

Dünden Bugüne Türkiye’de Aşılama ve Aşı Üretiminin Tarihçesi

History of vaccination and vaccine production in Türkiye: From past to present

Süleyman Furkan Demirden[©], Kadir Alptekin[©], Ilgın Kırmızı Geboloğlu[©], Suphi Ş. Öncel[©]

Ege Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, İzmir, Türkiye

Atıf/Cite as: Demirden SF, Alptekin K, Kırmızı Geboloğlu I, Öncel ŞŞ. Dünden bugüne Türkiye’de aşılama ve aşı üretiminin tarihçesi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derg. 2022;52(4):247-264.

Öz

Aşılar keşfedildikleri tarihten itibaren günümüze kadar hastalıkların meydana gelmeden önlenmesi için en etkili yöntemlerden biridir. Aşılar toplum sağlığının korunması ile birlikte özellikle yeni doğan bireyler için ölümcül birçok hastalığa karşı bağışıklığın oluşturulması için kullanılmaktadır. Türkiye, dünya tarihinde aşıların keşfedilmesi ve uygulanması sürecinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Dünya aşı tarihine bakıldığında, özellikle Osmanlı İmparatorluğu döneminden itibaren Türkiye’nin hem aşı uygulamaları hem de hem aşı üretimi bağlamında tüm dünyada öncül bir devlet olduğu görülmektedir. Türkiye tarihinde, yapılan bilimsel keşifler eşliğinde çok farklı hastalıklara karşı aşı üretim çalışmaları Osmanlı döneminde başlamış ve Türkiye Cumhuriyeti’nin kurulmasından sonra da devam etmiştir. Böylelikle, tarihte keşfedilen ilk aşı olan çiçek aşısı da dâhil olmak üzere birçok aşı yakın geçmişe kadar ülkemizde üretilmiş olup, hem ulusal hem de uluslararası pazara sunulmuştur. Bu derlemede, dünya aşı tarihine paralel olarak Türkiye’de modern aşının gelişim evreleri, ülke tarihinde gerçekleştirilen aşı uygulamaları ve çeşitli hastalıklara karşı gerçekleştirilen aşı üretimleri kronolojik sıraya göre anlatılmıştır.

Anahtar kelimeler: Aşı tarihi, Türkiye’de aşılama, Aşıların tarihsel gelişimi

ABSTRACT

Vaccines have been one of the most effective methods to prevent diseases since they were discovered. Vaccines are used to protect public health and create immunity against many deadly diseases, especially for newborns. Türkiye has a very important place in the discovery and application of vaccines in the history of the world. Review of the World history of vaccines indicates Türkiye as a pioneer state in terms of both production and application of vaccines since the period of Ottoman Empire. In the history of Türkiye, the production of vaccines against many different diseases, accompanied by scientific discoveries, started in the Ottoman period and continued in the period after the establishment of the Republic of Türkiye. Thus, many vaccines, including the smallpox vaccine - the first vaccine in history - have been produced in our country until recently and have been offered to both national and international markets. In this review, the developmental stages of modern vaccines in Türkiye, vaccine applications carried out in the history of the country and the production of vaccines against various diseases are explained in chronological order in parallel with the world vaccine history.

Keywords: Vaccination history, Vaccination in Turkey, Historical development of the vaccines

Alındığı tarih / Received:

18.07.2022 / 18.July.2022

Kabul tarihi / Accepted:

15.10.2022 / 15.October.2022

Erken çevrimiçi / First Published:

16.12.2022 / 16.December.2022

ORCID Kayıtları

S. F. Demirden 0000-0002-6250-1527

K. Alptekin 0000-0003-3527-8881

I. Kırmızı Geboloğlu 0000-0002-9639-6550

S. Ş. Öncel 0000-0003-2817-2296

✉ suphi.öncel@ege.edu.tr

GİRİŞ

Tıp dünyasının ve T.C. Sağlık Bakanlığının “İnsan ve hayvanlarda hastalık yapma yeteneğinde olan virüs, bakteri vb. mikropların hastalık yapma özelliklerinden arındırılarak ya da bazı mikropların salgıladığı toksinlerin etkileri ortadan kaldırılarak geliştirilen biyolojik ürün” olarak tarif ettiği aşı, aslında çok uzun yıllardır dünyada bilinmektedir^(1,2). Özellikle aşılama kavramının öneminin anlaşılması ve gelişimi için tarihsel süreçte ortaya çıkan hastalıklar

ve bu hastalıklar sonucu meydana gelen büyük çaplı salgınlar insanlığın bu konuya yönelmesine neden olmuştur⁽²⁾.

Tarihte tüm dünyayı etkileyerek birçok kişinin (özellikle de çocukların) ölümüne neden olan en eski ve önemli hastalıklardan biri çiçek hastalığıdır. Aşının ortaya çıkışının temeli olması ve ilk keşfedilen aşının, çiçek aşısı olması nedeniyle bu hastalık aşı tarihinde önemli bir yere sahiptir⁽³⁻⁵⁾. Çiçek hastalığının (smallpox) ne zaman ortaya çıktığı ve

kökeni kesin bir şekilde bilinmemektedir. Bununla birlikte, Çin’de MÖ 4. yüzyılda Ko-Hung tarafından yazılan bir tıp kitabında, bu hastalıktan söz edilmekte ve bu kitap çiçek hastalığına ilişkin en eski raporları içeren kitap olarak kabul edilmektedir^(2,3). Hastalığın tam tanımlamasını yapanlar ise Razi, Ali İbn Abbas ve İbni Sina adlı İslam âlimleridir^(5,6). Razi’nin (MS 865-925) “el-Cudari ve’l-Hasbah” adlı eseri yalnızca çiçek hastalığına ilişkindir ve Razi bu eserinde çiçek ve kızamığı ayrı hastalıklar olarak tanımlamıştır^(7,8). Eser, çiçek ve kızamık hastalıkları hakkında yazılan ilk kitaptır. İbni Sina (MS 980-1038) ise kendi kitabında çiçek hastalığının gözle görülmeyen kurtçuklardan ileri geldiğini ve bundan korunmak için temizliğin önemli olduğunu vurgulamıştır. Ayrıca 11. yüzyılda yaşamış olan Kaşgarlı Mahmud’un “Divanü Lûgati’t-Türk” adlı eserinde hastalık “çeçek” olarak isimlendirilmiştir^(6,8).

Dünyada Aşılamanın Tarihi

Aşılamanın başlangıcının, Edward Jenner’ın ilk modern aşı sayılan çiçek aşısından çok önce başladığına dair birçok resim ve yazılı metin bulunmaktadır. Bu ilkel uygulamalar variolasyon olarak isimlendirilmektedir. Variolasyon kavramı genel olarak hasta olan bireylerden alınan döküntü veya irinin sağlıklı kişilere inoküle edilmesi anlamına gelmektedir^(7,9,10). Çiçek hastalığına neden olan virüsün ismi de dikkate alındığında, variolasyonun kesin kökeni bilinmemekle birlikte, Orta Asya’da ortaya çıkıp Çin’e, Hindistan’a, Afrika’ya ve Türkiye’ye yayıldığına dair farklı kaynaklar bulunmaktadır^(3,8,11).

Tarihte aşı konusunda ilk uygulama, MÖ 590 yılında Çin’de Sung Hanedanlığı dönemine ait olduğu düşünülen yazma ve resimlerdeki insüflasyon (çiçek hastası kişiye ait döküntülerinin sağlıklı kişinin burnuna üflenmesi) uygulamasıdır. Bir çeşit variolasyon olarak kabul edilen bu uygulamanın hastalıkta korunmak için kişilere uygulandığı tahmin edilmektedir^(2,3,7).

16. yüzyılda Sanskritçe yazılmış olan kaynaklarda Hindistan’daki gezgin Brahmin Hindularının, variolasyon uygulamasını gerçekleştirdiklerine dair

iddialar vardır. Bu uygulamaya Tikadars (“Tika” terimi, birçok Hint dilinde aşı anlamına gelmek üzere hâlen kullanılmaktadır.) adı verilmiştir^(3,11). Bazı kaynaklara göre ise, Orta Asya’daki eski göçebe Türkler bu uygulamaları Hindistan’dan önce biliyorlardı⁽¹¹⁾. Uygur Türklerine ait bazı tıp kitaplarında kızamık ve çiçek hastalığına ilişkin bilgiler bulunmaktadır. Cevdet Paşa’nın kayıtlarında da çiçek aşısının eski Anadolu yürükleri arasında, Jenner’ın yöntemindeki gibi hastalanmış buzağılardan alınan irin ile uygulandığı yazılıdır^(6,8). Fakat eski Türklerde çiçek aşısının hangi tarihlerde uygulandığına dair kesin bir yazılı kaynak yoktur⁽⁸⁾. Ancak, anlatılanlara göre eski Türklerin arasında yaygın olan ve en iyi bilinen variolasyon uygulaması; çiçek hastasının irini alınıp bir ceviz kabuğuna konulup saklanması ve sonrasında mayıs ayı gelince ceviz kabukları içerisinde kurutulan irinlerin gülsuyu ile sulandırıldıktan sonra sağlıklı kişinin kolunun iğne ile çizilerek çizilen bu yere damlatılmasıdır^(6,8). Bu anlamda da özellikle Hintlilerin aşı uygulamasına benzerliği nedeniyle Hindistan’da ortaya çıkan bu uygulamanın Türklerden uyarıldığı düşünülmektedir. Ayrıca sıkı ticaret ilişkileri nedeniyle bu variolasyonun Çin’e Uygur Türklerince götürüldüğü ve oradan da Selçuklular tarafından 2. yüzyılda Anadolu’ya getirildiği iddia edilmektedir^(3,8,11).

Tüm bunlara bakarak aşının kökenin hangi millet tarafından bulunduğu dair kesin bir kanıt bulunmadığı söylenebilir. Ancak, günümüzde elde edilen yazılı kaynaklar aşının öncelikle Orta Asya’da ortaya çıktığı konusunda güçlü deliller sunmaktadır. Bununla birlikte, daha eski tarihlere dayanan ve fazla sayıdaki korunmuş yazılı kaynağa sahip olduğu için aşılamanın ilk önce Çin’de ortaya çıkmış olabileceğine dair genel bir düşünce birliği bulunmaktadır^(2,3,11).

Türkiye’de Aşılama ve Aşı Üretiminin Tarihi

Aşılamanın Türkler tarafından çok eski tarihlerde yapıldığına dair çeşitli resimler ve yazıtlar bulunmaktadır. Şimdiye kadar ulaşılabilen en eski metinlerde daha somut olarak 15. yüzyılda Türkiye (o dönem için Osmanlı) sınırları içerisinde variolasyonun gerçekleştirildiğinden söz edilmektedir^(8,12,13). Daha kesin olan ve günümüze kadar ulaşan yazılı

belgelerde ise Türkiye’de aşılama tarihinin 1700’lü yıllardan önce başladığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Tüm bu belgelerde Türklerin yaptıkları bir uygulama ile sağlıklı kişilerin çiçek hastalığını daha hafif atlatmalarını sağladıklarından söz edilmektedir^(12,13). İstanbul’da bazı kayıtlarda ve eski Osmanlıca olarak yazılmış mezar taşlarında “aşılamacızade” lakaplı kişilere rastlanmaktadır^(5,14).

Osmanlı’da variolasyona ilişkin ilk bilgiler 18. yüzyılda İstanbul’da görev yapan hekim ve elçilerin mektuplarında geçmektedir. Bu mektuplardan ilki IV. Murat’ın (1611-1640) saray hekimi olan Vincent Timoni’nin torunu, Dr. Emmanuel Timonius tarafından 1714’te yazılan bir mektuptur^(13,14). Bu mektupta, yapılan variolasyon uygulamasının burada en az 40 yıllık bir geçmişi olduğundan, uygulamanın başarısından ve uygulanan kişilerin hastalığı çok hafif atlatıp bedenlerinde veya yüzlerinde hastalık sonrası hiçbir izin kalmadığından söz edilmektedir. Benzer şekilde 1716 yılında İstanbul’da doktor ve İzmir’de Venedik Konsolosu olarak görev yapan Jacob Pylarini, Osmanlı’daki başarılı variolasyon uygulamasından söz etmiştir. Ancak, bu mektuplardan en bilineni Lady Mary Wortley Montagu tarafından yazılan mektuptur^(5,14,15). İstanbul’a atanan İngiliz büyükelçisi Edward Wortley Montagu’nun eşi olan Lady Mary Montagu 1 Nisan 1717’ de İngiltere’deki arkadaşına yazdığı bir mektupta, Osmanlı’daki variolasyon uygulamasından oldukça detaylı bir şekilde söz etmektedir:

- Burada yalnızca bu işi yapmak için bulunan çok sayıda yaşlı kadın var. Bu yaşlı kadınlar her sonbaharda bu işlemi sağlıklı kişilere yapıyorlar. Onlara göre aşılama için en uygun zaman sıcakların sonu, sonbaharın başlangıcı. Çünkü onlar hasta olan kişilerin irinlerini toplayarak ceviz kabukları içerisinde yaz boyunca kurutuyorlar. Ardından da aşı olmak isteyen kişiye ceviz kabuğu içinde kuruttukları irini sulandırarak aşı olacak kişiye hangi damarın açılması istediğini soruyorlar. Sonrasında o damarı büyük bir iğne ile açmak ve iğnenin ucu kadar aşığı buraya koymak suretiyle işlemi yaptıktan sonra yara bağlıyor ve üzerine bir ceviz kabuğu yapıyorlar. Her sene binlerce çocuğa aynı işlem yapılıyor. Ancak, bundan kimse

ölmüyor. Aşının yararına inandığım için sevgili yavruma da yaptırmaya karar verdim. Vatanımı çok sevdiğim için bu uygulamanın oraya da gelmesini çok isterim^(5,13,15).

Bununla birlikte, bazı kaynaklarda daha detaylı olarak bu aşıcı yaşlı kadınların sağlıklı kişide damar açma dedikleri (iğneyi deriye sapladıktan sonra iğne ucunu dairesel hareketlerle deri içinde hafifçe çevirme olduğu düşünülmekte) işlemi iğne ile 4 veya 5 defa yinelediklerinden söz edilmiştir^(12,14,16,17). Kişinin tercihine sunulan damar açma bölgelerinin ise alın, kol ve göğüs olduğu yazılmaktadır. Ayrıca ceviz kabukları içerisinde kurutulan irinin genellikle gülsuyu ile sulandırıldığı bilinmekte olup, bunun dışında bazı kaynaklarda bu irinin incir yaprağı suyu veya incir yaprağı ile birlikte ezilerek sulandırıldığından söz edilmektedir. Ayrıca işlem sonunda Lady Montague’nun söz ettiği gibi uygulama bölgesi ceviz kabukları ile bağlanırken soylu veya çok zengin kişiler için bu işlem için gül yapraklarının kullanılabildiği de kaynaklarda yer almaktadır^(5,15,18).

Lady Montagu burada kaldığı süre içerisinde uygulanan variolasyon işleminin başarısını gördükten sonra 5 yaşında olan oğluna da bu uygulamayı Edirne’de yaptırmıştır. Daha sonra birçok kaynaktan 1721’de İngiltere’ye dönen Bayan Montegu başta olmak üzere bu uygulamadan daha önce de bahseden diğer tüm araştırmacı ve doktorların öncülük ettiği çabaların da etkisiyle Türklerdeki bu variolasyon uygulamasının öncelikle İngiltere’ye ve devamında tüm Avrupa’da yayılmaya başladığına dair kanıtlar vardır^(16,19,20). Bu şekilde de Osmanlı’dan öğrenilen variolasyon uygulaması (farklılıklar gösterse de temelde aynı kalmak koşuluyla) İngiltere’de ve ardından da tüm Avrupa’da ve hatta Amerika’da dâhil olmak üzere birçok bölgede uygulanmıştır^(20,21).

Ancak, Edward Jenner’in 1798’de yayınladığı çalışma aşının ve aşılanmanın başlangıcı olarak birçok bilim insanı tarafından kabul edilmektedir. Çünkü Jenner, geliştirdiği yöntemi bilimsel yöntemlere dayandırarak günümüz aşlarının hedefine benzer olarak yüksek koruyuculuk ve güvenliği bir arada sağlayabilen bir aşı geliştirmiştir. Tarih boyunca uygulanan variolasyon yöntemi etkili olmasına rağmen, insanlardan alınan

gerçek enfeksiyon ajanı kullanıldığından yüksek ölüm riskine sahipti. Jenner'in geliştirdiği yöntemde ise güvenilirlik ön plandadır, çünkü Jenner birini çiçeğe karşı bağışık hâle getirmek için yalnızca enfekte bir kişiden toplanan hastalık materyaline (irin veya püstül) gereksinim olmadığını, bunu insan çiçeğinin benzer versiyonu olan sığır çiçeği hastalığı ile yapılabileceğini ortaya koymuştur^(3,7,21,22).

Daha sonra Jenner'in çalışmaları tüm tıp dünyası tarafından kabul görünce Jenner tarafından bu prosedürü tanımlamak için kullanılan "vaccine (aşı)" ve "vaccination (aşılama)" sözcüklerinin kullanımı evrensel hâle gelerek günümüze kadar devam etmiştir^(7,9). Jenner, geliştirdiği uygulama sığır çiçeği temel alınarak yapıldığı için bu sözcükleri Latince sığır anlamına gelen "vacca" sözcüğünden türettiğini belirtmiştir. Ayrıca bu anlamda üne kavuştuktan sonra Jenner kendisinin de küçük bir çocukken variolasyon yöntemi ile aşılandığını belirtmiş ve o zamandan beri uygulamanın ilgisini çektiğini söylemiştir. Tüm bunlarla birlikte, bu çalışmaların temelinde Timonis, Pylarini ve Lady Montagu'nin de yazılarından etkilendiğini, uygulama için ise Osmanlı'da yapıldığı anlatılan variolasyon işlemlerini temel aldığı yine kendi yazılarında kaleme almıştır^(2,4,5,7).

Jenner'in geliştirdiği bu yöntem, çiçek hastalığının dünyadan eradike edildiği 1980 yılına kadar üretilen tüm çiçek aşılı için temel alınmış olup, aşılıların hepsinde doğrudan insanı enfekte eden ölümcül *variola* virüsü yerine Jenner'in geliştirdiği gibi *vaccinia* virüsü kullanılmıştır⁽²³⁾.

Türkiye'de aşı üretiminin önünü açan ilk çalışma, Jenner'in yayınladığı çiçek hastalığı hakkındaki *Inquiry* kitabını İtalyancaya çeviren Giuseppe Marchal'ın aynı adlı eserini 1801 yılında Osmanlıcaya "Risale-i Telkih-i Bakarı" (Çiçek Aşısı Kılavuzu) adıyla çeviren Mustafa Behçet Efendi tarafından yapılmıştır^(8,15,16). Kitabın Osmanlıcaya çevrilmesiyle bu kitapta yer alan Jenner tipi aşılamanın Osmanlı'da uygulanan variolasyon işleminden daha güvenli olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu kitapta aşılamanın nasıl yapıldığına dair bilgiler sayesinde ülkedeki doktorlar ve diğer sağlık çalışanları bilinçlendirilmiştir. Böylece

modern anlamda güvenli aşı uygulamasının yapılması özendirilmiştir^(5,12). Bu dönemden itibaren batılı bilim dünyasındaki gelişmelere ait metinler Osmanlıcaya çevrilerek hastalıklar ve bunların önlenmesi veya tedavi edilmesine yönelik birçok bilimsel yöntem uygulanmaya başlamıştır. Çiçek Aşısı Kılavuzu'nun yayınlanmasının ardından aynı yıl içerisinde Osmanlı Devleti sınırları içerisinde bazı kişiler tarafından ilk defa Jenner tarzı çiçek aşısı yerel olarak üretilmeye başlamıştır^(15,24,25). Yapılan bu küçük çaplı üretimlerin başında Osmanlı'da ilk basılan tıp kitabının sahibi olan Şânizade Atâullah Efendi ve Hekimbaşı İsmail Paşa gelmektedir^(5,15). Ayrıca bu iki ünlü Osmanlı hekimi Jenner'in anlattığı şekliyle ürettikleri bu aşılıların uygulamalarını da gerçekleştirmiştir. Özellikle 1811 yılında Şânizade variolasyon yerine aşılama yapılmasının daha güvenli olduğunu belirterek ve bu konuda çalışmalar yaparak modern aşılamağa geçişi hızlandırma yönünde katkı sağlamıştır^(5,24-26).

1825 yılında Osmanlı'da çok büyük bir çiçek salgını meydana gelmiş ve birçok kişi bu salgında yaşamını kaybetmiştir. Bu durum, tıp bilimi ve aşılamağa olan ilginin daha da artarak bunun bir gereksinim hâline gelmesine neden olmuştur. 1827 yılında II. Mahmud'un (1785–1839) emriyle Türkiye tarihindeki ilk tıp fakültesi olan Mekteb-i Tıbbiye-i Adliye-i Şahane'nin kurulması modern tıp eğitimi, aşı uygulamaları ve halk sağlığı açısından oldukça önemli bir gelişmedir^(5,8,15,16). Burada küçük ölçekli çiçek aşısı üretimi yapılmış ve aynı zamanda bu fakülte bünyesinde yetişen birçok hekim daha sonrasında aşı üretimi ve uygulaması konusunda Türkiye aşı tarihindeki öncül kişiler olmuşlardır^(15,20). 1831'de ise İstanbul'da büyük bir kolera salgınının patlak vermesinin ardından fakülte'deki mikrobiyoloji çalışmalarına daha fazla önem verilmiştir. 1839'a gelindiğinde ise bu fakültede birçok yabancı öğretim üyesi mevcuttu ve çok sayıda Osmanlıca kaynağı bünyesinde barındırmaktaydı^(8,15,20).

1840 yılında tahtta olan Sultan I. Abdülmecid ülkeye ilk defa ülkeye mikroskop (Osmanlıca; Hurdebin) getirtmiştir. Ayrıca, tüm aşılıların doktorlar tarafından halka ücretsiz yapılacağını bildiren bir ferman çıkarmıştır. Bu ferman, halk sağlığının korunması için uygulanan devlet politikaları bağlamında dünyada

ilkler arasında yer almaktadır. Ancak, 1845’te yine bir çiçek salgını patlak verince aşılama oranını arttırmak ve halkın aşıya olan güvenini sağlamlaştırmak için dönemin Şeyh-ül İslamı Mekkizade Mustafa Asım Efendi tarafından aşının güvenilir ve caiz olduğuna dair bir fetva verdirilmiştir. Böylece aşılama daha da meşrulaştırılarak dönemin doktorları ve halkın ilgisi bu alana yönelmiştir^(12,16,27).

1845’teki salgında özellikle birçok genç bireyin ölmesiyle birlikte yetkililer halkı bu konuda eğitmek, Jenner tipi aşının kullanımını arttırmak ve bazı kişilerin büyükle bağdaşan koruyucu özelliği olmayan riskli uygulamalar yapmasının önüne geçmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu nedenle, I. Sultan Abdülmecid’in emriyle 1846’da Mekteb-i Tibbiye-i Şahane doktorlarının kaleme aldığı ve Osmanlıca Türkçesi dışında ülkede Ermenice, Yunanca ve Yahudice olarak 48 sayfalık Menâfi ül-etfal (Çocuklara Faydaları) adlı aşının gerekliliğini ve faydalarını anlatan bir kitapçık yayınlanmıştır^(12,15,21). Bu kitapçık aynı zamanda Osmanlı tarafından Türklerin aşı tarihi, hastalığın nereden çıktığına ve bağışıklık bilimine dair teorilerin yer aldığı, aşılamanın doğru uygulamasının gösterildiği, kimler tarafından yapılması gerektiği (kitapçıkta doktor, tıp öğrencisi, sağlık personeli, imam ve muhtarlar dışındaki kişilerin aşığı yapmasının uygun olmadığı belirtilmektedir) ve aşının nasıl üretileceğine dair yayınlanan ilk bilimsel belgedir^(5,12,14,19). Bu kitapçık hazırlanırken kitabın yazarları olan Osmanlı doktorlarının hastalığa ve aşıya dair Avrupa’daki son gelişmeleri takip ettiği görülmektedir. Kitapçığın en önemli özelliği ise büyük bir kısmının aşının nasıl üretileceğine dair bilgileri içermesidir^(5,12,20).

Bu kitapçığın basılmasının ardından farklı bölgelerde yeniden salgınlar patlak verince 1848 ve 1849’da iki ferman ve salgınların devam etmesi ile 1880’de bir ferman daha yayınlanmıştır. Bunların ilki tüm çocukların aşılmasının gerekli olduğunu, ikincisi eğitimsiz kişilerin kırsal kesimde aşı yapmaması gerektiği ve aşılama işlemlerinin yalnızca eğitilmiş profesyoneller tarafından yapılması gerektiğini ve sonuncusu ise aşılınmayan çocukların ebeveynlerinin sorumlu olup ayıplanmalarını gerektiğini belirtmektedir^(12,15,20).

Ancak, ilerleyen yıllarda da çiçek salgınlarının önüne geçilememiştir. Bunun için hastalığın hızlı bir biçimde artmasını engellemek ve kontrol altına almak için Osmanlı padişahı II. Abdülhamid tarafından kanun olarak çıkartılan çiçek aşısı nizamnameleri (Telkhi Cüderi Nizamnamesi) yayımlanmıştır. Bu nizamnamelerden ilki 30 Mayıs 1885, ikincisi 21 Temmuz 1894, üçüncüsü 3 Mart 1904 ve dördüncüsü ise 13 Ekim 1915 tarihinde yayınlanmıştır^(15,19). Her biri bir önceki mevcut kanunun güncellemesi olarak yayınlanan bu nizamnamelerden ilki yani 1885 yılında yayınlanan nizamname dünyada çiçek aşısı uygulamasının bir zorunluluk hâline getirilmesini sağlayan ilk kanun olma özelliğine sahiptir^(15,19,20). Bu kanun ile okul çağındaki çocuklar için çiçek aşısı zorunlu hâle getirilmiştir ve eğer bu çocuklar aşılınmaz ise okula kayıtlarının yapılmayacağını bildirilmiştir. 1894 tarihli ikinci nizamname ise yeni doğanların doğumdan sonraki ilk altı ay içinde aşılmasını zorunlu kılmaktadır. Daha sonra çıkarılan 1904 ve 1915 nizamnamelerinde ise tüm kişilerin doğumdan 19 yaşına kadar 3 defa çiçek aşısı olması zorunlu kılınmıştır. Ayrıca çocuklarını aşılatmayan ebeveynlere ise 150 kuruş para cezası uygulanacağı bu kanunlarda yer almaktadır^(12,15,19).

Tüm nizamnamelerde tekrar dozlar dâhil tüm aşılama ücreti ücretsiz yapılacağı bildirilmiş olup, variolasyon uygulaması ise kesinlikle yasaklanmıştır. Böylece bu nizamnamelerde aşılama yalnızca özel olarak üretilen aşı tüplerinde saklanan aşı materyali kullanılarak bilimsel metotlara dayalı uygun bir şekilde yapılmasını zorunlu hâle getirilmiştir^(12,15,19). Bunlar dışında yapılan bir uygulama olursa da uygulama yapılan kişiye verilen zararın boyutu doğrultusunda uygulamayı yapan kişiye 200–1000 kuruş para cezası verileceği belirtilmiştir⁽¹²⁾. 1904 nizamnamesinde ayrıca askeriye, otel ve yetimhane gibi yerlerde çalışan kişilerin de çiçek aşısı olmasının zorunlu hâle getirildiği, aşı uygulandıktan sonra da aşığı yapan memur, imam, muhtar veya başka bir resmî makamın imzasıyla kişiye onaylı bir aşı şahadetnamesi (aşı sertifikası) verileceği ve tüm aşılama bitince de ayrı bir belge verileceği belirtilmiştir. Bu belgeler, tüm dünyada geçerlilik sağlanması adına başlığı Fransızca olarak basılmıştır^(12,14,19,21).

Ancak, bu süreç içerisinde sürekli olarak çiçek salgınlarının meydana gelmesi ve nizamnamelerin de yayınlanarak çiçek aşısının zorunlu hâle getirilmesi sonucunda aşıya olan gereksinim giderek artmıştır. Ülkede Şânizâde gibi kişilerin yaptığı sınırlı üretimler ise bu gereksinimi karşılamaya yetmemiştir. Bu nedenle yurt dışından aşilar ithal edilmeye başlanmıştır^(5,14,15). İthal edilen aşiların güvenilirliği ve kalitesinin kontrolü için de Türkiye tarihinde ilk defa 1872 yılında İstanbul'da aşı inspektörlüğü (müfettişliği) kurulmuş ve bu kurumun başına Mekteb-i Tıbbiye'den İlim-i Hayvanat Muallimi (veteriner) Dr. Hüseyin Remzi Bey getirilmiştir^(5,15). Ancak, ithal edilen aşiların miktarları da oldukça yetersizdir ve ithal edilen aşilar ile yalnızca devlet görevlileri aşılanabilmektedir. Ayrıca bu aşiların çok pahalı olması ve ülkeye getirilmesinin çok uzun sürmesi, taşıma sırasında kolayca bozulabilmesi ve bazı durumlarda kalitesiz olması gibi sorunlar da bu durumu kötüleştirmektedir. Bu nedenle çiçek hastalığının nerdeyse her sene yinelenmesi ve ithal edilen aşiların zorlukları göz önüne alınarak ülkede büyük çapta aşı üretim çalışmalarının yapılmasına karar verilmiştir^(12,15).

Osmanlı'da üretim çalışmaları için altyapı oluşturma ve gerekli ekipmanların sağlanmasına yönelik çalışmalar devam ederken, Avrupa'da dönemin en önemli gelişimlerinden biri meydana gelmiştir. Bu gelişme Fransa'da 1885 yılı Temmuz ayında, Louis Pasteur tarafından kuduz aşısının keşfedilmesidir. Kuduz hastalığı da çiçek gibi Avrupa'da ve Osmanlı'da o dönemde birçok kişinin ölümüne neden olan bir hastalıktır⁽¹⁶⁾.

Kuduz aşısı modern anlamda insanlık tarihinde üretilen ve kullanılan ikinci aşıdır^(2,3). Kuduz aşısı üretim çalışmalarını yürütmekte olan Pasteur, çalışmalarını sürdürürebilmek ve kurmak istediği enstitü için parasal kaynağa gereksinim duymuştur. Bulunduğu ülkedeki otoritelerden ve hükümetten yardım alamayan Pasteur maddi kaynak sağlamak için diğer devletlerin başkanlarına ve krallarına mektuplar göndermiştir. Bu mektuplardan biri de dönemin padişahı II. Abdülhamid'e ulaşmış ve yalnızca II. Abdülhamid, Pasteur'e destek olmayı kabul etmiştir^(2,16,21). Ancak, II. Abdülhamid maddi yardım karşılığında Pasteur'den çalışmalarını

İstanbul'da sürdürmesini istemiştir^(16,21,28). Pasteur ise bunu teklifi reddetmiş fakat çalışmalarını ülkesinde sürdürübilmesi karşılığında II. Abdülhamid'in Osmanlı'dan göndereceği üç kişiyi yanında asistan olarak yetiştirebileceğini bildirmiştir⁽²¹⁾. Bu şartlar ile karşılıklı olarak anlaşmaya varılmıştır. Böylece Mekteb-i Tıbbiye-i Askeriye-i Şâhâne'den Alexander Zoeros Paşa'nın başkanlığında Dr. Hüseyin Remzi ve Veteriner Hüseyin Hüsnü Bey'in oluşturduğu üç kişilik bir heyet Paris'e gönderilmiştir⁽²⁹⁻³¹⁾. 8 Haziran 1886'da Paris'e ulaşan heyet, Pasteur'e yapılacak olan maddi desteğin yanında dönemin önemli nişanlarından biri olan Mecidiye Nişanını da padişahın emriyle takdim etmiştir. Bu heyet Pasteur'ün yanında bir süre eğitim görmüş ve burada aşı üretimi ve uygulanması ile ilgili incelikleri öğrenmiştir. Heyet üyeleri aynı zamanda Pasteur dışında Charles Chamberland ve Émile Roux gibi büyük araştırmacılardan da bakteriyoloji dersleri almıştır^(21,31,32). Altı aylık eğitimleri tamamlanınca 1887 yılında geri dönen heyet yapacakları üretim çalışmalarına temel oluşturması için "kuduz mikrobiyolojisi" (O dönem virüsler keşfedilmediğinden mikrop olarak düşünülmektedirler.) enjekte edilmiş iki tavşanı yanlarında getirmişlerdir. Aynı zamanda, tarihte bu üç kişinin Osmanlı'ya geri dönerek kazandıkları deneyimleri aktarmasıyla da mikrobiyoloji bilimi Osmanlı'da hızlı bir yükselişe geçmiş ve bu alanda birçok çalışma yapılmıştır^(8,16,21,33).

1887 Ocak ayında ise Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane bünyesinde Zoeros Paşa'nın önderliğinde İstanbul'da "Daül-keleb (köpek hastalığı) ve Bakteriyoloji Ameliyathanesi" (Kuduz Tedavi Müessesesi) laboratuvarı kurulmuştur. Daha sonra bu laboratuvar enstitüye çevrilmiştir^(32,33). Bu kurum dünyada Paris ve Strazburg'dan sonra üçüncü, doğuda ve Türkiye tarihinde de kuduz hastalığının tedavisi, kuduz aşısı üretimi ve geliştirme çalışmalarını yürüten ilk enstitü olmuştur. Bu laboratuvarın kurulmasının ardından Zoeros Paşa, Pasteur'ün methodologyla Paris'ten getirdiği ekipmanları kullanarak yaptığı denemelerde 3 Haziran 1887'de Türkiye tarihinde ilk defa kuduz aşısını üretmiştir^(16,33-35). Böylece kuduz aşısının dünyada ilk defa keşfedilmesinden kısa bir süre sonra (yaklaşık olarak 3 yıl içerisinde) Osmanlı topraklarında da kuduz aşısı üretilmeye başlanmıştır^(16,21,34,36). Bu aşının üretilmesi sırasında Zoeros'un Osmanlı Devleti'ne Paris'ten yazdığı rapordaki ifadesiyle:

- “Bu aşılama için aşı maddesine ihtiyaç vardır. Aşı maddesi, kuduzdan ölmüş bir hayvanın beyнинin bilimsel yöntemlerle hazırlanıp bir tavşana aşılmasını müteakiben bu tavşanın belli bir süre sonra öldüğünde, bu kez onun beyninin alınarak bir diğere aşılmasına ve bu şekilde sekiz-on hayvanın aşılaraq itlaf edilmesinden sonra elde edilir. Nihayet elde edilen son materyalin kurutulmasıyla hazırlanan aşı insanlara tatbik edilmeye başlanır.” şeklinde anlatılmaktadır⁽³⁷⁾.

Doğu’nun ilk modern mikrobiyoloji laboratuvarı unvanına da sahip olan kurumun, 1887–1897 yılları arasında kuruma başvuran 2 bin 521 hastadan yalnızca 45’inin yaşamını kaybettiği ve bu hastalardan 2 bin 345’inin köpek, 38’inin kedi tarafından ısırılması, geriye kalanlardan 72’sinin kurt, 34’ünün çakal, 12’sinin at, 9’unun eşek, 6’sının insan, 3’ünün domuz ve 2’sinin de sırtlan saldırısı sonucu kuduzu kapıldığı kurumun kaydettiği istatistiklerde yer almaktadır^(16,33,34,36).

Pasteur’un keşfi ve ülkede kuduz aşısı üretimine yönelimden dolayı ülkede hâlâ daha büyük bir sorun olan çiçek salgını için çiçek aşısına geliştirme çalışmaları bu dönemde yavaşlamıştır. Ancak, Paris’e giden üç kişiden biri olan ve Türkiye’nin ilk mikrobiyoloğu Dr. Hüseyin Remzi Bey’in talebi sonucunda, Türkiye tarihinde yalnızca aşı üretmek için “Telkihâne-i Şâhâne” adıyla kurulan ilk aşı üretim evi ile bu sorun çözülmeye çalışılmıştır^(19,35,37,38). Yıllarca aşı müfettişliği yapan ve halk sağlığı ile ilgili de çalışmalar sürdüren Hüseyin Remzi Bey, 1890 yılında bu aşı evinin kurulması için gerekli makamlarla ve II. Abdülhamid ile görüşerek gerekli izinleri almıştır^(32,37,38). Ancak, maddi yetersizlik ve siyasal zorluklar nedeniyle aşı üretim evinin kurulması yaklaşık olarak 1.5 yıl gecikme ile Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane’nin tufeylat-ı hayvaniye (hayvan parazitleri) kısmında, 22 Temmuz 1892’de kurulmuştur^(5,16,35,38).

Böylece resmî olarak büyük çapta ilk defa yerli çiçek aşısı üretimi Osmanlı’da başlamıştır. Burada buzağılardan üretilen çiçek aşısı tüm Osmanlı coğrafyasına dağıtılmış ve aynı zamanda öğrenciler çiçek aşı üretimi için eğitilmişlerdir. Sonraki yıllarda ise bu aşı miktarlarının yetersiz kalması üzerine

1898’de üretimin arttırılması kararı verilmiştir^(5,8,15,19). Bu aşı üretim evinde 1892–1913 yılları arasında toplam 7.260.784 tüp aşı, 1914–1919 yılları arasında ise toplam 27.688.449 tüp aşı üretilerek ithal çiçek aşısına gereksinim ortadan kalkmıştır⁽⁵⁾. Kurtuluş Savaşı sırasında da burada üretilen çiçek aşıları Hilâl-i Ahmer (Kızılay) tarafından Anadolu’ya dağıtılmıştır. Ayrıca, İstanbul’un işgal altında olduğu 1920–1921 savaş yılları sırasında, Telkihâne’de üretilen 220 bin doz çiçek aşısı Amerika, İngiltere ve Fransa’ya da ihraç edilmiştir^(34,39). Tüm bunlarla birlikte, ülkede daha küçük çaplı olsa da özellikle yabancı uyruklu kişiler özel olarak çiçek aşısı üretmeye başlamıştır. Bunlardan biri de İtalyan hekim Giovanni Battista Violi tarafından 1880 yılında Beyoğlu’nda açılan “Etablissement Vaccinogène” adlı özel aşı üretim tesisidir^(21,35,37,39).

1893–1894 yıllarında İstanbul’da büyük bir kolera salgınının çıkmış ve bu salgında 1.537 kişi yaşamını yitirmiştir. Bunun üzerine, Paris’teki Pasteur Enstitüsü’nden salgının kontrol altına alınması için Osmanlı hükümeti yardım istemiştir. Pasteur Enstitüsü bu talep üzerine bakteriyolog Andre Chantemesse’i (1851-1919) İstanbul’a göndermiştir^(26,37,40,41). İstanbul’da bir süre incelemelerde bulunan Chantemesse, Osmanlı hükümetine bir bakteriyoloji laboratuvarı kurulmasını önererek Paris’e dönmüştür. Ancak, padişah Chantemesse’ye ülkeye gelip, bu laboratuvarı bizzat kendisinin kurmasını önermiştir. Bunun üzerine Chantemesse bu iş için yine Pasteur Enstitüsü’nde görevli Dr. Maurice Nicolle’u önermiş ve 1893 yılında Dr. Nicolle İstanbul’a gelmiştir^(35,37,41). Aynı zamanda Fransa’da eğitim alan ve Türkiye’nin ilk bakteriyoloğu unvanına sahip Hasan Zühtü Nazif Bey’de padişah tarafından bu laboratuvarın kurulması ve Dr. Nicolle’e yardımcı olmakla görevlendirilmiştir^(30,37,41). Böylece 1893 yılında İstanbul Demirkapı’da Dr. Nicolle ve Hasan Zühtü Nazif Bey tarafından Bakteriyolojihane-i Şahane (veya Bakteriyolojihane-i Osmani) kurulmuştur^(35,37,41). Bu merkez daha sonra 1895’te Nişantaşı’na taşınmış, hem aşı üretimi hem de bakteriyoloji alanında birçok kişiye ders verilmiştir. Buradaki çalışmaların birçoğunu Dr. Nicolle ve onun bu merkezdeki kendi seçtiği yardımcılarında biri olan veteriner bakteriyolog Mustafa Adil Bey (Şehzadebaşı) yapmıştır^(26,34,36,41). Nicolle’ün

Osmanlı'dan ayrılmasından sonra Bakteriyojihaneyi Şahane ikiye ayrılmıştır. Bir bölümü, eski adını taşıyarak Nişantaşı'ndaki binasında kalmış ve burada yalnızca insan hastalıklarının araştırılmasına ayrılmıştır. Diğer bölümü ise, o dönemde insan aşılı kadar, serum ve hayvan aşılı üretmenin de önemi fark edildiğinden (Şarbon, veba ve çiçek gibi hastalıklar hayvanları da telef etmektedir.) yalnızca hayvan/insan serumları ve hayvan aşılı üretmek üzere Sultanahmet'te Bakteriyojihaneyi Baytari adı altında çalışmaya başlamıştır^(30,37,41).

Bu dönemde, dünyadaki aşı ile ilgili en önemli gelişmeler 1885'te Pasteur'un kuduz aşısını bulmasıyla başlayıp, Waldemar Haffkin 1892'de kolera ve 1897'de veba aşısını, Almroth Wright'ın 1896 yılında tifo aşısını geliştirmesiyle devam etmiştir. Dönemin padişahı Avrupa'nın farklı yerlerine birçok kişiyi (özellikle Dr. Nicolle'yi) keşfedilen yeni aşılı öğrenmesi için göndermiştir. Aşılı öğrenerek ülkesine dönen Osmanlı doktorları ve veterinerleri sayesinde:

- Bakteriyojihaneyi Şahane'de (Daha sonra bazı kaynaklarda Bakteriyojihaneyi Gülhane olarak da anılmıştır.), 1911'de ilk tifo, 1913'te ise ilk kolera, dizanteri ve veba aşılı üretilmeye başlanmıştır. Ayrıca bu yıllarda meningokok serumu da burada üretilmeye başlanmıştır. Bu aşılı hazırlanması ve üretiminde en büyük çabayı gösterenler Reşat Rıza ile Mustafa Hilmi'dir. Bakteriyojihaneyi Şahane'de yalnızca 1915'te iki buçuk milyon mililitreden fazla tifo, iki milyon mililitrenin üzerinde kolera, 52 bin mililitre kadar veba ve yaklaşık iki milyon mililitre de dizanteri aşılı üretilmiştir. Ayrıca 1916'da İzmir'de ve 1917'de Sivas'ta olmak üzere iki bakteriyojihaneyi daha kurulmuştur^(30,35,37,41).
- Bakteriyojihaneyi Baytari'de ise, 1895-1896'da difteri (kuşpalazı) serumu ve 1897'den itibaren sığır vebası serumu (büyük miktarlarda üretime 1902'de başlanmıştır), 1900'lü yıllarda sırasıyla şarbon serumu/aşılı, koyun çiçeği aşılı, kızıl hastalığı serumu ile birlikte mallein ve tüberkülin üretilmiştir^(25,30,34,35,37).

Bu dönemden çok kısa bir süre sonra I. Dünya Savaşı başlamıştır. Savaş nedeniyle oluşan göçler, hijyen

ve beslenme koşullarının kötüleşmesi çiçek, veba, difteri ve tifüsün daha da hızlı yayılmasına neden olmuştur. Özellikle askeriyede meydana gelen ve bitler aracılığıyla daha da hızlı yayılmış olan tifüs (veya diğer adıyla lekeli humma), orduda bir salgın hâline gelerek doktorlar dâhil birçok kişinin ölümüne neden olmuştur^(2,28,42,43). Bu konuda bir çözüm arayışı içerisinde olan Osmanlı doktorlarından Reşat Rıza Bey (Kor), çalışma arkadaşı Dr. Mustafa Hilmi Bey (Sağun) ile birlikte 1914 yılında henüz hastalık etkeni dünyada tanımlanmamışken, hasta kişilerin kanlarındaki tifüs mikrobunu (*Rickettsia prowazekii*) inaktive ederek bir aşı geliştirilmiştir⁽⁴²⁻⁴⁵⁾. Kendilerinin tanımladığı üzere bu aşının üretim prosedürü:

“Hastalığın ileri evresinde ateşi bulunan bir tifüs hastasından alınan 10–20 santimetreküp kan, steril cam boncuklar içeren steril bir şişeye koyulup, kanın iyice çalkalanmasından sonra fibrinin tamamen ayrılması sağlanır. Sonrasında fibrinden ayrılan kanın olduğu şişeye 60°C suda sık sık çalkalanması sureti ile bir saat tutulmalıdır. Bu şekilde kan içindeki tifüs etkeni zararsız hâle gelmekte ve elde edilen bu materyal tifüs aşılı olarak kullanılabilir. Bu preparattan aşının uygulanacağı askerin derisinin altına 5 santimetreküp miktarda zerk etmek (enjekte etmek) yeterlidir.” şeklindedir^(21,44).

Aşının üretimi için kullanılan teknikler ilkel ve insan kaynaklı olmasına rağmen, bu aşı dünyada geliştirilen ve üretilen ilk tifüs aşılı olması nedeniyle dünya tıp literatürüne girmiştir. Bununla birlikte, aşılı Dr. Reşat Rıza (Kor) geliştirmesine rağmen, insana uygulayan ve büyük çapta üreten ilk kişi Dr. Tevfik Salim (Sağlam) olmuştur^(44,46). Tevfik Salim, 1915 yılında I. Dünya Savaşı'nda Kafkas Cephesi 3. Ordu Sıhhiye Reisliğine atandıktan sonra Erzurum'a gitmiştir. Erzurum ve çevresinde ordudaki tifüs salgınından meydana gelen ölümleri azaltmak için aşılı Reşat Rıza'nın geliştirdiği prosedüre uygun olarak olanakları doğrultusunda buradaki ordu hastanesinde üretmeye başlamıştır^(43,44). İlk başta dört doktor ve dört subay üzerinde küçük bir deneme yapan Tevfik Salim, aşılanan kişilerin hastalığa yakalanmadığını görmüş ve daha fazla kişiyi aşılama için aşının üretimini yapmaya karar vermiştir⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. Ayrıca üretimin artırılması için Hamdi Hoca adındaki doktor, bir kısım ısıtılan hasta kanı ile

iki kısım nekahetteki (hastalık sonrası iyileşme süreci) kişinin kanını karıştırarak tek bir enjeksiyon materyali miktarını 3 katına çıkarmıştır. Daha sonra “Hamdi Metodu” adıyla anılan bu yöntemin savaş zamanında Alman hekimler tarafından örnek alınarak uygulandığı bilinmektedir⁽³⁴⁾. Tefik Salim’in gerçekleştirdiği bu başarılı üretim ve Hamdi Hoca’nın da katkılarıyla yapılan aşılama sayesinde 1915’te orduda 9 bin 489 olan tifüs hastası sayısı 1918’de 577’ye ve tifüsten ölenlerin sayısı da 4 bin 377’den 82’ye gerilemiştir. Tefik Salim’in ürettiği aşı ile 6. Ordu Kurmay Başkanı Kazım Karabekir dâhil 76 subay, 30 hekim ve 20 hastabakıcı aşılanmıştır^(25,42-44).

1918 yılına gelindiğinde Çanakkale Savaşı sonrasında İstanbul’un fiili işgali gerçekleşince Bakteriyolojihane-i Baytarî’nin o dönemki yeni müdürü Ahmet Şefik Bey ve yardımcısı Nikolaki Mavriadis Bey kurumu Anadolu’ya taşımaya karar vererek aşıhaneyi Eskişehir’e taşımışlardır. Burada bir hanı laboratuvara çevirerek bir süre hayvan aşısı ve serumu üretimine devam etmiştir. Aynı dönemde Afyon’ da bir çiçek aşısı üretim laboratuvarı kurulmuş ve burada küçük çaplı üretimler yapılmıştır^(29,46,47).

1920’de İstanbul resmen işgal edildiğinde, aşı üretim evleri ve diğer aşı üreten kurumlar düzgün bir şekilde çalıştırılmamış, üretimler aksamıştır. Ayrıca işgalci devletler üretilen aşılardan neredeyse tamamına da el koymuştur. Bu nedenle Kuvayı Milliye’nin desteğiyle bu aşı üretim evleri Eskişehir, Kırşehir, Afyon, Niğde, Sivas, Kastamonu gibi Anadolu’nun farklı kentlerinde yeniden kurulmaya başlanmıştır^(42,43). Özellikle de Bakteriyolojihane-i Şahane gibi aşı üretim merkezleri İstanbul’un işgali sonrasında önce Eskişehir’e, daha sonra da Kırşehir’e taşınmıştır. İstanbul’da kalan doktor ve bilim insanları ise halihazırda bulunan aşı üretim merkezlerinde gizli bir şekilde aşı üretmeye devam etmiştir^(32,34,39,42).

Türkiye tarihinin en ünlü mikrobiyologlarından olan ve Türk bilim insanları arasında Türkiye’nin Pasteur’ü olarak anılan Zekai Muammer Tunçman’a bu dönemde Kuvayı Milliye’ye katılması için çağrı gelmiştir. Bunu kabul eden Tunçman, uzun bir deniz yolculuğuyla İnebolu’ya oradan da Kastamonu’ya geçerek burada, diğer doktor, veteriner ve bilim

insanlarıyla birlikte tam 4 yıl boyunca çeşitli serum ve aşı üretmiştir^(5,34,42,43). Ayrıca Anadolu’da Kurtuluş Savaşı sürerken Kızılay ve Telkikhane-i Şahane’nin o dönemki müdürü Dr. Kemal Muhtar iş birliği ile 1920-1922 yıllarında yaklaşık 3.5 milyon dozdan fazla çiçek aşısı gizlice Anadolu’ya gönderilmiştir^(5,42). Kurtuluş Savaşı döneminde İstanbul’dan ayrılan hekimlerin Sivas’ta önceden kurulan bakteriyolojihaneye (sonraki adı Sivas Aşı Kurumu) giderek burada 1922 yılında beş milyon doza yakın çiçek, 537 kilo kolera ve 477 kilo tifo aşısı ürettiği Atatürk’ün bir meclis konuşmasında yer almaktadır⁽⁴⁸⁾. Kurtuluş Savaşı boyunca sayısız doktor, veteriner hekim ve bilim insanı hem İstanbul’da hem de Anadolu’nun farklı yerlerinde aşı üretimi yaparak Türk halkının savaş döneminde salgın hastalıklardan korunması için çok büyük çaba saf etmiştir^(34,42).

29 Ekim 1923’te büyük bir coşkuyla Türkiye Cumhuriyeti’nin kurulmasının ardından arkada bırakılan savaşların izleri, ülkenin ilk yıllarında ekonomi, sağlık, eğitim gibi birçok alanda görülmektedir⁽⁴⁹⁾. Ayrıca arka arkaya meydana gelen savaşlar nedeniyle yorgun olan ülke nüfusunun neredeyse %80’i gibi büyük bir oranda insanımızın verem, difteri, veba, kuduz ve çiçek gibi hastalıklara yakalandığı o dönemin kaynaklarında yer almaktadır^(5,21,49,50). Ülkeyi yeniden ayağa kaldırmak ve yeni kurulan Cumhuriyet’i güçlendirmek için hasta olan insanların tedavi edilmesi ve bu hastalıkların daha fazla yayılmasının engellenmesi öncelikli yapılacaklar arasında yer aldığından, Cumhuriyet döneminde de aşı üretim çalışmalarına hız kesilmeden devam edilmiştir^(42,49-51).

Türkiye’de Cumhuriyet sonrası gerçekleşen aşı üretimi ile ilgili gelişmelerin başlangıcında her ikisi de Pasteur Enstitüsü’nde eğitim almış olan, cumhuriyetin ilanından bir gün sonra Sağlık Bakanı olarak atanan Dr. İbrahim Refik Saydam ve Dr. Zekai Muammer Tunçman tarafından yapılan üretim denemeleridir^(46,51,52). Bu denemeler sayesinde 1926-1927 yıllarında Refik Saydam ve çalışma grubunun çabalarıyla Türkiye tarihinde ilk defa oral tüberküloz (verem) yani BCG (Bacillus Calmette-Guérin) aşısı üretilmiştir. Böylece o dönemde özellikle halkı kırıp geçiren verem hastalığına karşı bir büyük bir başarı elde edilmiştir^(42,49,52). Cumhuriyet’in ilk

yıllarında kurulan Konya, İzmir ve Diyarbakır Kuduz enstitülerinde 1927'de Türkiye'deki ilk semple tipi kuduz aşısı üretilmiştir^(29,32,42,53).

Türkiye aşısı üretim tarihinde meydana gelen diğer bir önemli gelişme ise 1928 yılında 1267 sayılı yasa ile Ankara'da o dönemin Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı'na bağlı Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü'nün kurulmasıdır^(49,51,54). Böylelikle Ankara, Sivas, Eskişehir, Kastamonu ve İstanbul'daki bakteriyolojihaneler, aşısı üretim laboratuvarları ve kimyahaneler (kimya laboratuvarları) bir çatı altında birleştirilmiştir^(39,49,54). Bunlardan yalnızca Bakteriyolojihane-i Baytari Hıfzıssıhha bünyesine dâhil edilmemiş ve adı Baytari Bakteriyoloji Enstitüsü olarak değiştirilip hayvan aşısı ve serumları üretmek üzere çalışmalarına devam etmiştir^(42,47,48,54).

Bu dönemde dünyadaki gelişmeler de yakından izlenmiştir. Dönemin modern aşısı ve ilaç üretim yöntemleri ülkede uygulanmaya çalışılmıştır. Bunun hemen ardından da 1930 yılında 1539 sayılı Hıfzıssıhha Kanunu çıkarılarak aşısı veya serum üretimi ve bunların denetlenmesi bir zorunluluk hâline getirilmiştir^(49,54). Bu kanun kapsamında hem yerli olarak üretilen hem de yabancı ülkelere veya şirketlerden ithal edilen ilaçların da sıkı kontrollerinin yapılması hedeflenmiştir. Böylece Türkiye tarihinde resmî olarak ilk defa tüm dünyada aşısı ve ilaç gibi tıbbi ürünler için uygulanan standardizasyonun ülkede sağlanması amacıyla düzenleme yapılmıştır. Bu düzenleme ile üretim ve ürün kalitesi belirli kurallara bağlanmıştır^(48,54-56).

1931 yılına gelindiğinde hâlâ ülkede verem salgını devam ettiğinden Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü'nde öncelikli olarak büyük ölçekli oral BCG aşısı üretimi yapılması için bir karar alınmıştır. Aynı zamanda yine 1931 yılında Türkiye'de ilk defa difteri ve tetanos toksoid aşılarının üretimine başlanmıştır. Böylelikle 1923'te difteri ve 1926'da tetanos toksoid aşılarının keşfedilmesinin hemen ardından kısa bir süre içinde bu aşılarda yerli olarak üretimi sağlanmıştır^(29,39,49,52). 1933 yılında ise yine ilk defa büyük ölçekte semple tipi kuduz aşısı üretimine başlanmıştır^(42,45).

1934 yılına gelindiğinde Telkikhane-i Şahane ve İstanbul'daki Dar-ül Kelb kapatılmış ve Baytari Bakteriyoloji Enstitüsü de dâhil olmak üzere tüm aşısı veya serum üretimi yapan kuruluşlar tek merkezde toplanmıştır⁽⁵⁴⁾. Bunun sonucu olarak da aynı yıl içerisinde resmî olarak Hıfzıssıhha adı altında ilk büyük ölçekli çiçek aşısının üretimine başlamıştır. Böylece tüm aşısı üreten kurumların tek bir merkezden denetlenebilir hâle gelmesi sağlanarak yineleyen salgınlarda aşısı üretiminin idari organizasyonu kolaylaştırılmıştır. Bu şekilde daha geniş bir altyapı kullanma olanağının doğmasıyla birlikte büyük miktarda üretilen çiçek aşısı ülke gereksinimini karşılayacak düzeye gelmiştir^(5,42,48,54). 1936-1937 yıllarında ise Hıfzıssıhha'da ilk defa kuduz serumu ve büyük ölçekte kolera aşısı üretimine başlanmıştır^(34,42,48).

1938-1940 yılları arasında Çin'de meydana gelen kolera salgınında Çin hükümeti Türkiye'den yardım istemiştir. Türkiye ise Çin'in bu isteğine karşılık vererek Hıfzıssıhha'da üretilen kolera aşılardan Çin'e 1 milyon santimetreküp aşısı yardımı göndermiştir. Bu sayede Türkiye'den tüm dünyaya aşısı ihracatı hızlanmıştır⁽⁴⁸⁾.

1940'lı yıllarda dünyada aşısı üretimi ile ilgili yapılan yeniliklere uygun olarak Hıfzıssıhha'da üretimler geliştirilmiştir^(49,51,54). Bunlar; bazı aşılara (örneğin, tifo) adjuvan veya raf ömrünü uzatma amacıyla koruyucu madde ekleme gibi gelişen teknikler doğrultusunda bunların üretimlerinin modernize edilmesi, aşılarda birbirleri ile karma (konjuge) olarak kullanılmasının aşısı etkinliğini arttırdığının gözlemlenmesi ve bazı aşılarda için daha güvenli (örneğin, Cox tipi tifüs aşısı) üretim yöntemlerinin bulunması şeklindedir^(2,56). Bu yıllarda Hıfzıssıhha'da ilk defa modern formülize tifo, meningokok (menenjit, beyin-omurilik iltihabı etkeni), streptokok (hemolitik beta mikrobu, kızıl hastalığı etkeni), pnömokok (Zatürre etkeni, o zaman için nezle aşısı denilmiştir.) ile birlikte tifo-difteri ve veba-kolera gibi karma aşılarda üretimi yapılmıştır^(42,45,56). 1942 yılında ise ilk defa Cox tipi tifüs aşısı ve akrep serumu üretimine başlanmıştır. Yeni tip tifüs aşısı üretimiyle birlikte de aynı yıl içinde tifo-tifüs ve veba-kolera-tifüs, tifo-difteri-tetanos karma aşılarının denemeleri ve üretimleri yapılmıştır^(29,42,49,54).

Bu dönemde yine bir verem salgını ülkede patlak vermiştir. Bunun üzerine daha önceleri uygulanan oral BCG aşısına göre intradermal (deri içine uygulanan) BCG aşısının vereme karşı daha uzun süreli bağışıklık sağladığı gösterildiğinden 1947’de Türkiye tarihinde ilk defa intradermal BCG aşısı üretimine başlanmıştır^(42,52). 1948’e gelindiğinde ilk defa boğmaca (hastalık etmeni; *Bordetella pertussis* bakterisi) aşısının Hıfzıssıhha’da üretimine başlanmıştır. Aynı yıl ilk difteri-tetanos-boğmaca (diphtheria-tetanus-pertussis, DTP) karma aşısı üretimi ile ilgili üretim çalışmaları yapılmış ve 1949-1950’de ilk büyük ölçekte DTP aşısı üretimine başlanmıştır^(39,42,51).

Ayrıca 1948-1949 yıllarında “Viroloji ve Virüs Aşısı Şubesi” Hıfzıssıhha bünyesinde kurulmuştur. Yine bu yıllarda influenza virüsü (grip etkeni) ve New-Castle virüsü (yalancı veba hastalık etkeni) üzerine çalışmalar yapılarak ilk defa bu virüsler izole edilmişlerdir. Daha sonrasında ise viroloji şubesinin alt birimi olarak “İnfluenza Laboratuvarı” kurulmuştur^(29,42). Sürekli olarak gelişen, yenilikleri takip eden ve bünyesine yeni birimler ekleyerek araştırma alanlarını arttıran Hıfzıssıhha sayesinde Türkiye, bu yıllarda dünyada büyük ölçekte kaliteli aşı üreten sayılı ülkenin arasına girmiştir. 1950 yılına gelindiğinde enstitüde kurularak aşı üretim denemeleri yapılan İnfluenza Laboratuvarı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “Uluslararası Bölgesel İnfluenza Merkezi” olarak sertifikalandırılarak tescil edilmiştir^(42,56). Aynı yıl Hıfzıssıhha’da ilk defa influenza aşısı üretimine başlanmış ve üretim miktarı giderek artmıştır. Alınan tescil belgesi sayesinde özellikle doğu ülkelerine büyük miktarlarda influenza aşısı ihraç edilmiştir. Ayrıca bir yıl sonra, yani 1951 yılında yine kurumun BCG aşısı üretim tesisi de DSÖ tarafından tescillenmiştir^(42,45,52,56). Böylece Hıfzıssıhha dünyaya örnek olarak gösterilmiştir. Aynı yıl adsorbe tip aşılardan üretimi ile ilgili büyük çaplı çalışmalara başlanmıştır^(32,45,49).

1953 yılına gelindiğinde Hıfzıssıhha enstitüsünde tifo, dizanteri, kolera, veba, meningokok, stafilokok, boğmaca, brusella, influenza, BCG (ağız ve deri içi olmak üzere), difteri, tetanos, streptokok (scarlet veya halk arasında kızıl), alüminyumlu (adjuvan) karma

aşılar, lekeli humma (tifüs), kuduz ve çiçek olmak üzere 17 farklı tip aşı üretilmekteydi^(42,45,56). Ayrıca, pek çok antijenin yanında tüberkülin ve mallein de üretilmekteydi^(34,42,48,55). Hıfzıssıhha’nın 1960 ve 1970 yılları arasında ülkenin tüm gereksinimini karşılayacak düzeyde bakteriyel aşılardan hepsini ürettiği ve böylece bu aşılardan ithalatını neredeyse sıfıra indirdiği de kayıtlarda yer almıştır^(39,55). Ülke gereksiniminin fazlası olan bakteriyel aşılardan bir kısmı yine ihraç edilmiş ve bir kısmı da Afrika, Tunus ve Cezayir gibi ülkelere toplum sağlığı desteği olarak hibe edilmiştir^(39,48,54). Aşı ihracatı arttıkça üretim sonrası aşılardan bozulmasını önlemek amacıyla aşılardan kuru formülasyonları geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmaların sonucu olarak, 1965 yılında ilk kez kuru çiçek aşısı üretilmiştir^(32,34,42,48).

1971 yılında dünyadan tifüs hastalığının neredeyse eradike edilmesi sebebiyle üretim tesislerinde son tifüs aşılardan üretimi yapılmış ve bu tarihten sonra Hıfzıssıhha’da tifüs aşısı üretimi durdurulmuştur. 1976 yılında ilk kez deneysel anlamda kuru BCG aşısı üretilerek başarı sağlanmış ve bu üretimi büyük ölçüğe taşımak için bu tarihte itibaren altyapı çalışmalarına başlanmıştır^(34,52). 1977’ye gelindiğinde dünyada çiçek hastalığı olgularında da ciddi bir düşüş görüldüğünden çiçek aşılardan da üretim miktarları düşürülmüştür. 1980’de ise DSÖ çiçek hastalığının da aynı tifüs gibi eradike olduğunu kamuoyuna duyurmuştur. Bu nedenle Hıfzıssıhha aşı üretim tesislerinde son çiçek aşılardan 1980 yılında üretilmiş ve bu tarihten sonra üretimi yapılmamıştır^(42,45,55).

17 Aralık 1983 tarihinde Hıfzıssıhha Enstitüsü’nün adı “Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı” olarak değiştirilmiştir. Kurumun adı değiştirilse de görevleri aynı kalmış ve bu yıllarda da aşı üretimiyle ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan başında da yapılan altyapı çalışmalarının tamamlanmasıyla aynı yıl içerisinde büyük ölçekte kuru BCG aşısının üretimine geçilmesidir^(30,39,42,52). Türkiye 1980’li yıllarda da büyük miktarlarda BCG, tifo, dizanteri, kolera, veba, meningokok, stafilokok, boğmaca, brusella, kuduz ve influenza gibi birçok aşının üretimini yapmıştır. Bu üretimlerin çoğu ile de ülkenin gereksinimi karşılanabilir durumda olduğundan sınırlı aşı ithalatı yapılmıştır^(31,42,52,54).

1990-1994 yılları arasında DSÖ Hıfzıssıhha'nın üretim tesislerinde üretilen viral aşılar için etkinlik, içerik ve stabilite kontrollerinin yapılması konusunda önerilerde bulunup altyapı çalışmalarını gerçekleştirmesi gerektiğini belirtmiştir^(30,42). Bunun nedeni, kurumda kullanılan teknolojinin dünyadakine kıyasla ilk defa eskimeye başlaması ve aşı saklama koşullarından kaynaklı bazı sorunların meydana gelmesidir. Oluşan sorunların giderilmesi ve altyapının düzeltilmesi için birçok alanda çalışmalar yapılsa da o dönemde kuruma ayrılan sınırlı bütçe ile çalışmalar çok yavaş ilerlemiştir. Bu nedenle 1990'a kadar oldukça büyük miktarlarda farklı tip aşılar üretilmiş olsa da 1990'lı yıllardan sonra aşı ve serum üretimi konusunda kurumda çok sınırlı çalışmalar yapılmıştır^(34,42).

1992 yılında devam eden adsorbe aşı çalışmalarının bir sonucu olarak deneysel şekilde ilk defa alüminyum tuzlarına adsorbe edilmiş tetanos aşının üretim denemeleri yapılmıştır^(21,34,42). 1995 yılına gelindiğinde ise altyapı biraz daha iyileştirilmiş ve mevcut aşılardan dışında dünyada keşfedilen yeni ve daha güvenli aşı üretim teknolojilerine ayak uydurmak adına kurum laboratuvarları cihaz altyapısı anlamında modernleştirilmiş ve aşı üretim tesislerinin genişletilmesi için birçok plan çizilerek çalışmalar yapılmıştır^(42,51). Ancak, 1996 yılına gelindiğinde bu çalışmalar tam anlamıyla gerçekleştirilememiş ve dünya standartlarının yakalanamaması nedeniyle büyük ölçekteki DTP ve kuduz aşılarının üretimi bu yıl içerisinde durdurulmuştur. Bir sonraki yıl ise yine benzer nedenlerden dolayı tüm farklı tiplerde büyük ölçekte üretilen BCG aşının üretimine de devam etmeme kararı verilmiştir^(28,34,54). Böylece 1998 yılının başında Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi, geliştirilen teknolojileri takip edememesi ve mevcut teknolojileri güncelleme konusunda yaşanan sıkıntıdan dolayı tüm büyük ölçekli aşı üretimlerini durdurmak zorunda kalmıştır^(34,42,55,56). Bu olumsuzluklarla birlikte, Hıfzıssıhha'da 1999 yılında ilk defa biyoreaktör teknolojisiyle tetanos toksoidinin üretilmeye çalışıldığı, 2000 yılında pilot ölçekte adsorbe tetanos aşı üretiminin denendiği ve 2001 yılında da adjuvan geliştirme çalışmalarının yürütüldüğü kayıtlarda yer almaktadır^(29,30,42).

Aşı üretiminin fiilen sona ermesiyle birlikte Türkiye aşı konusunda dışa bağımlı bir hâle gelmiştir. Bu nedenle şu an geline durumda özellikle insan aşılarda başta olmak üzere Türkiye'de kullanılan aşılardan büyük çoğunluğu ithal edilmektedir^(28,51). Ülkenin gerekli olan aşı gereksinimini sağlamak ve bu konuda dışa bağımlılığı azaltmak için ülkemizde durdurulmuş olan aşı üretiminin yine başlaması amacıyla 2002'nin başından itibaren aşı çalışmalarının yapılması için çeşitli çalışmalar yapılmıştır^(39,55). Ülkemizde 2000'li yılların başından beri devam eden ve özellikle de son yıllarda, çeşitli devlet destekleriyle aşı Ar-Ge'si ve üretimine ilgi artarak bu alanlarda yatırımlar yapılmaya başlamıştır. Ar-Ge ve teknoloji alanındaki iş birliği ve çalışmaları desteklemek amacıyla çeşitli kurumlarca proje çağruları yapılmakta, üniversitelerin araştırma/üretim altyapı projeleri desteklenmektedir^(42,54,55).

Aşı ile ilgili bu çabalar sonucunda ise 2008 yılında Sanofi Pasteur şirketi ile Birgi Mefar İlaç San. A.Ş. ortak iş birliği sonucunda GMP (İyi Üretim Prosesi) standartlarına uygun aşı dolmuş sistemleri teknolojileri Türkiye'ye getirilmiştir. Bu iş birliği sayesinde 2009 yılında difteri, boğmaca, tetanos, inaktif polio, hemofilus influenza tip b aşısından oluşan beşli karma aşısı (DTB-IPV-Hib) ve 2011 yılında dörtlü karma aşısının (DTB-IPV) paketleme ve enjektöre dolmuş işlemleri ülkemizde yapılmıştır. Benzer şekilde 2010 yılında Pfizer şirketi önderliğinde Konjuge Pnömonokok Aşısı (KPA) formülasyon, enjektöre dolmuş ve paketleme teknolojisinin de ülkemize getirilmesi sağlanmıştır^(28,42,55).

2013 yılında Hacettepe Üniversitesi ve Keymen İlaç A.Ş. iş birliği ile Türkiye'de aşı üretiminin yeniden başlatılması için çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Antijen üretiminden başlayarak sıfırdan aşı üretimi hedeflenmiş ve bu doğrultuda bir Aşı Geliştirme Laboratuvarı'nın kurulması kararı alınmıştır. 2014 yılında bu laboratuvar kurulmuş ve 2017 sonunda uluslararası teknoloji transferi ile Türkiye'de ilk rekombinant Hepatit B aşısı üretilmiştir. Bu yerli aşının lisanslanması ve büyük ölçekte üretim için çalışmalar devam etmektedir^(55,56).

1800

- Türkiye’de variolasyonun gerçekleştirildiğine dair ilk yazılı belge 1714 yılında (Osmanlı Döneminde) yazılmıştır.
- 1801 yılında Jenner’in “Inquiry” kitabının İtalyancası Osmanlıcaya “Risale-i Telkih-i Bakari” olarak çevrilmiştir. Bu kitap çiçek aşısı üretimi hakkında bilgiler veren ilk Osmanlıca kitaptır.
- 1801 yılında Şânizade Atâullah Efendi ve Hekimbaşı İsmail Paşa gibi hekimler tarafından ilk kez modern çiçek aşısının üretimi denenmiştir.
- 1827 Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane (ilk Tıp Fakültesi) kuruldu. Burada aşı üretimi hakkında ilk araştırmalar ve çalışmalar yapılmıştır.
- 1846’da ise Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane doktorlarının kaleme aldığı “Menafi Ül - etfal (Çocuklara Faydaları)” yayınlandı. Bu kitapçık çiçek aşısının detaylı olarak nasıl üretileceğine dair bilgiler veren ilk bilimsel belgedir.
- 1887’de Daül-kelb ve Bakterioloji Ameliyathanesi kurulmuştur. Bu kurum Türkiye tarihinde kurulan ilk kuduz enstitüsüdür. Aynı yıl bu enstitüde ilk kez kuduz aşısı üretilmiştir.
- 1892 yılında Türkiye’nin sadece aşı üretmek için kurulan ilk kurumu Telkihane-i Şahane kurulmuştur. Yine aynı yıl ilk defa büyük ölçekte yerli çiçek aşısı üretimine başlanmıştır.
- 1893 yılında Bakteriolojihane-i Şahane Kurulmuştur. Sonrasında Bakteriolojihane-i Şahane ikiye ayrılmıştır. Bir bölümü insan aşıları çalışmaya/üretmeye devam etmiş ve aynı isimle kalmıştır. Hayvan aşıları çalışan/üreten kısmı ise Bakteriolojihane-i Baytari olarak adı değiştirilmiştir.
- Türkiye Tarihinde ilk kez Bakteriolojihane-i Şahane’de 1911 yılında tifo aşısı üretilmiştir.
- Türkiye Tarihinde ilk kez Bakteriolojihane-i Şahane’de 1913 yılında dizanteri, kolera ve veba aşıları üretilmiştir.
- Türkiye Tarihinde ilk kez Bakteriolojihane-i Baytari’de de 1904 - 1910 yılları arasında şarbon aşısı ve koyun çiçeği aşısı üretilmiştir.
- Türkiye ve Dünya tarihinde ilk kez Tifüs aşısı 1914 yılında Reşat Rıza Kor tarafından geliştirilmiştir.
- 1915 yılında Reşat Rıza tarafından geliştirilen Tifüs aşısı ilk kez Tefvik Salim tarafından bir insana uygulanmıştır. Aynı yıl aşının çoğaltılması için “Hamdi Methodu” Hamdi Suat tarafından geliştirilmiştir.
- 1918 yılında Ayfonda çiçek aşısı üretim laboratuvarı kurulmuştur.
- 1919 yılında savaş nedeniyle İstanbul’daki aşı üretim tesisleri (Bakteriolojihane-i Şahane, Telkihane-i Şahane ve Dar’ül Kelb laboratuvarı) Eskişehir, Niğde, Kırşehir, Afyon, Kastamonu ve Sivas’a taşınmıştır.
- Cumhuriyet’in ilanı ile ülkedeki tüm aşı üretim tesisleri önce kapatılmış ve bunlar yenilenerek (isim değişikliği, ekipman, cihaz yenileme vb.) tekrar açılmıştır.
- 1927 yılında Türkiye tarihinde Refik Saydam tarafından ilk oral BCG aşısı ve Zekai Tunçman tarafından da ilk Semple tipi kuduz aşısı üretilmiştir.
- 1928 yılında Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü kurulmuştur.
- 1930 yılında 1539 sayılı “Hıfzıssıhha Kanunu” çıkarılarak ve aşı/serum üretimi ve dış alımının denetlenmesi kurallara bağlanmıştır. Böylece ilk kez dünya standartlarında aşı üretimi ile ilgili kanun çıkarılmıştır.
- 1931 yılında Hıfzıssıhha ilk kez büyük miktarda oral BCG aşısının üretmiştir.
- 1931 yılında Türkiye tarihinde ilk defa difteri ve tetanos toksoid aşılarının üretimine başlanmıştır.
- 1933 yılında ilk defa büyük ölçekte semple tipi kuduz aşısı üretimine başlanmıştır.
- 1934 yılında ülkede insan aşıları üreten tüm tesisler Hıfzıssıhha adı altında birleştirilmiştir.
- 1936-1937 yıllarında ilk defa büyük ölçekte kolera aşısı üretimi yapılmıştır.
- 1940’a kadar Hıfzıssıhha’da milyonlarca doz oral BCG aşısı, Semple tipi kuduz aşısı, çiçek aşısı, toksoid difteri ve tetanos aşıları, kolera ve veba aşıları üretilmiştir.
- 1938-1940 Yıllarında Türkiye Çin’e 1 milyon santimetreküp kolera aşısı göndermiştir.
- 1940 - 1942 arasında ilk defa meningokok, streptokok, pnömokok ile birlikte tifo - difteri, veba - kolera gibi karma aşıların üretimi gerçekleştirilmiştir.
- 1942 yılında ilk kez Cox tipi tifüs aşısı üretilmiştir.
- 1947 yılında ilk kez intradermal BCG aşısı üretilmiştir.

1900

Şekil 1. Türkiye aşı tarihinin kronolojik sıralaması

- 1948 yılında ilk kez boğmaca aşısı üretilmiş ve DTP karma aşısı üretimi için çalışmalar yapılmıştır.
- 1948 - 1949'da ilk kez "Viroloji ve Virüs Aşısı Şubesi" Hıfzıssıhha bünyesinde kurulmuştur. Aynı yıllarda İnfluenza ve New-Castle virüsleri ilk kez izole edilmiştir.
- 1949 - 1950 yıllarında ise ilk kez büyük ölçekte DTP aşısı üretilmiştir.
- 1950'de ilk kez yine Hıfzıssıhha bünyesinde İnfluenza laboratuvarı kurulmuştur. 1950 yılında kurulan İnfluenza Laboratuvarı, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından "Uluslararası Bölgesel İnfluenza Merkezi" olarak sertifikalandırılmıştır. Aynı yıl ilk kez influenza aşısı üretilmiştir.
- 1951 yılında BCG aşısı üretim tesisi de WHO tarafından tescillenmiştir.
- 1953 yılına gelindiğinde ise Hıfzıssıhha enstitüsünde; tifo, dizanteri, kolera, veba, meningokok, stafilokok, boğmaca, brusella, influenza, BCG (ağız ve deri içi olmak üzere), difteri, tetanos, streptokok (scarlet veya halk arasında kızıl), alüminyumlu (adjuvan) karma aşilar, lekeli humma (tifüs), kuduz ve çiçek olmak üzere 17 farklı tip aşı üretilip, ülkeye sunulmaktadır.
- 1965 yılında ilk kez toz formda çiçek aşısı üretilmiştir.
- 1976'da ilk kez toz formda BCG aşısı üretilmiştir.
- 1977'de dünyadan Tifüs hastalığının eradike olması sonucunda Tifüs aşısı üretimi durdurulmuştur.
- 1980 yılında da çiçek hastalığı Dünyadan eradike olmuş ve buna bağlı olarak da çiçek aşısı üretimleri durdurulmuştur.
- 1983 yılında Hıfzıssıhha'nın adı "Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı" olarak değiştirilmiştir.
- 1990'dan sonra WHO'nun kalite iyileştirilmesi ve altyapı yenilemesi önerisi üzerine üretimler oldukça azalmıştır.
- 1992 yılında devam eden adsorbe aşı çalışmalarının bir sonucu olarak deneysel şekilde ilk defa alüminyum tuzlarına adsorbe edilmiş tetanos aşının üretim denemeleri yapılmıştır.
- 1995 yılında aşı üretimi için altyapı çalışmaları yapılmıştır.
- 1996 yılına gelindiğinde bu çalışmalar tam anlamıyla gerçekleştirilememiş ve dünya standartlarının yakalanamaması nedeniyle büyük ölçekteki DTP ve kuduz aşılarının üretimi bu yıl içerisinde durdurulmuştur.
- 1997 yılında tüm farklı tiplerde (oral, intradermal ve kuru) büyük ölçekte üretilen BCG aşının üretimi durdurulmuştur.
- 1998 yılında bütün aşı üretimleri durdurulmuştur.
- 1999 yılında tüm aşı üretim tesisleri kapatılmıştır. Bunun üzerine Hıfzıssıhha'da sadece araştırmalar gerçekleştirilmiştir.
- 1999 yılında ilk defa Biyoreaktör teknolojisiyle tetanos toksoidinin üretilmeye çalışılmıştır.
- 2000 yılında pilot ölçekte adsorbe tetanos aşı üretimi yapılmıştır.
- 2001 yılında da adjuvan geliştirme çalışmalarının yürütülmüştür.
- 2002 yılında tekrar aşı üretimine başlamak için faaliyetler gerçekleştirilmiştir.
- 2008 yılında Sanofi Pasteur ve Birgi Mefar A.Ş ortaklığıyla ilk kez GMP standartlarına uygun aşı dolum sistemleri Türkiye'ye getirilmiştir.
- 2010 yılında Türkiye'ye ilk kez Pfizer şirketi önderliğinde GMP'ye uygun aşı formülüzasyon cihazları getirilmiştir.
- 2011 yılında Hıfzıssıhha kapatılmıştır.
- 2013 yılında Hacettepe Üniversitesi ve Keymen İlaç A.Ş işbirliği ile Türkiye'de aşı üretiminin yeniden başlatılması için çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.
- 2017 yılında Hacettepe - Keymen İlaç işbirliği ile ilk kez rekombinant Hepatit-B aşısı antijenden başlayarak baştan sona Türkiye'de üretilmiştir. Bunun büyük ölçeğe taşınması için çalışmalar devam etmektedir.
- 2020 yılında ise uzun bir aradan sonra Türk İlaç A.Ş şirketi tarafından Türkiye'de ilk kez GMP standartlarına uygun olarak üretilen Tetanos-Difteri karma aşısı büyük ölçekte üretilmiş ve TETADİF ticari adıyla piyasaya sunulmuştur.
- 2021-2022 Sağlık Bakanlığı ve Erciyes Üniversitesi tarafından geliştirilmiş yerli inaktif Covid-19 aşısı "TURKOVAC" için acil kullanım onayı alındı ve aşının üretimine başlandı. Diğer Covid-19 aday aşıları dışında çeşitli hastalıklar için yerli aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir.

2000

Şekil 1. Türkiye aşı tarihinin kronolojik sıralaması (devam)

2015 yılında Türk İlaç A.Ş. ve Bulbio İlaç (Bulgaristan) A.Ş. iş birliği ile tetanos-difteri karma aşısının üretilmesi için planlamalar yapılmıştır. Bu doğrultuda Ankara Akyurt ilçesinde GMP belgesine sahip dolmuş bir tesisi kurulmuş ve Nisan 2017 itibarıyla ilk dolmuş gerçekleştirilmiştir. 2019 yılına gelindiğinde Türk İlaç şirketi tarafından aşının antijeni dâhil tamamının ülkede yerli olarak üretilmesi hedeflenerek bu alanda altyapı çalışmaları yapılmıştır. Temmuz 2020’de aşının antijeni dâhil tüm bileşenleri ülkemizde üretilen bu karma aşı ruhsatlandırılmış ve 24 Kasım 2020’de ise insan kullanımına sunulmuştur. “TETADİF” ticari adıyla piyasaya sunulan bu aşı 2021 yılına kadar antijen üretimi, formülasyon ve enjektör dolumu dâhil olmak baştan sona ülkemizde üretilen tek aşı olmuştur^(42,56).

Günümüzde hâlâ etkileri devam etmekte olan Covid-19 pandemisi nedeniyle ise tüm dünyada aşıya olan ilgi oldukça yüksek bir seviyededir. Şu anda dünyada DSÖ verilerine göre 10’dan fazla ülkede 167 farklı Covid aşısı çalışması yürütülmüş ve bazıları onaylanarak uygulamaya geçilmiştir⁽⁵⁷⁾. Türkiye’de bu ülkeler arasında yer almaktadır ve birçok üniversite ve sanayi iş birliği projeleri bağlamında Covid-19 aşısı üretim çalışmaları gerçekleştirilmiştir⁽⁵⁸⁾. Erciyes Üniversitesi ve Sağlık Bakanlığı iş birliği ile geliştirilen ve TURCOVAC® ticari adı ile piyasaya sunulan bu aşı Türkiye’de üretilen ilk ticari Covid-19 aşısıdır. TURCOVAC® bir inaktif virüs aşısı olup, tüm faz çalışmaları tamamlanarak güvenilirliği kanıtlanmıştır^(59,60). Bu aşı günümüzde Covid-19 pandemisine karşı gerçekleştirilen aşılama programlarına dâhil edilerek klinikte kullanılmaktadır. Aşının büyük ölçekli üretimi ise Dollvet Biyoteknoloji A.Ş. firması tarafından gerçekleştirilmektedir^(58,59). Bunun dışında günümüzde deneysel anlamda başarı gösterip faz çalışmalarına geçen bazı başarılı yerli Covid aşıları da geliştirilmiştir. Bunların başında faz-2 çalışmalarına yeni geçen ve Bilkent Üniversitesi tarafından geliştirilen virüs benzeri parçacık (VLP) aşısı gelmektedir⁽⁶⁰⁾. Diğer bir başarılı Covid-19 aşı adayı ise Ankara Üniversite’si tarafından geliştirilen ve faz-1 aşamasında olan Adenoviral vektör aşısıdır^(58,60). Pandemi koşullarında Covid-19 aşılara odaklanılsa da toplum sağlığını tehdit eden influenza, hepatit B ve difteri gibi hastalıklara karşı yerli aşılama çalışmalarına dair çalışmalar

da yapılmaktadır^(42,53,55). Bu çalışmalarda, sanayi ve üniversite iş birlikleri oldukça önemli olup, bunların ortak çabaları sonucunda dünya standartlarına uygun, yüksek kalitede aşılama üretilmesi olasıdır^(61,62).

SONUÇ

Türkiye’de aşılamanın başlangıcı oldukça eski zamanlara dayanmaktadır. Bununla birlikte modern anlamdaki aşı üretiminin Osmanlı Dönemi’nde başlayarak Cumhuriyet sonrası döneme kadar uzandığı görülmektedir. Türkiye aşı üretim tarihinde birçok hastalığa karşı oldukça başarılı ve kaliteli aşılama üretimi gerçekleştirilmiştir. Üretilen bu aşılama dış pazara sunulmasıyla da ekonomik açıdan ülkeye oldukça fazla katkı sağladığı o dönem için görülmektedir. Ayrıca, yerli olarak üretilen ve birçok hastalığa karşı mevcut olan kaliteli aşılama sürekli olarak sağlık kuruluşları tarafından ulaşılabilir olması da halk sağlığının korunmasında oldukça önemli bir yere sahiptir. Bu nedenle tarihte olduğu gibi günümüzde de tekrardan yerli aşı üretimine yönelim söz konusudur. Bu aşılama hem ekonomik katkı açısından dış pazara sunulabilmesi hem de halk sağlığını etkin bir şekilde koruyabilmesi için dünyadaki otorite kuruluşların belirlediği kalite ve standartlara uygun olması gerekmektedir. Bu anlamda da yerli aşı üretimi yoğun çaba gerektiren uzun bir süreçtir. Ancak verilen devlet destekleri ve tamamlayıcı politikalar sayesinde mevcut bilimsel, klinik ve sonrasında üretime yönelik tüm çalışmalar desteklenmektedir. Tüm bu çabaların sonucunda da ortaya konacak yerli aşılama hem Türkiye’nin aşı konusunda dışarı bağımlılığını azaltacak hem de ekonomik açıdan milli kazanım ilkesi bağlamında ülke kalkınmasına katkı sağlayacaktır. Bu anlamda da Türkiye’nin geliştireceği dünya standartlarına uygun yerli aşılama, ülkemizin geçmişte olduğu gibi tekrardan insan aşılama üretimi konusunda dünyada öne çıkmasını sağlayacağı söylenebilmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı. Aşı Nedir, Nasıl Etki Eder? 2021. [https://asi.saglik.gov.tr/genel-bilgiler/49-a%C5%9F%C4%B1-nedir,-nas%C4%B1-etki-eder.html] (Erişim tarihi:19 Nisan 2021).
2. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM. Plotkin' s Vaccines. Elsevier Inc: Health Sciences Elsevier; 2018.
3. Plotkin SA. History of vaccine development. Science and Business Media: Springer New York; 2011.
4. Stern AM, Markel H. The history of vaccines and immunization: familiar patterns, new challenges. Health Aff. 2005;24(3):611-21. https://doi.org/10.1377/hlthaff.24.3.611
5. Yenen OŞ. History and eradication of smallpox in Turkey. Microbiol Aust. 2014;35(3):156-64. https://doi.org/10.1071/MA14054
6. Erdoğan Y, Köker AH. Razi ve Çiçek Hastalığı. Köker AH (Ed.). Ebubekir Razi Kongresi Tebliğleri kitabında. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Matbaası; 1988:17-26.
7. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. Bayl Univ Med Cent. 2005;18(1):21-5. https://doi.org/10.1080/08998280.2005.11928028
8. Unat Y. Türklere çiçek aşısı. Kastamonu Üniversitesi Felsefe Bölümü. 2019. [https://bilimveutopya.com.tr/turklere-cicek-asisi] (Erişim tarihi: 19 Nisan 2021).
9. Evans K. From variolation to vaccination. 2017. [https://www.labroots.com/trending/microbiology/4928/variolation-vaccination] (Erişim tarihi:19 Nisan 2021).
10. Keenan G. A brief history of vaccines and how they changed the World. 2020. [https://www.weforum.org/agenda/2020/04/how-vaccines-changed-the-world/] (Erişim tarihi: 20 Nisan 2021).
11. Boylston A. The origins of inoculation. J R Soc Med. 2012;105(7):309-13. https://doi.org/10.1258/jrsm.2012.12k044
12. Evered EÖ, Evered KT. Mandating immunity in the Ottoman Empire: A history of public health education and compulsory vaccination. Heliyon. 2020;6(11):e05488. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05488
13. Dinc G, Ulman Yi. The introduction of variolation 'A La Turca' to the West by Lady Mary Montagu and Turkey's contribution to this. Vaccine. 2007;25(21):4261-65. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.02.076
14. Kyrkoudis T, Tsoucalas G, Thomaidis V, et al. Vaccination of the ethnic Greeks (Rums) against smallpox in the Ottoman Empire: Emmanuel Timonis and Jacobus Pylarinos as precursors of Edward Jenner. Erciyes Med J. 2021;43(1):100-6. https://doi.org/10.14744/etd.2020.82856
15. Ünver S. Türkiye'de çiçek aşısı ve tarihi. İstanbul: İsmail Akgün Matbaası; 1948.
16. Elmacı İ. Bilimsel ve teknolojik açıdan Osmanlı İmparatorluğu'nda XVIII. yüzyıldan XIX. yüzyıla çiçek aşısı ve kuduz aşısı. Belleten. 2015;79(285):611-26. https://doi.org/10.37879/belleten.2015.611
17. Karadağ, K. Çiçek hastalığıyla adı duyulan aşı dünyanın gündeminden hiç düşmedi. 2020. [https://www.aa.com.tr/tr/saglik/cicek-hastaligiyla-adi-duyulan-asi-dunyanin-gundeminden-hic-dusmedi/2073469] (Erişim tarihi: 19 Nisan 2021).
18. Shefer-Mossensohn M. Ottoman Medicine: Healing and Medical Institutions, 1500-1700. New York: State University of New York - Sunny Press; 2010.
19. Eroğlu H, Dinç G, Şimşek F. Osmanlı imparatorluğunda telkîh-i cüderî (çiçek aşısı). Milli Folk. 2014;13(101):193-208.
20. Mercan B. XIX. yüzyılda Osmanlı'da çiçek salgınları ve çiçek hastalığı ile mücadele. [Yüksek Lisans Tezi]. Kırklareli: Kırklareli Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Tarih Anabilim Dalı, 2017.
21. Hacıoğlu H. Türkiye'de aşının tarihi. 2021. [https://www.nationalgeographic.com.tr/turkiyede-asinin-tarihi/] (Erişim tarihi:19 Nisan 2021).
22. Cassidy C. Who discovered the first vaccine? 2020. [https://www.wired.com/story/who-discovered-first-vaccine/] (Erişim tarihi: 19 Nisan 2021).
23. Vanderslott S, Dadonaite B, Roser M. Vaccination. 2013. [https://ourworldindata.org/vaccination] (Erişim tarihi: 19 Nisan 2021).
24. Güçlü F. Osmanlı imparatorluğundan günümüze aşı üretimi. 2020. [https://www.fibhaber.com/osmanli-imparatorlugundan-gunumze-asi-uretimi-makale,2763.html] (Erişim tarihi: 25 Nisan 2021).
25. Fırat E. Osmanlı'dan günümüze yerli aşı. 2021. [https://www.aydinlik.com.tr/haber/osmanli-dan-gunumze-yerli-asi-242216] (Erişim tarihi: 25 Nisan 2021).
26. Tezcan E. An Ottoman history of vaccination. 2018. [http://www.t-vine.com/an-ottoman-history-of-vaccination/] (Erişim tarihi:19 Nisan 2021).
27. İhsanoğlu, E. Science in the Ottoman Empire. Politika Dergisi. 2014;201-25. [https://www.politikadergisi.com/sites/default/files/kutuphane/science_in_the_ottoman_empire_-_politikadergisi.com.pdf] (Erişim tarihi: 05 Mayıs 2021).

28. Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB). Türkiye’nin kısa aşı tarihçesi. 2021. [https://www.tuseb.gov.tr/tbe/uploads/genel/files/raporlar/tuseb_asi_tarihcesi.pdf] (Erişim tarihi: 26 Nisan 2021).
29. T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye’de aşının tarihçesi. 2021. [https://asi.saglik.gov.tr/genel-bilgiler/33asinintarihcesi#:~:text=1885%60te%20d%C3%BCnyada%20ilk%20defa,Kuduz%20a%C5%9F%C4%B1s%C4%B1%20Osmanlı%C4%B1%60ya%20getirildi.&text=1911%20y%C4%B1%C4%B1nda%20tifo%2C%201913%20y%C4%B1%C4%B1nda,ilk%20kez%20haz%C4%B1rlan%C4%B1%20ve%20uygulan%C4%B1] (Erişim tarihi: 19 Nisan 2021).
30. Eskiocak M, Marangoz B. Türkiye’de bağışıklama hizmetlerinin durumu. Ankara: Türk Tabipleri Birliği Yayınları; 2019. [https://www.ttb.org.tr/kollar/_asi/userfiles/images/halk/turkiyede_bagisiklama.pdf] (Erişim tarihi: 22 Nisan 2021)
31. Pazar E. Türkiye’de aşının tarihçesi. 2021. [https://drerdalpazar.com/turkiyede-asinin-tarihcesi/] (Erişim tarihi: 20 Nisan 2021).
32. Sunar D. Önemini tekrar keşfettiğimiz aşı, aşılama ve aşı tarihçesi. 2020. [http://www.cleanroomnews.org/onemini-tekrar-kesfettigimiz-asi-asilama-ve-asi-tarihcesi] (Erişim tarihi: 22 Nisan 2021).
33. Çavuş R. II. Abdülhamid döneminde dâülkelp (köpek hastalığı-kuduz) tedavihanesi. VAKANUVIS. 2017;2(1):45-61. <https://doi.org/10.24186/vakanuvis.303270>
34. Saçaklıoğlu F, Davas A, Döner B, ve ark. Aşı pazarı, can pazarı: aşı üretiminin perde arkası. Ankara, Maltepe: Türk Tabipleri Birliği; 2003.
35. Ölmez A. İkinci Abdülhamid döneminde koruyucu hekimlik ve bazı vesikalar. Belgeler. 2013;34:87-99.
36. Unat EK. Osmanlı İmparatorluğu’nda bakteriyoloji ve viroloji. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları; 1970.
37. Çakır S. Bakteriyoloji-hane-i Şahane’nin kuruluşu ve faaliyetleri [Yüksek Lisans Tezi]. İstanbul: T.C. Marmara Üniversitesi, Türkiyat Araştırmaları Enstitüsü, Tarih Anabilimdalı, Yakınçağ Tarihi Bilimdalı, 2006.
38. Karacaoğlu E. Telkikhâne-i Şâhâne’nin kuruluş sürecine dâir. TAD. 2010;38(65):197-250.
39. Toprak E. Osmanlı’dan günümüze Türkiye’de aşı çalışmaları. 2020. [https://teyit.org/osmanlidangunumuze-turkiyede-asi-calismalari]. (Erişim tarihi: 25 Nisan 2021).
40. Ak M. Osmanlı Devleti’nde veba-i bakarî sığır vebası. OTAM. 2016; 39:215-40. https://doi.org/10.1501/OTAM_0000000689
41. Bahadır O. Osmanlılarda ilk bilimsel araştırma kurumu: Bakteriyolojihane-i Şahane. 2018. [https://sarkac.org/2018/06/bakteriyolojihane/] (Erişim tarihi: 20 Nisan 2021).
42. Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB). Her yönü ile aşı ve bağışıklama. 2019. [https://www.tuseb.gov.tr/tacese/uploads/yayinlar/kitaplar/pdf/07-04-2020__5e8cdc7aef014__asi_ve_bagisiklama.pdf] (Erişim tarihi: 22 Nisan 2021).
43. Arabacı Z, Doğru A. Birinci dünya savaşı öncesi ve savaş döneminde aşılama uygulamaları ve hemşirelik. Sağlık Akad. Kastamonu. 2017; 2(1):40-50. <https://doi.org/10.25279/sak.288352>
44. Karatepe M. I. Dünya Savaşı’nda kafkas cephesinde tifüsle mücadele [Doktora Tezi]. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 1999.
45. Taner Ş. Türkiye’de bağışıklamanın tarihi: yapılanlar ve yapılamayanlar. 2015. [https://www.klimik.org.tr/wpcontent/uploads/2015/06/T%C3%BCrkiye%E2%80%99de-Ba%C4%9F%C4%B1%C5%9F%C4%B1kılaman%C4%B1n-TarihiYap%C4%B1lanlar-ve-Yap%C4%B1lamayanlar-%C5%9Eafak-Taner.pdf] (Erişim tarihi: 20 Nisan 2021).
46. Bayram G. Düünden bugüne Türkiye’de aşı üretimi. 2009. [https://www.evrensel.net/haber/202288/dunden-bugune-turkiye-de-asi-uretimi] (Erişim tarihi: 27 Nisan 2021).
47. Melikoğlu-Gölcü B, Yüksel Ö, Yüksel E. Baytar Mecmuası / Baytarî Mecmua üzerine bir inceleme (1923-1933). Osmanlı Bilimi Araştırmaları. 2017;19(1):75-134.
48. Meydan S. Çin’e aşı gönderen Türkiye. 2021. [https://www.sozcu.com.tr/2021/yazarlar/sinan-meydan/cine-asi-gonderen-turkiye-6215485/] (Erişim tarihi: 26 Nisan 2021).
49. Hacıömerlioğlu M. Düünden bugüne Hıfzısıhha. 2005. [https://www.haber7.com/saglik/haber/94046-hifzısıhha-muessesi-78-yasinda] (Erişim tarihi: 28 Nisan 2021).
50. Ümmügülsüm C. Cumhuriyet döneminde Türkiye’de çiçek hastalığı (1923-1960). Köse Ş, Çakmak F, Büke AÇ, Akçiçek E (Eds.). Tarihsel süreçte Anadolu’da çiçek hastalığı kitabında. Ankara: Gece Kitaplığı; 2020:95-106.
51. Günergun F. Cumhuriyet devrimimizin bilim üretimine katkıları. 2013. [https://www.klimik.org.tr/wpcontent/uploads/2013/03/FezaGunergun1.pdf] (Erişim tarihi: 29 Nisan 2021).
52. Çavuşoğlu C. History of tuberculosis and tuberculosis control program in Turkey. Microbiol Aust. 2014;35(3):169-73.

53. Bulut V. Türkiye’de aşı üretiminde neler oldu? 2021. [<http://www.tipdunyasi.dr.tr/2021/01/turkiyede-asi-uretiminde-neler-oldu/>] (Erişim tarihi: 22 Nisan 2021).
54. Sezgin N. Bakteriyolojihane-i Şahane ve cumhuriyet dönemindeki Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü. 2017. [<https://www.altayli.net/bakteriyolojihane-i-sahane-ve-cumhuriyet-doneminde-ki-devami-dr-refik-saydam-merkez-hifzissihha-enstitusu.html>] (Erişim tarihi: 29 Nisan 2021).
55. Korkmaz B. Türkiye’nin aşı üretim tarihi. 2020. [<https://teyit.org/turkiyenin-1940larda-40-cesit-asi-uretirken-2020-yilinda-hic-asi-uretemedigi-iddiasi>] (Erişim tarihi: 26 Nisan 2021).
56. Yılmaz C. 1936’da Hıfzıssıhha tarafından 17 farklı aşı üretildiği ve Türkiye’nin artık aşı üretmediği iddiası. 2020. [<https://www.dogrulukpayi.com/dogrulama/1936-da-hifzissihha-tarafindan-17-farkli-asi-uretildigi-ve-turkiye-nin-artik-asi-uretmedigi-iddiasi>] (Erişim tarihi: 27 Nisan 2021).
57. World Health Organization (WHO). COVID-19 vaccine tracker and landscape. 2022. [<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>] (Erişim tarihi: 12 Ocak 2022).
58. Kazak A, Hindistan S, Önal B. Dünyada ve Türkiye’de COVID-19 aşı geliştirme çalışmaları. MCBU SBED. 2020;7(4):571-5. <https://doi.org/10.348087/cbusbed.749009>
59. Pavel STI, Yetiskin H, Uygut MA, et al. Development of an inactivated vaccine against SARS CoV-2. Vaccines. 2021;9(11):1266. <https://doi.org/10.3390/vaccines9111266>
60. Okyay P. Covid-19 aşı çalışmaları, Türk Tabipleri Birliği Covid-19 pandemisi altıncı ay değerlendirme raporu. 2022. [https://www.ttb.org.tr/kutuphane/covid19-rapor_6/covid19-rapor_6_Part24.pdf] (Erişim tarihi: 24 Şubat 2022).
61. Rey-Jurado E, Tapia F, Muñoz-Durango N, et al. Assessing the importance of domestic vaccine manufacturing centers: an overview of immunization programs, vaccine manufacture, and distribution. Front Immunol. 2018;9:26. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00026>
62. Standaert B, Sauboin C, DeAntonio R, et al. How to assess for the full economic value of vaccines? From past to present, drawing lessons for the future. J Mark Access Health Policy. 2020;8(1):1719588. <https://doi.org/10.1080/20016689.2020.1719588>