

COVID-19 AŞILARI

COVID-19 VACCINES

Onur KAYA¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Cite this article as: Kaya O. COVID-19 Vaccines. Med J SDU 2021; (ozelsayı-1):31-35.

Öz

COVID-19 pandemisi bir yılı aşkın bir süredir devam etmektedir. Alınan çeşitli önlemlere karşın pandemi sonlandırılmamıştır. Bu nedenle aşı çalışmaları önem kazanmıştır. Bazı aşuların etkinliklerinin yüksek olmasına rağmen çalışmalar hala devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Aşular, Spike proteini

Abstract

The COVID-19 pandemic has been going on for over one year. Despite the various measures taken, the pandemic could not be ended. Therefore, vaccination studies have gained importance. Despite the high efficacy of some vaccines, studies are ongoing.

Keywords: COVID-19, Vaccines, Spike protein

Giriş

Geçmiş yüzyıllarda yaşamı derinden etkileyen pandemiler görülmüştür. Bunlardan sonuncusu SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı olup resmi kayıtlara göre ilk vaka 2019 yılının Aralık ayında ortaya çıkmıştır. Geçtiğimiz 16 ayda tüm dünyada 120 milyonu aşkın kişi SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş, maalesef 2,7 milyondan fazla kişi de hayatını kaybetmiştir (1). Enfeksiyonun bulaş şekline yönelik olarak alınan önlemlere (maske kullanımı, sosyal mesafenin korunması, el hijyenine yönelik uygulamalar), temaslı ve hasta kişilerin izolasyonlarına, sosyal hayatı etkileyen kısıtlamalara (sokağa çıkma yasakları vs.) rağmen günlük vaka sayısı zaman zaman azalsa da neticede pandemi sonlandırılmamıştır. Üstelik virüsün gen mutasyonları nedeni ile daha bulaşıcı olan varyant suşlar ortaya çıkmıştır. Tüm bu nedenlerle COVID-19 enfeksiyonuna yönelik etkin/etkili aşuların elde edilmesi çok büyük önem taşımaktadır.

Virüsün genomunun 2020 yılının Ocak ayının ilk günlerinde ortaya çıkarılması ile aşı çalışmalarında büyük kazanımlar elde edilmiştir. Öyle ki genom yapısının ortaya çıkarılmasından yaklaşık 3 ay kadar sonra COVID-19 aşı adaylarının faz 1 çalışması için ilk uygulamaları yapılmaya başlanmıştır (2). Sonralarında da COVID-19 aşı çalışmaları eşi benzeri görülmemiş bir ivme ile hız kazanmıştır. Aşı araştırmalarında normalde yıllarca süren faz çalışmaları pandeminin boyutu ve ciddiyeti nedeniyle aylar içerisinde tamamlanmıştır. Bu süre içerisinde faz 3 çalışmaları sonucunda advers etki gelişmesi açısından güvenilir, immunojenitesi iyi, COVID-19 enfeksiyonunu önlemede etkinlikleri yüksek olan aşular için çeşitli otoriteler acil kullanım onayı vermiş olup bu aşular yetişkin kişilere uygulanmaya başlamıştır. Günümüzde tüm dünyada hala çalışmaları sürmekte olan 267 COVID-19 aşı çalışması olup bunlardan 83'ü klinik faz çalışması, 184'ü prelinik çalışmalar düzeyindedir (3,4). Bu yazıda bu aşulardan kullanım onayı alanlardan bahsedilecektir.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: dronurkaya@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 29.03.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 01.04.2021

ORCID IDs of the authors: O.K. 0000-0001-9292-2608

COVID-19 enfeksiyonunun patogeneğinde virüs, ko-nak hücrenin ACE 2 reseptörüne spike proteini aracılığıyla bağlanır ve hücre içerisine girer. Virüs hücre dışına çıktıktan sonra antijen sunan hücrelerce (APC) fagosite edilerek T helper hücrelerine sunulur. COVID-19 aşısı çalışmalarının tümünde virüsün spike proteinleri kullanılıp buna yönelik antikorların üretilmesi hedeflenmiştir. COVID-19 aşısı elde etmede inaktif virüs aşısı, nükleik asit temelli aşısı (mRNA ve DNA aşısı), vektör aşısı, protein temelli aşısı ve virüs benzeri partikül aşısı, canlı attenuue virüs aşısı denmektedir (5).

1-mRNA Aşıları

SARS-CoV-2 genomunun spike proteinini kodlayan kısmı mRNA molekülü ile lipid nanopartiküller içerisine yerleştirilir. Bu şekilde kişiye verildiğinde mRNA'lar hücrelere girerek spike proteini üretimine neden olurlar. Üretilen bu antijenik yapıları da antijen sunan hücreler algılayarak immun sisteme sunar ve spike proteinlerine karşı antikor gelişimine neden olurlar. Bu şekilde geliştirilen 11 aşısı adayları olup bunlardan iki tanesi (Pfizer/BioNTech ve Moderna aşısı) halihazırda kullanım onayı almıştır (3,5).

Pfizer/BioNTech (BNT162b2) Aşısı: Almanya-A.B.D şirketlerinin ortak katkıları ile geliştirilen bir aşısıdır. Dünyada ülkemizin de dahil olduğu beş ülkede yürütülen faz 3 randomize kontrollü çalışmasında 16 yaş ve üzeri 43538 gönüllüde aşının etkinliği değerlendirilmiştir. Yirmibir gün ara ile yapılan iki doz aşısı ve plasebo grupları karşılaştırılmıştır. Çalışmada sonlanım noktası ikinci dozdan en az yedi gün sonra ortaya çıkan COVID-19 enfeksiyonu olarak belirlenmiştir. Tüm yaş grupları toplu olarak değerlendirildiğinde aşısı grubunda sekiz, plasebo kolunda ise 162 kişide COVID-19 enfeksiyonu gelişmiş olup aşının etkinliği %95 olarak bulunmuştur. Çalışmada 65 yaş ve üzerinde

olan kişilerde ise aşısı kolunda bir, plasebo kolunda 19 kişide COVID-19 enfeksiyonu geliştiği görülmüş ve etkinlik %94.7 olarak bulunmuştur. Aşının advers etkilerine bakıldığında aşılananların %84'ünde lokal advers olay geliştiği, bunların çoğunun hafif-orta şiddette olduğu, 55 yaş üzeridekilerde gençlere göre daha az sıklıkta ve ayrıca ilk dozlarda ikinci dozlara göre daha fazla oranda olduğu görülmüştür. Sistemik advers olay olarak en sık halsizlik, baş ağrısı ve ateş bildirilmiştir. Çalışma sırasında aşısı grubunda dört katılımcıda Bell paralizi gelişmiş ancak toplumdaki Bell paralizi insidansı ile benzer oranda olduğu, aşısıya bağlı olmadığı vurgulanmıştır. Pfizer/BioNTech aşısının Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanıma girmesinin ardından 1.8 milyon aşısı yapılan kişinin 21'inde ciddi alerjik reaksiyon görülmüş olup bunların 17'sinin daha önceden alerji öyküsünün olduğu vurgulanmıştır. Pfizer/BioNTech aşısı 16 yaş ve üzerideki kişiler için kullanım onayı almıştır. Aşının dezavantajı saklama koşulları ile ilgilidir. Aşısı -70 °C de 6 ay, buzdolabında +4 °C de 5 gün saklanabilmektedir (6-8).

Moderna Aşısı (mRNA 1273): Diğer bir mRNA aşısı da Moderna aşısıdır. Amerika Birleşik Devletleri kökenli bir firma tarafından üretilmiştir. Pfizer/BioNTech aşısına benzer şekilde üretilmiş olup mRNA'yı çevreleyen yapı farklıdır. Aşının 18 yaş ve üzeri olan 30420 gönüllünün dahil olduğu randomize, plasebo kontrollü faz 3 çalışmasında 28 gün ara ile iki doz aşısı, plasebo kolunda ise serum fizyolojik uygulanmıştır. Çalışmanın sonlanım noktası ikinci dozlardan en az 14 gün sonra ortaya çıkan COVID-19 enfeksiyonu olarak belirlenmiştir. Plasebo kolunda 185, aşısı kolunda ise 11 kişide COVID-19 enfeksiyonu gelişmiş olup etkinlik tüm yaş gruplarında %94.1 olarak bulunmuştur. Yaş gruplarına göre değerlendirmenin yapıldığı analizde ise Moderna aşısı 65 yaş ve üzeri kişilerde %86.4 oranında etkin bulunmuştur. Ağır COVID-19 tablosu 30

Tablo 1 COVID-19 için aşısı adaylarının özellikleri

Aşısı Türü	Örnek Üretici Kurum ve Aşıları
İnaktif virüs aşısı	Sinovac (CoronaVac), Sinopharm, Bharat/Biontech (Covaxin)
mRNA temelli aşısı	Pfizer/BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA1273)
DNA temelli aşısı	Osaka Üniversitesi, Ege Üniversitesi
Vektör aşısı	Astra Zeneca/Oxford, Gamelaya Enstitüsü (Sputnik V), Johnson & Johnson, CanSino
Protein alt ünite aşısı, virüs benzeri partikül aşısı	Novavax, VBI Vaccines, Medicago, SpyBiotech
Canlı attenuue virüs aşısı	Codegenix

gönüllüde saptanmış ve hepsi plasebo kolunda olup 65 yaş ve üzerinde olan kişilerdir. Moderna aşısının uygulanmasına bağlı lokal advers etkiler görülebilmekle birlikte bunlar genellikle hafif-orta düzeydedir. Sistemik advers olaylar arasında ise başağrısı, halsizlik, artralji, miyalji bulunmakta olup bu semptomlar genellikle kendiliğinden gerilemiştir (9). Kullanım onayı alındıktan sonra Moderna aşısının 4 milyondan fazla kişiye uygulandığı ve 10 kişide anafaksi geliştiği, bunların hepsinin kadın cinsiyette olduğu, hiçbirinde mortalite gelişmediği ayrıca 43 gönüllüde anafilaksi dışı alerjik reaksiyonlar geliştiği bildirilmiştir (10). Moderna aşısı 18 yaş ve üzerindeki için kullanım onayı almıştır. Aşı -20° C'de 6 ay, buzdolabında +4 °C'de 30 gün saklanabilmektedir (11).

2-Vektör Aşıları

SARS-CoV-2'nin spike proteinini kodlayan genlerin bir vektör (genellikle adenovirüs) aracılığıyla verilmesi temeline dayanır. Bu şekilde geliştirilen 16 aşı adayı bulunmakta birlikte üç tanesi kullanım onayı almıştır (3,5).

Oxford/Astra Zeneca Aşısı: Oxford/Astra Zeneca aşısı SARS-CoV-2'nin spike proteinlerini kodlayan genlerinin nonreplikatif şempanze adenovirüsüne (ChAdOx1) aktarılması ile elde edilmiş bir aşıdır. Bu aşının faz 1-2-3 çalışmaları 18 yaş üzeri gönüllüler üzerinde ve İngiltere, Güney Afrika, Brezilya'da yapılmıştır. Aşı grubuna en az 28 gün ara ile iki doz Oxford/Astra Zeneca aşısı, kontrol grubuna da meningokok aşısı uygulanmıştır. Primer sonlanım ikinci dozdan en az 14 gün sonra COVID-19 enfeksiyonu gelişmesi olarak belirlenmiştir. Aşının etkinliği her iki aşı dozunun standart doz olarak verildiği grupta % 62.1 olarak bulunmuştur. Faz çalışmasında Oxford/Astra Zeneca aşısı kolunda iki, kontrol grubunda ise 1 olguda transverse miyelit geliştiğinden bahsedilmektedir (12).

Sputnik V (Gam-COVID-Vac): Rusya'da Gameleya Enstitüsü'nün geliştirdiği bir aşıdır. SARS-CoV-2 genomunun spike proteinlerini kodlayan genlerinin Adenovirus tip 26 ve tip 5'e aktarılarak vektör olarak bu virüslerin kullanıldığı bir aşıdır. Faz 1 ve faz 2 çalışmalarında gönüllülerde humoral ve hücrel immun yanıtların iyi olması sonrasında faz 3 çalışmaları yapılmıştır. Çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmada 18 yaş ve üzeri 22714 gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Randomizasyon 3:1 olarak düzenlenmiştir. Çalışmada aşı koluna 21 gün ara ile iki doz aşı uygulanmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktası ilk aşından en az 21 gün sonra ortaya çıkan COVID-19 enfeksiyonu olarak belirlenmiştir. Aşı kolunda 16 (16/14964), plasebo kolunda ise 62 (62/4902) gönüllüde COVID-19 enfeksiyonu gelişmiş olup etkinlik %

91.6 olarak bulunmuştur. Aşı kolunda ağır COVID-19 enfeksiyonu geçiren olmamış, plasebo kolunda ise 20 kişi ağır COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş olup aşının ağır COVID-19 enfeksiyonunu önlemede etkinliği %100 olarak saptanmıştır. Aşıya bağlı ciddi advers olay görülmemiş, genellikle kendiliğinden gerileyen hafif-orta düzeyde lokal advers etkiler saptanmıştır (13,14).

Johnson&Johnson (Ad26.COV2.S): Adenovirus Tip 26'nın vektör olarak kullanıldığı bir aşıdır. Çift kör, randomize plasebo kontrollü yapılan faz 1 ve 2a çalışmalarında gönüllüler 18-55 yaş ve 55 yaş üzeri olacak şekilde iki ayrı kohorta ayrılmış, 56 gün ara ile yapılan iki doz aşı ile advers etkiler ve immunojenite plasebo grupları ile değerlendirilmiştir. Toplam 402 gönüllünün yer aldığı çalışmada her iki kohortta çoğunlukla hafif-orta şiddette lokal advers olaylar ve en sık enjeksiyon yerinde ağrı görülmüştür. Sistemik advers etkiler de genellikle hafif-orta düzeyde olup en sık halsizlik, başağrısı, kas ağrısı görülmüştür. Gerek lokal gerekse sistemik advers etkiler 18-55 yaş arası gönüllülerde daha fazla oranda görülmüştür. İmmunojenite açısından ise nötralizan antikor titreleri ilk doz aşından sonra 29.günde %90'ında, 57.günde ise %100'ünde saptanmıştır (15). Henüz yayınlanmamış olan faz 3 çalışması ise 18 yaş ve üzerinde olan 43783 gönüllüde yapılmıştır. Gönüllülere tek doz aşı uygulanmış ve 28 gün sonra yapılan değerlendirmede aşının ağır hastalığı önlemede %85 etkin olduğundan bahsedilmektedir (16). Aşı 18 yaş ve üzerindeki için kullanım onayı almış ve tek doz olarak uygulanmaktadır.

3-İnaktif Virüs Aşıları

SARS-CoV-2 virüslerinin betapropionilakton ile inaktif edilmeleri temeline dayanır. Bu şekilde geliştirilmekte olan 11 aşı adayı bulunmaktadır (3,5).

CoronaVac (Sinovac): Çin menşeli inaktif virüs aşısıdır. Faz 1 ve faz 2 çalışmalarında 18-59 yaş arası gönüllülerde 3 µg ve 6 µg dozları 14 ve 28 gün ara ile plasebo kontrollü olarak yapılmıştır. Nötralizan antikor geliştiren kişilerin oranları 14 gün ara ile yapılan 3 µg dozunda son aşından 14 gün sonra %92.4, son aşından 28 gün sonra %94.1, 6 µg dozunda ise son aşından 14 gün sonra %98.3, son aşından 28 gün sonra ise %99.2; 28 gün ara ile yapılan 3 µg dozunda son aşından 14 gün sonra %97.4, son aşından 28 gün sonra %99.2, 6 µg dozunda ise son aşından 14 gün sonra %100, son aşından 28 gün sonra ise %100 olarak saptanmış olup immunojenitesinin iyi olduğu anlaşılmış ve faz 3 çalışmalarında 3 µg dozlar ve 28 gün ara ile iki doz aşının uygulanacağı belirtilmiştir (17). Aşının, 60 yaş ve üzeri gönüllülerde yapıldığı çalışmada 1,5 µg - 3 µg ve 6 µg'lık dozları advers etki ve immunojenite açısından

karşılaştırılmıştır. Advers etki görülme oranlarının her üç dozda da benzer olduğu vurgulanmıştır. Gönüllülerin %21'inde hafif-orta düzeyde advers etkiler bildirilmiş ve en sık enjeksiyon yerinde ağrı (%9), olup bunu ateş ve baş ağrısı izlemiştir. Çoğu advers etki 48 saat geçmeden gerilemiştir. Çalışmanın aşı kolunda sekiz kişide ciddi advers etki görülmüş olup bunlar aşıyla ilişkisiz bulunmuştur. İmmunojenik yanıt açısından ise 3 µg ve 6 µg dozlar ile 1.5 µg doza göre anlamlı derecede daha yüksek antikor yanıtları görülmüştür (18). Faz 3 çalışmalarının bir tanesi ülkemizde yapılmıştır. Henüz yayınlanmamış bu çalışmaya 24 merkez dahil olmuş, 18-59 yaş arası 10216 gönüllü çalışmaya alınmış olup aşının semptomatik COVID-19 enfeksiyonu engellemede etkinliği % 83.5 bulunmuştur. Coronavac aşısı 18 yaş ve üzerinelere uygulanabilmektedir. Coronavac aşısının gebelerde ve emzirenlerde kullanımı ile ilgili veriler kısıtlı olduğundan Sağlık Bakanlığı gebelere kendi istekleri halinde aşının uygulanabileceğini belirtmiş ve gebeliğin ilk üç ayında kullanımını önermemiştir. Emzirenlerde ise COVID-19 enfeksiyonunu ağır geçirme riski olanlara kendi istekleri halinde aşının uygulanabileceği belirtilmiştir. Aşı 2-8 °C'de saklanabilir. (19).

4-DNA Aşıları

SARS-CoV-2'nin spike proteini kodlayan genlerinin plazmid DNA'sına yerleştirilmesi temeline dayanır. DNA konak hücrelerine girdikten sonra mRNA oluşumu sonrasında spike proteinleri üretilip salınımı gerçekleşir. Salınan spike proteinleri antijen sunan hücrelerce tanınır ve antikor üretimi olur. Bu grupta faz 1 ve 2 çalışmaları hala devam eden 10 aşı adayı bulunmaktadır (3-5).

5- Protein Subunit Aşıları

SARS-CoV-2'e ait tüm proteinlerin konağa verilip immun sistemin uyarılması temeline dayalı olarak üzerinde çalışılan aşılarıdır. Bu grupta 27 aşı adayı olmasına rağmen sadece Novavax aşısı faz 3 aşamasına gelebilmiş olup diğerleri hala faz 1 ve 2 aşamasındadır (3). Novavax aşısının faz 3 verileri detaylı olarak bir makalede yayınlanmamış olmakla birlikte ilgili firma tarafından sunulan raporda 18-84 yaş arası 15.000 gönüllü (%27'si 65 yaş ve üzeri) çalışmaya alınmış ve plasebo kontrollü yapılan çalışmada iki doz 21 gün ara ile uygulandığı belirtilmiştir. Çalışmanın sonlanım noktası ikinci dozdan en az 7 gün sonra COVID-19 enfeksiyonu gelişmesi olarak belirlenmiştir. Çalışma sonucunda orijinal (varyant olmayan) suşlarda %95.6, İngiltere varyantı suşlarda %85.6, Güney Afrika varyantı suşlarda %60, tüm gruplarda %89.3 etkinlik bildirilmiştir. Faz çalışmalarında aşının lokal ve sistemik advers etkileri genellikle hafif-orta düzeyde olmuştur. Aşı 2-8 °C arasında muhafaza edilebilmektedir (20,21).

6-Virüs Benzeri Partikül Aşıları

SARS-CoV-2'nin proteinlerini içerip genetik materyal içermeyen virüs benzeri partiküller kullanılır. Üretimleri zor olmakla birlikte güçlü bir immün yanıtı neden olurlar. Virüs benzeri partikül yöntemiyle çalışmalarını faz 1 ve 2 aşamalarında yürüten üç adet COVID-19 aşı adayı bulunmaktadır (3,5).

7-Canlı Attenué Virüs Aşıları

İn vitro ortamlarda SARS-CoV-2'nin hastalık yapabilme özelliği azaltılarak elde edilen virüslerin kullanılması prensibine dayanır. Bu şekilde iki aşı adayı bulunmakta olup henüz çalışmalar faz 1 düzeyindedir (3,5).

Sonuç

Covid-19 aşı adayları ile ilgili çalışmalar olağanüstü hızla devam etmektedir. Yapılan faz 3 çalışmalarında etkinliklerinin yüksek düzeyde olduğu ve bu sonuçlarla çeşitli ülkelerde kullanım onayı almış olan aşıların (Pfizer/BioNTech, Moderna, Oxford/Astra Zeneca, Johnson&Johnson, Sputnik V, Coronavac) gerçek yaşamda ne kadar etkili olacakları, varyant virüslere karşı etkilikleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Kaynaklar

1. WHO. Coronavirus (COVID-19) Dashboard [İnternet]. İsviçre: World Health Organization; 2021 [Erişim tarihi: 29 Mart 2021]. Erişim adresi: <https://covid19.who.int/table>
2. Ball P. What the lightning-fast quest for Covid vaccines means for other diseases. Nature 2021; 16-18.
3. World Health Organization. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. [İnternet]. İsviçre: World Health Organization; 2021 [Erişim tarihi: 29 Mart 2021]. Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
4. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature 2020; 516-27.
5. Callaway E. The race for coronavirus vaccines. Nature 2020; 580:576-7.
6. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Ablason J, Gurtman A, Lockhart S et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med 2020; 383:2603-15.
7. World Health Organization Technical document. Background document on the mRNA vaccine BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) against Covid-19. 14 January 2021. [https://www.who.int/publications/i/item/background-document-on-mrna-vaccine-bnt162b2-\(pfizer-biontech\)-against-covid-19](https://www.who.int/publications/i/item/background-document-on-mrna-vaccine-bnt162b2-(pfizer-biontech)-against-covid-19)
8. Shimabukoro T, Nair N. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. JAMA 2021; 325:780-1.
9. Baden LR, El Sahyl HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N Engl J Med 2020; Dec 30:NEJMoa2035389. Published online 2020 Dec 30 doi: 10.1056/NEJMoa2035389
10. Morbidity and Mortality Weekly Report. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Moderna Covid-19 vaccine-United States, December 21,2020 January 20, 2021.
11. WHO interim guidance. Interim recommendations for use of

- the Moderna mRNA-1273 vaccine against Covid-19 [Internet]. İsviçre: World Health Organization; 25 January 2021 [Erişim tarihi: 29 Mart 2020] Erişim adresi: <https://www.who.int/publications/i/item/interim-recommendations-for-use-of-the-moderna-mrna-1273-vaccine-against-covid-19>
12. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD 1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa and the UK. *Lancet* 2021; 397:99-111.
 13. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin 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; 396:887-897.
 14. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov D, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector based heterologous prime-boost Covid-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021; 397:671-81.
 15. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM et al. Interim results of a phase 1-2a trial of Ad26.COV2.S Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2021 Jan 13; NEJMoa2034201. Published online 2021 Jan 13. doi: 10.1056/NEJMoa2034201.
 16. <https://www.jnj.com/johnson-johnson-covid-19-vaccine-authorized-by-u-s-fda-for-emergency-use-first-single-shot-vaccine-in-fight-against-global-pandemic>
 17. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase ½ clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 181-92.
 18. Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase ½ clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021 Feb 3 doi: 10.1016/S1473-3099(20)30987-7.
 19. T.C Sağlık Bakanlığı. COVID-19 aşısı bilgilendirme platformu [Internet]. Ankara. Sağlık Bakanlığı. [Erişim tarihi: 29 Mart 2020] Erişim adresi: <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77693/covid-19-asisi.html>
 20. Mahase E. Covid-19: Novavax vaccine efficacy is 86% against UK variant and 60% against South African variant. *BMJ* 2021; 372n296.
 21. Novavax. Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial [Internet]. Gaithersburg: Novavax; 2021 Jan 28 [Erişim tarihi: 29 Mart 2020] Erişim adresi: <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3>