

# Gen Düzenleme Teknolojileri Bağlamında COVID-19 Aşı Çalışmaları ve Etik Sorunlar

## COVID-19 Vaccine Research and Ethical Issues in the Context of Gene-editing Technologies

### Öz

**Amaç:** COVID-19 (2019 koronavirus hastalığı) pandemisi dünyada ve ülkemizde tüm dikkatleri virüslere, virüsler üzerindeki genetik modifikasyonlara ve aşı çalışmalarına çevirmiş bulunmaktadır. Bu çalışmada gen düzenleme teknolojileri ile ilintili bu klinik araştırma ve gelişmeleri gözden geçirmek ve de COVID-19 aşı çalışmaları ve aşılama ile ilgili etik sorunları ele almak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Gen düzenleme teknolojilerine ve COVID-19 aşı çalışmalarına dair güncel literatür; aşı güvenliği, yeterli aşı üretimi ve aşıya erişim ile ilgili sorunlar, aşılama öncelikler ve toplum (sürü) bağışıklığı, ve de aşı tereddütleri ve aşı karşıtlığı üzerinden tartışılmıştır.

**Bulgular:** Birçok ülkede bilim insanları SARS-CoV-2'ye (şiddetli akut solunum sendromu koronavirusu 2) karşı etkili bir antiviral ilaç ve aşı bulabilmek için yoğun bir şekilde çalışmaktadır. En erken 2021'de kullanıma girebileceği tahmin edilen aşılarda ne kadar koruma sağlayacağı, uzun dönem yan etkilerinin neler olabileceği ve tüm insanlar için erişilebilir olup olmayacağı ise belirsizliğini korumaktadır. Virüsün laboratuvar ortamında üretilmesine dair komplo teorileri klasik aşı karşıtı söylemleri beslese de, bunların pandemiyi yarattığı küresel endişe ortamında aşıya karşı ne kadar direnç neden olabileceği belirsizdir.

**Tartışma ve Sonuç:** Bütün boyutlarıyla küresel salgınlara karşı tecrübe tazelediğimiz böylesi bir süreçte, gen düzenleme teknolojilerine dayanan aşı çalışmaları ve bu yenilikçi tekniklere dair etik tartışmalar gelecekte aşılara ve hatta modern tıbbı bakımımızı belirleyecek denli önemli sonuçlara gebe dir.

**Anahtar Sözcükler:** aşı; aşı reddi; COVID-19; etik; gen düzenleme; rekombinant DNA

### Abstract

**Aim:** Both around the world and in Turkey, the COVID-19 (coronavirus disease 2019) pandemic has drawn all attention to viruses, genetic modification of viruses, and vaccines. In this study, we aimed to review such clinical research and developments associated with gene-editing technologies and address issues related to research on COVID-19 vaccines and vaccination ethics.

**Materials and Methods:** Recent literature on gene-editing technologies and COVID-19 vaccine research has been discussed in terms of issues related to vaccine safety, adequate production of vaccines and access to vaccines, priorities in vaccination and herd immunity, and vaccine hesitancy and vaccine refusal.

**Results:** In many countries, scientists have been working intensively in order to develop an antiviral medication and vaccine against SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). However, even if a vaccine is produced, it will probably not be available before 2021. Furthermore, it is still not clear how long the vaccine could remain protective, what side effects it might have, and whether it will be accessible to all people. Although conspiracy theories that the virus is a product of laboratory work fuel the usual anti-vaccination discourses, it is unclear how much resistance this could raise against the vaccine in the current global environment of concern due to the pandemic.

**Discussion and Conclusion:** During such a period where we have had to relive our experiences with all aspects of pandemics, vaccines based on gene-editing technologies and the ethical debate over these innovative techniques may be so consequential as to shape our future view of vaccines and even modern medicine.

**Keywords:** COVID-19; ethics; gene editing; recombinant DNA; vaccination; vaccine refusal

### İbrahim Topçu<sup>1</sup>, Nazım Nasuhbeyoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü

Geliş/Received : 25.07.2020

Kabul/Accepted: 08.09.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.773834

Yazışma yazarı/Corresponding author  
Nazım Nasuhbeyoğlu

Merkez Mah., Dr. Sadık Ahmet Cad., SBÜ Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bağcılar, İstanbul, Türkiye  
E-posta: nnasuhbeyoglu@hotmail.com

### ORCID

İbrahim Topçu: 0000-0001-7685-8597

Nazım Nasuhbeyoğlu: 0000-0000-5969-9010

## GİRİŞ

Tüm dünyayı saran COVID-19 (İng. *coronavirus disease 2019*; Tr. 2019 koronavirüs hastalığı) pandemisi, doğrulanmış 12 milyonu aşkın COVID-19 vakasına ve 550 bin insanın da yaşamını yitirmesine yol açmış bulunmaktadır (1). Pandemiden sorumlu SARS-CoV-2'nin (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*; şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü 2) genom çözümlenmesinden elde edilen sonuçlar, virüsün büyük olasılıkla modifiye edilmemiş olduğunu gösterse de, virüsün Çin'in Wuhan kentinde 2017 yılında faaliyete geçen biyogüvenlik düzeyi (BGD) yüksek (BGD-4) bir viroloji laboratuvarından kazaen insanlara bulaştığı yönündeki iddialar giderek yaygınlaşmaktadır (2). Mevcut gen mühendisliği teknikleriyle virüslerin genomik özelliklerinin düzenlenebildiği, hatta sentetik virüs üretiminin mümkün olduğu düşünüldüğünde, laboratuvarlarda üretilmiş ya da modifiye edilmiş virüslerin kazayla ya da biyolojik silah olarak büyük salgınlara yol açma ihtimali insanlık adına kaygı vericidir. Gerekli önlemler alınmazsa, bir gün bu ihtimaller gerçekleşebilir ve insanlık için bir felaket olabilecek çok daha büyük pandemilerle dahi karşılaşılabilir (3).

Gen düzenleme teknolojilerinin temelini oluşturan rekombinant DNA teknolojisi genetik bilginin (DNA) bir organizmadan diğerine aktarılmasına dair bir dizi deney protokolünü kapsar. Bu teknolojinin gelişimi, daha çok bakteriyofaj ve plazmitlerin genetiği üzerine yapılan çalışmalarla olmuştur (4). 1970 yılında retrovirüslerin kendi RNA'larından DNA kopyalamak için ters transkriptaz enzimini kullandıkları keşfedilmiş, ardından 1972'de Paul Berg, viral bir genom içine yabancı bir dizini sokarak bir maymun virüsünün (SV40—*Simian virus 40*) DNA'sını lambda fajının DNA'sı ile birleştirmeyi başarmış, böylece ilk rekombinant DNA molekülleri oluşturulmuştur (5).

Gen düzenleme teknikleri, 2012'de bakteriyofajların bakterilerde yaptığı genom hasarlarının bakterilerin doğal olarak sahip oldukları CRISPR/Cas9 (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated nuclease-9*; düzenli aralıklarla bölünmüş kısa palindromik tekrar kümeleri/CRISPR-ilişkili nükleaz-9) sistemi tarafından kendi DNA dizilerini açmak ve kesmek suretiyle tamir edildiğinin anlaşılması ve bu sistemin genom modifikasyon yön-

temlerine uyarlanmasıyla birlikte yeni bir aşamaya geçmiştir. CRISPR/Cas9 yöntemi verimliliği, hızı, kullanım kolaylığı ve düşük maliyeti nedeniyle ZFN (*zinc-finger nucleases*; çinko-parmak nükleazları), TALEN (*transcription activator-like effector nucleases*; transkripsiyon aktivatörü benzeri efektör nükleazlar) gibi diğer yöntemlere kıyasla artan bir popülerlik kazanmış ve biyotıp alanında en çok kabul gören gen düzenleme teknolojisi haline gelmiştir (6). Bugün dünyada birçok viroloji laboratuvarında bir virüsün genetik materyalinin parçalarını değiştirmek ya da bu genetik parçalardan yepyeni bir virüs oluşturmak mümkündür. Genelde bu tür tekniklerin kullanılmasındaki amaç, spesifik genetik değişiklikler yaparak virülanstan sorumlu bölgeleri tespit etmek, böylece hangi bölümlerin aşının bileşeni olabileceğine tam olarak karar verebilmektir. Örneğin Ebola, pandemik influenza, Lassa ateşi, kuduz, SARS, MERS (*Middle East respiratory syndrome*; Orta Doğu solunum sendromu), SARS-CoV-2 virüsleri ile Hantavirüs cinsi üzerinde bu türden çalışmalar yapılarak virüsleri daha iyi tanımayaya ve etkili aşilar geliştirmeye çalışılmaktadır (7).

Günümüzde artık yeni nesil dizileme (YND) (İng. *next-generation sequencing*) yöntemleriyle tek bir örnekten alınan milyonlarca parçaya ayrılmış bir DNA molekülünün her bir parçası aynı anda ve kısa sürede işlenebilmektedir. Öyle ki YND kullanılarak bütün bir insan genomunun tek bir gün içinde dizilenebilmesi mümkün hale gelmiştir. Farklı özelliklerdeki gen parçacıkları kolayca birleştirilebilmekte, farklı hücrelere aktarılabilen, sadece mikroorganizmalar değil, aynı zamanda bitkiler ve hayvanlar da genetik olarak tasarlanabilmektedir (8,4). Bu teknik gelişmeler sonucunda, gen düzenleme teknolojileri çok geniş bir kullanım alanı (kansere, gen terapisi, hormon üretimi, aşı yapımı gibi tıbbi alanlardan tarım ve hayvancılığa ve hatta biyoteknolojik pil üretimine kadar) bulmaktadır (9). Bunun doğal bir sonucu olarak bir yanda genetiği değiştirilmiş organizmaların (GDO'lu ürünlerin) ve transgenik hayvanların insan, hayvan ve çevre sağlığı açısından oluşturduğu problemler gündeme gelirken, diğer yanda canlıların doğal yapılarına ve yaşam alanlarına yapılabilecek müdahalenin sınırlarını tespitte çalışılmaktadır (10). Bu tartışmalar sonucunda 2003 yılında Birleşmiş Milletler Biyolojik Çeşitlilik Sözleşmesi ek protokolü ve uluslararası bir sözleşme olarak

Cartagena Biyogüvenlik Protokolü yürürlüğe konmuş ve ülkemizde de 2010 yılında bu sözleşmeye istinaden Biyogüvenlik Kanunu çıkarılmıştır. Bu düzenlemeyle GDO'lu ürünlerle ilgili çeşitli kısıtlamalar getirilmiş, biyolojik çeşitliliğe ve doğal yaşam alanlarına yönelik müdahaleyi sınırlamaya çalışılmıştır (11). Bununla birlikte, yaygınlaşan gen düzenleme teknolojileri sayesinde bilimsel amaçla veyahut biyolojik savaş ya da terör niyetiyle son derece saldırgan virüslerin üretilmesi mümkün olmasına rağmen, bu laboratuvarların biyogüvenliği, biyoemniyeti ve biyoetik kuralları hakkında uluslararası bağlayıcılığı olan sözleşmeler maalesef bulunmamaktadır. 1972 yılında imzaya açılan ve 1975 yılında yürürlüğe giren Biyolojik Silahlar Sözleşmesi ise son derece yetersiz ve artan ihtiyacı karşılamaktan uzaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Gen düzenleme teknolojilerine ve COVID-19 aşı çalışmalarına dair literatürde yer alan güncel veri ve bilgiler; aşı güvenliği, yeterli aşı üretimi ve aşıya erişim ile ilgili sorunlar, aşılama öncelikler ve toplum (sürü) bağışıklığı, ve de aşı tereddütleri ve aşı karşıtlığı üzerinden tartışılmıştır.

## BULGULAR

### Gen düzenleme teknolojileri ve COVID-19 aşı çalışmaları

COVID-19'a karşı aşı araştırma-geliştirme çalışmaları, dünya genelinde daha önce görülmemiş bir hız ve ölçekte sürmektedir. Geçmişte SARS-CoV-1 ve MERS-CoV genom dizilim analizlerinin yapılmış olması ve virüs yüzeyindeki S glikoproteininin ve nükleokapsit proteinlerinin aşı için uygun antijenik bölge olduğunun zaten biliniyor olması, faz 1 aşamasına geçişi hızlandırmıştır. Bazı aşuların 2021 başlarında kullanıma girme ihtimali yüksek gözükmemektedir. Ancak tüm araştırma ve deneme aşamaları başarıyla geçildikten sonra dahi, üretilen aşının ne derece etkili ve güvenli olacağı, tek dozun yetip yetmeyeceği, virüsün mutasyon geçirerek aşıyı etkisiz kılıp kılmayacağı, aşının depolama ve stoklamaya uygun olup olmayacağı ve milyarlarca dozluk bir seri üretimin ne denli hızlı gerçekleşebileceği gibi, birçok belirsizlik bulunmaktadır (12).

Temmuz 2020 itibarıyla Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) COVID-19'a karşı faz çalışmaları yapılan 19 aşı geliştirme projesi bildirilmiştir. Bu projelerin beşi RNA aşısı, dördü inaktive aşı, dördü protein subunit aşı, üçü nonreplik viral vektör aşısı ve diğer üçü de DNA aşısı çalışması olarak yürütülmektedir. Bunlardan ikisinin (AstraZeneca/İngiltere/nonreplik viral vektör aşısı; Sinovac/Çin/inaktive aşı) faz 2b/faz 3 aşamasına geçmiş olduğu, diğer 17 aşı projesinin ise henüz faz 1 ve faz 2 aşamasında olduğu görülmektedir. DSÖ'ye bildirilmiş yaklaşık 130 aşı çalışması ise henüz klinik evreye geçmemiş olup, halen preklinik evrededir. Bunların 49'u subunit aşı, 15'i RNA aşısı, 17'si replike viral vektör aşısı, 18'i nonreplik viral vektör aşısı, 11'i DNA aşısı, 11'i VLP (virus-like particle; virüs benzeri partikül) aşısı, 6'sı inaktive aşı ve 2'si ise canlı atenüe aşı olarak projelendirilmiştir (13).

Aşı projelerinin çoğu (%50'ye yakını) ABD'de yürütülmektedir. Bununla birlikte, şu anda Afrika veya Latin Amerika'daki aşı geliştirme faaliyetleri hakkında kamuya açık bir bilgi bulunmamaktadır (14). Doğru lanmış aktif aşı adaylarının çoğu (yaklaşık üçte ikisi) özel sektör tarafından geliştirilmekte, geri kalanı ise akademik kurumlar, kamu sektörü ve diğer kâr amacı gütmeyen kuruluşlar tarafından yürütülmektedir. Janssen, Sanofi, Pfizer ve GlaxoSmithKline (GSK) gibi çok uluslu büyük ilaç şirketleri COVID-19 aşı çalışmalarına katılmış olsa da, aşı geliştiricilerinin çoğu büyük ölçekli aşı üretiminde deneyimsizdir. Bu arada aralarında Roche, Sanofi Pasteur ve Johnson & Johnson'ın da bulunduğu büyük ilaç şirketleri tedavi ve aşı çalışmalarında iş birliğine gitme, tüm kaynakları ve test verilerini hükümetler ve şirketler arasında paylaşım açma kararı aldıklarını açıklamışlardır (15).

Aşı projelerinin neredeyse tamamı gen teknolojilerine dayanan çalışmalardır. Ancak bu yöntemlerin çoğu henüz başarılı bulunmuş, lisanslı bir aşıyla sonuçlanmamıştır. Bunlardan DNA veya mRNA'ya dayanan yeni platformlar, antijen manipülasyonu ve hızlı üretim potansiyeli açısından büyük esneklik sunmakta ve ilerisi için daha fazla ümit vadetmektedir (14). Faz çalışmaları yürütülen dört inaktive aşı projesinin tümü Çin firmalarınca, henüz klinik evreye geçmemiş olan iki canlı atenüe aşı projesi de Hindistan firmalarınca yürütülmektedir. Bunun nedeni muhtemelen Çin ve Hindistan'ın çok büyük miktarlarda aşıya ihtiyaç duy-

maları ve canlı atenü ve inaktive aşılıarın büyük miktarda üretime en elverişli aşı platformları olmasidir.

Ülkemizde ise Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'nun (TÜBİTAK) desteğiyle oluşturulan COVID-19 Türkiye Platformu çatısı altında 25 üniversite, 8 kamu araştırma kurumu ve 8 firmadan toplam 225 araştırmacı çalışma yürütmekte, ilaç ve aşı geliştirmek için çalışmaktadır. TÜBİTAK destekli sekiz aşı projesi bulunmakta olup bunlar inaktive aşı, rekombinant aşı, DNA ve peptid aşısı formatındadır. Bu çalışmaların hepsi klinik öncesi aşamadır. Sadece bir proje hayvan deneyi aşamasına geçmiş olup, Haziran ayında iki aşı projesinin daha bu aşamaya geleceği bildirilmiştir (16). Ülkemizde insan aşılarının üretimine yönelik bir tesis bulunmamaktadır. Ancak yetkililer tarafından, ülkemizin hayvan aşıları alanında oldukça güçlü, yetkin ve dünya standartlarında üretim altyapısı olduğu, bu tesislerde uygun tedbirler alınarak çok hızlı bir şekilde viral insan aşısı üretiminin gerçekleştirilebileceği, 2018 yılında T.C. Resmî Gazete'de yayımlanan bir yönetmelikle bunun mevzuat bakımından mümkün hale getirildiği açıklanmıştır (17,18). COVID-19 aşısı geliştirme çalışmalarında ülkemizin de yer alması gelecek açısından umut vericidir. Bu, kendi kendine yeterlik ve dışa bağımlılıktan kurtulmak gibi faydalarının yanında, aşıların içerikleriyle ve güvenilirlikleriyle ilgili tereddüt ve spekülasyonların aşılması bakımından da önemlidir. Ancak faz çalışmalarının ve üretim süreçlerinin bilimsel ve etik ilkelere taviz verilmekten yürütülmesi, istenmeyen yan etki bildirim, takip ve değerlendirme sisteminin güçlendirilerek verilerin bilimsel platformda şeffaf bir şekilde paylaşılması elzemdir. Aksi takdirde ülke olarak uluslararası dev ilaç şirketlerinin acımasız rekabet koşullarında var olabilmek ve kendi kendine yetebilmek hedeflerinden oldukça uzaklaşacaktır.

### COVID-19 aşıları ve etik sorunlar

Her pandemi insanlığa birçok yeni şey öğretir, ağır bedellerle de olsa bilime önemli katkılarda bulunur. 2009'da yaşanan İnfluenza A(H1N1) pandemisi de bugün yaşamakta olduğumuz sarsıcı COVID-19 pandemisinin daha iyi anlaşılması ve aşı yolunda karşılaşılabilecek problemlerin şimdiden analiz edilebilmesi bakımından oldukça önemli bir deneyim teşkil etmiştir. Birçok ülke 2009 yılından sonra sağlık sistemleri-

nin güçlü ve zayıf yönlerini göremek pandemi planlamalarını yeniden şekillendirmiş, böylece COVID-19 pandemisini daha hazırlıklı karşılayabilmiştir. Ülkemizde de 2009 pandeminden alınan dersler sonucunda 2019'da hazırlanan Pandemi İnfluenza Ulusal Hazırlık Planı, COVID-19 pandemisi sürecinde adeta bir kılavuz olmuş ve pandemi sürecinin doğru yönetilmesine katkıda bulunmuştur.

2009 influenza pandemisi sırasında bugünkü durumdan farklı olarak İnfluenza A(H1N1) aşısı hızla üretilebilmiştir. Ancak kendi aşısını üretebilen bir avuç ülke dışında tüm dünyada aşı tedarikinde sorunlar yaşanmıştır. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığının yaptığı görüşmeler sonucunda bazı aşı firmalarıyla anlaşma yapılabilmüş, böylece Türkiye bu aşıları ilk temin eden ve kullanan ülkeler arasında yer almıştır (19,20). Ancak tüm dünyada aşının yetmeyeceğine dair bir panik beklenirken, tam tersine aşıların yan etkileriyle ilgili bir panik yaşanmış, yeni üretilmiş, faz çalışmaları henüz tamamlanmamış, uzun dönem yan etkileri bilinmeyen bir aşının güvenli olmadığı yönünde birçok itirazlar dile getirilmiştir (21,22). Dünyanın geri kalanında kullanılan aşılar adjuvan (skualen) içerirken ABD'de kullanılan aşıların adjuvansız olması da birçok tartışmaya yol açmıştır (23,24). Bu tartışmaların etkisiyle ikilemde kalan toplum Sağlık Bakanlığının tüm açıklama ve kampanyalarına rağmen aşılınmaya ikna olmamış, nihayetinde Başbakan'ın kendisinin de aşılınmayacağını açıklamasıyla Sağlık Bakanlığının kitlesel aşı kampanyası tavsamış, risk gruplarının aşılmasına öncelik vermeye başlanmıştır. Başlangıçta 43 milyon doz aşı için görüşülmüş, ardından 6 milyon doz alınmış ve bunlar içinden de ancak 3 milyon doz uygulanabilmiştir. Sağlık Bakanlığının tüm çabalarına rağmen sağlık çalışanlarında dahi aşılınma oranı %35'i geçememiştir (21).

### Aşı güvenliği sorunu

İdeal bir aşı uzun süreli bağışıklık sağlamalı, yan etkiyi azaltmalı, düşük maliyetli ve ulaşılabilir olmalıdır. Henüz birçoğu faz 1/2 aşamasında olan COVID-19 aşı adaylarının ne kadar bağışıklık sağlayacağı ve uzun dönem yan etkilerinin ne olacağı ise belli değildir. Aşının "uzun dönem güvenlilik" bakımından değerlendirileceği faz 4 aşamasına gelebilmesi için bile normal şartlarda birkaç yıl gerekmektedir. COVID-19

pandemisinin oluşturduğu panik atmosferinde neredeyse bütün insanlık büyük bir umutla bir an önce virüse karşı etkili olacak antiviral ilaçların ve aşının bulunmasını beklemektedir. Bu beklenti, bilim insanların üzerinde gerekirse ilaç ve aşı araştırmalarının faz çalışmalarında bazı kısaltmalara gidilmesi, aşının ve ilacın bir an önce üretilebilmesi adına bilim etiğinin temel prensiplerinin esnetilmesi yönünde bir baskı oluşturmaktadır. Bazen bilim insanların “ilk bulan olmak” adına, bazen de üretici firmaların ya da projeleri finanse eden kuruluşların bu büyük pazardan daha büyük bir pay alabilmek uğruna aceleyle hareket ettikleri, böylece aşı çalışmalarında gelinen aşamaya dair gerçeği yansıtmayan açıklamalar yapabildikleri görülmektedir. Dahası devlet başkanlarının bile popülist kaygılarla ya da ülkelerinin ekonomik ve bilimsel prestijleri adına konuya dahil oldukları, dünyaya aşı çalışmalarıyla ilgili açıklamalar yaptıkları, hatta halka ilaç tavsiye ettikleri trajikomik sahnelerle karşılaşmaktadır. Daha da ötesi, aşı faz çalışmalarının, daha önceleri çokça yapıldığı gibi Afrika'nın yoksul halkları üzerinde yürütülmesini alenen istemeye varacak kadar ırkçı, bencilce ve pervasız söylemler bile söz konusu olabilmektedir (25,26). Tüm bunlar, olağanüstü olduğu düşünülen dönemlerde bilimsel ve etik kuralların ihlal edilmesinin ya da en azından esnetilmesinin meşrulaşmasına ve uzun vadede istismara açık bir alan oluşturarak “bilimsel araştırma etiği” kazanımlarının buharlaşmasına dair ciddi endişe yaratmaktadır.

2009 influenza pandemisinde aşılardan içerik ve güvenilirliklerine dair tartışmaların süreci nasıl olumsuz etkilediğinden ders çıkarılarak, COVID-19 aşı çalışmalarında kullanılacak adjuvan ve koruyucuların güvenilirliğine dair verilerin “iyi üretim uygulamaları” (*good manufacturing practices*) çerçevesinde şeffaf bir şekilde bilim çevreleriyle paylaşılması uygun olacaktır. Aynı şekilde aşının deneysel ve faz çalışmaları aşamalarında ve üretim süreçlerinde bilimsel etik ilkelerden taviz verilmemelidir. Faz 3 aşamasını geçerek uygulamaya giren aşılardan faz 4 sürecinde gelişen yan etkilerinin tespit ve takibi için gelişkin ve etkin bir süreyans sistemi gerekir. Zira faz 3 aşamasında, nadir görülen riskler bazen tespit edilemeyebilmektedir. COVID-19 aşısıyla ilgili bir başka sorun ise aşının sağlıklı bireylerde denenecek olmasıdır. Aşılama sonrası yan etkilerin takibi için ABD’de VAERS (*the Vaccine Adverse*

*Event Reporting System*; Aşı Advers Olay Raporlama Sistemi), Avrupa’da VACSATC (*Vaccine Safety: Attitudes, Training and Communication*; Aşı Güvenliliği: Tutum, Eğitim ve İletişim) gibi süreyans sistemleri kullanılmaktadır (27). Ülkemizde ise 2009 yılında Aşı Sonrası İstenmeyen Etki (ASİE) İzleme Sistemi hayata geçirilmiştir (28). Bu sistemlerin amacı aşı sonrası görülen ve aşıya bağlı olduğu düşünülen, istenmeyen tıbbi olayların bildirilmesini sağlamak, bunların düzenli takip ve analizi ile aşılama programının iyileştirilmesini sağlamaktır. Ülkemizde maalesef ASİE bildirimleri etkin bir şekilde yapılmamakta, daha çok akut aşı reaksiyonları bildirilmektedir. Daha geç ortaya çıkabilecek reaksiyonların takibi ve aşıyla ilişkisinin tespiti ancak uzun süreli süreyans çalışmalarıyla ve çoğu zaman da retrospektif, çok yönlü bilimsel analizlerle mümkün olacaktır.

Adjuvanlar, aşılarıdaki antijenlerin immünojenitesini artırmak için kullanılan yardımcı maddelerdir. Adjuvanların insan sağlığı üzerinde nadiren de olsa zararlı etkileri olduğu sık sık dile getirilmekle beraber, yapılan çok yönlü ve çok merkezli çalışmalarda bu iddialar doğrulanmamıştır (29–31). Bununla beraber, aşılardan özellikle geç yan etkileriyle ilgili iddiaları bilimsel olarak doğrulamak veya yanlışlamak her zaman mümkün olamayabilir. Bazen de bir iddianın bilimsel geçerliliğinden, verilerin istatistiksel anlamlılığından çok, toplumsal algı ve kabuller önemli hale gelebilir. Bu durumda bu algı ve duyarlılıkları dikkate almak aşılamanın toplum tarafından kabulünü kolaylaştırabilir. Bu manada ABD’nin sağlık sigortası sorunlarını aşabilmek adına bile olsa aşıları adjuvan kullanmaya başlaması ve kaygıları giderebilmek için 2001 yılından sonra çocuk aşılarından timerosali çıkarması dikkate değer bir yaklaşımdır.

İdeal bir adjuvan uzun süreli immünite oluşturmalı, güvenli ve yan etkisi az olmalı, otoimmüniteyi uyarıcı etki yapmamalı, mutajenik, karsinojenik, teratojenik olmamalı, biyolojik olarak parçalanabilir olmalı, ucuz ve raf ömrü uzun olmalıdır. Ancak henüz bu özelliklerin tümüne sahip bir adjuvan bilinmemektedir. Gen düzenleme teknolojileriyle birlikte yeni aşı platformlarının ortaya çıkması ve kanser terapisi aşı çalışmalarının başlaması, daha güvenli ve etkili yeni adjuvanların (emülsiyonlar, sitokinler, polisakkaritler, nükleik asit bazlılar, lizozom, virozom, virüs benzeri

partikül vd.) geliştirilmesine yönelik çalışmaları umut verici bir şekilde hızlandırmıştır (32).

### **Yeterli aşı üretimi ve aşıya erişim ile ilgili sorunlar**

Pandemilerde etkili bir aşının bulunmasından da önemlisi, bulunan aşının ucuza, hızla ve bol miktarda üretilebilir olmasıdır. Her aşı platformu bunları sağlayamamaktadır. Özellikle ileri teknoloji gerektiren aşılarda seri üretimi zor olabilmektedir. Hızlı ve büyük miktarlarda üretime en uygun aşı platformları canlı atenüe ve inaktive aşılardır. Gen düzenleme teknolojilerine dayalı aşılardan DNA aşılı teknik olarak büyük miktarlarda üretime uygun aşı platformlarıdır. Ancak hayvan deneylerinde umut verici sonuçların alındığı birçok çalışma olsa da henüz insan için bir DNA aşısı üretilmediğinden, bunlar COVID-19 pandemisi için uygun platformlar olarak gözükmektedir. 2009 influenza pandemisinde aşı üreticileri ihtiyaç duyulan antijen miktarını azaltabilmek için adjuvan miktarını artırmak durumunda kalmış, ancak birçok üretim tesisi bulunmasına rağmen, yine de yeterli miktarda aşı üretilmemiştir. Bunun sonucunda ücretini ödemesine rağmen birçok ülke aşı tedarikinde zorlanmıştır. Yoksul ülkelerin aşıya erişimi ise her zaman ciddi bir problem olagelmıştır. Söz konusu pandemi sırasında, üretilen 4 milyar doz aşından ancak %10 kadarı, DSÖ'nün çabalarıyla bazı aşı üreticisi firmaların ve zengin ülkelerin bağış yapması sonucunda fakir ülkelerce temin edilebilmiştir (33). Bu miktar, pandemi eğer daha şiddetli olsaydı, yoksul ülkelerin ihtiyacını karşılamak için son derece yetersiz kalacaktı (34). HIV/AIDS, sıtma, kolera, Ebola gibi birçok salgın hastalığın kol gezdiği, yılda yaklaşık 400 bin kişinin sadece sıtmadan öldüğü Afrika'da toplumların üretilen COVID-19 aşısına ne denli erişebileceği, daha da acısı, ortalama yaşam süresinin 50-55 yıl bandında olmasından dolayı aşıya ne kadar ihtiyaç duyulacağı dahi müphemdir (35,36).

### **Aşılamada öncelikler ve toplum (sürü) bağışıklığı sorunu**

COVID-19 için bir aşı bulunsa bile bu aşının uzun süreli bağışıklık sağlayıp sağlayamayacağı, virüsün mutasyona uğrayıp uğramayacağı henüz bilinmemektedir. Aşının immünojenitesi düşük olabileceği gibi, virüsün sık mutasyona uğraması halinde -influenza

aşılarda olduğu gibi- her yıl yeni mutant suşlara göre yeniden üretilmesi ve toplumun her yıl yeniden aşılması gerekebilir. Bu ise aşının hem tüm topluma uygulanabilirliğini zorlaştıracak hem de maliyetlerde ciddi bir artışa yol açacaktır. COVID-19 enfeksiyonunun özellikle 50 yaş üstü bireylerde, hipertansiyon, diyabet gibi kronik hastalıkları olanlarda ve kanser hastaları gibi immün sistemi zayıf gruplarda daha agresif seyretmesi, geliştirilecek aşının bu risk grupları için etkililik ve geçerliliğini kısıtlayabilir. Bağışıklık sistemleri zayıf olduğu için, bu bireyler aşılamaya genelde daha az cevap verirler. Dolayısıyla risk gruplarının korunabilmesi için toplumların çok büyük bir bölümünün (virüsün R0 değerine göre muhtemelen %90-95'inin) aşılması suretiyle "sürü bağışıklığı" oluşturulması zaruri hale gelmektedir.

2009 influenza pandemisinde olanın aksine toplum aşının etkililiği ve güvenliliği konusunda yeterince ikna edilebilse bile, pratikte tüm toplumun kısa sürede aşılması mümkün olmayacağından, bu defa aşından öncelikli olarak kimlerin yararlanacağı hususu gündeme gelecektir. Aşı başta olmak üzere kısıtlı kaynakların nasıl dağıtılacağı ve önceliklerin tespiti konusu, salgın atmosferinde sorunlar yaşanmaması için daha pandemi hazırlık planları yapılırken ilgili paydaşların katılımıyla bilimsel ve etik ilkeler çerçevesinde ve her yönüyle tartışılmalıdır. Bu tartışmalarda alınan kararlar, gerekçeleriyle birlikte ve salgın oluşmadan önce toplumla paylaşılmalıdır. Muhtemel krizlerin önlenmesi veya yönetilmesi, ayrıca aşı ve ilaçların dağıtımı konusunda sağlık çalışanlarının maruz kalabileceği baskı ve şiddet olaylarının önüne geçilmesi ancak bu şekilde mümkündür. Ülkemizde 2019'da hazırlanan Pandemi İnfluenza Ulusal Hazırlık Planı'nda bir influenza pandemisi halinde aşılamada öncelikli hedef gruplar "pandemik influenza şiddet matriksi" tablosunda (sağlık hizmeti sunanlar, bölgesel ve ulusal güvenlik hizmetlerinde çalışanlar, toplum için yaşamsal hizmetlerin yerine getirilmesinde görev alanlar vd.) detaylandırılarak açıkça belirtilmiştir (22). Bu ayrıntılı listenin pratikte ne kadar işlevsel olacağı bilinmez; ama bunların toplumla paylaşılmaması ve toplumun ikna edilememesi halinde birçok sorunun yaşanacağı kuşkusuzdur. Kendini önemli ve vazgeçilmez gören herkesin öncelik talep edeceği, aşırı elde etmek için mücadele edeceği bir panik ortamında toplumsal ça-

tışmaların önünü almak neredeyse imkansız hale gelecektir. Bu çatışmaları önleyebilmek için yönetimlerin daha çok güvenlik önlemi almak zorunda kalmaları da otoriterliğin önünü açabilecektir. Filmlerde resmedilen türden bu ihtimallerin gerçek hayatta ne ölçüde vuku bulabileceğini kestirmek son derece güçtür.

### Aşı tereddütleri ve aşı karşıtlığı

Pandemi ve aşılarla ilgili tartışmalar tüm dünyada aşılarla ilgili tereddütleri daha da artırmıştır. Aşılama kampanyalarının başarılı olabilmesi için, toplumun aşıya erişiminin sağlanması yanında aşının etkililiği ve güvenliliği konusunda şeffaf bir şekilde bilgilendirilmesi ve eğitim, medya, İnternet platformlarında tereddütleri giderici, ikna edici çalışmaların yürütülmesi gerekmektedir. Bunun için, öncelikle ebeveynlerin aşılarla ilgili endişelerini, aşı karşıtlığının nedenlerini empati kurarak bilimsel, sosyal ve psikolojik yönleriyle açık yüreklilikle tartışabilmek gerekir (37). Aşı hakkında tereddütler yaşayan kişileri kınayıcı, aşağılayıcı ve tedavi isteklerini reddedici tutumların etkili olmadığı görülmektedir (38). DSÖ'nün tanımına göre "aşı kararsızlığı" (*vaccine hesitancy*), aşıya erişim mümkün olduğu halde bazı aşıların uygulanmasını kabul etmede gecikme ya da uygulanmasına izin vermeme anlamına gelmektedir. "Aşı reddi" (*vaccine refusal*) ise tüm aşıları reddetme durumudur. DSÖ, aşılarla ilgili tereddütlerin bireysel ve kültürel gerekçeler yanı sıra aşıya özgü herhangi bir sorundan da kaynaklanabileceğini belirtmekte, her ülkenin bu endişeleri ve tereddütleri gidermek, aşıların kabulünü ve aşılama talebini artırmak için stratejiler geliştirmesini önermektedir (39).

Yapılan çalışmalar aşı karşıtlığının beklenenin aksine ve ironik olarak modern tıbbı güven duymayan, doğal bir yaşamı savunan, eğitim ve entelektüel düzeyi yüksek kesimlerde yaygınlaştığını göstermektedir. Aralarında akademisyenlerin ve doktorların da bulunduğu pek çok aşı karşıtı grup vardır. Aşı karşıtlarının çok azı aşılamaya tamamen karşıdır. Çoğu karşıt, aslında aşılarla ilgili çeşitli endişeler taşımaktadır. Dolayısıyla ikna edilmeleri mümkündür. Yapılan birçok saha araştırması birçok ebeveynin aşıların "kısırlık, otizm, enflamatuvar bağırsak hastalıkları, bağışıklık sistemi bozuklukları, nörolojik bozukluklar" gibi hastalıklara yol açtığına inandığını göstermektedir. Yine

bu kişilerin "aşıların içeriğindeki adjuvanların zararlı olduğunu, aşı üreten firmaların para kaygısıyla bunu gizlediklerini, bebeklere uygulanan çok sayıda aşının bağışıklık sistemini zayıflattığını, bu hastalıkların aşılar olmadan doğal yollarla da atlatılabileceğini" iddia ettikleri görülmektedir (40,41). Özellikle adjuvanlar, aşı karşıtlarının en güçlü argümanlarını teşkil etmektedir. Zira zaman zaman adjuvanların yan etkilerine dair bilimsel çalışmalar yayımlanmaktadır. Bunlardan 1998 ve 2000 yıllarında Andrew Wakefield tarafından *Lancet* dergisinde yayımlanan ve KKK (kızamık-kızamıkçık-kabakulak) aşısı ile otizm arasında pozitif bir ilişki olduğunu öne süren iki çalışma, aşı karşıtı hareketlerin alevlenmesinde önemli bir rol oynamıştır (42). Daha sonraki birçok çalışmada KKK aşısı ve otizm arasında nedensel bir ilişki bulunamamış ve *Lancet* ilgili makaleyi hatalı sonuçlar içermesinden dolayı 2010 yılında yayından çekmiş olsa da, bu iddia aşı karşıtlarının görüşlerinde etkili bir argüman olmuştur. Bunun sonucunda KKK aşısı oranları İngiltere'de 1996'da %92'den 2001'de %87'ye düşmüştür (43).

2009 influenza pandemisinde GSK tarafından üretilen bir aşı (*Pandemrix*) Kanada'da bazı çocuklarda narkolepsiye yol açtığına dair iddialar üzerine geri çekilmiş, ancak sonrasında gerçekleştirilen birçok çok merkezli çalışmada aşı ile narkolepsi arasında somut, bilimsel bir ilişki bulunamadığı bildirilmiştir (44,45). Öte yandan bazı adjuvanların yatkın kimselerde otoimmün hastalıklara karşı duyarlılığı artırdığını, hafıza kaybı ve bilişsel bozukluklara varabilecek kadar şiddetli reaksiyonlarla seyreden "otoimmün enflamatuvar sendrom"a yol açtığını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (30,46). Yine birçok çalışmada ise aşılarla bildirilen bu gibi yan etkiler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ya da ilişki varsa da bu etkilerin nadir görülmesi nedeniyle aşının yararlarına kıyasla göz ardı edilebileceği belirtilmektedir (47).

COVID-19 pandemisi sürecinde de görüldüğü gibi, bilim insanları arasındaki farklı ve hatta zıt görüşlerin bilimsel platformların dışında televizyonda ve sosyal medyada tartışılır hale gelmesi de bilime ve bilim insanlarına duyulan güvensizliği körüklemektedir. Daha da endişe verici olan ise, kurumlara duyulan güvenin zayıflamasıdır. 2009 influenza pandemisi döneminde birçok ciddi eleştiriye muhatap olmuş olan DSÖ, CO-

VID-19 pandemisi sürecinde *Lancet* ve *The New England Journal of Medicine* dergilerinde yayımlanan iki makalede hidrosiklorokin kullanımının COVID-19 tedavisinde mortaliteyi artırdığı iddiası üzerine hidrosiklorokin ile ilgili klinik denemelerin durdurulduğunu açıklamıştır (48,49). Ancak makalelerin bilimsel açıdan sorunlu olduğu itirazları üzerine DSÖ'nün geri adım atarak denemelerin devamına karar vermesi ve dergilerin de ilgili makaleleri geri çekmesi DSÖ'nün kurumsal güvenilirliğinin sorgulanmasına ve de olayın arka planında Çin ve ABD arasındaki ilaç rekabetinin bulunduğu dair birçok spekülasyona yol açmıştır (50,51). Bütün bunların ardından Temmuz ayında DSÖ, hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında mortalitenin düşürülmesinde etkili olmadıkları gerekçesiyle hidrosiklorokin ve lopinavir/ritonavir ile yapılan klinik denemelere son verildiğini duyurmuştur (52).

Bu çelişkili ve kafa karıştırıcı açıklamalar, modern tıp ve aşı karşıtlarının İnternet ve sosyal medya üzerinden ifade ettiği tüm bu yaşananların bir senaryo, ilaç ve aşı firmalarının tezgâhı olduğu yönündeki iddiaları körüklemektedir (53,54). Bu tartışmalar, tıbbın endüstrileşerek serbest piyasanın en kârlı yatırım araçlarından biri haline geldiği, birçok tıbbi uygulamanın bir avuç ilaç ve biyoteknoloji devinin hakimiyetine girdiği, bilimsel ve etik kuralların formaliteye dönüşerek zaman zaman sipariş usulü bilimsel görünümü yayınların ortaya çıktığı bir dünyada kolay kolay da biteceğe benzememektedir. Bu tartışmaların aşı tereddüt ve retlerini ne düzeyde etkileyeceği, COVID-19 pandemisinin kontrolü açısından ne kadar problem oluşturacağı, risk gruplarını tehlikeye atıp atmayacağı belirsizdir. 2009 pandemisinde olduğu gibi aşılardan etkililiği veya yan etkileri konusunda yeterince güven oluşmazsa ve bu yüzden aşılama oranları düşük seyrederse, aşının zorunlu hale getirilmesi gündeme gelebilir. Nitekim 1970'lerden beri zorunlu aşı uygulamasının kaldırıldığı Almanya'da aşı zorunluluğu şimdiden bilim adamları ve sağlık yöneticileri arasında tartışılmaya başlamıştır (55). Aşı reddinin toplumun sürü bağışıklığını ve riskli grupların hayatını tehlikeye atma riski, aşılardan ilişkilendirilen yan etkilere dair kaygılar ve bu kaygılardan beslenen aşı karşıtlığı ile özerklik ikilemi daha uzun süre tartışılmaya devam edecek gibi gözükmektedir (56,57).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Gen düzenleme teknolojileri bir yandan çığır açıcı büyük dönüşümleri tetiklerken diğer yandan insanın ve doğanın sınırlarını zorlamaktadır. CRISPR ve YND teknolojilerinin genomlara adeta sınırsız müdahale kapasitesi; bioetik, biyogüvenlik ve bioemniyet açısından büyük kaygı uyandırmaktadır. Ancak bu teknolojilerin birçok hastalığın tedavisinde ve koruyucu aşılarda geliştirilmesinde son derece geniş imkanlar sunduğu da yadsınamayacak bir gerçektir. Dolayısıyla bunların insanlığın yararına olacak bilimsel çalışmalar dışında kullanımını önleyecek, laboratuvarların biyogüvenliği ve bioemniyeti ile ilgili standartları ortaya koyacak etkili bilimsel ve etik denetim mekanizmalarına, adil ve bağımsız kuruluşlara, bağlayıcı uluslararası sözleşmelere ihtiyaç vardır.

Gen düzenleme teknolojileri, aşı üretim teknolojilerinde de büyük dönüşümlere yol açma potansiyeline sahiptir. Bu teknolojilerin ilerlemesiyle daha etkili ve güvenli aşılardan daha büyük miktarlarda üretilmesi, yeni nesil adjuvanlarla ya da adjuvansız olarak daha yüksek immünojenite elde edilmesi ve hatta kişiye özgü aşılardan geliştirilmesi mümkün hale gelebilir (58). Bu gelişmeler aşı karşıtlarının endişelerini de giderebilir. Yine bu çalışmalar sonucunda sadece halihazırdaki koronavirüse karşı değil, gelecekte ortaya çıkması muhtemel tüm koronavirüslere karşı koruma sağlayacak bir "pan-koronavirüs" aşısı yapmak –ki influenza virüsleri için böyle bir çaba devam etmemektedir– mümkün olabilir. Belki de bir süre sonra, doğal ya da laboratuvar ürünü tüm saldırgan virüslere karşı etkili olacak bir "pan-patojenik" aşı geliştirilebilecektir (59).

COVID-19 pandemisi tüm dünyaya tedavi odaklı tıbbın kitlesel sağlık ihtiyacını karşılamada ve toplum sağlığını korumada yetersiz kaldığını açıkça göstermiştir. Pandemiye karşı halen en etkili yöntemler, hijyen ve teması önlemek gibi koruyucu tıp pratikleridir. Bu durum birçok ülkeyi sağlık sistemlerini yeniden yapılandırmak, toplumun sağlık hizmetlerine erişimini güçlendirmek, ilaç, aşı ve yüksek tıbbi teknolojilerde dışa bağımlılıktan kurtulmak yönünde motive etmektedir. Orta gelir düzeyindeki ülkelerin sağlık altyapılarını güçlendirmeleri ve ileri teknolojiye sahip olmaları hem bu alandaki tekelin kırılmasını hem de spekülasyonların azalmasını sağlayabilir.



SARS-CoV-2, zengin-fakir, siyah-beyaz, din, ırk, Doğulu-Batılı ayrımı yapmamakta ve bulaşıcılığı konusunda adil davranmaktadır. Sınırları kapamakla veya karantina önlemleriyle pandemiyi yayılmasını önlemek kısa vadede belki mümkün olabilir. Ancak küresel göç hareketlerinin bu denli yoğun olduğu günümüz koşullarında yoksulların ve yoksul ülkelerin sağlıklı yaşam koşullarına sahip olmamaları ve temel sağlık hizmetlerine, aşıya ve tedaviye ulaşamamaları uzun vadede tüm dünya için büyük bir sorun kaynağı olmaya devam edecektir. Global bir köye dönüşen dünyamızda herkesin güven içinde yaşayabilmesi ve salgının tamamen ortadan kaldırılabilmesi için zengin ve orta zenginlikteki tüm ülkelerin yoksul ülkelere yönelik köklü destek programları oluşturmaları kaçınılmaz hale gelmiştir (13,28). Bu destek programlarını takviye ve finanse etmek, insanın ve doğanın dengesini fütursuzca bozan zengin ülkelerin tüm insanlığa karşı borcudur (60).

Dünyayı saran ve hayatı neredeyse felç eden bu pandemi, küresel iletişim ve etkileşimin son derece yoğun olduğu, ileri teknolojinin hayatın her alanını kuşattığı bir zaman diliminde ortaya çıkmasıyla ve tüm insanlığı aynı anda, aynı kadere mahkum etmesiyle ilginç bir deneyim niteliğindedir. Bu süreç, modern tıbbın, teknolojinin, insan ve toplum modellerinin, ekonomik ve sosyal programların, insan ve tabiat ilişkilerinin her yönüyle sınındığı ve sorgulandığı bir dönüşümün yanında, kendimizle, doğayla ve tüm insanlıkla barışık bir geleceğe doğru birleşmemiz fırsatını da barındırmaktadır. Şayet gen düzenleme teknolojileriyle hedeflenenler etik kurallar çerçevesinde başarılabılırsa, uzun yıllardır süren aşı merkezli etik tartışmaların durulması, olası aşı yan etkilerinin ve aşı karşıtlarının endişelerinin azaltılması da mümkün olabilir. Aksi halde var olan tartışmaların yeni bir ivme kazanarak ve yeni başlıklar açılarak daha da alevlenmesi beklenmektedir.

### Çıkar Çatışması ve Finansman Bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

### KAYNAKLAR

1. Johns Hopkins University and Medicine: Coronavirus Resource Center. Erişim: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd-40299423467b48e9ecf6> (erişildi: 09.7.2020).
2. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* 2020;26(4):450-2.
3. Nasuhbeyoğlu N, Topçu İ. Önemli bir etik problem olarak viroloji laboratuvarlarının biyogüvenliği. *Anatol Clin J Med Sci.* 2020;25(ek 1):252-9.
4. Glick BR, Pasternak JJ, Patten CL. *Molecular Biotechnology: Principles and Applications of Recombinant DNA*, 4. ed. Washington, DC/ABD: ASM Press; 2010.
5. Cann AJ. *Principles of Molecular Virology*, 4. ed. Amsterdam: Elsevier; 2005:297.
6. Memi F, Ntokou A, Papangeli I. CRISPR/Cas9 gene editing: research technologies, clinical applications and ethical considerations. *Semin Perinatol.* 2018;42(8):487-500.
7. Kwik G, Fitzgerald J, Inglesby TV, O'Toole T. Biosecurity: responsible stewardship of bioscience in an age of catastrophic terrorism. *Biosecur Bioterror.* 2003;1(1):27-35.
8. Behjati S, Tarpey S. What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2013;98(6):236-8.
9. Lee YJ, Yi H, Kim WJ, Kang K, Yun DS, Strano MS, ve ark. Fabricating genetically engineered high-power lithium-ion batteries using multiple virus genes. *Science.* 2009;324(5930):1051-5.
10. Ergin S, Yaman H. Genetiği değiştirilmiş gıdalar ve insan sağlığı üzerine etkileri. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg.* 2013;2(2):261-74.
11. Kıvılcım Z. Cartagena Protokolü ve Türkiye biyogüvenlik mevzuatı. *Marmara Üniversitesi Avrupa Topluluğu Enstitüsü Avrupa Araştırmaları Derg.* 2015;20(1):99-121.
12. Sabah (05.6.2020). Prof. Dr. Ceyhan'dan aşı açıklaması: aşının uygulanabilir hale gelmesi yüzde 5 olasılık. Erişim: [www.sabah.com.tr/saglik/2020/06/05/prof-dr-ceyhan-asinin-uygulanabilir-hale-gelmesi-yuzde-5-olasilik](http://www.sabah.com.tr/saglik/2020/06/05/prof-dr-ceyhan-asinin-uygulanabilir-hale-gelmesi-yuzde-5-olasilik) (erişildi: 05.6.2020).
13. Dünya Sağlık Örgütü. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines—7 July 2020. Erişim: [www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/novel-coronavirus-landscape-covid-19-\(1\).pdf?sfvrsn=ff305b2\\_3&download=true](http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/novel-coronavirus-landscape-covid-19-(1).pdf?sfvrsn=ff305b2_3&download=true) (erişildi: 07.7.2020).
14. Le TT, Andreadakis Z, Kumar A, Román RG, Tollefsen S, Saville M, ve ark. The COVID-19 vaccine development

- landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(5):305–6.
15. Araştırmacı İlaç Firmaları Derneği. Küresel ilaç sektörü şirketleri koronavirüs salgınına karşı güçlerini birleştirdi. Erişim: [www.aifd.org.tr/haberler/kuresel-ilac-sektoru-sirketleri-koronavirus-salginina-karsi-guclerini-birlestirdi](http://www.aifd.org.tr/haberler/kuresel-ilac-sektoru-sirketleri-koronavirus-salginina-karsi-guclerini-birlestirdi) (erişildi: 27.5.2020).
  16. TRT Haber (25.4.2020). Türkiye'nin Covid-19'a karşı aşı geliştirme çabaları sürüyor. Erişim: [www.trthaber.com/haber/gundem/turkiyenin-covid-19a-karsi-asi-gelistirme-cabalari-suruyor-479061.html](http://www.trthaber.com/haber/gundem/turkiyenin-covid-19a-karsi-asi-gelistirme-cabalari-suruyor-479061.html) (erişildi: 27.5.2020).
  17. Anadolu Ajansı (14.4.2020). Bakan Varank: Türkiye Açık Kaynak Platformu çalışmalarına kalkınma ajanslarımız 30 milyon lira katkı sunacak. Erişim: [www.aa.com.tr/tr/ekonomi/bakan-varank-turkiye-acik-kaynak-platformu-calismalarina-kalkinma-ajanslarimiz-30-milyon-lira-katki-sunacak/1804321](http://www.aa.com.tr/tr/ekonomi/bakan-varank-turkiye-acik-kaynak-platformu-calismalarina-kalkinma-ajanslarimiz-30-milyon-lira-katki-sunacak/1804321) (erişildi: 02.6.2020).
  18. T.C. Resmî Gazete (01.4.2020-31086). Veteriner Tıbbî Ürünler Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik.
  19. Sabah (11.6.2009). Recep Akdağ'dan domuz gribi açıklaması. Erişim: [www.sabah.com.tr/yasam/2009/06/11/recep\\_akdagdan\\_domuz\\_gribi\\_aciklamasi](http://www.sabah.com.tr/yasam/2009/06/11/recep_akdagdan_domuz_gribi_aciklamasi) (erişildi: 03.6.2020).
  20. Milliyet (06.10.2010). Sağlık Bakanı Akdağ'dan domuz gribi aşısı itirafı. Erişim: [www.milliyet.com.tr/siyaset/saglik-bakani-akdagdan-domuz-gribi-asisi-itirafi-1298006](http://www.milliyet.com.tr/siyaset/saglik-bakani-akdagdan-domuz-gribi-asisi-itirafi-1298006) (erişildi: 03.6.2020).
  21. d'Alessandro E, Hubert D, Launay O, Bassinet L, Lortholary O, Jaffre Y, ve ark. Determinants of refusal of A/H1N1 pandemic vaccination in a high risk population: a qualitative approach. *PLoS One.* 2012;7(4):e34054.
  22. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Pandemik İnfluenza Ulusal Hazırlık Planı—2019. Ankara: T.C Sağlık Bakanlığı; 2019.
  23. Uluslararası Hak İhlalleri İzleme Merkezi. Küresel Sermaye ve Domuz Gribi. Erişim: [www.uhim.org/kuresel-sermaye-ve-domuz-gribi.html](http://www.uhim.org/kuresel-sermaye-ve-domuz-gribi.html) (erişildi: 03.06.2020).
  24. Medimagazin (19.8.2009). Prof. Küçükusta'dan Bakanlığa soru. Erişim: [www.medimagazin.com.tr/medili-fe/tr-prof-kucukustadan-bakanliga-soru-10-681-21427.html](http://www.medimagazin.com.tr/medili-fe/tr-prof-kucukustadan-bakanliga-soru-10-681-21427.html) (erişildi: 03.06.2020).
  25. Euronews (7.4.2020). Covid-19 aşısının Afrika'da denemesini isteyen Fransız doktora tepki: sömürge dönemi kalıntısı. Erişim: <https://tr.euronews.com/2020/04/06/covid-19-asisinin-afrika-da-denemesini-isteyen-fransiz-doktora-tepki-somurge-donemi-kalin> (erişildi: 27.5.2020).
  26. Temel MK. Az gelişmiş ülkelerde klinik araştırmalar ve etik ihlaller: Nijerya faz III antibiyotik deneyi örneği. *Anadolu Kliniği Tıp Bilimleri Derg.* 2017;22(3):212–9.
  27. Alvarez-Pasquín MJ, Heijbel H, Yarwood J, Van Damme P, VACSATC partners. VACSATC (Vaccine Safety: Attitudes, Training and Communication): why such a project? *Euro Surveill.* 2009;14(16):19181.
  28. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Aşı sonrası istenmeyen etkiler (ASİE) genelgesi. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2009.
  29. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity.* 2020;52(4):583–9.
  30. Cimica V, Galarza JM. Adjuvant formulations for virus-like particle (VLP) based vaccines. *Clin Immunol.* 2017;183:99–108.
  31. Watad A, Sharif K, Shoenfeld Y. The ASIA syndrome: basic concepts. *Mediterr J Rheumatol.* 2017;28(2):64–9.
  32. Yurdakök K, İnce T. Aşı adjuvanları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg.* 2008;51:225–39.
  33. Science (03.11.2009). The challenge of getting swine flu vaccine to poor nations. Erişim: [www.sciencemag.org/news/2009/11/challenge-getting-swine-flu-vaccine-poor-nations](http://www.sciencemag.org/news/2009/11/challenge-getting-swine-flu-vaccine-poor-nations) (erişildi: 02.6.2020).
  34. Monto AS, Black S, Plotkin SA, Orenstein WA. Response to the 2009 pandemic: effect on influenza control in wealthy and poor countries. *Vaccine.* 2011;29(38):6427–31.
  35. World Life Expectancy. Erişim: [www.worldlifeexpectancy.com](http://www.worldlifeexpectancy.com) (erişildi: 27.5.2020).
  36. Quaresima V, Naldini MM, Cirillo DM. The prospects for the SARS-CoV-2 pandemic in Africa. *EMBO Mol Med.* 2020;12(6):e12488.
  37. Aslan S. Türkiye'de Aşılara Karşı Çıkan Ebeveynlerin Aşılar Hakkındaki Düşünceleri ve İnanışları: Kalitatif Çalışma [yayımlanmamış doktora tezi]. Adana: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı; 2018:71–5.
  38. Yüksel G, Topuzoğlu A. Aşı redlerinin artması ve aşı karışıklığını etkileyen faktörler. *ESTÜDAM Halk Sağlığı Derg.* 2019;4(2):244–58.
  39. Dünya Sağlık Örgütü. Improving vaccination demand and addressing hesitancy. Erişim: [www.who.int/immunization/programmes\\_systems/vaccine\\_hesitancy/en](http://www.who.int/immunization/programmes_systems/vaccine_hesitancy/en) (erişildi: 27.5.2020).
  40. Kata A. Anti-vaccine activists, Web 2.0, and the post-modern paradigm—an overview of tactics and tropes used online by the anti-vaccination movement. *Vaccine.* 2012;30(25):3778–89.
  41. Topçu S, Almış H, Başkan S, Turgut M, Orhon FŞ, Ulukol B. Evaluation of childhood vaccine refusal and hesitancy intentions in Turkey. *Indian J Pediatr.* 2019;86(1):38–43.

42. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, ve ark. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 1998;351(9103):637-41.
43. Kutlu HH, Altundiş M. Aşı karşıtlığı. *Flora*. 2018;23(2):47-58.
44. Sarkanen TO, Alakuijala APE, Dauvilliers YA, Partinen MM. Incidence of narcolepsy after H1N1 influenza and vaccinations: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018;38:177-86.
45. Weibel D, Sturkenboom M, Black S, de Ridder M, Dodd C, Bonhoeffer J, ve ark. Narcolepsy and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccines—multi-country assessment. *Vaccine*. 2018;36(41):6202-11.
46. Guimarães LE, Baker B, Perricone C, Shoenfeld Y. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol Res*. 2015;100:190-209.
47. Destefano F, Offit PA, Fisher A. Vaccine safety. *Plotkin's Vaccines*. 2018;1584-600.
48. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis [geri çekilmiş makale]. *Lancet*. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
49. Dünya Sağlık Örgütü. Q&A: Hydroxychloroquine and COVID-19. Erişim: [www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-hydroxychloroquine-and-covid-19](http://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-hydroxychloroquine-and-covid-19) (erişildi: 19.6.2020).
50. Anadolu Ajansı (06.6.2020). Hidroksiklorokin ölüm oranlarını artırdığını iddia eden makaleler geri çekildi. Erişim: [www.aa.com.tr/tr/saglik/hidroksiklorokin-olum-oranlarini-artirdigini-iddia-eden-makaleler-geri-cekildi/1867329](http://www.aa.com.tr/tr/saglik/hidroksiklorokin-olum-oranlarini-artirdigini-iddia-eden-makaleler-geri-cekildi/1867329) (erişildi: 06.6.2020).
51. Medimagazin (04.6.2020). Şüpheleri ilk Medimagazin yayınlamıştı: Lancet ve NEJM'e hidroksiklorokin şoku! Erişim: [www.medimagazin.com.tr/guncel/genel/tr-supheleri-ilk-medimagazin-yayinlamisti-lancet-ve-nejme-hidroksiklorokin-soku-11-681-89452.html](http://www.medimagazin.com.tr/guncel/genel/tr-supheleri-ilk-medimagazin-yayinlamisti-lancet-ve-nejme-hidroksiklorokin-soku-11-681-89452.html) (erişildi: 04.6.2020).
52. Dünya Sağlık Örgütü. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19. Erişim: [www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19](http://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19) (erişildi: 06.7.2020).
53. Global Research: Center for Research on Globalization. The real coronavirus victims: relations between people. Erişim: [www.globalresearch.ca/the-real-coronavirus-victims-relations-between-people/5712970](http://www.globalresearch.ca/the-real-coronavirus-victims-relations-between-people/5712970) (erişildi: 28.5.2020).
54. Sözcü (29.4.2020). Gönüllü zorunluluk. Erişim: [www.sozcu.com.tr/2020/yazarlar/soner-yalcin/gonullu-zorunluluk-5780812](http://www.sozcu.com.tr/2020/yazarlar/soner-yalcin/gonullu-zorunluluk-5780812) (erişildi: 28.05.2020).
55. deutschland.de (23.5.2020). Korona pandemisi: Almanyada aşı zorunluluğu. Erişim: [www.deutschland.de/tr/topic/politika/korona-pandemisi-almanyada-asi-zorunlulugu](http://www.deutschland.de/tr/topic/politika/korona-pandemisi-almanyada-asi-zorunlulugu) (erişildi: 02.6.2020).
56. Grzybowski A, Patryn RK, Sak J, Zagaja A. Vaccination refusal. *Autonomy and permitted coercion*. *Pathog Glob Health*. 2017;111(4):200-5.
57. Giubilini A, Savulescu J. Vaccination, risks, and freedom: the seat belt analogy. *Public Health Ethics*. 2019;12(3):237-49.
58. Poland GA, Kennedy RB, McKinney BA, Ovsyannikova IG, Lambert ND, Jacobson RM, ve ark. Vaccinomics, adversomics, and the immune response network theory: individualized vaccinology in the 21st century. *Semin Immunol*. 2013;25(2):89-103.
59. Burton DR, Walker LM. Rational vaccine design in the time of COVID-19. *Cell Host Microbe*. 2020;27(5):695-8.
60. Kis Z, Shattock R, Shah N, Kontoravdi C. Emerging technologies for low-cost, rapid vaccine manufacture. *Biotechnol J*. 2019;14(7):1-2.