

Aşı Karşıtlığı

Anti-Vaccination

Hüseyin Haydar KUTLU¹, Mustafa ALTINDİŞ²

¹ Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uşak, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

ÖZET

Milyonlarca kişinin ölümüne neden olan çiçek hastalığına karşı başlayan aşılama serüveni, 1700'lü yıllardan günümüze kadar büyük gelişme kaydetmiş, yaygın aşılama programları sayesinde pek çok hastalığın sıklığının, morbidite ve mortalitesinin dramatik şekilde düştüğü difteri, boğmaca, kızamık, kızamıkçık, kuduz, tetanoz gibi birçok hastalıkta görülmüştür. Aşı üretim teknolojisi de geçen iki yüzyıllık süre zarfında son derece ilerlemiştir. Dünya çapında her yıl bir milyar dozdan fazla ve çok büyük çoğunluğu tamamen sağlıklı kişilere uygulanan aşılardan; tasarım, monitörizasyon ve uygunluk açısından günümüzün en sıkı tedbirler alınan ürünleri olmuştur. Aşılamaya kadar aşı karşıtlığı da eskidir. Aşı karşıtları kurdukları dernekler, çıkardıkları kitaplar, broşürler ve dergilerle aşılardan zararlı olduğuna dair çeşitli argümanlar kullanmış, aşılamaya oranlarında ciddi düşümlere neden olmuştur. Maalesef başarılı oldukları dönem ve coğrafyalarda insanlar ciddi salgınlarla karşılaşmıştır. Yirmi birinci yüzyılda da ilginç şekilde tarihtekilerle benzer aşı karşıtlığı söylemleri kullanılmıştır. Aşılarla birlikte bazı bulaşıcı hastalıklar çok nadir görülmeye başlamış, bu durum aşılardan gereksiz olduğu şeklinde aşı karşıtlığı bir söyleme zemin olarak kullanılmıştır. Aşı üreticilerinin inanılmaz kazançlar elde ettiği, bu durumun evrensel aşılamaya önerilerini yönlendirdiği ve aşı yan etkilerinin örtüldüğü yönünde spekülasyonlar yapılmıştır. Kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşılarının kombine edilmesinin veya bazı aşılarda koruyucu olarak kullanılan etil-cıva içeren tiomersalin otizme neden olduğuna dair iddialar ortaya atılmıştır. Aşılar otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmiş ve aşılamaya programlarının durdurulması talep edilmiştir. Tüm bu iddialara yönelik yüzlerce çalışma yapılmış ve tıp otoritelerince aşılardan hem gerekli hem de güvenli olduğu sonucuna ulaşılmış olsa da aşı karşıtları internet, sosyal medya gibi günümüz teknolojilerini de kullanarak söylemlerine devam etmiş, toplumların aşılamaya konusundaki güvenlerini etkilemişlerdir. Aşılamaya stratejilerinin başarısı, toplumların aşılardan yararları ya da riskleri konusundaki algılarına ve aşılamaya duydukları güvene dayanmaktadır. Sağlık çalışanlarının aşılardan ve aşı karşıtlığıyla ilgili yeterli bilgi ve donanıma sahip olması ve tereddütlü bir ebeveyn nasıl yaklaşacağına bilmesi, aşılamaya programlarının başarıya ulaşması için önemli bir basamaktır.

Anahtar Kelimeler: Aşı; Aşı karşıtlığı

SUMMARY

Anti-Vaccination

Hüseyin Haydar KUTLU¹, Mustafa ALTINDİŞ²

¹ Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Uşak, Turkey

² Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Sakarya, Sakarya, Turkey

Vaccination campaign against smallpox, causing the death of millions of people, has made great progress since the 1700s. The prevalence, morbidity and mortality rates of many diseases such as diphtheria, pertussis, measles, rubella, rabies and tetanus have dramati-

cally decreased through widespread vaccination programs. Vaccine production technology has also advanced considerably over the past two centuries. One billion doses of vaccine are administered each year and the vast majority of it is administered to healthy individuals worldwide. The most stringent measures in terms of design, monitoring and compliance are taken to produce vaccines. Anti-vaccination movement is as old as vaccines themselves. Through organizations, books, leaflets and magazines, anti-vaccination activists disseminated their anti-vaccine arguments leading to serious reductions in vaccination rates. Unfortunately, in times and geographies where they were successful, people suffered from serious epidemics. Interestingly, anti-vaccination discourses similar to those in the past are still prevalent in the 21st century. Due to vaccination, some infectious diseases have become rare, which has led to the emergence of anti-vaccination arguments that claim that vaccines are unnecessary. There has been speculation that vaccine manufacturers have made a huge profit prompting them to control universal vaccination programs, and that side effects of vaccines have been covered up. Allegations have been made that the combination of measles-rubella-mumps vaccines or the use of thiomersal containing ethylmercury as a preservative in some vaccines causes autism. Vaccines have been associated with autoimmune diseases and termination of vaccination programs has been demanded. Although hundreds of studies have been conducted to debunk the allegations and medical authorities have concluded that vaccines are both necessary and safe, opponents of vaccination continue to use current technologies, such as the internet and social media, to influence people's reliance on vaccination. The success of vaccination strategies depends on people's perceptions of the benefits or risks of vaccines and on their reliance on vaccination. Another important step in the success of vaccination programs is providing health workers with adequate information on vaccines and anti-vaccination, and informing them how to approach parents who hesitate to vaccinate their children.

Key Words: Vaccine; Anti-vaccination

İnfeksiyon hastalıkları, insanlık tarihi boyunca büyük önem arz etmiş ve tarih boyunca cereyan eden birçok salgın milyonlarca kişinin ölümüyle sonuçlanmıştır. Yakın ve uzak geçmişte veba, kolera, çiçek, tifüs, grip gibi hastalıklarla ortaya çıkan pandemilerin yanı sıra bu hastalıklara yakalanan kişilerin enfeksiyöz materyalleriyle kontamine eşyaların biyoterör ajanı olarak kullanımlarına rastlamak da mümkündür. Tarih boyunca bu hastalıkların tedavisine yönelik çabalar olmakla birlikte, enfeksiyona yakalanmayı önleyecek önlemler elbette daha önemlidir ve birkaç yüzyıldır daha da önem kazanmıştır. Hiç kuşkusuz bu önlemler arasında en önemlilerinden biri aşılamadır.

GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE AŞILAR ve AŞI KARŞITLIĞI

“Vaccine (aşı)” kelimesi; düşük hastalandırıcılık özelliğine sahip bir Poxvirus olan ve çiçek hastalığından korunmada kullanılmış olan “Vaccinia virüs”ten türetilmiştir^[1]. Sütçü kadınlarının inek çiçeği hastalığına yakalanmalarının onları çiçek hastalığından koruduğuna dair gözlemleri sonucunda Benjamin Jesty 1774 yılında bir salgın sırasında inek memesindeki lezyondan aldığı materyalle karısı ve iki oğlunu aşılamıştır^[2,3]. Edward Jenner bu gözlemi klinik deneylere dayandırarak hazırladığı makalesiyle dünyaya ilan etmiş ve inek çiçeği lezyonlarından aldığı cerahatin, bağışıklan-

ması hedeflenen kişinin koluna inoküle edildiği bu yöntemle vaksinasyon (aşılama) ismini vermiştir^[4]. Aslında bundan çok daha eski yıllarda çiçek hastalığına karşı aşılama Türkler arasında uygulanmıştır. Variolasyon denilen bu yöntemde çiçek hastalığını hafif geçirenlerin lezyonlarından alınan materyalin fındık kabuğunda kurutularak başkalarını aşılamada kullanıldığı İngiliz sefinesi Lady Montague tarafından yazılan mektuplarda ifade edilmiştir^[2,5].

Aşılanmanın başlamasıyla birlikte “hiç gecikmeden” aşı karşıtlığı da başlamıştır. Osmanlı'daki çiçek aşısından (variolasyon) çok etkilenen Lady Montague, mektuplarında bu uygulamanın İngiltere'de uygulanmasını çok istediğini, ancak buna karşı çıkanların olacağından çekindiğini, fakat gerekirse bunlarla mücadele edeceğini yazmaktadır^[2]. Edward Jenner'in tıp camiasına aşı kavramını tanıtmalarını takiben 1800'lü yılların başlarında yaygın aşılama başlamış, 1840-1853 yılları arasındaki aşılama hareketleri sonucunda İngiltere'de aşılama zorunlu hale getirilmiştir. Aynı yıl Londra'da kurulan Anti-Aşı Derneği (Anti-Vaccination League) aşı karşıtları için çekirdek bir yapı teşkil etmiştir. 1867 yasasıyla aşı zorunluluğunun 14 yaşına genişletilmesiyle aşı karşıtları kişisel hak ve özgürlüklerin ihlali kavramına odaklanmış ve yeni yasaya cevaben aynı yıl Zorunlu Aşı Karşıtları

Derneği'ni (Anti-Compulsory Vaccination League) kurmuşlardır^[6]. Aşı karşıtlarının 1870-1880'li yıllarda çıkardığı kitaplar, broşürler, dergiler aşılama oranlarında ciddi düşüşlere neden olmuş ve örneğin Stokholm'de 1872 yılı aşılama oranı %40'ların biraz üstünde kalmıştır. Fakat iki yıl sonra şehirde ortaya çıkan büyük bir salgın, yaygın aşılama yeniden dönülmesini sağlamıştır^[7]. Aşı karşıtı bu çalışmalar, 1898 yılında İngiltere yasalarına giren "vicdani ret" kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Tüm bu tarihsel sürecin ilginç yanı ise günümüzdeki aşı karşıtlarının kullandığı argümanların 19. yüzyıldakiler ile büyük oranda örtüşmesidir^[6].

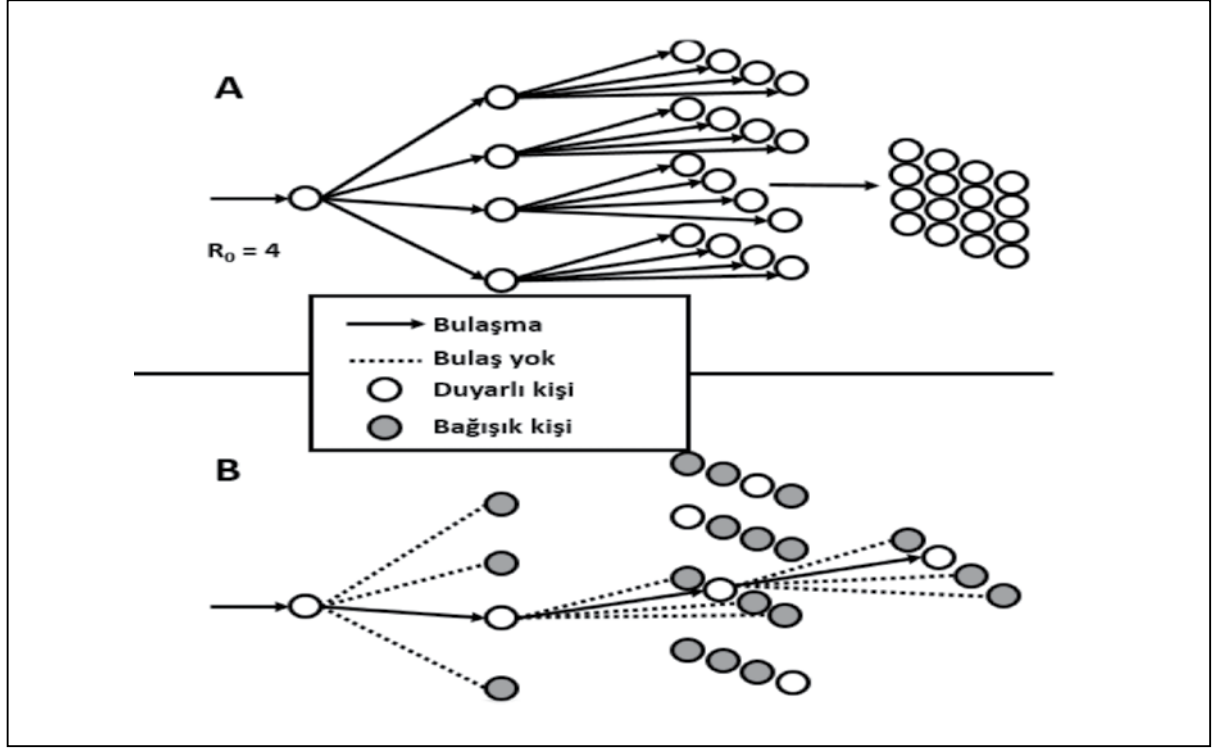
Argümanlar benzeştiği gibi ortaya çıkan sonuçlar da tarihtekilerle çok benzeşmektedir. Örneğin; her yıl tahmini 24 milyon ziyaretçinin geldiği Disneyland (Kaliforniya, ABD) kaynaklı 2014 yılı Aralık sonu ve 2015 yılı Şubat başı arası dönemde kızamık salgını ortaya çıkmış ve Kaliforniya sakinlerinden 110 tane doğrulanmış olgu bildirilmiştir^[8]. "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" tarafından 2015 yılı ilk dört ayına yönelik yayınlanan raporda Disneyland salgını ile ilişkili Amerika'nın yedi eyaletinde, Meksika'da ve Kanada'da ortaya çıkan salgınlardan bahsedilmektedir ve olguların %80'inin ya aşısız ya da aşılama durumu bilinmeyen kişilerden oluştuğu ifade edilmektedir^[9]. Ortaya çıkan bu durum negatif bakışların, aşı karşıtlığının merkez üssü olarak bilinen Kaliforniya'ya çevrilmesine neden olmuştur. Her ne kadar kreş ve okullara kabulde kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) aşısı gerekli ise de pek çok eyalette kişisel görüş ve inançlara bağlı aşılama muafiyete izin verilmektedir. 2014 yılında Kaliforniya'da anaokullarında aşı muafiyet oranı %2.5 iken Kaliforniya'nın Nevada gibi belli bölgelerinde kişisel görüş ve inançlara bağlı aşılama muafiyet oranı %22'lere ulaşmaktadır^[10].

Aşılama belli oranların üzerine çıktığında toplumsal bağışıklık (herd immunity) sayesinde immünyetmezlik ya da başka sağlık sorunları nedeniyle aşılama olmayan insanlar da korunabilmektedir. Örneğin; kızamık salgınlarını önleyebilmek için yaklaşık %95 oranında bağışıklama oranı yakalamak gerekmektedir. Fakat aşı karşıtlığı nedeniyle toplumsal bağışıklık oranına erişilemeyen ya da sürdürülemeyen coğrafi bölgelerde, örneğin aşı

karşıtlarının kümelendiği yerlerde, kızamık gibi aşı ile önenebilir hastalıklar salgınlar yaparak karşımıza çıkmaktadır^[10]. Bu yüzden olsa gerek, Amerika'da en çok satan kitaplar arasında yer alan ve aşı karşıtları için kaynak teşkil eden "Aşı Kitabında" (*The Vaccine Book: Making the Right Decision for Your Child*) Robert Sears KKK aşısı yaptırmak istemeyen ebeveynlere, bu korkularını başka komsuları ile paylaşmalarını, çok kişi bu aşığı yaptırmazsa bu hastalıkların hızlı bir şekilde artacağını ifade etmektedir. Başka bir deyişle toplumsal bağışıklık içinde saklanın fakat saklandığınızı topluma söylemeyin demektedir^[11].

Toplumsal bağışıklıktaki önemli bir terim olan "temel çoğalma/üreme sayısı" (R_0), tamamen duyarlı bir topluma giren bulaşıcı hastalığa sahip bir bireyin bulaştırıcılık dönemi boyunca meydana getireceği yeni bulaşıcı bireylerin sayısını ifade etmektedir^[12]. Örneğin; $R_0 = 4$ olan bir hastalık için, tamamen duyarlı bir topluma giren bulaşıcı bir birey 4 yeni bireye hastalığı bulaştıracaktır. Toplumun $(R_0 - 1)/R_0$ oranındaki kısmı (bu örnek için $(4 - 1)/4 = 3/4 = 0.75$) bağışık ise bu hastalığın zaman içindeki insidansı sabit kalacaktır. Toplumsal bağışıklık eşiği olarak bilinen bu oranın üzerine çıktığında ise hastalığın insidansı azalacaktır^[13] (Şekil 1).

Toplumsal bağışıklığın sürdürülmesinde aşı karşıtlığı üzerinde durulsa da buz dağının görünmeyen yüzü olan aşı tereddütü (vaccine hesitancy) kavramına yer verilmesi daha bütüncül yaklaşım açısından önemlidir. Aşı tereddütü, aşılamanın güvenliliği ve gerekliliği hakkındaki şüpheleri ifade etmektedir. Aşı konusunda tereddütlü ebeveynler aşıların çoğunu yaptırdığı halde sıklıkla aşıların bazılarını ya da hepsini geciktirmekte ve sonuçta çocuklarını aşı ile önenebilir hastalıklar açısından risk altında bırakmaktadır^[10]. Çocukları okul döneminde zorunlu aşıları yaptırmaya çağırma olup aşı muafiyeti talep etmeyen Wisconsin'deki ebeveynler üzerinde yapılan çalışmada ebeveynlerin %34'ü çok fazla aşılamanın çocuklarının bağışıklık sistemini zayıflattığına dair endişe taşıırken %23'ü çocuklarının onlar için iyi olan miktardan fazla aşıya maruz kaldığını düşünmektedir. Ebeveynlerin %15'i ise çocuklarının aşı yerine hastalığı geçirerek bağışıklık kazanmasının daha iyi olduğunu



Şekil 1. Temel çoğalma/üreme sayısı $R_0=4$ olan bir infeksiyonun yayılımına ait şekil. **A:** Tamamıyla duyarlı bir toplumda dört kuşak boyunca infeksiyonun yayılımı (1 olgudan 4 olguya, bunlardan 16 olguya, son kuşakta 64 olguya ulaşan sayı). **B:** Toplumun $(R_0-1)/R_0 = 1-1/4 = 3/4$ 'lük kısmının bağışık olduğu durumda beklenen yayılım [Her 4 olgudan 1'i duyarlı olduğu için her infekte olgudan sadece 1 olguya bulaş olacaktır. Böyle olunca zaman içinde insidans sabit kalacaktır. Bağışıklık oranı toplumsal bağışıklık eşiği olarak bilinen $(R_0-1)/R_0$ değerinin üzerine çıktığı durumda ise insidans azalacaktır] (13 nolu kaynaktan yararlanılmıştır).

düşünmektedirler^[14]. Aşı tereddütü olan kişilerin forumlarda yazdıkları görüşlerin incelendiği bir çalışmada aşılara ilgili ana şikayetin “çok fazla ve çok erken” olduğu yönünde olup sonuçta ebeveynlerin klinisyenlerden sıklıkla takvimdeki aşılarnın ertelenmesini talep ettikleri ve klinisyenlerin de buna muvafakat verdikleri bildirilmektedir^[15,16].

Aşı karşıtlarının kullandığı argümanlara geçmeden önce aşı üretim basamaklarına ve aşılarnın içeriklerine de kısaca değinmek yerinde olacaktır.

AŞILARIN HAZIRLANIŞI ve İÇERİĞİ

Dünya çapında her yıl bir milyar dozdan fazla ve çok büyük çoğunluğu tamamen sağlıklı kişilere uygulanan aşılarn; bu özelliklerinden dolayı tasarım, monitörizasyon ve uygunluk açısından günümüzün en sıkı tedbirler alınan ürünleri olmaktadır^[17].

Aşılarnın üretimi çeşitli temel basamaklardan oluşmaktadır. Bunlar içinde ilk basamak immün

yanıtı tetiklemek için kullanılacak antijenin üretimidir. Bu basamak kısmi inaktivasyon veya bir alt ünitenin izolasyonu ya da patojenden elde edilen rekombinant proteinin elde edilmesi amacıyla patojenin üretim aşamasını içermektedir. Virüsler tavuk fibroblastları gibi primer hücre kültürlerinde (sarı humma aşısı için) veya MRC-5 gibi sürekli hücre dizilerinde (hepatit A aşısı için) çoğaltılmaktadır. Bakteriyel patojenler antijen bütünlüğünü koruyup verimini optimize etmek üzere geliştirilen besiyerleri içeren biyoreaktörlerde çoğaltılmaktadır. Rekombinant proteinler bakteri, mantar ya da hücre kültürlerinde üretilebilmektedir. Sonraki adım antijenin substrattan salınımı ve üretim için kullanılan ortamdan izole edilmesidir. Ardından antijenin saflaştırılması aşaması gelir. Rekombinant protein aşılarnında bu aşama kolon kromatografisi ve ultrafiltrasyon gibi kompleks adımlar içerirken inaktive viral aşılarda ayrıca saflaştırmaya gerek

olmadan basitçe izole edilen virüsün inaktivasyonu yeterlidir. Bundan sonra aşı içeriğine immün cevabı artırmak için adjuvan, raf ömrünü uzatmak için stabilizatörler veya çoklu doz vialler için koruyucular eklenebilir^[17].

Aşıların içeriğini aktif içerik, aşıya eklenen maddeler ve aşı üretim sürecinde kullanılan ürün ve teknikler şeklinde üç grupta toplamak mümkündür. Herhangi bir aşının en önemli kısmını su oluşturur ki birçok aşıda miktarı 0.5 mL'dir. Bütün diğer aşı içeriği ise birkaç miligramı geçmez. Aşıların aktif içeriği olan bakteriyel ya da viral antijenlerin miktarı ise birkaç mikrogram kadardır. Aşılar eklenen maddeler içinde adjuvan olarak kullanılan alüminyum tuzları, koruyucu olarak kullanılabilen tiomersal (ya da diğer adıyla tiomerosal), stabilizatör olarak kullanılan jelatin, insan serum albumini, rekombinant insan serum albumini, sorbitol ve çok küçük miktarlarda bulunabilen sukroz, laktoz, mannitol, gliserol, medium 199, monosodyum glutamat, üre söylenebilir. Ayrıca emülsifiye edici olarak kullanılan polisorbitat 80 ve oral rotavirüs aşısı gibi aşılar tat düzenleyici olarak konulan sukroz aşılar eklenen diğer maddeler olarak ifade edilebilir. Gıda ve ilaç üretiminden farklı olarak aşıların üretimi sırasında kullanılan tüm ürünler, her ne kadar bazıları aşı içeriğinde hiç kalmasa bile, yardımcı maddeler başlığı altında listelenmektedir. Bunların içinde neomisin, streptomisin, polimiksin B, gentamisin ve kanamisin gibi antibiyotikler, maya proteinleri, bazı aşıların paketlenmesi sırasında kullanılan lateks, formaldehid ve gluteralehid, asitliği düzenleyiciler, insan hücre dizileri, hayvan hücre dizileri, genetiği değiştirilmiş organizmalar, rekombinant DNA teknolojisi, sığır kaynaklı ürünler ve diğer besiyerleri ana başlıklardır^[18].

AŞILAMAYA SON ya da ARA VERİLSE NELER OLUR?

Etkili bir aşısı olan bir hastalıkta, aşılamanın gerekli düzeyde yapılabildiği bir ülkede o hastalığın morbidite ve mortalitesinin dramatik şekilde düştüğü çiçek, çocuk felci, difteri, boğmaca, kızamık, kuduz gibi birçok örnekte görülmüştür^[2]. Dünyada uygulanan aşılama programları yaşamı tehdit eden hastalıkların görülmesini önemli ölçü-

de etkilemiş olup pek çok hastalığın görülmesini azaltmıştır^[19]. İronik bir şekilde aşıların bu başarısı nedeniyle bazı bulaşıcı hastalıklar çok nadir görülmeye başlamış ve sonuçta aşıların gereksiz olduğu şeklinde bir düşünce ortaya çıkmıştır. Aşı karşıtları da bu düşünceyi kullanarak bulaşıcı hastalıkların yayılımının yaygın aşılama programlarına değil, modern hijyen uygulamalarına bağlı olduğu fikrini yaymaya çalışmaktadır^[10]. Halbuki CDC'nin yayınladığı "Aşılamaları durdursaydık ne olurdu?" başlıklı raporda durumun tam aksi olduğu şu şekilde ifade edilmektedir^[20]: Aşısı bulunmadan önce Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde neredeyse herkes kızamık geçirmektedir ve her yıl bunların yüzlercesi kızamıktan kaybedilmektedir günümüzde çoğu doktor ömründe hiç kızamık olgusu görmemektedir. Aşısı bulunmadan önce 1921 yılında 15.000'den fazla Amerikalı difteriden ölmüşken 2004-2014 yılları arasında CDC'ye sadece iki difteri olgusu bildirilmiştir. 1964-1965 yıllarında ortaya çıkan kızamıkçık epidemisinde 12.5 milyon Amerikalı infekte olmuş, 2000 bebek ölmüş ve 11.000 düşük görülmüşken 2012 yılından beri CDC'ye 15 kızamıkçık olgusu bildirilmiştir. Kontrol altında diye düşünülen bir hastalığın aniden ortaya çıkıp yayılabileceği Japonya, Avustralya, İsveç gibi ülkelerde tecrübe edilmiştir. 1974 yılında Japon çocuklarının %80'ine boğmaca aşısı uygulanmakta iken aynı yıl bütün ülkede sadece 393 boğmaca olgusu bildirilmiş, boğmaca ilişkili tek bir ölüm bile rapor edilmemiştir. Daha sonra aşılama oranları düşmüş ve sadece %10 çocuk aşılanır hale gelmiştir. 1979 yılında ise 13.000'den fazla kişi boğmacaya yakalanmış ve 41'i ölmüştür. Rutin aşılamaya dönüldüğünde ise hastalık sayıları yeniden düşmüştür^[20].

Aşı ile önlenemez diğer hastalıkların bazıları için verilen bilgiler şu şekildedir^[21,22]:

Polio: Polio virüs kalıcı fiziksel engelliğe yol açan akut paraliziden ölüme kadar sonuçları olan bir virüs olup aşısı bulunmadan önce her yıl ABD'de bu virüsün neden olduğu ortalama 20.000 polio olgusu raporlanmaktaydı. 1988 yılına gelindiğinde 127 ülkede yıllık ortalama 350.000 olgu ortaya çıktığı tahmin edilmekteydi. Geliştirilen aşılar ve polio bağışıklama çalışmaları

sayesinde dünyanın birçok yerinde vahşi polio virüsünün neden olduğu paralitik polio hastalığı elimine edilmiştir^[21,22].

Haemophilus influenzae tip B (Hib): Aşısı üretilmeden önce dünya genelinde yıllık ortalama üç milyon olgu ve 400.000 ölüm görülmekteydi. ABD’de beş yaş altı çocuklardaki Hib insidansı 20-88/100.000 olup yıllık ortalama 20.000 olguya karşılık gelen bu sayının yarıdan fazlasını menenjit olguları oluşturmaktaydı. İlk konjuge polisakkarid aşınının 1987 yılında bebekler için lisans almasıyla birlikte hastalık sıklığında her yerde %90’ın üzerinde düşüş yaşanmış ve ABD’de Hib insidansı %99 oranında azalma göstermiştir^[21,22].

Hepatit B: Dünya genelinde 2 milyardan fazla insan hayatlarının bir döneminde hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaşmakta ve bunların 350 milyonu hayat boyu bu virüsü taşımaktadır. Bir milyonu ise her yıl karaciğer hastalığı veya karaciğer kanserinden ölmektedir. Bebeklik dönemi bağışıklama çalışmalarından önce ABD’de her yıl hepatit B taşıyıcısı annelerden dünyaya gelen ortalama 12.000 bebek HBV ile infekte oluyordu. Buna ilaveten her yıl hepatit B ile infekte olmayan annelerden dünyaya gelen 10 yaş ve altındaki yaklaşık 33.000 çocuk bu virüsle infekte oluyordu^[22]. Rutin hepatit B aşılama çalışmaları ile bu sayılarda ciddi düşüşler yaşandı. ABD’de 1980’li yıllarda 300.000’lere ulaşan tahmini yeni enfeksiyon sayıları 2008 yılında 50.000’in altına inmiştir^[21].

Difteri: 1920’li yıllarda ABD’de çocuklarda hastalık ve ölüm nedenlerinin en önemlilerinden olan difteri hastalığına bağlı 1921 yılında 206.000 olgu ve 15.520 ölüm bildirilmişti. 1923 yılında aşının üretilmesiyle birlikte azalan olgu sayıları 1998 yılında bir olguya kadar düşmüştür. Sovyetler Birliği topraklarında, dağılma sürecindeki yetersiz aşılama çalışmalarının etkisiyle, 1990’lı yıllarda 150.000’den fazla olgu ve 5000’den fazla ölüm bildirilmiştir^[22].

Tetanoz: Ciddi hatta sıklıkla ölümcül seyreden bu hastalık dünya genelinde yenidoğanlar için büyük bir problem olmaya devam etmektedir. Düzgün şekilde aşılanmayan 30.000 gebe ve 300.000 yenidoğan tetanozdan ölmektedir. Tetanoz aşılması durdurulsaydı tüm çevremizde yay-

gın olarak bulunan bu bakteriye ve bunun neden olduğu ciddi hastalığa herkes duyarlı olacaktı^[22].

AŞILAMA TAKVİMİ GELİŞİMİNİ AŞI ÜRETİCİLERİ Mİ YÖNLENDİRİYOR?

Aşı karşıtlarının sıklıkla üzerinde durduğu diğer bir iddia ise aşı üreticilerinin inanılmaz kazançlar elde ettiği ve bu durumun evrensel aşılama önerilerini yönlendirdiği ve aşı yan etkilerinin örtüldüğü yönünde olmaktadır ve bu iddialar aşı karşıtı sitelerin hemen tamamında yer almaktadır. Hatta aşı üreticilerinin araştırma bursu ya da hediye formunda verdikleri finansal destekler ile çalışmalarını yönlendirdikleri iddia edilmektedir^[23]. Halbuki aşı üreticisi firmalar aynı zamanda aşısını ürettikleri hastalıklara yönelik ilaçları da üretip pazarlamaktadırlar. Acaba aşı ile önlenemez hastalıklara yönelik aşılama programları yapılması mı, yoksa bu hastalıkların ortaya çıkıp bunların tedavisine yönelik ilaçların satılması mı bu firmalar açısından daha karlıdır? Bunu hepatit B temelinde basit bir hesap yaparak inceleyelim:

“American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)” immün aktif kronik hepatit B’li yetişkinlerin başlangıç tedavisinde pegile interferon (Peg-IFN), entekavir ya da tenofovir kullanımını önermektedir. Tedavide Peg-IFN kullanılacaksa yetişkinlerde haftada 180 µg dozda ve 48 hafta süreyle kullanılması önerilmektedir^[24]. Tedavinin Peg-IFN ile yapılacağını varsayarak basit bir maliyet hesabı yapalım. İçinde etken madde olarak 180 µg Peg-IFN α-2a bulduran ve Türkiye’de eşdeğeri bulunmayan ilaç 412,15 TL fiyata satılmaktadır^[25]. Dolayısıyla kronik aktif hepatit B’li bir kişinin sadece Peg-IFN ilaç maliyeti 412,15 x 48= 19.783 TL olacaktır. Ülkemizde satılan hepatit B aşılarının fiyatları göz önüne alındığında bir kişinin sadece Peg-IFN ile tedavisine ait maliyetin 500-1500 doz hepatit B aşısına karşılık geleceği görülmektedir^[26]. Amerika’da hepatit B bağışıklama programları öncesinde çocukluk çağı hepatit B enfeksiyonlarının sıklığının araştırıldığı bir çalışmada 1990’lı yılların başlarında her yıl 10 yaş altı yaklaşık 16.000 çocuğun HBV ile infekte olduğu hesaplanmıştır. Bu hesaba HBsAg pozitif annelerden doğan 15.000 çocuktaki perinatal enfeksiyonlar dahil edilmemiştir^[27]. Her ne kadar yeni enfeksiyon ve akut hastalık oranı yetişkinlerde

en yüksek ise de kronik infeksiyon daha çok yenidoğan ya da erken çocukluk döneminde infekte olan kişilerde ortaya çıkmaktadır. ABD'de hepatit B aşılama programlarının rutin olmasından önce kronik infeksiyonların tahmini %30-40'lık oranının perinatal ya da erken çocukluk dönemindeki bulaşa bağlı olduğuna inanılmaktadır^[28]. Tüm bu verilere dayanarak şunu söyleyebiliriz ki kronik aktif hepatit B tedavisinde kullanılan ilaçların daha çok satılması için aşılama gereken en son kitle yenidoğanlar olmalıdır. Halbuki rutin bağışıklama programlarında bunun tam aksinin söz konusu olduğu rahatlıkla görülmektedir.

AŞILARIN GÜVENLİĞİNE YÖNELİK ENDİŞELER

Aşılama stratejilerinin başarısı toplumların aşılardan yararları ya da riskleri konusundaki algılarına ve bununla bağlantılı olarak aşılama duydukları güvene dayanmaktadır. Aşılarla ilgili toplumsal endişeler ve nelerin bunlara yol açtığı konusunda daha çok bilgi edinilmesi aşılama stratejilerini yönlendirecektir. Aşılarla ilgili risk algısı bağlamında Avrupa Birliği ülkelerinde yayınlanan 145 makalenin sistematik analizinin yapıldığı bir çalışmada aşılama ile ilgili toplumdaki en büyük endişenin aşı güvenliğine dair olduğu ve sıklıkla aşıların risklerinin yararlarına göre ağır bastığına dair bir kanaate yol açtığı görülmüştür^[29]. Bu bağlamda en büyük tereddüt kaynaklarından biri aşıların otizm yol açıp açmadığına dair tartışmalar olmuştur. Andrew Wakefield'in 1998 yılında *Lancet*'te yayınlanan ve süt çocukluğu döneminde verilen KKK aşısı ile otizm arasında ilişki olduğunu öne süren çalışma, KKK aşılmasıyla ilgili ebeveyn davranışlarında değişimlere ve sağlık sorunlarına güvenin azalmasına neden oldu^[30,31]. Tekrarlanamayan bulguları olan bu çalışma her ne kadar daha sonra geri çekilse de, 1997 yılında neredeyse %95'lere ulaşan İskocya'daki aşılama oranı, 2001 yılında %87'ye gerilemiş ve Wakefield'in yayınından önceki oranlara yeniden ulaşılması 2012'nin sonlarını bulmuştur^[31]. Aşı ve otizm ilişkisine dair iddia edilen hipotezlerden biri Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak aşılarının kombine edilmesinin bağırsak duvarına zarar vererek ensefalopatik proteinlerin kana geçişini sağladığı ve otizme neden olduğu; bir diğeri ise bazı aşı-

larda koruyucu olarak kullanılan ve etil-cıva içeren tiomersalin santral sinir sistemine toksik olduğu şeklinde olmuştur^[32].

KKK aşılama sürecinin kronik bağırsak inflamasyonuna ya da bağırsak bariyer fonksiyonlarının kaybına yol açtığı bulunmasa da, bağırsaklardan geçip beyne ulaşan ensefalopatik proteinler hiç saptanamasa da Wakefield'in yaptığı çalışmanın ebeveynlerde yol açtığı korkuya yönelik pek çok epidemiyolojik çalışma gerçekleştirilmiştir^[32]. Araştırmacıların değişik ülkelerde gerçekleştirdikleri ve KKK aşısı otizme yol açar mı sorusuna cevap aradıkları ekolojik çalışmaların hiçbirinde otizm olgularındaki artış KKK aşılmasıyla ilişkili bulunmamıştır^[33-37]. Danimarka'da 1991-1998 yılları arasında dünyaya gelen 537.303 çocuğun aşılama durumu ve otizm tanısının incelendiği retrospektif çalışmada KKK aşısı yaptıran ve yaptırmayanlarda otizm için görece risk açısından hiçbir fark gözlenmemiştir. Otistik çocuklarda aşılama zamanı ile otizm gelişimi açısından bir ilişki de saptanmamıştır^[38].

Aşı-otizm ilişkisine dair çok tartışılan diğer bir konu ise aşı içeriğindeki cıva içeren bir bileşik olan tiomersalin (ya da tiomerosal) otizme neden olabileceğine dair endişeler olmuştur^[39,40]. Tiomersal (sodyum etil-cıva tiyosalisilat), organik bir cıva bileşiğidir. 1930'lu yıllardan beri çoklu-doza aşıların içerisine eklenmekte, böylelikle enjektöre defalarca aşı çekilmesi yoluyla veya aşının üretim basamaklarında oluşabilecek bakteri ve mantar kontaminasyonunu önlemek için kullanılmaktadır. On binde birlik (%0.01'lik) konsantrasyonda olan tiomersal geniş bir patojen spektrumuyla oluşabilecek kontaminasyonu önleyecek kapasitededir^[41]. Ağırlığının yarısı etil-cıva olan bu bileşik KKK gibi canlı aşılarla bulunmamaktadır^[32]. Koruyucu olarak %0.01'lik tiomersal içeren bir aşının 0.5 mL'sinde 25 µg cıva bulunmaktadır^[41]. "Food and Drug Administration (FDA)" 1997 yılında tüm gıda ve ilaçlardaki cıva bileşiminin saptanmasını ve ölçümünü zorunlu kılmıştır. İki yıl sonra FDA çocukların hayatlarının ilk altı ayında 187.5 µg'a kadar cıva alabileceğini saptamıştır. Her ne kadar aşı içeriğindeki etil cıva miktarının zararlı olduğuna dair bir veri olmasa da 1999 yılında Amerikan Pediatri Akademisi [American Academy

of Pediatrics (AAP)] ve Halk Sağlığı Servisi (Public Health Service) küçük bebeklere yapılan tüm aşılarından cıva içeriğinin ivedilikle uzaklaştırılmasını önermiştir. Fakat bu koruyucu ve ihtiyatlı yaklaşımın yanlış yorumlanmasıyla aşı-otizm ilişkisi konusundaki toplumsal endişelerin birleşmesi, cıva karşıtı grupların doğuşuna yol açmıştır^[32]. Halbuki otizmin belirti ve bulguları cıva zehirlenmesinden net bir şekilde farklılık göstermektedir^[42]. ABD, İngiltere ve Danimarka verilerinin analiz edildiği üç tane büyük çaplı epidemiyolojik çalışmada tiomersal içeren aşılarla maruziyet ile otizm arasında bir ilişki saptanmamıştır^[43]. CDC'nin desteklediği İtalya'da yapılan bir çalışmada ise hayatının ilk yılında biri tiomersal, diğeri ise 2-phenoxy etanol içeren Difteri-Tetanoz-Aselüler Boğmaca (DTaP) aşıları vurulan çocuklar, 10 yıl sonra nöropsikolojik performans açısından değerlendirilmiş ve aşılarıdaki tiomersalin zararlı olmadığı sonucuna varılmıştır^[44]. Otizmlili ve otizmsiz çocukların prenatal ve bebeklik döneminde aşılarıdaki tiomersal maruziyetine bakılarak karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise otizmlili ve otizmsiz çocuklar arasında tiomersal maruziyeti açısından bir farklılık bulunmadığı sonucuna varılmıştır^[45]. CDC, yürüttüğü ya da dahil olduğu bu çalışmalara ve diğer çalışmalara dayanarak tiomersal'in bir toksin değil, sadece aşılarında kontaminasyonu önleyen bir koruyucu olduğunu duyurmuştur^[46-51].

Tiomersal ile ilgili endişeler uluslararası otoritelerce yapılan açıklamalar ve kullanımda olan birçok aşıdan tiomersalin çıkarılmasıyla birlikte azalmaya başlarken yeni bir tartışma konusu olarak alüminyum adjuvanlı aşılar gündeme gelmiştir^[52]. Alüminyum tuzları, aşılarında adjuvan olarak 70 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır ve dünyada en yaygın ruhsatlandırılmış adjuvanlardır^[53]. Aşı antijenlerinin tetiklediği immün yanıtı enjeksiyon bölgesindeki depo etkisiyle, komplemanı aktive ederek veya makrofaj stimülasyonu gibi mekanizmalar aracılığıyla artırmaktadırlar^[52,53]. Alüminyum içeren adjuvanların karsinojen ya da teratojen olduğuna dair hiçbir kanıt bulunamamıştır. Her ne kadar yüksek doz alüminyum toksik etkiye sahip olsa da güvenli alüminyum içerik konsantrasyon sınırları net bir şekilde 2 mg/kg/

gün olarak belirlenmiştir^[52]. Şunu da vurgulamak yerinde olacaktır ki aşı kaynaklı alüminyum maruziyeti diyetle alınan miktara göre oldukça düşük kalmaktadır. Altı aylık bir bebek tipik olarak anne sütü ile yaklaşık 6.7 mg alüminyum alırken bu miktar bebek mamalarında 37.8 mg ya da soya-bazlı formülasyonlarda 116.6 mg miktarlarına ulaşmaktadır^[11]. Avrupa'da aşılarıdaki doz başına kabul edilebilir azami alüminyum miktarı 1.25 mg olarak kabul edilmektedir. Halbuki aşılarıdaki alüminyum içeriği bunun birkaç kat altındadır. Örneğin; hepatit B aşısı olarak piyasada bulunan ENGERIX B (GSK Biologicals S.A.) ya da Euvax B (LG Life Sciences Ltd.) gibi aşılarında doz başına 0.25 mg Al³⁺ bulunmaktadır^[52]. "Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)" 2011 yılı önerilerine göre bebeklerin bir yaşına kadar aşı takvimi dolayısıyla maruz kaldıkları azami Al³⁺ miktarı 4.225 mg olarak belirlenmiştir^[52]. Ayrıca alüminyumla ilgili yapılan farmakokinetik çalışmaların sonuçlarına göre 0.85 mg alüminyum içeren bir doz aşı yapılan yetişkinde plazma alüminyum konsantrasyonunda yaklaşık 0.04 ng/mL artış olacağı hesaplanmıştır ki iddia edilen aksine aşının neden olacağı alüminyum maruziyeti oldukça düşük seviyede kalmaktadır^[54]. Dünya Sağlık Örgütü'nün bilimsel öneri kuruluşlarından biri olan "Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS)" 2012 yılı Haziran ayında yayınladıkları raporda alüminyum adjuvanlı aşılarla otizm arasında herhangi bir ilişki olduğuna dair bilimsel kanıt bulunmadığını açıklamıştır^[55].

Bir diğer spekülasyon ise aşıların otoimmün hastalıklara neden olup olmadığıdır. ABD'de 1976 yılında meydana gelen domuz gribi salgını sırasında 1/100.000 oranında Guillain-Barre sendromu (GBS) gelişen olgu bildirilmiş; fakat yapılan araştırmalar aşı sonrası ortaya çıkan bu patoloji oranının GBS'nin toplumdaki sıklığının altında olduğunu; aşılanmamış olup grip geçirenlerde GBS'nin daha yüksek sıklıkla ortaya çıktığını göstermiştir. Benzer tartışmalar KKK aşılması sonrası ortaya çıkan idiyoPATİK trombositopeni tablosu nedeniyle ortaya çıkmış; fakat aşı sonrası 1/30.000 saptanma sıklığına sahip bu sorunun,

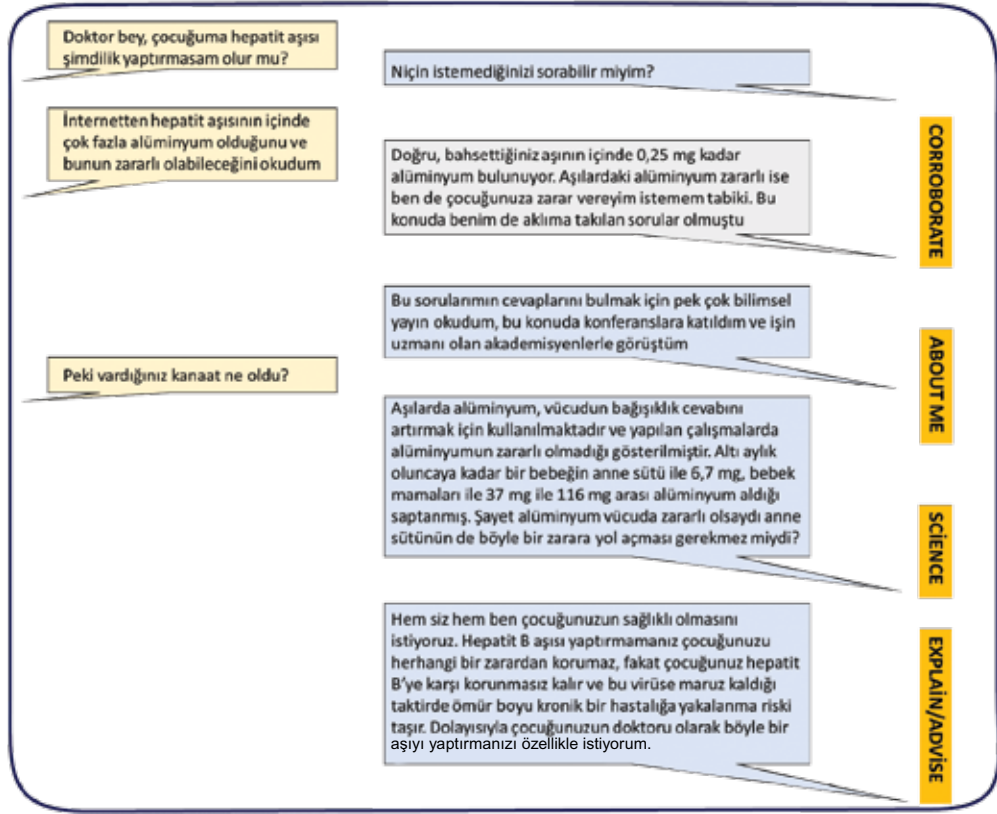
kızamıkçık ya da kızamık infeksiyonlarını doğal yolla geçirenlerde daha sık ortaya çıktığının (sırasıyla 1/3000 ve 1/6000) belirlenmesiyle önemini kaybetmiştir^[56]. İlk olarak Fransa'da belirlenen ve hepatit B aşılması sonrası geliştiği iddia edilen multipl skleroz (MS) olguları da büyük tartışmalara yol açmış ama sonrasında yapılan çalışmalar ile demiyelizan sorunların hepatit B aşısı ile ilişkili olmadığı kanıtlanmıştır. Ancak bu süreçte birçok endiseli ebeveyn çocuklarını aşılatmaktan kaçındığından, çocuklarda akut HBV infeksiyonu sıklığında artışlar yaşanmıştır. Tüm bu verilere dayanılarak bazı özel gruplarda saptanan ancak birebir ilişkinin tam olarak ispatlanamadığı bu gibi durumların nadir olarak gözlemlendiği ve güncel aşılamaya politikalarında herhangi bir değişiklik yapılmasına gerek olmadığı kabul edilmektedir^[56].

AŞI KARŞITLIĞINA YÖNELİK ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

Aşılarla ilgili değindiğimiz ya da değinemediğimiz pek çok endişeye yönelik çalışma yapılmış ve dünyadaki tıp otoriteleri tarafından aşıların hem gerekli hem de güvenli olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Fakat toplumun belli kısmı acaba niçin bu bulguların geçerliliğine şüpheyle yaklaşmaktadır? Bu sorunun önemli bir cevabı, toplumun bilgiye erişim yolları ile ilgili son yıllarda ortaya çıkan değişimde yatmaktadır. İnsanların öğrenmek istedikleri konu ile ilgili en sık başvurdukları yollardan biri online araştırma yapmak olmaktadır. Bu noktadaki problem, "aşı ve otizm" şeklinde online araştırma yapan herhangi bir kişinin karşısına CDC'nin yayınladığı verilerle "Ulusal Aşı Bilgi Merkezi" (National Vaccine Information Center) verilerinin, ki ismi stratejik olarak seçilen bu kuruluş aşı karşıtı literatür sergilemektedir, birlikte çıkmasıdır. Bu tarz aşı karşıtı bir siteye birkaç dakika bile maruziyetin aşılarla ilgili risk algısında artışla ve ebeveynlerin aşılamayı birkaç ay geciktirmesiyle sonuçlandığı gösterilmiştir^[15]. Aşılarla ilgili araştırma yapan ebeveynlerin internette karşılaştığı kişisel hikayelerin, aşı ile ilgili negatif anlatıların da risk algısına yönelik ciddi etkileri bulunmaktadır^[57]. Ülkemizde de benzer durum söz konusu olup herhangi bir arama motoru ile "Aşı ve otizm" şeklinde bir arama yapıldığında

pek çok aşı karşıtı site ile karşılaşılacaktır ve konu hakkında yeterli teknik bilgiye sahip olmayan herkesi etkileme potansiyeline sahip gibi görülmektedir^[58]. Böyle bir durum karşısında sağlık çalışanlarının aşılar ve aşı karşıtlığıyla ilgili yeterli bilgi ve donanıma sahip olması ve aşı konusunda tereddütü olan bir ebeveyn nasıl yaklaşacağını da ayrıca bilmesi gerekmektedir. Tereddütlü bir ebeveyn uygun bir metotla yaklaşıldığında etkili sonuçlar alınabilmektedir. Bu yaklaşımlardan bir tanesi İngilizce Corroborate-About me-Science-Explain/Advise kelimelerinin baş harfleri ile üretilen bir akronim olan C.A.S.E. yaklaşımıdır^[59]. Bu yaklaşımda aşı ile ilgili endişelerini söyleyen ebeveyn hemen bilimsel bilgilerle cevap vermek yerine klinisyen ilk önce karşı tarafın endişelerine hak vererek onu cesaretlendirmekte ve bu düşüncenin nereden gelmiş olabileceğini anladığını ifade ederek hislerinde yalnız olmadığını göstermeyi hedeflemektedir. İkinci fazda klinisyen ebeveynin spesifik endişesine hak veren pozisyonundan ayrılıp kendisinin bu konuda nasıl uzmanlaştığına dair, bu konuda okuduğu yayınlar, katıldığı konferanslar, görüştüğü uzmanlar olabilir, bilgi verir ve kendisinin çocuğunun sağlığı ile ilgili rolünü söyleyerek ebeveynin güvenine hitap eder. Sonra sıra bilgi transferi aşamasına gelir. Son olarak da neden bu kadar kuvvetle aşılınması gerektiğine ve bunun hasta için neden en iyisi olduğuna inandığını ifade eder^[59]. Örnek bir diyalog Şekil 2'deki gibi gerçekleştirilebilir.

Sonuç olarak aşılarla yönelik, kullanılmaya başlandığı ilk dönemlerden itibaren negatif propagandalar yapılmakta; rastlantı olarak değerlendirilecek bulgulara dayanılarak aşılar zararlı ilan edilmektedir. Aşı konusunda elbette "sıfır risk"ten bahsedilmesi olası değildir ve düzenli şekilde yapılan izlemlerle aşı yan etkilerinin yakından takibi gereklidir. Fakat bu süreçte aşılamının büyük getirileri düşünülerek, herhangi bir olumsuzluğa dair ortaya atılacak savlar özenle irdelenmeli; hem basın yayın organları hem de sağlık çalışanları konunun hassasiyetini düşünerek söylemlerinde daha dikkatli ve duyarlı olmalıdır^[56]. Ayrıca doktor, hemşire, eczacı gibi aşılarla ilgili toplumun sorularına muhatap olacak meslek gruplarının eğitim müfreda-



Şekil 2. C.A.S.E. metodu kullanılarak hazırlanan basit bir diyalog örneği (59 nolu kaynaktan yararlanılmıştır).

tına aşı karşıtlığı ve buna yaklaşım konusunda dersler konulması, aşılarla ilgili toplumsal güvenin temini için yerinde bir uygulama olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Beşirbellioğlu B. Antimikrobiyal aşılar. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (editörler). Tıbbi Mikrobiyoloji. 6. Baskı. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2014:147-54.
2. Töreci K. Aşıların tarihçesi. Badur S, Bakır M (editörler). Aşı Kitabı. 1. Baskı. İstanbul: Akademi Yayıncılık, 2012:1-12.
3. Plotkin SA, Plotkin SL. The development of vaccines: how the past led to the future. Nat Rev Microbiol 2011;9(12):889-93.
4. Bruhham RC, Coombs KM. In celebration of the 200th anniversary of Edward Jenner's Inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae. Can J Infect Dis 1998;9(5):310-3.
5. Rathbone J. Lady Mary Wortley Montague's contribution to the eradication of smallpox. Lancet 1996;347(9014):1566.
6. Wolfe RM, Sharp LK. Anti-vaccinationists past and present. BMJ 2002;325(7361):430-2.
7. Nelson MC, Rogers J. The right to die? Anti-vaccination activity and the 1874 smallpox epidemic in Stockholm. Soc Hist Med 1992;5(3):369-88.
8. 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.
9. Clemmons NS, Gastanaduy PA, Fiebelkorn AP, Redd SB, Wallace GS; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Measles-United States, January 4-April 2, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015;64(14):373-6.
10. Jacobson RM, St. Sauver JL, Finney Rutten LJ. Vaccine Hesitancy. Mayo Clin Proc 2015;90(11):1562-8.
11. Offit PA, Moser CA. The problem with Dr Bob's alternative vaccine schedule. Pediatrics 2009;123(1):e164-9.
12. Hekimoğlu CH. Aşı epidemiyolojisi: Aşı ve aşılamamanın etkileri için epidemiyolojik ölçütler. Turk Hij Den Biyol Derg 2016;73(1):55-70.
13. Fine P, Eames K, Heymann DL. "Herd immunity": a rough guide. Clin Infect Dis 2011;52(7):911-6.
14. Salmon DA, Sotir MJ, Pan WK, Berg JL, Omer SB, Stokley S, et al. Parental vaccine refusal in Wisconsin: a case-control study. WJ 2009;108(1):17-23.

15. Rodriguez NJ. Vaccine-hesitant justifications: "too many, too soon" narrative persuasion, and the conflation of expertise. *Glob Qual Nurs Res* 2016;3:1-10.
16. Kempe A, O'Leary ST, Kennedy A, Crane LA, Allison MA, Beaty BL, et al. Physician response to parental requests to spread out the recommended vaccine schedule. *Pediatrics* 2015;135(4):666-77.
17. Gomez PL, Robinson JM, Rogalewicz JA. Vaccine manufacturing. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds). *Vaccines*. 6th ed. China: Elsevier, 2013:44-57.
18. Vaccine Knowledge Project-University of Oxford. Erişim tarihi: 29.08.2017. Available from: <http://vk.ovg.ox.ac.uk/vaccine-ingredients/>
19. Akın L. Aşıların kazandırdıkları. Badur S, Bakır M (editörler). *Aşı Kitabı*. 1. Baskı. İstanbul: Akademi Yayıncılık, 2012:13-22.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Erişim tarihi: 01.09.2017. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/whatifstop.htm/>
21. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Erişim tarihi: 28.12.2017. Available from: http://phrma-docs.phrma.org/sites/default/files/pdf/PhRMA_Vaccine_FactBook_2013.pdf
22. Oak Ridge Institute for Science and Education. Erişim tarihi: 28.12.2017. Available from: https://www.orau.gov/cdcynergy/web/im/Content/activeinformation/resources/IM_what_would_hpn.pdf
23. Wolfe RM, Sharp LK, Lipsky MS. Content and design attributes of antivaccination web sites. *JAMA* 2002;287(24):3245-8.
24. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63(1):261-83.
25. Türk İlaç Rehberi, PEGASYS 180 mcg 1 hazır şırınga ilaç prospektüsü. Erişim tarihi: 02.09.2017. Erişim adresi: <https://www.ilacrehberi.com/v/pegasys-180-mcg-1-hazir-siringa-9d58/>
26. Türk İlaç Rehberi, HB-VAX PRO 10 mcg 1 flakon ilaç eşdeğerleri. Erişim tarihi: 02.09.2017. Erişim adresi: <https://www.ilacrehberi.com/v/hb-vax-pro-10-mcg-1-flakon-a6ae/esdegerleri/>
27. Armstrong GL, Mast EE, Wojczynski M, Margolis HS. Childhood hepatitis B virus infections in the United States before hepatitis B immunization. *Pediatrics* 2001;108(5):1123-8.
28. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al.; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep*. 2005 Dec 23;54(RR-16):1-31. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006 Feb 17;55(6):158-9. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56(48):1267.
29. Karafillakis E, Larson HJ; ADVANCE consortium. The benefit of the doubt or doubts over benefits? A systematic literature review of perceived risks of vaccines in European populations. *Vaccine* 2017;35(37):4840-50.
30. Retraction—ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 2010;375(9713):445.
31. Allan N, Harden J. Parental decision-making in uptake of the MMR vaccination: a systematic review of qualitative literature. *J Public Health (Oxf)* 2015;37(4):678-87.
32. Gerber JS, Offit PA. Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *Clin Infect Dis* 2009;48(4):456-61.
33. Taylor B, Miller E, Farrington CP, Petropoulos MC, Favot-Mayaud I, Li J, et al. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999;353(9169):2026-9.
34. Farrington CP, Miller E, Taylor B. MMR and autism: further evidence against a causal association. *Vaccine* 2001;19:3632-5.
35. Kaye JA, del Mar Melero-Montes M, Jick H. Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. *BMJ* 2001;322:460-3.
36. Dales L, Hammer SJ, Smith NJ. Time trends in autism and in MMR immunization coverage in California. *JAMA* 2001;285:1183-5.
37. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L, McLean-Heywood D. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics* 2006;118:e139-50.
38. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 2002;347:1477-82.
39. Bernard S, Enayati A, Redwood L, Roger H, Binstock T. Autism: a novel form of mercury poisoning. *Med Hypotheses* 2001;56:462-471.
40. Bernard S, Enayati A, Roger H, Binstock T, Redwood L. The role of mercury in the pathogenesis of autism. *Mol Psychiatry* 2002;7(Suppl 2): S42-S43.
41. Yurdakök K. Thiomersal ve aşılar. *Hacettepe Tıp Derg* 2006;37:35-42.
42. Nelson KB, Bauman ML. Thimerosal and autism? *Pediatrics* 2003;111(3):674-9.
43. DeStefano F. Thimerosal-containing vaccines: evidence versus public apprehension. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8(1):1-4.
44. Tozzi AE, Bisiacchi P, Tarantino V, De Mei B, D'Elia L, Chiarotti F, et al. Neuropsychological performance 10 years after immunization in infancy with thimerosal-containing vaccines. *Pediatrics* 2009;123(2):475-82.
45. Price CS, Thompson WW, Goodson B, Weintraub ES, Croen LA, Hinrichsen VL, et al. Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. *Pediatrics* 2010;126(4):656-64.
46. Barile JP, Kuperminc GP, Weintraub ES, Mink JW, Thompson WW. Thimerosal exposure in early life and neuropsychological outcomes 7-10 years later. *J Pediatr Psychol* 2012;37(1):106-18.

47. McMahon AW, Iskander JK, Haber P, Braun MM, Ball R. Inactivated influenza vaccine (IIV) in children < 2 years of age: examination of selected adverse events reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) after thimerosal-free or thimerosal-containing vaccine. *Vaccine* 2008;26(3):427-9.
48. Thompson WW, Price C, Goodson B, Shay DK, Benson P, Hinrichsen VL, et al.; Vaccine Safety Datalink Team. Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. *N Engl J Med* 2007;357(13):1281-92.
49. Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, Lieu TA, Rhodes PH, Black SB, et al.; Vaccine Safety Datalink Team. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics* 2003;112(5):1039-48.
50. Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M, Mortenson PB, Simpson D. Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association. *Am J Prev Med* 2003;25(2):101-6.
51. Centers for Disease Control and Prevention, Science Summary: CDC Studies on Thimerosal in Vaccines. Erişim tarihi: 05.09.2017. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/pdf/cdcstudiesonvaccinesandautism.pdf>
52. Gołos A, Lutynska A. Aluminium-adjuvanted vaccines--a review of the current state of knowledge. *Przegl Epidemiol* 2015;69(4):731-4, 871-4.
53. Yenen OŞ. Aşı adjuvanları. Badur S, Bakır M (eds). Aşı Kitabı. 1. Baskı. İstanbul: Akademi Yayıncılık, 2012:139-68.
54. Flarend RE, Hem SL, White JL, Elmore D, Suckow MA, Rudy AC, et al. In vivo absorption of aluminium-containing vaccine adjuvants using 26Al. *Vaccine* 1997;15(12-13):1314-8.
55. Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS): aluminium adjuvants. *Weekly Epidemiological Record* 2012;87(30):277-88.
56. Badur S. Aşı karşıtı gruplar ve aşılarla karşı yapılan haksız suçlamalar. *ANKEM Derg* 2011;25(Ek 2):E82-E86.
57. Betsch C, Ulshöfer C, Renkewitz F, Betsch T. The influence of narrative v. statistical information on perceiving vaccination risks. *Med Decis Making* 2011;31(5):742-53.
58. Google arama motorunda "aşı ve otizm" araması. Erişim tarihi: 08.09.2017. Available from: <https://www.google.com.tr/search?q=a%C5%9F%C4%B1+ve+otizm&oq=a%C5%9F%C4%B1+ve+otizm&aqs=chrome..69i-57j69i61j0l4.2839j0j8&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
59. Jacobson RM, Van Etta L, Bahta L. The C.A.S.E. approach: guidance for talking to vaccine-hesitant parents. *Minn Med* 2013;96(4):49-50.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Yrd. Doc. Dr. Hüseyin Haydar KUTLU

Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Uşak-Türkiye

E-posta: huseyin.kutlu@usak.edu.tr