

COVID-19 Aşıları ile İlgili Randomize Kontrollü Çalışmaların Tanımlayıcı Özelliklerinin İncelenmesi

Investigation of Descriptive Characteristics of Randomized Controlled Trials of COVID-19 Vaccines

Elif Köse¹, Gökhan Oturak¹, Hasan Çetin Ekerbiçer¹, Alper Arsan², Arman Özaygın², Betül Nas², Beyza Yavuz², Büşra Nur Metin², Elif Şahin², Hande Çelik², Kadir Özkan², Kanan Mustafayev², Melike Kutlu², Merve Ayrıl², Merve Erdoğan², Neslihan Kılıç², Nilay Nur Önder², Emine Nuran Keske², Özge Arıcı², Özge Bölükbaşıoğlu², Sadeq Albishari²

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışmada 30 Mayıs 2021 tarihine kadar COVID-19 aşıları ile ilgili PubMed'de yayınlanmış randomize kontrollü çalışmaların tanımlayıcı özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: PubMed veri tabanında "vaccine" ve "COVID 19" anahtar kelimeleri taranarak ulaşılan 73 makale araştırmacılar tarafından incelenmiş, COVID 19 aşıları ile ilgili olan 33 randomize kontrollü çalışma (RKÇ) araştırmaya dahil edilmiştir. Araştırmacılar tarafından oluşturulan 17 maddelik soru formuna göre dahil edilen araştırmaların tanımlayıcı özellikleri incelenmiştir.

Bulgular: Pandeminin çıktığı andan itibaren yaklaşık bir buçuk yıl içinde yayınlanan 33 RKÇ makalesinde toplam araştırmacı yazar sayısı 946 olup makale başına ortalama yazar sayısı 28.67±18.56'dır. Makalelerin %39.3'ü The Lancet dergisinde, %27.2'si The New England Journal of Medicine'de yayınlanmıştır. Çalışmalarda kullanılan aşıların %36.3'ü mRNA aşısı, %21.2'si İnaktif aşı, %18.1'i Rekombinant adenovirus aşısı, %12.1'i Şempanze adenovirus tabanlı vektör aşısı, %6'sı BCG aşısıdır. Aşıların %22.5'i Faz 1, %12.9'u Faz 2, %19.3'ü Faz 3, %3.2'si Faz 4, %32.3'ü Faz 1-2, %9.6'sı Faz 2-3 çalışmasıdır.

Sonuç: COVID-19 aşıları ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmaların çoğunluğu mRNA aşıları ve inaktif aşılar için yapılmış Faz 1 ve Faz 2 çalışmalarıdır. Çocuk yaş grubu üzerine aşıların etkisini değerlendirecek çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmalarda daha çok aşıların güvenliği incelenmiş olup aşıların etkinliği ve etkililiği üzerine daha kısıtlı bilgiler vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19 aşıları; Randomize Kontrollü Çalışma; Aşılar; PubMed

Abstract

Introduction: The aim of this study was to examine the descriptive characteristics of randomized controlled trials published in PubMed on COVID-19 vaccines until May 30, 2021.

Materials and Methods: Seventy three articles reached by scanning the keywords "vaccine" and "COVID 19" in the PubMed database were reviewed by researchers, 33 randomized controlled trials (RCTs) related to COVID 19 vaccines were included in the study. According to the 17-item questionnaire created by the researchers, the descriptive features of included studies were examined.

Results: The total number of investigative authors in 33 RCT articles published in approximately one and a half years from the outbreak of the pandemic was 946, and the average number of authors per article was 28.67±18.56. 39.3% of the articles were published in The Lancet and 27.2% in The New England Journal of Medicine. Of the vaccines used in the studies, 36.3% mRNA vaccine, 21.2% Inactivated vaccine, 18.1% Recombinant adenovirus vaccine, 12.1% Chimpanzee adenovirus-based vector vaccine, 6% BCG vaccine. 22.5% of vaccines are Phase 1, 12.9% Phase 2, 19.3% Phase 3, 3.2% Phase 4, 32.3% Phase 1-2, 9% ,6 of them are Phase 2-3 studies.

Conclusion: The majority of randomized controlled trials on COVID-19 vaccines are phase 1 and phase 2 trials for mRNA vaccines and inactivated vaccines. Studies are needed to evaluate the effect of vaccines on the pediatric age group. In studies, the safety of vaccines has been examined more, and there is limited information on efficacy and effectiveness of vaccines.

Key Words: COVID-19 vaccines; Randomized Controlled Trial; Vaccines; PubMed

Giriş

Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Çin'in bir şehri olan Wuhan'da nedeni tam olarak

bilinmeyen pnömoni vakalarının bulunduğu doğrultusunda bilgilendirilmiş, Çinli yetkililer tarafından 7 Ocak 2020'de bu pnömonilerin

* Sorumlu Yazar: Gökhan Oturak Korucuk Mahallesi Konuralp Bulvarı No:81, 54290 Adapazarı/Sakarya Tel: 0536 648 13 78

E-mail: g.oturak@gmail.com Orcid: Gökhan Oturak 0000-0003-1608-8433 Elif Köse 0000-0002-2232-4538 Hasan Çetin Ekerbiçer 0000-0003-0064-3893 Alper Arslan 0000-0001-7948-3751 Arman Özaygın 0000-0002-2283-7659 Betül Nas 0000-0001-9427-8246 Beyza Yavuz 0000-0002-0329-680X Büşra Nur Metin 0000-0002-9987-2460 Elif Şahin 0000-0001-8406-1983 Emine Nuran Keske 0000-0002-3278-6509 Hande Çelik 0000-0002-6454-5849 Kadir Özkan 0000-0003-1731-0411 Kanan Mustafayev 0000-0001-6192-2461 Melike Kutlu 0000-0001-7254-0362 Merve Ayrıl 0000-0002-3886-1469 Merve Erdoğan 0000-0001-8457-8077 Neslihan Kılıç 0000-0002-7211-7449 Nilay Nur Önder 0000-0003-2513-2985 Özge Arıcı 0000-0002-9857-0639 Özge Bölükbaşıoğlu 0000-0002-5555-1913 Sadeq Albishari 0000-0002-1588-6495

Geliş Tarihi:12..07.2021, Kabul Tarihi:01.09.2021

nedeni olarak yeni bir koronavirüs tanımlanmıştır. İnsanlarda ilk kez görülen bu enfeksiyon hastalığı kaynağı ilk zamanlarda “2019-nCoV” olarak adlandırılmış, sonrasında “COVID-19 virüsü” adını almış, Çin dışında diğer birçok ülkeye yayılmasıyla pandemi olarak nitelendirilmiştir (1). Hastalık asemptomatik olabileceği gibi hastalarda pnömoni, solunum yetmezliği, çoklu organ yetmezliği veya şok gibi şiddetli ve kritik durumlar gözlenip ölümlerle sonuçlanabilmektedir (2). COVID-19’un optimum bir tedavisi olmamakla birlikte bazı çalışmalarda deksametazon, tocilizumab ve baricitinibin mortalite açısından, remdesivirin ise klinik olarak yararlı olduğu gösterilmektedir (3-5). COVID-19’un patogenezinin dayanarak, virüsün kendisini hedef alan yaklaşımlar (örneğin, antiviraller, pasif bağışıklık, interferonlar) erken enfeksiyon döneminde daha etkiliyken, immünmodülatör ilaçlar geç enfeksiyon döneminde daha etkili bulunmuştur (6). COVID-19’un oldukça hızlı yayılımı ile oluşan pandemi, kesin tedavinin olmamasıyla vaka sayılarındaki mortalite artışı, aşı çalışmalarına tüm dünya ülkelerinin hız vermesine neden olmuştur (7). Pandemiye durdurmak için en etkili yöntemin aşı olduğu kabul edilmektedir. 2020’nin sonunda, çeşitli aşılar kullanıma hazır hale gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü değerlendirilmekte olan aşı adaylarının güncel listesini tutmaktadır (8,9). Bu aşılar içinde yaygın olarak kullanılanlar Pfizer-BioNTech, Moderna, Oxford-AstraZeneca, Sinovac aşılardır. Şu anki verilere göre dünya nüfusunun %23.5’inin en az bir doz COVID-19 aşısı olduğu bilinmektedir. Dünya çapında 2,5 milyar doz COVID-19 aşısı yapılmıştır ve her gün yaklaşık 35.1 milyon doz aşı yapılmaya devam etmektedir (10). Tüm dünyada hızlı bir şekilde aşılama çalışmaları devam ederken, herkesin gözü aşılara ilgili bilimsel araştırmalara çevrilmiş durumdadır. Bilimsel araştırmalar içinde kanıt değeri en yüksek araştırmalar Randomize Kontrollü Çalışmalardır. Aşıların geliştirilme sürecinde de RKC’lar önemli yer tutmaktadır. Bu araştırmada 30 Mayıs 2021 tarihine kadar COVID-19 aşılı ile ilgili PubMed’de yayınlanmış Randomize Kontrollü Çalışmaların tanımlayıcı özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın yeri ve zamanı: Araştırma verileri 31.05.2021-27.06.2021 tarihleri arasında “Pubmed” veri tabanından, anahtar sözcükler taratılarak çevrimiçi olarak toplanmıştır. Araştırmanın Evreni, Örneklemi ve Veri Toplama

Yöntemi Araştırmanın verilerinin toplanmaya başladığı tarih olan 30 Mayıs 2021’den önceki son beş yılda PubMed’de yayınlanmış olan araştırmalardan, arama motoruna “COVID 19” ve “vaccine” anahtar kelimeleri yazılarak ve araştırma tipleri filtresinden “klinik çalışma” ve “randomize kontrollü çalışma” seçenekleri seçilerek ulaşılan 73 makale araştırmacılar tarafından taranmıştır. Araştırmada örneklem seçilmemiş olup, evrene dahil olan toplam 73 çalışma incelenmiştir. İncelenen makalelerden 40 tanesi COVID-19 aşılı ile ilgili olmadığı için veya randomize kontrollü çalışma olmadığı için araştırma dışı bırakılmıştır ve 33 makale değerlendirmeye alınmıştır. Araştırmaya dahil edilen makalelerin özelliklerini incelemek üzere, makalenin yayımlandığı dergi, yazar sayısı, araştırma popülasyonu özellikleri, aşının etkinliği-etkililiği, aşının yan etkileri gibi sorulardan oluşan toplam 17 maddelik soru formu araştırmacılar tarafından hazırlanmıştır. Her bir makale soru formu dikkate alınarak araştırmacılar tarafından ayrıntılı şekilde incelenmiştir.

Araştırmanın tipi: Araştırma tanımlayıcı tipte epidemiyolojik bir araştırmadır.

Araştırma verilerinin analizi: Tanımlayıcı istatistikler için kategorik değişkenlerde sayı ve yüzde; sayısal değişkenlerde ise ortalama ve standart sapma, en büyük ve en küçük değerler kullanılmıştır. Analizler için SPSS v23.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0; Armonk, NY, USA) paket programı kullanılmıştır.

Bulgular

Taranan 33 makalede toplam araştırmacı yazar sayısı 946 olup makale başına ortalama yazar sayısı 28.67 ± 18.56 ortancası 27’dir. En fazla yazarın bulunduğu çalışmadaki yazar sayısı 83 iken, en az yazarın bulunduğu çalışmada 4 yazar bulunmaktadır. COVID-19 aşılı ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmaların %15.4’ü ABD’de, %15.4’ü Çin’de, %11.3’ü Brezilya’da, %11.3’ü İngiltere’de, %9’u Güney Afrika’da, %4.5’i Almanya’da, %4.5’i Avustralya’da, %4.5’i İtalya’da, %4.5’i yapılmıştır. Yayınlanan iki makalede ise araştırmanın yapıldığı ülke belirtilmemiştir (Tablo 1). COVID-19 aşılı ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmalar (n=33) 10 farklı dergide yayınlanmıştır. Bunların %39.3’ü The Lancet, %27.2’si The New England Journal of Medicine, %9’u Elsevier Public Health Emergency Collection, %6’sı Clinical Trials, %3’ü JAMA: The Journal of the Amerikan Medical Association

Tablo 1: COVID 19 aşıları ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmaların yapıldığı ülkelerin dağılımı

Araştırmanın yapıldığı ülkeler	Sayı	(Yüzde)
ABD	7	(21.2)
Çin	7	(21.2)
Brezilya		
İngiltere	5	(15.1)
Güney Afrika	4	(12.1)
Almanya	2	(6)
Avustralya	2	(6)
İtalya	2	(6)
Rusya	2	(6)
Arjantin	1	(3)
Belçika	1	(3)
Hindistan	1	(3)
İspanya	1	(3)
Türkiye	1	(3)
Yunanistan	1	(3)
Belirtilmemiş	2	(6)

*Birden çok ülkede yapılmış araştırmalardaki ülkeler ayrı ayrı tabloya dahil edilmiştir.

Tablo 2: COVID 19 aşıları ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmaların yayımlandığı dergilerin dağılımı

Yayımlandığı Dergi	Sayı	(Yüzde)
The Lancet	13	(39.3)
The New England Journal of Medicine	9	(27.2)
Elsevier Public Health Emergency Collection	3	(9)
Clinical Trials	2	(6)
JAMA: The Journal of the American Medical Association	1	(3)
Cell	1	(3)
Chinese Medical Journal	1	(3)
Journal of Hematology & Oncology	1	(3)
MDPI (Multidisciplinary Digital Publishing Institute)	1	(3)
The Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology	1	(3)

dergisinde yayımlanmıştır (Tablo 2). COVID-19 aşıları ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmalarda kullanılan aşı tiplerine göre aşıların %36.3'ü mRNA aşısı, %21.2'si İnaktif aşı, %18.1'i Rekombinant adenovirus aşısı, %12.1'i Şempanze adenovirus tabanlı vektör aşısı, %6'sı BCG aşısıdır. Araştırmaların %6'sında ise kullanılan aşı tipi belirtilmemiştir. Aşı uygulaması metoduna göre ise aşıların %93.9'u İntramusüler, %6.1'i İntradermal uygulanmıştır. İntradermal uygulanan iki aşı da BCG aşısıdır. Yapılan çalışmaların Faz çalışmalarına bakıldığında ise aşıların %22.5'i Faz 1, %12.9'u Faz 2, %19.3'ü Faz 3, %3.2'si Faz 4, %32.3'ü Faz 1-2, %9.6'sı Faz 2-3 çalışmasıdır. İki doz arası geçen süreye göre %26.1'i 21 gün interval olan aşılar, %26.1'i 28 gün interval olan, %19'u tek doz uygulanan, %16.6'sı 14 gün interval olan, %2.3'ü 56 gün interval olan aşılar.

Çalışmaların %9.5'inde ise iki doz arası süre belirtilmemiştir (Tablo 3). COVID-19 aşıları ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmalara toplamda 143555 kişi katılmıştır. Araştırma başına ortalama 4350 ± 9223.3 katılımcı düşmektedir. Araştırmaya katılan katılımcı sayılarının ortancası 560,0'dır. En fazla katılımcının bulunduğu çalışmaya 37 706 kişi, en az katılımcının bulunduğu çalışmaya ise 8 kişi katılmıştır. Bu çalışmaların %68,6'sında cinsiyet belirtilmiştir. Cinsiyetin belirtildiği çalışmalara toplamda 98506 kişi katılmış olup araştırma başına ortalama $4104 \pm 8834,1$ kişi düşmektedir. Cinsiyetin belirtildiği çalışmalara katılan 98506 kişinin %50.6'sı (49986 kişi) erkek, %49.4'ü (48620 kişi) kadındır. Cinsiyetin belirtildiği çalışmalarda, çalışma başına ortalama 2082.7 ± 4547 erkek ve 2025 ± 4342.6 kadın düşmektedir. Çalışmaların %31.3'ünde ise

Tablo 3: COVID 19 aşıları ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmalarda aşıların üretim tipleri, uygulama metodları, faz çalışmaları ve iki doz arasında geçen sürelerin dağılımı

Üretim aşamalarına ait özellikler	Sayı	(Yüzde)
Aşı Tipi		
mRNA aşısı	12	(36.3)
İnaktif aşı	7	(21.2)
Rekombinant adenovirüs aşısı	6	(18.1)
Şempanze adenovirüsü tabanlı vektör aşısı	4	(12.1)
BCG	2	(6)
Belirtilmemiş	2	(6)
Aşı uygulama metodu		
Intramusküler	31	(93.9)
Intradermal	2	(6.1)
Faz		
1	7	(22.5)
2	4	(12.9)
3	6	(19.3)
4	1	(3.2)
1-2	10	(32.2)
2-3	3	(9.6)
İki doz arası geçen süre*		
21 gün	11	(26.1)
28 gün	11	(26.1)
Tek doz	8	(19)
14 gün	7	(16.6)
56 gün	1	(2.3)
Belirtilmemiş	4	(9.5)

*Bir araştırmada birden fazla doz aralıklarından oluşan gruplarla çalışılmıştır.

Tablo 4: Covid-19 aşıları ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmalara katılan kişi sayısı ve cinsiyet dağılımı

	Sayı	Araştırma başına düşen	Standart Sapma	Ortanca	Yüzde
Toplam katılımcı	143555	4350	9223.3	560	100
Cinsiyet belirtilmiş (n=24)	98506	4104	8834.1	580	68.6
Toplam Erkek	49986	2082,7	4547	275	50.6
Toplam Kadın	48620	2025	4342.6	305	49.4
Cinsiyet belirtilmemiş (n=9)	44949	4994,3	10945.2	400	31.3

cinsiyet belirtilmemiştir. Cinsiyetin belirtilmediği çalışmalarda toplamda 44 949 kişi katılmıştır. Çalışma başına ortalama $4\ 994,3 \pm 10\ 945,2$ katılımcı düşmektedir (Tablo 4). COVID-19 aşıları ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmaların %3'ü >16 yaş grubu, %24.2'si >18 yaş grubu, %12.1'i 18-55 yaş grubu, %15.1'i 18-59 yaş grubu,

%6'sı 18-60 yaş grubu ile yapılmıştır. Araştırmaların %6'sında dahil edilen katılımcıların yaş aralıkları belirtilmemiştir (Tablo 5). COVID-19 aşıları ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmaların %63.6'sı tek yaş grubu ile, %24.2'si iki, %3'ü üç, %3'ü dört, %3'ü beş, %3'ü altı farklı yaş grubu ile yapılmıştır (Tablo 5). İncelenen

araştırmaların %87.8'inde COVID-19 aşısı güvenlik (safety) açısından değerlendirilmiş; %45.4'ünde aşının etkililiği (efficacy) belirtilmiş; ve çalışmaların %6'sında aşının etkinliği (efficiency) belirtilmiştir (Tablo 6). COVID-19 aşuları ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmaların %66.6'sında lokal yan etkiler (enjeksiyon yerinde ağrı, şişlik, kızarıklık, kaşıntı gibi) belirtilirken, %33.3'ünde belirtilmemiştir. Sistemik yan etkilere bakıldığında ise çalışmaların %69.6'sında sistemik yan etkiler (ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, yorgunluk, eklem ağrısı, kas ağrısı gibi) belirtilirken, %30.3'ünde belirtilmemiştir.

Tartışma

Bu araştırmada COVID-19 pandemisinin ilan edildiği günden itibaren yaklaşık bir buçuk yıllık süre zarfında yapılan ve pubmedde yayınlanma aşamasına gelmiş olan randomize kontrollü aşı çalışmalarının incelenmesi amaçlanmıştır. Mevcut çalışma 30 Mayıs 2021 tarihine kadar olan toplam 33 aşı çalışmasını kapsamaktadır. İncelenen makalelerin %36.3'ü mRNA aşısı, %21.2'si inaktif aşı, %18.1'i rekombinant adenovirus aşısı, %12.1'i şempanze adenovirus tabanlı vektör aşısı, %6'sı BCG aşısı incelenirken, %6'sında ise hangi aşının incelendiği belirtilmemiştir. Araştırmaya dahil edilen çalışmaların faz aşamalarına bakıldığında ise aşuların %67.7'si Faz 1 ve 2 çalışmasıdır. Sathian ve arkadaşlarının yazdığı sistematik derlemede, 31 Aralık 2020 tarihine kadar çeşitli veri tabanlarında yayınlanan 14 aşı çalışması incelenmiş. Bu çalışmaların iki tanesinde Faz 1 ve Faz 2 sonuçları birlikte yayınlandığından o makaleler iki ayrı başlıkta değerlendirilmiş ve toplamda 16 çalışma incelenmiş. İncelenen çalışmalarda aşı tiplerinin %56.25'inin inaktive aşı, %31.25'inin mRNA aşısı, %12.5'inin adenovirus vektörlü aşı olduğu belirtilmiş. Yapılan çalışmada aşuların %75'inin iki doz, %12.5'inin tek doz, %6.25'inin üç doz ve %6.25'inin 1-2 doz uygulandığı belirtilmiş. İncelenen aşı çalışmalarının faz çalışmaları incelendiğinde %25'inin Faz 1, %25'inin Faz 1/2, %6.25'inin Faz 2 aşamasında olduğu görülmüş. Kalan %43.75'lik kısmın faz aşaması belirtilmemiş (11). Sathian ve arkadaşlarının araştırmasında inaktif aşuların daha yoğunlukta olması, mevcut araştırmaya göre daha önce derlenmiş olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çünkü inaktif aşulara ait çalışmalar diğer aşı tiplerine göre daha erken zamanda başlanmış, mRNA aşuları ve adenovirus vektör aşuları daha sonra geliştirilmiştir. Sathian ve arkadaşlarının çalışmalarıyla karşılaştırıldığında faz çalışmaları açısından mevcut çalışmada Faz 2/3, Faz 3 ve Faz 4 aşamasındaki aşular yoğunluktadır.

Daha ileri faz çalışmaları mevcut çalışmada aşuların etkinliğinin ve yan etkilerinin daha fazla değerlendirildiği ve çok daha fazla katılımcıya ulaşan araştırmaların dahil edildiği anlamına gelebilir. Mevcut çalışmada iki doz arası geçen süre araştırmaların %26.1'inde 21 gün, %26.1'inde 28 gün, %16.6'sında 14 gün, %2.3'ünde 56 gündür. Çalışmaların %19'u tek doz ile yapılırken, %9.5'inde ise iki doz arası geçen süre belirtilmemiştir. Sathian ve arkadaşlarının sistematik derlemedeki çalışmaların aşı uygulama doz aralığı incelendiğinde aşuların %42.85'inin 28 gün, %28.5'inin 21 gün, %19'unun 14 gün olduğu, %9'unun ise tek doz uygulandığı görülmüştür¹¹. Araştırmalarda incelenen doz aralarında geçen süreler benzer olmakla birlikte 21-28 günlük aralıklar daha sık olarak incelenmektedir. Mevcut araştırmada 33 aşı çalışmasından 31'inde aşular intramusküler, 2'sinde ise intradermal olarak uygulanmıştır. Sathian ve arkadaşlarının çalışmasında ise tamamı intramusküler yolla uygulanmıştır (11). İntradermal yolla denenen aşuların varlığı COVID-19'dan korunmaya yönelik olarak intradermal olarak yapılan BCG aşısının etkisinin incelendiği iki araştırma nedeniyledir. Sathian ve arkadaşlarının yaptığı COVID-19 aşuları ile ilgili çalışmaların sistematik derlemede, bu çalışmaların yapıldığı ülkeler incelendiğinde en büyük yüzdeye sahip olan ülkenin %19.7 ile ABD olduğu görülmüştür (8). Mevcut çalışmada da benzer şekilde %21.2 ile ABD en yüksek yüzdeye sahiptir. Verilen bulgular göstermektedir ki ABD, COVID-19 aşularıyla ilgili randomize kontrollü çalışmaları en çok sayıda yapan ülkedir. Bu durum ABD'nin randomize kontrollü çalışmalar yapmak için gerekli laboratuvar ve çalışma imkanlarının diğer ülkelere göre daha iyi olmasıyla açıklanabilir. Mevcut çalışmada COVID-19 aşuları ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmaların sadece birinin (%3.0) Türkiye'de yapıldığı tespit edilmiştir. Bu farkın sebebi Türkiye'de randomize kontrollü aşı çalışması yapılması için gönüllü katılımcı sayısının yeterli sayıda bulunamaması, çalışmalar için yeterli araştırma ekiplerinin oluşturulamaması veya teknik anlamda gerekli yeterliliklerin karşılanamaması olabilir. Mevcut çalışmada incelenen COVID-19 aşuları ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmalar 10 farklı dergide yayınlanmıştır. İlk üç sırada The Lancet, The New England Journal of Medicine ve Elsevier Public Health Emergency Collection dergisi yer almaktadır. The Lancet dergisinin en yüksek yayın sayısına sahip olması dünyanın en eski ve en iyi bilinen genel tıp dergileri arasında olmasından kaynaklı olabilir. İncelenen araştırmaların etki

Tablo 5: Covid-19 aşılı ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmalarda tercih edilen yaş aralıkları

Yaş Aralıkları	Sayı	(Yüzde)
>16	1	(3)
>18	8	(24.2)
18-55	4	(12.1)
18-59	5	(15.1)
18-60	2	(6)
18-65	1	(3)
18-75	1	(3)
18-84	1	(3)
18-85	1	(3)
18-87	1	(3)
18-90	1	(3)
18-99	1	(3)
26-65	1	(3)
28-87	1	(3)
40-57	1	(3)
>65	1	(3)
Belirtilmemiş	2	(6)
Yaş grupları		
Tek grup	21	(63.6)
İki grup	8	(24.2)
Üç grup	1	(3)
Dört grup	1	(3)
Beş grup	1	(3)
Altı grup	1	(3)

Tablo 6: Covid-19 aşılı ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmaların güvenlik, etkililik ve etkinlik açısından değerlendirilmesi.

Özellikler	Sayı	Yüzde
Güvenlik (Safety)		
Değerlendirilmiş	29	(87.8)
Değerlendirilmemiş	4	(12.2)
Etkililik (Efficacy)		
Belirtilmiş	15	(45.4)
Belirtilmemiş	18	(54.6)
Etkinlik (Efficiency)		
Belirtilmiş	2	(6)
Belirtilmemiş	31	(94)

faktörü yüksek dergilerde yayınlanmış olmaları önemli araştırmalar olduğunu göstermektedir. Mevcut araştırmada incelenen makalelerin katılımcılarının; genellikle 18 yaş üzerinden seçildiği görülmektedir. Mevcut araştırmada çocuk yaş grubu için çalışmaların bulunmadığı, sadece bir araştırmada katılımcıların 16 yaşından büyükleri içerdiği görülmektedir. Sathian ve arkadaşlarının yazdığı COVID-19 aşılı ile ilgili sistematik derlemede de, mevcut çalışmaya benzer şekilde çocuk yaş grubunu içeren yalnızca bir makale bulunmaktadır (11). Salgınla mücadelede

toplumsal bağışıklık çok önemlidir. Her ne kadar COVID-19 çocuk yaş grubunda daha hafif seyirli olsa da, çocuklar hastalığın yayılmasında etkili olabilirler. Çocuk yaş grubunun aşılınamamasının toplumsal bağışıklığı sağlamanın önünde büyük bir engel olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle çocuk yaş grubunda yapılacak aşı çalışmaları salgınla mücadelede erişkin yaş grubu kadar önemlidir. Mevcut çalışmada incelenen 33 araştırmaya katılan 143 555 kişiden yüzde 68.6'sının cinsiyeti makalelerde belirtilmiş olup bunlardan %50.6'sı erkek, %49.4'ü kadındır.

Araştırmalara katılımcılar seçilirken cinsiyet dağılımına dikkat edilmiş olup, bu sayede aşının cinsiyetler üzerinde farklı etkiler oluşturabilmesi konusunda soru işaretlerinin oluşması engellenmiştir. Mevcut çalışma verilerine göre COVID-19 aşılı ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmaların %66.6'sında lokal yan etkiler, %69.6'sında ise sistemik yan etkilerin varlığı belirtilmiştir. Araştırmaya dahil edilen makalelerin %87.8'inde aşının güvenliği değerlendirilmiş; %45.4'ünde aşının etkililiği %6'sında ise aşının etkinliği belirtilmiştir. Araştırmaya dahil olan makalelerin büyük çoğunluğu Faz 1 ve Faz 2 çalışmaları olduğundan aşılarda etkinliğine dair bilgiler kısıtlı olabilir. Makalelerde güvenliğe dair bilgiler daha ön plana çıkmaktadır. Bunun da sebebi aşı çalışmalarının erken fazlarında daha çok güvenliğe değeriendirilmesi, sonraki fazlarda ise etkililiğe ve etkinliğe önem verilmesi olabilir. Aşılama oranının artmasıyla birlikte etkinlik çalışmalarına ağırlık verileceği tahmin edilmektedir. COVID-19 salgınında toplumsal bağışıklık sağlamak için etkili ve güvenli aşılar ihtiyacı vardır. İncelediğimiz makalelerde de güvenlik büyük oranda araştırılmıştır. Tüm bunların yanında aşı kararsızlığı ve aşı reddi halen büyük bir sorundur. Aşı reddinin nedenlerinden biri de aşılarda etkililiği ve güvenliği ile ilgili şüphelerdir. Krep ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre aşının güvenliği arttıkça aşı reddi azalmaktadır (12). Kaplan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre de aşının etkililiği %70 ve üzerine çıktıkça toplumun aşı reddetme oranı düşmektedir (13). Giderek artan aşı kararsızlığı ve aşı kararsızlığı sebebiyle, aşı çalışmalarında güvenliğe ayrıntılı değeriendirilmesi, aşının erken dönemde toplum tarafından kabul görmesinde artık daha da önemli hale gelmiştir. COVID-19 salgınına durdurmak için yeterli etkiye sahip, etkinliği ve güvenliği uzun vadede kanıtlanmış aşılar ihtiyacımız vardır.

Sonuç

Bu araştırmada yaklaşık bir buçuk yıldır dalgalanmalar halinde devam eden Covid-19 pandemisinin tek kurtuluş yolu olarak görülen aşılarda ilgili randomize kontrollü çalışmaların özellikleri incelenmiştir. Yapılan çalışmalar arasında aşılarda geliştirilme süreçlerinde yer alan hem laboratuvar, hem saha aşamaları yer almaktadır. Çalışmaların ortalama yazar sayısı, geniş ekip çalışmalarını gerektiren araştırmalar olduğundan yüksektir. Araştırmaların en sık yapıldığı yerler ABD ve Çin'dir. Birden fazla doz

yapılan aşılarda en sık tercih edilen iki doz arası süre 28 gündür. COVID-19 aşılı ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmaların çoğunluğu mRNA aşılı ve inaktif aşılarda için yapılmış Faz 1 ve Faz 2 çalışmalarıdır. Çalışmalar genellikle erişkin yaş grubu üzerinde yapılmıştır ve çocuk yaş grubu üzerine aşılarda etkisini değeriendirecek çalışmalarda ihtiyacı vardır. mRNA aşılı ve inaktif aşılarda için yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu faz 1 ve faz 2 araştırmaları olduğu için çalışmalarda daha çok aşılarda güvenliği incelenmiş olup aşılarda etkinliği ve etkililiği üzerine daha kısıtlı bilgiler vardır. Aşı çalışmaları pandeminin tek çözümü olarak görülürken, aşılarda tüm dünya ülkelerince temin edilerek toplumların aşılama oranının pandeminin seyrine yön veren asıl unsur olacağı göz ardı edilmemelidir.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal destek: Yazarlar finansal destek olmadığını bildirmişlerdir.

Yazar katkıları: Fikir – EK; Denetleme-EK, HÇE; Malzemeler – EK; Veri toplanması ve/veya işlenmesi- GO, AA, AÖ, BN, BY, BNM, EŞ, HÇ, KÖ, KM, MK, MA, ME, NK, NNÖ, ENK, ÖA, ÖB, SA Analiz ve/veya yorum –EK, GO; Yazıyı yazan - EK, GO, AA, AÖ, BN, BY, BNM, EŞ, HÇ, KÖ, KM, MK, MA, ME, NK, NNÖ, ENK, ÖA, ÖB, SA.

Kaynaklar

1. Dünya Sağlık Örgütü. Koronavirüs hastalığı (COVID-19) salgını -Virüs Hakkında. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov> Erişim tarihi: 11 Haziran 2021
2. McIntosh, K. (2021, 2 Nisan). COVID-19: Klinik özellikler. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features> Erişim tarihi: 11 Haziran 2021
3. Johnson RM, Vinetz JM, Dexamethasone in the management of covid -19. *BMJ*. 2020;370:m2648
4. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(4):641-648.
5. Khiali S, Khani E, Maleki TE. A Comprehensive Review of Tocilizumab in

- COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome, *J Clin Pharmacol* 2020;60(9):1131-1146.
6. Kim AY, Gandhi RT (Jun 2,2021). COVID-19: Management in hospitalized adults. *UpToDate*.<https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults> Erişim tarihi: 16.06.2021
 7. Zhang C, Maruggi G, Shan H, Li J. Advances in mRNA vaccines for infectious diseases. *Front Immunol* 2019;10:594.
 8. Edwards K, Orenstein W. (2021, 28 Mayıs). COVID-19: Vaccines to prevent SARS – CoV - 2 infection. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines-to-prevent-sars-cov-2-infection> Erişim tarihi:19 Haziran 2021
 9. Dünya Sağlık Örgütü. COVID-19 vaccine tracker and landscape. 2021 <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> Erişim tarihi:19 Haziran 2021
 10. OurWorld inData (n.d.). Statistics and Research Coronavirus (COVID-19) Vaccinations.https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID_WRL. Erişim tarihi:02 Temmuz 2021
 11. Sathian B, Asim M, Banerjee I, Roy B, Pizarro AB, Mancha MA, et al. Development and implementation of a potential coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccine: A systematic review and meta-analysis of vaccine clinical trials. *Nepal J Epidemiol* 2021;11(1):959-982.
 12. Kreps S, Prasad S, Brownstein SJ, Hswen Y, Garibaldi BT, Zhang B, et al. Factors Associated With US Adults' Likelihood of Accepting COVID-19 Vaccination. *JAMA Netw Open* 2020;3(10):e2025594
 13. Kaplan MR, Milstein A. Influence of a COVID-19 vaccine's effectiveness and safety profile on vaccination acceptance. *PNAS* 2021;118(10):1-5