



DERLEME
REVIEW ARTICLE
CBU-SBED, 2022, 9(1): 177-182

Aşı Paradoksu

Vaccine Paradox

Çetin Çelik^{1*}, Mehmet Ateş²

¹Akhisar Bilim ve Sanat Merkezi, Akhisar, Manisa, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Meslek Yüksek Okulu Tıbbi Hizmetler Bölümü

e-mail: celikcetin@hotmail.com, mates@deu.edu.tr,

ORCID: 0000-0003-4116-2383

ORCID: 0000-0002-8310-1979

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Çetin Çelik

Gönderim Tarihi / Received:21.10.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 06.01.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1012885

Öz

Aşı bilindiği üzere bulaşıcı hastalıklarla mücadelede önemli bir yer tutmaktadır. İçinde bulunduğumuz pandemi sürecinde aşının hastalıkla mücadelede ne denli önemli bir silah olduğunun önemi bir kez daha anlaşılmıştır. Şu an yapılmakta olan aşı tedarik zinciri süreçleri ve aşılama stratejilerinin dezavantajlı olduğu gözlenmektedir. Aşı tedarik zincirinde yer alan "Aşı dozu üretimi" sürecinde aşı için gerekli olan yeterli antijenin üretilmemesinden kaynaklanmaktadır. Aşının bireylere uygulanabilmesi için sağlık personeline ve uygulama yerlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Yaşadığımız bu süreçte de görüldüğü gibi toplumsal aşılama fazla zaman ve kaynağa gerek duyulmaktadır. Pandeminin yeni tanımına bakıldığında elimizdeki kaynakların (malzeme ve insan) yetersiz kalması şeklinde yorumlanabilir. Aşı lojistiği süreçleri ve aşılama stratejilerine bakıldığında matematikte yer alan Zeno paradoksuna benzer bir aşı paradoksu ile karşı karşıyayız. Makalemizde tüm dünyanın karşı karşıya kaldığını düşündüğümüz "Aşı Paradoksu"ndan, nedenleri ve çözüm odaklı önerilerinden bahsedeceğiz.

Anahtar Kelimeler: Aşı tedarik zinciri süreçleri, Aşı paradoksu, Pandemi, Zeno paradoksu

Abstract

As it is known, vaccination has an important place in the fight against infectious diseases. In the current pandemic process, the importance of the vaccine as an important weapon in the fight against the disease has been understood once again. It is observed that the current vaccine supply chain processes and vaccination strategies are disadvantageous. It is caused by the insufficient production of antigen required for the vaccine in the "vaccine dose production" process in the vaccine supply chain. Health personnel and application sites are needed for the vaccine to be administered to individuals. As can be seen in this process we live in, social vaccination requires a lot of time and resources. Looking at the new definition of the pandemic, it can be interpreted as the inadequacy of the resources (material and human) we have. When we look at vaccine logistics processes and vaccination strategies, we are faced with a vaccine paradox similar to the Zeno paradox in mathematics. In our article, we will talk about the "Vaccination Paradox", which we think the whole world is facing, its causes and solution-oriented suggestions.

Keywords: Pandemic, Vaccine supply chain processes, Vaccine paradox, Xeno paradox

1.Giriş

Pandemi kelime olarak, eski Yunancadan köken alan pan (tüm) ve demos (insanlar) kelimelerinin birleşiminden oluşan, klasik tanımında ise "tüm dünyada geniş bir alanda büyük kitlelere yayılan ve hastalık etkisini gösteren salgın durumudur.[1] Fakat pandemiye farklı bir açıdan bakıldığında ise "tüm dünyada kaynakların (hammadde, üretim ve insan kaynağı) bu duruma karşı koymaya yetersiz kalması ile

ortaya çıkan bir salgın durumu" olarak değerlendirilmek gerekir.

COVID-19 hastalığı, 31 Aralık 2019 günü Çin-Wuhan eyaletinde şüpheli 41 pnömoni olgusunun bildirilmesi ile başladı. Çok hızla yayılan ve pek çok ülkede aynı anda benzer hastaların görülmesi ile 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından COVID-19 pandemisi olarak ilan edildi. [2] Yeni

koronavirüsün (SARS-Cov-2) sebep olduğu Covid-19 pandemisi, dünya genelinde 4.899.000 kişinin ölümüne ve 240.631.000 kişinin hastalanmasına sebep olmuştur.[3]

Yüzyıllar boyunca sayısı ölümlere ve sakatlıklara neden olan pandemilerin önüne geçilmesinde aşılarda çok büyük öneme sahiptir. Aşılarda 20. yüzyılın en büyük 10 toplum sağlığı kazanımı arasında ilk sıralarda yer almakta olup, çocuk ve erişkin sağlığını korumada bulaşıcı hastalıkları önlemede maliyet ve güvenilirlik açısından en önemli ve en etkili halk sağlığı uygulamalarındandır.[4,5] DSÖ'ye göre aşılarda bağışıklık sistemimize virüs ve bakteri gibi patojenleri tanıtır ve onlarla savaşmasında yardımcı olan ve bunların oluşturduğu hastalıklara karşı vücudumuzu koruyan farmasötik ürünlerdir.[6] İlk Aşılarda Antijen (Ag) yapısında olup inaktif türdür yani içerisinde canlı organizma bulunmamaktadır, vücudumuzda sıvısal ve/veya hücresele immün yanıt oluşturarak hastalığı geçirmeden sanki geçirmiş gibi koruma sağlamaktadır. [7] Aşılamanın amacı ise sekele, sakatlık ve ölüm ile olasılığı yüksek olan enfeksiyon hastalıklarına karşı koruma sağlamak, hastalığı geçirmemiş kişilerde bağışıklığı geliştirmek böylelikle salgınları önleyerek, öncelikle hastalığın bölgesel (eliminasyon) olarak ve ardından tüm dünyadan ortadan kaldırmaktır (eradaksiyon) veya kontrol altında tutulmasıdır. [8,9]

Toplumun korunmasını en üst seviyede sağlamak ve hastalıkları etkili bir şekilde kontrol altına alabilmek için gereken aşılacak kişi sayısı; hastalığın bulaşıcılığına, uygulanacak aşının türüne, hastalığın ortaya çıkma olasılığına ve aşının etkinliğine bağlı olarak değişmektedir. Ulusal düzeyde yüksek aşılama düzeyleri oldukça önemlidir fakat pandemiden tümüyle kurtulmak için bütün dünyada aşılama oranlarının maksimum seviyede yapılması gerekmektedir.[10]

Aşılama; Dünyada insanların toplumsal sağlığın gelişiminde temiz içme suyu sağlamaktan sonra, en etkili halk sağlığı müdahalelerinden biri olmuştur. [11] Tahminlere göre aşılama sayesinde 9 bulaşıcı hastalığın ölüm ve hastalık oranı %97,8 düşürülmüştür.[12]

2.Aşılarda Geliştirme Aşamaları

Küresel olarak insanlara potansiyel aşılarda erişimini sağlamak, aşılarda kendisini geliştirmek kadar kritiktir. Daha önceki SARS ve MERS hastalıkları üzerindeki aşılarda çalışmalarından elde edilen bilgiler Covid-19 aşılarda kısa sürede geliştirmede önemli rol oynamıştır. Söz konusu aşılarda klinik denemelerinin dört aşaması vardır:

Birinci faz çalışmaları, güvenli bir doz aralığını değerlendirmek ve yan etkilerini belirlemek için küçük bir insan grubunda (100-200 kişi) ilk kez aşılarda adayları değerlendirilir (doz bulma çalışmaları) hedef en düşük antijen dozuna karşılık gelen en yüksek koruyucu antikor seviyesinin bulunmasıdır.

İkinci faz çalışmaları ise daha büyük bir grup insanda aşılarda adaylarını 1/1000 olasılık oranını değerlendirerek gelişebilecek olumsuz etkileri izlenmesidir. Bu olumsuz etkiler daha çok aşılarda içeriğindeki koruyucu

ve tanıttıcı kimyasal katkı maddelerine karşı gelişen yan etkilerdir.

Üçüncü faz çalışmaları, geniş bir nüfus üzerinde ve birkaç ülkede aynı anda aynı aşılarda üretim lotu ile yürütülmektedir. Bunlar genellikle bir aşılarda onaylanmadan önce yapılan son faz çalışmalarıdır, değerlendirme ölçütü en az 1/20000-50000 oranındaki olasılığı yakalamaktır.

Dördüncü faz çalışmaları ise bir aşılarda adayını onaylandıktan ve genel nüfusa dağıtıldıktan sonra gerçekleştirilir. Bu değerlendirmeler daha büyük bir popülasyon havuzunda izlendiği için en az 60000 ve daha üst olasılık seviyesi değerlendirilir.[13]

Pandemide ise zamana karşı bir yarış söz konusu olduğundan bu klasik faz çalışmalarının yerine kısaltılmış ve/veya iç içe geçmiş faz (teleskopik faz) çalışmaları ortaya çıkmıştır.

3.Aşılarda Adayı Çalışmaları ve Aşılarda Türleri

18 Şubat 2021 tarihi itibarı ile ülkelerde üç platformda en az yedi farklı aşılarda kullanıma sunulmuştur. Aşılarda tüm ülkelerdeki savunmasız popülasyonlara öncelik verilmiştir.19 Ekim 2021 tarihinde SARS-COV-2 Vaccine ClinicalTrial.gov arama verilerine göre 369 pre-klinik ve klinik aşılarda çalışması bulunmaktadır. [14] Bunlardan 108 tanesi Faz 3 aşamasındadır. [15] DSÖ verilerine göre dünya genelinde 19 Ekim 2021 tarihi itibarı ile 279 pre-klinik, 90 klinik aşamada olmak üzere toplam 369 aşılarda adayını bulunmaktadır. [16]

-Geleneksel bir aşılarda türü olan inaktif aşılarda (ölü aşılarda), uzun yıllar çalışılmış, güvenilir aşılardır. Ölü virüsün kalıntılarının immün yanıt oluşturması esasına dayanır.

-Rekombinant protein aşılarda, rekombinant DNA teknolojisi kullanarak virüsün viral proteinlerini başka bir canlıda sentezlemesi ile bunları antijen olarak kullanılmasına dayanır.

-Virüs benzeri yapılar (VLP) ile oluşturulan aşılarda, virüsü taklit ederek antijenik yapıyı tanıttır.

-Adenovirüs aşılarda antijen kodlayan genin DNA olarak atenüe (hastalık yapmayan, zayıflatılmış) Adenovirüsün genomuna entegre edilmesine dayanır. Burada virüs kendinden olmayan antijeni taşıyıcı ve sunucu olarak görev alır.

-Sentetik pipet aşılarda, patojenin immunojenik bölgeyi taklit eden aminoasit dizilerinden oluşur. Doğru Antijenik tanıttım bölgesini bulmak ve bağışıklık sistemine tanıttım açısından zahmetli bir aşılarda türü, viral antijene göre daha kısa zincirler oluşturmalarından dolayı agresif bir sunucu gerekli bu ise yan etkiyi olasılığını artırabilir.

-Yeni mRNA aşılarda işleyiş ise viral proteinin (antijeni) insan hücresine girmesi ile hücrenin kendi protein ekspresyon yolağını kullanarak antijeni üretmektir ve daha sonra bu üretilen antijenlerin hücre dışına tomurcuklanarak çıkması ile bağışıklamayı sağlanmasıdır.[17]

Geçmiş salgınlar göz önüne alındığında 21. yüzyılda her on yılda yeni bir büyük koronavirüs salgını yaşanmaktadır. 2000'lerde MERS ve SARS, 2020'de COVID-19. Bu nedenle koronavirüs aşılarda çalışmalarını ilerletmek, üretimlerini ve depolanmalarını

desteklemek amacıyla ulusal ve uluslararası finansman mekanizmalarını tanımlamak küresel bir güvenlik önceliği olmalıdır. [18]

4.Aşı Tedarik Zincirinin Bileşenleri

Duijzer ve arkadaşları gerçekleştirdikleri çalışmalarında aşı tedarik zincirinde dört bileşeni ortaya çıkarmışlardır. Bunlar;

1. Ürün: Ne tür bir aşı kullanılmalıdır?
2. Üretim: Kaç doz ve ne zaman üretilmelidir?
- 3.Tahsis: Kimler aşı olmalıdır?
- 4.Dağıtım: Aşılar nasıl dağıtılmalıdır? [19]

5.Aşılama Stratejileri

Ülkelerin kendi aşılanma stratejilerini kendi yayılım dinamiklerine göre belirlemeleri, aşıların uygulanabilirliğini, etkinliğini ve aşıya olan güveni arttırmada gerekmektedir. Ülkedeki yaş dağılımı, mevcut hastalık yükü, soğuk zincir ihtiyacı, hastalığa bağlı ölümlerin hangi gruplarda yoğunlaştığı gibi çok sayıda parametre aşının uygulanacağı kişileri belirlemede önem taşımaktadır. Bu konuda Amerika Birleşik Devletleri Aşı Uygulaması Tavsiye Kurulu (ACIP), Dünya Sağlık Örgütü (WHO) gibi çok sayıda kuruluş çeşitli raporlar yayınlamaktadır.

ACIP, Covid-19 Aşı Çalışma Grubu raporunda, etik prensiplerle En fazla yarar ve en az zararı gözetme, Adaleti sağlama, Sağlıkta eşitsizliği azaltma, Şeffaflığı destekleme olmak üzere 4 ana başlık altında yapılması gerekenleri özetlemiştir. [20]

Dünya Sağlık Örgütü (WHO); üç farklı hastalık epidemiyolojik yayılım süreci (toplumda yayılım, seyrek/bireysel yayılım ve yayılımın olmaması) ile üç farklı aşılanma oranını (toplumun %1-10, %11-20 ve %21-50'sinin aşılanması) inceleyerek farklı senaryolar geliştirmiştir. [21]

6.Dünyanın Aşı Tedariki İle İlgili Karşılaştığı Sorunlar

2020 yılı başlarında gen dizilimi çözülen Sars-Cov-2 hastalığına karşı geliştirilmeye başlanan aşılar, gün geçtikçe 3.fazı başarıyla geçmekte ve ulusal çapta uygulanabilme izinlerini almaktadır. [22] Ancak hala bu aşıların nasıl dağıtılacağı ilk dozlara kimin erişeceği ve kitleler için yeterli miktarların ne zaman mevcut olacağı gibi sorular devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü Acil Durum Başkanının yaptığı açıklamada “en iyi tahminlerinin” dünya çapında, teyit edilen vaka sayısının 20 katından fazla yaklaşık 10 kişiden 1'inin koronavirüs bulaşmış olabileceğini gösterdiğini ifade etmiştir. Yaklaşık 7,6 milyarlık mevcut dünya nüfusu temelinde 760 milyondan fazla insanı bulacak olan tahmin, hem DSÖ hem de Johns Hopkins Üniversitesi tarafından kaydedilen 65 milyon doğrulanmış vaka sayısının çok üzerindedir. [23]

Minnesota Üniversitesi Bulaşıcı Hastalık Araştırma ve Politikaları Merkezi'nden (CIDRAP) yapılan modelleme çalışması, virüsü durdurmak için insanların %70'inin bağışıklık kazanması gerektiğini ortaya koymuştur. [24]

Aşıların son test aşaması olan Faz 3 seviyesine yaklaşımla ülkeler sipariş yarışına başlamış ve birçok ülke siparişlerini tamamlamıştır. Her ne kadar

Dünya Sağlık Örgütü, Birleşmiş Milletler ve diğer dünya liderleri tarafından aşıların adil dağıtımı vurgulansa da uygulamada çok da adil olunamamıştır. Kanada nüfusunun yaklaşık 10 katı bir siparişi vermiştir. Avustralya ve İngiltere 5 kat, ABD ve AB ülkeleri 3 kat aşı siparişi vermiştir.[25] Bu durum da aşı stokçuluğu anlamına gelmektedir. Fazla stok yapılması ise aşıların kullanım ömrü içerisinde açılmadan fireye dönüşmesi ile sonuçlanabilmektedir.

Kasım 2020 itibari ile birçok ülke 13 aşı üreticisinden aşılar piyasaya sürülmeden önce toplam 7,48 milyar doz Covid-19 aşısı satın alma taahhüdü vermiştir. Bu dozların yarısından fazlası, dünya nüfusunun %14'ünü temsil eden yüksek gelirli ülkelere gideceği tahmin edilmektedir. [26]

Dünya Sağlık Örgütü Başkanı'nın Mart ayı başlarında yaptığı açıklamada Covid-19 aşılarının dünya çapında “adaletsiz dağıtımının” her geçen gün daha garip hale geldiğini söyleyerek daha fazla dayanışma çağrılarını yinelemiştir. [27]

İhracat yasakları küresel aşı üretimine zarar verecektir. Örneğin Pfizer aşısı 19 ülkedeki 86 tedarikçiden 280 bileşen içermektedir. [28] Tüm bileşenlerin hiçbir tedarikçi ülkede engele takılmadan üretim hatlarında buluşması salgının durdurulması için önem arz etmektedir. Diğer bir risk ise Amerika'nın ham madde ve ekipman üzerindeki ihracat kontrolleridir. The Economist'e göre ABD'nin 37 kritik ürünü tedarik etmemesi durumunda Hindistan'da ayda en az 160 milyon doz Covid-19 aşısı üreten hatlar, yakında durma noktasına gelecektir. [29]

Aşılarla erişimde güçlük çekebilecek az gelişmiş ülkelere aşı tedarikini sağlamak için 2020 yılında kurulan COVAX'a, yaklaşık 192 ülke katılmış ve her birine halkının %20'sini aşılama yetecek kadar aşı sözü verilmiştir. Ancak 24 Mart'ta COVAX'ın aşı malzemelerinin %86'sını sağlayan Hindistan'ın aşı ihracatını geçici olarak durdurması söz konusu ittifakın hedeflerine büyük darbe vurmuştur. [30]

Her geçen gün koronavirüs için etkili bir aşı geliştirmenin ve adil dağılımını sağlamanın önemine atıfta bulunan “Herkes güvende olana kadar kimse güvende değildir.” İfadesi anlam kazanmaktadır.[25]

7.Zeno Paradoksu ve Aşı Paradoksu

Yukarıdaki bahsedilen sorunlar halledilebilse başka bir sorun daha karşımız çıkmaktadır. Bu sorunu da Matematikte yer alan Zeno Paradoksu ile açıklayabiliriz:

Zenon'un sınırlı bir zamanda çok sayıda görevi gerçekleştirmenin imkansız olduğunu göstermek için kullandığı paradoksu: Bir lambanın sonlu aralıklarda -örneğin akşam 3 ile öğleden sonra 4 arasında - sonsuz sayıda defalarca açılıp kapandığını, yani lambanın düğmesine o saatler süresince defalarca basıldığını varsayalım. Saat 3.00'den önce ve 4.00'den sonra düğmeye asla basılmamaktadır. Şimdi saat 04.15'te ışık açık mıdır kapalı mıdır? Işık her açıldığında, arkasından kapatılıyor; bu yüzden açık olamaz. Fakat ışık her kapatıldığında, onu açılması takip ediyor; bu yüzden kapalı olamaz. Bu yüzden ışık ne açık ne kapalı

olmalıdır. Bu da imkansızdır.[31] Zira sınırlı zamanda sonsuz iş yapılamaz. Bunu Aşıl örneğine uyarlırsak Aşıl A noktasından B noktasına ulaşacak olsun. Bunun için Aşıl öncelikle yolun yarısını gitmeli, sonra kalan yolun yarısını, daha sonra yine kalan yolun yarısını derken bu sonsuza kadar sürer. Farklı şekilde anlatmak gerekirse A ile B arasındaki mesafenin 1 metre olduğunu düşünelim. Aşıl önce 1/2 metre giderse, yolun 1/2 metresi kalır. Şimdi Aşıl kalan bu 1/2 metrenin yarısını daha giderse, yani 1/4 metre daha giderse, geriye 1/4 metre kalır. Aşıl bu kalan 1/4 metrenin yarısını giderse, yani 1/8 metre daha giderse... Daha sonra 1/16 metre daha gider... Bu, bu şekilde sürer gider ve Aşıl sonsuz iş yapamayacağından B noktasına hiçbir zaman varamaz. [32]

Dukes Küresel Sağlık İnovasyon Merkezi'ne (GHIC) göre bu yıl 12 milyar dozdan fazla aşı üretilebilir, fakat Aşı imalatı tedarik zinciri, hammadde ve ülkeler arasında teknoloji ile uzmanlık paylaşımının gerektirdiği zaman anlamında zorluklar yaşanıyor. [33] Eşit ve adil bir dağıtım yapıldığı takdirde bile 12 milyar doz aşının 6 milyarı 1.doz aşı için kullanılsa, 2.doz aşı için 3 milyarı kullanılsa, 3.doz aşı için 1,5 milyarı kullanılsa ve 4.doz aşı için 750 milyonu kullanılsa bile dünyada tekrarlanan hatırlatma dozlarının sayısının arttıkça (3 doz,4,5..gibi) bir Zeno paradoksun içine girerek üretilen doz sayısı da dünya nüfusunun aşılınması için yetmeyecektir ve aynı zamanda yeterli bağışıklama sağlanmadığı için gelişen mutasyonlar ve ortaya çıkan yeni varyantlar elimizdeki geliştirdiğimiz aşılının etkisini azaltabilir veya tamamen etkisiz kılar.

8.Aşıl Paradoksu İçin Çözüm Önerisi

Şu an uygulanan aşı protokolü dünyadaki toplum bağışıklığının sağlanması için çoklu kaynakları bir arada sekronize bir şekilde kullanmasını zorlamaktadır. Ama insanoğlu bu pandemiyi yenebilmek için zamanla yarışmaktadır. Toplum bağışıklığı için sadece zaman değil, yer ve kaynaklar da kısıtlıdır. Bu durumda sağlık personeli, soğuk zincir, depolama ve taşımanın önemi artmaktadır. Şu anki Aşı protokolünde ağırlıklı olarak sağlık merkezlerine ve sağlık personeline ihtiyaç vardır; aynı zamanda pandemi durumunda toplumsal bulaş riskini azaltmak amacı ile büyük insan kitlelerinin bir araya gelmesini engellemek gerekir. Aşıl olacak kişilerin sırayla ve küçük gruplar içinde aşıl merkezlerine ulaşılması sağlanmaktadır. Bu şu an toplumsal bağışıklamada en büyük hız kısıtlayıcı durumdur. Oysaki büyük kitleleri aynı zaman dilimi içinde birlikte bağışıklık kazanması büyük öneme sahiptir. Tüm bu sorunları üstesinden gelebilmemiz için sabit bir aşılama protokolüne değil de daha esnek toplumun bulaş durumu ile uyumlu bir protokol izlenmesi gerekir. Bu koşullar altında kişinin kendi kendine (self administration) uygulama sistemi ön plana çıkmaktadır. Sel administration için en uygun yöntem ise bu durumda virüsün bulaş yolunu göz önünde tutarak intra-nazal uygulamadır.

İntra-nazal aşı uygulamaları, her yerde kolayca uygulanabilmektedir ve çok hassas bir tedarik zincire

de gerek yoktur (+4°C) bir diğer avantaj nazal aşılarda antijen miktarıdır. Şu an kullanılan intra-muskuler aşılardaki antijen miktarının 1/10'u kadar olabilmektedir Bu aşılın uygulama ve etki alanı ile doğru orantılıdır ve matematiksel olarak şu anki aşılın bir dozu ile intra-nazal aşı sayesinde 10 kişiye ulaşılacaktır. Şu an tüm dünyada aşılama çalışmaları devam etmektedir. Ancak bu aşılın etkinlik süresinin 6-9 ay arasında olduğu düşünülürse hatırlatma dozlarının da yakın zamanda yapılacağı hesaba katılırsa müthiş bir antijen ihtiyacı doğacaktır. Dünyadaki antijen üretme kapasitesinin de sınırlı olduğu düşünülürse intra-nazal aşı bu konuda büyük bir avantaj sağlayabilir. Zaman konusunda ise; dünyada ne kadar kısa sürede ne kadar çok insana ulaşılırsa toplumsal bağışıklığı kazanılma süresi de kısıllacak, bu da virüsün yayılmasını ve yeni varyantlar oluşturma olasılığını düşürecektir.

8.1. Nazal Aşıl Uygulaması

Nazal Aşıl uygulaması tıpkı Polio aşılında olduğu gibi mukozal immunizasyon yolunu seçerek (Covid-19 için internazal uygulama) virüs ile mücadeleyi vücudun ilk defans noktasından başlatılması amaçlanmaktadır. Yani mukozada oluşan İmmünoglobulin A'nın (İgA) ile ilk defans noktasındaki nispeten düşük olan virüs yükü ile antikorların baş etmesinden faydalanmak suretiyle, intramuskuler uygulama yoluna ek bir destek ve/veya bağışıklık sistemine hatırlatma dozu ile kolay bir uygulama yönteminin ve hasta uyuncunun yüksek olması ile aşılamadaki koruyucu sağlık uygulamasının başarısının daha da artacağını düşünülmektedir. [34,35] Nazal yol mukozal bağışıklık sisteminin çok önemli bir uygulama yoludur. Çünkü inhalasyonla organizmaya alınan antijenler için ilk temas noktasıdır ve böylelikle nazal bağışıklama ile patojenler organizmaya ilk girdikleri noktada nötralizasyona uğrarlar. Bunun sonucu olarak intranazal bağışıklama hem periferik hem de mukozal bağışıklama için çok etkin bir yoldur. Nasal aşı uygulamalarında adjuvan olarak kullanılan taşıyıcı sistemlerden lipozomlar biyoparçalanabilir ve immünolojik olarak inert olmaları nedeniyle mukozal aşılama ideal sistemler olarak uygulanmışlardır. [36] Lipozomlar antijeni yavaş salan depo sistemler olarak adjuvan etki gösterirler ve partiküler özellikleri antijen sunumunda rol oynamalarını sağlar. Bu durumda lipozom çapı 50-250 nm olan tek katlı lipozomlar ön plana çıkmaktadır. Bu tip lipozomlar büyük ve sulu bir merkeze sahip oldukları için daha çok suda çözünen ilaçları enkapsüle etmek için kullanılır. İlaç taşıma aracı olarak lipozom kullanımının başlıca avantajları; daha az yan etki, hedefe yönelik taşıma, yavaş ve uzun süreli ilaç salınımıdır. İzlenecek bilimsel yol ise ekstraksiyon sonrası elde edilen antijenin titresini mümkün olduğunca düşük tutup lipozom ile kaplayarak intra-nazal uygulamaya uygun farmasotik şeklinde hazırlanarak, elde edilen antijen ile daha fazla aşı uygulama dozuna erişilmiş olunacaktır.[37] Hatırlatma aşılarda bu uygulama yöntemini kullanarak antijen tüketimini düşük oranda tutarak Zeno paradoksundan kurtulmamızı sağlar.

8.2. Nazal Aşı Uygulaması Protokolü ve İçeriği

Dünyada Nazal aşı uygulamaları ilgili çalışmalar sürdürülmektedir. Dünyada Bharat Biotech adlı firma Adenovirüs vektör tabanlı BBV154 adlı bir intranazal aşı geliştirdiğini web sitesinden duyurmuştur.[38] Hatta Türkiye’de Nanografi Nanoteknoloji, ODTÜ ve Ankara Üniversitesi işbirliği ile hazırlanan Protein Altunite platformunda spike protein temelli bir aşı geliştirilmektedir.[39] Bahsettiğimiz Nasal Aşı uygulamasının geliştirilen bu aşılarla farkı, antijen olarak yapay yollardan üretilen antijenler yerine geçmişten beri kullanılan klasik yöntemle üretilmiş inaktif antijen kullanılması ve bu antijenin lipozom gibi biyoparçalanabilir ve immünolojik olarak inert olan bir adjuvan ile taşınması gelişen antikorların birlikte iş yapmasının daha doğal bir mukozal bağışıklama geliştirilmektedir.

+4°C’de saklanabilecek ve taşınabilecek bir aşı olduğundan pandemiye uygun bir aşı olarak dünyanın en ücra köşelerinde bile bireylerin kendi kendine uygulaması açısından pandemiyle mücadelede önemli bir silah olma ihtimali yüksektir.

Şu anki aşılar intramuskuler olarak uygulanmaktadır. Bahsettiğimiz Nasal Aşı Uygulaması ise intranazal yoldan uygulanabilecek bir aşıdır. Bu da şu avantajları beraberinde getirecektir: [34,40,41]

-Kolaylıkla uygulanabilir.

-Nazal mukoza damar ağı açısından zengindir.

-Nazal mukoza çok sayıda mikrovilusa bağlı olarak geniş bir absorpsiyon alanına sahiptir.

-Hem mukozal hem sistemik immün cevabı uyandırabilir.

-İğne ve şırınga kullanımı olmadığı için enfektif atık yayılma riski yoktur.

-Nazal aşıların üretimi sistemik aşılarla olduğu kadar zor şartlar gerektirmez, bu açıdan üretimleri daha ucuzdur.

-Ortak mukozal bağışıklık sistemi sayesinde uzak mukozal bölgelerde dahi immün yanıt oluşturabilirler.

8.3. Nazal Aşıda İnaktif Aşının Kullanılmasının Avantajları

İnaktif aşıların diğer aşı türlerine göre daha bilinen bir teknoloji ile üretilmesi, saklama koşullarının ve taşınmasının kolay olması, adjuvan eklemeye müsait bir yapısının olması gibi birçok avantajı bulunmaktadır. İnaktif aşıların saklama koşulları genellikle -20 C veya +4 C seviyesinde olmakla birlikte her aşının bileşenlerine göre saklama koşulları değişmektedir. [42] İnaktif aşıların saklama koşulları, diğer mRNA aşı türlerinin gerektirebildiği -80 C ve benzeri saklama koşullarına nazaran daha maliyetsiz, kolay saklama ve taşıma olanağı sağlamaktadır. [43]

8.4. Aşı Tedariki ile İlgili Diğer Öneriler

Aşı tedarik zinciri aşamalarında aşı kayıplarına yol açan en büyük problemlerden birinin aşılama yapılacak bölgelerde aşıların saklanması ve taşınması için gerekli ekipmanların bulunmamasıdır. Bu durumun yaşandığı bölgelerdeki koşullar göz önünde bulundurularak taşıma ve depolama koşullarının esnetilebilmesi amacı ile aşıların yapısı değiştirilerek

“Soğuk Zincir Harici” kapsamına giren aşıların uygulanmasına başlanmıştır ancak henüz her aşı için bu stratejinin kullanılması mümkün değildir. Bunun yanı sıra enjektörlerin yapıları değiştirilerek boyutlarının küçültülmesi ve bu sayede daha kolay taşınması ve depolanması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Aşı dağıtımında zorlu bölgelere ulaşım önem taşımaktadır. Ulaşımın zor olduğu bölgelere uçangözler (drone) ile yapılan dağıtımlar yaygınlaştırılarak, aşıların istenilen süre içinde ulaşılmasının kolaylaşacağı öngörülmektedir. Depolama ve elleçleme aşamalarında da aşı şişelerinin kırılması ve ekipmanların bozulması gibi problemler ile karşılaşılmaktadır. Bu aşamalar için de sensörlerden ve nesnelerin internetinden yararlanılabileceği düşünülmektedir.

Aşı satın alma sürecinde tahminleme yöntemlerinin kullanımı, matematiksel modeller ile ihtiyaçların net bir şekilde saptanabilmesi ve simülasyon gibi uygulamalar ile de oluşabilecek sorunların önceden belirlenmesi önerilmektedir.[44]

9. Sonuç

Tüm aşı üretim yaklaşımlarını ele alacak olursak; hızlı, düşük maliyette üretilen, etkili ve uzun süreli immün yanıt sağlayan yöntemler bu yarışta öne çıkacaktır. Geleneksel yöntemler arasında yer alan inaktif aşı üretim prosesi günümüzde birçok virüs çeşidi için kullanılmaktadır. Bu sebeple üretim basamaklarının optimize edilmiş olması, benzer virüsler için kullanılmasında kolaylık ve hız kazandırır. Alüminyum bazlı etkisi bilinen adjuvanların kullanımı yöntemin güvenilirliğini artırır. Saklama koşulları ve taşınması nispeten kolaydır. Bu durum, aşının küresel olarak dağıtımını kolaylaştırır. [42,45]

Ayrıca aşı tedarik zincirinin güvenle tamamlanabilmesi için Endüstri 4.0 (Nesnelerin İnterneti, Matematiksel Modellemeler, Uçangözler) araçlarından yararlanılması elzem olarak görülmektedir.

Tüm bunlar sağlansa bile Zeno Paradoksuna benzer bir Aşı Paradoksu karşımıza çıkacağı için kaynakların verimli kullanılması gerekmektedir. Dünyadaki antijen üretimi sınırlıdır. Pandemi zaman ve kaynaklar çok önemlidir. Pandemiye yenmenin formülü kaynakların mümkün olduğunca çok insana ve en kısa zamanda ulaşmasıdır. Şu anki hedef, Nasal Aşı Uygulaması ile hatırlatma dozlarının bu proses ile yapılarak daha çok insana ulaşarak bu paradokstan çıkılmasını sağlamaktır. Unutmayalım ki, “Herkes güvende olana kadar kimse güvende değildir.”

Referanslar

1. Baş, F.Y., Pandemi Aşılamanın Önemi ve Covid-19 Aşılama Çalışmaları, *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2021, özelsayı-1,245-248
2. Bozkurt, İ., Keleş G.T., COVID-19 Hastalığı Tanı ve Tedavisinde Kullanılan Laboratuvar Testleri, *Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2021, 8(2), 380-387.
3. WHO, Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <http://https://covid19.who.int/>, 2021, (accessed 19.10.2021).

4. Arısoy, E.S, Çiftçi, E, Hacımustafaoglu, M, Kara, A, Kuyucu, N, Somer, A, Clinical practical recommendations for Turkish National Vaccination Schedule for previously healthy children (National Vaccination Schedule) and vaccines not included in the Schedule-2015, *Journal of Pediatric Infection*, 2015, 9, 1-11.
5. Avras A, Çocuklarda Aşılamanın Önemi, *Klinik Gelişim*, 2012, 25, 1-3.
6. Erkekoğlu, P, Köse, S.B.E, Balci, A, Yirün, A, Aşı Kararsızlığı ve COVID-19'un Etkileri. *Literatür Eczacılık Bilimleri Dergisi*, 2020, 9(2), 208-20.
7. Keskin, F, COVID-19 Pandemisinde Aşılamanın Önemi.
8. Cutts, F, Smith, P.G, Vaccination and world health, J. Wiley & Sons, 1995.
9. John, T.J, Samuel, R, Herd immunity and herd effect: new insights and definitions, *European journal of epidemiology*, 2000, 16(7), 601-6.
10. Salmon, D.A, Dudley, M.Z, Glanz, J.M, Omer, S.B, Vaccine hesitancy: causes, consequences, and a call to action, *Vaccine*, 2015, 33, D66-D71.
11. İngiltere Halk Sağlığı, Why vaccinate? - Public health matters. <https://publichealthmatters.blog.gov.uk/2014/05/01/why-vaccinate/>, 2014, (accessed 19.10.2021).
12. Qi, L, QiuHong, Z, Benjamin L, Cold Chain Transportation Decision in the Vaccine Supply Chain, *European Journal of Operational Research*, 2020, 283(1), 182.
13. WHO, Clinical Trials. <https://www.who.int/health-topics/clinical-trials>, 2021, (accessed 18.10.2021).
14. ClinicalTrials.gov, SARS-CoV-2 Vaccine | Phase Early Phase 1, 1, 2, 3, 4- Search Details. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/details?cond=SARS-CoV-2+Vaccine&phase=01234>, 2021, (accessed 19.10.2021).
15. ClinicalTrials.gov, SARS-CoV-2 Vaccine | Phase 3 - Search Details. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/details?cond=SARS-CoV-2+Vaccine&term=&cntry=&state=&city=&dist=&phase=2>, 2021, (accessed 19.10.2021).
16. ClinicalTrials.gov, SARS-CoV-2 Vaccine | Phase Early Phase 1, 1, 2, 3, 4- Search Details. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results/details?cond=SARS-CoV-2+Vaccine&phase=01234>, 2021, (accessed 19.10.2021).
17. Balaban, B.G, Tanyeri, Y, Tokyay, B.K, İslambey, S, Şerefoğlu, B, Yolalan, G, Koç, RÇ, SARS-CoV-2'ye Karşı Geliştirilen Aşılar ve Üretim Metotları, *Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı Dergisi*, 2021, 2, 14-32.
18. Kazak, A, Hintistan, S, Önal, B, Dünyada ve Türkiye'de COVID-19 Aşı Geliştirme Çalışmaları, *Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2020, 7(4), 571-75.
19. Duijzer, L.E, Jaarsveld van, W, Dekker, R, Literature Review: The Vaccine Supply Chain, *European Journal of Operational Research*, 2018, 268(1), 175.
20. McClung, N, Chamberland, M, Kinlaw, K, Matthew, D.B, Wallace M, Bell, B.P, The Advisory Committee on Immunization

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Alıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

