

COVID-19 AŞI ÇALIŞMALARI

Dr. Pınar Okyay

Tıp Doktoru, Profesör, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD

Halk Sağlığı Uzmanları Derneği (HASUDER) Yönetim Kurulu Başkanı

Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilimsel Danışma Kurulu Üyesi

Özet

COVID-19 pandemisi olanca hızıyla devam ederken, SARS-cov-2'ye karşı aşı geliştirilmesi küresel bir amaç haline gelmiştir. Bu nedenle çok sayıda COVID-19 aşı çalışması prelinik ve klinik aşamalarda devam etmektedir. Bu aşı adayları içerisinde geleneksel olarak başvuru yöntemlere ek olarak daha önce hiç ruhsatlandırılmamış yeni teknolojiler de bulunmaktadır. Klinik çalışmalar ile ilgili insanların bilgilendirilmesi ve bu çalışmalara gönüllülerin katılımının sağlanması çok önemlidir. Bu çalışmaların sonuçlanması sonrasında karmaşık üretim süreçlerinin gerçekleştirilmesi ve güvenilir dağıtım kanallarına gereksinim ortaya çıkacaktır. Bu üretimin nasıl paylaşılacağı ve ekonomik olarak sorunlu ülkelerin vatandaşlarına aşının nasıl sağlanacağı çok önemli bir sorundur. Benzer şekilde aşının kimlere yapılacağı da aşının sağlanması öncesinde tanımlanması ve açıklanması gereken bir konudur. Her iki durumda da etik sorunların yaşanmaması için önceden tanımlanmış adil süreçlerin geliştirilmesine gereksinim bulunmaktadır.

Giriş

2020 yılına yeni bir korona virüs -SARS-cov-2- ile girdik. Kısa zamanda bu virüsün COVID-19 olarak adlandırılan hastalığının ağır yükü ile yüzleştik. Bugün itibari (7 Eylül 2020; 10.38) 26 milyon 994 bin 442 olgu ve 880 bin 994 ölüm meydana geldi. **(WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard, n.d.)** Her gün virüs, hastalığın tanı ve tedavisi, alınması gereken önlemler ve müdahalelerin etkinliği ile ilgili bir şeyler öğreniyoruz. Ancak, yine de virüse bedenimizin verdiği bağışıklık yanıtı tam olarak bilinmiyor, tedavide kullandığımız özgün bir ilacımız yok, doğal yolla kazanılacak bir toplumsal bağışıklıktan da çok uzaktayız. Oysa, pandemi hız kesmeden devam ediyor. Bu nedenle, bir aşıya her zamankinden daha çok gereksinimiz var. Bunun sonucu olarak, dünya çapında bir aşı üretim seferberliğine başlamış; SARS-cov-2'ye karşı aşı geliştirilmesi küresel bir amaç haline gelmiştir.

Bu derlemede sırasıyla,

- Başvuru süreci ve klinik çalışma öncesi süreçlere yer vermeden aşı çalışmalarının klinik aşamalarına ve gönüllülerin bu çalışmalarda yer alması sürecine,
- Dünyada şu anda COVID-19 hastalığına karşı geliştirilmekte olan aşılarda özellikler ve aşı çalışmalarının durumuna,
- Aşıların geliştirilmesi ve dağıtımı ile ilgili uluslararası yapılara,
- Aşıların hangi ülke ve gruplarda nasıl uygulanacağı ile ilgili senaryolar ve olası sorunlar ve bunlarla ilgili önerilere yer verilmiştir.

Klinik Çalışmalar

Aşı geliştirme çalışmaları klinik öncesi (preklinik) ve klinik çalışmaların yapıldığı farklı aşamalardan oluşur. Preklinik çalışmalar, araştırma ve geliştirme çalışmalarını içeren laboratuvar ve hayvan deneyleri süreçlerini kapsar. Normalde, yeni bir aşının geliştirilmesi, test edilmesi ve lisanslanması on yıl veya daha fazla sürebilir; ancak COVID-19 bu süreci önemli ölçüde hızlandırmıştır; genellikle sırayla yapacakları şeyleri paralel olarak yapılmaktadır. Başarılı olmak için, hızla yeni işbirliğine dayalı bilim modelleri ve küresel üretim ve dağıtım ortaklıkları oluşturulması, daha önce hiç görülmemiş düzeyde önemli yatırımlar ve kamu, özel ve hayırsever işbirliği sağlanması gerekmektedir. **(How can we develop a COVID-19 vaccine quickly?, n.d.)**

COVID-19 pandemisi tüm dünyada birçok şeyi değiştirdi. Aşırı ya da tedaviyi bulmak toplumun yararından çok liderlerin başarısının konuşulması için oldu. ABD Başkanı aşının seçim öncesinde hazır olacağını belirtir belirtmez, Rusya Başkanı aşılarının onaylandığı müjdesini verdi. **(Trump et al., 2020)** Oysa Evre 3 çalışmaları yapılmamıştı. Hatta Evre 3 çalışmaları için kayıt olmaları bile bu açıklama sonrasında gerçekleşti. Bir diğer sorun da aşının çok büyük insan gruplarına uygulanması bekleniyor. Oysa, aşırı yaptırmak isteyenlerin yüzde 50'iyi geçmediğini gösteren çalışmalar var. Erken yetkilendirme, etkinliğinin fazla tahmin edilmesine veya ciddi bir olumsuz etkinin tahmin edilememesine yol açarsa ya da yanlış bir adım, zaten hassas olan güvene zarar verebilir. Bundan da tüm yerleşik aşılama programları zarar görebilir. Klinik çalışma evrelerinin tamamlanmadan aşının erken kullanıma sunulması, tıbbi bir atılım olmayacak; hatta halk sağlığı açısından önemli bir yanlış olabilecektir.

Klinik Çalışmaların Evreleri: Klinik araştırma, insan katılımcıları veya insan gruplarını, sağlık sonuçları üzerindeki etkilerini değerlendirmek için bir veya daha fazla sağlıkla ilgili müdahaleye ileriye dönük olmak üzere atayan herhangi bir araştırma çalışmasıdır. Klinik araştırmalar ayrıca girişimsel araştırmalar olarak da adlandırılabilir. **(International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), n.d.)** Klinik araştırmalarda, preklinik aşamalar tamamlandıktan sonra, bu aşamalarda başarılı sonuçlar alınmış ürünler ile ilgili insan çalışmaları aşamalarına geçirilir. İnsanlarda bu süreç Faz ya da Evre olarak tanımlanan 4 aşamadan [1- (bazen 0)-4] oluşur. Bu evrelerin özellikleri aşağıda verilmiştir. **(International Clinical Trials**

Registry Platform (ICTRP), n.d.)(Glossary of Terms used in EU Clinical Trials Register., n.d.)

- **Evre 1 (Faz 1)** : Evre 1 çalışmaları, bir klinik araştırmanın ilk aşamasıdır. Herhangi bir hastalığı tedavi etmek ya da önlemekten çok kullanılacak araştırılan ürünün insanlar tarafından alınmasının güvenli olup olmadığı (örneğin, güvenli bir doz aralığı belirlemek ve yan etkileri belirlemek için) araştırılan aşamadır. Bu aşamaya davet edilen kişi sayısı çok küçüktür; tipik olarak yaklaşık 30 kişi olmak üzere 20-80 kişi arasındadır. Genellikle sağlıklı gönüllüleri veya bazen de hastaları içerir.
- **Evre 2 (Faz 2)** : Klinik araştırmalardaki ikinci aşama, potansiyel bir tedavinin güvenliğini daha detaylı değerlendirirken etkinliğini de araştırmayı amaçlamaktadır. Tedavinin bir durumu tedavi etmek için güvenli ve etkili olup olmayacağını belirlemek amacıyla genellikle 100 ile 300 kişi katılır.
- **Evre 3 (Faz 3)** : Önceki araştırmalar bir tedavinin güvenli olduğunu ve aynı zamanda beklenen etki konusunda umut vaat ettiğini gösteriyorsa, Evre 3 klinik araştırmalar başlar. Bunlar, genellikle Evre 1 ve Evre 2'deki birkaç yüz ila birkaç binden çok sayıda katılımcıyı içerir ve genellikle farklı hastaneler ve ülkeler arasında yayılır. Müdahaleyi diğer standart veya deneysel müdahalelerle karşılaştırarak, olumsuz etkileri izlemek ve müdahalenin güvenli bir şekilde kullanılmasını sağlayacak bilgileri toplamak amaçlanır. Bu denemeler, bir ürünün (ilaç, aşı) güvenli ve etkili olduğunu gösteriyorsa, üreticiler ruhsat için başvurabilir.
- **Evre 4 (Faz 4)** : Ürünün riskleri, faydaları ve optimum kullanımı dahil olmak üzere ek bilgileri tanımlamak için pazarlama sonrası çalışmalardır. Bu çalışmalar, toplumda onaylanmış müdahalenin etkinliğini izlemek ve yaygın kullanımla ilişkili herhangi bir yan etki hakkında bilgi toplamak için tasarlanmıştır.

Aşı araştırmalarında da, tüm klinik araştırmalar ile benzer bir süreç izlenir. Amaç, güvenli ve etkili bir aşıyı geliştirmektir. Bu sürece katkı vermek üzere, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) COVID-19 aşlarına özel klinik araştırma tasarımı, uygulaması, değerlendirmesi ve takibi için yol gösteren özel bir rehber yayınlamıştır. **(WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines, n.d.)**

Klinik Çalışmaların Kayıt Merkezlerine Kaydı: Bir araştırma ekibi tarafından gerçekleştirilecek olan klinik bir çalışmanın bir araştırma kayıt sistemine kayıt olup, bir izleme numarası alması gerekmektedir. Bir araştırma kayıt sisteminin varlığının en önemli nedeni, araştırma protokolü ile ilgili şeffaflığın sağlanması ve yürütülmekte olan tüm araştırmalara bu merkezlerin herkese açık kayıt sistemleri ile ulaşılmasının sağlanmasıdır. Araştırmanın kayıt olabileceği birden çok kayıt merkezi vardır. DSÖ'nün koordinasyonundaki DSÖ Uluslararası Klinik Çalışmalar Kayıt Platformunun [WHO-International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP)] temel amacı, DSÖ Araştırma Kayıt Veri Kümesinin tüm klinik araştırmalarda ileriye dönük kaydını ve bu bilgilerin kamuya açık erişilebilirliğini kolaylaştırmaktır.

Bir araştırma kayıt sisteminin varlığının en önemli nedeni, araştırma protokolü ile ilgili şeffaflığın sağlanması ve yürütülmekte olan tüm araştırmalara bu merkezlerin herkese açık kayıt sistemleri ile ulaşılmasının sağlanmasıdır.

(WHO-International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP), n.d.)

Kayıt merkezlerinde bir araştırmanın kayıt süreci standartlara dayalı yapılandırılmıştır. Bu standartları karşılayan platform üyesi merkezleri DSÖ web sayfasında liste olarak yayımlanır. **(Primary Registries in the WHO Registry Network, n.d.)** Bu kayıt merkezlerine kayıt olunarak, araştırmalara bir kimlik numarasını sağlanmış ve bir sicil oluşturulmuş olur. Veri tabanındaki tüm çalışma kayıtları serbestçe erişilebilir ve aranabilir. Bu süreç, klinik araştırmada şeffaflığı destekler, sonuçların seçici olarak raporlanmasını azaltmaya yardımcı olur ve tarafsız ve eksiksiz bir kanıt temeli sağlar.

Avrupa Birliği Klinik Araştırmalar Kayıt Merkezi de [The European Union Clinical Trials Register (EU-CTF)] Avrupa Bölgesinde, bu ağda tanınan merkezlerden biridir. Bu şekilde Avrupa Bölgesinde (AB) ve Avrupa Ekonomik Alanı'nda (EEA) yürütülen tüm klinik araştırmaların protokol ve sonuç bilgilerine ulaşma olanağı sağlanır. Örneğin, DSÖ'nün 3 Eylülde yayımladığı aşı adayları ile ilgili listeye bakıldığında, Oxford Üniversitesi/astrazeneca aşısının araştırma kaydına kolaylıkla ulaşılabilir. Bu kayıta, girişimsel çalışmanın klinik aşaması ile ilgili olarak, çalışmanın Mart ayında başvurusunu "İngiltere'deki sağlıklı yetişkin gönüllülerde aday Koronavirüs Hastalığı (COVID-19) aşısı chadox1 ncov-19'un etkililiğini, güvenliğini ve immünojenitesini belirlemek için bir faz I / II çalışması" olarak yapmış olduğu ve çalışma protokolü ile ilgili detaylar izlenebilir. Her aşı çalışmasında olduğu gibi, temel amacının, aday aşının (chadox1 ncov-19) COVID-19'a karşı etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmenin çalışmanın ana amaçları olduğu belirtilmiştir. Bunlara ek olarak birçok ikincil hedef de tanımlanmıştır. **(The European Union Clinical Trials Register, n.d.)**

Bu kayıt merkezlerinden biri de ABD'nde Ulusal Tıp Kütüphanesi [National Library of Medicine (NLM)] ve Ulusal Sağlık Enstitüleri [National Institutes of Health (NIH)] tarafından desteklenen "clinicaltrials.gov" dur. Hastalara, aile üyelerine, sağlık uzmanlarına, araştırmacılara ve halka çok çeşitli hastalıklar ve durumlarla ilgili kamuya açık ve özel olarak desteklenen klinik çalışmalarla ilgili bilgilere kolay erişim sağlayan web tabanlı kayıt merkezidir. **(clinicaltrials.gov, n.d.)**

Klinik Çalışmalarda Katılma ve Katılımcıların Korunması (F.-C. Zhu et al., 2020): Bir klinik araştırmaya katılmakla ilgilenen herkes, çalışma hakkında mümkün olduğunca çok şey bilmeli ve araştırma ekibine çalışma, ilgili işlemler ve her türlü masraf hakkında sorular sormaktan çekinmelidir. Bu bilginin edilmesini garanti altına alan sürece, "bilgilendirilmiş onam alınması" denir. Araştırmacılar tarafından potansiyel ve kayıtlı katılımcılara bir klinik çalışmaya katılmanın risklerini ve potansiyel faydalarını iletme için gerçekleştirilen bir dizi işlemi içerir.

Öncelikle, her klinik çalışmanın protokolünde o çalışmaya kimlerin katılabileceği açık şekilde standartlaştırılarak tanımlanır. Bu standartlara "uygunluk kriterleri" denir. Benzer şekilde kişilerin katılımını engelleyen faktörler de tanımlanır. Buna da "dışlanma kriterleri" denir. Bu faktörler, yaş, cinsiyet, bir hastalığın tipi ve evresi, önceki tedavi geçmişi ve diğer tıbbi durumlar

gibi özellikler olabilir. Bazı araştırmalar, üzerinde çalışılacak hastalıkları veya rahatsızlıkları olan katılımcıları ararken aşı çalışmaları gibi bazı çalışmalar ise genelde sağlıklı katılımcılar ararlar. Aşı çalışmaları öncelikle sağlıklı erişkin insanlarda başlar ve ilk fazdan sonraki evrelerde aşı adayını almaya engel olmayan bazı risk gruplarında da (yaşlılar, diyabet gibi bazı hastalıkları olanlar gibi) tanımlanmış protokole uygun şekilde yürütülebilir.

Çalışmaya katılmak gönüllük esasına dayanır. Ancak, bu gönüllülük çok iyi şekilde bir bilgilendirmenin garanti altına durumlarda kabul edilir. Bu bilgilendirme, insanların çalışmaya kaydolmak veya çalışmaya devam etmek isteyip istemediklerine karar vermelerine yardımcı olur. Bilgilendirilmiş onam süreci, katılımcıları korumayı amaçlamaktadır ve bir kişinin çalışmanın risklerini, potansiyel faydalarını ve alternatiflerini anlaması için yeterli bilgi sağlamalıdır. Süreç, bilgilendirilmiş onam belgesine ek olarak, sözlü talimatları, soru-cevap oturumlarını ve katılımcının anlayışını ölçmeye yönelik ek faaliyetleri içerebilir. Gönüllülerin kendisine bilgi verildiğini ve bunu anladığını göstermek için bir çalışmaya katılmadan önce bilgilendirilmiş onam belgesini imzalaması gerekir. Belgeyi imzalamak ve onay vermek bir sözleşme değildir. Katılımcılar, çalışma bitmemiş olsa bile istedikleri zaman çalışmadan çekilebilirler.

Bir klinik çalışmaya katılmak tıbbi bilgiye katkı sağlar. Bu çalışmaların sonuçları, tedavi edici, önleyici veya tanısal ürünlerin veya müdahalelerin yararları ve riskleri hakkında bilgi sağlayarak gelecekteki hastaların bakımında ya da insanların hastalıklardan korunmasında bir fark yaratabilir. Bu bilgi de ancak, gönüllülerin bu araştırmalarda yer alması ile mümkün olabilmektedir. Ne yazık ki, deneysel yaklaşımın veya kullanımın güvenliği ve etkinliği, deneme sırasında tam olarak bilinmeyebilir. Çoğu deneme, rutin tıbbi bakım veya hastalığın ilerlemesi ya da hastalığa yakalanma ile ilgili risklerden daha büyük olmasa da, katılımcıya bir miktar zarar veya yaralanma riski içerir. Katılımcının yakın ve dikkatli izlemi ve erken dönemde olası bir sorunun saptanması ve gerekirse kişinin tedaviye ulaşımının sağlanması esastır. Bu nedenle, çoğu çalışmada, katılımcıların çalışma protokolüne göre ek işlemler, testler ve değerlendirmelerden geçmesi gerekebilir. Bu gereksinimler, bilgilendirilmiş onam belgesinde açıklanır. Bu konuda en önemli güvence, çalışmalardaki tüm evrelerin güvenliği sağlayacak şekilde özenle ve standartlara uygun şekilde gerçekleştirilmesidir.

Aşılar, bulaşıcı hastalıkla önlemenin en etkili yoludur; mortalite ve morbiditeyi azaltmadaki etkisi defalarca gösterilmiştir. Aşı çalışmaları da aşılarının geliştirilmesi, hangi aşı adayının işe yarayacağını bulması için tek yoldur. Bu çalışmalar ancak araştırmaya gönüllü katılan insanların varlığında gerçekleştirilebilir. Bu nedenle, kişilerin gönüllü katılım sağlayacakları araştırmalara ulaşmaları sağlanmalıdır. Bu konudaki en iyi örneklerden biri, Ulusal Sağlık Enstitülerine [National Institutes of Health (NIH)] bağlı araştırmalara gönüllü davet etme web sayfasıdır; 2018/2019 yıllarında bir milyondan fazla kişi bir klinik araştırmaya katılmıştır. Bu web sayfası aracılığı ile bugün itibarı ile COVID-19 aşısı ile ilgili 100.000 kişinin gönüllü olduğu bilinmektedir. (**National Institute for Health Research (NIHR), n.d.**)

Bir klinik çalışmaya katılmak tıbbi bilgiye katkı sağlar. Bu çalışmaların sonuçları, tedavi edici, önleyici veya tanısal ürünlerin veya müdahalelerin yararları ve riskleri hakkında bilgi sağlayarak gelecekteki hastaların bakımında ya da insanların hastalıklardan korunmasında bir fark yaratabilir. Bu bilgi de ancak, gönüllülerin bu araştırmalarda yer alması ile mümkün olabilmektedir.

Bir ülkenin klinik çalışmaların fazlarına katılımı için o ülkenin temel alt yapı sorununun olmaması gerekir. Genelde çok merkezli Evre 3 çalışmalarında ve özellikle aşı çalışmalarında farklı ülkelerin çalışmaya katılımı istenir. Bu katılım o ülkenin genel araştırma kültürüne katkı sağlarken, üretilen ürünün çalışmaya katılan ülkelere öncelikli sunulmasını kolaylaştırır. Örneğin, Temmuz 2020'nin sonlarında Sinovac, Butantan Enstitüsü ile işbirliği yaparak Brezilya'nın altı eyaletinde 9 bin gönüllü sağlık profesyoneli üzerinde etkinlik ve güvenliği değerlendirmek için Evre 3 aşı denemesi yapmaya başladı. Karşılığında, aşı adayının etkili olduğu tespit edilirse Brezilya'ya 120 milyon doz aşı sözü verildi. **(Sinovac, n.d.)** Eylül başı itibari devam etmekte olan COVID-19 ile ilgili 33 klinik çalışmaya 34 farklı ülkedeki en az 470 merkezden 280.000'den fazla katılımcıyı kaydetmek planlanmıştır. **(Evolution of the COVID-19 vaccine development landscape, n.d.)**

Klinik Çalışmaların Yayımlanması: Araştırmacılar bir klinik araştırmaya başladıklarında, araştırmayı yürütme ve bulguları temel etik ilkelere uygun olarak rapor etme taahhüdünde bulunurlar. Bu, sonuçların doğruluğunu korumayı ve hem olumlu hem de olumsuz sonuçları kamuya açık hale getirmeyi içerir. Bu nedenle, her bitirilen evrenin sonunda çalışmada elde edilenler, çalışmanın sonuçları ilgili tıbbi dergilerde yayımlanması gerekir. Sonuçların bilim çevreleri ile tartışılması hem o aşı adayı hem de diğerleri için sürecin geliştirilmesine katkı verir. COVID-19 için Evre 3 çalışmalarının gerçekleştirildiği bazı aşı adayları için önceki evrelerin raporlamalarının ve yayınlarının eksik olması ya da açık şekilde ulaşılamaması çok önemli bir güven sorunu oluşturmaktadır.



COVID-19 Aşı Çalışmaları

COVID-19 aşı çalışmalarına her ülke ya da kurum aynı başlangıç noktası ile başlamamıştır. Şiddetli Akut Solunum Sendromu [Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)] ve Orta Doğu Solunum Sendromu [Middle East Respiratory Syndrome (MERS)] ile ilgili aşı çalışması yapmış olanlar, tüm genom sekanslarının karşılaştırılması sonucunda SARS-cov-1 genomu ile

yüzde 79 ve MERS-cov genomu ile yüzde 50 oranında benzerlik gösteren COVID-19 etkeni SARS-cov-2 ile çok hızlı yol almışlardır. **(Lu et al., 2020)**

Örneğin, Oxford aşısı geliştiren Prof. Sarah Gilbert ve ekip arkadaşları, daha önce MERS-cov için bir aşı geliştirmiş ve erken klinik çalışmaları umut vaat etmişti. Bu nedenle, Oxford grubu virüse çok yakından tanıyordu. Gamaleya Ulusal Epidemiyoloji ve Mikrobiyoloji Merkezi de 1949 yılından beri aşı üretiyor. 2015 yılında adenovirüs vektör platformunu kullanarak Ebola ateşine karşı vektör tabanlı iki aşığı başarıyla geliştirdi ve kaydettirdi. İnfluenza ve MERS'e karşı aşılar geliştirmek için adenoviral vektörler kullanıldı. Her iki aşının klinik deneylerin ileri aşamasında olduğu biliniyor. Bu deneyimler de normalde yıllar süren süreçlerin bir kaçta ayda gerçekleştirilmesini sağladı.

Aşıya olan acil gereksinim, başka süreçlerin de hızlanmasını sağladı. **(How can we develop a COVID-19 vaccine quickly?, n.d.)** Avrupa İlaç Ajansı [European Medicines Agency (EMA)] gibi kuruluşlar verilerin denetim süreçlerini hızlandırdılar. Ortalama 20-40 gün olan süreyi 20 günün altına çektiler. **(EMA-Fast-track procedures for treatments and vaccines for COVID-19, n.d.)**

[ABD Gıda ve İlaç İdaresi \[Food and Drug Administration \(FDA\)\]](#) aşı çalışmaları için hazırlamış olduğu kılavuzda, klinik deneylerin boyutlarının bir aşının güvenliğini ve etkililiğini gösterecek kadar büyük olmasını sağlamanın önemini tartışırken, aşılanan kişilerin en az yüzde 50'sinde bir COVID-19 aşısının hastalığı önleyeceğini veya şiddetini azaltacağını beklediğini belirtiyor. **(Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Takes Action to Help Facilitate Timely Development of Safe, Effective COVID-19 Vaccines, n.d.)** Bu değer elbette klinik çalışmalarda örnek büyüklüğü ölçümü için konulmuş bir sınır etkidir; etkinliği daha yüksek ve uzun süreli bir korunmayı umut ediyoruz.

COVID-19 Aşı Adaylarının Aşı Tipleri: Şu anda dünya çapında COVID-19 için yaklaşık 176 farklı aşı geliştirilmektedir. Bu aşılar farklı teknolojiler denenmektedir. Bazı teknolojiler daha önce lisanlı herhangi bir aşıda kullanılmamıştır. Aşağıda COVID-19 aşısı için kullanılan aşı tipleri sunulmuştur: **(Callaway, n.d.)**

1. *Komple viron aşıları:* Mevcut aşılardan birçoğu attenüe (zayıflatılmış) ya da inaktive edilmiş virüs aşılarıdır. Zayıflatılmış ya da inaktive edilmiş bir biçimde virüsün kendisi kullanıldığından güvenlik süreçleri çok sıkıdır. Bu grupta iki tür aşı bulunmaktadır. Bunlar, canlı attenüe (zayıflatılmış) aşılar ve inaktif aşılardır.

Canlı attenüe aşılar, hayvan ve insan hücrelerinde mutasyonlarla zayıflatılmış, virülansı ortadan kaldırılmış virus suşlarıyla hazırlanır. Canlı attenüe aşılar, doğal viral enfeksiyonlarda olduğu gibi hem humoral hem de hücrel immun yanıtı uyartabilir. Ancak korona virüslerde aşı virüsünün mutasyon geçirerek yeniden virulans kazanma olasılığı COVID-19 için bu tip bir aşığı zorlaştırdığı düşünülmektedir. Yine de bu yönde çalışmalar var.

New York, Farmingdale'deki Codagenix, Pune'daki bir aşı üreticisi olan Serum Institute of India ile genetik kodunu değiştirerek SARS-cov-2'yi zayıflatmak üzerine çalışmalarını sürdürmektedirler.

İnaktive aşılarda, kimyasal (formaldehit) veya fiziksel (UV, ısı) bir yöntem kullanılarak öldürülmüş patojen suşlarla hazırlanır. İnaktive edilmiş virüs yaklaşımının bir dezavantajı, aşının virüsle etkili bir şekilde savaşmak için her zaman yeterince güçlü bir bağışıklık yanıtı üretmemesi ve bazen koruma için ikinci bir dozun gerekli olmasıdır. Çalışılan inaktive aşılardan hepsi 14. Ya da 21. Günde ikinci bir dozu planlamışlardır. Çin'deki dört şirket (Wuhan Biyolojik Ürünler Enstitüsü; Pekin Biyolojik Ürünler Enstitüsü; Çin Tıp Bilimleri Akademisi ve Pekin'deki Sinovac Biotech) bu tip bir aşı adayının üzerinde çalışmaktadır.

2. **Nükleik asit bazlı nükleik (DNA ve mrna) aşılarda**: Bu tip aşılar bağışıklık tepkisine yol açan bir koronavirüs proteini için genetik yapının (DNA veya mrna şeklinde) kullanılması hedefleniyor. Nükleik asit, insan hücrelerine yerleştirilir. Bu hücrelerde virüs proteininin kopyaları çıkarılır. Kopyalanan çoğu zaman virüsün başak [Spike (S protein)] proteindir.

RNA aşısında, virüsün genetik kodunu taşıyan RNA bir kişiye enjekte edilir. Enjekte edilen kişinin hücreleri, bu genetik kodu kullanarak S proteini üretir ve bağışıklık sistemini harekete geçirir. En önemli avantajları hızlı şekilde üretilebilmeleridir. Biyoteknoloji şirketi Moderna'nın çalışması bu grubun en ileri aşı adayıdır. Pfizer ve Sanofi gibi birçok firmanın benzer bir yaklaşımla aşı üretmeye çalıştıkları biliniyor.

DNA aşısında, benzer şekilde virüsün hedefteki proteinini yapmak üzere genetik kod kişiye verilir. Bu kişinin hücreleri, istenen proteini üretecek RNA'yı yapmak için bu talimatları kullanır. Böylece bağışıklık sistemi uyarılır. DNA aşısı da aşı yapımında yeni bir yaklaşımdır. Bununla birlikte, DNA'yı bir kişinin hücrelerine almak, RNA'yı içeri almaktan daha zordur. Yine, virüsle çalışılmadığı için üretim ve aşı hazırlama aşamaları daha güvenli ve kolaydır. Inovio, DNA'nın alındığından emin olmak için elektiriksel bir darbe gerektiren aşı uygulanması için insan çalışmalarına başlamıştır.

RNA ve DNA aşılarda günümüzdeki en yeni aşı yaklaşımlarından biridir. Ancak bu teknoloji kullanan lisanslı bir aşı da bulunmadığından çok dikkatli bir şekilde inceleme altındadırlar.

3. **Viral vektör aşılarda**: Bu aşılar başka bir virüs, aşı adayının virüsünün genetik materyalini kişiye taşır. Taşıyıcı virüs (adenovirüs, kızamık), vücutta koronavirüs proteinleri üretebilecek şekilde genetik olarak tasarlanır. Bu virüsler zayıflatıldıklarından hastalığa neden olmazlar. Verilen kişi için güvenlidir; taşınan genetik materyal ile bağışıklık sisteminin uyarılmasına ve antikörlerin üretilmesini sağlar. Bu tür aşılarda, bağışıklık sisteminde güçlü bir tepkiye neden olurlar.

İki türü vardır: Hücreler içinde hâlâ çoğalabilenler (replikasyon yapabilenler) ve anahtar genler devre dışı bırakıldığı için çoğalamayanlar.

Çoğalma yeteneği olan viral vektör aşılara örnek yeni onaylanan Ebola aşısıdır. Bu grupta kızamık, influenza virüsü gibi virüsleri kullanan prelinik aşamada aşı çalışmaları da bulunmaktadır.

Çoğalma yeteneği olmayan viral vektör aşılarında en çok adenovirus kullanılmaktadır. Adenovirus vektörüne SARS-cov-2'in S protein sekansının eklendiği aşilar diğerlerine göre daha güvenli görülmektedir. Ancak, bu yöntemi kullanan lisanslı bir aşı henüz bulunmamaktadır. Bu aşıda da ikinci bir doza gereksinim olabilir.

4. **Protein bazlı aşilar:** Bu aşılarda koronavirüsün dış kaplamasını taklit eden protein parçaları veya protein kabuğu kullanılır.

Protein alt birimleri (Protein Subünit) üzerinde çalışan aşılarda genellikle virüsün S proteinine veya reseptör bağlanma alanı adı verilen önemli bir kısmına odaklanılmaktadır. Bu aşılarda işe yaraması için adjuvanlar, yani bağışıklık uyarıcı moleküller gerekebilir. SARS virüsüne karşı benzer aşılarda maymunları enfeksiyona karşı koruduğu biliniyor; ancak insanlarda test edilmemiştir.

Virüs benzeri parçacıkların [virus-like particle (VLP)] kullanıldığı aşılarda boş virüs kabukları, koronavirüs yapısını taklit eder; ancak genetik materyalden yoksun oldukları için bulaşıcı değildir. Adjuvana ihtiyaç duyulmadan immunojenik yanıt uyatabilecek kadar 3D virüs benzeri yapıda antijen kopyasını taşırlar. Güçlü bir bağışıklık tepkisini tetikleyebilirler; ancak üretimleri zordur.

Dünyada COVID-19 Aşı Çalışmalarının Durumu: DSÖ dünyada süren aşı çalışmalarının listesini 3 Eylül 2020 tarihinde güncelleyerek yayımladı. Buna göre, klinik değerlendirme aşamasında 34 ve klinik öncesi değerlendirme sürecinde de 142 olmak üzere toplam 176 aşı çalışması bugün itibari ile devam etmektedir. Klinik araştırma Evre 3 aşamasındaki sekiz aşı adayının üçü çoğalma yeteneği olmayan viral vektör aşısı, üçü inaktif virüs aşısı, ikisi de RNA aşısıdır. **(WHO. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 3 September 2020, n.d.)** Evre 3 çalışması için bazı aşı takip siteleri ve DSÖ basın brifinglerinde dokuz aşı olduğu da belirtilmektedir. Bu son aşı, Avustralya'daki Murdoch Çocuk Araştırma Enstitüsü tarafından Bacillus Calmette-Guerin (BCG) aşısının kısmen koronavirüse karşı koruma sağlayıp sağlamadığını görmek için yürüttüğü Evre 3 aşamasındaki BRACE aşı çalışmasıdır. **(Coronavirus Vaccine Tracker, n.d.)** Ancak bu derlemede DSÖ'nün bu konudaki en son resmi belgesi olan 3 Eylül belgesi kaynak alınmıştır.

Aynı tarihte Nature'de yayınlanan bir makaleye göreyse, 321 aşı adayı vardır; 33'ü klinik çalışma aşamasındadır. **(Evolution of the COVID-19 vaccine development landscape, n.d.)**

Klinik değerlendirme aşamasında 34 ve klinik öncesi değerlendirme sürecinde de 142 olmak üzere toplam 176 aşı çalışması bugün itibari ile devam etmektedir. Klinik araştırma evre 3 aşamasındaki sekiz aşı adayının üçü çoğalma yeteneği olmayan viral vektör aşısı, üçü inaktif virüs aşısı, ikisi de rna aşısıdır.

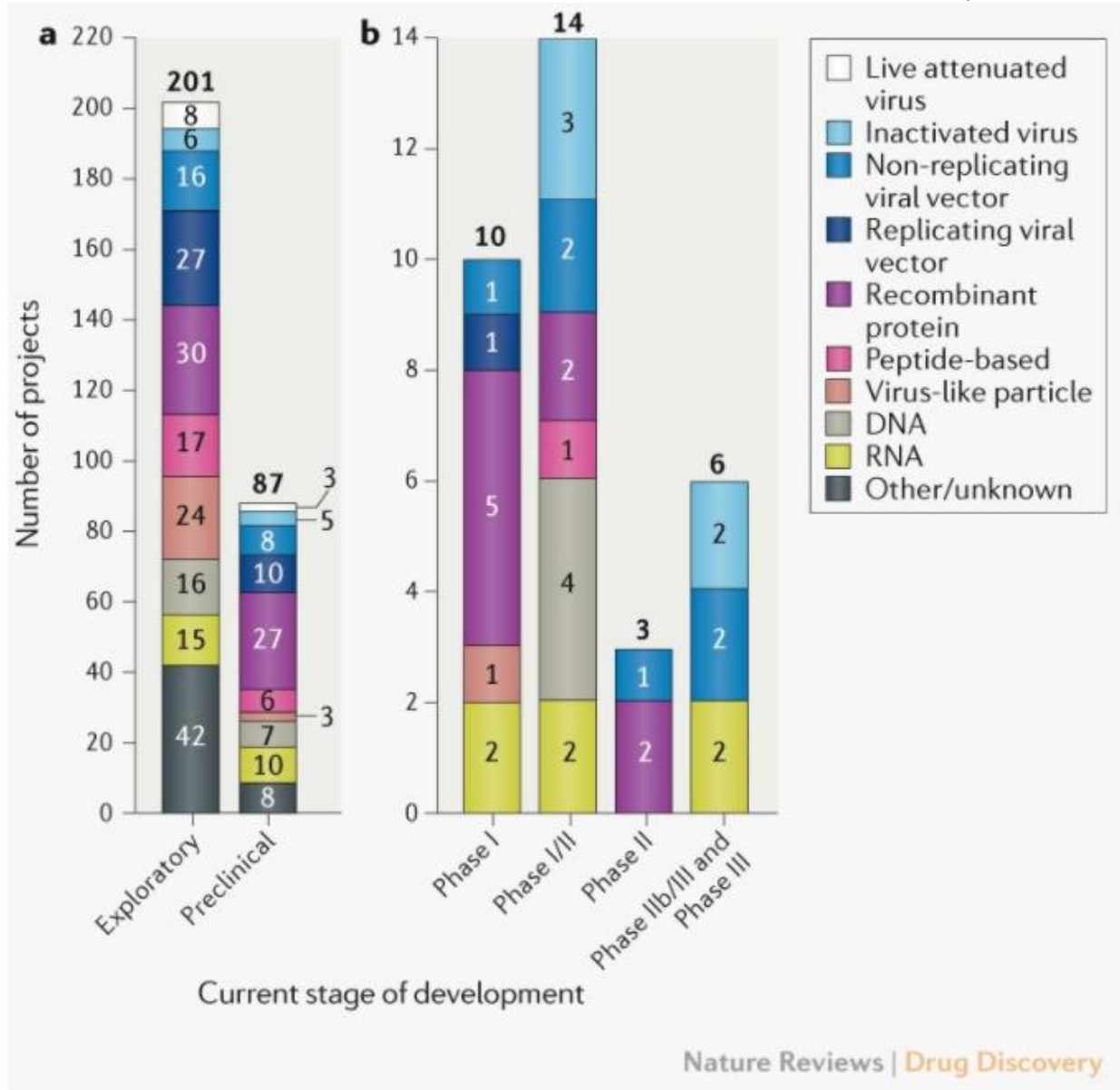
Şekil 1: COVID-19 Aşı Adayları (1 Eylül 2020)**(Evolution of the COVID-19 vaccine development landscape, n.d.)**

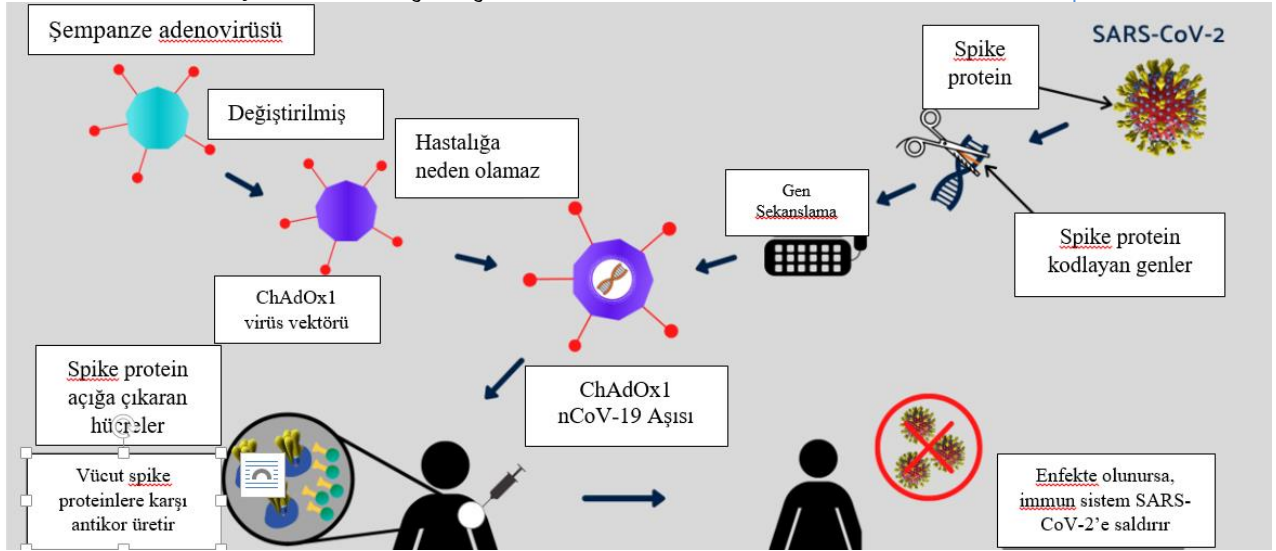
Fig. 1 | Pipeline of COVID-19 vaccine candidates by phase of development and technology platform. a | Exploratory and preclinical pipeline. b | Clinical pipeline. Traditional approaches include live attenuated and inactivated; novel approaches include viral vector, RNA, DNA, recombinant protein, peptide-based, virus-like particle. See Supplementary Box 1 for details of the data set and analysis.

DSÖ belgesine göre klinik araştırma Evre 3 aşamasındaki sekiz çalışma ile ilgili bilgiler aşağıda verilmiştir:

1. COVID-10 Oxford Aşı Çalışması (COVID-19 Oxford Vaccine Trial) (The Oxford Vaccine Centre's COVID-19 vaccine trial, n.d.)



- “Oxford Üniversitesi Aşısı” olarak bilinen “[AZD1222](#) (chadox1 ncov-19)”u geliştiren Oxford Üniversitesinden bir ekip ve aşı üretimi ve tedarik ortağı olan firma ise astraZeneca’dır; kayıtlarda “University of Oxford/astraZeneca” olarak geçmektedir. Ekip, 20 Ocak’tan beri aşı geliştirmeye çalışmaktadır.
- Oxford’un Jenner Enstitüsü’nde geliştirilen şempanze adenovirüs aşı vektörü (chadox1), tek dozda güçlü bir bağışıklık tepkisi oluşturabildiği ve kopyalayıcı bir virüs olmadığı için SARS-cov-2 aşısı için en uygun aşı teknolojisi olarak seçilmiştir.



Şekil 2: Oxford Aşı Çalışmasının Şematik Görünümü
(The Oxford Vaccine Centre’s COVID-19 vaccine trial, n.d.)

- Evre 1/2 ara sonuçları Lancet dergisinde yayınlanmış; chadox1 ncov-19’un iyi tolere edildiğini ve tüm katılımcılarda SARS-cov-2 virüsüne karşı güçlü bağışıklık tepkisi oluşturduğunu gösterilmiştir. (**Folegatti et al., 2020**)
- Aşı, tek doz ve kas içine enjeksiyon şeklinde önerilmektedir.
- Chadox1 ncov-19’un klinik gelişimi, Evre 3 çalışmaları İngiltere dışında birçok ülkede de devam etmektedir. Brezilya ve Güney Afrika’da devam eden klinik araştırmalara Eylül ayında ABD’deki merkezler de katılmıştır. Bu merkezlerde 18 yaş ve üstü 30 bin yetişkin sürece dahil edildi. ABD’ndeki klinik araştırmalara ise 50 bin gönüllünün katılması planlanmaktadır. ABD dışındaki merkezler, virüsün tahmini bulaşma oranlarına göre dahil edilecekler; Peru ve Şili’deki merkezler ilk olacak gibi durmaktadır.

Japonya ve Rusya'da da çalışmaların başlaması planlanmaktadır.

- Evre 3 aşamasından elde edilen sonuçların, klinik araştırmanın devam ettiği ülkelerdeki enfeksiyon hızına bağlı olarak bu yılın ilerleyen zamanlarında alınması bekleniyor.
- Şempanze adenoviral vektörleri, ondan fazla farklı hastalığı hedefleyen aşılar da 1 haftadan 90 yaşına kadar binlerce denekte güvenle kullanılmış olduklarından çocuklar, yaşlılara ve diyabet gibi önceden var olan bir hastalığı olanlarda da kullanılmasının güvenli olacağı düşünülüyor.
- İlk klinik denemeye hazırlanırken ve yürütülürken aynı zamanda, aşının üretimi daha büyük denemeler ve potansiyel olarak gelecekteki dağıtım için hazır hale getiriliyor. Oxford'un aşı üretimi ve tedariki için ortağı olan astrazeneca, klinik denemelerin başarılı olması durumunda aşıya geniş ve eşit erişim sağlamak için dünya çapında hükümetler, çok taraflı kuruluşlar ve ortaklarla çalışmaya devam ediyor. Rusya, Güney Kore, Japonya, Çin, Latin Amerika ve Brezilya ile yaptıkları son tedarik açıklamaları, küresel tedarik kapasitesini üç milyar doz aşıya çıkarıyor.
- 8 Eylül 2020 tarihinde son aşamadaki klinik testleri, bir deneğin aşıya olumsuz tepkiler vermesi üzerine askıya alındı. Bu güvenlikle ilgili rutin bir prosedür; daha da önce de bir kez olmuştu. Evre 3 çalışmalarında bazen çok nadir yan etkileri izlemek mümkün olabiliyor. Ama şu an itibari ile hastalanan katılımcının deney ya da kontrol grubunun hangisinde olduğunu açıklanmadı. Bağımsız uzmanlar inceleyip sonuçlandıracaklar. **(astrazeneca Covid-19 vaccine study put on hold due to suspected adverse reaction in participant in the U.K., n.d.)**

2. Cansino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology'nin Aşı Çalışması (Phase III Trial of A COVID-19 Vaccine of Adenovirus Vector in Adults 18 Years Old and Above, n.d.)



- Çinli cansino Biologics şirketi, ülkenin Askeri Tıp Bilimleri Akademisi'ndeki Biyoloji Enstitüsü ile ortaklaşa, Ad5 adlı bir adenovirüse dayalı bir aşı geliştirdi. Mayıs ayında, Faz 1 güvenlik denemesinden umut verici sonuçlar yayınladılar ve Temmuz ayında Faz 2 denemelerinin aşının güçlü bir bağışıklık tepkisi gösterdiğini bildirdi. Çin ordusu, aşırı

25 Haziran'da bir yıl süreyle "özel olarak ihtiyaç duyulan ilaç" olarak onayladı. (**Coronavirus Vaccine Tracker, n.d.**)

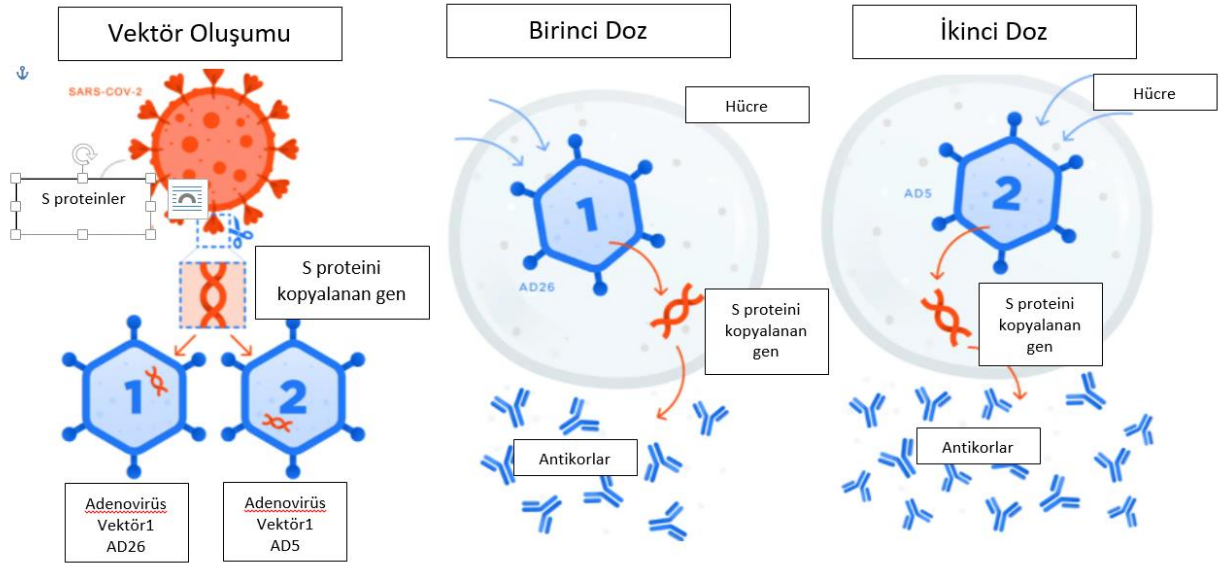
- Çin'in Evre 3 aşısı çalışmalarından biri olan bu çalışma, 18 yaş ve üzerindeki yetişkinlerde Rekombinant Yeni Koronavirüs Aşısının (Adenovirüs Tip 5 Vektör) etkililiğini, güvenliğini ve immünojenitesini değerlendirmek için küresel çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, uyarlanabilir tasarımı faz-klinik bir çalışmadır.
- Evre 1 çalışması sonuçları yayınlanmıştır. (**F. C. Zhu, Li, et al., 2020**) Bu çalışma ile üç farklı konsantrasyonda viral partiküller içeren Ad5 vektörlü COVID-19 aşısının sağlıklı yetişkinlerde tolere edilebilir ve immünojenik olduğunu gösterilmiştir. Yüksek doz aşının, orta doz ve düşük doz aşılarından daha immünojenik olma eğiliminde olduğunu bulunmasına rağmen, aynı zamanda daha yüksek bir reaktogenite ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek doz grubundaki alıcıların bazılarında şiddetli ateş, yorgunluk, dispne, kas ağrısı ve eklem ağrısı bildirilmiştir.
- Evre 2 çalışması sonuçları yayımlanmıştır. (**F. C. Zhu, Guan, et al., 2020**) Bu çalışma Nisan 2020'de 603 gönüllü ile gerçekleştirilmiştir. 5×10^{10} viral partiküllerde Ad5 vektörlü COVID-19 aşısı güvenli ve tek bir aşılamada etkili bulunmuştur.
- Şu anda devam eden Evre 3 çalışmasına 20 bin kişi müdahale ve 20 bin kişi de plasebo grubunda olmak üzere 40 bin kişinin katılması hedeflenmiştir. Çalışma Pakistan'da sürdürülmektedir.
- Aşı, 18 yaş ve üzeri sağlıklı yetişkinlerde Cansino ve Beijing Biyoteknoloji Enstitüsü tarafından üretilen Ad5-ncov'i içeren tek doz ve kas içine enjeksiyon şeklinde öneriliyor.
- Bu çalışmaya 30 Ağustos itibari ile gönüllü alınacağı protokolünde yazılmış olsa da henüz katılımcı alınmış görünmemektedir.

3. Gam-COVID-Vac / Gamaleya Research Institute Non-Replicating Viral Vector Adeno-based (rad26-S+rad5-S) 2



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

- Rus adenovirüs vektör bazlı aşısı, 11 Ağustos 2020 tarihinde Rusya Sağlık Bakanlığı tarafından tescil edildi. 1957'de Sovyetler Birliği tarafından ilk uzay uydusu Sputnik-1'in başarılı bir şekilde fırlatılması, dünya çapında uzay araştırmalarını ve keşiflerini yeniden canlandırmasına atıf yapılarak "Sputnik V" olarak adlandırıldı. (**Sputnik V, n.d.**)

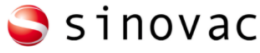


Şekil 3: Sputnik V(Sputnik V, n.d.)

- İki doz (0., 21. Günler) ve kas içine enjeksiyon şeklinde öneriliyor.
- 10 Ağustos 2020 tarihinde Faz 1 ve Faz 2 çalışmaları 38 ve 38 olmak 76 kişinin katılımı ile tamamlanmış ve yayımlanmıştır. **(An Open Study of the Safety, Tolerability and Immunogenicity of the Drug “Gam-COVID-Vac” Vaccine Against COVID-19, n.d.) (Babira et al., 2020)** Tüm gönüllülerin kendilerini iyi hissettiği ve öngörülemez veya istenmeyen yan etkiler gözlenmediği, aşının, güçlü antikor ve hücresel bağışıklık tepkisini uyandırdığı saptanmıştır.
- Evre 3 çalışması, RESIST kısa adı ile de biliniyor. Dene- me, 18 yaş üstü 40 bin gönüllüyü kapsayacak. Tarama- dan sonra, rastgele (3:1) iki gruba ayrılacaklar - plasebo alan 10 bin gönüllüden oluşan bir referans grubu ve SARS-cov-2 ile indüklenenlere karşı Gam-COVID-Vac kombine vektör aşısını alan 30 bin gönüllüden oluşan bir çalışma grubu şeklinde protokol oluşturulmuştur. Çalış- manın 31 Ağustos 2020de başlayıp 1 Mayıs 2021’de ta- mamlanması planlanıyor. **(Clinical Trial of Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Gam-COVID-Vac Vaccine Against COVID-19 (RESIST), n.d.)**
- Birleşik Arap Emirlikleri, Suudi Arabistan, Filipinler ve muhtemelen Hindistan veya Brezilya gibi bir dizi ülke Sputnik v’ın klinik araştırmalarına katılacak.
- Aşı, 11 Ağustos’ta Rusya Sağlık Bakanlığı’ndan tescil bel- gesi aldı ve COVID-19 salgını sırasında kabul edilen acil durum kuralları uyarınca Rusya’daki nüfusu aşlamak için kullanılacak. Aşının seri üretiminin Eylül 2020’de başla- ması bekleniyor.

- Bu süreç, aşı adayının Evre 3 aşaması sonuçlanmadan toplumda aşılamaya geçilmesinin tehlikeli ve etik olması nedeniyle eleştirilmektedir. Özellikle, aşının onu alan ve daha sonra SARS-cov-2 ile enfekte olan kişilerin, bir aşı tarafından üretilen antikorlar virüsü hücrelere taşıdığına ortaya çıkan, daha ağır bir hastalık formu yaşamasına neden olabileceğinden endişe duyuluyor. Diğer bir sorun da, bazı deneysel aşılar da sorun haline gelen astım benzeri bir bağışıklık reaksiyonun meydana gelme olasılığıdır. Bu reaksiyonları tespit etmek için, araştırmacıların bir aşı veya plasebo alan ve daha sonra SARS-cov-2'ye maruz kalmış olabilecek binlerce kişiden alınan sonuçları karşılaştırması gerek; bu da tamamlanmış bir Evre 3 çalışma gerektiriyor. **(Russia's fast-track coronavirus vaccine draws outrage over safety, n.d.)**

4. Coronavac, Sinovac, Instituto Butantan (Sinovac, n.d.)



5. Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm



武汉生物制品研究所有限责任公司
WUHAN INSTITUTE OF BIOLOGICAL PRODUCTS CO.,LTD.

6. Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm



- Her üç aşı da Çin'de üretilen inaktif virüs aşılarıdır. Coronavac en çok bilinenidir.



Şekil 4: coronavac (Sinovac, n.d.)

Aşı adayının Evre 3 aşaması sonuçlanmadan toplumda aşılamaya geçilmesinin tehlikeli ve etik olması nedeniyle eleştirilmektedir. Özellikle, aşının onu alan ve daha sonra SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişilerin, bir aşı tarafından üretilen antikorlar virüsü hücrelere taşıdığına ortaya çıkan, daha ağır bir hastalık formu yaşamasına neden olabileceğinden endişe duyuluyor. Diğer bir sorun da, bazı deneysel aşılar da sorun haline gelen astım benzeri bir bağışıklık reaksiyonun meydana gelme olasılığıdır.

- Her üçü de 0.14 ya da 0.21 olmak üzere 2 doz kas içine uygulanmaktadır.
- Coronavac adlı inaktif aşı adayı ile ilgili Evre 1/2 klinik denemeler tamamlandı. Toplamda, yaşları 18 ile 59 arasında değişen 743 sağlıklı gönüllü denemelere katıldı. Bunlardan 143 gönüllü Evre 1’de ve 600 gönüllü de Evre 2’de yer aldı. Evre I veya Evre 2 çalışmalarında bildirilen ciddi bir advers olay olmamıştır. Evre 2 sonuçları, aşının 0,14 günlük bir programla aşılamaadan 14 gün sonra nötralize edici antikoları indüklediğini göstermektedir. Nötralize edici antikor serokonversiyon oranı yüzde 90’ın üzerindedir ve bu, aşı adayının pozitif immün yanıtı indükleyebileceği sonucuna varılır. Evre 1/2 çalışmalarının sonuçlarına göre, yan etkinin düşük, immüjinitenin yüksek olduğu bulundu. **(Outcomes & Registration, 2020)**
- Evre 3 klinik çalışma, Temmuz 2020’nin sonlarında Butantan Enstitüsü ile işbirliği ile Brezilya’nın altı eyaletinde 9 bin gönüllü sağlık profesyoneli (PROFISCOV) ile başlatıldı. Ağustos ayının başlarında, Şili’de Şili Papalık Katolik Üniversitesi başkanlığında, 18 ile 65 yaşları arasında 3 bin gönüllü ve Bangladeş’te 4 bin 200 gönüllünün katıldığı Uluslararası İshal Hastalıkları Araştırma Merkezi ve Endonezya’da da bin 620 gönüllünün katıldığı Bio Farma ile Bandung’da Evre 3 çalışmaları başladı. Eylül ayı başlarında, Filipinler Sağlık Bakanlığı, Filipinler’deki Evre 3 denemeleri için olası yerler olarak beş hastaneyi ilan etti.
- Eylül başında, Bangladeş ve Türkiye’den de onay aldığı duyuruldu. **(China’s CNBG, Sinovac find more countries to test coronavirus vaccines, n.d.)**
- Wuhan Biyolojik Ürünler Enstitüsü, devlete ait Çin şirketi Sinopharm’ın klinik testlere koyduğu, etkisizleştirilmiş bir virüs aşısı geliştirdi.
- Evre 3 denemelerini Temmuz ayında Birleşik Arap Emirlikleri’nde ve ertesi ay Peru ve Fas’ta başlatıldı. Evre 3’de iki müdahale ve bir kontrol grubunun her birinde 5000 kişinin yer alması planlanmıştır. **(A Phase III clinical trial for inactivated novel coronavirus pneumonia (COVID-19) vaccine (Vero cells), n.d.)**
- Aşının 2020’nin sonunda potansiyel olarak halkın kullanımına hazır olabileceği Sinopharm tarafından dile getirildi.
- Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm, aşısı ile çok sınırlı bilgi bulunmaktadır. Sinopharm ayrıca Pekin Biyolojik Ürünler Enstitüsü tarafından geliştirilen ikinci bir inaktif virüs aşısını da test ediyor. Birleşik Arap Emirlikleri’ndeki 3. Aşama denemelerinde 5 bin kişi Wuhan Enstitüsü versiyonunu alırken, 5 bin kişi de Pekin Enstitü-

CoronaVac’ın Eylül başında, Bangladeş ve Türkiye’den de onay aldığı duyuruldu.

sü versiyonunu alıyor. Sinopharm, Çin hükümetinin, etkisiz hale getirilmiş iki virüs aşısından birini Temmuz ayında acil kullanım için onayladığını, ancak hangisinin onay aldığı net olmadığını söylemiştir. **(Coronavirus Vaccine Tracker, n.d.)**

7. Moderna Aşı Çalışması



- Amerikan biyoteknoloji şirketi Moderna, vücudu kendi viral proteinleri üretmesi için haberci RNA (veya kısaca mrna) kullanarak bir aşı adayı geliştiriyor. Aşırı geliştirmek için virüsün kendisini kullanmaya gereksinim yok; bunun yerine virüste olan bilgiyi kullanabiliriz ve bu bilgiyi doğrudan hastaya aktarabiliriz. Nihayetinde hasta kendi aşısını geliştirecektir.
- Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri ve Moderna şirketi bu yaklaşımı kullanarak 42 günlük rekor bir hızla genetik kodlamadan test sürecine ulaşan bir aşı hazırlamayı başardılar.
- Evre 1 verileri yayımlandı. **(Coler et al., 2020)** 45 sağlıklı kişide yan etki olmadan antikor üretimini sağladı. Evre 2 çalışması gerçekleştirildikten sonra 27 Temmuz'da Evre 3 çalışması başlatıldı. Bu aşamada 30.000 kişiye ulaşılması planlanıyor. **(Coronavirus Vaccine Tracker, n.d.)**
- Hiçbir mrna aşısı bulaşıcı bir hastalık için onaylanmamıştır ve Moderna hiçbir zaman pazara bir ürün sunmamıştır. Ancak aşırı savunular, seri üretimin geleneksel aşılardan daha kolay olabileceğini söylüyor.

8. Biontech/Fosun Pharma/Pfizer



- Alman biontech şirketi, New York merkezli Pfizer ve Çinli ilaç üreticisi Fosun Pharma ile bir mrna aşısı geliştirmek için işbirliğine girdi. Mayıs ayında aşının iki versiyonu üzerinde Faz 1/2 denemesi başlattılar. Her iki versiyonun da gönüllülerin SARS-cov-2'ye karşı antikorlar ve virüse yanıt veren T hücreleri olarak adlandırılan bağışıklık hücreleri üretmesine neden olduğunu buldular. BNT162b2 adlı bir versiyonun ateş ve yorgunluk gibi önemli ölçüde daha az yan etki ürettiğini buldular ve bu yüzden onu Faz 2/3 denemelerine geçmeyi seçtiler. 27 Temmuz'da şirketler, Amerika Birleşik Devletleri ve Arjantin, Brezilya ve Almanya gibi diğer ülkelerde 30 bin gönüllünün katıldığı bir Faz 2/3 denemesinin başlatıldığını duyurdu.
- İki doz, 0. Ve 28. Günlerde kas içi olarak uygulanıyor.

- Evre 1 çalışmasının sınırlı ilk verilerini içeren raporları Temmuz'da yayımlandı. **(Coler et al., 2020)**
- Evre 1 ve Evre 2 çalışmalarının verileri Ağustos başında yayımlandı. **(Mulligan, 2020)**
- Eylül ayı itibari ile Türkiye'de de 700-900 arasında gönüllü kabul edileceği birçok basın organında yer almıştır.

Ülkemizdeki COVID-19 Aşı Çalışmaları: Refik Saydam Hıfzıssıhha Kurumunda aşı üretiminin durdurulduğu 1998 yılından beri Türkiye'de lisanslı bir aşı üretilmemektedir. **(Türkiye'de Aşı ve Serum Üretiminin Tarihçesi, n.d.)** COVID-19 pandemisi ile bir süredir yeniden canlandırılmaya çalışılan aşı çalışmaları hız kazanmıştır. DSÖ kayıtlarında 11 adet COVID-19 aşı çalışmamız bulunmaktadır. Bu çalışmaların tamamı prelinik aşamadır. Bu aşı çalışmaları, çalışmanın kurumu ve aşının tipi şeklinde aşağıda verilmiştir: **(WHO. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 3 September 2020, n.d.)**

1. Ege Üniversitesi, DNA
2. Selçuk Üniversitesi, İnaktive
3. Erciyes Üniversitesi, İnaktive
4. Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi / Acıbadem Labmed Sağlık Hizmetleri A.Ş., Canlı atenüe virüs
5. Ankara Üniversitesi, Çoğalma yeteneği olmayan viral vektör
6. Erciyes Üniversitesi, Çoğalma yeteneği olmayan viral vektör
7. İzmir Biotıp ve Genom Merkezi, Protein altbirim (protein subünit)
8. Boğaziçi Üniversitesi, Protein altbirim (protein subünit)
9. Selçuk Üniversitesi, RNA (mrna)
10. Bezmialem Vakıf Üniversitesi, VLP
11. ODTÜ, VLP

TÜBİTAK koordinasyonundaki COVID-19 Türkiye Platformunun iki aşı adayı ile insan çalışma aşamasına geçilmesi için etik kurulu onay sürecini başlattığı basın yoluyla öğrenilmiştir. İlgili haberde TÜBİTAK Başkanı Prof. Dr. Hasan Mandal son durumu şu şekilde anlatmıştır:

“Çok hızlı bir şekilde ilerledik. Hem aşıda hem de ilaçta güzel sonuçlar elde etmeye başladık”

Yine aynı haberde, Türkiye'deki 8 aşı ve 10 ilaç projesinin koordinatörü Gen Mühendisi ve Biyoteknoloji Müdürü Prof. Dr. Şaban Tekin ise;

“2021 Mart tarihinde aşımızın çıkmasını bekliyoruz. Her şey yolunda giderse, hem teknik hem bürokratik anlamda işlerimiz yolunda giderse biz bu işi yapabileceğimize inanıyoruz” **(Türkiye koronavirüs aşısında hangi aşamada?, n.d.)**

COVID-19 Aşılarının Üretim ve Dağıtımı: COVID-19 aşılarının Evre 3 çalışmaları devam edenlerinin ruhsatlandırmayı destekleyecek verilerinin bu

Eylül ayı itibari ile Türkiye'de de 700-900 arasında gönüllü kabul edileceği birçok basın organında yer almıştır.

yılın ilerleyen dönemlerinde sunulması beklenmektedir. Önde gelen adaylar için, onay alınırsa hızlı dağıtımını sağlamak için büyük ölçekli aşı üretimi çoktan başlatılmıştır.

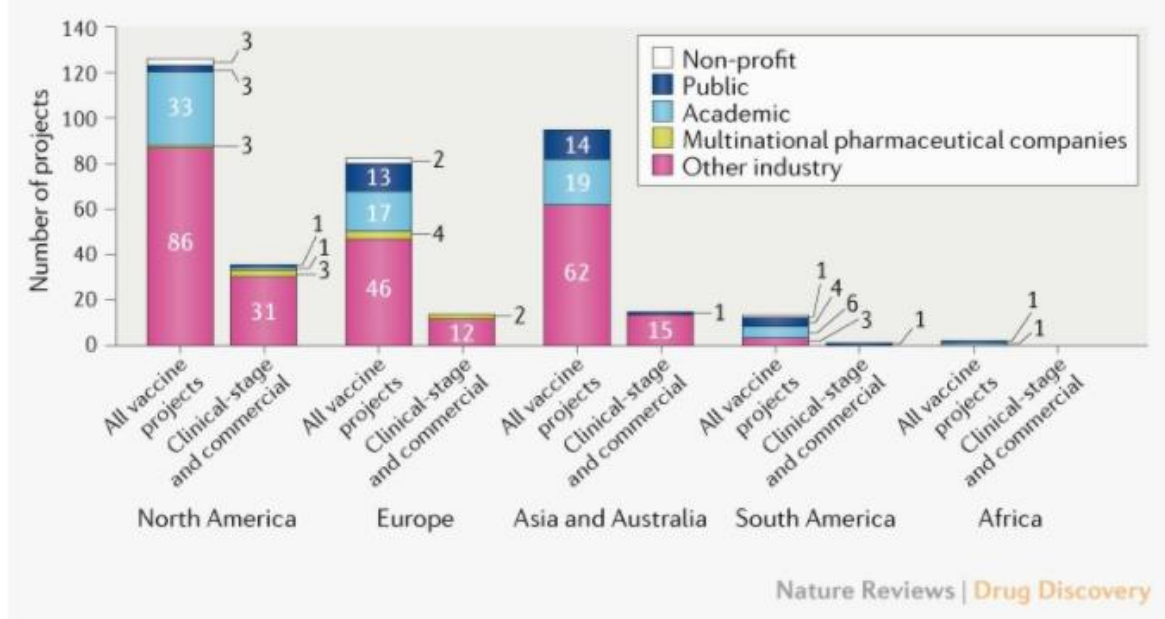


Fig. 2 | **Profile of COVID-19 vaccine developers by type and geographical location.** The 'other industry' category includes companies other than those in the 'multinational pharmaceutical company' category, which are defined as having revenues of more than US\$10 billion per year. For partnerships, the location is that of the lead developer. See Supplementary Box 1 for details of the data set and analysis.

Şekil 5: COVID-19 Aşı Üreticileri, Eylül 2020 (Evolution of the COVID-19 vaccine development landscape, n.d.)

COVID-19 ile ilgili çok kısa sürede güvenli ve etkili bir aşının bulunması ile ilgili küresel beklenti, aşı geliştirme sürecindeki birçok firma, üniversite ve kamu kurumları işbirliği platformları oluşturmaya itmiştir. Bu platformların özellikle aşının ruhsatlanması sonrasında üretim süreçlerinde farklı desteklere gereksinimleri olacaktır.

“Bu öyle bir aşı ki, dünyanın bağışık olmayan milyarları onu bekliyor. Bu milyarların büyük bir bölümünün onu ne üretebilecek, ne de satın alabilecek gücü var. Hatta ülkelerinin kapılarına kadar getirseler, aşıları güvenli şekilde koruyacak, insanlarına ulaştıracak tedarik zincirleri ve uygulayacak yeterli sağlık personeline de sahip değiller.” (Okyay, n.d.)

Sınır Tanımayan Hekimlerin Avrupa Birliği Temsilcisi Dimitri Eynikel; “Risk, COVID-19 aşılarına erişimin, tıbbi ihtiyaçlar veya değişen epidemiyolojik durumlar yerine satın alma gücü ve önceden satın alma anlaşmaları imzalama yeteneği ile tanımlanacak olmasıdır” diyerek aşının paylaşımının adaleti konusundaki endişelere dikkat çekti. (New reckoning for WHO vaccine plan as governments go it alone, n.d.)

Gerçekten de ülkeler Evre 3 klinik araştırma aşamasındaki aşı adaylarının üreticileri ile ikili anlaşmalar yapmaya başladılar. Örneğin, Japonya, astrazeneca, Pfizer ve biontech tarafından rezerve edilen neredeyse 250 milyon doz potansiyel aşı ile kendi aşılarını sipariş etti. Sinovac aşısı üretmeye hazırlanıyor; Mart 2021'e kadar Endonezya'ya en az 40 milyon doz tedarik etme sözü verdi. Ağustos ayında Avrupa Birliği, denemelerin olumlu sonuç vermesi durumunda astrazeneca'nın 400 milyon doz vermesi için bir anlaşmaya vardı. ABD yönetimi, vatandaşlarına aşı sağlamak için özel bir yapı oluşturdu [Operation Warp Speed (OSW)]. **(Fact Sheet: Explaining Operation Warp Speed, n.d.)** Aralık ayına kadar teslim edilecek 100 milyon doz için 1,9 milyar dolarlık bir sözleşme ve 500 milyon daha fazla doz alma anlaşmasına vardı.

Zengin ülkelerin ön anlaşmaları kontrol edilemezse, diğer ülkeler için özellikle ilk dönemde yetersiz miktarda aşı sağlanması kaçınılmazdır. COVID-19 aşısına küresel gereksinim, özellikle sosyoekonomik zorlamalar, hükümetlerin aşı üreticileri ile kendi toplumlarına aşı sağlamak için başka ülkeler için aşıların nasıl sağlanacağını dikkate almadan anlaşmalar imzalaması olarak tanımlanabilecek “aşı milliyetçiliği” ile sonuçlanıyor. Aşı milliyetçiliği, yani hükümetlerin vatandaşlarını korumak için bu düzenlemeleri yapmalarını çok masum gibi görünse de, bu ülkelerin hepsinin ekonomik gücü yüksek ülkeler olması daha yoksul ülkelerin aşıya erişimden mahrum bırakılması anlamına geliyor. Geçen hafta yayınlanan bir rapora göre, zengin ülkeler toplamda batılı üreticilerinden 3,7 milyar doz temin etmek için anlaşma imzaladılar. Bugüne kadar, Birleşik Krallık, kişi başına beş doz için yeterli aşı siparişi verdiğini gösteren yakın tarihli bir tahminle, en uç örneği oluşturmuştur. Hükümet ayrıca daha fazla tedarik sağlamak için üreticilerle ek anlaşmalar imzalamayı planladığını duyurdu. Geçen hafta Kanada, her vatandaşa en az iki kez aşı yaptırmak için yeterli olan 88 milyon doz garantisini güvence altına almak için iki şirketle anlaşma imzaladı. **(Why “vaccine nationalism” could doom plan for global access to a COVID-19 vaccine, n.d.)**

DSÖ Genel Direktörü Dr. Tedros, “Tecrübeler bize, araçlar mevcut olduğunda bile, herkes için eşit derecede kullanılabilir olmadıklarını gösterdi. Bunun olmasına izin veremeyiz.” Diyerek düşüncesini açıklamıştı. 2009 yılında H1N1 domuz gribi salgını sırasında, daha zengin ülkeler daha fazla satın alabildikleri için aşı dağıtımında adil olunmaması çok eleştirildi. Hatta bugün özellikle çocukluk çağı aşılarını en fakir 20 ülke başta olmak üzere ulaştırılan Küresel Aşı Koalisyonu [**Global Alliance for Vaccines and Immunisation (GAVI)**] bu eşitsizlik tespiti sonrasında kurulmuştu. (Gavi, the Vaccine Alliance, n.d.) Şimdi de Salgın Hazırlığı İnovasyon Koalisyonu [**Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)**], GAVI ve DSÖ, COVID-19 aşılarına eşit erişim sağlamak ve salgının akut aşamasını 2021'in sonuna kadar sona erdirmek için COVAX'ı başlattı. **(COVAX: CEPI's response to COVID-19, n.d.)** Böylece, “aşı milliyetçiliği” giderek artan bir endişe haline gelirken, birkaç uluslararası kuruluş diplomatik ağırlıklarını COVID-19 Küresel Erişim (COVAX) girişiminin arkasına koydu. Bu girişim, ülkeleri 2021 sonuna kadar 2 milyar doz aşı sağlamak için ta-

Zengin ülkelerin ön anlaşmaları kontrol edilemezse, diğer ülkeler için özellikle ilk dönemde yetersiz miktarda aşı sağlanması kaçınılmazdır. COVID-19 aşısına küresel gereksinim, özellikle sosyoekonomik zorlamalar, hükümetlerin aşı üreticileri ile kendi toplumlarına aşı sağlamak için başka ülkeler için aşıların nasıl sağlanacağını dikkate almadan anlaşmalar imzalaması olarak tanımlanabilecek “aşı milliyetçiliği” ile sonuçlanıyor.

sarlanmış bir anlaşma imzalamaya teşvik ediyor. Şimdiye kadar, 172 ülke girişime kaydoldu; şimdi bu taahhüdü 18 Eylül'e kadar bağlayıcı hale getirmeli ve 9 Ekim'e kadar aşı araştırmalarını desteklemek için bir fona ödeme yapmaya başlamalıdır. Ancak, birkaç önemli istisna var. Geçen hafta Amerika Birleşik Devletleri, planın dışında kalmayı tercih etti. Rusya da katılmamaya karar verdi ve Çin henüz taahhüt vermedi. Bu, dünyanın en büyük ülkelerinden bazılarının katılmayı reddettiği ve aşı stoğu satın alarak, COVAX girişiminin ortak hedeflerini zayıflattığı anlamına geliyor. COVID-19 aşlarına eşit erişim yoluyla pandemiyi kontrol altına alma hedefi, ülkelerden acil, geniş ölçekli taahhüt ve yatırım gerektiriyor. Uzmanlar, bunu karşılayabilecek diğer ülkeler benzer bir yaklaşım izlerse, WHO'nun küresel çapta koronavirüs salgınıyla mücadele stratejisi ve eşit derecede risklerin geri döneceği konusunda uyarıyor.

Dokuz CEPI destekli aday aşı, COVAX inisiyatifinin bir parçası olup, dokuz aday daha değerlendirilmekte ve şu anda COVAX aracılığıyla araştırma ve geliştirme (Ar-Ge) finansmanı almayan ek üreticilerle tedarik görüşmeleri devam etmektedir. COVAX şu anda dünyadaki en büyük ve en çeşitli COVID-19 aşı portföyüdür.

Bu yapıdaki CEPI ayrıca aşı geliştiricileri arasında veri paylaşımını koordine ediyor. Önümüzdeki dönemde farklı aşı geliştiricilerinden gelen güvenlik verilerini bir araya getirerek, olabilecekleri nadir yan etkileri tespit edebilmesi mümkün olacaktır. Aşıların ruhsatlandırılması sonrasında da etkin süreyansın sürdürülmesi çok önemli olacaktır.

COVID-19 Aşılarının Uygulanacağı Grubun Seçimi: COVID-19 aşısı bir anda küresel tüm gereksinimi karşılayacak kadar üretilmeyecek. Her ülkeye sağlanabilecek aşının da hem her vatandaş için yeterli olması zor, ya da öyle olsa bile herkese aynı anda sağlanması olanaksızdır. Aniden ortaya çıkan hastalıklar veya daha uzun süreli arz ve talep uyumsuzluğu nedeniyle tedarikleri sınırlı olan aşılar için, hedef gruplara öncelik verilmesi aşının etkisini arttırmak için gereklidir. **(Smith et al., 2011)** Bu nedenle, risk grubu yaklaşımına başvurmamız kaçınılmazdır. En başta sağlık çalışanları, yaşlılar, bağışıklık sistemi baskılanmışlar ve kronik hastalığı olanlar olmak üzere hastalandıklarında hastalığı ağır geçirecekler bu grupta olabilir. Bu kararı verirken, aşının bulaştırmıcılığı önleyip önlemeyeceğine göre örneğin çocuklar yerine erişkinlere verilmesi ya da immun yanıtı çok kötü olan çok yaşlı kişilere verilmesinin düşük bağışıklık yanıt olasılığı nedeniyle aşı kaybı olduğundan bu gruba yapılmayıp bakım sağlayanlarına yapılması gibi birçok pratik ve etik sorun karşımıza çıkacaktır. Aşının uygulanması ile ilgili kanıta dayalı bir strateji geliştirilmeli ve bu strateji gerekçeli olarak açıklanmalıdır. Aşı olanlar bir süreyans sistemi içerisinde dikkatli izlem içerisinde olmalıdırlar. Etik sorunların yaşanmaması için önceden tanımlanmış adil süreçlerin geliştirilmesi yegâne çözümdür.

Sonuç

COVID-19 pandemisi ile küreselleşmiş bir dünyada bir ülkenin halk sağlığı diğer ülkelerden izole şekilde düşünülemeyeceği bir kez daha anlaşılmıştır. Ülkelerin sınırları hastalıklar söz konusu olduğunda anlamsız hale gelmiştir.

Bu nedenle, COVID-19 için olduğu gibi, önümüzdeki günlerde yeni aşılara ihtiyacımız olacak. Özellikle her on yılda bir yeni bir koronavirüs salgını yaşadığımız düşünülürse, başta koronavirüs aşıları olmak üzere aşılarda geliştirilmesini, üretilmesi, depolanması ve gerektiğinde adil dağıtımının sağlanmasını desteklemek küresel bir güvenlik önceliği haline gelmiştir.

CEPI CEO'su Richard Hatchett'in uyarısı önemlidir: "Ülkelerin tek başına hareket ettiklerinde birkaç kazanan ve çok kaybeden yaratılacaktır". Bilim insanlarının son yıllarda biriktirdikleri bilgi ve olağanüstü çalışma hızı ile son yılların en hızlı üretilen aşı adayları ile karşı karşıyayız. Bu bütün insanlığın başarısıdır; sağlayacağı yararlar da bütün insanlık tarafından adil şekilde paylaşılmalıdır.

Kaynaklar

- A Phase III clinical trial for inactivated novel coronavirus pneumonia (COVID-19) vaccine (Vero cells). (n.d.). Retrieved September 7, 2020, from <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?Proj=56651>
- An Open Study of the Safety, Tolerability and Immunogenicity of the Drug "Gam-COVID-Vac" Vaccine Against COVID-19. (n.d.). Retrieved September 7, 2020, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04436471?Term=vaccine&cond=covid-19&draw=4>
- Astrazeneca Covid-19 vaccine study put on hold due to suspected adverse reaction in participant in the U.K. (n.d.). Retrieved September 9, 2020, from <https://www.statnews.com/2020/09/08/astrazeneca-covid-19-vaccine-study-put-on-hold-due-to-suspected-adverse-reaction-in-participant-in-the-u-k/>
- Babira, V. F., Borisevich, S. V., Naroditsky, B. S., & Gintsburg, A. L. (2020). Articles 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. *The Lancet*, 6736(20), 1–11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3)
- Callaway, B. E. (n.d.). VACCINES THE RACE FOR.
- China's CNBG, Sinovac find more countries to test coronavirus vaccines. (n.d.). Retrieved September 5, 2020, from <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-vaccine-china/chinas-cnbg-sinovac-find-more-countries-to-test-coronavirus-vaccines-iduskbn25w0ba>
- Clinical Trial of Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Gam-COVID-Vac Vaccine Against COVID-19 (RESIST). (n.d.). Retrieved September 7, 2020, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530396?Term=Gam-COVID-Vac&draw=2&rank=1>
- Clinicaltrials.gov. (n.d.). Retrieved September 5, 2020, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
- Coler, R. N., McCullough, M. P., Chappell, J. D., Denison, M. R., Stevens, L. J., Morabito, K. M., Dell, S. O., Schmidt, S. D., Li, P. A. S., Padilla, M., Mascola, J. R., Buchanan, W., Tautges, R. P., Ledgerwood, J. E., Graham, B. S., & Beigel, J. H. (2020). An mRNA Vaccine against SARS-cov-2 — Preliminary Report. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2022483>
- Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Takes Action to Help Facilitate Timely Development of Safe, Effective COVID-19 Vaccines. (n.d.). Retrieved September 6, 2020, from <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-takes-action-help-facilitate-timely-development-safe-effective-covid>
- Coronavirus Vaccine Tracker. (n.d.). Retrieved September 7, 2020, from <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html#sinovac>

- COVAX: CEPI's response to COVID-19. (n.d.). Retrieved September 8, 2020, from <https://cepi.net/covax/>
- EMA-Fast-track procedures for treatments and vaccines for COVID-19. (n.d.). Retrieved September 6, 2020, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/infographic-fast-track-procedures-treatments-vaccines-covid-19_en.pdf
- Evolution of the COVID-19 vaccine development landscape. (n.d.). Retrieved September 8, 2020, from <https://www.nature.com/articles/d41573-020-00151-8?S=03>
- Fact Sheet: Explaining Operation Warp Speed. (n.d.). Retrieved September 8, 2020, from <https://www.hhs.gov/about/news/2020/06/16/fact-sheet-explaining-operation-warp-speed.html>
- Folegatti, P. M., Ewer, K. J., Aley, P. K., Angus, B., Becker, S., Belij-Rammerstorfer, S., Bellamy, D., Bibi, S., Bittaye, M., Clutterbuck, E. A., Dold, C., Faust, S. N., Finn, A., Flaxman, A. L., Hallis, B., Heath, P., Jenkin, D., Lazarus, R., Makinson, R., ... Yau, Y. (2020). Safety and immunogenicity of the chadox1 ncov-19 vaccine against SARS-cov-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)
- Gavi, the Vaccine Alliance. (n.d.). <https://www.gavi.org/>
- Glossary of Terms used in EU Clinical Trials Register. (n.d.). Retrieved September 6, 2020, from https://www.clinicaltrialsregister.eu/doc/EU_Clinical_Trials_Register_Glossary.pdf
- How can we develop a COVID-19 vaccine quickly? (n.d.). Retrieved September 7, 2020, from <https://wellcome.ac.uk/news/how-can-we-develop-covid-19-vaccine-quickly>
- International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). (n.d.). Retrieved September 5, 2020, from <https://www.who.int/ictrp/glossary/en/#trialphase>
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus : implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 6736(20), 1–10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Mulligan, M. J. Et al. (2020). Phase 1/2 study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41586-020-2639-4> (2020)
- National Institute for Health Research (NIHR). (n.d.). Retrieved September 6, 2020, from <https://www.nihr.ac.uk/news/over-100000-volunteers-now-registered-for-covid-19-vaccine-trials/25486>
- New reckoning for WHO vaccine plan as governments go it alone. (n.d.). Retrieved September 6, 2020, from <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-who-vaccines/new-reckoning-for-who-vaccine-plan-as-governments-go-it-alone-iduskbn25o0l6>
- Okayay, P. (n.d.). COVID-19 aşısı, eşitlik, bir de hatırlattıkları... <https://t24.com.tr/yazarlar/pinar-okyay/covid-19-asisi-esitlik-bir-de-hatirlattiklari,26481>
- Outcomes, M., & Registration, T. (2020). Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-cov-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. 1–10. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15543>
- Phase III Trial of A COVID-19 Vaccine of Adenovirus Vector in Adults 18 Years Old and Above. (n.d.). Retrieved September 8, 2020, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04526990?Term=vaccine&cond=covid-19&draw=6>
- Primary Registries in the WHO Registry Network. (n.d.). Retrieved September 5, 2020, from <https://www.who.int/ictrp/network/primary/en/>
- Russia's fast-track coronavirus vaccine draws outrage over safety. (n.d.). Retrieved September 1, 2020, from <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02386-2>

- Sinovac. (n.d.). Retrieved September 7, 2020, from http://www.sinovac.com/?Optionid=754&auto_id=904
- Smith, J., Lipsitch, M., & Almond, J. W. (2011). New Decade of Vaccines 3 Vaccine production , distribution , access , and uptake. 378. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60478-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60478-9)
- Sputnik V. (n.d.). Retrieved September 7, 2020, from <https://sputnikvaccine.com/about-vaccine/>
- The European Union Clinical Trials Register. (n.d.). Retrieved September 5, 2020, from <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001072-15/GB#A>
- The Oxford Vaccine Centre's COVID-19 vaccine trial. (n.d.). <https://covid19vaccinetrial.co.uk/>
- Trump, P., Fda, T., Authorization, E. U., & Trump, T. (2020). Regulatory Decision-making on COVID-19 Vaccines During a Public Health Emergency. 02120, 8–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17101>
- Türkiye’de Aşı ve Serum Üretiminin Tarihçesi. (n.d.). Retrieved September 2, 2020, from <https://www.tuseb.gov.tr/tuhke/haberler/turkiye-de-asi-ve-serum-uretiminin-tarihcesi>
- Türkiye koronavirüs aşısında hangi aşamada? (n.d.). CNN TÜRK. <https://www.youtube.com/watch?V=2ANT2kghyvc>
- WHO-International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP). (n.d.). Retrieved September 5, 2020, from <https://www.who.int/ictcp/about/en/>
- WHO. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 3 September 2020. (n.d.). Retrieved September 2, 2020, from file:///C:/Users/user/Downloads/novel-coronavirus-landscape-covid-19-(4) (1).pdf
- WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. (n.d.). Retrieved September 7, 2020, from <https://covid19.who.int/>
- WHO Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines. (n.d.). Retrieved September 2, 2020, from https://www.who.int/docs/default-source/blue-print/who-target-product-profiles-for-covid-19-vaccines.pdf?Sfvrn=1d5da7ca_5&download=true
- Why “vaccine nationalism” could doom plan for global access to a COVID-19 vaccine. (n.d.). Retrieved September 8, 2020, from <https://medicalxpress.com/news/2020-09-vaccine-nationalism-doom-global-access.html>
- Zhu, F.-C., Li, Y.-H., Guan, X.-H., Hou, L.-H., Wang, W.-J., Li, J., Wu, S.-P., Wang, B.-S., Wang, Z., Wang, L., Jia, S.-Y., Jiang, H.-D., Wang, L., Jiang, T., Hu, Y., Gou, J.-B., Xu, S., Xu, J.-J., Wang, X.-W., ... Chen, W. (2020). Safety, Tolerability and Immunogenicity of a Recombinant Adenovirus Type 5 Vected COVID-19 Vaccine in Healthy Adults in China: Preliminary Report of a First-In Human Single-Center, Open-Label, Dose-Escalating Clinical Trial. SSRN Electronic Journal. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3605134>
- Zhu, F. C., Guan, X. H., Li, Y. H., Huang, J. Y., Jiang, T., Hou, L. H., Li, J. X., Yang, B. F., Wang, L., Wang, W. J., Wu, S. P., Wang, Z., Wu, X. H., Xu, J. J., Zhang, Z., Jia, S. Y., Wang, B. Sen, Hu, Y., Liu, J. J., ... Chen, W. (2020). Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. The Lancet. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6)
- Zhu, F. C., Li, Y. H., Guan, X. H., Hou, L. H., Wang, W. J., Li, J. X., Wu, S. P., Wang, B. Sen, Wang, Z., Wang, L., Jia, S. Y., Jiang, H. D., Wang, L., Jiang, T., Hu, Y., Gou, J. B., Xu, S. B., Xu, J. J., Wang, X. W., ... Chen, W. (2020). 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)

SAĞLIK SİSTEMİ

