



## COVID-19 Aşıları; Pandemide Sona Doğru?

### COVID 19 Vaccines; Towards The end of The Pandemic?

Elmas Pınar Kahraman<sup>1</sup>, Mustafa Altındış<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Fenerbahçe Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri BD. İstanbul

<sup>2</sup> Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Tıbbi Viroloji BD. Sakarya

**ORCID ID:** Elmas Pınar Kahraman <https://orcid.org/0000-0003-1348-625X>, Mustafa Altındış <https://orcid.org/0000-0003-0411-9669>

**\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Öğr. Gör. Elmas Pınar KAHRAMAN, **e-posta / e-mail:** elmaspnar11@gmail.com

**Geliş Tarihi / Received :** 20-12-2020

**Kabul Tarihi / Accepted:** 24-12-2020

**Yayın Tarihi / Online Published:** 31-12-2020

Kahraman E.P., Altındış M. COVID-19 Aşıları; Pandemide Sona Doğru?,  
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;4(3):240-249

#### Öz

Küresel olarak, bir COVID-19 aşısının, COVID-19 pandemisini sürdürülebilir şekilde kontrol altına almak için muhtemelen en etkili yaklaşım olduğuna dair güçlü bir fikir birliği vardır. Eşi görülmemiş bir araştırma çabası ve küresel koordinasyon, aşı adaylarının hızla gelişmesine ve denemelerin başlatılmasına neden olmuştur. Bu yazıda, aşı teknolojileri ve aşı türleri gözden geçirilecek, şu anda erken faz insan denemelerinden geçen SARS-CoV-2'ye (COVID-19'a neden olan virüs) karşı geliştirilen aşı adayları detaylı incelenecektir. Ayrıca, küresel ölçekte yeni bir aşı geliştirmenin ve dağıtımının zorlukları gözler önüne serilecek, ileride olabilecek muhtemel diğer salgınlar için aşı hazırlama ile ilgili beklentiler konusunda ülke ve küresel anlamda atılması gereken adımlar sıralanacaktır.

**Anahtar Kelimeler** SARS CoV-2, COVID-19, aşı, pandemi, aşı karşıtlığı

#### Abstract

Globally, there is strong consensus that a COVID-19 vaccine is probably the most effective approach to sustainably take control of the COVID-19 pandemic. An unprecedented research effort and global coordination has led to the rapid development of vaccine candidates and trials being initiated. In this article, vaccine technologies and vaccine types will be reviewed, and vaccines candidates against SARS-CoV-2 (virus that causes COVID-19), currently undergoing early phase human trials, will be examined in detail. In addition, the difficulties of developing and distributing a new vaccine on a global scale will be revealed, and the steps to be taken in the country and globally regarding the expectations regarding the preparation of vaccines for other possible future epidemics will be listed.

**Keywords** SARS CoV-2, COVID-19, vaccine, pandemic, anti-vaccine

## GİRİŞ

Yeni SARS koronavirüsün (SARS-CoV-2) Aralık 2019 tarihinde Wuhan'da yarasalardan köken aldığı kanısı yaygındır. SARS-CoV-2 tür engelini aşarak insana bulaşmış, sonrasında enfeksiyon insandan insana da yayılmaya başlamıştır.<sup>1</sup> Çin sağlık yetkilileri, 1 Ocak 2020'de yoğun gözetim, çeşitli epidemiyolojik araştırmalar ve hayvan pazarının kapatılması dahil olmak üzere pek çok acil halk sağlığı önlemi almıştır. Çinli bilim adamları, 7 Ocak 2020 tarihinde kısa bir süre içinde bir hastadan 2019-nCoV izole etmiş ve 2019-nCoV genom dizilimini çıkarmıştır. İlk çıktığında 2019-nCoV olarak adlandırılan yeni koronavirüs, genetik sekans açısından SARS-CoV ile en az %70 benzerliğe sahip bir  $\beta$  koronavirüs olduğundan daha sonra Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından SARS CoV-2 şeklinde isimlendirilmiştir.<sup>2</sup>

İmmünoterapi, immün yanıtı uyarmak için bağışıklık sisteminin yapay olarak tetiklenmesini içeren çeşitli bulaşıcı hastalıkların ve kanserlerin profilaksisi ve tedavisi için etkili bir yöntem olarak kabul edilmektedir.<sup>3</sup> Aşılanan deneklerde S proteini nötralize edici antikorların üretimi COVID-19 aşılara yönelik tüm çalışmaların birincil amacıdır. Çalışmalar, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 serumları arasında bir çapraz nötrleştirme olmadığını ortaya çıkarmıştır, bu da bir enfeksiyondan iyileşmenin diğerine karşı koruma sağlamayacağını göstermektedir.<sup>4</sup> Ayrıca, çeşitli ülkelerden izole edilmiş yaklaşık 5500 SARS-CoV-2 genomunun dizilimi şu anda National Center for Biotechnology Information (NCBI)'de mevcuttur. Bu dizilim S proteini ve virüsün aşı gelişimi ile ilgili diğer önemli proteinlerindeki polimorfizmlerin tanımlanmasını kolaylaştırmaktadır. SARS-CoV-2 virolojisinin dizileme vb. genetik teknolojilerle aydınlatılması aşı çalışmalarının hızlanmasını sağlamıştır. Bu derlemenin amacı, COVID-19 aşı geliştirme programları hakkında, üzerinde çalışılan aşı türleri ve bu aşıların klinik denemelerinin mevcut durumları hakkında bilgiler vermektir.

## COVID-19 ve pandemi

COVID-19 salgını, 2019 yılının Aralık ayı başlarında Çin'in en kalabalık 7. şehri olan Wuhan'da başladı. Hızla Çin genelinde ve ardından diğer ülkelerde görülmeye başlamıştır. Çin dışında doğrulanmış ilk COVID-19 vakasının 13 Ocak 2020'de Bangkok'ta (Tayland) tanımlandığı belirtilmiştir. 2 Mart 2020'de, Çin dışındaki 67 bölgede, 132 ölümle birlikte 8565 doğrulanmış COVID-19 vakasının yanı sıra İran ve İtalya da dahil olmak üzere dünya çapında birçok ülkede önemli sayıda COVID-19 vakası rapor edilmiş ve bu durum, 11 Mart 2020'de WHO tarafından küresel bir pandemi olarak ilan edilmiştir.<sup>5</sup>

Doğrulanmış vaka sayısı dünya çapında sürekli artmaktadır. Asya ve Avrupa bölgelerinden sonra, düşük gelirli ülkelerde vakalarda keskin bir artış gözlemlenmiştir.1 Sadece şiddetli ve semptomatik vakaları değil aynı zamanda hafif vakalar da dahil tüm vakaların saptanması gerektiğinden, pandeminin tam boyutunu ölçmek son derece karmaşık bir süreçtir.<sup>6</sup> Ne yazık ki bugüne kadar pandemiye karşı küresel ve standart bir çözüm yoktur ve her ülke kendi imkanlarına, uzmanlıklarına ve hipotezlerine dayanarak pandemi ile baş etmeye çalışmaktadır. Ülkelerde farklı tanı, tedavi ve korunma metotları kullanılmaktadır. Şimdiye kadar elde edilen verilere dayanarak, tıbbi tedavi gören hastaların tahmini ölüm oranlarının yaklaşık %2 olduğu ancak bu oranın da gerçekliğinin net olmadığı belirtilmektedir.<sup>5</sup>

Türkiye'de ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de saptanmıştır.<sup>7</sup> Ülkedeki son COVID-19 ile ilgili sağlık istatistiklerinde 11 Aralık 2020 itibarıyla toplam 1.809.809 vaka ve 16.199 vefat sayısı gösterilmiştir.<sup>8</sup> Ülkemizde sosyal mesafeyi korumak, yüksek risk taşıyan ülkelere dönüş yapan ziyaretçilere karantina uygulaması, okullar, mağazalar ve eğlence mekanlarının geçici bir süreliğine kapatılması gibi çeşitli sınırlamalarla pandemi kontrol altında tutulmaya çalışılmaktadır.<sup>9,10</sup>

### Aşılar ve aşı hazırlama yöntemleri

Aşıların işlevleri bağışıklık üzerine inşa edilmiştir. İmmün hücreler, aynı patojenin vücuda tekrar bulaşıp bulaşmadığını hafızalarında tutabilirler. Bu patojenleri daha önceden etkisiz hale getirdiklerinden, vücuda yayılmadan önce onları yok edebilirler.<sup>11</sup>

Aşılar antijen gibi çalışırlar ancak vücutta hastalık oluşturmazlar. Biyolojik, kimyasal veya fiziksel yollarla zayıflatılmış veya öldürülmüş nitelikteki patojenlerden yapıldığı için etkili immün yanıt indüklemeye kabiliyetini de korurlar.<sup>12</sup>

Temel olarak dört aşı türü vardır; canlı zayıflatılmış, inaktive, alt birim ve toksoid aşılar.<sup>13</sup> Geleneksel aşıların yanı sıra, karma aşılar da vardır. Çeşitli patojen mikroorganizmaların antijenlerini içeren immünize edici preparatlar olarak tanımlanırlar. Bu tarz aşılar, birden fazla hastalığa karşı bağışıklık oluşturabilmektedirler. Örneğin MMR, kızamık, kabakulak ve kızamıkçıkta oluşan canlı zayıflatılmış virüsleri içeren aşı tipik bir karma aşıdır.<sup>14</sup>

### Canlı atenüe aşılar

Canlı zayıflatılmış aşılar, doğal enfeksiyon döngüsünü taklit etmektedir, ancak patojenler zayıflatılmış formdadır. Mikroorganizmaların zayıflatılmış formları, patojenin tekrar tekrar doku kültürlerine aktarılmasıyla elde edilmektedir.<sup>12</sup> Canlı zayıflatılmış aşılar, hastalıktan sorumlu olan mikroorganizmalara karşı bir veya iki doz ile vücutta ömür boyu koruma sağlayabilmektedirler. Bu aşılar örnek olarak kızamık, çiçek hastalığı ve sarı humma virüs aşıları ve bakteri aşısı olarak tüberküloz aşısı verilebilir. Ne yazık ki bu aşı türünün bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Soğuk zincirde taşınması gerektiğinden teslimat ve depolamada problemler yaşanabilmektedir. Ayrıca, immün sistemi zayıf kişilerde kullanımı güvenilir değildir.<sup>13</sup> Ek olarak HIV gibi bazı virüsler, hastalığa yakalanma riski olmadan insanlara verilecek kadar zayıflatılmamaktadırlar. Bu nedenle COVID-19 enfeksiyonu gibi öldürücü özellikteki bir virüs için canlı aşı ilk etapta pek uygun değildir.

### İnaktif aşılar

İnaktif aşılar patojenler, kimyasal ve/veya fiziksel yollarla etkisiz hale getirilmektedir. Ancak, inaktivasyon süreci koruyucu bağışıklığı ortaya çıkarmak için gerekli antijen yapısını yok edebilmektedir.<sup>12</sup> İnaktif aşılar, hastalığa neden olan mikroorganizmaların cansız versiyonları kullanılarak canlı zayıflatılmış aşılarla farklılık göstermektedirler. Canlı zayıflatılmış aşılar kadar etkili değildirler ve ömür boyu koruma sağlamazlar. Ancak patojenin cansız hali kullandığı için immün sistemleri zayıf kişilere uygulanabilmektedirler. Kalıcı koruyuculuk elde etmek için periyodik olarak uygulanması gerekmektedir. Bu tip aşılar örnek olarak; Hepatit A, kuduz, tifo verilebilir.<sup>13</sup> Şu anda faz çalışmalarına başlanan yerli aşılarımızdan biri de inaktif aşıdır, ancak virüsün fazla miktarda üretilmesinde zorluklar bulunmaktadır. İnaktif ve canlı aşılar mikroorganizmaların tümü kullanılmaktadır. Kültür ve pasaj işlemlerinde çalışan personel ve çevre açısından riskler barındırmaktadır. Hücreye ait "yabancı" proteinler içermesi riski bulunmaktadır. COVID-19 için kullanılan Çin menşeli (Coronovac-Sinovac) aşısı bu yöntemle üretilmiştir.

### Alt birim aşıları

Alt birim aşıları, patojenin yalnızca protein kısmını bulduran ve genetik materyalini içermeyen bir aşı türüdür. Alt birim aşıları hazırlamak için öncelikle aşıya dahil edilecek antijenik hedef belirlenmelidir. Bu aşıların immünojenleri bakteri proteinlerinden, polisakaritlerden veya her ikisinin konjugatlarından oluşmaktadır.<sup>12</sup> Bu tip aşılar mikropların anahtar kısımlarını içerdiğinden güçlü bir bağışıklık yanıtı oluşturmaktadır. İnaktif aşılarla benzerlikleri bulunmaktadır. İmmün sistemi zayıf kişilere de alt birim aşıları uygulanabilmektedir. Koruyuculuğunun sürdürülmesi için birkaç kez tekrarlanması gerekir.<sup>13</sup> Alt birim aşılar; Hepatit B ve pnömokok örnek verilebilir.<sup>13</sup>

### Toksoid aşılar

Toksoidler, kimyasal olarak inaktive edilmiş toksinlerdir. Toksoid aşılar, daha önce bahsedilen aşı türlerinden biraz farklıdır. Bu aşılar patojenlerin salgıladıkları toksinler

kullanılmaktadır. Bağışıklık, hastalığa neden olan kısımlara karşı oluşturulmaktadır, bu nedenle bağışıklık yanıtı sadece toksini hedeflemektedir. Toksoid aşılar ömür boyu koruma sağlamaz, bu nedenle rapeller gerekebilir. Bu aşılar; difteri ve tetanoz örnek verilebilir.<sup>13</sup>

### Viral Vektör Aşıları

Viral vektör aşılarında gen teknolojileri ile virüslerin taşıdığı genetik maddenin bir bölümü, başka bir virüsün içerisinde yerleştirilmekte ve bu virüs vücuda enjekte edilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan virüsler içinde Modifiye Vaccinia Virus Ankara (MVA) ve Adenovirus sayılabilir. Bu aşılar hücrel ve humoral bağışıklığı güçlü ve uzun ömürlü uyarılmaktadır. Mukozaya uygulanabilmekte ve kolay geliştirilmektedir. Bu aşıların maliyetleri daha azdır. Oxford ve Rus menşeli (Sputnik V) COVID-19 aşıları bu aşılar örnek verilebilir.<sup>15</sup>

### mRNA Aşıları

Enfeksiyon etkenleri için kısmen yeni olan bu aşı geliştirme yönteminde hastalık etkeni mikroorganizmanın antijenik özelliğini üretilen olan messenger RNA'lar lipid nanopartiküller ile kaplanarak insan kas içine enjekte edilir. mRNA'lar hücre çekirdeğine ulaşmaz. Hücre kültüründe çoğaltmaya gerek olmaksızın sentetik biyolojik

yöntemlerle çok hızlı bir şekilde çok yüksek miktarlarda aşı hazırlanabilmektedir. COVID-19 için hazırlanan ve dünyaya dağıtılma aşamasında olan bu tür aşılar soğuk zincir gerekliliği bir zorluk gibi görünmektedir. Aşıya karşı faz çalışmalarında alerji bildirilmiş olup atopik bünyelerde dikkatli kullanılması önerilmektedir.<sup>16</sup> Alman (Biontech-Pfizer) ve Amerikan (Moderna) menşeli COVID-19 aşıları bu aşılar örnektir. Selçuk Üniversitesi'nin de bu kalemde aşı çalışması bulunmaktadır.<sup>17</sup>

### VLP Aşılar

Virüs benzeri partiküller (VLP'ler), belirli bir uzaysal konformasyonda kendi kendine birleşerek yapısal protein/kapsid proteinlerinden oluşmaktadır. VLP'ler genetik bileşenleri olmayan canlı bir virüse benzemektedir.<sup>18</sup> Epitopların yüzeyindeki yüksek yoğunluğu, antijen sunan hücreler tarafından tanınarak bağışıklık sistemine sunulabilir, böylece patojenlerin yaptığı gibi benzer yollarla humoral ve hücrel bağışıklığı etkili bir şekilde uyarabilmektedir.<sup>19</sup> Aynı zamanda, viral genetik materyallerin hiçbiri VLP'lerin gelişim sürecine katılmayacaktır, bu da viral replikasyon riski olmadığı anlamına gelmektedir. Bu nedenle, VLP'ler en güvenli aday aşılarından biri olarak kabul edilmektedir. Yerli aşılarından bu kategoride geliştirilmeye çalışılan COVID-19 aşıları da mevcuttur.

Tablo 1: Geliştirilen COVID-19 aşılarının çeşitli özellikleri.

Aşı teknolojisi	Çalışma yöntemi	Avantajları	Dezavantajları	Diğer aşılar örnekler	COVID-19 Aşı Adayları (Faz III evresinde-13 aşı)
Virüs bazlı (Klasik metot)	Zayıflatılmış veya öldürülmüş virüs kullanılır.	İyi seviyede bağışıklık cevabı oluşturması beklenir.	Üretilmesi zordur. Yüksek güvenlik seviyesinde (4. sınıf) fazla miktarlarda virüs kullanılarak üretimi yapılır.	Kızamık, kızıl, kabakulak, çiçek, suçiçeği, Hepatit A, grip	1. Sinovac (Çin) 2. Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm 3. Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm 4. Bharat Biotech
Protein temelli	Virüs proteinleri doğrudan virüsten izole edilerek veya yapay şekilde üretilerek kullanılır.	Yan etkisi az. Sentetik proteinlerin hızlı üretilmesi.	İmmün cevabın düşük olma olasılığı	Grip aşısı	1. Novavax 2. Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical and the Institute of Microbiology of the Chinese Academy of Sciences 3. Medicago Inc. (VLP)

Nükleik asit bazlı (RNA&DNA) aşılar	Virüs proteinlerini kodlayan genlerin bulunduğu DNA veya RNA kısımları kullanılır.	Hızlı üretim, maliyeti daha düşük. Gelişebilecek mutasyonlara karşı hızlı güncelleme olanağı. Hücrese seviyede yüksek immünite.	Yeni bir teknoloji. Küçük moleküllerin hassasiyeti nedeniyle -20 ile -70oC arasında soğuk zincir ihtiyacı.	COVID-19 aşıları ilk örneği	1. BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer (mRNA) 2. Moderna/NIAID (mRNA)
Viral vektör bazlı	Virüse ait genetik madde hastalık oluşturma niteliği olmayan diğer virüslere yerleştirilerek insanlara uygulanır.	Hızlı gelişim ve üretim.	Taşıyıcı olarak kullanılan zararsız virüsler (Adenovirüs vb.) ile daha önce temas eden bireylerde düşük bağışıklık yanıtı.	Ebola	1. University of Oxford/AstraZeneca 2. CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology 3. Gamaleya Research Institute 4. Janssen Pharmaceutical

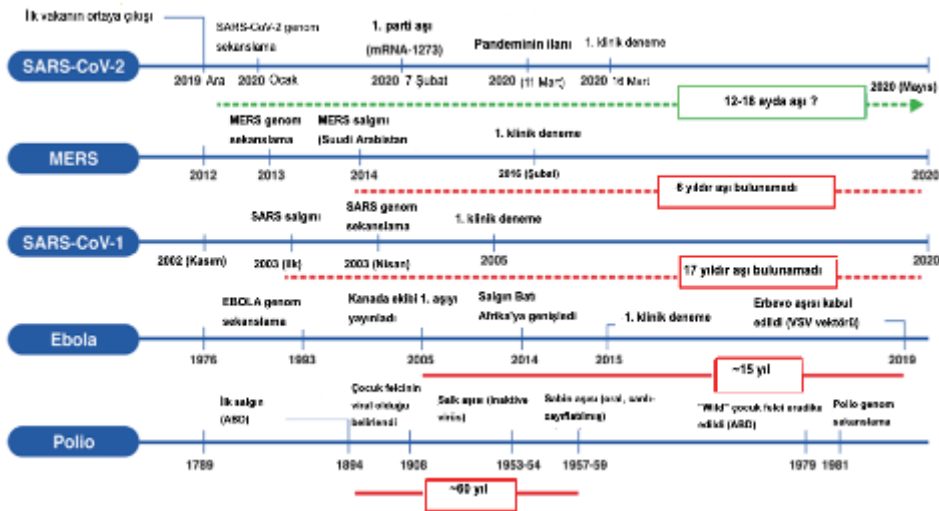
### Koronavirüs Aşıları

#### (SARS CoV, MERS CoV aşı çalışmaları)

SARS-CoV salgınının ardından koronavirüs aşısı geliştirme konusundaki küresel irade yavaşlamıştır, ancak MERS-CoV salgını karşısında bu çalışmalar yeniden bir ivme kazanmıştır. Koronavirüs aşılarının geliştirilmesine yönelik önceki yaklaşımlar çok çeşitli olup canlı, inaktive aşılar, rekombinant vektörler ve protein alt birimlerinin yanı sıra DNA ve RNA tabanlı platformlar da kullanılmıştır.<sup>20</sup> Çoğu araştırmacı, immünojen tasarımlarını, doğal bir koronavirüs enfeksiyonu sırasında antikorları nötralize etmek için birincil hedef olan S yüzey glikoproteinine dayandırmıştır. Klinik öncesi ve klinik çalışmalar, SARS-CoV S1 protein alt biriminin ve özellikle çekirdeğindeki RBD'nin (Receptor Binding Domain of the Spike glycoprotein), farelerde,

primatlarda ve insanlarda antikorları nötralize etmek için baskın bir hedef olarak görev alabildiğini göstermiştir.<sup>21</sup> Bu nedenle S1, umut verici bir dizi SARS-CoV aşı adayının temeli haline gelmiştir.

Hem SARS-CoV hem de MERS için aşı adayları olmasına ve projeler devam etmesine rağmen, her iki ajan için sırasıyla 18 ve 7 yıldır hala onaylanmış aşı bulunmamaktadır (Şekil 1).<sup>22,23</sup> Bunun ışığında, COVID-19'u hedefleyen etkili bir aşı geliştirmek için çıta oldukça yüksektir. SARS-CoV-2'nin diğer koronavirüslerle aynı yöne mi gideceği yoksa grip gibi mevsimsel bir salgın haline geleceği veya yıllarca süren orta derecede iyi huylu ya da şiddetli bulaşıcı hastalık olarak devam mı edeceği hala tartışılmaktadır.



Şekil 1: Çocuk felci, Ebola virüs ve üç beta koronavirüs (SARS-CoV-1, MERS-CoV ve SARS-CoV-2) için aşı geliştirilmesi için oluşturulan zaman çizelgeleri.<sup>24</sup>

### SARS-COV-2/COVID-19 Aşıları

COVID-19 aşılarının geliştirilmesine yönelik pek çok çaba gösterilmiştir ve gelişmekte olan aşı adaylarının çoğu SARS-CoV-2'nin S-proteinini kullanmaktadır.<sup>25</sup> 9 Aralık 2020 itibarıyla, dünya çapında 233 aşı adayı bulunmakta ve 40 SARS-CoV-2 aşısı faz 1, 17 aşı faz 2, 14 aşı faz 3 çalışmasındadır. Şu anda, mRNA-1273 (Moderna), Ad5-nCoV (CanSino Biologicals), INO-4800 (Inovio, Inc.), LV-SMENP-DC, Patojene özgü aAPC (ShinzenGeno-Immune Medical Institute) ve ChAdOx1 (University of Oxford) aşama I / II klinik araştırmalarına girmiştir.<sup>26</sup> Çalışmaları yapılan aşilar, inaktive edilmiş veya canlı za-

yıflatılmış virüslere, protein alt birimine, VLP, viral vektöre (replikasyon yapan ve replikasyon yapmayan), DNA, RNA, nanopartiküller vb. şeklindedir (Tablo 2) (funk ve diğerleri, 2020).<sup>24</sup> Farklı COVID-19 aşı türlerinin çeşitli özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. İmmünojeniteyi artırmak için, AS03 (GSK), MF-59 (Novartis), CpG 1018 (Dynavax) vb. çeşitli adjuvan teknolojileri, aşı geliştirme için araştırmacılar tarafından artık erişilebilir durumdadır.<sup>27</sup> İmmüno-bilişim yaklaşımı, SARS-CoV-2 aşı adayları için epitop tanımlaması için de kullanılır. Viral proteinler önemli sitotoksik T hücresi ve B hücresi epitoplarını tanımlamak için kullanılabilir.<sup>28</sup>

Tablo 2: 5 önemli COVID-19 aşısının karşılaştırılması.<sup>24</sup>

AŞI	ÜLKE	YÖNTEM	ETKİNLİK	AVANTAJ	DEZAVANTAJ
CoronaVac/Sinovac	Çin	İnaktif	%90	Potent Güçlü B hücre yanıtı	Daha zayıf bağışıklık Büyük miktarlarda olması gerekir
Oxford/AstraZeneca	İngiltere	Vektör	%70	Güçlü B hücre yanıtı Ucuz Hızlı üretim	Vektör virüsle önceden karşılaşma immünojeniteyi azaltabilir
Moderna/INH	ABD	mRNA	%95	Güçlü T hücre yanıtı Üretimi kolay	Takviye doza ihtiyaç olması
Pfizer/BioNTech	Almanya	mRNA	%95	Güçlü T hücre yanıtı Üretimi kolay	Takviye doza ihtiyaç olması
Sputnik V	Rusya	Vektör	%92	Güçlü B hücre yanıtı Ucuz Hızlı üretim	Vektör virüsle önceden karşılaşma immünojeniteyi azaltabilir

Ülkemizde muhtemel kullanılacak olan CoronaVac aşısı inaktif bir aşıdır. Bu yönüyle canlı atenüe aşılarla kıyasla daha kararlı ve güvenlidir. Geliştirilmesi için gerekli olan teknoloji ve altyapı zaten bulunmaktadır. SARS-CoV ve diğer çeşitli hastalıklar için testleri yapılmıştır. İmmünojenitesini artırmak için adjuvanlarla birlikte kullanılabilir. Ancak, immüniteyi sürdürürebilmek için rapeller gerektirmektedir. Ayrıca, fazla sayıda virüs kullanılmasını ve immünojenik partiküllerin bütünlüğünün muhafaza edilmesini gerektirmektedir. Virüsün spike proteinlerinin tamamını verildiğinde vücutta oluşan nötralizan antikorların seviyesi, virüsün spesifik bir bölümü verildiği zamankinden daha düşük olabilmektedir.<sup>29</sup> Bu gibi nedenlerle 2003 SARS-CoV salgınında inaktive aşılar insanlarda denenmemiştir.

### Türkiye’de Aşı çalışmaları

10 Aralık 2020 tarihi itibarıyla WHO güncel verilerine göre COVID-19 aşısı çalışmalarında 52 aşısı adayını klinik çalışmaya aşamasında, 162 aşısı adayını ise pre-klinik değerlendirme aşamasındadır (WHO, 2020b).<sup>26</sup> Türkiye’de 13 aşısı adayını (3 inaktif virüs, 3 protein subunit, 2 VLP, 2 Replik olmayan Viral vektör, 1 canlı atenüe virüs, 1 DNA, 1

mRNA) pre-klinik aşamadır (Tablo 3). 11 Aralık 2020 itibarıyla Sağlık Bakanının verdiği bilgilere göre devam etmekte olan 16 adet COVID-19 aşısı çalışması vardır.<sup>30</sup> Bu aşısı çalışmalarından pre-klinik aşamadaki aşısı adaylarımızdan 3’ü klinik aşamaya geçmiş durumdadır. Erciyes Üniversitesi Aşısı Araştırma ve Geliştirme Merkezi’nde (ERAGEM) SARS CoV2’ye karşı geliştirilen, Koçak Farma şirketi tarafından üretimi yapılan ve Sağlık Bakanlığınca desteklenen “ERUCOV-VAC” adı verilen COVID-19 aşısı adayının 1. aşama klinik denemeleri başlamıştır. Virüsün inaktif formunu içeren aşısı adayı 5 Kasım’da gönüllüler üzerinde test edilmeye başlamıştır. İlk dozu 18-55 yaşlarındaki 44 gönüllüye uygulanan aşısı adayı “Türkiye’de insanlar üzerinde test edilmeye başlanan ilk yerli COVID-19 aşısı adayı” olmuştur. İlk kez 26 Kasım’da bir gönüllüye 2. dozu uygulanan aşısı adayının ikinci doz uygulamaları 14 Aralık 2020’ye kadar sürecektir. Aşının güvenli olup olmadığının, olası yan etkilerinin sınındığı birinci aşama denemesinde şu ana kadar olumsuz bir durumla karşılaşmadığı bildirilmiştir. Yerli aşısı adayının Nisan 2021’de uygulanabilir hale gelmesi hedeflenmektedir. Diğer aşısı adaylarımız için de araştırma ürünü İyi Üretim Uygulamaları (GMP) olan tesislerde üretim safhasındadır.

Tablo 3: WHO’ya yapılan bildirimler çerçevesinde Türkiye’deki COVID-19 aşısı adaylarına ait veriler.<sup>26</sup>

	Platform	Aşısı Adayının Tipi	Geliştiren	Klinik Değerlendirmedeki Mevcut Aşama
1.	DNA	DNA Aşısı	Ege Üniversitesi	Pre-klinik
2.	İnaktive	İnaktive	Koçak Farma İlaç ve Kimya A.Ş.	Pre-klinik
3.	İnaktive	İnaktive	Selçuk Üniversitesi	Pre-klinik
4.	İnaktive	İnaktive	Erciyes Üniversitesi	Faz 1
5.	Canlı Zayıflatılmış Virus	Kodon deoptimize canlı zayıflatılmış aşısı	Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi/ Acıbadem Labmed Sağlık Hizmetleri A.Ş.	Pre-klinik
6.	Replik olmayan Viral Vektör	Adenovirus temelli	Ankara Üniversitesi	Pre-klinik
7.	Replik olmayan Viral Vektör	Adenovirus temelli	Erciyes Üniversitesi	Pre-klinik
8.	Protein Altünite	Rekombinant S protein	İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi	Pre-klinik
9.	Protein Altünite	Peptid+ Yeni adjuvan	Boğaziçi Üniversitesi	Pre-klinik
10.	Protein Altünite	Spike proteini temelli	Nanografi Nano Teknoloji, ODTÜ, Ankara Üniversitesi	Pre-klinik
11.	RNA	mRNA	Selçuk Üniversitesi	Pre-klinik
12.	VLP (Virüs Benzeri Parçacık)	VLP	Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi	Pre-klinik
13.	VLP (Virüs Benzeri Parçacık)	VLP	ODTÜ	Pre-klinik

### Muhtemel mutasyonlar ve aşının geleceği

SARS-CoV-2 virüsünün genomunda 2019 yılının sonlarında ortaya çıkışından itibaren binlerce mutasyon tanımlanmıştır. Mutasyonlar tanımlandıkça, yeni mutasyon kombinasyonları da giderek artmaktadır. Mutasyonların büyük bir kısmının virüs üzerinde görünür bir etkisi bulunmamaktadır. Bu mutasyonlar virüsün insanlardaki enfeksiyon/bulaşma yeteneğinde değişikliklere neden olabilir. Ayrıca hastalık şiddetinde veya virüsün bağışıklık sistemiyle etkileşime girme biçiminde (aşının oluşturduğu yanıt dahil) değişikliklere yol açabileceği bildirilmektedir. Mutasyonlardaki en çok odaklanılan kısım, hücrelere girişle ve aşı etkinliğiyle ilgili olan Spike proteinini kodlayan genlerdir.<sup>31</sup>

COVID-19 Genomics UK (COG-UK) 20 Aralık 2020' de SARS-CoV-2'nin D614G, A222V N439K, Δ69-70, N501Y, N501Y + Δ69-70, N439K + Δ69-70 ve Y453F olmak üzere önemli mutasyonlarını tanımlamıştır. 17 mutasyonun (14 yer değiştirme ve 3 delesyon) (T1001I, A1708D, I2230T, SGF 3675-3677 del ORF1ab'de; Spike'da 69-70 del, Y144 del, N501Y, A570D, P681H, T716I, S982A ve D1118H; ORF8'de Q27stop, R52I ve Y73C; N'deki D3L ve S235F) yer aldığı B.1.1.7 varyantı çeşitli nedenlerden dolayı özellikle takip edilmektedir. Bu mutasyonlar virüsün ACE2 bağlanma afinitesini arttırmaktadır. Ayrıca bazı immünojenik rolleri bulunmaktadır, bu da bazı teşhis başarısızlıkları ile ilişkilidir. Ancak, bu mutasyonların virüsün, aşılardan oluşturduğu bağışıklıktan kaçmasına neden olacağına dair henüz hiçbir kanıt bulunmamaktadır.<sup>31</sup>

### Sınırlılıklar

Klinik denemelerin süresi, hızlı aşı geliştirmeye ciddi anlamda engel teşkil etmektedir. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve WHO tarafından belirlenen normlara göre, bir aşı adayını, yıllar süren güvenlik ve etkinlik doğrulanması için plasebo kontrollü klinik denemelerin en az 3 fazından geçmek zorundadır. Küresel ekonominin çökmesine neden olan salgının ciddiyeti göz önüne alındığında, hızlı bir aşı geliştirmeye ihtiyaç bulunmaktadır.<sup>32</sup>

Güvenli ve etkili aşılardan test edilmesi ve geliştirilmesi, laboratuvar hayvanı modellerine dayanmaktadır. Bu hayvan modelleri, insanlarda olduğu gibi benzer bir hastalık seyri göstermelidir. Bununla birlikte, standart kendi içinde melezlenmiş fare türleri, insanlar ve fareler arasındaki ACE2 reseptörleri arasındaki farktan dolayı COVID-19 enfeksiyonuna duyarlı değildir.<sup>33</sup> Bu durum, hACE2 reseptörlerini eksprese eden transgenik farelerin geliştirilmesini gerektirmektedir. Daha önce SARS-CoV için iki hayvan modeli (hACE2 transgenik fare modeli ve bir makak modeli) geliştirilmiştir, ancak mevcut durum, dünyanın dört bir yanındaki araştırmacıların taleplerini karşılamak için bu hayvan modellerinin büyük oranlarda yetiştirilmesini ve dağıtılmasını gerektirmektedir.<sup>34</sup> SARS-CoV-2 virüs izolatları, Suriye hamsterlarının akciğerlerinde verimli bir şekilde çoğalabilmektedir. Enfekte hamsterlerin akciğerleri, pnömonili COVID-19 hastalarına benzer patolojik lezyonlar sergilemektedir. Ayrıca, enfekte olmuş hamster tarafından sergilenen nötralizan antikor yanıtı, sonraki çalışmalarda bağışıklık sağlamıştır. Ayrıca, antikor bulunan serumların naif hamsterlere transfüzyonu sonucunda, antikor yanıtı artmıştır ve dolayısıyla akciğerlerdeki viral replikasyonu engellemiştir. Bu deneylerin bir araya getirilmesi, Suriye hamsterinin SARS-CoV-2 patogenezi anlamak, antiviral ilaçları ve immünoterapileri değerlendirmek için mükemmel bir model olabileceğini göstermiştir.<sup>35</sup> Bununla birlikte, insanlarda aşya bağlı bağışıklık yanıtı sadece hayvan modelleri üzerinden değerlendirilemez.

Antikora bağımlı güçlendirme, konakçı hücreleri enfekte eden Dang, HIV, hayvan koronavirüsleri vb. çeşitli virüsler için alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Virüs-antikor kompleksi Fc reseptörlerine bağlanabilmekte, kompleman sistemini aktive edebilmekte veya viral zarfın glikoproteininde konformasyonel bir değişikliğe neden olabilmektedir.<sup>36</sup> Bu mekanizma, aşı ile indüklenen antikorlar nötralizan olmadığında veya yetersiz konsantrasyonlarda olduğunda gözlenmektedir. Bu süreç, virüs-antikor komplekslerinin FcR taşıyan hücrelere yoğunlaştırılmış bağlanma verimliliği nedeniyle hücreye vi-



ral girişi tetiklemektedir. SARS-CoV aşısı adaylarının klinik ve prelinik deneyleri, antikora bağımlı güçlendirmeye bağılı olarak hastalığın şiddetlendiğini göstermiştir.<sup>37</sup>

Viral genom, mutasyonlara karşı savunmasızdır ve bir popülasyondan diğerine yayılmaya devam ederken antijenik shift ve driftlere maruz kalabilmektedir. Mutasyonlar, bir coğrafi bölgenin çevre koşullarına ve nüfus yoğunluğuna göre değişiklik göstermektedir. Bilim adamları, 7500 enfekte hastayı tarayarak, bağımsız olarak gerçekleşmiş olabilecek ve virüsün insan konakçısı içindeki evrimini gösterebilecek 198 mutasyon tanımlamışlardır. Bu mutasyonlar, aşının uygulanmasından sonra bile virüsün bağışıklık sisteminden kaçmasına yol açabilecek farklı alt tipleri meydana getirebilir.<sup>38</sup>

### Sonuç

Dünyanın dört bir yanındaki bilim insanları, ilaçları yeniden kullanmak, aşısı geliştirmek ve bu ezici pandemiyi ilerlemesini engelleyecek cihazlar geliştirmek için hem ilaç firmaları hem de tıbbi startuplar ile yenilikçi bağlantılar için el ele vermektedir. Çeşitli metotlara dayanan çok sayıda COVID-19 aşısı adayı halihazırda bulunmaktadır. Devam eden çabalara rağmen, kesin bir çözüm mevcut değildir. Aşısı geliştirme çalışmaları, çeşitli aşamalardan oluşan oldukça zahmetli bir süreçtir. Bununla birlikte, yeterli veri mevcutsa hızlı bir araştırma, onay, üretim ve kalite kontrol ile bir aşının elde edilmesini hızlandırmak için birkaç aşamayı atlamak önerilmektedir. COVID-19 pandemisi, bu nedenle bilim camiasının aşısı geliştirme sürecini hızlandırmak için alışılmadık yaklaşımlar kullanmaya zorlamıştır. WHO'ya göre: "aşısı oldukça uygun bir fayda-risk dağılımı sağlamalıdır; yüksek etkinliğe sahip ve yalnızca hafif veya geçici yan etkileri olmalıdır". Aşısı her yaş grubundaki bireye, hamile ve emziren kadınlar için de uygun olmalı ve tek bir dozla hızlı bir koruma sağlamalıdır.

Aşısı geliştirme için yeni teknolojilerin kullanımı, bir aşının güvenliği ve etkinliği için kapsamlı testler gerektirmektedir. SARS-CoV-2 için geliştirilen aşısı adaylarından bazıları

insan kullanımına hazır olmaktan en az aylar kadar uzakta iken, bazıları onaya daha yakındır.

Koronavirüs aşısının geliştirilmesini, üretilmesini ve stoklanmasını desteklemek için uluslararası finansman mekanizmalarını belirlemek evrensel önceliktir. Aşısı uygulamasının bir hafta bile gecikmesi milyonlarca ölüme neden olabileceği için bir pan-koronavirüs aşısına acilen ihtiyaç bulunmaktadır.

Günümüzde hızlandırılmış aşısı geliştirme çabalarına rağmen, erken klinik deneyler için tamamlama tarihleri 2020 sonu ile 2021'lerin ilk/orta kısımları arasında olacağı tahmin edilmektedir. Hızlı aşısı geliştirme stratejilerinin yanı sıra pandemide fiziksel mesafe, erken tanı, gerektiğinde izolasyon ve salgın kontrolü gibi kanıtlanmış diğer halk sağlığı stratejilerine olan ihtiyaç da halen devam etmektedir.

### Gelecek araştırma yönergeleri

Var olan COVID-19 aşısı çalışmalarına ek olarak ileriki çalışmalarda, virüsün S-glikoproteine dayalı aşısı geliştirme ve yeni epitop bazlı aşısı üzerine çalışılmaktadır. Aşısı çalışmalarının gelişimi ve güvenilirliğinin artması için;

- COVID-19'un immünopatogenezinin devam eden ayrıntılı karakterizasyonu ortaya konulabilmelidir.
- SARS-CoV-2 ile ilgili kısıtlı bilgiler, S-glikoproteininin bütün rollerini ve antijenik özelliklerini açıklayamamaktadır. Bu nedenle spike proteinleri üzerine ayrıntılı araştırmalara ihtiyaç vardır.
- Klinik öncesi ve klinik çalışmalar yoluyla aday aşısının devam eden gelişimleri belirlenmeli uzun vadede sağlıklı kalıcı aşısı ve tedavi seçenekleri netleşmelidir.
- SARS-CoV 2 aşısı güvenliğini izlemek için pazarlama sonrası büyük ölçekli gözetim sistemleri uygulanmalıdır.

#### Kaynaklar

1. WHO. Emergencies preparedness, response. Pneumonia of unknown origin – China. 5 January 2020. Disease outbreak news. 2020. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/> (accessed, Dec 10, 2020)
2. Hui DS, Azhar IE, Madani TA, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;91:264–266.
3. Masihi K Noel. Fighting infection using immunomodulatory agents. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2001;1(4):641–653.
4. Ou X, Liu Y, Lei X. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1620):1–12.
5. Gennaro FD, Pizzol D, Marotta C, et al. Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17:2690.
6. Lipsitch M, Sverdlow DL, Finelli L. Defining the epidemiology of COVID-19—Studies needed. *N Engl J Med*. 2020;382:1194–1196.
7. Budak F, Korkmaz Ş. COVID-19 PANDEMİ SÜRECİNE YÖNELİK GENEL BİR DEĞERLENDİRME: TÜRKİYE ÖRNEĞİ. *Sosyal Araştırmalar ve Yönetim Dergisi*. 2020;1:62-79.
8. T.C. Sağlık Bakanlığı Güncel COVID-19 Vaka Sayıları. <https://covid19.saglik.gov.tr> (Erişim, Aralık 12, 2020)
9. Kutlu R. What We Have Learned About The New Coronavirus Pandemic, Current Diagnostic and Therapeutic Approaches and The Situation in Turkey. *TJFMPC*. 2020;14(2):329-344.
10. Tabipler Birliği. COVID-19 Pandemisi İki Aylık Değerlendirme Raporu. 14 Mayıs 2020. <https://www.ttb.org.tr/userfiles/files/covid19-rapor.pdf> (Erişim, Aralık 12, 2020)
11. How Vaccines Work, updated 15 August 2016, Vaccine Information You Need. <http://www.vaccineinformation.org/how-vaccines-work> (Accessed, Aralık 11, 2020)
12. Ho, Gibaldi. *Biotechnology and Biopharmaceuticals (Transforming Proteins and Genes into Drugs)*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. ISBN 0-471-20690-3 Copyright © 2003.
13. Types of Vaccine. WHO. Module 1: Introduction to Vaccine Safety. <http://vaccine-safety-training.org/types-of-vaccine-overview.html> (accessed, Aralık 11, 2020)
14. Cruse Julius M, Robert L. *Illustrated Dictionary of Immunology* (3rd ed.). CRC Press, 2009. <https://doi.org/10.1201/9780849379888>
15. Haque A, Pant AB. Efforts at COVID-19 Vaccine Development: Challenges and Successes. *Vaccines*. 2020;8(4):739.
16. CDC. What Clinicians Need to Know About the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. 13 Aralık 2020. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/downloads/pfizer-biontech-vaccine-what-clinicians-need-to-know.pdf> (accessed, Aralık 19, 2020)
17. Selçuk Üniversitesi. Kurumsal İletişim Koordinatörlüğü. Selçuk Üniversitesi aşı çalışmaları Dünya Sağlık Örgütü listesinde. <https://selcuk.edu.tr/HaberKulturSporDetay/2020-selcuk-uni-versitesi-asi-calismalari-dunya-saglik-orgutu-listesinde--4504> (Erişim, Aralık 19, 2020)
18. Chroboczek J, Szurgot I, Szolajska E. Virus-like particles as vaccine. *Acta Biochim Pol*. 2014;61(3):531–539.
19. Keller SA, Bauer M, Manolova V, Muntwiler S, Saudan P, Bachmann MF. Cutting edge: limited specialization of dendritic cell subsets for MHC class II-associated presentation of viral particles. *J Immunol*. 2010;184:26–29.
20. Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11:836-848.
21. Kumar V, Jung YS, Liang PH. Anti-SARS coronavirus agents: a patent review (2008 - present). *Expert Opin Ther Pat*. 2013;23:1337-1348.
22. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol*. 2016;14:523–534.
23. Song Z, Xu Y, Bao L, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019;11:59.
24. Funk CD, Laferriere C, Ardakani A. A Snapshot of the Global Race for Vaccines Targeting SARS-CoV-2 and the COVID-19 Pandemic. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:937–954.
25. Dhama K, Sharun K, Tiwari R, et al. COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(6):1232–1238.
26. WHO. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. 2020b. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (accessed, Dec 13, 2020)
27. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(5):305-306.
28. Baruah V, Bose S. Immunoinformatics-aided identification of T cell and B cell epitopes in the surface glycoprotein of 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*. 2020;92:495–500.
29. Liu L, Wang P, Nair MS, et al. Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. *Nature*. 2020;584(7821):450-456.
30. AA Haber Ajansı. Kovid-19'u yenilecek aşı çalışmalarında bir yıldan kısa sürede ilk sonuçlar alındı. 6 Aralık 2020. <https://www.aa.com.tr/tr/bilim-teknoloji/kovid-19u-yenilecek-asi-calismalarinda-bir-yildan-kisa-surede-ilk-sonuclar-alindi/2067214> (erişim, Aralık 14, 2020)
31. COVID-19 Genomics UK Consortium. COG-UK update on SARS-CoV-2 Spike mutations of special interest Report 1. 20 Dec 2020.
32. Eyal N, Lipsitch M, Smith PG. Human Challenge Studies to Accelerate Coronavirus Vaccine Licensure. *s.l.: The Journal of infectious diseases. J Infect Dis*. 2020;221(11):1752–1756.
33. Anon. COVID-19 / SARS-CoV-2. 2020. <http://www.animalresearch.info/en/medical-advances/diseases-research/sars-cov-2/> (accessed, April 30, 2020).
34. Linlin Bao, Wei Deng, Baoying Huang, et al. The Pathogenicity of 2019 Novel Coronavirus in hACE2 Transgenic. *s.l. bioRxiv*. 2020 doi:10.1101/2020.02.07.939389. preprint.
35. Imai M, Iwatsuki-Horimoto K, Hatta M, et al. Syrian hamsters as a small animal model for SARS-CoV-2 infection and countermeasure development. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020;117(28):16587–16595.
36. Yip MS, Leung HL, Li PH, et al. Antibody-dependent enhancement of SARS coronavirus infection and its role in the pathogenesis of SARS. *Hong Kong Med J*. 2016;22(3 Suppl 4):25-31.
37. Graham BS. Rapid COVID-19 vaccine development. *Science*. 2020;368(6494):945-946.
38. van Dorp L, Acman M, Richard D, et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol*. 2020;83:104351.