



COVID-19 AŞISINDA GÜNCEL UYGULAMALAR
CURRENT PRACTICES ON COVID-19 VACCINES

Ufuk İNCE¹, Feyza SAYIN¹

¹ Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

ÖZ

Aşı, insanlarda hastalık yapma kabiliyeti olan bakteri, virüs gibi mikroorganizmaların patojenik özelliklerinden arındırılması veya hastalık oluşturma etkilerinin ortadan kaldırılması yöntemleri ile geliştirilen biyolojik bir üründür. Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde ilk kez ortaya çıkan koronavirüs ailesinden SARS-CoV-2, COVID-19 hastalığına neden olmuş ve bütün dünyayı etkileyerek pandemiye sebep olmuştur. SARS-CoV-2'nin oluşturduğu COVID-19 hastalığının seyrini iyileştirmek ve hastalık sebepli ölümü engellemek veya ölüm oranlarını azaltmak için aşı geliştirmek çok önemli bir amaç haline gelmiştir. Tüm dünyadaki bilim insanları pandeminin ilk aylarından itibaren aşı geliştirme çalışmalarını sürdürmekte ve günümüzde de halen sürmekte olan pandemiye karşı farklı metotlarla geliştirilen aşılardan yararlanmaya başlamıştır.

ABSTRACT

Vaccine is a biological product developed by the methods of purifying the pathogenic properties of micro organisms such as bacteria and viruses, which have the ability to cause disease in humans, or by eliminating their disease-causing effects. SARS-CoV-2, from the coronavirus family, which first appeared in Wuhan, China in December 2019, caused the disease COVID-19 and caused a pandemic by affecting the whole world. It has become a very important goal to develop a vaccine to improve the course of the COVID-19 disease caused by SARS-COV-2 and to prevent death from the disease or to reduce mortality rates. Scientists all over the world have been working on vaccine development since the first months of the pandemic and vaccines developed with different methods have been started to be applied against the on going pandemic.

Anahtar kelimeler: Aşı, Aşılama, Covid-19

Keywords: Vaccine, Vaccination, Covid-19

GİRİŞ

Aşı, insanlarda hastalık yapma kabiliyeti olan bakteri, virüs gibi mikroorganizmaların patojenik özelliklerinden arındırılması veya hastalık oluşturma etkilerinin ortadan kaldırılması yöntemleri ile geliştirilen biyolojik bir üründür. Aşılama, hastalık etkeni mikroorganizmalarla temastan önce etkenlere karşı korunmanın basit, güvenli ve etkili bir yoludur. Aşılar geçmişten günümüze kadar geçirilen tüm enfeksiyonların önlenmesinde veya etkisinin azalmasına katkıda bulunmuştur. Aşıların geliştirilmesi ve doğru ve etkin bir biçimde kullanılmasıyla birçok patojenin oluşturduğu enfeksiyon hastalıkları ve bu hastalığa bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonlar önlenmiştir.

İçinde bulunduğumuz günlerde de dünya bir enfeksiyon ajanına karşı savaşmaktadır. Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde baş göstermiş koronavirüs ailesinden COVID-19 bütün dünyayı etkileyerek pandemiye sebep olmuştur ve etkisini halen sürdürmektedir. Pandemiye neden olan bu virüs genetik olarak SARS-CoV'a benze-

mesi nedeniyle SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır (1). SARS-CoV-2'nin sebep olduğu enfeksiyon hastalığına (Severe Acute Respiratory Syndrome) özel olarak geliştirilmiş bir tedavi yöntemi henüz bulunamamıştır. Bu nedenle hastalığın seyrini iyileştirmek ve ölüm oranlarını düşürmek için ilaçla tedavi ve aşı fazlaca önem arz etmektedir.

SARS-CoV-2 ile enfekte olan özellikle yaşlı hastalar ve önceden solunum veya kardiyovasküler rahatsızlıkları olanlar şiddetli pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu, çoklu organ yetmezliği ve bazı durumlarda ölüm dahil olmak üzere ciddi komplikasyonlar açısından daha büyük risk altındadır (2). Virüsün çok hızlı bir şekilde insandan insana bulaşması ve özellikle pandeminin ilerlemesiyle ortaya çıkan yeni varyantların gençlerde ve çocuklarda da enfeksiyona ve ölüme neden olması virüse karşı aşı geliştirme çalışmalarını hem zorlaştırmakta hem de çok önemli bir noktaya getirmektedir.

SARS-CoV-2 için aşı araştırma ve geliştirme çalışmaları salgının ilk aylarından itibaren başlamıştır. Aşı geliştir-

me sürecinin hızlanması için küresel ölçekteki üretim, yatırım ve dağıtım ortakları iş birlikleri yapmıştır. Yeni bir aşının klinik araştırma, test edilme ve lisans alım süreçleri normal süreçte 10-15 yıl gibi uzun bir zamanı kapsamakta iken SARS-CoV-2 için yapılan aşı geliştirme çalışmaları pandeminin mevcut durumu sebebiyle bu süreci büyük ölçüde kısaltmıştır (3, 4).

COVID-19 pandemisinin kontrolü amacıyla, bazı kurumlar tarafından SARS-CoV-2 aşıları için acil kullanım onayı verilmesi gibi süreci hızlandıracak uygulamalar sürmektedir. Sürecin hızlandırılmasındaki amaç uluslararası ölçekteki halk sağlığı sorunundan etkilenen insanlar için aşının daha erişilebilir ve kullanılabilir hale getirilmesidir. Günümüzde, COVID-19 için tam kullanım onayı almış 8 aşı mevcuttur. Bununla beraber, geliştirilmekte olan aşılardan 12'sinin kullanımını sınırlı veya erken kullanım aşamasındadır. 32'si faz-3 aşamasında, 43'ü faz-2 aşamasında 54'ü ise faz-1 aşamasındadır (5).

Çeşitli kurumlar tarafından kullanım onayı almış aşılar: (i) Pfizer/Biontech mRNA aşısı, (ii) Moderna mRNA aşısı, (iii) Gamelaya (Sputnik V) adenovirüs 26 (ad26) ve adenovirüs 5 (ad5) vektör aracılı aşı, (iv) Oxford/AstraZeneca ChAdOx1 vektör aracılı aşı, (v) CanSinoadenovirüs 5 (ad5) vektör aracılı aşı, (vi) Johnson & Johnson'ın Janssen Ad26 vektör aracılı aşısı, (vii) Novavax protein alt ünite aşısı, (viii) Sinovac inaktif virüs aşısı.

mRNA AŞILARI

mRNA teknolojisi kullanılarak elde edilen bu aşılar nükleik asit bazlıdır. SARS-CoV-2'nin genetik bilgisini içeren mRNA molekülü lipidnanopartiküller ile kaplanır ve sonra insan hücrelerine yerleştirilir. mRNA, hücre çekirdeğine ulaşmadan hücrede bu kod kullanılarak spike yapısal proteini üretilir. Aşı, sentetik biyoteknolojik yöntemler kullanılarak çok hızlı bir şekilde üretilebilmektedir. mRNA aşılarının dağıtım ve saklanma koşullarında soğuk zincir uygulanmasına dikkat edilmelidir (6). COVID-19 için geliştirilen aşılardan Moderna (mRNA-1273) ve Biontech-Pfizer (BNT162b2) mRNA aşıları bu grupta yer almaktadır.

Biontech-Pfizer mRNA (BNT162b2) COVID-19 Aşısı

Biontech-Pfizer, FDA tarafından acil kullanım onayı alan ilk COVID-19 aşısıdır. Biontech-Pfizer firmalarının geliştirdiği aşı modifiye nükleozid içermekte ve nanopartiküler teknolojiyle üretilmektedir. Aşının, iki doz uygulanmasının ardından güçlü antijene özgü T hücre yanıtı ve etkili düzeyde SARS-CoV-2 nötralize edici antikor titresi gibi bağışıklık tepkisini uyardığı gözlenmiştir (7). BNT162b2 aşısının iki dozunun uygulanması sonrasında ortalama 2 aylık bir takip süresinde %95 etkinlik gösterdiği belirtilmiştir.

Aşı, intramusküler yoldan iki doz şeklinde ve 28 gün arayla uygulanmaktadır. BNT162b2 aşısının uygulanması sonrası alerjik öyküsü bulunan bireyler 30 dakika takip edilmelidir. Aşının saklama ve dağıtım koşulları en büyük dezavantajlarından biridir. Çünkü aşının çok düşük bir sıcaklıkta ve -70°C'de saklanması ve transfer edilmesi gerekmektedir. Altılı paketler halinde muhafaza edilen aşı, açıldıktan sonra 6 saat içinde mutlaka uygulanmalıdır (8). Ayrıca Biontech-Pfizer aşısı, 24 Ağustos 2021 tarihinde FDA'den tam onay alan ilk aşı olmuştur.

tur.

Aşı uygulaması sonrası sıklıkla gözlenen yan etkiler uygulama yerinde ağrı, baş ağrısı, halsizlik, kas ağrısı, titreme ve ateştir. Ayrıca nadir de olsa görülen yan etkiler uygulama yerinde eritem, şişme, diyare ve özellikle ikinci dozdan sonra eklem ağrısı ile bulantı-kusmadır (9).

Moderna (mRNA-1273) COVID-19 Aşısı

Moderna COVID-19 Aşısındaki nükleozit modifiyeli mRNA, SARS-CoV-2 Spike antijeninin ekspresyonuna izin veren nükleosit modifiyeli mRNA'nın konakçı hücrelere iletilmesini sağlayan lipid partikülleri halinde formüle edilmiştir. Aşı, COVID-19'a karşı koruma sağlamak üzere viral spike antijenine karşı bağışıklık tepkisi ortaya çıkarır (10).

Moderna (mRNA-1273) faz 3 çalışmasında COVID-19 hastalığını önlemede %94,1 etkinlik göstermiştir ve 18 Aralık 2020'de FDA tarafından acil kullanım onayı almıştır ancak henüz tam onay almış bir aşı değildir (11). Yapılan faz çalışmalarında herhangi bir güvenlik endişesi saptanmamıştır. Faz 1 aşamasında bütün katılımcılarda bağışıklık tepkisi indüklenmiştir. Aşı intramusküler yoldan 28 gün arayla iki doz şeklinde uygulanmaktadır. Aşılama sonrası aşı uygulama yerinde ağrı, sertlik, ateş, kas ve eklem ağrısı, halsizlik ve baş ağrısı gibi olumsuz reaksiyonlar gözlenmiştir (12).

Viral Vektör Aşılar

Viral vektörler, özellikle gen terapisi ve aşılarında kullanılan vücutta belirli proteinin sentezi için gerekli genetik kodu taşıyan zararsız virüslerdir. Bu aşılar antijenik virüsün taşıdığı genetik materyalin belli bir bölgesi gen teknolojileri aracılığıyla taşıyıcı bir virüse yerleştirilir ve bu taşıyıcı virüs vücuda uygulanır. Viral vektör aşılarında SARS-CoV-2'nin genetik materyali taşıyıcı başka bir virüs aracılığıyla verildiği vücuttaki hücreler tarafından SARS-CoV-2'nin proteinlerini sentezleyebilecek şekilde tasarlanmıştır. Aşı uygulanan kişide bağışıklık tepkisini dürtüler ve böylelikle antikor yanıtı sağlanmış olur. Viral vektör aşılar immün sistemde yüksek düzeyde ve uzun süreli bir bağışık yanıt oluşumuna neden olur. Bu aşılar virüslerin zayıflatılması ile hazırlanan atenüe aşılar olduğu için tamamen güvenlidir. Kolay geliştirilebilmesi ve daha az maliyetli olması diğer aşılarla üstünlük sağlamasına neden olur (3,13). Ayrıca bu aşıların saklama ve dağıtım koşulları 2-8 °C'dir ve bu açıdan da diğer aşılarla üstünlüğü vardır (6).

Sputnik V, Johnson & Johnson'ın Janssen COVID-19 aşısı, CanSino Biyolojik A.Ş. / Pekin Biyoteknoloji Enstitüsü tarafından geliştirilen aşı ve Oxford/AstraZeneca'nın geliştirdiği ChAdOx1 aşısı viral vektör COVID-19 aşılarıdır.

Sputnik V (Gamalia) COVID-19 Aşısı

Sputnik V aşısı Gamalia Epidemiyoloji ve Mikrobiyoloji Enstitüsü tarafından geliştirilen Rus menşeli bir aşıdır. Replikasyon olmayan viral vektör aşı teknolojisiyle üretilmiştir ve adenovirüs vektörü kullanılmıştır (14). Sputnik V ismi 1950'lerdeki uzaya çıkma rekabetine atıfta bulunularak verilmiştir.

Sputnik V aşısının iki dozu ayrı vektörler kullanılarak üretilmiştir. Bu vektörler adenovirüs 26 ve adenovirüs 5 vektörleridir. 21 gün arayla iki farklı adenovirüsle bağ-

şıklık geliştirilmesi amaçlanmıştır. İki farklı vektör kullanılması amacı, ilk dozda kullanılan adenovirüse karşı oluşacak bağışıklığın tepkisinin etkisinden kurtulmak ve böylelikle aşının daha etkili olmasını sağlamaktır. Aşının her iki dozu da deltoid kasa uygulanır. Faz 1 ve Faz 2 çalışmalarında aşı uygulanan tüm katılımcıların tamamı SARS-CoV-2'ye karşı antikor yanıt oluşturmuştur. Klinik denemeler sonucunda aşının %91,6 oranında etkili olduğu gözlenmiştir (15,16).

Uygulama noktasında görülen ağrı, halsizlik, vücut ağrısı, baş ağrısı, ateş, eklem ağrısı, üşüme ve titreme aşının olası yan etkileridir.

Johnson & Johnson'ın Janssen® COVID-19 Aşısı

FDA tarafından 27 Şubat 2021'de 18 yaş ve üstü kişiler için Amerika Birleşik Devletleri'nde acil kullanım izni alan bu aşı adenovirüs tip 26 vektörü kullanılarak geliştirilmiştir. Janssen aşısı tek doz şeklinde kas içine uygulanmaktadır. Klinik çalışmalarında en sık bildirilen olumsuz yan etkiler enjeksiyon bölgesinde ağrı ve şişlik, ateş, öksürük ve genel halsizlik halidir (17,18).

Kan pıhtılaşması gözlenmesi sonrası 12-23 Nisan tarihleri arasında aşının kullanımı durdurulmuştur. 23 Nisan 2021'de risk ve yarar dengelerinin yeniden gözden geçirilmesiyle birlikte Aşılama Uygulamaları Danışma Komitesinin (ACIP) önerisiyle aşı tekrar kullanılmaya başlanmıştır (18). Aşının etkinliği %66 olarak belirtilmiştir.

Cansinoadenovirüs 5 (Convidecia) COVID-19 Aşısı

Adımı hazırlanma metodundan dolayı ad5adenovirüs vektöründen alan aşı, Çin menşeli Cansino Biologics Company tarafından üretilmiş bir rekombinant viral vektör aşısıdır. SARS-CoV-2 spike proteinini kodlayan genetik materyali hücrelere iletmek için zayıflatılmış bir soğuk algınlığı virüsü (insan hücrelerini kolayca enfekte eden ancak hastalığa neden olmayan adenovirüs) kullanır. Bu hücreler daha sonra spike proteinini üretir ve bağışıklık sisteminin bu spike proteini tanıyacak ve SARS-CoV-2 ile savaşacak antikorlar oluşturduğu lenf düğümlerine gider (19).

Çin hükümetince askeriye de acil kullanımına onay verilen aşı, bazı ülkelerde de kullanıma alınmıştır. Tek doz uygulanan aşı ile sağlanan etkinlik %65,7 olarak belirlenmiştir. Buzdolabı sıcaklıklarında saklanabilmesi aşı için bir avantaj sağlamaktadır. Ayrıca aşının uygulanmasından sonra herhangi ciddi bir yan etki bildirilmemiştir (20).

Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1, AZA-1222) COVID-19 Aşısı

ChAdOx1 aşısı Oxford Üniversitesi ve AstraZeneca şirketinin iş birliği ile üretilmiştir. ChAdOx1 aşısı replike olmayan viral vektör aşı teknolojisiyle üretilmiştir. Aşının hazırlanmasında yararlanılan vektör, şempanzelerde enfeksiyon oluşturan adenovirüsün genetik yapısının değiştirilmesiyle elde edilmiştir. Aşı genellikle üst kol kasına iki enjeksiyon olarak verilir. İkinci doz, ilk dozdan 4 ila 12 hafta sonra verilmelidir. İki doz uygulama sonrası %63,1 etkinlik tespit edilmiştir. Aşıdan sonra en sık görülen yan etkiler enjeksiyon bölgesinde hassasiyet, ağrı ve morarma, baş ağrısı, yorgunluk, kas ağrısı, genel olarak iyi olmama hissi, titreme, ateş, eklem ağrısı ve mide bulantısıdır (21,22)

Protein Alt Ünite Aşılar ve Virüs Benzeri Parçacık (VLP) İçeren Aşılar

Protein alt ünite aşılar, virüsün yüzeyel ve yapısal proteinlerinin antijenik yapıyı oluşturduğu aşılardır ve virüsün genetik materyalini içermemektedir (13). SARS-CoV-2 için geliştirilen alt ünite aşılar spike proteini ya da spike proteinindeki reseptör bağlanma alanı kullanılarak oluşturulur. Bu tip aşılar kullanılan proteinler adjuvanlarla desteklenir, çünkü tek başına immün sistemi uyarmakta yeterli değildir (19). Bu tip aşılar antijenik protein fazla miktarda bulunduğu güçlü immünite sağlar ve viral genetik materyali taşımadığından daha güvenlidir (6,13).

Ülkemizde virüs benzeri parçacık içeren aşı teknolojisiyle çalışmaları sürdürülen iki aşı bulunmaktadır. Bu çalışmalar ODTÜ (faz 1 aşamasında) ve Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi bünyesinde yürütülmektedir (13).

Novavax Covid-19 Aşısı

S-proteininin rekombinant ekspresyonu temeline dayanan nanopartikül aşı teknolojisiyle geliştirilmiş olan protein alt ünite bir aşıdır (4). Faz 3 klinik araştırma aşamasında olan Novavax COVID-19 aşısının geliştirilmesinde S-proteininin saponin (bitki bazlı bir glikozit) bazlı bir adjuvanı olan Matrix M1 kullanılmıştır. Matrix M1 ilaç dağıtımı için hücre membranları ile nanopartiküller füzyon oluşturulmasında katkı sağlar (23).

Novavax aşısının faz 1 klinik araştırmasında nötralizan antikor oluşumuna sebep olduğu ve güvenli bir aşı olduğu gözlenmiştir. İngiltere'de yapılan faz 3 çalışmasında aşının etkinliği %89,3 olarak tespit edilmiştir (24).

Protein aşıları henüz COVID-19 için yaygın olarak kullanılsa da, son aşama klinik deney verileri şimdiye kadar umut verici görünmektedir ve diğer COVID-19 aşılarının tipik olarak neden olduğundan daha az yan etki ile güçlü koruma vaat etmektedir. Novavax, kalp iltihabı ve kan pıhtıları dahil olmak üzere nadir fakat potansiyel olarak ciddi yan etkilerle de ilişkilendirilmiştir (25).

İnaktif Covid-19 Aşıları

İnaktif aşılar, konvansiyonel üretim teknolojisinde fiziksel ya da kimyasal yöntemlerle patojenin inaktivasyonu ile elde edilmektedir. Bu tür aşılar hastalık yapma kabiliyeti olmayan inaktif (ölü) virüsü içerir. Bundan dolayı diğer aşılarla kıyasla daha güvenli olduğu kabul edilmektedir. Hastalık oluşturmadan bağışıklık sisteminin stimüle edilmesi sağlanır. Rutin uygulamalarda 2-8°C'deki buzdolaplarında saklanması inaktif aşılar için bir avantajdır. Ülkemizde kullanıma giren Sinovac aşısı inaktif teknolojiyle üretilen COVID-19 aşılardan biridir (3, 4, 24).

Sinovac (CoronaVac) Covid-19 Aşısı

Sinovac, Biotech Ltd şirketi tarafından üretilen Çin menşeli bir üründür. Ticari ismi CoronaVac olarak piyasaya sürülen aşı SARS-CoV-2'nin Afrika yeşil maymun böbrek hücresine inokülasyonu ile oluşturulmuştur. CoronaVac aşısı sıçanlarda, farelerde ve insan dışındaki primatlarda SARS-CoV-2 virüsüne karşı nötralize edici antikorlar oluşumu ile bağışıklık oluşturmuştur. Yapılan faz çalışmaları sonucunda en sık görülen olumsuz reak-

siyon uygulama bölgesinde ağrı oluşumudur. Diğer COVID-19 aşı adaylarına göre uygulama sonrası daha az olguda ateş oluşumu gözlenmiştir. CoronaVac aşısının faz 3 çalışmaları Türkiye, Brezilya ve Endonezya'da gerçekleştirilmiştir. Türkiye'de yapılan çalışmaların ara değerlendirme raporlarına göre aşının etkinliği % 91,25'tür. CoronaVac aşısı iki doz şeklinde ve 4 hafta ara ile uygulanmaktadır (3,4).

Ülkemizde Erciyes Üniversitesi, Selçuk Üniversitesi ve Koçak Farma İlaç ve Kimya San. A.S tarafından sürdürülen COVID-19 aşısı çalışmaları da inaktif virüs aşısı temeline dayanmaktadır (4).

SONUÇ VE ÖNERİLER

SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen aşılarından faz 3 klinik araştırma aşamasına gelenlerin hepsinin yeterli düzeyde immün sistemi uyardığı, bağışıklık oluşturduğu ve güvenli olduğu görülmüştür. Ancak pandeminin devam etmesi, olası mutasyonlara kapı aralamaktadır. Mutasyona uğrayan virüs farklı genotipte varyantlar oluşturmakta, bu da hem kullanılan aşıların etkinliğine dair soru işaretleri yaratmakta hem de salgının hızının kesilmesine imkan vermemekte ve salgın kaynaklı ölümlerin devam etmesine neden olmaktadır. Günümüzde kullanım onayı almış COVID-19 aşılarının hastalığın klinik seyrinin iyileştirilmesinde ve ölüm oranlarının azaltılmasında etkinliklerinin bulunduğu gözlenmiştir. Çeşitli varyantlar oluşsa da hız kesmeden popülasyonun %60-70 oranında aşılınması gerekmektedir. Aşılama, hastalığın klinik seyrinin hafifletilmesi ve ölüm oranlarının azaltılması için kritik önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kılıç C, Aydın Ş, Kılıç FS. COVID-19 Pandemisinde Kullanılan İlaçlar, Etki Mekanizmaları ve Etkililikleri. Osmangazi Tıp Dergisi. 2021;43(3):297-307.
2. Feng-Chai Z, Yu-Hua L, Xu-Hua G ve ark. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. The Lancet. 2020; 395:1845-1854.
3. Türk Tabipler Birliği, Covid-19 İzleme Kurulu. COVID-19 Pandemisi Altıncı Ay Değerlendirme Raporu. https://www.ttb.org.tr/kutuphane/covid19-rapor_6.pdf Erişim Tarihi: 20.08.2021
4. Güngör S, Örün E. SARS-CoV-2 Aşısı Çalışmaları. Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2020;1:42-47
5. Zimmer C, Corum J, Wee SL. Coronavirus Vaccine Tracker. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html> Erişim Tarihi: 20.08.2021
6. Azap, A. COVID-19 aşıları: Tünelin Ucundaki Işık. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2020;29(Özel Sayı 1):94-100. doi:10.17827/akt.841264
7. Kazak A, Hintistan S, Önal B. Dünyada ve Türkiye'de COVID-19 Aşısı Geliştirme Çalışmaları. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2020; 7(4): 571-575.
8. World Health Organization. Pfizer / Biontech Comirnaty, COVID-19 Vaccine. <https://www.who.int/publications/m/item/comirnaty-covid-19-mrna-vaccine>Erişim Tarihi: 03.05.2021

9. Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI). Recommendations on the use of COVID-19 vaccines. Published: October 22, 2021.
10. Moderna Covid-19 Vaccine. <https://www.modernatx.com/covid19vaccine-eua/providers/about-vaccine> Erişim Tarihi: 26.11.2021
11. Food and Drug Administration. Moderna COVID-19 Vaccine. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/moderna-covid-19-vaccine> Erişim Tarihi: 07.05.2021
12. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med 2021; 384 (5): 403-416.
13. Kahraman EP, Altındiş M. COVID-19 Aşıları; Pandemiye Sona Doğru. Biyoteknoloji ve Stratejik Sağlık Araştırmaları Dergisi. 2020;4(3): 240-249.
14. New Scientist. Sputnik V: Russia's vaccine is going global-how well does it work? <https://www.newscientist.com/article/2275050-sputnik-v-russias-vaccine-is-going-global-how-well-does-it-work/> Erişim Tarihi: 20.08.2021
15. Baraniuk C. Covid-19: What do we know about Sputnik V and other Russian vaccines? BMJ 2021; 372:n743 |
16. Jones I, Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine and idate appears safe and effective. Lancet. 2021; 397 (10275): 642-643.
17. Food and Drug Administration. Janssen Covid-19 Vaccine. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/janssen-covid-19-vaccine> Erişim Tarihi: 07.05.2021
18. Centers for Disease Control and Prevention. Safety Monitoring of the Janssen (Johnson and Johnson) COVID-19 Vaccine. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7018e2.htm#suggestedcitation> Erişim Tarihi: 07.05.2021
19. Convidicea Vaccine Can Sino. <https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/convidicea-vaccine-cansino> Erişim Tarihi: 25.11.2021
20. Zainalabideen AA, Sharaf MAB, Noor SAS, Ala AA, Mohammed ZA. A Summary of the SARS-CoV-2 Vaccines and Technologies Available under Development. Pathogens. 2021;10(7):788
21. World Health Organization. AstraZeneca ChAdOx1-S/nCoV-19 (recombinant), COVID-19 vaccine. <https://www.who.int/publications/m/item/chadox1-s-recombinant-covid-19-vaccine> Erişim Tarihi: 04.05.2021
22. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca): COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca> Erişim Tarihi: 24.11.2021
23. Milane L, Amiji M. Clinical approval of nano technology-based SARS-CoV-2 mRNA vaccines: impact on translational nano medicine. Drug Delivery and Translational Research. 2021;11

- (4):1309-1315.
24. Türk Tabipler Birliği, Covid-19 İzleme Kurulu. COVID-19 Pandemisi 11. Ay Değerlendirme Raporu.2021. https://www.ttb.org.tr/kutuphane/covid19-rapor_11.pdf Erişim Tarihi: 18.08.2021
 25. Elie Dolgin. How protein-based COVID vaccines could change the pandemic. Nature. 2021; 599: 359-360.

