin imalatı sırasında başka kimyasal atıklar da ortaya çıkar. Bu atık ürünlerin çoğu potansiyel çevresel tehlikelerdir. 1995'teki son hassas tahmin, endüstrinin, çoğu nikotin ve diğer tehlikeli kimyasalları içeren 2,5 milyon tondan fazla imalat atığı ürettiğini ortaya koymuştur. Bugün küresel tütün üretimi 1995'tekinden daha fazla olduğu için, bu olumsuz etki daha yüksek olabilir.

Ham tütün yaprağı bir çiftçi tarafından yetiştirildikten ve bir üreticiye satıldıktan sonra, arzu edilen bir tüketici ürünü olarak işlenmelidir. Kârları en üst düzeye çıkarmak için tütün üreticileri, ürünleri mümkün olduğunca çekici ve bağımlılık yapıcı hale getirmek isterler. Üründeki kimyasalların yoğunlaştırılması ürünün "kalitesini" ve satışını artırırken çevreye ve insan sağlığına verdiği zararı da arttırmaktadır. Tütün ürünleri-



nin ambalajlanması ve etiketlenmesi, üreticilerin kullandığı kâğıt, plastik ve kimyasallar açısından kaynak-yoğundur. Çoğu plastik olan milyonlarca ton ambalaj atığı çöpe dönüşür veya dünyanın dört bir yanındaki çöp sahalarını fazlasıyla doldurur. Benzer şekilde sigara atıklarının tüketildikten sonra atılması da çevreye zarar vermektedir.

3. Ürün Tüketimi ve Tüketim Sonrası Atıklar

a. Sigara içmek: Tütün içmek, insan vücudundaki hemen hemen her organ sistemine zarar verebilen en az 70 kanserojen de dâhil olmak üzere 7.000'den fazla toksik kimyasalın ölümcül karışımına maruz kalmaya neden olur. Sigara tüketimi küresel olarak her yıl atmosfere yaklaşık 2,6 milyar kilogram karbondioksit ve 5,2 milyar kilogram metan salmaktadır. Bu, sigaranın tek başına iklim değişikliğine nasıl katkıda bulunduğu net bir resmini sunar. Atmosferdeki bu zehirli partiküller saatlerce havada asılı kalabilmekte ve atmosferin hava kalitesini düşürmektedir. Atmosferde

meydana gelen bu kirlilik aynı zamanda kalp-damar hastalıklarına, akciğer fonksiyonlarında bozulmaya ve akciğer kanserine neden olmaktadır. Küresel olarak, 15 yaş ve üzeri 942 milyon erkek ve 175 milyon kadın halen sigara içmektedir. Gündelik sigara içen erkeklerin yaklaşık dörtte üçü, orta veya yüksek insani gelişim endeksi (İGE) olan ülkelerde yaşarken, her gün sigara içen kadınların yarısı da çok yüksek İGE ülkelerinde yaşıyor. Bu verileri dikkate aldığımızda, her altı kişiden birinin tütün içmek suretiyle hava kirliliğine neden olduğunu söyleyebiliriz.

Hava kirliliği tartışmasız bugün dünyadaki en büyük çevre felaketidir. Her yıl dünya çapında AIDS, sıtma, diyabet veya tüberkülozdan daha fazla insanı öldürüyor. En zararlı kirlilik, PM olarak adlandırılan, 2,5 mikron veya daha küçük boyuttaki minik partiküllerden oluşur. Bu parçacıklar, akciğerlerin derinliklerine ve kan dolaşımına girerek kalp krizi, felç, akciğer kanseri ve astımı tetikleyecek kadar küçüktür. Pasif içiciliğe maruz kalma ise, çocuklar ve hatta doğ-

mamış bebekler arasında bile çok sayıda olumsuz sağlık etkisi ile ilişkilidir ve dünya çapında önemli mortalite ve morbiditeye neden olur. Örneğin yalnızca 2016'da, tahmini 884 bin ölüme neden olmuştur. Pasif dumana maruz kalma, birçok ülkede, özellikle Asya'da yaygındır. Örneğin Endonezya ve Pakistan'da insanların %80'inden fazlası, restoranlar başta olmak üzere kapalı ve açık alanlarda pasif içiciliğe maruz kalıyor. Ancak dumansız hava sahası kapsamında geliştirilen yasaların uygulanması, sigara dumanına maruz kalma düzeyini büyük ölçüde azaltmıştır. Türkiye'de 2009 yılında kapsamlı yasaların uygulanmasından sonra, işyerlerinde ve restoranlarda maruziyet yaygınlığı 2008'de sırasıyla %37 ve %56'dan 2012'de %16 ve %13'e düşmüştür. Yani önleyici politikalarla sigara/tütün dumanından kaynaklanan pasif (ikinci el) içiciliği azaltmak mümkündür. Aynı şekilde, konuya dikkat çekerek ve tütün ürünü kullanım oranlarını azaltarak, tütün kullanımından kaynaklanan hava kirliliğinin önlenmesini de mümkün kılabiliriz. Çünkü belirttiğimiz gibi tütün ve tütün ürünü kullanımı sadece kullanıcıları ve çevrelerini etkilemez, tüm ekosisteme zarar verir.

b. Sigara izmaritleri: "Toprak, su ve diğer canlılar" Sigara izmaritleri biyolojik olarak parçalanamayan çöplerdir, insanlar ve diğer canlılar tarafından yutulduğunda toksiktir ve çevreye kimyasallar ve ağır metaller bırakır. Sigara izmaritleri yeryüzünde en yaygın olarak atılan atık parçasıdır ve dünyada plajlarda ve su kenarlarında en sık toplanan çöplerdir. Üretilen sigaraların çoğuna takılan ve biyolojik olarak parçalanamayan selüloz asetat filtre, izmarit atıklarının ana bileşenidir ve yılda trilyonlarca filtre uçlu izmarit atılır. Sigara izmaritlerinden ve plastik malzemelerden ortaya çıkan selüloz asetat filtreler biyolojik olarak parçalanamadığı için doğada uzun süre kalır ve buna bağlı olarak ekosisteme zarar verir. Ve sokaklarda ve şehir kaldırımlarında yürürken, halk plajlarını kullanırken veya kumsalda otururken sigara, sigara paketleri ve jelatinlerin yani sigara tüketiminin atıklarını net bir şekilde görebiliriz. Filtreler plastik kaynaklı selüloz asetatı yapmıştır, ışıkla bozunabilir - UV ışığı ile parçalanabilir, ancak yine de parçalanması uzun bir süre alabilir. Bu nedenle filtredeki bileşenler, araştırmacıların tahminine göre 10 yıla varan uzun bir süre toprakta kalır. Toprakta buldukları sürece toprak kirliliği kalır.

Yılda üretilen 6 trilyon sigara ile diğer tütün ürünleri için yaklaşık 300 milyar paket (paket başına 20 sigara olduğu varsayılarak) yapılmaktadır. Bu demektir ki, her yıl 6 trilyon sigara izmariti çöp olarak denizlere ve okyanuslara sızmakta ve deniz yaşamı için ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Tek bir izmaritin tamamen erimesi 10 yılı bulmaktadır. Etrafa atılan bu sigara parçaları sadece kötü bir görüntü oluşturmakla kalmayıp bitkiler, hayvanlar ve hatta yer altı suları için de tehdit oluşturmaktadır. Balıklar özellikle sigaralardan sayısız şekilde etkilenmiştir. Sigara filtreleri su sistemlerine girdiğinde balıklar tarafından yutulabilirler, çünkü böcekler gibi balık yemlerine benzerler. Filtreler balığın içinde kalıp mide kapasitelerini azaltarak yeme alışkanlıklarını etkiler. Sigara izmaritlerinin balıklara yönelik tehdidi bununla da sınırlı değildir. ABD'de yapılan araştırmalar, sadece tek bir sigara izmaritinden çıkan kimyasalların 1 litrelik su içindeki bir balığı öldürebileceğini gösterdi. Bu, suları karışan toplam sigara izmariti miktarına çevrilirse, balıkların her yıl ne kadar etkilendiği çok açıktır. Etkilenen balıkları tüketerek kimyasalları almaları durumunda insanlar da aynı şekilde bundan zarar görürler. Benzer şekilde sigara atıklarının tüketildikten sonra atılması da çevreye zarar vermektedir. Dünyanın dört bir yanındaki plaj temizleme çalışmalarında, atıkların en büyük bileşenini sigara izmaritleri oluşturmaktadır. Son olarak, sigara ve izmaritlerin neden olduğu yangınlar, can kaybı ve doğrudan ekonomik kayıp açısından maliyetlerinin ötesinde çevreye büyük zararlar vermektedir. Sigara içmek, dünya çapında hem ev hem de orman yangınlarının önemli bir nedenidir. Hem ABD'de hem de Birleşik Krallık'ta sigara, yangına bağlı ölümlerin en büyük tekil nedenidir. Dünyada sigara izmaritlerinin parlamasıyla başlayan orman yangınları sayısızdır. Her yıl dünya çapında yaklaşık 17 bin kişi ve sayısız canlı, çakmakların ya da atılmış yanan sigaraların çıkarttığı yangınlar nedeniyle ölmektedir. Maddi hasar açısından, kayıplar her yıl 27 milyar ABD dolarından fazladır.

Sonuç ve Öneriler

Tütün ve tütün ürünlerinin üretimi, dünya çapında yaygın çevresel bozulmaya neden olmaktadır. Bu durum, tütün ekimi için arazinin hazırlanması ile başlar

ve bu ürünlerin üretildiği, pazarlandığı ve tüketildiği süre boyunca devam eder. Bu zararlar tüm boyutlarıyla incelendikten sonra önleyici stratejiler geliştirilmelidir. DSÖ Tütün Kontrolü Çerçeve Sözleşmesi (FCTC), Madde 18'de tütünle ilgili çevresel kaygıları ve Madde 17'de tütün yetiştiricileri için alternatif geçim kaynaklarına olan ihtiyacı ele almaktadır. Ancak bu konunun daha kapsamlı bir şekilde ele alınması gerekmektedir. Bu amaçla, tütün endüstrisinin çevreye zarar vermesini önlemek için tütün üretimi hakkında daha güçlü düzenlemeler geliştirilebilir. Tek kullanımlık filtreler - biyolojik olarak parçalanabilen çeşitler de dâhil olmak üzere - üretim sürecindeki zararlı atıkları azaltmak için yasaklanabilir. Paketlemeyi azaltmak için kâğıt ve plastik ürünlerin aşırı kullanımı önenebilir. Tütün endüstrisinin verdiği zararın düzeyine göre vergi ödemesi öngörülebilir.

Tütün üreticilerine çevre dostu alternatif mahsuller bulma konusunda rehberlik edilebilir. Çiftçiler, yerel olarak yetiştirilen diğer mahsullerin tedarik ve değer zincirleri konusunda da bilgilendirilmelidir. Tütün dışı ürünler için kredi ve ödeme kolaylıkları sağlanıp bu alanlarda çiftçiye tarım eğitimi verilebilir. Tütün tarımına yatırım yapmayan hükümetler WHO ve uluslararası benzer kuruluşlar tarafından ödüllendirilmelidir. Hükümetler, tütün yetiştirmeye devam eden çiftçileri çevre dostu uygulamalar konusunda eğitmeye yardımcı olmalıdır. Kısaca, hükümetler tütün yaprağına alternatif mahsuller için tedarik ve değer zincirlerini iyileştirmeye yardımcı olmalı ve çiftçilerin eğitim/yeniden eğitim programlarına yatırım yapmalıdır. Ancak her şeyden önce, farkındalık çalışmaları ile insanların tütün ve tütün ürünleri kullanarak yeryüzündeki tüm canlılara zarar verdiğine dikkat çekilebilir. "Sadece kendi sağlığınıza veya sevdiğinizinize değil, doğaya, çevreye ve tüm canlılara da zarar veriyorsunuz" mesajı toplumsal alanda mutlaka yerleştirilmelidir. Özetle, bu konuda oldukça çetin bir zorlukla karşı karşıya kalmaya devam ederken, ciddi bir pozitif fark yaratacak araçlara da sahip olduğumuzu unutmamalıyız.

** Bu yazı, UNESCO'nun bir toplantısında Ermenistan'da yaptığım bir konuşmamın deşifresinden yola çıkılarak hazırlanmıştır.*

Neden bireye özgü tedavi?

Dr. Öğr. Üye. Esmâ Söylemez Yeşilçimen



1986 yılında Ankara'da doğdu. 2008 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümünü bitirdi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Disiplinlerarası Adli Bilimler Ana Bilim Dalı Adli Kimya ve Adli Toksikoloji Bölümü'nde doktorasını 2014'te tamamladı. Pendik Veteriner Kontrol Enstitüsü, Farmakoloji Bölümünde araştırmacı olarak çalışmaktadır. Aynı zamanda İstanbul Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesinde kısmi zamanlı öğretim görevlisi olarak görev yapmaktadır.

Dr. Öğr. Üye. Neda Taner



1983 yılında İran, Ardebil'de doğdu. İslami Azad Üniversitesi İngiliz Dili ve Edebiyatı Bölümü'nden 2007 yılında, İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden ise 2015 yılında mezun oldu. Aynı üniversitenin Sağlık Bilimleri Fakültesine bağlı Beslenme ve Diyetetik Bölümünde çift ana dal yaptı. Klinik Eczacılık Ana Bilim Dalı'nda doktorasını 2020 yılında tamamladı. Şu anda aynı yerde çalışmaktadır.

Prof. Dr. Gülden Zehra Omurtag



1960 yılında Tekirdağ'da doğdu. 1981 yılında İstanbul İktisadi Ticari İlimler Akademisi Eczacılık Bilimleri Fakültesini bitirdi. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji-Toksikoloji Ana Bilim Dalı'nda doktorasını 1992'de tamamladı. Aynı yıl Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Ana Bilim Dalı'nda öğretim görevlisi, 1994 yılında yardımcı doçent kadrosuna atandı. 2002'de doçent, 2007'de profesör kadrosuna atandı. Marmara Üniversitesinde Rektör Yardımcılığı, Eczacılık Fakültesi Dekanlığı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü gibi idari görevlerde bulundu. Halen İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı olarak görev yapmaktadır.

ilaçların anlamlı biyolojik aktivitelere sahip olmaları ve etkinliklerinin yanı sıra güvenilirlikleri de oldukça önemlidir. İlaç endüstrisinde, kullanıma sunulan yeni bir ilacın beklenen farmakolojik etkilerinin yanı sıra olası yan etki ve advers etkilerinin takibi de çok önemlidir. Toksikite araştırmaları ilaçların kullanılmadan önce birer güvenilirlik testi niteliğinde olan kapsamlı çalışmaları içerir. İlacın klinik öncesi araştırmalarında ilaçların toksisite değerlendirilmesi yapılmaktadır. Toksikolojik araştırmaların safhalarından biri olan genotoksisite testleri ile aday ilaçların genetik materyal üzerindeki olası zararları belirlendiği takdirde ilaç geliştirme çalışmaları durdurulmaktadır. Aday ilaçların genotoksisite testleri için resmi gereklilikleri içeren ilk düzenleyici kılavuz 25 yıl önce yayımlanmış olup yaklaşık 10 yıl önce yapılan güncellemeler ile bu testler yürütülmektedir. Kullanımına izin verilen ilaçlar da ise ilaçların gereğinden fazla veya yanlış kullanılması ya da kombine ilaç kullanımının DNA'ya zarar

verebileceği düşünülmektedir. Yüzbaşığolu ve ark. (2016) antidepresan ilaçlar gibi uzun süreli ve bazen dozu artırılarak kullanılan ilaçlara dikkat çekip bu ilaçların etken maddesine bağlı olarak DNA'ya zarar verebileceğini bildirmişlerdir. Genetik materyalin sonraki jenerasyonlara doğru ve sağlıklı bir şekilde aktarılması için DNA yapısının korunması son derece önemlidir.

Genotoksisite hücrenin genetik materyali (DNA, RNA) üzerinde bozucu etkilere sebep olan dolayısıyla hücre bütünlüğünü etkileyen ajan ve kimyasalların sebep olduğu hasarları kapsayan bir terimdir. Bu hasarlar çekirdek, kromozom ve DNA'nın yapısında oluşabilir. DNA'daki hasarlar somatik hücrede veya üreme hücresinde meydana gelebilir. Somatik hücrelerde meydana gelen hasarlar kişide çeşitli hastalıklara ya da kansere sebep olurken, üreme hücresinde meydana gelen hasarlar üreme hücreleri (germline)

mutasyonuna neden olabilir. Kimyasal ajanların neden olduğu DNA hasarının, genom instabilitesine, DNA lezyonlarına, apoptoza, hızlanmış yaşlanmaya, teratojeniteye, infertiliteye, bağışıklık fonksiyon bozukluğu, kardiyovasküler ve nörodejeneratif gibi çeşitli hastalıklara neden olabileceği bildirilmiş olup ayrıca düzensiz hücre büyümesi ve kanser gelişimine yakınlıkla da ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

Genetik yapının moleküler bütünlüğünde, ultraviyole, X-ışınları, kemoterapi ilaçları, alkilleyici ajanlar, kimyasal bileşikler, aflatoksinler gibi çevresel ajanlar (ekzojen) veya DNA replikasyonu ve rekombinasyonu sırasında meydana gelen replikasyon hataları, yanlış eşleşmeler, baz kayıpları, deaminasyon, metilasyon, hücresel metabolizmanın yan ürünü olarak üretilen serbest radikaller gibi endojen ajanlar tarafından meydana gelen tüm değişiklikler "DNA hasarı" olarak tanımlanır.



Farmasötiklerin, kozmetiklerin, zirai kimyasalların, endüstriyel bileşiklerin, gıda katkı maddelerinin, doğal toksinlerin ve nano malzemelerin tehlikeli etkileri büyük ölçüde genotoksisite ve mutajenite testleri ile belirlenir. Bunlar, endüstriyel ve düzenleyici sağlık değerlendirmesinde kritik ve erken adımlardır. Bunların yanı sıra genotoksisite testleri, popülasyonlarda gerek hastalıkların gerekse mesleki ve çevresel maruziyetlerin izlenmesini mümkün kılar. Sigara, alkol gibi alışkanlıkların (bağımlılıkların) sebep olabileceği genotoksik ve karsinogenik etkilerin belirlenmesini sağlar.

İnsan genotoksisitesinin değerlendirilmesinin, halk sağlığı önlemlerinin gerekli ve önemli bileşeni olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, farmasötikler, endüstriyel kimyasallar, pestisitler, kozmetikler, gıda katkı maddeleri ve veteriner ürünleri dahil olmak üzere her türlü maddenin güvenlik değerlendirmesi büyük önem taşımaktadır. Genotoksisite değerlendirmelerinde Tek hücre jel elektroforezi, Mikroçekirdek yöntemi, Kardeş kromatit değişimi ve Ames testi sıklıkla kullanılan yöntemlerdir.

Tek Hücre Jel Elektroforezi

Tek hücre jel elektroforezi (Single Cell Gel Electrophoresis, SCGE) veya mikrojel elektroforezi (Micro Gel Electrophoresis, MGE) ya da Comet Assay (CA) olarak bilinen yöntem, DNA hasarını tespit etmek için 1978 yılında Rydberg ve Johanson tarafından tanıtılmıştır. Yöntem daha sonra 1984 yılında Ostling ve Johanson, 1988 yılında Singh ve ark. tarafından modifiye

edilmiştir. Elektroforez ile serbest DNA segmentlerinin artan göçü, floresan mikroskop altında yöntem adı verilen kuyruklu yıldızlara benzer görüntülerin oluşmasıyla, DNA dizilerindeki kırılmaları tespit etmeyi sağlayan yöntemdir. Günümüzde pek çok CA tekniği bulunmaktadır. Ancak kullanılan tüm versiyonlar fiziksel ve kimyasal ajanların tetiklediği DNA hasarını alkali (pH >13) elektroforez şartlarında belirleyen, Singh ve ark. yayınladığı versiyonu temel alır. DNA denatürasyonu ile çift zincir kırıklarının yanı sıra tek zincir kırıkları ve alkali labil bölgeleri, onarımı tamamlanmamış DNA bölgelerinin saptanmasına izin veren alkali yöntemi, geniş DNA hasarı saptama spektrumu nedeniyle en çok kullanılan ve önerilen yöntem olmuştur. Yöntemin az sayıda hücre ile çalışılması, pratik, duyarlı ve diğer genotoksisite yöntemlerine kıyasla daha ekonomik olması vb. özellikleri daha çok tercih edilmesini sağlamaktadır. CA ilaçların prelinik araştırmalarında kullanılan bir yöntem olmasıyla birlikte bazı kalıtsal hastalıkların prenatal tanısı, kansere duyarlılığın belirlenmesi, kanser tedavisinin takibi, pek çok hastalığın sebep olduğu artan DNA hasarının saptanması, mesleki maruziyet çalışmaları, DNA onarım sistemi çalışmaları, mezenkimal kök hücre ve spermatozoidlerde DNA bütünlüğünün değerlendirilmesi, nanomateryallerin genotoksisitesinin değerlendirilmesi gibi farklı pek çok çalışmada yaygın olarak kullanılmıştır.

Mikroçekirdek Testi

Normal ökaryotik hücreler tek bir çekirdek içerir. Bununla birlikte, yapısal veya

sayısal kromozom sapmalarına neden olan genotoksik ajanlara maruz kalan hücrelerde, ana çekirdeğe ek olarak mikroçekirdek (Mikronükleus, MN) olarak bilinen anormal küçük çekirdekler oluşabilir. Mikroçekirdekler, mitozda anafaz sırasında geride kalan kromozom parçalarından veya tüm kromozomlardan kaynaklanmaktadır.

Mikroçekirdekler, bir hücrenin genetik yapısındaki ve stabilitesindeki yıkıcı bir değişikliğin güçlü bir sitogenetik göstergesidir çünkü bunlar ya kromozom kırılmalarından ya da hücre bölünmesi sırasında ana çekirdekten kaybolan tüm kromozomlardan kaynaklanmaktadır. Ortaya çıkan genetik anormallikler, hücresel hasara, değişmiş gen ekspresyonuna ve bozulmuş rejeneratif kapasiteye yol açabilmektedir. Bu sebeple mikroçekirdek sıklığının belirlenmesi, insanlarda sitogenetik düzeyde DNA hasarını ölçmek için bilinen en iyi yöntemlerden biri haline gelmiştir.

Yayınlanmış çalışmaların büyük çoğunluğu, lenfositlerde ve/veya yanak içi hücrelerinde artmış mikroçekirdek ile kısırlık, gebelik komplikasyonları, gelişimsel kusurlar, anemi, iltihaplanma, diyabet, kardiyovasküler hastalık, böbrek hastalığı, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Kardeş Kromatit Değişimi

Kardeş kromatit değişimi (Sister Chromatid Exchange-SCE), iki özdeş kardeş kromatit arasındaki karşılıklı kromatin değişimidir. Kardeş kromatit değişimi, DNA sentezi sırasında ya

bazı replikasyon hatalarından ya da DNA replikasyonunun inhibisyonundan dolayı meydana gelebilir. Kromozom kararsızlığının erken bir göstergesi olan kardeş kromatit değişimlerinin değişim sıklıkları DNA'ya zarar veren ajanlara maruz kaldıktan sonra önemli ölçüde artar, bu nedenle hücrelerde genotoksik etkilerin bir göstergesi olarak yaygın olarak kullanılırlar. Kardeş kromatit değişimi analizi, daha çok kimyasal ajanların sebep olduğu kromozomlarda oluşan yapısal değişimleri araştırmak ve bununla birlikte kromozom kararsızlığı ile ortaya çıkan Bloom Sendromu ve Fankoni Aplastik Anemisi gibi bazı hastalıklarda da araştırma, tanı ve takibi amacıyla kullanılmaktadır.

Ames Testi

Ames testi olarak da adlandırılan bakteriyel ters mutasyon testi ile *Salmonella typhimurium* ya da *Escherichia coli* mutant suşları kullanılarak kimyasal maddelerin mutajenik etkileri tespit edilmektedir. Bruce Ames tarafından geliştirilen ve 1973'te yayınlanan bakteri suşları ve mutajenite test prosedürü, araştırma laboratuvarlarının kimyasalların mutajenite açısından test edilmelerine büyük ölçüde katkı sağlamıştır. Dünya çapındaki düzenleyici kurumların gerektirdiği kimyasal güvenlik değerlendirme verilerinin birincil bileşeni olan Ames testi en sık kullanılan genotoksisite testidir.

İlaçların klinik öncesi araştırmalarında aday ilaçların genetik materyal üzerinde değişiklik oluşturup oluşturmadığı, kullanılmakta olan çeşitli kimyasal ürünlerin yanı sıra pek çoğu sentetik olan yeni kimyasal maddelerin karsinogenik ya da mutajenik potansiyelleri yönünden test edilmeleri, genetik pek çok hastalığın tanısı ve takibi, çevresel ve mesleki maruziyetlerin sebep olduğu DNA hasarları, kanser hastalarının tedavisinde uygulanan ilaçların takibi gibi pek çok alanda genotoksisite testleri uygulanmaktadır. Genotoksisite testlerinin yaygın kullanım alanı ve güvenilir test sonuçları sebebiyle genetik toksikoloji çalışmalarının önemi her geçen gün artmıştır. Tıbbi araştırmalarda genotoksisite testleriyle bireylerin kimyasal ajanlara, ilaçlara, çevresel ve mesleki maruziyetlere karşı verdikleri cevabın belirlenmesi kanser gibi ölümcül hastalıkların klinik belirti göstermeden tespit edilmesi ve gerekli önlemlerin alınmasını sağlamaktadır.

Genetik Polimorfizmlerin Önemi ve Bireye Özgü Tedavilerde Tek Nükleotid Polimorfizmlerinin Rolü

İlaç tedavilerine verilen cevabın, çevresel ve mesleki maruziyet ile oluşan sağlık risklerinin, çeşitli hastalıklara ve kansere yatkınlığın bireyler arasında farklılık göstermesinin asıl sebebinin bireylerin polimorfik dirençliliği veya duyarlılığının olduğu düşünülmektedir. Günümüzde kişiye özgü tedavi yaklaşımlarına dikkat çekilmesi, Tek Nükleotid Polimorfizmlerinin (Single Nucleotid Polymorphism, SNP) önemini ortaya koymuştur. Tıbbi genetik çalışmalarda çok güçlü araçlar olan tek nükleotid polimorfizmleri bireyler arasındaki farklılıkların belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

İlaçların hızlı ya da yavaş metabolize olmasında bireyler arasındaki farklılıkların önemli nedenlerinden biri genetik polimorfizmlerdir. Bireyler arasındaki bu farklılık ilaç etkinliğini ya da toksisitesini belirleyebilir. Enzim aktivitesi yüksek olan genotipe sahip bireylerde ilaçlar daha hızlı metabolize olurken, enzim aktivitesi düşük olan genotipe sahip bireylerde ise ilaçlar yavaş metabolize olur. Bazı ilaçlar ise enzimi inhibe edebilir veya aktive edebilir. Hatta ilaç-ilaç etkileşimlerine ve advers etkilere sebep olabilir.

İlaç metabolizmasının birincil yeri olan karaciğer, Faz I ve Faz II reaksiyonlarıyla lipitte çözünen bileşiklere suda daha çözünür bileşiklere dönüştürerek ksenobiyotiklerin (ilaçlar veya kimyasallar) detoksifikasyonu ve atılımını sağlar. En yaygın Faz I reaksiyonu, Sitokrom P450 (CYP) sistemi tarafından katalize edilen oksidasyondur. CYP450 ilaçların ve diğer ksenobiyotiklerin metabolizmasında anahtar rol oynayan bir hemoproteindir. İlaç metabolizmasının karmaşık ve önemli bir bileşeni olan CYP, farklı ilaçlar tarafından ortak enzimatik yollar için inhibisyon, indüksiyon ve rekabet nedeniyle birçok ilaç etkileşiminin köküdür. CYP'nin genetik değişkenliği öngörülemez ilaç etkilerinin önemli bir kaynağıdır. En önemli CYP450 üyeleri CYP1, CYP2 ve CYP3 aileleridir. Bu enzimler ilaçların parçalanma hızını ve vücutta bulunma süresini kontrol eder. Klinik açıdan önemli birçok ilacın metabolizmasında CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ve

CYP3A5 polimorfizmlerinin belirleyici olduğu gösterilmiştir. Tek nükleotid polimorfizmleri, CYP'lerin polimorfizminden sorumlu ana faktörlerden biridir.

Klinik uygulamada ilaç tedavisine bağlı olarak beklenmedik sonuçlar ortaya çıktığında genetik polimorfizmler düşünülmalıdır. Orta ve zayıf metabolizörlere sahip olan hastalar ilaç birikimine bağlı olarak artan toksisite ve yan etkiler riski ile karşı karşıyadır. Bu hastalar belirli ilaçlara karşı aşırı duyarlılık veya düşük tolerans gösterirler. Bu durumda ilaç dozlarının azaltılması veya ilaçtan tamamen kaçınılması gerekebilir. Örneğin, CYP2D6 enziminin reçete edilen ve karaciğerde metabolize olan ilaçların %25'inde aktif rol aldığı bildirilmiştir. CYP2D6 polimorfizmde allelik gen varyantları, fenotipte ultra hızlı metabolizör, normal metabolizör, orta metabolizör ve zayıf metabolizör olarak sınıflandırılır. Kodein CYP2D6 yoluyla aktif metabolit morfine metabolize edilir ve genellikle hafif analjezik ve öksürük baskılayıcı etkiler sağlar. Bununla birlikte, CYP2D6 gen duplikasyonu taşıyan hastalara kodein verildiğinde, yaklaşık %50 daha fazla morfin üretilir. İlaç etkilerinin bu şekilde artmasıyla yıkıcı sonuçlar meydana geldiği gözlenmiştir. Bir olgu sunumunda, emziren annesine, kodein reçete edilen bir bebeğin morfin toksisitesinden ölümü bildirilmiştir. Daha sonra genotiplenme annenin CYP2D6 ultra hızlı metabolizör fenotiple ilişkili CYP2D6*2x2 gen duplikasyonu ile CYP2D6*2A allel taşıdığını göstermiştir. Diğer taraftan zayıf metabolizör fenotip gösteren CYP2D6 polimorfik genotipe sahip bireylerde kodein morfine metabolize olmadığından analjezik etkisini gösteremediği bildirilmiştir.

Genetik varyasyonlara bağlı bireysel duyarlılık çalışmaları ilaçların yanı sıra metal toksisitesi ile organik çözücüler gibi pek çok kimyasal ajanlarla ilişkilendirilen araştırmalardır. Hastalıklara sebep olan genetik yatkınlık araştırmaları tek nükleotid polimorfizmi çalışmalarıyla gösterilmiştir. Diğer tek nükleotid polimorfizmi çalışmaları ise maruz kalınan çeşitli kimyasalların sebep olduğu DNA hasar derecesinin bireyler arasındaki farklarını ortaya koyan DNA onarım genlerinin polimorfizmi ile ilişkilendirilen çalışmalardır. Kimyasal ajanların, serbest oksijen radikallerinin, iyonize radyasyonun, ultraviyole ve alkileyici mutajenlerin sebep olduğu DNA hasar-

larının onarımını sağlayan XRCC1 ve XRCC3, genom stabilitesi için oldukça önemli genlerdir. DNA hasarlarına neden olan etkenler genom kararsızlığına sebep olmakta ve bu hasarlar onarılmaz ise hatalı protein üretimine, mutasyonlara, hızlı yaşlanmaya, çeşitli hastalıklara ve kansere neden olur.

Astım, katarakt, diyabetik nefropati ve diabetes mellitus tip 2, parkinson gibi çeşitli hastalıklar ile pek çok kanser türü (mide kanseri, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom hastalarında, beyin tümörü) riskine yakınlıkla, mesleki maruziyet ile artan DNA hasarı, çevresel toksikoloji çalışmaları ile ilişkilendirilen XRCC1 (Arg399Gln) ve XRCC3 (Thr241Met) tek nükleotid polimorfizmlerinin sağlıklı Türk popülasyonunda genotip dağılımı ve bu genlerin allel frekansları Söylemez ve ark. (2021) tarafından belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları klinikte bireye özgü tedavi çalışmalarında, çeşitli maruziyetlerde ve hastalıklarda Türk popülasyonunun vereceği cevabın değerlendirilmesinin ve riskli bireylerin belirlenmesinin önemini göstermiştir.

DNA onarım enzimlerinin gen varyantları ile DNA hasarı arasındaki ilişkinin araştırılması metal toksisite mekanizmalarının aydınlatılması yönünden önem taşımaktadır. Bu amaçla Söylemez ve ark. (2015) uzun süreli düşük dozda arseniğe maruz kalan işçilerde DNA hasarı ile XRCC1 (Arg399Gln) ve XRCC3 (Thr241Met) gen polimorfizmleri arasında ilişkiyi gösterdikleri çalışmada homozigot Arg/Arg ve Thr/Thr genotipine sahip bireylerin DNA hasarı düzeyi varyant genotipe (Gln/Gln, Met/Met) sahip bireylerin DNA hasar düzeyine göre daha az olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma ile XRCC1 (Arg399Gln) ve XRCC3 (Thr241Met) tek nükleotid polimorfizmlerinin azalan onarım kapasitesi ile ilişkili olabileceğine ve bireysel duyarlılıkta önemli bir rol oynadığına dikkat çekmişlerdir.

Sonuç olarak ilaç etkinliğinin bireysel farklılıklardan kaynaklandığı bilinmektedir. Genetik polimorfizm bilgisi, ilaçların doğru dozlarına karar vermede bir gösterge olarak kullanılabilir önemli bilgiler sağlamaktadır. Tek nükleotid polimorfizmler, bireye özgü tedavinin tasarımında önemli bir yol göstericidir. Tek nükleotid polimorfizm analizleriyle hastaların genetik profillerine göre doğru

ilaç uygun dozda uygulayarak etkin tedaviyi uygulama hedefleri gerçekleştirilir. Bu sayede her hastaya kendine özgü daha etkin bir tedavi uygulanarak daha az advers olayın meydana gelmesi sağlanabilir. Bununla birlikte hastalara akılcı ve daha ekonomik tedavi alternatifleri sağlamak mümkün hale gelebilir. Ancak her bireyin kendi kişisel genomunun tek nükleotid polimorfizm genotiplerini yaptırması pahalıdır ayrıca tek nükleotid polimorfizmleri ile klinik bilgilerin korelasyonu ve bunların yorumlanması da bireye özgü tedavide sınırlayıcı faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunların yanı sıra tek nükleotid polimorfizm analizleri ile çevresel ve mesleki maruziyetlerde polimorfik duyarlı bireylerin belirlenmesi ve izlenmesi olası hastalıkları önleyebilir ya da hastalıkların erken teşhisiyle hayat kurtarabilir.

Kaynaklar

Beyoğlu D, Ozkozacı T, Akıcı N, Omurtag GZ, Akıcı A, Ceran O, Sardas S. Assessment of DNA Damage in Children Exposed to Indoor Tobacco Smoke. *Int J Hyg Environ Health*. 2010; 213: 40-43.

Ceylan, C., Tatlıpınar, M.E., Tüccar, S., Omurtag, G.Z., Akbuğa, F.J., Evaluation of the in vivo preclinical toxicity of targeted nanoparticles (Chapter 15). *Drug Delivery with Targeted Nanoparticles: In vitro and In vivo Evaluation Methods*. Y. Çapan, A. Sahin, H. Tonbul (eds), pp. 389-403, Jenny Stanford Publishing, 2022.

Johansson I, Ingelman-Sundberg M. Genetic Polymorphism and Toxicology-with Emphasis on Cytochrome p450. *Toxicol Sci*. 2011;120(1):1-13.

Katara, P. Single Nucleotide Polymorphism and Its Dynamics for Pharmacogenomics. *Interdiscip Sci Comput Life Sci*. 2014; 6: 85-92.

Kayaaltı, Z, Kaya-Akyüzlü D, Soylemez E, Koca D, Soylemezoglu T. Does Maternal VDR FokI Single Nucleotide Polymorphism Have An Effect on Lead Levels of Placenta, Maternal and Cord Bloods? *Plesenta*. 2015 36: 870-875.

Kayaaltı Z, Kaya D, Bacaksız A, Soylemez E, Soylemezoglu T. An Association Between Polymorphism of the NADH/NADPH Oxidase p22phox (Phagocyte Oxidase) Subunit and Aging in Turkish Population. *Aging Clin Exp Res*. 2013;25(5):511-516.

Kayaaltı Z, Kaya-Akyüzlü D, Soylemez E, Soylemezoglu T. Maternal hemochromatosis gene H63D single-nucleotide polymorphism and lead levels of placental tissue, maternal and umbilical cord blood. *Environ Res*. 2015; 140:456-461.

Kayaaltı Z, Sert S, Kaya-Akyüzlü D, Soylemez E, Soylemezoglu T. Association Between Delta-aminolevulinic Acid Dehydratase Polymorphism and Placental Lead Levels. *Environ.Toxicol. Pharmacol*. 2016; 41:147-151.

Kayaaltı Z, Soylemez E, Yalçın S, Soylemezoglu T. Searching of Standard Comet Assay Parameters for Detecting Lymphocyte DNA Damages Using Fourteen Different Test Conditions. *J Adv Biol*. 2014; 3: 234-241.

Kayaaltı Z, Yavuz I, Soylemez E, Bacaksız A, Tutkun E, Sayal A, Soylemezoglu T. Evaluation of DNA Damage Using Three Comet Assay Parameters in Workers Occupationally Exposed to Lead. *Arch Environ Occup Health*. 2015;70(3):120-125.

Manikandan P, Nagini S. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Curr Drug Targets*. 2018;19(1):38-54.

McDonnell AM, Dang CH. Basic Review of the Cytochrome P450 System *J Adv Pract Oncol*. 2013; 4(4): 263-268.

Oğuz S, Omurtag GZ, Arıcıoğlu F, Şardaş S, Mutajenik-Karsinojenik Etkinin Ames Testi ile Araştırılması. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences MÜSBED*. 2013; 3(2):75-82.

Ostling O, Johanson KJ. Microelectrophoretic Study of Radiation-induced DNA Damages in Individual Mammalian Cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984; 123:291-298.

Rydberg B, Johanson KJ. In *DNA Repair Mechanism*. Academic Press, New York. 1978; 465-468.

Sardas S, Omurtag GZ, Monteiro IFC, Topsakal N, Beyoğlu D, Tozan-Beceren A, Cotuk HB. Assessment of DNA Damage and Protective Role of Vitamin E Supplements After Exhaustive Exercise By Comet Assay In Athletes. *Clin Toxicol*. 2012; S (5).

Sardas S, Omurtag GZ, Tozan A, Gül H, Beyoğlu D. Evaluation of DNA Damage in Construction Site Workers Occupationally Exposed to Welding Fumes and Solvent Based Patients in Turkey. *Toxicol Ind Health*. 2010;26(9):601-608.

Singh NP, Mccoy MT, Tice RR, Schneider EL. A Simple technique for Quantitation of Low Levels of DNA Damage in Individual Cells. *Exp Cell Res*.1988;175:184-191.

Soylemez E, Kayaaltı Z, Kaya-Akyüzlü D, Tutkun E, Söylemezoğlu T. Determination of Lymphocyte DNA Damage Using The Comet Assay in Sandbalsting Workers Exposed to Crystalline Silica Dust. *Toxicol. Lett*. 2013; 221-226.

Soylemez E, Kayaaltı Z, Kaya-Akyüzlü D, Tutkun E, Söylemezoğlu T. Association of lymphocyte DNA damage with XRCC1 and XRCC3 gene polymorphisms in individuals exposed to arsenic. *Toxicol Lett*. 2015; 2:279-280.

Soylemez E, Kayaaltı Z, Kaya-Akyüzlü D, Tutkun E, Söylemezoğlu T. Evaluation of Genotoxic Effect of Arsenic in Silver Mining Plate Workers using Alkaline Comet Assay. *Marmara Pharm. J*. 2017; 21(3):530-536.

Soylemez E, Özçağlı E, Omurtag GZ. Türk Popülasyonunda XRCC1 (Arg399Gln) ve XRCC3 (Thr241Met) Polimorfizmlerinin Genotip Dağılımı ve Allel Frekanslarının Belirlenmesi. *J Ankara Univ Fac Med*. 2021;74(Suppl 1): 65-71.

Stults DM, Killen MW, Pierce AJ. The Sister Chromatid Exchange (SCE) Assay. *Methods Mol Biol*. 2014;1105,439-455.

Tozan-Beceren A, Omurtag GZ, Yeğen C, Şardaş S, Investigation of DNA Damage in Patients with Colorectal Cancer and Their First Degree Relatives. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences MÜSBED*.2011;1(3): 155-161.

Wilson DM, Thompson LH. Molecular Mechanisms of Sister-chromatid Exchange. *Mutat Res*. 2007;1:616(1-2):11-23.

Yesil-Devecioglu T, Aydoğan F, Omurtag GZ, Senel Bese N, Sardas S. Anastrozol Kullanan Meme Kanseri Hastalarda Genotoksitesite Riski ve DNA Onarım Kapasitelerinin Araştırılması- Investigation of Genotoxicity Risk and DNA Repair Capacity in Breast Cancer Patients Using Anastrozole. *Northern Clinics of Istanbul*. 2018;5(1): 6-13.

Yüzbaşıoğlu D, Avuloğlu Yılmaz E, Ünal F. Antidepresan İlaçlar ve Genotoksitesite . *TÜBAV Bilim Dergisi*, 2016; 9 (1) , 17-28.



Karikatür: Dr. Orhan Doğan

Siz evde kalın, biz geliriz.

'Evinizdeyiz' sağlık hizmetimiz ile hastaneye gidemediğiniz ya da gitmeyi tercih etmediğiniz durumlarda evden çıkmadan sağlığını koruyabilmeniz, tedavilerinizi güvenle, konforlu ve eksiksiz srdrebilmeniz için İstanbul'un her noktasına evde sağlık hizmeti sunuyoruz.

Her zaman yanınızdayız.





Kalbinizdeyiz

Deneyimli uzman akademik kadro,
hekimlerin üçüncü gözü olan yeni nesil akıllı teknolojiler

Erişkin Kardiyolojisi | Çocuk Kardiyolojisi | Erişkin Kalp Damar Cerrahisi | Çocuk Kalp Damar Cerrahisi



Kuruluşumuz,
Akademik Tıp Merkezi
Hastanesi olarak
JCI tarafından
akredite edilmiştir.



**MEDİPOL
MEGA**
MEDİPOL MEGA
HASTANELER KOMPLEKSİ



medipolsaglik



medipolsaglik



medipolsaglik



MedipolSaglik