

Aşı Kararsızlığı ve COVID-19'un Etkileri

Vaccine Hesitancy and Effects of COVID-19

¹Pınar ERKEKOĞLU^{a,b}, ²Selinay Başak ERDEMLİ KÖSE^{a,c}, ³Aylin BALCI^a, ⁴Anıl YİRÜN^{a,d}

^aHacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE

^bHacettepe Üniversitesi Aşı Enstitüsü, Aşı Teknolojisi ABD, Ankara, TÜRKİYE

^cBurdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyokimya ABD, Burdur, TÜRKİYE

^dÇukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Adana, TÜRKİYE

ÖZET Dünya Sağlık Örgütü, aşıları; “immün sistemimizin, virüs ve bakteri gibi patojenleri tanıyıp onlarla savaşmasını sağlayan ve bunların oluşturduğu hastalıklara karşı vücudumuzu koruyan farmasötik ürünler” olarak tanımlamıştır. Aşılar her yıl milyonlarca çocuğun hayatını kurtarmakta, hastalıkların ve sakatlıkların önlenmesini sağlamaktadır. Buna rağmen “aşı kararsızlığı”, aşılamadaki gecikmelere/rette ve aşıyla önlenemeyen hastalık salgınlarına yol açma potansiyeli nedeni ile endişe vericidir. Aşı tereddütünün nedenleri, söz konusu aşıya/aşılarla isteksizliği ifade eden bireylere/gruplara göre değişebilir. Bu nedenlerin dikkatle değerlendirilmesi ve bunlara yönelik çözümler aranması gerekmektedir. Koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)], SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu “şiddetli akut solunum sendromu”dur. İlk olarak Çin’in Hubei bölgesinin Wuhan şehrinde görüldüğü düşünülen bu hastalık, hızla tüm dünyaya yayılmıştır. Hastalığın seyrinde yaş, cinsiyet, daha önceden var olan hastalık durumu gibi faktörlerin etkili olduğu bilinmektedir. Dünya genelinde çok ciddi halk sağlığı sorunlarına ve ekonomik krizlere neden olan bu hastalığı kesin olarak tedavi ettiği bilinen bir ilaç veya aşı henüz bulunamamıştır. Geçmişte aşı karşıtlığı fikirlerini dile getiren birçok kişinin, COVID-19 aşısının bulunması konusunda bugün beklenti içinde olduğu bir gerçektir. Aşılama, enfeksiyon hastalıklarından korunmanın yanı sıra, enfeksiyon hastalıkları nedeni ile oluşan ciddi sakatlıkların veya ölümlerin azaltılmasında da etkin yöntemdir. Bu nedenle aşı kararsızlığını önlemek için gereksinim duyulan stratejilerin, ülkeler temelinde geliştirilmesi ve takiben küresel bir stratejik yaklaşımın benimsenmesi gereklidir. Bu derleme kapsamında aşı kararsızlığı, nedenleri, sonuçları ve COVID-19’dan sonra aşılamaya toplumun genel bakış açısındaki değişiklikler tartışılacaktır.

ABSTRACT World Health Organization defined vaccines as “pharmaceutical products that helps body’s immune system to recognize and fight pathogens like viruses or bacteria, which then keeps us safe from diseases they cause”. Vaccines save lives of millions of children, prevent diseases and disabilities every year. Nevertheless, “vaccine hesitancy” is alarming due to its potential to cause delays/rejections in vaccination and vaccine-preventable disease outbreaks. Reasons of vaccination hesitancy may vary according to individuals/groups expressing reluctance to certain type of vaccine/s. These reasons should be carefully evaluated and solutions should be sought. Coronavirus disease-2019 (COVID-19) is “severe acute respiratory syndrome” caused by SARS-CoV-2 virus. The disease was thought to be first observed in Wuhan city of Hubei region of China and it spread rapidly all over the world. Several factors like age, gender, and coexisting diseases are known to be effective in course of the disease. There is still no drug or vaccine, known to cure this disease, which causes serious public health problems and economic crises worldwide. It is a fact that many people expressing their anti-vaccination ideas in the past are in expectation of a COVID-19 vaccine today. Along with protection from infectious diseases, vaccination is the most effective way to reduce serious morbidities or mortalities caused by infectious diseases. Therefore, strategies for preventing vaccine hesitancy must be developed on country basis and later a global strategic approach should be considered. In this review vaccine hesitancy, causes, consequences and changes in general view of society on vaccination after COVID-19 will be discussed.

Anahtar Kelimeler: Aşı; aşı karşıtlığı; aşı tereddütü; COVID-19

Keywords: Vaccine; anti-vaccination; vaccine hesitancy; COVID-19

Dünya tarihinde su sanitasyonu ve aşılama, küresel sağlığa en büyük katkı sağlayan olaylardır ve halk sağlığının korunmasında büyük rol oynamaktadırlar. Bilindiği üzere enfeksiyon hastalıkları, küresel olarak her yaşta insan sağlığını tehdit etmektedir. Bu hastalıklar, çocuklarda ve ileri yaş-

lardaki bireylerde ölümlere neden olmakta, ayrıca obezite, diyabet veya kardiyovasküler hastalıkları olan bireylerde büyük risk oluşturmaktadır. Diğer taraftan enfeksiyon hastalıklarının topluma çok büyük bir mali yük getirdiği de unutulmamalıdır.

Correspondence: Pınar ERKEKOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE, TURKEY

E-mail: erkekp@yahoo.com

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

Received: 06 May 2020

Received in revised form: 26 May 2020

Available online: 01 Jun 2020

2630-5569 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Enfeksiyon hastalıklarının önlenmesi ve tedavisi için son yıllarda birçok ilaç kullanıma sunulmuştur. Özellikle viral hastalıkların tedavisinde yeni geliştirilen antiviral ilaçlar ile büyük başarılar sağlanmıştır. Ancak temel hedef “hastalanmamak” olmalıdır. Bu nedenle enfeksiyon hastalıklarından korunmada en etkileyici yöntemin aşılama olduğu söylenebilir.

Aşılar, günümüzde her yaştan tüm bireylerin sağlığının ve iyilik hâlinin korunması için kullanılması zorunlu olan ilaçlardır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’ne göre “aşılar, immün sistemimizin virüs ve bakteri gibi patojenleri tanıyıp onlarla savaşmasını sağlayan ve bunların oluşturduğu hastalıklara karşı vücudumuzu koruyan farmasötik ürünler”dir.^{1,2} Aşılanmanın ana hedefi “genel sağlık hâlinin ölüm, kalıcı sakatlık, şiddetli hastalık ve hastalıkların önlenmesi yolu ile korunması” olarak ifade edilebilir. Aşılama, her yaşta hayatı tehdit eden enfeksiyon hastalıklarının engellenmesinde son derece güvenli, etkili ve ucuz bir yöntemdir.¹ Bağışıklama (immünizasyon), DSÖ tarafından “bir aşının uygulanması ile bireyin bir enfeksiyon ajanına bağışık veya rezistan hâle gelmesi” olarak tanımlanır ve dünya genelinde milyonlarca hayatın kurtulmasını sağlamıştır.² İnsan aşılarının geliştirilmesi ve yaygın olarak kullanıma girmesinden önce çiçek, kızamık, kabakulak, kızamıkçık, suçiçeği ve boğmaca gibi hastalıkları geçirmeden çocukluk çağını atlatabilen çok az birey olduğu bilinmektedir.³

Amerika’da, 1763’te Fransız-Kızılderili Savaşı’nda Fransız ve İngiliz askerler tarafından çiçek virüsü ile enfekte olan battaniyelerin iyi niyet göstergesi olarak yerli halka dağıtılarak biyolojik silah olarak kullanılması tarihin en karanlık noktalarından biridir. Bu fikri veren İngiliz General Jeffery Amherst’in de çiçek hastalığından öldüğü söylenmektedir.^{4,5} Çiçek hastalığı ve kızamık aşılarının keşfinden önce, bu hastalıklara bağlı mortalite ve morbidite oranlarının çok yüksek olduğu tarihi kayıtlarda mevcuttur. Salgınlar sırasında dünya nüfusunun neredeyse yarısının bu hastalıklar nedeni ile öldüğü bilinmektedir.⁶ Küresel olarak görülen bu çocukluk çağı hastalıklarına ek olarak, her yıl binlerce çocuk grip, pnömoni, parolitik poliomiyelit, difteri veya bakteriyel menenjitte yakalanmıştır. İnsan aşılarının rutin kullanımı için 21. yüzyılın ilk 10 yılında öneriler genişletilmiştir. Konjuge pnömokok aşısı

(KPA), polisakkarit pnömokok aşısı (PPA23), gençler ve erişkinler için tetanoz-difteri-aselüler boğmaca aşıları, 2. nesil rotavirüs aşıları, insan papillomavirüsü [human papillomavirus (HPV)] aşıları ve herpes zoster aşısı Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde son 20 yılda onaylanan aşılardandır. Grip aşısının artık evrensel (6 aylıktan büyük olanlar için) kullanımını önerilmektedir.³

Çocukluk aşılanmalarının yaygınlaştırılmasında temel amaç, aşıların çocuk ölümlerini önemli ölçüde azaltması ve özellikle riskli ortamlarda bulunan çocukların sağlığının korunmasında tedaviye oranla daha uygun maliyetli olmasıdır. Aşılama, çocuklarda ve erişkinlerde belirli bir hastalığa karşı koruma sağlar. Ayrıca bakteri veya virüsler nedeni ile ortaya çıkan enfeksiyon hastalıklarına yakalanan birey hastalığı atlatsa bile ortaya çıkabilecek ağır veya hafif sakatlıkları ve gelecekte görülebilecek sağlık sorunlarını da önlemiş olacaktır. Diğer taraftan, halk sağlığının korunması için en etkin yöntem aşılama değildir.⁷ Aşılama, çocukların hastalıklar nedeni ile yaşayacakları aksaklıkları önleyeceği için ileride daha verimli erişkinler olmalarını sağlar. Böylece toplumun refah ve gelişimine de katkı sağlamış olur. DSÖ Makroekonomi ve Sağlık Komisyonunun raporunda, sağlık müdahaleleri “ekonomik geri kazanım ve yoksulluğun azaltılmasına yönelik teknikler”, aşılama ise “insan sermayesine yatırım” olarak tanımlanmıştır.⁸ DSÖ’nün 2011-2020 Küresel Aşı Eylem Planı [Global Vaccine Action Plan (GVAP)], Mayıs 2012 tarihinde DSÖ’ye üye 194 ülkenin katılımıyla devreye giren ve 2020 yılının sonuna dek aşılama ile milyonlarca ölümün önlenmesi için uygulanan bir plandır. GVAP’nin gerçekleştirilmesinde DoV Kolaborasiyonu (Bill & Melinda Gates Vakfı, Aşılar ve Bağışıklama İçin Küresel Birlik “Global Alliance for Vaccines and Immunization”, Birleşmiş Milletler Çocuklara Yardım Fonu “United Nations International Children’s Emergency Fund”, Birleşik Devletler Ulusal Alerjiler ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü ve DSÖ) görev almıştır. Plan kapsamında devletler ve seçilen görevlileri, akademi, aşı üreten firmalar, küresel ajanslar, geliştirici partnerler, medya ve özel sektör bir arada çalışmaktadır.⁹ Günümüzde, viral ve bakteriyel patojenlere karşı yaklaşık 25 aşı geliştirilmiştir. Aşıları geliştirilen tüm patojenler, DSÖ’nün

yoğun çalışmalarıyla ve başarılı aşı programları ile artık az sayıda bireyi etkilemekte ve daha az mortallite ve morbiditeye yol açmaktadır.⁹⁻¹¹

Bu derleme kapsamında aşı kararsızlığı, nedenleri, sonuçları ve COVID-19 hastalığından sonra aşılama toplum genel bakış açısındaki değişikliklerden söz edilecektir.

AŞI KARARSIZLIĞI, NEDENLERİ VE SONUÇLARI

Gelişmiş ülkelerde, çocukluk çağı aşılama oranı oldukça yüksektir. Bu durum, aşılamanın yaygın olarak kabul gören bir halk sağlığı önlemi olduğunun en önemli kanıtlarındandır.¹² Aşılar, her yıl milyonlarca çocuğun hayatının kurtarılmasına, hastalıkların ve sakatlıkların önlenmesine önemli katkı sağlamaktadır. Buna rağmen “aşı kararsızlığı”, aşılamadaki gecikmelere, aşı retlerine yol açma ve aşıyla önlenemez hastalık salgınlarının halk sağlığı sonuçlarını riske atma potansiyeli nedeni ile artan bir endişe odağı hâline gelmiştir. Bugüne kadar yapılan araştırmalar, aşı tereddüt nedenlerinin dünya genelinde yıllar içinde değiştiğini göstermiştir.^{13,14} Aşılamaya karar verme sürecinin gelişimi Şekil 1’de görülmektedir.

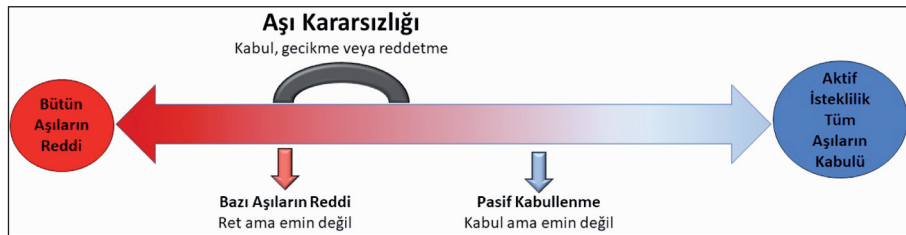
Aşı kararsızlığının çeşitli nedenleri, DSÖ’nün bağışıklama üzerine çalışan “Stratejik Danışma Uzmanlar Grubu” tarafından haritalandırılmış ve aşı kararsızlığı tanımı şu şekilde geliştirilmiştir: “Aşı kararsızlığı, aşı hizmetlerinin kullanılabilirliğine rağmen aşılamanın kabul edilmesinde gecikme veya reddedilme olarak tanımlanır. Aşı kararsızlığı karmaşık bir olgudur; zamana, yere ve aşıya göre değişebilir. Kayıtsızlık, uygunluk ve güven gibi faktörlerden etkilenir.”¹⁵ Aşı tereddüdünün, genelde popülasyonların geneline yayılmadığı ve belirli alt gruplara

özgü olduğu düşünüldüğünde, hangi grupların aşılama konusunda tereddüt ettiğini, endişelerinin ne olduğunu, çeşitli olası nedenlerden hangilerinin tereddütlerini artırdığını ve tereddüt eden kişilerin bulunduğu yerleri, yani tereddütte yol açabilecek coğrafi, sosyokültürel veya politik mikroçevreyi anlamak önemlidir.¹⁶ Aşı karşıtlığının toplumdaki temel nedenini belirlemek için küresel kullanılabilir ortak bir anketin hazırlanması gerekmektedir; böylece ülkeler arasında aşı karşıtlığının nedenlerinin karşılaştırılması mümkün olabilir. Özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasındaki farkların belirlenmesi, toplumların aşıya karşı neden tereddütte yaklaşıklarının bilimsel olarak incelenmesi ve çözüm yaklaşımları açısından faydalı olacaktır.

Toplum genelinde ortaya çıkan endişeleri daha uygun bir şekilde değerlendirmek için “aşı kararsızlığı”nın altında yatan nedenlerin daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Tereddüt nedenleri, söz konusu aşıya/aşılara isteksizliği ifade eden bireylere/gruplara göre değişebilir. Bu nedenler kısaca şöyle özetlenebilir:

■ **Yaşanan ülke/şehir:** Gelişmiş ülkelerde aşı reddinin daha az görüldüğü, gelişmekte olan ülkelerde ise aşı tereddüdüne daha fazla rastlandığı bilinmektedir. Bunun en önemli nedeni eğitim ve toplum bilincinin gelişmiş ülkelerde daha ileri düzeyde olmasıdır.¹⁶

■ **Ebeveynlerin eğitim düzeyi:** Ebeveynlerin eğitim düzeyinin, çocukların aşılmasını etkilediği bir gerçektir. Özellikle eğitim düzeyi düşük ailelerin, enfeksiyonlar konusunda bilgilerinin olmaması ve toplumsal sağlık bilinçlerinin düşük olmasının, çocukların aşılama ve/veya zamanında aşılama konusunda ters bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir.¹³



ŞEKİL 1: Aşılamaya karar verme süreci.

■ **Aşıların tekli veya çoklu doz olması:** Tekli doz aşıların uygulama kolaylıkları nedeni ile ebeveynlerin bu aşıları daha kolay yaptırdıkları bilinmektedir. Ancak çoklu doz aşıların birden fazla uygulanması nedeni ile ebeveynler aşı takvimine uymakta zorlanmaktadır. Diğer taraftan, son yıllara dek çoklu doz aşılarla bulunan ve herhangi bir bilimsel temeli olmaksızın otizm spektrum bozukluklarıyla ilişkilendirilen tiyomersal de çoklu doz aşılarla karşı tereddüde etken olmuştur.^{13,17}

■ **Toplum genelinde etkin olan bireylerin açıklamaları, toplumun genel yargıları ve dini etkiler:** Aşı reddi, küresel olarak popülasyonların belirli kesimlerinde görülür. Ancak eğilim değişkendir, bazı kesimler aşılamaı reddeder, bazıları geciktirir, bazıları da aşılamaı kabul eder, ancak bunu emin olmadan yaparlar.¹⁸ Ebeveynler arasında aşı kabulü veya reddi ile ilişkili faktörleri inceleyen çalışmalar, son zamanlarda dikkat çekmektedir. Amaç ve kapsamı farklı da olsa bu çalışmalar sonunda, aşı kabul veya reddinin dünya genelinde benzer nedenlere bağılı olarak meydana geldiğı belirtilmiştir. Bu nedenler arasında medyanın tutumu, sosyal normlar ve sağık politikaları gibi bağlamsal belirleyiciler, aşı hizmetlerinin erişilebilirliğı ve kalitesiyle ilgili faktörler gibi örgütsel belirleyiciler ve ebeveynlerin bilgi, tutum ve inançları ile sosyodemografik özellikler gibi bireysel belirleyiciler yer alır.¹⁹⁻²⁴ Dini nedenler, toplumsal olarak bakıldığında aşı reddinin en büyük etkenidir. Aşılamaya veya genel olarak ilaç kullanımına kişisel inançları nedeni ile karşı olan ebeveynler, çocuklarının geleceğini dikkate alarak kısım aşılamayı kabul etmeye daha meyillidirler.²⁵ Bazı durumlarda ise bireysel inançları nedeni ile aşıya karşı olan bazı ebeveynlerin, doğal bağışıklığın çocukları için aşılarla edinilen bağışıklıktan daha iyi olduğuna inandığı da görülebilir. Bazı aileler, çocuklarının önlenbilir bir hastalığa yakalanmasının, çocuğun erişkinliğe doğru ilerledikçe bağışıklık sistemini daha güçlü hâle getirmesine yardımcı olacağını düşünmektedir. Bazı ebeveynler ise aşılama ile önlenen hastalıkların çok yaygın olmadığına, bu nedenle çocuklarının bu hastalıklara yakalanma riskinin çok düşük olduğuna ve ayrıca aşı uygulamasının olası olumsuz yan etkilerinin aşıların yararlarından daha ağır bastığına inanmaktadır. Birçok ebeveyn ise

önlenbilir hastalıkları, ciddi veya yaşamı tehdit edici olarak görmemekte ve çocuklarının vücuduna “fazladan kimyasal madde girmemesini” tercih etmektedir. Ayrıca çocuklarının sağıklı diyetleri ve yaşam tarzları varsa, önlenbilir çocukluk hastalıklarına yakalanma riskinin azaldığını düşünen ebeveynler de vardır. Ebeveynlerin, çocukları için aşılamaı reddetme sebeplerinden 3. ve potansiyel olarak en büyük neden, aşıların güvenilirliğı ile ilgili endişelerdir. Bu endişelerin çoğı, ebeveynlerin medyada karşılaştıkları veya tanıdıklarından aldıkları bilgilere dayanmaktadır. Televizyon, internet, radyo veya aile ve arkadaşlardan sürekli olarak gelen tüm bu aşılarla ilgili görüşler, ebeveynler için aşırı olabilir ve bu bilgi kirliliğı altında karar vermeleri çok daha zorlaşır. Bu bilgi ve görüşlerin çoğı aşıların güvenilirliğini hedef almaktadır.²⁶⁻²⁸

■ **Advers reaksiyon endişeleri:** Hem kısa vadeli advers reaksiyonlar hem de uzun süreli olumsuz etkiler olasılığı hakkında şüpheler vardır. Güvenlikle ilgili bu endişeler, ebeveynlerin aşıları tamamen reddetmelerine neden olabilir. Tiyomersal başta olmak üzere alüminyum, formaldehit gibi aşı bileşenleri ile ilgili sorunları ve aşıların otizme, beyin hasarına veya davranışsal sorunlara neden olabileceğini bildiren medya, ebeveynlerin daha temkinli olmasına ve aşıların güvenilirliğı konusunda daha fazla endişeye yol açmaktadır.²⁶⁻³⁰

■ **Sağık personelinin aşılamaı yaklaşımı:** Başta doktor ve eczacılar olmak üzere 1. düzeydeki sağık personelinin, aşılama konusunda eğitimli olması ve toplumu bir nevi kanaat önderliğı yaparak aşılamaı yönlendirmesi gerekmektedir. Aşı konusunda eğitimli sağık personeli, aşı kararsızlığı olan ebeveynleri bilinçlendirebilir.

Aşı kararsızlığında etkili olan süreçler Şekil 2’de, aşı kararsızlığının olası nedenleri ise Şekil 3’te görülmektedir.

■ AŞI İLE ÖNLENEBİLİR HASTALIKLARIN KONTROLÜ

Aşı ile önlenbilir hastalıkların etkin kontrolü için çok yüksek oranda ve zamanında aşılama gerekmektedir. Örneğin toplumun tam olarak korunmasını sağılamak ve hastalığın bulaşmasını engellemek için



ŞEKİL 2: Aşı kararsızlığında etkili olan süreçler.



ŞEKİL 3: Aşı kararsızlığının olası nedenleri.

nüfusun yaklaşık %95'inin 2 doz kızamık aşısı ile aşılanması gerekir. Toplumun korunmasını optimize etmek ve çocukluk çağı bulaşıcı hastalıkları etkili bir şekilde kontrol etmek için gereken aşılanma sayısı hastalığın bulaşıcılığına, uygulanacak aşının türüne (canlı atenüe, inaktif, alt birim, gen veya vektör aşısı, toksoid aşısı gibi), hastalığın ortaya çıkma olasılığına ve aşının etkinliğine bağlı olarak değişir. Yüksek aşı-

lanma düzeyleri ulusal düzeyde gerçekleştiğinde bile, düşük aşılanma görülen bölgeler yine de salgınlara neden olabilir. Bu nedenle küresel eradikasyon çok önemlidir.³¹

Bugün dünyadaki ülkelerin %90'ından fazlasında aşı kararsızlığı rapor edilmektedir. Kızamık-kabakulak-kızamıkçık [measles-mumps-rubella (MMR)] aşısının yaygın olarak kullanılmasının ardından büyük ölçüde ortadan kaldırılan, aşı ile önlenilebilir bir hastalık olan kızamık için aşılanma, sürü bağışıklığı için gereken ve DSÖ tarafından belirlenen %95 eşiğinin altına düşmüştür.^{32,33} Örneğin İngiltere'de MMR aşısı oranlarında üst üste dört yıl düşüş yaşanmıştır ve aşılanma 2011-2012'den bu yana karşılaşılan en düşük seviye olan %91,2'ye gerilemiştir.

ABD'de, MMR aşısı alan 19-35 aylık çocukların oranı, 2011'de %91,6'dan, 2017'de %91,5'e düşmüştür. Bu düşüş hafif olarak nitelendirilse de ABD gibi yüksek popülasyona sahip bir ülke için on binlerce çocuğun bu aşığı alamaması anlamına gelmektedir. Bu eğilimlerin bir sonucu olarak, kızamık gibi 2000 yılında tamamen kontrol altına alınan ve neredeyse eradike olabileceği düşünülen bir hastalık, ABD gibi ülkelerde ciddi artışlar göstermiş olup, dünya çapında kızamık vakalarında %30'luk bir artış görülmüştür. DSÖ, 2019 yılında aşı kararsızlığını küresel sağlığa en büyük 10 tehditten biri ilan etmiştir.³⁴ Avrupa genelinde de aşı tereddütlerine bağlı olarak devam eden kızamık salgınları olmuştur.¹⁵ Yaklaşık 5 yıl önce görülen ve Disneyland kaynaklı olabileceği ifade edilen yeni bir kızamık salgını aşı tereddüdü konusuna tüm dünyanın dikkatini çekmiştir.³⁵

Son yıllarda görülen birçok salgın genellikle kızamık salgınlarının çoğunun gerçekleştiği, aşı gecikmesi ve reddi oranları yüksek olan topluluklarda ortaya çıkmaktadır.³⁶ Son 20 yıldır kızamık dışında aşı reddi, invaziv *Haemophilus influenzae* tip b hastalığı, suçiçeği, pnömokok hastalığı ve boğmaca salgınları ile ilişkilendirilmiştir.^{33,36-40} Birçok gelişmiş ülkede 1970 ve 1980'lerde "whole cell pertussis" aşısı ile sağlanan bağışıklama ile boğmaca hastalığının görülme sıklığında ciddi düşüşler yaşanmış olmasına rağmen aşı kararsızlığındaki artışlar 1990'lı yılların sonunda boğmaca hastalığının yeniden ortaya çıkmasına yol açmıştır.⁴¹ Aşı reddinin, aşı bağışıklığının azalmasıyla birlikte ortaya çıkan ve özellikle

ABD’de görülen boğmaca salgınına da neden olan faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir.⁴⁰ Aşı kararsızlığının bir sonucu olarak ortaya çıkmaya başlayan hastalık salgınları, küçük çocuklarda gereksiz yere ağır sakatlıklar yaşanmasına ve potansiyel ölüm riskine neden olmakta; sınırlı sayıdaki yerel veya küresel sağlık kaynaklarının da boşa harcanmasına yol açmaktadır.

Ülkemizde, geçmişte çok az sayıda aşı reddi olayı görülmesine rağmen son yıllarda aşı karşıtı hareket etkilerini hissettirmektedir. “Aşı uygulamasının yapılması için ebeveynlerden onam alınması” ile ilgili bir dava sonucunun ardından, aşı karşıtı söylemlerin sıklıkla medyada yer bulmasının da etkisiyle aşı karşıtı hareket hız kazanmıştır. Çocuklarını aşılatmak istemeyen ailelerin sayısı 6 yılda yaklaşık 200’den 25.000’e ulaşmıştır. Ülkemizde 2018 yılı itibarıyla kızamık vakalarında patlama olmuştur.^{42,43}

DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜNÜN AŞILAMAYI ARTIRMA MODELİ

DSÖ, 2019 yılında “Aşılanma isteğinin artırılması ve kararsızlığın yanıtlanması” ile ilgili bir planı devreye sokmuştur. Bu plan 3 temel öğeden oluşur.^{1,2}

1. İmmünizasyon için etkenleri belirlemek:

Toplumun bağışıklamaya karşı motivasyonunu ve sosyal etkenleri anlamak için Kasım 2018 tarihinde, aşılanmayla ilgili Davranışsal, Duygusal ve Sosyal Zorluklar (Behavioural, Emotional and Social Difficulties) araştırma grubu kurulmuş ve çalışmalara başlamıştır. Grubun, çalışmalarını 2020’nin sonuna doğru bitirmesi öngörülmektedir. Bu aşamada DSÖ,

“Aşılanmayı Artırıcı Model” yayımlamıştır. Bu model Şekil 4’te görülmektedir.

2. Aşılanmayı geliştirme ve devam ettirme:

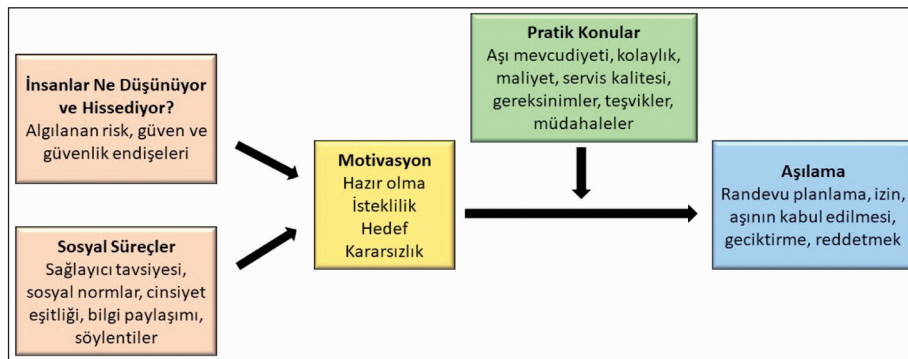
Aşılanmayı yaşanılan ülke, aile, toplum, sağlık çalışanları gibi birçok faktör etkilediği için başta bire bir diyaloglarla, sonra toplum geneline yayarak aşılanmanın geliştirilmesi ve özellikle çoklu doz aşılarında devamının getirilmesi için DSÖ tarafından çalışmalar yapılmaktadır.

3. Aşılanmanın izlenmesi ve girişimlerin değerlendirilmesi:

Aşı kabulünü artıran herhangi bir girişim, DSÖ tarafından sistematik olarak izlenmekte ve değerlendirilmektedir. Uygun olan tüm uyarlamaların, küresel olarak yapılması için bir ilerleme stratejisinin çok yakında DSÖ tarafından açıklanacağı belirtilmiştir.

KORONAVİRÜS HASTALIĞI-2019 (COVID-19)

Koronavirüs [coronavirus (CoV)]ler, hem hayvanları hem de insanları enfekte eden ve son yıllarda dünya genelinde pandemilere yol açan virüslerdir. Coronaviridae ailesi içinde alfacoronavirus, betacoronavirus, gamacoronavirus ve deltacoronavirus olarak adlandırılan 4 alt cins vardır. Bu virüslerin üzerinde bulunan taç benzeri spike (ek) kısımları en karakteristik özellikleridir. Alt cinsler arasında %54 kadar genom benzerliği bulunmasına rağmen yapısal proteinleri kodlayan genler arasında ciddi farklılıklar vardır. Bu farklılıklar, virüslere farklı konaklara yerleşebilme özelliği kazandırmış ve böylece farklı hayvan popülasyonlarını ve insanları enfekte edebilmelerine yol açmıştır.^{45,46}



ŞEKİL 4: Aşılanmayı artırıcı model.⁴⁴

Şiddetli akut solunum sendromu-CoV-2 [severe acute respiratory syndrome-CoV-2 (SARS-CoV-2)], Coronaviridae (Riboviria) virüs ailesinden betacoronavirus sınıfına ait “ciddi akut respiratuar sendromu”na yol açan bir virüstür. Tüm CoV ailesinin replikasyon kalıbına uygun bir şekilde çoğalır. Bilindiği üzere dünya, daha önce yine CoV’ler nedeni ile SARS ve Orta Doğu solunum sendromu [Middle East respiratory syndrome (MERS)] adı verilen, kısa süren ve mortalite oranı yüksek iki salgın atlatmıştır. Bu salgınlar, virüslerin mutasyon geçirmesi ve antijenisitelelerinin azalması ile nispeten kısa sürede atlatılmıştır. Ancak SARS-CoV-2 virüsü, betacoronavirus’lar arasında polibazik yarıma bölgesi (polybasic cleavage site)ne inkorporasyonunun yüksek olmasından dolayı patojenitesi ve insandan insana geçiciliği en yüksek virüs olarak gösterilmektedir.^{47,48}

SARS-CoV-2 virüsü oldukça büyük bir genoma (40 kB; 29,903 baz; virionunun çapı 50-200 nm) sahip olan ribonükleik asit [ribonucleic acid (RNA)] virüsüdür. Tüm RNA virüsleri gibi SARS-CoV-2 virüsü de hücre içine girdiğinde ilk olarak genomik RNA’larını kalıp olarak kullanarak yapısal olmayan protein [nonstructural protein (NSP)] olan poliprotein 1a/1ab kompleksini sentezler.⁴⁷⁻⁴⁹ Virüs, sentezlenen bu proteinler sayesinde virüs replikasyon-transkripsiyon kompleksini oluşturarak, diğer viral proteinlerin sentezini yönlendirir.⁴⁹ Virüsün genomunun en az 6 açık okuma çerçevesi [open reading frame (ORF)] içerdiği görülmüştür. Genom sekanslamasının yapılmasından sonra, genom sekansının özellikle yarasa-SL-CoV-ZC45 ve yarasa-SL-CoV-ZXC21 isimli virüslerle homoloji gösterdiği; virüsün genomunun pangolinlerde bulunan SARS tipi virüslerle de homolojisinin olduğu belirlenmiştir.⁴⁹⁻⁵¹

Virüsün yapısal proteinleri kısaca şöyle özetlenebilir:

Yüzeyindeki spike kısımları oluşturan spike (S) protein homotrimer ile hedef hücre membranına bağlanmasını sağlar.^{50,52,53}

Membran (M) proteini ise viriona şekil verir ve nükleokapside bağlanır.⁵⁴

Tüm CoV’lerde olduğu gibi, zarf (E) proteini virüs toparlanmasında, salınmasında ve viral patogenezinde görev alır.⁵⁵

Virüsün nükleokapsid (N) proteininin ise birçok işlevi vardır. N proteini, 2 farklı bölgesi üzerinden viral RNA’ya bağlanabilme kapasitesine sahiptir. Bu protein, NSP3 üzerinden genomu birleştirir ve virion içine paketlenmesini sağlar. Ayrıca çeşitli hücre içi savunma sistemlerine karşı virüsün bütünlüğünü devam ettirmesinden sorumludur.⁴⁹

Şu anda virüs hakkında en iyi bilinen mekanizma konak hücre sine girişidir. SARS-CoV-2’nin konak hücre sine anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörüne bağlanarak girdiği belirlenmiştir.⁵⁰

Koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)]’un ilk olarak nasıl ve nerede başladığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak en iyi bilinen insandan insana R_0 2,2-2,6 hızıyla yayıldığıdır. Çin’in Hubei bölgesinin Wuhan şehrindeki bir balık pazarında Aralık 2019’da başladığı iddia edilse de son raporlar hastalığın Eylül 2019’dan beri var olduğunu belirtmektedir. Hastalığın patogenezi ile ilgili her gün yeni bir bilgi ortaya çıkmaktadır. Birçok hasta için COVID-19 akciğerlerde başlamaktadır; zira hastalık aslında respiratuar etkili olarak tanımlanmaktadır. Hasta kişiden yayılan küçük öksürük veya hapşırık damlacıklarının, diğer insanları enfekte ettiği bildirilmiştir. Virüsün transmisyonundan sonra asemptomatik inkübasyon süresi 2-14 gün sürmektedir.⁵⁶⁻⁵⁸

COVID-19 pandemisi ilk olarak bazı ülkelerde %35-40 oranında ölümlere yol açmıştır. Ancak şu an dünya genelinde hastanelerden elde edilen bilgiler hastaların %80-90’ının asemptomatik veya hafif şekilde hastalığı geçirdiğini; kalan kısmının ise ciddi veya kritik olduğunu göstermektedir. Hastalığı ciddi geçirenlerin çoğunda obezite ve/veya metabolik sendrom gibi durumların; diyabet, astım veya kardiyovasküler sistem hastalıklarından bir veya birden fazlasının görüldüğü belirtilmiştir. Ayrıca 60 yaş üstü ölüm oranı genel popülasyondan oldukça yüksektir. Ölümle sonuçlanan vakaların çoğunun diyabet, hipertansiyon ve/veya kardiyovasküler hastalığı olan yaşlı bireyler olduğu ifade edilmektedir. Aslında bu durum SARS-CoV-2 ile oluşan enfeksiyonun, SARS ve MERS salgınlarına göre daha az ciddi seyrettiği ve mortalite riskinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Nisan 2020 tarihi itibarıyla COVID-19’un ölüm oranı %2,4-3 arasında verilmektedir. Ancak bu

oranın bazı ülkelerde hâlâ %20'lerde seyrettiği de belirlenmiştir. Ölüm nedeni genel olarak çoklu organ yetmezliğine bağlanmaktadır.^{59,60}

COVID-19'da da aynı SARS ve MERS salgınlarında görüldüğü üzere ilk olarak ateş, bitkinlik ve öksürük, boğaz ağrısı ve nefes darlığı gibi respiratuar semptomlar ortaya çıkmaktadır.⁶¹ Son günlerde bazı yayınlar ilk belirtilerin ayak ve ellerde kızarıklıklar, morluklar şeklinde ortaya çıktığını belirtmektedir.⁶² SARS ve MERS'te, diyare de en sık rapor edilen belirtilerden olmasına rağmen COVID-19'da diyareye daha az sıklıkla rastlanmaktadır.⁶³

Birçok COVID-19 hastasında ayrıca lenfopeni, pnömoni ve göğüs bilgisayarlı tomografisinde pulmoner cam opasitesi görülmektedir. Ayrıca ciddi hastalarda, proinflamatuvar sitokinlerin [interlökin (IL)-2, IL-7, IL-10, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör, interferon-gama ile indüklenen protein 10, monosit kemoatraktan protein-1, makrofaj inflamatuvar protein-1A, tümör nekrozis faktör-alfa] düzeylerinin de ciddi anlamda yükseldiği bildirilmiştir.^{64,65} Aynı SARS ve MERS'te olduğu gibi en çok korkulan "sitokin fırtınası"nın görülmesidir. Oluşan sitokin fırtınası, COVID-19 hastalarında viral sepsis, inflamatuvarlarla indüklenen akciğer hasarı ve diğer birçok semptomun [pnömonit, akut respiratuar distress sendromu (ARDS), respiratuar yetmezlik, şok, organ yetmezliği] başlamasına yol açmakta, sonuçta hastalığın tablosu çok ciddi olarak ilerleyebilmekte ve ölümler ortaya çıkmaktadır.^{66,67}

COVID-19 VE AŞILAMANIN ÖNEMİNİN ANLAŞILMASI

COVID-19'u kesin olarak tedavi ettiği bilinen bir ilaç henüz piyasada yoktur. Hastalık şu anda antiviraller (lopinavir/ritonavir, remdesivir, proteaz inhibitörleri), hidrosiklorokin, C vitamini infüzyonu, sitokin fırtınası varsa steroidler gibi ilaçların kombinasyonları ile semptomatik olarak tedavi edilmektedir. Hastalığının henüz bulunmuş bir aşısı yoktur. Dünya genelinde yürütülen 125 aşı çalışmasının olduğu belirtilmektedir. COVID-19 için aşı bulunması muhtemelen uzun bir süre (12-24 ay) alacaktır. Ancak durumun acilliği dikkate alındığında aşı veya aşılardan kullanıma sunulması diğer aşılarından daha kısa sürecektir ve onay alma proseslerinin diğer aşılarla göre

daha hızlı ilerlemesi beklenmektedir. COVID-19 için aşı geliştirme zorluğunun nedenleri şöyle sıralanabilir:^{10,68-72}

SARS-CoV-2, Aralık 2019'a kadar hakkında hiçbir bilimsel veri bulunmayan bir virüstür. Virüsün genom sekanslaması çok kısa bir süre önce yapılmıştır.

SARS-CoV-2 oldukça büyük bir genetik materyale sahiptir ve birçok yapısal protein içermektedir. Virüsün hangi proteinlerinin/protein parçalarının antijenik özellik gösterdiği çok iyi bilinmemektedir. Birden fazla yüksek antijenik özellik gösteren proteinin olduğu düşünülmektedir. Bu durum aşı geliştirmeyi oldukça zorlaştırabilir.

Hangi tip aşının/aşılardan SARS-CoV-2'ye karşı etkin olabileceğine dair farklı görüşler vardır:

Canlı-atenüe aşılardan için tüm viral genomun çok iyi değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir. Canlı-atenüe aşılarında virüsün daha virülan bir suşa dönmesi sorunu yaşanabilir. Bu aşılar, soğuk zincirle taşıma gerektirir. Ayrıca bebekler, çocuklar, yaşlılar ve immün yetmezliği olan hastalar gibi hassas popülasyonlara uygun değildir.

İnaktive aşı için çok büyük miktarda virüsün üretilmesi gerekmektedir. Ayrıca antijen ve epitop bütünlüklerinin onaylanması gereklidir.

Rekombinant aşılarının küresel üretimi zor olabilir, antijen ve epitop bütünlüklerinin onaylanması gerekmektedir. Ayrıca rekombinant aşılarının verimi bazen düşük olabilmektedir.

Alt birim aşılar için uygun adjuvanın bulunması gerekmektedir. Hipersensitivite oluşturma potansiyelleri vardır. Th2-biası (yardımcı T hücrelerinin yanıtının Th1 yerine Th2 tarafından verilerek alerji gelişme riskinin artması) oluşma riski mevcuttur. Ayrıca maliyetleri yüksektir.

Gen aşılarının güvenilirlik ve transportasyon sorunlarının olabileceği belirtilmektedir. RNA aşıları, hedeflenmeyen bir immün yanıt oluşturabilir. DNA aşıları ise canlı-atenüe aşılarla göre daha düşük immün yanıt oluştururlar.

Viral vektör aşılarında farklı inokülasyon yollarının farklı immün yanıtlar oluşturabileceği bilinmektedir. Th2-biası oluşma riski mevcuttur.

Adenovirüsler vektör olarak kullanıldığında, daha önceden geçirilmiş olan enfeksiyonlar nedeni ile nötrale edici antikorların gelişmesi ve aşının etkinliğinde azalma görülebilir. Ayrıca adenovirüslerin, düşük klonlanma ve düşük konakçı kapasitesi olması nedeni ile hayvan testlerinde güçlükler görülebilir. Lentivirüsler vektör olarak kullanıldığında, konağın genomuna entegre olabilirler ve tümörögeneze yol açabilirler.

Virüsün bir süre sonra mutasyona uğrayıp aynı SARS-CoV gibi daha az patojen hâle gelmesi olasılıkları içindedir. Bu durumda, aşı için harcanan emek ve para çok anlamlı olmayacaktır.

Virüs tam aksine daha patojen bir hâle gelebilir. Şu anki enfeksiyonu yaratan formuna karşı geliştirilecek bir aşı daha patojen formuna karşı koruyucu olmayabilir.

Bazı aşılar, prelinik çalışmalarda çok etkin bulunurken, klinik çalışmalarda etkin olmayabilir.

Bazı aşılar, hayvan deneylerinde belirgin istenmeyen etkiler göstermezken, insanlarda ciddi istenmeyen etkilere yol açabilirler.

DSÖ'nün Nisan 2020'de verdiği bilgilere göre 78 aşı çalışmasının hızla ilerlediği ve bunlardan 8 tanesinin klinik çalışma aşamasında olduğu görülmektedir. Bu aşılarından 4 adedi, viral vektör aşısı (lentiviral veya adenoviral vektörler) olarak üretilmiştir. Kalan 4 adedi ise gen aşısı (DNA aşısı veya RNA aşısı)dır.

Nisan 2020 tarihi itibarıyla henüz klinik aşamaları tamamlamış ve piyasaya sunulmuş bir COVID-19 aşısı yoktur. Bunun için bir süre daha beklemek gerekeceği açıktır. Geçmişte aşı karşıtlığını dile getiren birçok kişinin, COVID-19 aşısının bulunması konusunda bugün beklenti içinde olduğu bir gerçektir. Ancak virüsün henüz tam olarak iyi tanınmaması aşı ile ilgili çalışmaları oldukça güçleştirmektedir. Etkin, güvenli ve toksik etkileri olmayan bir aşının geliştirilmesi için 12-24 ay gibi bir süre gerekebileceği öngörülmektedir. Ancak uygun bir aşı geliştirildiğinde COVID-19 hastalığına karşı aşılama, toplumların SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklanması için en etkin ve güvenli yol olacaktır. Unutulmamalıdır ki, ekolojik dengenin bozulması ve virüslerin geçirdiği mutasyonlar nedeni ile gelecekte de pandemilerle karşı

karşıya kalmamız olasıdır. Dünya genelinde birçok hastalık ve pandemi, aşilarla yenilmiştir. Bu nedenle gelecekte de yaşanabilecek birçok pandeminin sonunun, aşiların keşfi ile gelmesi olasıdır. Diğer taraftan, yaşadığımız bu pandeminin sonunda dünyada milyarlarca insanı etkileyen *Helicobacter pylori* gibi bakteriyel enfeksiyonların, sıtma gibi *Plasmodium* hastalıklarının, ebola ve insan immün yetmezlik virüsü-1 (HIV-1) gibi viral hastalıkların aşilarının geliştirilmesi için de daha fazla çaba sarf etmenin gerektiği açıktır.

■ AŞI KARARSIZLIĞINA VE AŞI KARŞITI HAREKETE KARŞI ALINMASI GEREKEN ÖNLEMLER

Aşı karşıtı hareket ve toplum genelinde yayılmaya çalışılan aşı kararsızlığı, aşılamanın kendisi kadar eskidir. Bu hareketlerin daha güvenli aşiların geliştirilmesi için baskı oluşturma, lisanslı aşilar için büyük ölçekli izlem sistemlerinin uygulanması ve aşı-yaralanma telafi programlarının geliştirilmesi gibi bazı yararlı etkileri olmasına rağmen aşı karşıtlarının birçok söylemi ebeveynler arasında korku uyandırmış, aşı reddinin artmasına, toplumda aşılamanın azalmasına ve ölümlerin artmasına neden olmuştur.^{43,73}

Aşı karşıtı hareketlerin kaybolması pek olası görülmemektedir. Yeni aşiların, katkı maddelerinin ve adjuvanların geliştirilmesi ile birlikte antiaşı platformlarının internet ve sosyal medya ile varlıklarını geliştirerek sürdürmeleri, muhtemel olarak aşı karşıtı hareketleri teşvik edecektir.⁷⁴

Çocuk ve aile doktorları, ebeveynlerin aşılamanın yararlarını anlamalarına yardımcı olmada önemli bir role sahiptir. Hekimlerin tavsiyelerinin, aşı kabulünün en önemli belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Tüm çocuk sağlığı çalışanları aşılamanı teşvik etmelidir ve bunu etkili bir şekilde yapabilmek için her aileye yeterli zamanı ayırmalıdır. Doktorların ve kanaat liderlerinin aşuya karşı tavırlarını sergilemeleri ve bu tavırlarını medyada paylaşımları, toplum sağlığı açısından ciddi zararlar doğurabilir. Aşılamanı geciktirme veya reddetmenin çocukta yol açabileceği risklerin açık bir şekilde sunulması, ebeveynlerin kararlarının ne kadar kritik olduğunu anlamalarına yardımcı olmak için çok önemlidir. DSÖ, tereddütlü aileler ile ikna edici konuşmalar yapma-

ları ve ailelerin aşı kabulünü artırmaları amacıyla sağlık çalışanları için eğitim modülleri geliştirmiştir.

Aşı konusunda eğitilmiş olan ve aşının gerek çocuk gerekse tüm toplum sağlığına olumlu etkilerini bilen sağlık çalışanlarının aşı tereddüdünü anlaması zor olabilir. Ancak sağlık çalışanları aşı kararsızlığı olan ebeveynlerle etkileşime girerken, aslında ailelerin birincil endişesinin çocuklarının sağlığı olduğunu unutmamalıdır.

Aşı kararsızlığı, yalnızca çocuk doktorları ve diğer sağlık çalışanları değil, hükümetler ve sağlık politikasını düzenleyen kuruluşlar tarafından da ciddi bir şekilde ele alınmalıdır. Aşılamanın teşvik edilmesinde, halkın eğitilmesinde ve aşı tereddüdü ile ilişkili halk sağlığı risklerini azaltan politikaların uygulanmasında, hükümetler ve düzenleyici kuruluşlar önemli bir rol oynamaktadır. Bazı ülkeler, çocuklarını aşılatmayı reddeden aileler için özel yaptırımlar uygulamaktadır ve belirli aşılama okula giriş gereklilikleri arasında sayılmaktadır. Fransa, çocuklar için 11 aşı ile aşılanmayı zorunlu kılmıştır ve aşılanmamış çocuklar kreşlere veya okullara kayıt yaptıramamaktadır. Avustralya'da aşılanmamış çocukların ebeveynlerine, evrensel aile yardımı refah ödemeleri yapılmamaktadır.³⁴

Aşı kararsızlığını veya karşıtlığını önlemek için alınan radikal tedbirler ve dünya genelinde uygulanan stratejiler bugüne dek etkin bir başarı sağlayamamıştır. Aşı karşıtı harekete neden olan düşünceleri ele almak için daha yenilikçi stratejiler geliştirmek faydalı bir yaklaşım olacaktır.²³ GVAP'de önerilen bir yenilikçi strateji, sosyal medyanın sunduğu potansiyeli kullanmaktır.⁹ Zira medya platformları (sosyal medya dâhil) da aşı tereddütlerinin yayılmasında son derece etkili olmuştur.³⁴ Sosyal medya platformları sadece aşı karşıtı harekete değil, aynı zamanda halk sağlığı hareketine de fırsatlar sunmaktadır. ABD Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü Direktörü Dr. Anthony Fauci, şubat ayında müdürlüğünün devam ettiği esnada ABD'de gerçekleşen bir kongrede aşı tereddüdü ile ilgili ana sorunun yanlış bilgi kaynakları olduğunu belirtmiştir. Aşılanma konusunda kararsız ebeveynler, çevrimiçi olarak bilgi aramada aşırı kabul eden ebeveynlerden daha aktiftir ve aşı karşıtı kampanyacılar tarafından öne sürülen doğrulanmamış olumsuz bilgilere karşı

çok daha hassastırlar. Bu sorunu fark eden Amerikan Pediatri Akademisi başkanı olarak görev yaptığı 2019 yılında Dr. Kyle Yasuda Google, Facebook ve Pinterest'in genel müdürleri ile temasa geçerek, bu platformları kullanan ebeveynlerin yalnızca güvenilir, bilim temelli bilgiler gördüğünden emin olmak için Akademi ile ortaklık yapmalarını talep etmiştir. Facebook buna yanıt olarak, aşı karşıtı yanlış bilgi paylaşan grupların ve sayfaların öneri algoritmasından kaldırılacağını duyurmuştur. Bu tür ortaklıklar, aşılamanın faydalarını açıklayan kanıta dayalı bilgilerin yaygın bir şekilde görülmesini sağlamak için çok önemlidir.³⁴ Ancak bu stratejik adım dikkat çekse de aşı karşıtı hareketlerin, ebeveynlerin karar verme süreci üzerindeki etkisini etkili bir şekilde azaltıp azaltmayacağı çok kesin değildir. Bireyleri ve toplumları korumak için gereken yüksek aşılama oranlarını elde etmek için, aşılama programlarında yer alan tüm aşılama toplum tarafından tam olarak kabul edilmesinde birçok faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Bu durumda çoklu stratejilerin geliştirilmesi gerekecektir. İlk adımda, toplumun belirli bir grubunda hangi faktörlerin kararsızlığı tetiklediğini teşhis etmek ve belirli bir aşı için veya tüm aşılama için aşı alım oranlarının neden elde edilemediğini belirlemek gereklidir. Bu süreçte DSÖ Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi ve ilgili rehberler takip edilerek spesifik bir aşı veya tüm programın reddine dair özel bir müdahale stratejisi geliştirilebilir. Ayrıca başta çocuk doktorları olmak üzere toplumdaki tüm sağlık çalışanlarının ve devletlerin halk sağlığı mesajlarının amaçlanan gruba hitap edecek şekilde uyarlanması gerekmektedir.⁷⁵

Yaşadığımız COVID-19 pandemisi ile aslında bir aşının varlığının tüm dünyanın yaşamını nasıl etkileyebileceği anlaşılmıştır. Şu an COVID-19'a karşı etkin bir aşı olsa ve üretimi dünya genelinde başarılabilsen, aslında tüm zorlukların geride kalabileceği açıktır. Aşı karşıtlarının bile COVID-19 aşısını bekledikleri ve normal yaşama dönmek için isteklerini medya dâhil tüm platformlarda ifade ettikleri görülmektedir. Bu durumda, bilime ve bilgiye yatırım yapmanın önemi de anlaşılmıştır. Bu pandemi ile aşı karşıtlığının veya kararsızlığının dünya genelinde düşmesi beklenmektedir. Zira COVID-19 dâhil, morbidite ve mortalite oranı yüksek tüm enfeksiyonlarda

tüm toplum sağlığını korumak için yapılabilecek en etkin yatırım aşılama değildir. COVID-19 aşısının bulunması, küresel platformda hem maddi hem manevi olarak kayıpları önleyebilecektir. Bu durum, belki henüz aşısı keşfedilmemiş birçok hastalık için de aşılama geliştirilmesi için bir fırsattır. Ayrıca COVID-19'un aşısının bulunması ile gelecekte SARS-CoV-2 benzeri SARS virüsleriyle gelişebilecek olası pandemiler için ilk adım atılmış olacaktır.

SONUÇ

Aşılama, enfeksiyon hastalıklarından korunmanın yanı sıra, enfeksiyon hastalıkları nedeni ile oluşan ciddi sakatlıkların veya ölümlerin azaltılmasında en etkin yöntemdir. Aşılama temel amaç en az yan etki ile en yüksek korunmanın sağlanmasıdır. Günümüzde çiçek hastalığı dâhil birçok hastalık etkin aşılama programları sayesinde dünyadan eradike edilebilmiştir.

Tüm toplumun sağlığının korunması için maliyeti en düşük ve en başarılı farmasötik ürünler olan aşılama da tüm ilaçlar gibi bazı istenmeyen etkileri olabilmektedir. Geçmişte çocukluk çağı aşılama da koruyucu olarak bulunan, ancak bugün sadece bazı erişkin aşılarda bulunan ve bir cıva bileşiği olan tiyomersalin, otizm neden olabileceğinin iddia edilmesi ile tetiklenen aşı karşıtlığı veya kararsızlığının bir bilimsel dayanağı yoktur. Tiyomersal artık tüm dünyada çocukluk çağı aşılardan çıkartılmıştır; ancak otizm spektrum bozukluklarının dünya genelinde insidansı artmaktadır.

Aşı karşıtlığı veya aşı kararsızlığı özellikle son yıllarda ülkemiz dâhil dünya genelinde artan ve çok ciddi sonuçlar doğurabilecek bir yaklaşımdır ve insanlığı yüzyıllardır etkileyen enfeksiyon hastalıklarının yükünü azaltmada gerçekleştirilen tüm tarihsel başarıları tehdit etmektedir. İnsan sağlığını dikkate alarak bu tip yaklaşımların ortadan kaldırılması için başta çocuk doktorları olmak üzere sağlık çalışanlarına büyük görevler düşmektedir. Sağlık çalışanlarının özellikle söylemlerinde ve aşı kararsızlığı yaşayan ebeveynlere yaklaşımlarında çok dikkatli olması gerekir. Diğer önemli görev ise devletlere ve düzenleyici kuruluşlara düşmektedir. Aşılama ile ilgili asılsız ve yanlış bilgilerin ortadan kaldırılmasını

ancak çocuk ve aile hekimleri, ebeveynler, halk sağlığı yetkilileri, hükümetler, teknoloji sektörü ve sivil toplum örgütleri arasındaki bir iş birliği sağlayabilir. Bu çaba başarısız olursa aşılama yapılmamış çocukların ve onların bireyi olduğu toplumların gelecekteki sağlığı büyük tehdit altında olacaktır. Diğer taraftan, sadece çocukların değil, erişkinlerin de gerektiğinde aşılama gerekmektedir. ABD'de geçtiğimiz yıllarda yaşanan kızamık salgını ve neden olduğu yüksek mortalite dikkate alınmalıdır. Bunun için de yine sağlık personelinin ve düzenleyici kuruluşların etkin bir şekilde çalışması gerekmektedir.

Yaşadığımız COVID-19 pandemisi hepimize büyük bir maddi ve manevi yük getirmiştir. Bu hastalığın aşısının üretilmesi küresel olarak beklenen bir olaydır ve belki de bu pandemiden tek kurtuluş yoludur. Bu nedenle tüm yaşananlar dikkate alınarak aşı kararsızlığını önlemek için gerekli stratejilerin ülkeler temelinde geliştirilmesi ve takiben küresel bir stratejik yaklaşımın benimsenmesi gereklidir. Aşılamanın önemi sadece COVID-19 gibi pandemilerde değil, tüm zamanlarda ilgili düzenleyici kuruluşlar tarafından farklı platformlarda sıklıkla vurgulanmalı ve ülkelerin bilgi ve bilime yatırım yapması sağlanmalıdır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin, çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Pinar Erkekoğlu, Selinay Başak Erdemli-Köse, Aylin Balcı, Anıl Yürün; **Tasarım:** Pinar Erkekoğlu, Aylin Balcı; **Denetleme/Danışmanlık:** Pinar Erkekoğlu; **Analiz ve/veya Yorum:** Pinar Erkekoğlu, Aylin Balcı; **Kaynak Taraması:** Selinay Başak Erdemli-Köse, Aylin Balcı, Pinar Erkekoğlu; **Makalenin Yazımı:** Pinar Erkekoğlu, Selinay Başak Erdemli-Köse, Aylin Balcı, Anıl Yürün; **Eleştirel İnceleme:** Pinar Erkekoğlu.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Health Topics. Vaccines and Immunization. (Erişim tarihi: 20.4.2020) [\[Link\]](#)
2. World Health Organization. Health Topics. Immunization. (Erişim tarihi: 20.4.2020) [\[Link\]](#)
3. Schuchat A. Human vaccines and their importance to public health. *Procedia in Vaccinology*. 2011;5:120-6. [\[Crossref\]](#)
4. Barras V, Greub G. History of biological warfare and bioterrorism. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(6):497-502. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Sliifka MK, Hanifin JM. Smallpox: the basics. *Dermatol Clin*. 2004;22(3):263-74,vi. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
6. Greenwood B. The contribution of vaccination to global health: past, present and future. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2014;369(1645):20130433. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
7. Bloom DE, Canning D, Seiguer E. The effect of vaccination on children's physical and cognitive development in the Philippines. Program on the Global Demography of Aging Working Paper Series, 2010. (Erişim tarihi: 02.01.2020) [\[Link\]](#)
8. World Health Organization. Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: World Health Organization; 2001. (Erişim Tarihi: 20.04.2020) [\[Link\]](#)
9. World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals. Global Vaccine Action Plan 2011-2020. [\[Link\]](#)
10. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(5):305-6. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Peeples L. News feature: avoiding pitfalls in the pursuit of a COVID-19 vaccine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(15):8218-21. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
12. Dubé E, Vivion M, MacDonald NE. Vaccine hesitancy, vaccine refusal and the anti-vaccine movement: influence, impact and implications. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14(1):99-117. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Facciola A, Visalli G, Orlando A, Bertuccio MP, Spataro P, Squeri R, et al. Vaccine hesitancy: an overview on parents' opinions about vaccination and possible reasons of vaccine refusal. *J Public Health Res*. 2019;8(1):1436. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
14. Shen SC, Dubey V. Addressing vaccine hesitancy: clinical guidance for primary care physicians working with parents. *Can Fam Physician*. 2019;65(3):175-81. [\[PubMed\]](#)
15. SAGE. Report of the SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. 2014. (Erişim tarihi:20.04.2020) [\[Link\]](#)
16. Larson HJ, Jarrett C, Schulz WS, Chaudhuri M, Zhou Y, Dube E, et al; SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Measuring vaccine hesitancy: the development of a survey tool. *Vaccine*. 2015;33(34):4165-75. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Thimerosal in vaccines: a joint statement of the American Academy of Pediatrics and the Public Health Service. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999;48(26):563-5. [\[PubMed\]](#)
18. MacDonald NE; SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Vaccine hesitancy: definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015;33(34):4161-4. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Brown KF, Kroll JS, Hudson MJ, Ramsay M, Green J, Long SJ, et al. Factors underlying parental decisions about combination childhood vaccinations including MMR: a systematic review. *Vaccine*. 2010;28(26):4235-48. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
20. Rainey JJ, Watkins M, Ryman TK, Sandhu P, Bo A, Banerjee K. Reason related to non-vaccination and under-vaccination of children in low and middle income countries: findings from a systematic review of the published literature, 1999-2009. *Vaccine*. 2011;29(46):8215-21. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
21. Favín M, Steinglass R, Fields R, Banerjee K, Sawhney M. Why children are not vaccinated: a review of the grey literature. *Int Health*. 2012;4(4):229-38. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Quadri-Sheriff M, Hendrix KS, Downs SM, Sturm LA, Zimet GD, Finnell SME. The role of herd immunity in parents' decision to vaccinate children: a systematic review. *Pediatrics*. 2012;130(3):522-30. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger J. Vaccine hesitancy: an overview. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(8):1763-73. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
24. Yaqub O, Castle-Clarke S, Sevdalis N, Chataway J. Attitudes to vaccination: a critical review. *Soc Sci Med*. 2014;112:1-11. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. McKee C, Bohannon K. Exploring the reasons behind parental refusal of vaccines. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2016;21(2):104-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
26. Fredrickson DD, Davis TC, Arnould CL, Kennen EM, Humiston SG, Cross JT, et al. Childhood immunization refusal: provider and parent perceptions. *Fam Med*. 2004;36(6):431-9. [\[PubMed\]](#)
27. Harmsen IA, Mollema L, Ruiters RAC, Paulussen TGW, de Melker HE, Kok G. Why parents refuse childhood vaccination: a qualitative study using online focus groups. *BMC Public Health*. 2013;13:1183. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
28. Saada A, Lieu TA, Morain SR, Zikmund-Fisher BJ, Wittenberg E. Parents' choices and rationales for alternative vaccination schedules: a qualitative study. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015;54(3):236-43. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Kennedy A, Lavail K, Nowak G, Basket M, Landry S. Confidence about vaccines in the United States: understanding parents' perceptions. *Health Aff (Millwood)*. 2011;30(6):1151-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
30. Dubé E, Gagnon D, Nickels E, Jeram S, Schuster M. Mapping vaccine hesitancy--country-specific characteristics of a global phenomenon. *Vaccine*. 2014;32(49):6649-54. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
31. Salmon DA, Dudley MZ, Glanz JM, Omer SB. Vaccine hesitancy: causes, consequences, and a call to action. *Am J Prev Med*. 2015;49(6 Suppl 4):S391-8. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Salmon DA, Haber M, Gangarosa EJ, Phillips L, Smith NJ, Chen RT. Health consequences of religious and philosophical exemptions from immunization laws: individual and societal risk of measles. *JAMA*. 1999;282(1):47-53. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Feikin DR, Lezotte DC, Hamman RF, Salmon DA, Chen RT, Hoffman RE. Individual and community risks of measles and pertussis associated with personal exemptions to immunizations. *JAMA*. 2000;284(24):3145-50. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. The Lancet Child Adolescent Health. Vaccine hesitancy: a generation at risk. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(5):281. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Zipprich J, Winter K, Hacker J, Xia D, Watt J, Harriman K; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Measles outbreak--California, December 2014-February 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(6):153-4. [\[PubMed\]](#)
36. Omer SB, Enger KS, Moulton LH, Halsey NA, Stokley S, Salmon DA. Geographic clustering of nonmedical exemptions to school immunization requirements and associations with geographic clustering of pertussis. *Am J Epidemiol*. 2008;168(12):1389-96. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive *Haemophilus influenzae* Type B disease in five young children--Minnesota, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009;58(3):58-60. [\[PubMed\]](#)

38. Glanz JM, McClure DL, O'Leary ST, Narwaney KJ, Magid DJ, Daley MF, et al. Parental decline of pneumococcal vaccination and risk of pneumococcal related disease in children. *Vaccine*. 2011;29(5):994-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
39. Glanz JM, McClure DL, Magid DJ, Daley MF, France EK, Salmon DA, et al. Parental refusal of pertussis vaccination is associated with an increased risk of pertussis infection in children. *Pediatrics*. 2009;123(6):1446-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Atwell JE, Van Otterloo J, Zipprich J, Winter K, Harriman K, Salmon DA, et al. Nonmedical vaccine exemptions and pertussis in California, 2010. *Pediatrics*. 2013;132(4):624-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, Phillips LM, Gangarosa RE, Miller E, et al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet*. 1998;351(9099):356-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2017 Haber Bülteni. 2018.
43. Gür E. Vaccine hesitancy-vaccine refusal. *Türk Pediatri Ars*. 2019;54(1):1-2. [[PubMed](#)]
44. Brewer NT, Chapman GB, Rothman AJ, Leask J, Kempe A. Increasing vaccination: putting psychological science into action. *Psychol Sci Public Interest*. 2017;18(3):149-207. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Zheng J. SARS-CoV-2: an emerging coronavirus that causes a global threat. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1678-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
47. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26(4):450-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-92.e6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
49. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92(4):418-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
50. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation report-22. 11 February 2020. [[Link](#)]
52. Tai DYH. Pharmacologic treatment of SARS: current knowledge and recommendations. *Ann Acad Med Singapore*. 2007;36(6):438-43. [[PubMed](#)]
53. Tai W, Zhao G, Sun S, Guo Y, Wang Y, Tao X, et al. A recombinant receptor-binding domain of MERS-CoV in trimeric form protects human dipeptidyl peptidase 4 (hDPP4) transgenic mice from MERS-CoV infection. *Virology*. 2016;499:375-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
54. Nal B, Chan C, Kien F, Siu L, Tse J, Chu K, et al. Differential maturation and subcellular localization of severe acute respiratory syndrome coronavirus surface proteins S, M and E. *J Gen Virol*. 2005;86(Pt 5):1423-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
56. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(1):1-9. [[PubMed](#)]
57. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
58. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
59. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108142. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
60. Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, Kepko D, Ramgobin D, Patel R, et al. COVID-19 and older adults: what we know. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(5):926-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
61. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3. [[PubMed](#)]
62. Wollina U. Challenges of COVID-19 pandemic for dermatology. *Dermatol Ther*. 2020;e13430. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020;69(6):1002-9. [[PubMed](#)]
64. Nicholls JM, Poon LLM, Lee KC, Ng WF, Lai ST, Leung CY, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003;361(9371):1773-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Mahallawi WH, Khabour OF, Zhang Q, Makhdoum HM, Suliman BA. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. *Cytokine*. 2018;104:8-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
66. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
67. Vaninov N. In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(5):277. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
68. World Health Organization. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines-20 April 2020. (Erişim tarihi: 20.4.2020) [[Link](#)]
69. Norton TD, Miller EA. Corrigendum: Recent advances in lentiviral vaccines for HIV-1 infection. *Front Immunol*. 2016;7:354. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
70. Milone MC, O'Doherty U. Clinical use of lentiviral vectors. *Leukemia*. 2018;32(7):1529-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
71. Pardi N, Weissman D. Nucleoside modified mRNA vaccines for infectious diseases. In: Kramps T, Elbers K, eds. *RNA Vaccines: Methods and Protocols*. 1st ed. New York: Springer Protocols Humana Press; 2016. p.109-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
72. Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H. Three decades of messenger RNA vaccine development. *Nano Today*. 2019;28:100766. [[Crossref](#)]
73. Offit PA. *Deadly Choice, How the Anti-Vaccine Movement Threatens Us All*. 1st ed. New York: Basic Books; 2010. p.288.
74. Chatterjee A, O'Keefe C. Current controversies in the USA regarding vaccine safety. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9(5):497-502. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
75. World Health Organization. *The Guide to Tailoring Immunization Programmes (TIP)*. 2013. (Erişim Tarihi: 20.04.2020) [[Link](#)]