



ECZACILAR İÇİN COVID-19 AŞILARI KİTAPÇIĞI

HAZIRLAYANLAR

Prof. Dr. Berrin ÖZÇELİK

(Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı)

Prof. Dr. İlkay ERDOĞAN ORHAN

(Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dekanı)

(Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi ve Tüm Eczacı İşverenler Sendikası-TEİS iş birliği ile)

Ankara-2020

ÖNSÖZ



Değerli Meslektaşlarımız,

Çin'in Hubei eyaletinde bulunan Wuhan şehrinde ilk defa görülmesi ile 2019 yılı Aralık ayından beri karşı karşıya kaldığımız COVID-19'un Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Ocak 2020'de küresel salgın olarak ilan edilmesinin üzerinden yaklaşık bir yıl geçti. DSÖ verilerine göre 15.12.2020 tarihi itibarıyla dünyada COVID-19 nedeniyle can kaybı 1.612.372 kişi olurken, enfekte vaka sayısı 71.351.695 kişiye ulaştı. Yine DSÖ verilerine göre toplam enfekte vakaların 30.656.971'inin Amerika kıtasında, 22.116.845'i Avrupa ülkeleri de, 11.430.955'i güneydoğu Asya'da lokalize olmuş durumda. Türkiye'de ise 15.12.2020 tarihi itibarıyla Sağlık Bakanlığımızın verilerine göre; toplam vaka sayısı 1.898.447 olarak bildirildi.

Güncel durum itibarıyla yoğun araştırmalar devam etmesine rağmen, COVID-19 etkeni olan yeni tip koronavirüse (SARS-CoV-2 veya n-CoV2) karşı tedavi algoritmasında yer alan mevcut antiviral ve tedavinin değişik aşamalarında destekleyici diğer ilaçlar yer almasına rağmen, SARS-CoV-2'ye spesifik bir ilaç etken maddesi henüz bulunabilmiş değil. Ümit verici ilaç çalışmalarının yanısıra, aşı çalışmaları da aynı hızla yürütülmekte ve eczacılar olarak özellikle aşılama yoluyla immünizasyonun hastalıklardan koruyucu etkisinin ne kadar kritik olduğunu da biliyoruz.

Araştırma Üniversitesi statüsünde bulunan Üniversitemizin ve Eczacılık Fakültemizin Eczacılık mesleğine ve meslektaşlarımıza hizmet etmek gayesi ve toplumsal sorumluluğumuz çerçevesinde, bu çalışma COVID-19'a karşı geliştirilen ve faz-3 çalışmalarını da tamamlayarak onay alan veya almak üzere olan aşularla ilgili siz sevgili meslektaşlarımızı daha ayrıntılı düzeyde bilgilendirmek amacıyla Fakültemiz Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Berrin Özçelik'in katkısıyla hazırlanmıştır.

Çalışmanın hazırlanması konusunda bizi teşvik eden ve meslektaşlarımıza ulaştırılması hususunda bize destek sağlayan Tüm Eczacı İşverenler Sendikası (TEİS) Yönetim Kuruluna teşekkürlerimizi sunar, değerli meslektaşlarımıza faydalı olması temenni ederiz.

İnsanlık olarak 21. yüzyılda ilk defa maruz kaldığımız tüm dünyayı etkileyen COVID-19 salgını ile küresel savaşta kaybettiğimiz kıymetli Eczacılarımızı ve tüm sağlık personelimizi rahmetle anıyoruz. Ruhları şad olsun...

Prof. Dr. Berrin ÖZÇELİK

(Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı)

Prof.Dr. İlkay ERDOĞAN ORHAN

(Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dekanı)

COVID-19 AŞILARI

Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19)

COVID-19'un (Coronavirus Disease 2019) hastalık etkeni; kışın sıkça salgınlara yol açan ve soğuk algınlığı olgularının üçte birinden sorumlu olan Coronavirus ailesine (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HKU1-CoV) ait bir virüstür. Coronavirus pozitif polariteli RNA genomuna sahip zarflı bir virüs olup, yüzeyinde bulunan uzantılardan dolayı Latince'de "corona" yani "taç" anlamına gelmesi nedeniyle "coronavirus" (koronavirüs) olarak adlandırılmıştır. Koronavirüsler (CoV) soğuk algınlığının yanısıra, Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus; MERS-CoV) ve Ağır/Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus; SARS-CoV 1, SARS-CoV 2) gibi daha ciddi hastalıklara da neden olabilen geniş bir virüs ailesidir. Koronavirüsler başlıca hava/damlacık yolu ile bulaşır. Enfeksiyon belirtileri arasında solunum semptomları, ateş, öksürük, nefes darlığı ve solunum güçlüğü gibi genel belirtiler görülmekle birlikte, bazı hastalarda ise boğaz ağrısı, burun akıntısı, sersemlik hali, bulantı, kusma ve diyare şeklinde belirtiler de gözlenebilir. Daha ciddi vakalarda ise pnömoni, hastane bakımı, solunum cihazının gerekli olabildiği ciddi akut solunum sendromu, böbrek yetmezliği ve hatta ölüme yol açabilmektedir.

Klinik değerlendirme sonrası PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu; Polymerase Chain Reaction) testi ile tanı konur ve gerekirse hasta akciğeri bilgisayar tomografisi (CT) ile değerlendirilir. Akciğer tomografisinde "buzlu cam görüntüsü" oldukça karakteristiktir.

PCR testi; çoğaltılması istenilen nükleotit dizinin iki ucuna bu bölgedeki nükleotit dizilerini tamamlayıcı bir çift primer adı verilen DNA parçası kullanılarak, bu iki primerle sınırlandırılan genin enzimatik sentezlenmesine dayanmaktadır. PCR testi teşhiste en duyarlı yöntem olmakla birlikte, test sonucunu etkileyen birçok farklı faktör göz önüne alındığına, daima %100 duyarlı sonuç beklenmez. Solunum salgılarında grup I Coronavirus poliklonal antikorların floresan boyalarla gösterilmesi tanıya yardım eder, aynı zamanda solunum salgıları doku kültürüne ekilerek virüs üretilebilir. Koronavirüsler insan embriyosu trakea organ kültüründe, yenidoğan fare beyininde ve tek tabakalı doku kültüründe üretilebilmektedir.

2019 Aralık ayında Wuhan'da ortaya çıkan ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO, DSÖ) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde 2020'yi pandemi yılı ilanı sürecine götüren COVID-19 etkeni SARS-CoV-2'nin (400-500 nm) daha önce insanlarda tanımlanmamış olan yeni tip bir koronavirüs olduğu ve bunun SARS-CoV-1'e göre ACE-2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2) reseptörüne 10 kat daha güçlü bağlandığı, bunun yanı sıra bulaşıcılığının çok yüksek olduğu, dolayısıyla yüksek bir yayılma oranının bulunduğu görülmüştür. Bulaştırıcılık süresi 2-14 gündür. Ayrıca semptom görülmeden de bulaştırıcılık da söz konusudur.

COVID 19 Tedavisi

SARS-CoV-2'ye yönelik özgül tedavi henüz yoktur, diğer zatürrelerde de kullanılan destekleyici tedavinin yanı sıra diğer bazı viral hastalıklarda kullanılmakta olan antiviral ilaçlar (örn; favipiravir), sekonder bakteriyel pnömoniye yönelik antibiyotik (örn; azitromisin) tedavisi ayrıca anti-

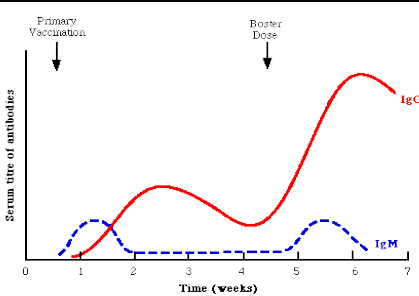
enflamatuvar etkisinden yararlanılmak üzere antimalaryal/antiromatizmal etkili bir ilaç etken maddesi olan hidroksiklorokin (HCQ) hastalarına uygulanan tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Ayrıca virüsün trombotik özelliği nedeni ile antitrombotik tedaviye eklenmektedir. Molnupiravir (MK-4482/EIDD-2801) ise SARS-CoV-2'ye karşı yeni geliştirilmiş bir antiviral aday ilaçtır.

Aşı İhtiyacı

Maske, mesafe ve hijyen kurallarına uyulmasının hayati önemi söz konusudur. Enfeksiyon geçirilmiş, sonrasında antikor düzeyi oluşmuş veya aşılansmış olursa da bu kurallara uyulmaya devam edilmesi pandeminin sonlandırılması için zorunludur. Diğer bir ifadeyle, kitle bağışıklığına ulaşılabilmesi için toplumun yaklaşık %70'inin aşılansmış olması gerekmektedir. Bu ise sadece Türkiye için 65 milyon, tüm dünya için yaklaşık 5 milyar kişi demektir. Bireysel ve toplumsal bağışıklıkta; aşılar vücudun doğal savunmasını eğitilerek ve hazırlanarak işlev görmesi sonucunda bireyi hastalıktan korunur duruma yani bağışık hale getirilmesindeki en önemli etkenlerdir. COVID-19'a karşı güvenli ve etkili aşılar geliştirmek için dünya genelinde 200'ün üzerinde (~234) çalışma yürütülmekte olup, bunlardan gerek klasik gerekse yeni teknolojilerin kullanılması ile başarılı aşama kaydeden ve halen Faz 3 çalışmaları devam eden aşılarla ulaşılmıştır.

Bilim insanları tarafından normal süreçler dikkate alındığında; COVID-19 aşılarının tam onayı için normalde 2036 yılı öngörülmesine rağmen, böylesi bir pandemide aşıların koruyuculuğunun %50 oranında dahi olması durumunda hastalığın ve pandeminin durdurulmasında büyük önemi olması nedeni ile faz çalışmalarına hız verilmiştir. Araştırma laboratuvarlarında *in vitro* ve *in vivo* deneyler pre-klinik (**Faz 0**) çalışmaları tamamlanmış olan aşılar (veya ilaçlar) **Faz 1** (<100; sağlıklı gönüllü/hastalığı bulunanlarda), **Faz 2** (<100; etkin doz belirlenir), **Faz 3** (>100; aktif etken verilen/plasebo grubu) ve **Faz 4** (ürün piyasaya çıktıktan sonraki gözetimdir) olmak üzere etkinlik, güvenilirlik ve yan etki değerlendirme aşamaları tamamlanır. **Faz 3**'de etkili ve güvenli olup olmadığına dair karar belirlendikten sonra FDA (ABD İlaç ve Gıda Dairesi) ve EMA (Avrupa İlaç Ajansı) gibi başvurular yapılabilir.

Aşılar, uygun yolla verildiğinde, oluşturduğu salgısal ve hücrel bağışık yanıt ile organizmanın korunmasında rol alırlar, enfeksiyon hastalıklarından korunma, ölüm ve sekellerin azaltılmasında en önemli yöntem immünizasyondur.



Bir antijenle ilk kez karşılaşmada oluşan antikor yanıtı **primer immün yanıt**, Aynı antijenle sonraki karşılaşmalarda oluşan yanıt ise **sekonder immün yanıt** olarak adlandırılır. **Primer yanıt** aşılardan 5-10 gün sonra gelişirken, düşük düzeyde **IgM** üretilir. Geç oluşan antikorlar ise **IgG** sınıfına aittir, 2. hafta ve sonrasında **IgM** titresi azalmaya, IgG titresi artmaya başlar. IgG yanıtı 2-6. haftalar arasında pik yapar. **Sekonder yanıt** 1-3 (4-5) günde gelişir, daha yüksek düzeyde ve **IgG** yapısında antikorlar üretilir. İkincil bağışıklık yanıtı antikorları serumda çok daha uzun süre ve bazen de yaşam boyu kalırlar.

Dünyada ve Türkiye’de Halen Kullanılmakta Olan Temel Aşılar

A. Bakteriyel aşılar (tam hücreli aşılar, toksoit aşılar, subunit aşılar, polisakkarit/polipeptit aşılar)

B. Kombine aşılar (farklı aşı tiplerinin birbirleriyle kombine formları)

C. Viral aşılar (inaktive-ölü aşılar, attenüe canlı viral aşılar, subunit aşılar)

C₁. Başlıca viral aşı hazırlama teknikleri:

C_{1a}. İnaktive virüs aşısı; embriyolu tavuk yumurtasında (Hens yumurtası) üretilen virüsün formaldehit (ıslı, UV) ile inaktivasyonu sonucunda antijenleri elde edilmektedir (örn. influenza/grip aşısı)

C_{1b}. Zayıflatılmış (atenüe) virüs aşısı; virüs doğal konağı olmayan ortamlarda (hücre serilerinde, hayvan embriyolarında) olumsuz şartlarda üretilir veya çok sayıda pasajlama yapılarak üretildiğinde, parsiyel üreme ve bağışıklık cevabı yaratma kabiliyetini korurken, hastalık yapıcı özelliğini kaybeder. Buna “atenüasyon” denir. Doğal konağı olmayan koşullarda üretilerek atenüe edilen virüs daha sonra ikinci bir hücre kültürüne aktarılır ve tekrar çoğaltılır. Virüs enfeksiyona yol açamayacak seviyeye gelene kadar, yeni ortama adapte olana kadar bu işlem sürdürülür. Ancak virüs bağışıklık cevabı oluşturma yeteneğini korur (örn. influenza aşısı, kızamık aşısı)

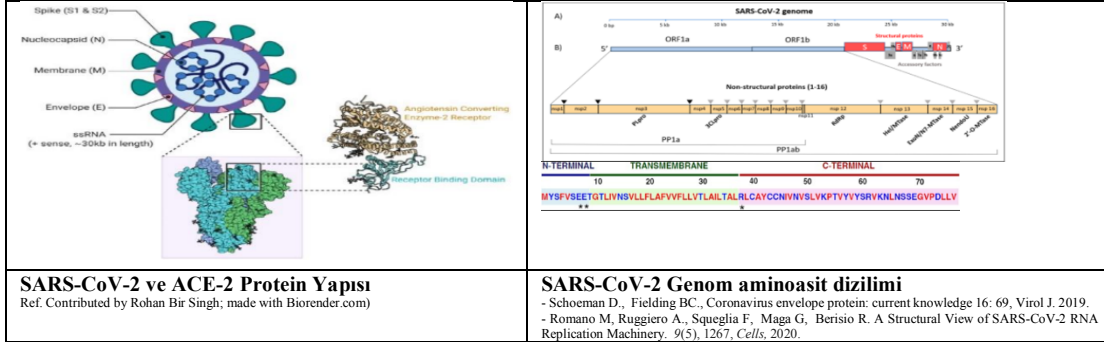
C_{1c}. Viral vektör aşıları; Adenovirus (Adv-2 ve -5) virüs gen transferinde kullanılmaktadır. Viral DNA’nın iki ucunda tersine tekrarlanan terminal sekanslar bulunmaktadır. Adenovirus asli kodlama yapmayan (non-essential coding) E3 bölgesi içine yabancı gen aktararak veya E4 bölgesi ile tersine tekrarlanan terminal sekansların (non coding: kodlama yapmayan bölge) arasında yabancı genler entegre edilerek hazırlanan vektörler hücrelere aktararak ekspresyonları sağlanır.

C_{1d}. Rekombinant aşılar; mikroorganizmaya ait immunojenik bir proteini kodlayan genin izole edilip bir vektöre (bakteri, mantar, hücre) rekombine edilmesi, buradan çoğaltılması ve saflaştırılması esasına dayanır (Ör. hepatit B aşısı)

C_{1e}. Nükleik asit aşıları (DNA aşıları); DNA aşılarında antijene ait genin izole edilip genellikle bir plasmide (ekstrakromozomal genetik elementler) klonlanması ile elde edilir. Kas içine enjekte edilerek uygulanan DNA aşısındaki DNA önce kas hücresi içerisine sonra da hücre çekirdeğine girerek, hücre genomuna entegre olur ve hücre çekirdeğinde, proteinleri üretmek üzere genetik kodlamayı değiştirir. Bu mekanizmanın uzun dönemdeki sonuçları henüz bilinmemektedir.

C_{1f}. mRNA aşıları; (mRNA; messenger = mesajcı ribonükleik asit) Virüse karşı bağışıklık yaratacak bir mRNA sekansı (örn. SARS CoV-2 yüzey proteini) laboratuvarında üretilir ve lipit nanopartiküller içerisine konulur. mRNA’nın hücrede istenilen proteini üretilmesi ve bu proteine karşı vücutta antikor üretiminin sağlanması hedeflenmektedir. mRNA aşısının, DNA aşılarına karşı en büyük avantajı genoma dahil olmadan ribozomdan protein sentezlenmesini sağlarken, sadece stoplazmada bulunmasıdır. mRNA dayanıklılığı düşük bir moleküldür, işlev gördükten kısa süre sonra bozunur ve yok olur. mRNA aşılarının stabilitesini artırmak amacıyla lipozomal formları denenmektedir.

D. Protein subunit (alt-ünite) aşılıarı; Protein alt-birimlerinin kullanıldığı aşılıarıdır, immunojenitesi düşük olduğu için adjuvan eklenmesi gerekebilir, antijen özelliği daha güçlü, genom içermeyen VLP (virüs benzeri parçacıklar; virus-like particle) aşılıarı da vardır.



COVID-19 AŞILARI

CoronaVac-SinoVac Aşısı (Çin)

Viral vektör aşılıarı olarak da tanımlanan bilinen (klasik) bir yöntem olan inaktif virüs aşısı tekniğine göre hazırlanan CoronaVac-SinoVac Aşısı (inactivated SARS-CoV-2) kimyasal inaktivasyon sonucu çoğalma yeteneğini ve enfekte etme özelliğini yitirmiş olan virüsün vücuda verilerek, bağışıklık oluşturulması hedeflenmiştir. İnaktif Hepatit A aşısını geliştirmiş olan Çinli ilaç şirketi Sinovac Biotech ile Brezilya Butantan Enstitüsünün iş birliğinde geliştirilen Endonezya, Bangladeş, Brezilya, Çin ve Türkiye'nin de Faz 3 çalışmalarına katıldığı aşının koruyuculuk oranının %97 olduğu bildirilmiştir. Korumanın ne kadar süre için olduğunun belirlenebilmesi için antikor yanıtının kalıcılığının gelecekteki çalışmalarla değerlendirilmesi gerekliliği bildirilmiştir.

The Lancet Infectious Diseases: Chinese vaccine candidate based on inactivated SARS-CoV-2 virus appears safe and induces an immune response in healthy volunteers, preliminary study finds (News Release 17-November), The Lancet-2020.

Uygulama

- CoronaVac-SinoVac Aşısı; kol deltoit bölge kas içi (i.m.) 14 gün ara ile birer doz (toplam 2 doz) uygulanır.
- Grip aşısı ile aynı zamanlarda uygulanabilir. Ancak yeni bir aşı olduğu için 14 gün ara ile uygulanması önerilmektedir.
- COVID-19 geçirmiş ve antikor düzeyi oluşmuş kişilere uygulanabilir, ancak otoritelerin bir kısmı tarafından son 6 ay içinde COVID-19 geçirerek iyileşmiş kişilere yapılması önerilmemektedir.
- Hastalığı aktif olanlara uygulanmaz.

Saklama Koşulları: 2-8°C'de 3 yıl (doz başına maliyet 13-15 \$)

Türkiye'nin sipariş ettiği ve yakın zamanda ülkemizde ücretsiz uygulanmaya başlanacak aşılıarıdır.

mRNA Aşısı

mRNA aşıları daha önce grip, Zika, kuduz ve sitomegalovirüs (CMV) için çalışılmış olmakla birlikte, onlarca yıldır özellikle kansere karşı aşı geliştirme çalışmaları sürmekte olan aşılardır. Bilim insanları COVID-19 etkeni hakkında gerekli bilgiler elde edildikten hemen sonrasında mRNA aşısı tasarlamaya başlamışlardır (CDC; Centers for Disease Control and Prevention)

mRNA aşıları, bulaşıcı hastalıklara karşı koruma sağlayan yeni teknolojik bir aşı türüdür. Birçok aşı inaktif veya zayıflatılmış mikroorganizmanın vücuda verilmesi ile bağışıklık sağlarken, COVID-19 mRNA aşıları farklı olarak hücrelerde bağışık yanıt oluşturacak protein yapımını sağlar ve stoplazmada görevini tamamladıktan kısa bir süre sonra hücrede yok olur. COVID-19 mRNA aşısında COVID-19 etkeni canlı virüs kullanımı söz konusu değildir.

COVID-19 mRNA aşısı insan hücrelerine koronavirüs zarfı yüzeyinde bulunan diken (spike) glikoprotein (S protein) zararsız bir parçasını üretmesi için talimat verir. Hücrede protein parçası yapıldıktan sonra hücreden ayrılır ve hücre yüzeyinde protein parçası görülür. Bağışıklık sistemimiz bu proteinin oraya ait olmadığını anlar ve COVID-19'a karşı doğal enfeksiyonda olduğu gibi bir bağışık yanıt oluşturmaya dolayısıyla antikor yapımına başlar. mRNA aşıları aynı zamanda T hücre cevabını da uyarak, edinilmiş hücresel immün cevabı uyarmak suretiyle virüs ile savaş için asıl önemli bağışıklık cevabı da artırır. mRNA aşılarının diğer tüm aşılar gibi yararı; aşılananların COVID-19'un ciddi sonuçlarını riske almadan koruma sağlanmış olmasıdır. mRNA'ların genoma entegrasyonu, genetik dizilim içerisine dahil olmaları söz konusu değildir.

Almanya'da Biontech-Pfizer (Almanya-ABD) ortaklığında Prof.Dr. Uğur ŞAHİN ve Dr. Özlem TÜRECİ tarafından geliştirilen ve FDA'den erken kullanım izni için başvuru yapılarak kabul almış olan, Türkiye'nin de Faz 3 çalışmalarına katılım sağladığı bu aşının koruyuculuk oranının %95 olduğu bildirilmiştir.

Saklama Koşulları: -70°C'de 6 ay / 4°C'de 5 gün (doz başına maliyet 19,5 \$)

mRNA'nın hangi yöntem kullanılarak üretildiği ve stabilize edildiğine bağlı olarak saklama koşulları belirlenmektedir.

Biontech-Pfizer aşısı İngiltere'de ruhsat alan ilk COVID-19 aşısıdır ve İngiltere tarihinin en büyük aşılama kampanyasına başlamış bulunduğu bildirilmektedir. İlk onaylı aşığı 08.12.2020 tarihinde yaptıran Kuzey İrlanda'da yaşayan 90 yaşındaki Margaret Keenan dünya tarihine geçmiştir. New York'ta yoğun bakımda çalışan hemşire Sandra Lindsay, canlı yayında Biontech-Pfizer COVID-19 aşısını 14.12.2020 tarihinde Amerika'da yaptıran ilk kişi olmuştur. Türkiye'nin de sipariş verdiği söz konusu olan aşıdır ancak Sağlık Bakanlığı tarafından ücretsiz uygulanacak aşı bu değildir.

Uygulama

- 70°C'de saklanan aşıların çözülmesi birkaç saat sürmektedir. Aşılar çözüldükten sonra 3-5 gün içerisinde uygulanmalıdır.
- Biontech-Pfizer Aşısı kol deltoit bölge kas içi (i.m.) 28 gün ara ile birer doz (toplam 2 doz) uygulanır.

- Grip aşısı ile aynı zamanlarda uygulanabilir. Ancak yeni bir aşı olduğu için 14 gün ara ile uygulanması önerilmektedir.
- COVID-19 geçirmiş ve antikor oluşmuş kişilere uygulanabilir, ancak otoritelerin bir kısmı tarafından son 6 ay içinde COVID-19 geçirerek iyileşmiş kişilere yapılması önerilmemektedir.
- Hastalığı aktif olanlara uygulanmaz.
- İngiltere The Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) tarafından ciddi alerji öyküsü bulunan kişilerde Biontech-Pfizer aşısının yapılmaması önerilmiştir. Diğer yandan CDC (Centers for Disease Control and Prevention) Biontech-Pfizer aşısının şiddetli alerjik reaksiyon geçmişi olan hastalar için güvenli olduğunu bildirmiştir.

Sputnik V Aşısı (Rusya)

Sputnik V Aşısı Rusya'nın Gamaleya Mikrobiyoloji ve Epidemiyoloji Enstitüsü tarafından vektör aşısı teknolojisiyle COVID-19'a karşı geliştirilen aşıdır. Sputnik V aşısı; her ikisi de SARS-CoV-2 spike glikoprotein (rAd26-S ve rAd5-S) geni taşıyan rekombinant Adenovirüs tip 26 (rAd26) vektörü ve rekombinant Adenovirüs tip 5 (rAd5) vektöründen oluşmaktadır.

Aşının dondurulmuş ve liyofilize olmak üzere iki formülasyonunun güvenliğinin ve immünojenitesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Heterolog rAd26 ve rAd5 vektör bazlı COVID-19 Sputnik V aşısının iyi bir güvenlik profiline sahip olup, güçlü hümmoral ve hüccresel bağışıklık tepkileri uyandırdığı bildirilmiştir.

The Lancet Infectious Diseases: Denis Y Logunov, Inna V Dolzhikova, Olga V Zubkova, Amir I Tukhvatullin, Dmitry V Shecheblyakov, Alina S Dzharullaeva et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. Vol:369, Issue: 10255, 887-897, September 29, The Lancet-2020.

Sputnik V COVID-19 aşısı halen Rusya'da gönüllülere uygulanmakta olup, Rus Gamaleya Mikrobiyoloji Araştırma Enstitüsü tarafından Dünya Sağlık Örgütü'ne onay başvurusunda bulunulmuştur. Aşının koruyuculuk oranının; %92 olduğu bildirilmiştir. Sputnik V aşısı ile bağışıklık sisteminde virüse karşı güçlü bir savunma mekanizmasının oluşmasında alkolün olumsuz etkisinin belirlendiği ve aşısının etkili olabilmesi için, aşı olacak kişinin ilk doz öncesinde 14 gün ve sonrasında da 42 gün (Sputnik V aşısı 2 Doz 21 gün) boyunca hiçbir şekilde alkol almaması gerektiği bildirilmiştir.

Rusya Koronavirüs Enfeksiyonu Kontrol ve Önleme Merkezinden yapılan açıklamada, Rusya'nın kendi kaynaklarıyla geliştirdiği COVID-19 aşısı Sputnik V'nin kitlesel uygulamasını başkent Moskova'da başlanılarak ilk etapta risk grubunda olan 18-60 yaşın aşılacağı duyurulmuştur.

Saklama Koşulları: 4°C'de 6 ay (doz başına maliyet 10 \$)

Uygulama

- Sputnik V aşısı Aşısı kol deltoit bölge kas içi (i.m.) 21 gün ara ile birer doz (toplam 2 doz) uygulanır.
- Grip aşısı ile aynı zamanlarda uygulanabilir. Ancak yeni bir aşı olduğu için 14 gün ara ile uygulanması önerilmektedir.

- COVID-19 geçirmiş ve antikor düzeyi oluşmuş kişilere uygulanabilir, ancak otoritelerin bir kısmı tarafından son 6 ay içinde COVID-19 geçirerek iyileşmiş kişilere yapılması önerilmemektedir.
- Hastalığı aktif olanlara uygulanmaz.

COVID-19 Moderna Aşısı (ABD)

Vektör aşı teknolojisiyle geliştirilen COVID-19 Moderna aşısı; SARS-CoV-2'ye ait spike glikoproteini (virüs yüzey proteini) eksprese edecek şekilde klonlanan replikasyon-defekli rekombinant adenovirüs tip-5 (Ad5; CanSino's non-replicating adenovirus type-5) vektör COVID-19 aşısıdır. Sağlıklı yetişkinlerde aşılama sonrası SARS-CoV-2'ye karşı aşılamadan sonraki 14. günden itibaren hücresel (T-hücresi), bağışıklık sonrasında ise humoral bağışıklığın 28. günde pik seviyesine ulaştığı bildirilmiştir.

The Lancet Infectious Diseases: Prof Feng-Cai Zhu, Prof Yu-Hua Li, Prof Xu-Hua Guan, Prof Li-Hua Hou, Wen-Juan Wang, Prof Jing-Xin Li, et al. 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. Vol. 395, Issue: 10240, 1845-1854, JUNE 13, The Lancet-2020.

Moderna'nın 2010 yılında kuruluş amacının mRNA teknolojilerine odaklanmak olduğu belirtilmektedir. ABD'nin COVID-19 Aşı Programı Başkanı Dr. Moncef Slaoui tarafından yapılan açıklamada, 11 veya 12 Aralık 2020'de aşılamaya başlanabileceğini bildirilmiştir.

Saklama Koşulları: -20°C'de 6 ay/ 4°C'de 1 ay (doz başına maliyet 25-37 \$)

Uygulama

- Moderna aşısı kol deltoit bölge kas içi (i.m.) 28 gün ara ile birer doz (toplam 2 doz) uygulanır.
- Grip aşısı ile aynı zamanlarda uygulanabilir. Ancak yeni bir aşı olduğu için 14 gün ara ile uygulanması önerilmektedir.
- COVID-19 geçirmiş ve antikor düzeyi oluşmuş kişilere uygulanabilir, ancak otoritelerin bir kısmı tarafından son 6 ay içinde COVID-19 geçirerek iyileşmiş kişilere yapılması önerilmemektedir.
- Hastalığı aktif olanlara uygulanmaz.

Oxford-Astra Zeneca Aşısı (İsveç)

İngiltere'de Oxford Üniversitesi Jenner Enstitüsü ile Oxford Aşı Grubunun, İngiliz-İsveç ilaç firması Astra Zeneca iş birliğinde geliştirdiği COVID-19 Oxford-AZ Aşısı (AZD1222: ChAdOx1 nCoV-19) şempanze non-replikatif adenovirus vektör aşısıdır. Hindistan Serum Enstitüsü (SII) iş birliğiyle denemelerde kullanılmak üzere milyonlarca doz üretmiştir. Bugüne kadar Faz 2/3 çalışmaları İngiltere, ABD, Brezilya, Güney Afrika ve Hindistan'da 20,000 gönüllüde yürütülmekte olup, %90 seviyesinde etkili olduğu bildirilmiştir.

Faz çalışmaları sırasında ABD'de deneklerden birinde ortaya çıkan nörolojik sorun nedeniyle ve Brezilya'da 28 yaşındaki gönüllü Dr. João Pedro Feitosa'nın hayatını kaybetmesi nedeni ile çalışmalara ara verilmiş olmasına rağmen, 13 Eylül 2020'de klinik deneylere yeniden başlanılmıştır. Bu aşı için de bazı ülkeler tarafından yüksek oranda sipariş verildiği bilinmektedir.

Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, K Aley PK. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. December-08, 2020. Lancet

Saklama Koşulları: +4°C'de 6 ay (doz başına maliyet 3 \$)

Uygulama

- Oxford-Astra Zeneca Aşısı kol deltoit bölge kas içi (i.m.) 28 gün ara ile birer doz (toplam 2 doz) uygulanır.
- Grip aşısı ile aynı zamanlarda uygulanabilir.
- COVID-19 geçirmiş ve antikor düzeyi oluşmuş kişilere uygulanabilir, ancak otoritelerin bir kısmı tarafından son 6 ay içinde COVID-19 geçirerek iyileşmiş kişilere yapılması önerilmemektedir.
- Hastalığı aktif olanlara uygulanmaz.

SON SÖZ

CoronaVac-SinoVac aşısı olan sonrasında Biontech-Pfizer aşısı, Moderna aşısı veya Oxford-Astra Zeneca aşısı gibi farklı tip COVID-19 aşıları ile aşı olunabilir mi sorusunun cevabı tartışmalıdır. Bazı otoritelerce olunabileceği yönünde görüş bildirilmesine rağmen, birbirlerinin etkilerini azaltabileceği, hatta daha önceki aşı ile oluşmuş antikorlar ile yeni aşının antijenleri birleşerek immün kompleks oluşmasına, dolayısıyla Tip III hipersensitivite reaksiyonuna neden olabileceği konusu halen tartışılmaktadır. Aşının yapıldığı bölgede lokal ağrı, ısı artışının yanı sıra sistemik olarak ateş, yorgunluk gibi yan etkileri olabilir. Halen yanıt aranan sorular ise şunlardır;

- o Bazı kişilerde düşük titrede antikor oluşuyor veya hiç oluşmuyor.
- o Yüksek antikor titresi ise her zaman iyileşme göstergesi değil, bazen ağır vakalarda da görülebiliyor.
- o Enfeksiyonun tekrarlama söz konusu (re-enfeksiyon)
- o Antikor kalıcılığı henüz bilinmiyor.

Çok yüksek miktarda COVID-19 aşı gereksinimine bağlı olarak aşı eldesinde örneğin hücre kültürü bioreaktörlerinin kullanılarak çözümlendiği bilinmektedir. DSÖ'nün Stratejik Danışma Uzmanlar Grubunun (SAGE) aşılama hangi popülasyonlara öncelik verilmesi gerektiği konusundaki önerileri; öncelikle enfeksiyon riski yüksek olan sağlık çalışanları, yaşlılar ve kalp hastalığı ile diyabet gibi altta yatan koşullar nedeniyle yüksek risk taşıyan erişkinler şeklindedir. Çocuklar ve hamileler henüz COVID-19 aşılamanın dışında tutulmuştur.

Dünya Sağlık Örgütü, COVID-19 aşılmasının (COVAX) 2021 yılı sonuna kadar en az 2 milyar aşı dozu sağlanmasının hedeflendiğini, ancak bunun herkes için yeterli olmasa da dünyadaki pandemiyi sona erdirmeye yolunda krizin akut aşamasını bitirmede yeterli olacağı bildirilmektedir!!!

“Maske, Mesafe, Hijyen” kuralının 4. unsuru olarak artık aşı da COVID-19'a karşı yerini almıştır.