



DERLEME / REVIEW

## COVID-19 aşılarının etkinlikleri ile çocuk ve adölesanlarda, gebeler ve postpartum dönemdeki kadınlarda, ileri yaştaki yetişkinlerde aşı uygulamaları

Efficacy of COVID-19 vaccines and vaccination applications in children and adolescents, pregnant and postpartum women, and older adults

Özge Su Aras<sup>1</sup>, Ferit Kuşçu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>2</sup>Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Adana, Turkey

### Abstract

COVID-19 (coronavirus disease of 2019) is a disease caused by the virus that was first seen in China in 2019 and later named SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) and caused a pandemic. The disease manifests itself with symptoms of varying severity in individuals. When the social and economic difficulties brought by the pandemic are added, vaccine development studies have been started rapidly since the genome of the virus was isolated in order to protect against this disease. In this article, the efficacy of leading vaccine candidates (BNT162b2, mRNA-1273, Gam-COVID-Vac, Ad26.COV2.S, ChAdOx1 nCoV-19, NVX-CoV2373, CoronaVac) developed against COVID-19 and data on their practice in a number of specific groups such as children and adolescents, pregnant and postpartum women and older adults, are reviewed.

**Keywords:** COVID-19 vaccines, child, adolescent, pregnant women, aged

### Öz

COVID-19 (koronavirüs hastalığı 2019) ilk kez 2019'da Çin'de görülen ve sonradan SARS-CoV-2 (şiddetli akut respiratuvar sendrom koronavirüs-2) olarak adlandırılan virüsün meydana getirdiği ve pandemiye neden olan bir hastalıktır. Bu hastalık bireylerde farklı şiddetteki semptomlarla kendini göstermektedir. Pandeminin getirdiği sosyal ve ekonomik boyuttaki zorluklar da eklenince bu hastalıktan korunmak için virüsün genomu izole edildiğinden itibaren aşı geliştirme çalışmalarına başlanmıştır. Bu makalede COVID-19'a karşı geliştirilen öncü aşı adaylarının (BNT162b2, mRNA-1273, Gam-COVID-Vac, Ad26.COV2.S, ChAdOx1 nCoV-19, NVX-CoV2373, CoronaVac) etkinlikleri ile çocuklar ve adölesanlar, gebe ve postpartum dönemdeki kadınlar, ileri yaştaki yetişkinler olarak birtakım spesifik gruplardaki uygulamalarına ilişkin veriler gözden geçirilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19 aşıları, çocuk, adölesan, gebe, ileri yaştaki yetişkin

## GİRİŞ

2019'un sonunda Çin'de görülmeye başlanan solunumsal bir hastalık hızla yayılmış ve hastalığın viral kaynaklı olduğu bulunmuştur. Bu hastalık COVID-19 (koronavirüs hastalığı 2019) ve patojeni SARS-CoV-2 (şiddetli akut respiratuvar sendrom koronavirüs-2) olarak adlandırılmıştır. Öksürük, ateş, yorgunluk bu hastalığın yaygın belirtilerindedir. İnsandan insana damlacık yoluyla bulaş ana yayılım

yolu olsa da eller gibi kontamine vücut bölgelerinin gözlere, ağza vs. temasıyla da bulaşabilir<sup>1</sup>. Hastalığın klinik seyri, bireyler arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Enfeksiyon asemptomatik olabilir; hastalık hafif, orta dereceli, ağır ve kritik şekillerde geçirilebilir. Hafif geçirilen hastalıkta solunumsal sıkıntılar olmaksızın ateş, boğaz ağrısı, kas ağrısı gibi belirtiler görülür. Solunumsal sıkıntılarının artışına bağlı olarak hastalığın derecelendirilmesi yapılmaktadır. Kritik seviyede hastada septik şok ve çoklu organ yetmezliği gibi tablolar görülmektedir<sup>2</sup>.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özge Su Aras, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana, Turkey  
E-mail: ozgesuaras@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 25.08.2021 Kabul tarihi/Accepted: 22.11.2021 Çevrimiçi yayın/Published online: 27.12.2021

Pandemi sürecinde aşı geliştirilmesi çalışmalarına ağırlık verilmiştir. Hastalıktan korunmak için kişisel koruyucu ekipman kullanımı, izolasyon gibi yöntemler kullanılmaktadır ancak bu yöntemlerin sosyal hayatı zorlaştırmasından dolayı aşılamayla korunmak umut vadeden bir yaklaşım olarak görülmektedir. Aşıların genel popülasyonda kullanımına dair veriler günden güne artarken spesifik grupların aşılmasına yönelik veriler kısıtlıdır ve aşılama bu gruplarda büyük önem arz ettiğinden araştırmalar yürütülmektedir.

## COVID-19 AŞI ETKİNLİKLERİ

Aşı geliştirme çalışmaları üç aşamadan oluşmaktadır. Faz 1 çalışmalarında aşıların güvenliği ve bağışıklık sistemini tetikleyebilmesi test edilmektedir. Faz 2 çalışmalarında daha çok katılımcıyla bağışıklık sisteminin yanıtı değerlendirilmektedir. Faz 3'te ise çalışmalar büyük popülasyonlara genişletilmektedir ve aşının etkinlik yüzdesi belirlenmektedir<sup>3</sup>.

Aşılarıdaki antijenik hedef SARS-CoV-2'nin yüzeyinde bulunan ve konak hücredeki anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörlerine bağlanmasını sağlayan yüzey spike proteinidir<sup>3</sup>. Virüse karşı geliştirilen aşıların kullandığı aşı platformları çeşitlilik göstermektedir. mRNA kullanımı, vektör olarak replikasyon geçiremeyen virüsün kullanımı, adjuvantlı protein kullanımı, canlı atenué virüs kullanımı, inaktif SARS-CoV-2 kullanımı, vektör olarak inaktif virüs kullanımı, DNA kullanımı gibi teknolojiler SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilen aşıların dayandığı platformlardır<sup>4</sup>. Aşılarıdaki etkinlik kriteri, toplumda enfeksiyon ve hastalık gelişimini hangi oranda engellediği ile ilişkilidir. Aşıları birbirleriyle karşılaştırdıkları analiz çalışmalarına girmediği için aralarında kıyaslama yapmak zordur<sup>3</sup>.

Aşılarıda bağışıklık sisteminin yanıtına bağlı lokal olarak enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, şişlik, ağrı; sistemik olarak kırgınlık, ateş, üşüme hissi gibi COVID-19 aşılarına özgü olmayan yan etkiler yaygın olarak görülmektedir<sup>5</sup>. Aşıların uygulanmasından sonra anafilaksi görülmesi oldukça nadirdir ve mekanizması tam olarak belirlenememiştir<sup>3</sup>.

### mRNA aşıları

mRNA bazlı aşı geliştirilmesi görece olarak yeni bir tekniktir. Virüsün spike proteinini kodlayan mRNA izole edilerek ve bazı işlemlerden geçerek aşı yoluyla kişilere enjekte edilmektedir. mRNA'lar konak

hücreye girdiğinde konak hücrenin ribozom, enzim gibi yapılarını kullanarak virüs spike proteinini üretmekte ve vücut hücrelerine bu antijen sunulmaktadır. Bu tekniğin mutasyonlar açısından düşük oranlara sahip olması, az maliyetle yüksek miktarda üretim yapılması gibi avantajları vardır<sup>6</sup>. BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) COVID-19 aşısı ve mRNA-1273 (Moderna) COVID-19 aşısı mRNA aşıları olup COVID-19'a karşı geliştirilen aşıların öncülerindedir.

Pfizer-BioNtech aşısı içinde lipid kapsülle çevrili olarak virüsün mRNA'sı, vücuttaki pH'ı dengelemek için tuzlar ve moleküllerin yapısını korumaya yardımcı olmak için şeker vardır. Bu aşının etkinlik oranı %95'tir. Yirmi bir gün arayla iki doz olarak kas içine yapılmaktadır.

Moderna aşısı benzer yapıyı kullanmakta ve yirmi sekiz gün arayla iki doz olarak kas içine yapılmaktadır. Bu aşının etkinliği %94.1 olarak bulunmuştur<sup>3</sup>.

Bu teknikle üretilen aşıları için geleneksel saklama koşullarından daha düşük sıcaklıklar gerektiğinden depolama ve lojistik konusunda bazı zorluklar vardır<sup>4</sup>.

### Vektör olarak replikasyon geçiremeyen virüsün kullanıldığı aşıları

Aşılarıda replikasyon geçiremeyen virüs vektörlerinin kullanılmasında araştırmacıların birtakım tecrübeleri vardır. Bu vektör virüslerin genomundaki replikasyon genleri genellikle delesyona uğratılmıştır ve yerine spike protein geni yerleştirilmiştir. Vektör virüsler olarak genellikle insan bağışıklık sistemini alarına geçirmesi açısından minimum etkinlikte virüsler seçilmektedir<sup>4</sup>. Gam-COVID-Vac/Sputnik V (Gamaleya Institute) aşısında insan adenovirüsünün iki serotipi vektör olarak kullanılmıştır; kişilere ilk dozda AdV26, ikinci dozda AdV5 vektörlerini içeren formülasyonlar uygulanmaktadır. Sputnik V aşısında kullanılan bu vektörlerin ikisine de bütün şekilde spike proteinini kodlayan gen yerleştirilmiştir<sup>7</sup>. ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (University of Oxford, AstraZeneca ve Serum Institute of India) şempanze adenovirüsünü, Ad26.COV2.S (Janssen/Johnson & Johnson) COVID-19 aşısı insan adenovirüsünü (AdV26) vektör olarak içermektedir<sup>4</sup>.

Gam-COVID-Vac/Sputnik V aşısı kayda geçen ilk COVID-19 aşısıdır. Başlangıçta, faz 3 çalışmaları başlamadan önce Rusya Federasyonu'nda onay alması aşının etkinliğinin sorgulanmasına neden olsa da etkinliği yapılan faz 3 çalışmasında %91.6 olarak bulunmuştur. Bu aşı yirmi bir gün arayla iki doz olarak

kas içine enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Ayrıca yayınlanan faz 3 çalışmasında tek doz aşının da kısmen koruyucu olduğu gösterilmiştir<sup>8,7</sup>. Bunun üzerine yalnızca ADV26'yı içeren formülasyonun tek doz olarak uygulanmasının etkisini araştıran bir çalışma yapılmıştır ve aşının bu versiyonu "Sputnik Light" olarak adlandırılmıştır. Diğer aşılardan serileri tamamlandıktan sonra Sputnik Light'ın rapel doz olarak kullanımının etkili olacağı gösterilmiştir<sup>9</sup>.

Janssen/Johnson & Johnson aşısı tek doz olarak kas içine yapılmaktadır<sup>10</sup> ancak iki dozun uygulanmasına yönelik çalışmanın yayınlanması beklenmektedir<sup>11</sup>. Aşının etkinliği faz 3 çalışmasına göre %66.9 bulunmuştur ancak iyileşen COVID-19 hastalarının plazmalarına kıyasla antikor yanıtı az miktarda düşüktür. İkinci dozun yapılmasıyla antikor titrilerinin yüksekliği gösterilmiştir<sup>3</sup>.

ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (AstraZeneca, University of Oxford) aşısı %70.4 etkinliğe sahiptir ve sekiz ila on iki hafta aralıklarla iki doz olarak kas içine uygulanması önerilmektedir<sup>3</sup>. Bu aşı bu makalede tartışılan diğer öncü aşılara kıyasla SARS-CoV-2 varyantlarına verilen bağışıklık yanıtı açısından en endişe verici olmasına rağmen varyantlar toplumda dolaşımında da olsa bu aşının uygulanması önerilmektedir<sup>12</sup>.

### Adjuvantlı protein aşıları

Bu yöntemin birkaç çeşidi vardır: rekombinant spike protein aşıları, virüs benzeri parçacık aşıları, rekombinant reseptör bağlayıcı domain aşıları. Bu üç yöntemi ayrı ayrı kullanarak geliştirilen SARS-CoV-2'ye yönelik aşı adayları vardır ancak en ileride olan çalışmalardan NVX-CoV2373 (Novavax) öne çıkmaktadır. Bu aşıda adjuvant olarak Matrix-M kullanılmıştır; bu adjuvant, aşının bağışıklık yanıtını artırmaktadır<sup>4,13</sup>. Faz 3 çalışmasında aşının etkinliği %89.7 olarak bulunmuştur<sup>14</sup>. Yirmi bir gün arayla 2 doz olarak kas içine yapılmaktadır<sup>3</sup>. Birkaç ülkede acil kullanım onayı almıştır<sup>15</sup>.

### İnaktif aşılar

Bu aşılarda virüs bazı hücrelerde çoğaltılıp sonrasında kimyasal olarak inaktive edilmektedir. Bu tekniğin yalnızca yüksek güvenliği laboratuvarlarda gerçekleştirilebiliyor olması fazla miktarda üretim için kısıtlama getirmektedir. Bu aşılardan uygulandığı kişilerde virüsün yalnız spike proteinine değil diğer bölümlerine de antikor geliştiği görülmektedir. CoronaVac (Sinovac) aşısı bu teknikte geliştirilen

aşılarındandır<sup>4</sup>. Bu aşı alüminyum hidroksit adjuvantı içermektedir. Yirmi sekiz gün arayla iki doz olarak kas içine yapılmaktadır. Aşının etkinliği %83.5'tir ancak farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda farklı oranlar bulunduğu belgelenmiştir<sup>3</sup>.

## ÇOCUKLAR VE ADÖLESANLARDA COVID-19 AŞI UYGULAMALARI

Çocuklar da yetişkinler gibi COVID-19 açısından risk altındadır. Bir meta-analiz çalışmasında çocukların yarısının hastalığı asemptomatik ve hafif, diğer yarısının orta derecede geçirdiği tespit edilmiştir. Çocuklar arasında yaygın semptomlar ateş ve öksürük olarak bulunmuştur. Bir yaş altındaki bebeklerde kritik hastalığın görece yüksek görülme sıklığı önemlidir<sup>16</sup>.

Enfekte çocuk ve adölesanlarla yapılan bir çalışmada SARS-CoV-2 nedeniyle hastaneye yatırılma olasılığı, bir yaşından küçük çocuklar ile 15 yaşından büyük adölesan ve genç yetişkinlerde daha fazla oranda bulunmuştur. Durumu kritik olan hastalarda ise adölesan ve genç yetişkinlerin oranı daha fazladır<sup>17</sup>. Çocuklarda COVID-19 yetişkinlere nazaran daha hafif geçmektedir buna rağmen çocuklarda önceden olan sağlık problemleriyle hastalığı ağır geçirmeleri ve multisistem enflamatuvar sendrom (MIS-C) görülebilmesi sebebiyle çocukların aşılama önemli bir konudur<sup>3</sup>. Ayrıca SARS-CoV-2 varyantları diğer bireyleri olduğu gibi çocukları da farklı şekilde etkilemektedir.

Çoğu aşı için pediyatrik klinik deneyler aşılardan geliştirilmesi sürecindeki faz 2'de başlamaktadır ancak COVID-19 aşı çalışmalarında çocuklar öncelikle kapsam dışı bırakılmıştır. Çocukların vücut büyüklüğü, yağ dağılımı, kas kütlesi gibi farklılıkları çocuklarda kullanılan dozajı etkileyebilir. Çocuklarda güvenlik ve reaktogenisiteyle ilgili veriler saptandığında aşı uygulanan çocukların yaşı düşecek ve aşının dozu, yetişkinlere uygulanan doza doğru yaklaşacaktır<sup>18</sup>. Pfizer-BioNtech mRNA aşısının faz 3 klinik denemeleri 12 yaş üstündeki adölesanları kapsayacak biçimde<sup>19</sup> ve ilerleyen dönemde 5-11 yaş aralığındaki çocuklara yönelik olarak genişletilmiştir<sup>20</sup>. Gam-COVID-Vac/Sputnik V aşısının dozajı olarak beşte biri olan versiyonu "Sputnik M" aşısının da 12-17 yaş aralığındaki adölesanlarda kullanımı için klinik deneyler yapılmıştır<sup>21</sup>.

Çocukların şiddetli akut respiratuvar sendrom koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) yayılımındaki rollerine gereken önem atfedilmemiştir<sup>22</sup>. Aşılamanın direkt ve

toplumsal virüs yayılımına etkisinden (indirekt etki) dolayı çocuklar üzerinde çalışmalar yürütülmektedir. Çocuklarda kullanılacak COVID-19 aşılarının indirekt etkiyle, virüs yayılımın azaltılmasında etkin olduğunun kanıtlanması gerekmektedir. Maalesef mevcut aşı deneylerinden hiçbirisi virüs enfeksiyonunu azaltmayı hedef olarak belirlememiştir, daha çok COVID-19'u daha hafif geçirmeye ve COVID-19 kaynaklı hastaneye yatışları azaltmaya yöneliktirler<sup>18</sup>.

Bazı araştırmacılar doğal SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı multisistem enflamatuvar sendromun (MIS-C) bağışıklık sistemi aracılı patogenezi hipotezine dayanarak COVID-19 aşısı uygulanan çocuklarda multisistem enflamatuvar sendrom (MIS-C) gelişebileceği tahmininde bulunmaktadır<sup>23</sup>. Etkili bir COVID-19 aşısı SARS-CoV-2 enfeksiyonunu muhtemel olarak önleyeceğinden MIS-C'yi de önleyecektir. Lisans sonrası aşı güvenlik takip sistemlerinden MIS-C'nin COVID-19 aşısının yan etkisi olup olmadığı ile ilgili veriler toplanması önemlidir<sup>18</sup>.

Pfizer-BioNtech aşısının çalışmalarından elde edilen veriler paylaşılmıştır. On iki ila on beş yaşları arasındaki adölesanlarda Pfizer-BioNtech aşısının etkinlik oranı %100 olarak bulunmuştur ve ayrıca 12 ila 15 yaş arasındaki adölesanlardaki antikor titresinin 16 ila 25 yaş arasındakilere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir<sup>24</sup>. Beş ila on bir yaşları arasındaki çocuklarda yapılan çalışmada aşının etkinliği %90.7 bulunmuştur ve bu yaş aralığında da kullanım güvenlidir. Beş ila on bir yaş aralığındaki çocuklara kilolarından bağımsız olarak uygulanan doz yetişkin dozdan farklıdır<sup>20</sup>. Yan etki olarak adölesanlarda oldukça nadir olarak miyokardit görülmüştür ancak bu durum aşılama tereddüt yaratacak boyutta değildir<sup>25</sup>. ABD'deki Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (*Centers for Disease Control and Prevention-“CDC”*) beş yaş ve üstü çocuklara COVID-19 aşısı uygulanmasını önermektedir. Beş yaş ve üstündeki çocuklar bazı ülkelerde Pfizer-BioNtech COVID-19 aşısını olabilmektedirler<sup>26</sup>.

Sputnik M aşısının 12-17 yaşları arasındaki adölesanlarda kullanımı Rusya Federasyonu'nda onaylanmıştır. Bu aşı da Sputnik V gibi iki doz olarak yirmi bir gün arayla uygulanmaktadır<sup>27</sup>. Diğer aşılardan çocuklara uygulanması için çalışmalar devam etmektedir.

Ayrıca COVID-19 pandemisinden dolayı toplu aşı kampanyalarının kesintiye uğraması rutin çocukluk aşılarının uygulanmasının düşüşüne yönelik endişe

duyulmasına sebep olmuştur. ABD'de 5-18 aylık bebeklerde çocukluk aşılarının uygulanma oranı geçmiş yıllardaki aynı ayın uygulanma oranından oldukça düşük bulunmuştur<sup>28</sup>. Afrika'daysa rutin aşılamanın kesintiye uğraması çocukları ve aileleri açısından COVID-19'a kıyasla kızamıktan ölümü daha büyük bir risk haline getirmiştir<sup>29</sup>.

## GEBE VE POSTPARTUM DÖNEMDE COVID-19 AŞI UYGULAMALARI

Çok sayıda gebe SARS-CoV-2 enfeksiyonunu asemptomatik olarak geçirmektedir ancak asemptomatik olanların oranı tam bilinmemektedir<sup>2</sup>. COVID-19 geçiren gebe ve yakın geçmişte gebe olan kadınların, reproduktif dönemdeki gebe olmayan kadınlarla kıyaslandığında semptom gösterme ihtimallerinin daha düşük olduğu bulunmuştur ancak gebe kadınlarda görülen semptomlar gebe olmayanlara göre daha şiddetlidir. Gebe ve yakın geçmişte gebe olan kadınlarda yoğun bakıma alınma, invazif ventilasyon, ekstraselüler membran oksijenasyonu ihtiyacı gibi COVID-19 komplikasyonları sebebiyle oluşan durumlar ise reproduktif dönemdeki gebe olmayan kadınlara oranla daha çok meydana gelmektedir<sup>30,31</sup>. Özellikle gebenin başka sağlık sorunları da varsa komplikasyonların ortaya çıkma riski artmaktadır. Bu sebeple gebelerin aşılama önemlidir. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*) gebelere COVID-19 aşısının uygulanmasını önermektedir<sup>32</sup>.

COVID-19'dan korunmak için geliştirilen aşı çalışmalarında başlangıçta gebe ve emziren kişiler kapsam dışında tutulmuştur. Uzmanlar, COVID-19 aşılarında kullanılan platformların çalışma prensibine bakıldığında gebeler, fetüs, anne sütü ile beslenen yenidoğanlar için gebe ve emziren kişilerin aşılama riski teşkil etmeyeceğini düşünmektedir<sup>33</sup>. Aşılama gebelerden elde edilen veriler aşılama endişe verici yan etkileri olmadığını göstermiştir<sup>34</sup> ve maternal bağışıklık yanıtının olduğunu kanıtlamıştır. Bu çalışmalarda maternal aşılama sonrasında maternal antikorların plasenta yoluyla ve anne sütüne geçerek yenidoğana SARS-CoV-2'ye karşı pasif bağışıklık sağladığı görülmüştür<sup>2</sup>. Bir çalışmada çoğunlukla mRNA aşı (Pfizer-BioNtech ve Moderna aşıları) uygulamasıyla oluşan bağışıklık yanıtının gebeler, emziren ve gebe olmayan kadınlarda birbirine yakın olduğu gösterilmiştir<sup>35</sup>. Ayrıca gebelikte aşılamayla oluşan antikor titrelerinin SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonucu oluşan

antikor titrelerinden yüksek olduğu bulunmuştur. Ek olarak gebe ve gebe olmayan aşılanmış bireyler SARS-CoV-2 varyantlarına karşı çapraz reaksiyon gösteren bağışıklık yanıtları geliştirmişlerdir<sup>2</sup>.

Bir çalışmada, sık görülen lokal ve sistemik yan etkilerden, çoğu üçüncü trimesterde aşılanan katılımcılar arasından enjeksiyon bölgesindeki ağrı gebe kadınlarda gebe olmayanlara kıyasla daha yaygın iken diğer yan etkiler gebelerde daha az görülmüştür. Direkt olarak kıyaslamak mümkün olmasa da COVID-19'a karşı aşılanan gebe kişilerdeki olumsuz gebelik ve neonatal sonuçların oranları COVID-19 pandemisinden önce gebelerle yürütülen çalışmalarda kiyle benzerlik göstermektedir. İlk ulaşılan bulgular, COVID-19 mRNA aşısı olan gebelerde düşük yapma, konjenital anomaliler, ölü doğum gibi olayların aşılanmayla arasında ilişki olmadığını göstermiştir<sup>34</sup>. Daha sonra yapılan daha ileri araştırmalar da aynı yönde bulgular vermiştir.

Sinovac-CoronaVac'ın gebe kişilerde uygulanmasıyla ilgili mevcut veriler yetersizdir. Ancak hayvan deneyleri, gebelikte zararlı etkisi olduğunu göstermemiştir. Bu aşı, gebelerdeki kullanım için güvenli ve diğer aşılarla da rutin olarak kullanılan bir adjuvant içermektedir. Geçmişte elde edilen tecrübelerle dayanarak Sinovac-CoronaVac'ın gebelerdeki etkinliğinin aynı yaştaki gebe olmayan kadınlardaki gözlemlenen etkinlikle hemen hemen aynı olması beklenmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organization-“WHO”*) gebelere aşıyla ilgili genel bilgiler verilerek ve aşılanmanın sonuçlarını aşılanmanın getireceği risklerle karşılaştırılarak gebe kadınlara Sinovac-CoronaVac'ın uygulanmasını önermektedir. Ayrıca WHO aşılanma dolayısıyla gebeliğin ertelenmesini önermemektedir<sup>36</sup>.

Novavax COVID-19 aşısı içinse genel anlamda rekombinant protein aşılarının gebelikte kullanımının güvenli olduğu söylenebilir ancak aşısındaki adjuvantın gebelikteki etkisine yönelik yeterli veri bulunmamaktadır<sup>32</sup>. Sputnik V aşısının gebelere uygulanmasına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Preklinik çalışmalarda olumsuz bir sonuçta rastlanmamıştır. Bu aşının kullanım kılavuzunda yalnızca yarar risk analizi yapıldığı zaman yararları ön planda olduğu durumda aşının uygulanması yönünde karar verilebileceği belirtilmektedir<sup>37</sup>. ChadOx1 nCoV-19/AZD1222 (AstraZeneca aşısı) ve Ad26.COV2.S (Janssen/Johnson & Johnson aşısı) uygulamalarından sonra trombositopeniye bağlı tromboz görülen nadir vakalar bildirilmiştir. Bu yan etkinin kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek

oranda gözlemlendiği saptanmıştır. Janssen aşısı trombositopeniye birlikte seyreden tromboz açısından oldukça küçük bir riske sahiptir. Çalışmalarda bu yan etkinin görüldüğü 18-59 yaşları arasındaki kadınlardan 30-59 yaş aralığında daha yaygın olduğu belirlenmiştir. Bu olay aşılanmadan sonra iki haftaya kadar görülebilmektedir. AstraZeneca aşısında da trombositopeniye seyreden tromboz şeklinde yan etki oldukça düşük orandadır. Bu yan etki AstraZeneca aşısında genel olarak birinci dozun uygulanmasını müteakip iki hafta içerisinde görülmesine rağmen iki haftadan daha sonra görüldüğü de rapor edilmiştir. Altmış yaş altı kadınlar daha fazla risk altındadır. Bu sebeple eğer bir mRNA aşısı (Pfizer-BioNTech-BNT162b2, Moderna-mRNA-1273) veya diğer aşılar mevcutsa gebeler ve postpartum dönemdeki kadınlar bu aşıları seçebilirler ancak eğer bu aşılar çeşitli sebeplerden dolayı uygulanmaya elverişli değilse aşılanmadan bütünüyle kaçınma yerine diğer aşıların seçilmesi önerilmektedir<sup>2,3</sup>. Hem Janssen aşısı hem de AstraZeneca aşısı uygulanmasından sonra nefes darlığı, bacaklarda ödem, göğüs ağrısı, enjeksiyon alanının yakınında peteşiler oluşması gibi durumlar olursa hastaların hemen bir sağlık kuruluşuna başvurmaları gerektiği söylenmelidir<sup>38</sup>.

Gebede ve fetüste aşının reaktijenitesinden dolayı oluşan riskler COVID-19'un kendisinden dolayı oluşan risklerle karşılaştırıldığı zaman, yapılan kontrollü çalışmalar ile gebelikte aşılanma sonrası izlemler sonucunda aşılanmanın gebeliğin her evresinde yapılabileceği ortaya konmuştur<sup>39,40</sup>.

COVID-19 aşıları gebelikte boğmaca ve influenza gibi rutin aşıların veya yara sonrası tetanoz aşısının enjeksiyonuyla eş zamanlı yapılabilir<sup>40</sup>. Kan uyumsuzluğuna karşı uygulamaların COVID-19 aşısına karşı bağışıklık yanıtına etkisi olmadığından aşının zamanlaması standart protokollere göre belirlenebilir. Eğer bir birey iki doz içeren COVID-19 aşısı serisinden ilk dozu aldıktan sonra gebe olursa ikinci doz, gebe olmayan kişiler için belirlenen zamana uygun olarak yapılmalıdır<sup>2</sup>. In vitro fertilizasyon tedavisi sürecinde COVID-19 aşıları uygulanabilir ancak aşı uygulamasıyla in vitro fertilizasyon tedavisinin bazı basamaklarının gerçekleştirilmesi arasına birkaç gün konulmalıdır<sup>40</sup>.

Anneden bebeğe doğum sonrası SARS-CoV-2 geçmesi çok sık değildir ancak aşılanmış annelerde bu geçiş oranı daha da düşmektedir. Anne ve bebek arasındaki ten tene temas önemli olduğundan COVID-19 geçiren annelerin de temastan

kaçınmamaları önemlidir. Bu annelerin emzirmeye devam etmesi sorun teşkil etmemektedir. Postpartum dönemde bebeğini emzirip emzirmemesinden bağımsız olarak annelere COVID-19 aşılarının uygulanması önerilmektedir. Maternal aşı uygulanmasının yenidoğanlara herhangi bir olumsuz etkisi gösterilmemiştir, tersine anne sütüyle yenidoğanda pasif bağışıklık sağlanmaktadır. Yenidoğanlara uygulanabilecek bir aşı bu dönemde mevcut değildir<sup>41,32</sup>. Sputnik V aşısının diğer aşılarından farklı olarak anne sütü veren kadınlarda uygulanmaması gerektiği gözden kaçırılmamalıdır<sup>37</sup>.

## İLERİ YAŞTAKİ YETİŞKİNLERDE COVID-19 AŞI UYGULAMALARI

İleri yaştaki yetişkinler COVID-19 pandemisinden en çok etkilenen gruplardan biri olmuştur. Altmış beş yaş ve üstündeki yetişkinler COVID-19'u şiddetli geçirme açısından yüksek risk altındayken seksen beş yaş ve üstü yetişkinlerde risk daha da artmaktadır. Takip edilen ileri yaştaki kişilerin ortalama yaşının 70 olduğu bir çalışmada en çok görülen COVID-19 semptomları nefes darlığı, ateş ve öksürük olarak bulunmuştur. Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kronik böbrek hastalığı gibi komorbiditelerin olduğu ileri yaştaki kişilerde mortalite riski yükselmektedir. COVID-19 kaynaklı ölümlerin %80'i 65 yaş ve üstü kişilerde gözlenmiştir<sup>42,43</sup>. Bu grupta hastalığın şiddetli seyretmesinden dolayı ülkelerde koruma amaçlı bu gruba yönelik sosyal kısıtlamalar getirilmiştir, bu durum hem günlük hayatlarını değiştirmiş hem COVID-19 dışı akut ve kronik hastalıkları açısından medikal destek almalarını bazı durumlarda kesintiye uğratmış hem de yakın çevrelerindeki insanlardan izole olmaları sebebiyle mental sağlıklarını olumsuz etkilemiştir<sup>44</sup>. Bu sebeplerle ileri yaşlardaki kişiler aşıların uygulanmasındaki öncelikli gruplardan biri olarak belirlenmiştir. Ancak altta yatan sağlık sorunlarının olması bu kişilerde aşıların uygulanması konusunda endişeleri beraberinde getirmektedir. Aşıların faz 2 ve 3 çalışmalarına ileri yaştaki kişilerin de katılması sağlanmıştır.

Çalışmalarda ileri yaştaki yetişkinlere hizmet veren huzurevlerinde aynı bölgelerde bulunan kurumların bazılarında aşı uygulanıp bazılarında uygulama ertelenmiştir. Aşı uygulanan kurumlarda hem huzurevi sakinleri hem de çalışanları arasında yeni COVID-19 vakası görülme oranı daha düşük bulunmuştur<sup>45</sup>. Pfizer-BioNtech aşısında faz 1-2 çalışmalarını 18-85 yaşları arasındaki bireylerde

yapılmıştır. Faz 3 çalışmasında katılımcıların %40'ı 56 ile 84 yaşları arasındadır. Bağışıklık yanıtı 65 yaş ve üstü bireylerde diğer kişilere göre daha az olmasına rağmen benzer değerlerdedir. Komorbiditeye sahip 65 yaş ve üstü kişilerde aşı etkinliği %91.7 bulunmuştur. Yan etkiler bu kişilerde daha az yaygındır<sup>3,5</sup>.

ABD'de Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (*Advisory Committee on Immunization Practices-“ACIP”*), Moderna aşısının eldeki verilere göre 18 yaş ve üstü kişilere uygulanmasını önermektedir. Moderna aşısı tüm yaş gruplarında ve altta yatan sağlık problemi olan kişiler arasında yüksek etkinliğe sahip olup eldeki verilere göre bu gruplarda kullanımı güvenlidir. Moderna aşısının lokal ve sistemik yan etkileri ileri yaştaki yetişkinlerde, daha genç yetişkinlere kıyasla daha az görülmesine rağmen yine de yaygındır. Bu aşının sistemik yan etkileri 18-64 yaşları arasındaki kişilerde 65 yaş ve üstü kişilere göre daha şiddetli gözlenmiştir<sup>3,46</sup>.

Janssen aşısının klinik çalışmalarına 18-85 yaş aralığındaki yetişkinler katılmıştır<sup>3</sup>. On sekiz ila elli dokuz yaş arasındaki kişilerle karşılaştırıldığında 60 yaş ve üstündekilerde yan etkiler daha az yaygındır. Trombositopeniye bağlı tromboz 18-49 yaşları arasındaki kadınlarda bir milyonda 7 oranında görülmektedir, 50 yaş üstünde bu oran düşmektedir<sup>47</sup>.

AstraZeneca COVID-19 aşısında şempanze adenovirüsünün kullanılması insan adenovirüslerine karşı bağışıklık yanıtı halihazırda mevcut olabileceğinden tercih edilmiştir, bu durum ileri yaşlardaki kişilerin hayatları boyunca daha fazla patojene maruz kalması açısından önem teşkil etmektedir<sup>6</sup>. Bu aşı ileri yaştaki yetişkinlerde (56 yaş ve üstü), diğer yetişkinlerle benzer etkinlik aktiviteleri göstermiştir ancak karşılaştırılan yaş gruplarında yaş arttıkça lokal ve sistemik yan etkilerin görülme sıklığı azalmaktadır<sup>48</sup>. AstraZeneca aşısında trombositopeniye birlikte seyreden tromboz 60 yaş altındaki kadınlarda daha olasılıkla görüldüğünden bazı ülkelerde bu aşının kullanımı belli bir yaşın üstündeki kişilerle sınırlandırılmıştır.

Sputnik V aşısının etkinliği, alt grup olarak 60 yaş üstü kişiler ele alındığında %91.8 olarak bulunmuştur<sup>7</sup>. Aşının uygulamasından sonra 60 yaş ve üstü kişilerde kısa dönemli yan etkiler açısından aşının iyi tolere edilebilir olduğu ve aşıların güvenli olduğu elde edilen sonuçlar arasındadır<sup>7,49</sup>. Arjantin'de 60 yaş ve üstü kişilerin katıldığı bir çalışmada, AstraZeneca ve Sputnik V aşılarının uygulanmasından sonra takipte

COVID-19 enfeksiyonu görülmesine ilişkin karşılaştırma yapıldığında önemli bir fark olmadığı bulunmuştur<sup>50</sup>. Sputnik Light aşısının da 65 yaş ve üstü kişilerde uygulanması etkili olabilir<sup>9</sup>.

Novavax aşısının faz 3 çalışmaları 18-84 yaşları arasındaki kişilerde yapılmış, etkinlik yüzdesine bu çalışmalar neticesinde ulaşılmıştır; şiddetli yan etkilerin görülme olasılığı çok düşük ve plasebo grubuyla benzer oranda bulunmuştur. Sinovac-CoronaVac aşısı 60 yaş ve üstü kişilere uygulanması açısından güvenli ve etkilidir<sup>3</sup> ancak bir çalışmada 70 yaş üstü yetişkinlerdeki etkinliğinin daha düşük olduğu gösterilmiştir<sup>51</sup>.

COVID-19 aşılara karşı vücuttaki bağışıklık yanıtının ne kadar sürdüğü bilinmediğinden bu aşılarda grip aşısı gibi her yıl yapılmasının gerekip gerekmeyeceği şu aşamada belirsizdir. Bu durum ileri yaştaki yetişkinlerde bağışıklık sistemlerinin zayıf olması ve COVID-19'u ağır geçirmelerinden dolayı daha da önem kazanmaktadır<sup>52</sup>. Rapel dozların bağışıklık yanıtı üzerindeki etkisi gösterilince ülkeler bazı aşılarda kendi serilerinin tamamlanmasından sonra rapel dozlarının yapılmasına yönelik uygulamalara başlamıştır.

## SONUÇ

Klinik çalışmalardan elde edilen veriler COVID-19'a karşı farklı platformlar kullanılarak geliştirilen aşılarda, hastalığın bireylerin sağlığı üzerindeki olumsuz etkisini azaltmak yönünde etkili olduğunu göstermektedir. Bu öncü aşılarda şiddetli yan etki meydana getirme olasılıkları oldukça düşüktür.

COVID-19 çocuklarda daha hafif geçmesine rağmen bazı çocuklar kronik hastalıkları ve sağlık durumları sebebiyle daha ağır geçirmektedir. Ayrıca çocuklar virüs yayılımında rol oynamaktadır. Pandemi çocukların eğitimi, sosyal gelişimi gibi alanları da etkilemektedir. Bu sebepler bir araya getirildiğinde çocukların aşılmasına bir an önce başlanması gerekmektedir. Mevcut aşılardan BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) COVID-19 aşısının beş yaşından büyük çocuk ve adölesanlarda kullanımı güvenli ve etkili bulunmuştur ve bazı ülkelerde kullanım onayı almıştır. Gam-COVID-Vac /Sputnik V aşısının dozajı azaltılmış bir versiyonu olan Sputnik M aşısı da 12-17 yaşları arasındaki adölesanlarda kullanılmak üzere Rusya Federasyonu'nda onay almıştır. Çocuklar ve adölesanlarda aşılarda etkinliği ve güvenliğine yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Gebelerde ve postpartum dönemdeki kişilerde halihazırda aşı uygulamaları devam etmektedir. ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) aşısı ve Ad26.COV2.S (Janssen) aşısı uygulanmasından sonra trombositopeniye bağlı tromboz çok düşük oranlarda görülebildiğinden eğer mümkünse mRNA aşıları [BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) ve mRNA-1273 (Moderna) aşıları] veya diğer aşılarda (CoronaVac gibi) tercih edilmelidir. Ancak ulaşım mümkün değilse yarar zarar analizine göre AstraZeneca aşısı veya Janssen aşısı da uygulanabilir. NVX-CoV2373 (Novavax)'ın gebelerde kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Aynı şekilde Gam-COVID-Vac/Sputnik V aşısının gebelerde kullanımı için yeterli klinik veri elde edilememiştir ve gebelere yararlı görülen hallerde uygulanabileceği belirtilmiştir. Sputnik V aşısının postpartum dönemde anne sütü veren kadınlara uygulanmaması önerilmektedir.

Gebelere aşılarda olası ve belirsiz riskleri anlatılmalı ve aşılama planlanmalıdır. Gebelerin aşılmasından sonra dikkatli takip sistemleri aracılığıyla gözlem yapılarak veri toplanmalıdır. Postpartum dönemdeki kadınlarda aşılarda hem kendilerinde hem de anne sütü aracılığıyla infantlarda SARS-CoV-2'ye karşı bağışıklık oluşumunu sağladığı için uygulanmalıdır, ayrıca anne sütü veren kadınlarda Sputnik V aşısına dair hariç tutma göz önüne alınmalıdır.

Ele alınan öncü aşılarda ileri yaştaki yetişkinlerde kullanım konusunda şiddetli yan etki risklerine sahip değildir ve yüksek etkinlik oranları göstermektedir. İleri yaştaki kişilerde aşı uygulanması ve hangi aşının uygulanacağı bireysel riskler de göz önüne alınarak sağlık personelleri danışmanlığında karar verilmelidir. Spesifik gruplarda aşılarda uygulanmasına ilişkin çalışmalar devam etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. McIntosh K. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention> (accessed Dec 2021).
2. Berghella V, Hughes B. COVID-19: Pregnancy issues and antenatal care. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-pregnancy-issues-and-antenatal-care> (accessed Dec 2021).
3. Edwards KM, Orenstein WA. COVID-19: Vaccines to prevent SARS-CoV-2 infection. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines-to-prevent-sars-cov-2-infection> (accessed Dec 2021).

4. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020;586:516-27.
5. Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21:939-49.
6. Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. *Age Ageing*. 2021;50:279-83.
7. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tikhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS et al. Safety and efficacy 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. Erratum in: *Lancet*. 2021;397:670.
8. Mishra SK, Tripathi T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? *Acta Trop*. 2021;214:105778.
9. Tikhvatulin AI, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, Kovyshina AV et al. An open, non-randomised, phase 1/2 trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of single-dose vaccine "Sputnik Light" for prevention of coronavirus infection in healthy adults. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;11:100241.
10. 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;384:1824-35.
11. Johnson & Johnson. Johnson & Johnson announces real-world evidence and phase 3 data confirming strong and long-lasting protection of single-shot COVID-19 vaccine in the U.S. <https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-real-world-evidence-and-phase-3-data-confirming-strong-and-long-lasting-protection-of-single-shot-covid-19-vaccine-in-the-u-s> (accessed Dec 2021).
12. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021;596:276-80.
13. Soleimanpour S, Yaghoubi A. COVID-19 vaccine: where are we now and where should we go? *Expert Rev Vaccines*. 2021;20:23-44.
14. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;385:1172-83.
15. New York Times: Coronavirus Vaccine Tracker (Zimmer C, Corum J, Wee S, Kristoffersen M). *New York Times*, Dec 13, 2021.
16. Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol*. 2021;93:1057-69.
17. DeBiasi RL, Song X, Delaney M, Bell M, Smith K, Pershad J et al. Severe Coronavirus Disease-2019 in children and young adults in the Washington, DC, Metropolitan Region. *J Pediatr*. 2020;223:199-203.e1.
18. Kamidani S, Rostad CA, Anderson EJ. COVID-19 vaccine development: a pediatric perspective. *Curr Opin Pediatr*. 2021;33:144-51.
19. Hause AM, Gee J, Baggs J, Abara WE, Marquez P, Thompson D et al. COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12-17 Years - United States, December 14, 2020-July 16, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1053-8.
20. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med*. 2021:NEJMoa2116298.
21. The Russian News Agency TASS: Trials show new COVID-19 vaccine for teenagers safe, says Moscow deputy mayor (editorial). *The Russian News Agency TASS*, Nov 19, 2021.
22. Anderson EJ, Campbell JD, Creech CB, Frenck R, Kamidani S, Munoz FM et al. Warp speed for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vaccines: why are children stuck in neutral? *Clin Infect Dis*. 2021;73:336-40.
23. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383:334-46.
24. Frenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *N Engl J Med*. 2021;385:239-50.
25. Haaf P, Kuster GM, Mueller C, Berger CT, Monney P, Burger P et al. The very low risk of myocarditis and pericarditis after mRNA COVID-19 vaccination should not discourage vaccination. *Swiss Med Wkly*. 2021;151:w30087.
26. United States Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 vaccines for children and teens. [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/children-teens.html?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fvaccines%2Frecommendations%2Fadolescents.html](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/children-teens.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fvaccines%2Frecommendations%2Fadolescents.html) (accessed Dec 2021).
27. The Russian News Agency TASS: Russian official warns against forcing parents to get kids vaccinated against COVID-19 (editorial). *The Russian News Agency TASS*, Dec 6, 2021.
28. Eberhardt CS, Siegrist CA. Is there a role for childhood vaccination against COVID-19? *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32:9-16.
29. Abbas K, Procter SR, van Zandvoort K, Clark A, Funk S, Mengistu T et al. Routine childhood immunisation during the COVID-19 pandemic in Africa: a benefit-risk analysis of health benefits versus



- excess risk of SARS-CoV-2 infection. *Lancet Glob Health*. 2020;8:e1264-72.
30. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:m3320.
  31. United States Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 vaccines while pregnant or breastfeeding. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html> (accessed Dec 2021).
  32. Kalafat E, O'Brien P, Heath PT, Le Doare K, von Dadelszen P, Magee L et al. Benefits and potential harms of COVID-19 vaccination during pregnancy: evidence summary for patient counseling. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57:681-6.
  33. Ciapponi A, Bardach A, Mazzoni A, Alconada T, Anderson SA, Argento FJ et al. Safety of components and platforms of COVID-19 vaccines considered for use in pregnancy: A rapid review. *Vaccine*. 2021;39:5891-908.
  34. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L et al. Preliminary findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. *N Engl J Med*. 2021;384:2273-82.
  35. Kachikis A, Englund JA, Singleton M, Covelli I, Drake AL, Eckert LO. Short-term reactions among pregnant and lactating individuals in the first wave of the COVID-19 vaccine rollout. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2121310.
  36. [WHO/2019-nCoV/vaccines/SAGE\_recommendation/Sinovac-CoronaVac/2021.2] World Health Organization. Interim recommendations for use of the inactivated COVID-19 vaccine, CoronaVac, developed by Sinovac. [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-Sinovac-CoronaVac-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-Sinovac-CoronaVac-2021.1) (accessed Dec 2021).
  37. The Russian News Agency TASS: Pregnant women can get vaccinated with Sputnik V if benefits outweigh the risks (editorial). The Russian News Agency TASS, Jun 27, 2021.
  38. European Medicines Agency. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets. <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood> (accessed Jul 2021).
  39. Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and pregnancy: what obstetricians need to know. *Obstet Gynecol*. 2021;137:408-414.
  40. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. COVID-19 vaccines, pregnancy and breastfeeding. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/coronavirus-covid-19-pregnancy-and-womens-health/covid-19-vaccines-and-pregnancy/covid-19-vaccines-pregnancy-and-breastfeeding/> (accessed Dec 2021).
  41. Berghella V, Hughes B. COVID-19: Labor, birth, and postpartum issues and care. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-labor-birth-and-postpartum-issues-and-care> (accessed Jul 2021).
  42. Combat COVID U.S. Department of Health and Human Services (HHS). Frequently asked questions about the COVID-19 vaccine. <https://combatcovid.hhs.gov/covid-19-vaccine-information> (accessed Dec 2021).
  43. Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, Kepko D, Ramgobin D, Patel R et al. COVID-19 and older adults: what we know. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68:926-9.
  44. Vahia IV, Jeste DV, Reynolds CF 3rd. Older Adults and the Mental Health Effects of COVID-19. *JAMA*. 2020;324:2253-4.
  45. Domi M, Leitson M, Gifford D, Nicolaou A, Sreenivas K, Bishnoi C. The BNT162b2 vaccine is associated with lower new COVID-19 cases in nursing home residents and staff. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69:2079-89.
  46. Oliver SE, Gargano JW, Marin M, Wallace M, Curran KG, Chamberland M et al. The advisory committee on immunization practices' interim recommendation for use of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;69:1653-6.
  47. United States Centers for Disease Control and Prevention. Johnson & Johnson's Janssen COVID-19 vaccine overview and safety. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/janssen.html> (accessed Dec 2021).
  48. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2021;396:1979-93.
  49. Montalti M, Soldà G, Di Valerio Z, Salussolia A, Lenzi J, Forcellini M et al. ROCCA observational study: Early results on safety of Sputnik V vaccine (Gam-COVID-Vac) in the Republic of San Marino using active surveillance. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101027.
  50. Macchia A, Ferrante D, Angeleri P, Biscayart C, Mariani J, Esteban S et al. Evaluation of a COVID-19 vaccine campaign and SARS-CoV-2 infection and mortality among adults aged 60 years and older in a

- middle-income country. JAMA Netw Open. 2021;4:e2130800.
51. Ranzani OT, Hitchings MDT, Dorion M, D'Agostini TL, de Paula RC, de Paula OFP et al. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: test negative case-control study. BMJ. 2021;374:n2015.
  52. National Council of Aging. COVID vaccines: what seniors need to know. <https://www.ncoa.org/article/covid-vaccines-what-seniors-need-to-know> (accessed Dec 2021).