



Viral Aşılar ve Yeni SARS Koronavirüs-2'ye Karşı Aşı Geliştirme Çalışmalarında Güncel Durum

Viral Vaccines and Current Status of Vaccine Developing Studies Against Novel SARS Coronavirus-2

Hilmi Uygun, Recep Kesli

ÖZET

Amaç: Aşılar ve bağışıklama programları enfeksiyon hastalıklarının mortalite ve morbidite oranlarının azaltılmasında en etkili tıbbi girişimler olmuşturlardır. Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan ve bir salgına neden olan Koronavirüs Hastalığı-2019 (KOVİD-19), kısa sürede 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir. Bu derleme yazısında viral aşılar ile ilgili genel bilgilerin ve KOVİD-19 aşısı geliştirilmesi ile ilgili son durumun özet olarak sunulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Son zamanlarda yayımlanan literatürler, KOVİD-19'a karşı aşı geliştirme ile ilgili aşı çalışma gruplarına, Dünya Sağlık Örgütü'ne ve Hastalık Kontrol Merkezi'ne ait teknik raporlar incelenmiştir.

Bulgular: Dünya genelinde halk sağlığı, ekonomi ve toplum üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmak için KOVİD-19'a karşı etkin bir aşının geliştirilmesine acilen ihtiyaç vardır. Sars CoV-2 genom yapısı tanımlandıktan sonra tüm dünyada aşı geliştirme çalışmaları hızla başlamıştır. Geleneksel yöntemlerle etkin bir viral aşının geliştirilmesi ortalama olarak 10 yıl sürmektedir. Ancak SARS CoV-2'ye karşı aşı geliştirme çalışmaları çok kısa bir sürede faz 3 aşamasına geçmiştir.

Sonuç: Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı son aşı çalışmaları listesinde klinik değerlendirme aşamasında 52 ve klinik öncesi değerlendirme aşamasında 162 olmak üzere toplam 214 aşı çalışması devam etmektedir. Faz 3 aşamasında ise 13 aşı adayı vardır. Bu derlemede SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen aşılar ile ilgili güncel durum özetlenmiştir.

Anahtar sözcükler: COVID-19; immünizasyon; SARS-CoV-2; Viral aşılar.

ABSTRACT

Objectives: Vaccines and immunization programs have been the most effective medical interventions in reducing the mortality and morbidity rates of infectious diseases. Coronavirus Disease-2019 (COVID-19), which originated in Wuhan, China, and caused an epidemic, was soon declared as a pandemic by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020. In this review it was aimed to summarize the general information about viral vaccines and the current situation regarding the development of COVID-19 vaccines.

Methods: Recently published literature, technical reports of vaccine study groups, WHO and Centers for Disease Control and Prevention (CDC) on vaccine development against COVID-19 were reviewed.

Results: Development of an effective vaccine against COVID-19 is urgently needed in order to mitigate the adverse effects of COVID-19 on public health, economy and society worldwide. After the Sars CoV-2 genome structure was identified, vaccine development studies started rapidly all over the world. On average, it takes 10 years to develop an effective viral vaccine with conventional methods. However, studies on developing vaccine against Sars CoV-2 have moved to phase 3 in a very short time.

Conclusion: In the list of the latest vaccine studies published by WHO, a total of 214 vaccine studies are in progress, 52 of which are at the clinical evaluation phase and 162 at the pre-clinical evaluation phase. In Phase 3, there are 13 vaccine candidates. In this review, the current situation in vaccines developed against SARS-CoV-2 is briefly presented.

Keywords: COVID-19; immunization; SARS-CoV-2; Viral vaccines.

Selçuk Üniversitesi, Tıp
Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Konya

Atıf için yazım şekli: Uygun
H, Kesli R. Viral Aşılar ve Yeni
SARS Koronavirüs-2'ye Karşı
Aşı Geliştirme Çalışmalarında
Güncel Durum. Bosphorus
Med J 2020;7(Suppl: 1):1-7.

Başvuru tarihi: 22.10.2020

Kabul tarihi: 17.12.2020

Yazışma Adresi:

Dr. Recep Kesli, Selçuk Üniver-
sitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Konya, Turkey

Tel:

+90 332 224 47 50

e-posta:

recepkesli@gmail.com

OPEN ACCESS



This work is licensed under a
Creative Commons Attribution-
NonCommercial 4.0 International
License.

Aşılar, belirli hastalıklara karşı aktif adaptif bağışıklık sağlayan biyolojik maddelerdir.^[1] Aşılar öldürülmüş veya zayıflatılmış mikroorganizmalardan ya da antijenik parçalarından hazırlanıp enjeksiyon, oral damla veya bu-run spreji ile uygulanabilmektedir.^[2] 20. yüzyılın en önemli halk sağlığı başarılarından biri sayılan aşıların her yıl 2-3 milyon hayatı kurtardığı tahmin edilmektedir.^[3] Aşı sayesinde çiçek hastalığı eradike edilmiş, çocuk felci ve kızamık gibi hastalıkların insidansı büyük ölçüde azaltılmıştır.^[3, 4]

İdeal bir aşıdan beklenen özellikler; etkili ve güvenli olması, uzun süre bağışıklık sağlama, yan ve toksik etkilerinin olmaması, enfeksiyon oluşturmaması, uzun süre dayanıklı olması, muhafaza edilebilmesi ve ucuz olmasıdır. Ayrıca kolay uygulanmalı ve diğer aşılarla kombinasyon haline getirmeye uygun olmalıdır.^[5, 6]

Aşı Geliştirme Aşamaları

PREKLİNİK FAZ (FAZ 0): İnsan çalışmalarından önce hayvanlarda yapılan in vitro ve in vivo araştırmaları kapsar. Aday aşının güvenliğini ve immünojenitesini değerlendirmek için doku, hücre kültürü sistemleri veya hayvan testleri kullanılır. Araştırmanın bir sonraki aşaması için güvenli bir başlangıç dozu hakkında fikir edinilir. Pek çok aday aşı, istenen bağışıklık cevabını oluşturamadıkları için bu aşamayı geçemezler. Klinik öncesi aşamalar genellikle 1-2 yıl sürer.^[7-9]

FAZ 1: Az sayıda (20-100) sağlıklı gönüllüde aşının farmakokinetik özellikleri ve yan etkileri araştırılır. Bu fazın ana amacı 'güvenlik verisini elde etmek ve aşının tetiklediği bağışıklık cevabının türünü ve kapsamını belirlemektir. Çalışmalar ortalama 1-1,5 yılda tamamlanır.^[7-9]

FAZ 2: 100-200 kişilik bir grup katılır ve üniversite hastaneleri gibi tek bir merkezde yapılır. Çalışmalar genelde tek kör ve plasebo kontrollü olarak planlanır. Bu fazın ana amacı etkinlik ve güvenlidir. Bu fazda aday aşının optimal dozu, başlangıç programı ve güvenlik profili tanımlanmalıdır. Çalışmaların tamamlanması ortalama 2 yılı alır.^[7-9]

FAZ 3: 1000 ila 10000 arasında insan bu çalışmalarda yer alır. Çalışmalar genelde çok merkezli, çok uluslu, randomize ve çift kör olarak düzenlenir. Bu fazın ana amacı etkinliğin kanıtlanması ve büyük gruplarda güvenliğin değerlendirilmesidir. İlgili kuruluşlara (Food and Drug Administration, USA/FDA, European Medicine Agency/EMA) ruhsat başvurusu yapılır. Çalışmaların tamamlanması 3-4 yıl sürer.^[7-9]

FAZ 4: Aşının piyasaya çıkmasından sonraki fazdır. İlacın

piyasa çıktıktan sonraki yan etkilerinin belirlenmesi (farmakovijilans) ve farmakoekonomi çalışmaları ile başka ilaçlarla etkileşime girip girmediği bu aşamada araştırılır. Bu fazın ana amacı uzun süre güvenilirlik verilerinin toplanmasıdır.^[7-9]

Aşı Çeşitleri

Aşıları canlı, inaktif, toksoid ve biyoteknolojik aşılar olmak üzere dört ana sınıfa ayırabiliriz.

Canlı atenüe aşılar, zayıflatılmış, değiştirilmiş veya vahşi tipteki muadillerinden daha az virülan olarak seçilmiş patojenler içerir.^[10] Canlı zayıflatılmış aşıların üretiminde kullanılan en sık yöntem in vitro kültür ortamında seri pasaj yapılmasıdır.^[11] Bu tür aşılarla kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği aşıları örnek verilebilir.

Canlı atenüe vektörler, canlı atenüe virüs ve bakteriler kendilerine karşı aşı olarak kullanılabilirler gibi farklı antijenlere karşı bağışık yanıtları uyarmak için taşıyıcı bir platform olarak da kullanılabilirler.^[12, 13] Vektörlü aşılar, patojenin antijenik proteinlerini eksprese eden patojenik olmayan virüs veya bakterilerden yapılır. En sık kullanılan virüs vektörleri, adenovirüsler, poksvirüsler, alfavirüslerdir. Salmonella spp., Shigella spp., Listeria spp., Mycobacterium bovis bakteriyel vektörler olarak kullanılmaktadır.^[12, 13]

İnaktif aşılar, patojenin ısıyla, radyasyonla veya kimyasallarla (glutaraldehit, formaldehit vs.) inaktive edilmesiyle üretilir. İnaktivasyon, patojenin çoğalma ve hastalığa neden olma yeteneğini yok eder, ancak patojenin immünojenitesi korunur ve bağışıklık sistemi hedeflenen patojeni tanıyabilir. İnaktif polio, aselüler boğmaca, kuduz ve hepatit A inaktif aşılarıdır.^[14]

Altbirim aşılar, tüm patojen yerine bağışıklık sistemine antijen olarak sunulabilen patojenin seçilmiş parçalarını içerir. Bu parçalar proteinler, polisakkaritler veya virüs benzeri partiküller olabilir. Hepatit B virüsü için rekombinant altbirim aşısı üretilmiştir. Hepatit B Virüs aşısı, maya ekspresyon sisteminden HBV yüzey antijeni (HBsAg) eksprese edilerek üretilir.^[11, 15]

Toksoid aşılar, Clostridium tetani, Clostridium difficile veya Corynebacterium diphtheriae gibi bazı bakteri toksinlerinin ısı, kimyasallar veya her ikisi kullanılarak detoksifiye edilmesiyle üretilir. Toksoidler olarak adlandırılan inaktive edilmiş toksinler patojenik değildir, ancak nötralize edici antikorları indüklerler. Difteri ve tetanoz aşıları toksoid aşılarıdır.^[16, 17]

Polisakkarit tabanlı altbirim aşılar, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tip b gibi polisakkarit kapsüle sahip patojenlere karşı geliştirilmiş aşılardır. Kültürde üreyen bakterilerden saçılan polisakkaritlerin saflaştırılması ile elde edilir. T-bağımlı bir protein antijeninin eklenmesi ile konjuge aşılar elde edilir.^[18]

Virüs benzeri partiküller (VBP), yapısal viral proteinlerin kendiliğinden bir araya gelmesi ile oluşan viral genomdan yoksun multiprotein yapılarıdır. Rekombinan olarak eksprese edilen viral proteinler genom içermediği için replike olmazlar. VBP'lerin en iyi bilinen örnekleri, serviks kanserine karşı koruma sağlayan insan papilloma virüsü (HPV) aşılardır.^[12, 19]

Reverse aşılama, İmmünojen proteinlerin “reverse” transkripsiyon yöntemi ile DNA'sının belirlenmesi ve bu DNA'dan antijenin sentezlenmesi yöntemidir. Reverse aşılama yöntemi *Neisseria meningitidis* serogrup B'ye karşı aşı geliştirmek için kullanılmıştır.^[20]

Nükleik asit aşıları, insan hücreleri tarafından alınan antijenik proteinleri kodlayan DNA veya RNA'dan oluşmaktadır. DNA veya RNA'nın hedef proteini kodlaması sonucunda bağışıklık sistemine antijen sunumu indüklenerek immün yanıt tetiklenir.^[21, 22]

SARS-CoV-2 Aşı Çalışmaları

Koronavirüsler(CoV), Coronaviridae ailesi içinde yer alan zarflı ve tek sarmallı pozitif polariteli RNA virüsleridir. Zarflı virüsler dış etkenlere daha duyarlıdır. Pozitif polariteli olmasından ötürü bulaşıcılık oranı yüksektir. RNA molekülünün stabil olmayan yapısından dolayı mutasyonlara daha açıktır.^[23]

Koronavirüsler, hafif üst solunum yolu enfeksiyonundan Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Sendrom Corona Virus /MERS-CoV) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Sendrom Corona-virus/SARS-CoV) gibi daha şiddetli enfeksiyonlara kadar çeşitli klinik tablolara neden olan büyük bir virüs ailesidir.^[24]

Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan Şehrinde, 31 Aralık 2019'da su ürünleri pazarı kaynaklı bir viral pnömoni salgını meydana gelmiş, yapılan incelemeler neticesinde bu hastalığın SARS-CoV'a çok benzer yeni bir virüs enfeksiyonu olduğu saptanmıştır. Birkaç hafta içinde, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2019 yeni koronavirüs (2019-nCoV) ve Uluslararası Virüs Taksonomi Komisyonu tarafından şiddetli akut

solunum sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) olarak isimlendirilmiştir. Üç ay içerisinde tüm dünyada küresel bir pandemi meydana gelmiştir. DSÖ, bu salgını 11 Mart 2020'de pandemi olarak ilan etmiştir.^[25, 26] Bugün itibarıyla (13 Aralık 2020) 70 milyon 228 bin 447 vaka ve 1 milyon 595 bin 187 ölüm meydana gelmiştir.^[27]

Aşı çalışmalarında SARS-CoV-2'deki S proteini, birincil hedeftir. SARS-CoV-2 S protein yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.

DSÖ dünyada süren aşı çalışmalarının listesini 8 Aralık 2020 tarihinde güncelleyerek yayınlamıştır. Buna göre, klinik değerlendirme aşamasında 52 ve klinik öncesi değerlendirme sürecinde de 162 olmak üzere toplam 214 aşı çalışması devam etmektedir. Klinik araştırma Evre 3 aşamasındaki on üç aşı adayının dördü çoğalma yeteneği olmayan viral vektör aşısı, dördü inaktif virüs aşısı, ikisi RNA aşısı, ikisi protein altbirim aşısı biri de virüs benzeri partikül aşısıdır.^[28]

Sinovac'ın Aşı Çalışması

Sinovac yakın zamanda, 18-59 yaş arası 600 sağlıklı yetişkinde yapmış olduğu randomize, çift kör, plasebo kontrollü Faz 2 çalışma sonuçlarını bildirmiştir. Bu çalışmada alüminyum hidroksit ile adjuvanlı inaktif coronavac aşısını kullanmıştır. 2 ve 4 hafta arayla 3 µg veya 6 µg iki doz prime-boost rejimi uygulanmıştır.^[29]

Bireylerin %90'ından fazlası serokonversiyon göstermiştir. 4 hafta aralıkla verilen aşıda daha yüksek antikor titreleri gözlenmiştir. 18-39 yaşındakilerde yaşlılara nazaran daha iyi antikor cevabı gelişmiştir. Aşı güvenlik profili açısından olumlu sonuçlar vermiş olup ciddi yan etki gözlenmemiştir. Aşı Faz 3 klinik deneylerinde değerlendirilmektedir.^[29, 30] Bu aşı istekli olan ülkelerin kullanımına sunulmuştur.

Cansino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology'nin Aşı Çalışması

Çinli Cansino Biologics şirketi ve ülkenin Askeri Tıp Bilimleri Akademisi'ndeki Biyoloji Enstitüsü ile birlikte spike proteinini eksprese eden, replike olmayan AdV5 bazlı bir aşı geliştirmektedir. Cansino, 18 yaş ve üzeri 508 sağlıklı yetişkinde randomize, çift kör, plasebo kontrollü Faz 2 çalışmasının verilerini yayınlamıştır.^[31]

Aşı, 5x10¹⁰ VP (virüs partikülü) ve 1x10¹¹ VP olmak üzere iki grupta tek doz olarak uygulanmıştır. Aşılamadan 28 gün sonra hem hücresel yanıtlar hem de nötralize edici antikor yanıtları değerlendirilmiştir. T hücre yanıtları yüksek dozda

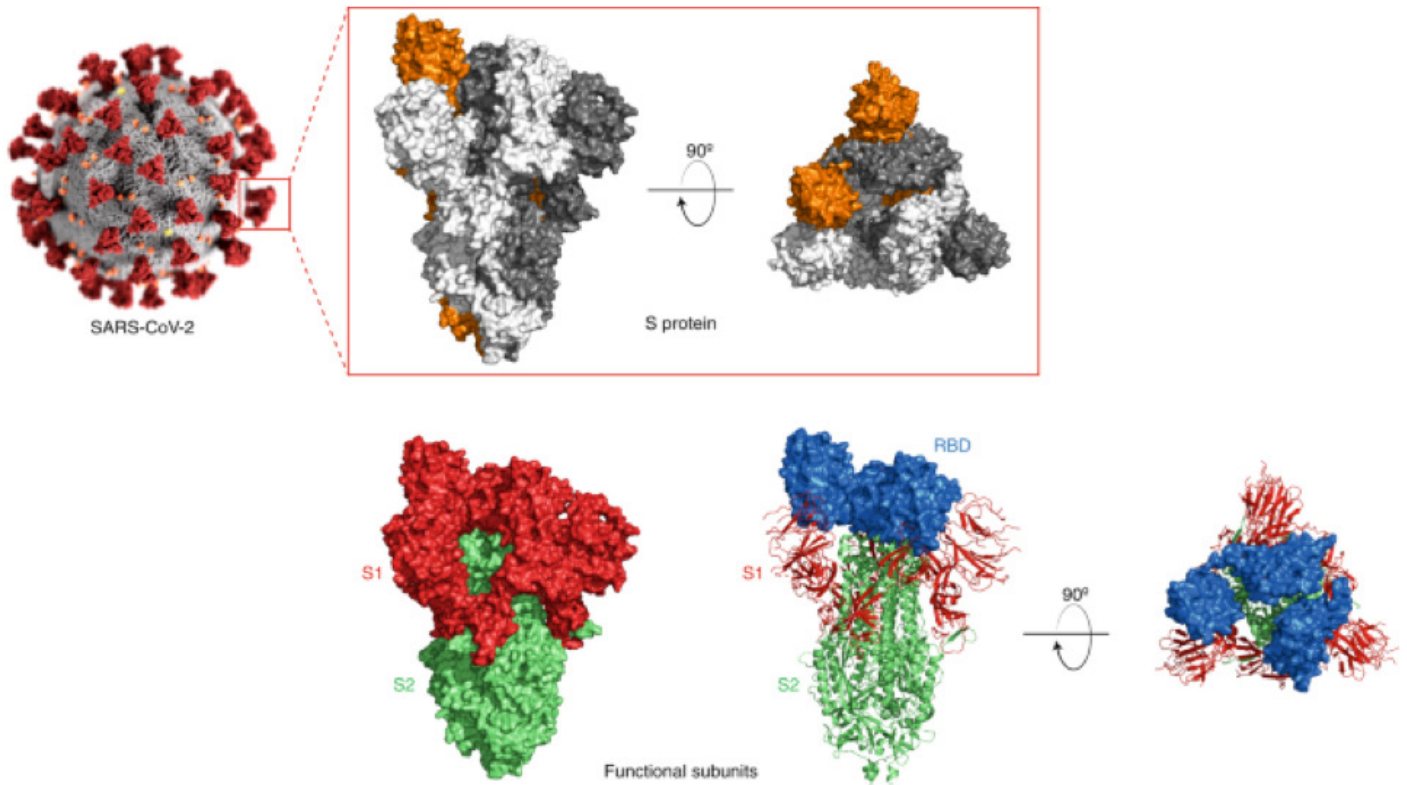


Figure 1. S proteini üç zincirden (turuncu, gri ve beyaz renklerde tasvir edilmiştir) bir araya gelmiştir. İşlevsel olarak S1 (kırmızı) ve S2 (yeşil) alanına bölünmüştür. S1, reseptör bağlanma alanını içerir.*

*Shin MD, et al. Nature Nanotechnol,2020; 15(8):646-55.

%90(253 kişiden 227'sinde) düşük dozda %88(129 katılımcınının 113'ünde) oranında gelişmiştir. Serokonversiyon oranı ise yüksek dozda %59 (253 katılımcınının 148'inde) düşük dozda %47 (129 katılımcınının 61'inde) şeklinde sonuçlanmıştır. Aşı güvenlik profili açısından değerlendirildiğinde yüksek dozda daha ciddi yan etki göstermiştir. En yaygın yan etkiler aşı bölgesinde ağrı, baş ağrısı ateş ve yorgunluk olmuştur. 5x10⁵ VP dozundaki bu aşı adayını Faz 3 klinik deneylerinde değerlendirilmektedir. Ayrıca bu aşı Çin ordusunda kullanılmak üzere lisanslıdır.^[30, 31]

Oxford Aşı Çalışması

Oxford Üniversitesi (İngiltere), AstraZeneca ve Hindistan Serum Enstitüsü (Hindistan) ile birlikte, spike proteini ekspres eden replike olmayan ChAdOx1 vektörü ile ChAdOxn-CoV-19'u geliştirmektedir. 20 Temmuz'da, 18-55 yaş arası 1077 katılımcıyla yapılan Faz 1/2 tek kör randomize kontrollü çalışmasının sonuçları yayınlanmıştır.^[32]

Aşı grubundaki katılımcıların büyük çoğunluğuna tek doz 5x10¹⁰ VP verilmiştir. Tüm katılımcılarda SARS-CoV-2 virüsüne karşı güçlü bağışıklık tepkisi oluşturduğu gösterilmiştir. ChAdOx1 nCoV-19'a karşı ciddi yan etki meydana gelmemiş-

tir. Bildirilen yan etkilerinin çoğu hafif veya orta şiddettedir ve tümü kendi kendini sınırlayıcı niteliktedir. En yaygın yan etkiler yorgunluk, baş ağrısı ve ateş olarak gözlenmiştir. Bu aşı adayını şu anda birkaç ülkede Faz III klinik denemelerinde değerlendirilmektedir.^[30, 32] Bu aşı istekli olan ülkelerin kullanımına sunulmuştur.

Gamaleya Araştırma Entitüsünün Aşı Çalışması

SARS-CoV-2 spike glikoproteinini ekspres eden replike olmayan rAd26-S ve rAd5-S iki farklı adenovirüs vektör bazlı bir COVID-19 aşısı geliştirmektedir. Bu aşı Faz 1 ve Faz 2 çalışmalarını 38 ve 38 kişi olmak üzere 76 kişinin katılımı ile tamamlanmış ve 4 Eylül 2020 tarihinde yayınlanmıştır. Katılımcılar aşığı iyi tolere etmişlerdir ve tüm katılımcılarda IgG yanıtları ortaya çıkmıştır. Spesifik T hücre cevapları aşılamanın 28. gününde zirveye ulaşmıştır. Bu aşı adayını Faz 3 klinik deneylerinde değerlendirilmektedir.^[33]

Novavax' ın NVX-CoV2373 Aşı Çalışması

Novavax, 18-59 yaşlarındaki 131 sağlıklı yetişkinde VX-CoV2373 ile randomize, gözlemci kör, plasebo kontrollü Faz 1 deneme sonuçlarının birincil analizini 2 Eylül'de yayınla-

miştir. NVX-CoV2373, trimerik tam uzunlukta SARS-CoV-2 spike glikoproteinleri ve Matrix-M1 adjuvanından oluşan rekombinant nanopartikül bir aşıdır.^[34]

Antijen, adjuvan Matrix-M ile veya adjuvansız 5 veya 25 µg'lık dozlarda 3 hafta arayla prime boost rejimi olarak verilmiştir. Adjuvan eklenmesi, bağışıklık yanıtlarında artışa neden olmuştur. Hem 5 hem de 25 µg adjuvanlı aşılar boost sonrası %100 serokonversiyon oluşmuştur ve yüksek antikor titreleri gözlenmiştir. Bu veriler hem bir adjuvanın dahil edilmesinin hem de bir prime-boost rejiminin değerini göstermektedir. Lokal reaktöjenite ve sistemik olaylar hafif olup çoğunlukla adjuvanlı grupta gözlenmiştir. Halsizlik, yorgunluk ve baş ağrısı en sık görülen yan etkilerdir. Bu aşı adayı Faz 3 denemelerini yapmaktadır.^[30, 34]

Moderna'nın Aşı Çalışması

Moderna, 18-55 yaşları arasındaki 45 sağlıklı bireyde mRNA-bazlı aşısı mRNA-1273 ün Faz 1 çalışmasının ön raporunu yayınladıktan sonra 56-70 yaş kapsayan 40 yaşlı katılımcıyı dahil ederek son raporunu 26 Eylül'de yayınlamıştır.^[35]

Aşı 25 µg, 100 µg veya 250 µg olarak üç gruba 4 haftalık aralıkla prime-boost rejimi olarak uygulanmıştır. Yaşlılarda ise 25 µg, 100 µg olarak uygulanmıştır. Tüm gruplarda iyi düzeyde antikor cevapları gelişmiştir. Yan etkiler doza bağlı olup en yüksek dozda daha yaygındır. En yaygın görülen yan etkiler baş ağrısı, yorgunluk, miyalji, titreme ve enjeksiyon bölgesinde ağrıdır. Takviye dozundan daha sonra yan etkiler daha yaygın gözlenmiştir. 250 µg grubundaki katılımcıların %21'i bir veya daha fazla ciddi yan etki bildirmiştir. Düşük dozlarda ciddi yan etki bildirilmemiştir. Bu aşı adayı yetişkinlerde ve yaşlılarda Faz 3 klinik deneylerinde 100 µg dozunda değerlendirilmektedir.^[35]

Pfizer'ın BNT162b1 ve BNT162b2 Aşı Çalışması

Biontech şirketi (Almanya), Pfizer (Amerika Birleşik Devletleri/ ABD) ve Fosun Pharma (Çin) ile iş birliği içinde, yakın zamanda, 18-45 yaş arası 45 sağlıklı yetişkinde BNT162b1 ile devam eden bir Faz 1/2 randomize, plasebo kontrollü, gözlemci-kör doz yükseltme çalışmasının verilerini 12 Ağustosta yayınlamıştır. Bu aşı nötralize edici antikorların anahtar hedefi olan SARS-CoV-2 spike proteininin reseptör bağlanma alanını eksprese eden nükleozid modifiye edilmiş mRNA'yı içerir.^[36]

Üç doz olarak 10, 30 ve 100 µg, 3 haftalık aralıkla bir prime-boost aşılama rejimi olarak test edilmiştir. RNA bazlı SARS-CoV-2 aşı adayı BNT162b1, daha önce mRNA bazlı aşılar için gözlemlenenlerle tutarlı tolere edilebilirlik ve güvenlik profili sergilemiştir. En sık görülen yan etkiler yorgunluk, baş ağrısı ve ateş olmuştur. mRNA-1273'e benzer şekilde, yan etkiler takviye dozundan sonra daha yaygındır. BNT162b2, BNT162b1'e benzer, ancak iki prolin mutasyonu ile tam uzunlukta bir S proteinini kodlar. İki aday arasındaki antikor titreleri benzerken, BNT162b2 daha uygun bir güvenlik profili göstermiştir. BNT162b2 ilerlemek için seçilmiş olup şu anda sağlıklı yetişkinler ve yaşlılarda Faz 3 çalışmasında değerlendirilmektedir.^[36, 37] İngiltere'de MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, İlaç ve Sağlık Bakımları Düzenleme Kurumu) 2 Aralık 2020'de bu aşının acil kullanımına onay vermiştir. 11 Aralık 2020'de ise FDA acil kullanım için bu aşıya onay vermiştir.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Faz 3 aşamasında olan SARS CoV-2 aşılarının özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Türkiye'de Yürütülen Aşı Çalışmaları

DSÖ kayıtlarında ülkemizden 11 adet COVID-19 aşı çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmaların tamamı prelinik aşama-

Tablo 1. DSÖ Verilerine göre faz 3 aşamasında olan SARS CoV-2 aşılarının özellikleri*

COVID-19 aşı üreticileri	Aşı platformu	Doz sayısı	Doz zamanları	Uygulama yolu
Sinovac	İnaktif	2	0 ve 14. gün	İM enjeksiyon
University of Oxford/AstraZeneca	Non-replike viral vektör	1		İM enjeksiyon
CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Non-replike viral vektör	1		İM enjeksiyon
Gamaleya Research Institute	Non-replike viral vektör	2	0 ve 21. gün	İM enjeksiyon
Novavax	Protein alt birim	2	0 ve 21. gün	İM enjeksiyon
Moderna/NIAID	RNA	2	0 ve 28. gün	İM enjeksiyon
BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	RNA	2	0 ve 28. gün	İM enjeksiyon

*<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.

dadır. (WHO, 2020) (Üniversite ismine göre alfabetik olarak sıralanmıştır).

1. Ankara Üniversitesi, Ankara, Nonreplike Viral Vektör Aşısı Ege Üniversitesi, DNA Aşısı, İzmir.
2. Bezmialem Vakıf Üniversitesi, VBP, İstanbul.
3. Boğaziçi Üniversitesi, İstanbul, Protein Altbirim Aşısı, İstanbul.
4. Erciyes Üniversitesi, Kayseri İnaktive Aşı, Kayseri.
5. Erciyes Üniversitesi, Kayseri Nonreplike Viral Vektör Aşısı, Kayseri.
6. İzmir Biyotıp Ve Genom Merkezi, İzmir, Protein Altbirim Aşısı, İzmir.
7. Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, İstanbul, Canlı Atenüe Virüs Aşısı, İstanbul.
8. Ortadoğu Teknik Üniversitesi (ODTÜ), VBP, Ankara.
9. Selçuk Üniversitesi, İnaktive Aşı, Konya.
10. Selçuk Üniversitesi, Konya, mRNA Aşısı, Konya.

Sonuç

COVID-19 aşı çalışmaları çok hızlı bir şekilde devam etmektedir. Geleneksel aşı geliştirme yöntemleri ile bir aşının geliştirilmesi ortalama olarak 10 yıl sürmektedir, ancak koronavirüs aşı çalışmaları göstermiştir ki çok daha kısa sürelerde aşı geliştirmek mümkündür.

Şu anda koronavirüs aşı bağışıklığının ne kadar süreceği doğal bağışıklığa kıyasla daha uzun veya kısa mı olacağı bilinmemektedir. Ancak takviye dozlarla bağışıklık artırılabilirdiği için önemli bir problem olarak durmamaktadır.

Kişi başı iki aşıya ihtiyaç olacağını varsayarsak, 16 milyar doz aşıya gereksinim duyulmaktadır. Aşılar ruhsatlandırıldıktan sonra küresel çapta nasıl ve hangi önceliklerle dağıtılacağı açık değildir. Ancak pek çok ülkede yüksek risk gruplarına ve sağlık çalışanlarına öncelik verilmesi muhtemeldir.

Açıklamalar

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – R.K.; Dizayn – R.K.; Denetim – R.K.; Meteryal – H.U.; Veri toplama veya işleme – H.U.; Analiz ve yorumlama – H.U.; Literatür arama – H.U., R.K.; Yazan – H.U.; Kritik revizyon – R.K.

Kaynaklar

1. Dai BX, Xiong Y, Li N, Jian C. Vaccine Types. In Vaccines-the History and Future. IntechOpen 2019. [CrossRef]
2. WHO. Q&A on Vaccines. Available at: <https://www.who.int/vaccines/questions-and-answers/q-a-on-vaccines>.
3. Delany I, Rappuoli R, De Gregorio E. Vaccines for the 21st century. EMBO Mol Med 2014;6:708–20. [CrossRef]
4. Tognotti E. The eradication of smallpox, a success story for modern medicine and public health: what lessons for the future? J Infect Dev Ctries 2010;4:264–6. [CrossRef]
5. Ada GL. The ideal vaccine. World J Microbiol Biotechnol 1991;7:105–9. [CrossRef]
6. Levine MM, Sztein MB. Vaccine development strategies for improving immunization: the role of modern immunology. Nat Immunol 2004;5:460–4. [CrossRef]
7. World Health Organization. WHO Technical Report Series; Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products - Annex 4; No. 924. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/trs-924-annex4>.
8. CDC. Vaccines for Your Children. Available at: https://www.cdc.gov/vaccines/parents/infographics/journey-of-child-vaccine.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Fparents%2Finfographics%2Fjourney-of-child-vaccine-text.html.
9. The History of Vaccines. Vaccine Development, Testing, and Regulation. Available at: <https://www.historyofvaccines.org/content/articles/vaccine-development-testing-and-regulation>.
10. Vetter V, Denizer G, Friedland LR, Krishnan J, Shapiro M. Understanding modern-day vaccines: what you need to know. Ann Med 2018;50:110–20. [CrossRef]
11. Hajj Hussein I, Chams N, Chams S, El Sayegh S, Badran R, Raad M, et al. Vaccines Through Centuries: Major Cornerstones of Global Health. Front Public Health 2015;3:269. [CrossRef]
12. Abacıoğlu YH. Aşıların Hazırlanması: Geleneksel Yöntemler ve Yeni Yaklaşımlar. In: Badur S, editor. Aşı Kitabı. İstanbul: Akademi Yayınevi; 2012. p. 123–9.
13. Ramezanpour B, Haan I, Osterhaus A, Claassen E. Vector-based genetically modified vaccines: Exploiting Jenner's legacy. Vaccine 2016;34:6436–48. [CrossRef]
14. Cunningham AL, Garçon N, Leo O, Friedland LR, Strugnell R, Laupêze B, et al. Vaccine development: From concept to early clinical testing. Vaccine 2016;34:6655–64. [CrossRef]
15. Rappuoli R, Pizza M, Del Giudice G, De Gregorio E. Vaccines, new opportunities for a new society. Proc Natl Acad Sci U S A 2014;111:12288–93. [CrossRef]
16. World Health Organization. Diphtheria vaccines; WHO Position Paper. Wkly Epidemiol Rec 2006;81:21–32.
17. Moloney PJ. The Preparation and Testing of Diphtheria Toxoid (Anatoxine-Ramon). Am J Public Health (N Y) 1926;16:1208–10.
18. Pichichero ME. Protein carriers of conjugate vaccines: characteristics, development, and clinical trials. Hum Vaccin Immunother 2013;9:2505–23. [CrossRef]
19. Roldão A, Mellado MC, Castilho LR, Carrondo MJ, Alves PM. Virus-like particles in vaccine development. Expert Rev Vaccines 2010;9:1149–76. [CrossRef]
20. Rappuoli R. Reverse vaccinology. Curr Opin Microbiol

- 2000;3:445–50. [CrossRef]
21. Deering RP, Kommareddy S, Ulmer JB, Brito LA, Geall AJ. Nucleic acid vaccines: prospects for non-viral delivery of mRNA vaccines. *Expert Opin Drug Deliv* 2014;11:885–99. [CrossRef]
 22. Khan KH. DNA vaccines: roles against diseases. *Germes* 2013;3:26–35. [CrossRef]
 23. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367:1260–3. [CrossRef]
 24. Eryılmaz E, Keşli R. Sars Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) Virolojik Özellikleri ve Diğer Kornavirüslerden Farkı. *Selçuk Sağ Derg* 2020;1:1–9.
 25. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Sah R, Tiwari R, Yattoo MI, Patel SK, et al. SARS-CoV-2/COVID-19 and advances in developing potential therapeutics and vaccines to counter this emerging pandemic. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2020;19:40. [CrossRef]
 26. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report 55. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331479>.
 27. WHO. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/>.
 28. WHO. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
 29. Zhang YJ, Zeng G, Pan HX, Li CG, Kan B, Hu YL, et al. Immunogenicity and Safety of a SARS-CoV-2 Inactivated Vaccine in Healthy Adults Aged 18-59 years: Report of the Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Phase 2 Clinical Trial. *MedRxiv*, 2020. Doi: 10.1101/2020.07.31.20161216, [Epub ahead of print] [CrossRef]
 30. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 2020;586:516–27. [CrossRef]
 31. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020;396:479–88. [CrossRef]
 32. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;396:467–78. [CrossRef]
 33. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatullin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020;396:887–97. [CrossRef]
 34. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2320–32. [CrossRef]
 35. Anderson EJ, Roupheal NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2020;383:2427–38. [CrossRef]
 36. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* 2020;586:589–93. [CrossRef]
 37. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature* 2020;586:594–9. [CrossRef]