













|    |  |   |                  |   |                 |            |
|----|--|---|------------------|---|-----------------|------------|
| 5  | Janssen/Johnson & Johnson                                  | Ad26.COV2.S   | EMA              | Recombinant, replication-incompetent adenovirus type 26 (Ad26) vectored vaccine encoding the (SARS-CoV-2) Spike (S) protein | Onay            | 25/06/2021 |
| 6  | Moderna  | mRNA-1273   | EMA              | mNRA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)   | Onay            | 30/04/2021 |
| 7  | Sinopharm / BIBP   | SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated (InCoV)   | NMPA             | Inactivated, produced in Vero cells   | Onay            | 07/05/2021 |
| 8  | Sinovac  | COVID-19 Vaccine (Vero Cell), Inactivated/Coronavac™  | NMPA             | Inactivated, produced in Vero cells   | Onay            | 01/06/2021 |
| 9  | The Gamaleya National Center                               | Sputnik V   | Russian NRA      | Human Adenovirus Vectorbased Covid-19 vaccine   | Ek Veri Gerekli | -----      |
| 10 | Oxford/AstraZeneca   | AZD1222   | Japan MHLW/PMD A | Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.                                 | Onay            | 09/07/2021 |
| 11 | Oxford/AstraZeneca   | AZD1222   | Australia TGA    | Recombinant ChAdOx1 adenoviral vector encoding the Spike protein antigen of the SARS-CoV-2.                                 | Onay            | 09/07/2021 |
| 12 | Bharat Biotech, India                                      | SARS-CoV-2 Vaccine, Inactivated (Vero Cell)/COVAXIN   | DCGI             | Whole-Virion Inactivated Vero Cell  | Onay aşaması    | -----      |
| 13 | CanSinoBio   | Ad5-nCoV  | NMPA             | Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (Adenovirus Type 5 Vector)  | -----           | -----      |
| 14 | Novavax  | NVX-CoV2373/Covovax   | EMA              | Recombinant nanoparticle prefusion spike protein formulated with Matrix-M™ adjuvant   | -----           | -----      |
| 15 | Sinopharm / WIBP2  | Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell)  | NMPA             | Inactivated, produced in Vero cells   | -----           | -----      |
| 16 | CureVac  | Zorecimeran (INN) concentrate and solvent for dispersion for injection; Company code: CVnCoV/CV07050101 | EMA              | mNRA-based vaccine encapsulated in lipid nanoparticle (LNP)   | -----           | -----      |
| 17 | Sanofi Pasteur   | CoV2 preS dTM-AS03 vaccine  | EMA              | Recombinant, adjuvanted   | -----           | -----      |
| 18 | Vector State Research Centre of Virology and Biotechnology | EpiVacCorona  | Russian NRA      | Peptide antigen   | -----           | -----      |
| 19 | Zhifei Longcom, China                                      | Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (CHO Cell)  | NMPA             | Recombinant protein subunit   | -----           | -----      |
| 20 | IMBCAMS, China   | SARS-CoV-2 Vaccine, Inactivated (Vero Cell)   | NMPA             | Inactivated   | -----           | -----      |
| 21 | Clover Biopharmaceuticals                                  | SCB-2019  | EMA              | Novel recombinant SARSCoV-2 Spike (S)-Trimer fusion protein   | -----           | -----      |
| 22 | BioCuba Farma -Cuba  | Soberana 01, Soberana 02 Soberana Plus Abdala   | CECMED           | SARS-CoV-2 spike protein conjugated chemically to meningococcal B or tetanus toxoid or Aluminum                             | -----           | -----      |

### COVID-19 aşı yan etkileri

Yaygın lokal ve sistemik reaksiyonlar: Enjeksiyon bölgesinde ağrı, kızarıklık, şişme, kaşıntı, aşının yapıldığı tarafta aksiller lenf nodu büyümesi, titreme, ateş, yorgunluk, eklem ağrısı ve baş ağrısı görülebilmektedir. Bunlar genellikle bütün COVID-19 aşılarından sonra

değişik oranlarda karşılaştığımız yan etkilerdir. Bu reaksiyonlar geliştiğinde analjezikler veya antipiretikler kullanılabilirse de aşıya verilen konak immün yanıtı üzerindeki belirsiz etkileri nedeniyle profilaktik kullanımları önerilmemektedir. Bu tür yan etkiler genellikle 1-3 gün sürer ve çoğunlukla hafif seyredir.

İkinci dozdan sonra görülen yan etkiler nispeten daha şiddetlidir.

Aşı yan etkisi olarak karşılaştığımız sorunlardan birisi de, özellikle adölesan ve genç erişkinlerde diğer aşuların uygulanması esnasında da gördüğümüz bayılmalarıdır. COVID-19 aşısının uygulanmasını takiben 15 ila 30 dakika boyunca izleme, bayılma ile ilişkili yaralanma riskini azaltmaya yardımcı olabilir.

Bir diğer ciddi yan etki, mRNA aşuları (BNT162b2 ve mRNA-1273) sonrası çok nadir olarak gelişen anafilaksidir.

Ayrıca aşı olanlarda trombositopeni olmaksızın gelişen derin ven trombozu ve pulmoner emboli ile faysal paralizisi ve kulak çınlaması rapor edilmiş, ancak bunlar aşıyla ilişkili yan etki olarak tanımlanmamıştır.

Aşı kontrendikasyonları: COVID-19 aşısının tek kontrendikasyonu, COVID-19 aşularına veya bileşenlerine karşı gelişen alerjik reaksiyonlardır. mRNA aşuları, Pfizer/BioNTech (BNT162b2) ve Moderna (mRNA-1273) aşularından sonra anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Anafilaksi vakalarının yüzde 80'i alerjik reaksiyon öyküsü olan kişilerde ve yüzde 90'ı 30 dakika içinde meydana gelmiştir. Bildirilen diğer alerjik reaksiyonlar arasında kaşıntı, döküntü, boğazda kaşınma hissi ve hafif solunum semptomları yer almaktadır. Pfizer/BioNTech (BNT162b2) aşılmasını takiben bir milyon doz başına yaklaşık 5, Moderna (mRNA-1273) aşularından sonra ise bir milyon doz başına 2.8 anafilaksi vakası rapor edilmiştir<sup>27</sup>.

mRNA aşuları, Pfizer/BioNTech (BNT162b2) ve Moderna (mRNA-1273) her biri polietilen glikol ve vektör aşısı olan Janssen/Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S) ise polisorbata içerir. Bireylerde bu maddelere karşı alerji olması kontrendikasyon oluşturur.

Kişinin alerjik yapısına bağlı olarak mRNA aşısında görülen alerjik reaksiyonlar, potansiyel

olarak vektör aşularında da gelişebilir. Benzer şekilde vektör aşularına karşı gelişen alerjik reaksiyonlar potansiyel olarak mRNA için de dikkatli olmayı gerektirir.

Herhangi bir aşı veya enjekte edilebilir tedavi sonrası anafilaksi veya herhangi bir nedenle anafilaksi öyküsü varsa aşı sonrası 30 dakika süre ile izlenmelidir. Aşular, ani alerjik reaksiyonların uygun şekilde yönetilebileceği ortamlarda uygulanmalıdır. Alerji öyküsü olmayan bireyler ise 15 dakika boyunca izlenmelidir.

### **COVID-19 aşularına bağlı özel güvenlik endişeleri:**

Covid-19 aşuları ile ilgili 3 önemli güvenlik endişesi mevcuttur: Trombositopeni ile ilişkili tromboz, myokardit/perikardit ve Guillain-Barre sendromu

### **Trombositopeni ile ilişkili tromboz:**

Hem Janssen/Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S) hem de AstraZeneca/University of Oxford/Serum Institute of India (ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222) aşuları ile aşılananlarda trombositopeni ile ilişkili tromboz vakaları bildirilmiştir.

Bu vakaların çoğu, otoimmün heparin ilişkili trombositopeni (HIT) hastalarındakilere benzer şekilde, trombosit faktör 4 (PF4) antijenine karşı gelişen otoantikörlerle ilişkilendirilmiştir (28). Bu durum, aşıyla ilişkili immün trombotik trombositopeni (VITT) veya trombositopenik tromboz sendromu (TTS) olarak adlandırılmaktadır. VITT'de trombositopeni mevcuttur ve aşı olduktan yaklaşık 4-20 gün sonra ortaya çıkmaktadır. Tromboz; serebral venöz sinüste, splenik vende veya vücudun farklı yerlerinde ortaya çıkabilir.

AstraZeneca aşısından sonra gelişen trombositopeni ile ilişkili olağan dışı trombotik olayların çok nadir görülmesi ve COVID-19'un potansiyel yıkıcılığı nedeniyle, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve DSÖ, aşının yararının



risklerinden fazla olduğunu bildirerek aşının kullanılmaya devam edilmesini tavsiye etmiştir.

Aşı olan kişilerde görülen trombozun özellikle 60 yaş altı kadınlarda tespit edildiğine dair veriler nedeniyle Almanya'nın da aralarında olduğu birçok Avrupa ülkesi, AstraZeneca aşısının 60 yaş altındakilere yapılmamasını önermiştir<sup>29</sup>. İngiltere ve Avrupa Birliği ülkelerinde AstraZeneca aşısı uygulanan yaklaşık 34 milyon kişiden 169'unda serebral venöz sinüs trombozu, 53'ünde ise splenik ven trombozu saptanmıştır<sup>30</sup>.

Janssen/Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S) aşısından sonra da çok nadir de olsa trombositopeni ile ilişkili trombotik olaylar görülmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP), ölüm ve kritik hastalıkları önlemesi ve tek doz uygulama gibi yararları nedeniyle acil kullanım onayı (EUA) kapsamında kullanım tavsiyesini tekrarlamıştır<sup>31</sup>. Ancak ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tromboz riski ortaya çıktıktan sonra Ad26.COV2.S kullanımına ara vermiştir<sup>32</sup>.

Ad26.COV2.S aşısı yapıldıktan sonra 30-39 yaş arası kadınlarda 12.4 vaka/milyon, 40-49 yaş arası kadınlarda 9,4 vaka/milyon, diğer yaş aralıklarındaki kadınlar ve erkeklerde ise 1,3 ila 4,7 vaka/milyon oranında trombositopeni ile ilişkili tromboz vakası görülmüştür<sup>33</sup>.

Bu aşığı olanlar tromboz olasılığı açısından bilgilendirilmelidirler. Bu kapsamda trombositopeniye bağlı olarak gelişen peteşi ve purpuralar ile trombotik komplikasyon olarak görülen nefes darlığı, alt ekstremitelerde ödem, göğüs ağrısı, karın ağrısı, baş ağrısı, sırt ağrısı ve fokal nörolojik semptomlar konusunda hasta uyarılmalıdır<sup>34</sup>.

### **Myokardit:**

Pfizer/BioNTech (BNT162b2) ve Moderna (mRNA-1273) aşısı olan erkek adölesanlar ve genç erişkinlerde myokardit ve perikardit

beklenenden daha sık bildirilmiştir. Bu aşılardan sonra 16-39 yaşları arasındaki kişilerde milyonda 16 oranında miyokardit/perikardit görülmektedir (33). Bulgular genellikle aşının uygulanmasından sonraki ilk hafta içinde ve daha yaygın olarak ikinci dozdan sonra ortaya çıkmaktadır.

mRNA aşılardan sonra gelişen miyokardit ve perikardit oranlarının çok düşük olması, hafif seyretmesi, tıbbi tedaviye iyi yanıt vermesi ve hızlı iyileşmesi göz önüne alındığında covid-19 hastalığının yıkıcı sonuçlarına tercih edilebileceği ortadadır. İlk dozda yan etki ortaya çıkmış ise ikinci doz ertelenebilir. COVID-19 riski yüksek ise myokardit epizodu düzeldikten sonra bu kişilere ikinci doz aşıları yapılabilir.

mRNA aşısı uygulandıktan sonra adölesanlarda ve genç erişkinlerde göğüs ağrısı, nefes darlığı veya çarpıntı geliştiğinde myokarditten şüphelenmek gerekir. Bu arada aşıyla eş zamanlı bulaşmış olan SARS-CoV-2 enfeksiyonunun da myokardit yapabileceği göz önünde bulundurulmalıdır<sup>35</sup>.

### **Guillain-Barre sendromu (GBS):**

AstraZeneca ve Janssen/Johnson & Johnson gibi adenovirüs vektör aşıları ile Guillain-Barre sendromu arasında potansiyel bir ilişki araştırılıyor. Bu muhtemel yan etkiye rağmen, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) bu aşılardan faydalarının risklerinden daha ağır bastığını onaylamaktadır. SARS-CoV-2 enfeksiyonunun seyrinde de GBS vakaları bildirilmiştir. Geçirilmiş GBS öyküsü olan bireyler için adenovirüs vektör aşıları dışındaki COVID-19 aşılarının kullanılmasını önerilmektedir<sup>36</sup>.

AstraZeneca aşısı sonrası Guillain-Barre sendromu gelişme oranı yaklaşık 227 vaka/51 milyondur. Bu oran Janssen/Johnson & Johnson aşısında 8 vaka/milyondur<sup>6</sup>.

## Özel Gruplarda Covid-19 Aşılması

### SARS-CoV-2 enfeksiyonunu geçirmiş olanlar:

SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirmiş olanlardaki koruyuculuğun zamanla azalması nedeniyle hastalığı geçirenlerin de COVID-19 aşısı olması önerilmektedir. Bu bireylerde aşılama öncesi serolojik tarama önerilmemektedir. mRNA temelli COVID-19 aşılarında, ilk aşı dozundan sonra SARS-CoV-2 enfeksiyonu gelişmişse, ikinci doz yine de yapılmalıdır.

Hastalık geçirildikten ne kadar sonra aşı yapılması gerektiği ile ilgili olarak ülkeler ve otoriteler arasında görüş birliği olmamakla birlikte hastalık geçirildikten üç ay ve sonrasında aşı yaptırmanın uygun olacağı düşünülmektedir. Ayrıca CDC, COVID-19 için monoklonal antikor veya konvelesan plazma alan bireylerin tedavi tarihinden üç ay sonra aşılanabileceklerini önermektedir<sup>37</sup>.

Enfeksiyonu geçirmiş olanlarda aşılama, antikor düzeylerini ve koruma gücünü daha da artırmaktadır. Bazı çalışmalar, tek bir mRNA aşı dozundan sonra, SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirmiş olan bireylerin, SARS-CoV-2 naif bireylere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek nötralize edici antikor oluşturduklarını göstermiştir<sup>38</sup>.

Şu anda dünyada yaygın olarak görülen delta varyantının yayılmasının önlenmesi ve yeni varyantların ortaya çıkmasının engellenebilmesi için hastalığı geçirenlere delta varyantına daha etkili olan Pfizer/BioNTech (BNT162b2) aşısının uygulanması daha akılcı gözükmektedir.

SARS-CoV-2 enfeksiyonu esnasında multisistem inflamatuvar sendromu (MIS) gelişmiş olan hastalarda aşının da benzer tabloya neden olabileceği endişesi mevcuttur.

### İmmünsüpresif bireyler:

Genel olarak hematolojik maligniteler, kök hücre veya solid organ nakli, HIV enfeksiyonu, CD4 hücre sayısının <200 olması, primer

immün yetmezlikler, kemoterapötik ve immün süpresif ilaç kullanımı gibi durumlar immün süpresyon olarak kabul edilmektedir.

Mevcut araştırmalar, immünsüpresif hastalarda COVID-19 aşısı etkinliğinin genel popülasyondakinden daha düşük olduğunu göstermektedir. Örneğin İsrail'de en az bir mRNA aşısı olan bir milyondan fazla kişinin katıldığı bir kohort çalışmasında, semptomatik COVID-19 için normalde %94 olan aşısı etkinliğinin, bağışıklığı baskılanmış hastalarda %75'e düştüğü gösterilmiştir<sup>39</sup>. Aşıya rağmen COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %40'ı immünsüpresif hastalardır<sup>40</sup>.

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda 2 doz aşı uygulandıktan sonra 3. doz yapılması gündeme gelmiş ise de iki doz sonrasında bağışık yanıt oluşmayanlarda 3. dozdan sonra da oluşmadığı görülmüştür. Bu tür hastalarda koruyucu önlemlere devam edilmesi ve ev halkı ile diğer yakın temaslarının aşılınmaları önerilmektedir.

### Gebeler:

Gebelere COVID-19 aşılarının güvenliğine ilişkin veriler sınırlı olmakla birlikte bu alanda yeni yapılan bir takım çalışmalar mevcuttur. Örneğin 16 ila 54 yaşları arasındaki toplam 35.691 gebe katılımcı ile yapılan bir çalışmadaki ön bulgular, mRNA COVID-19 aşısı uygulanan gebeler arasında güvenlik açısından bariz yan etkinin görülmediği saptanmıştır. Bununla birlikte, özellikle hamileliğin ilk üç ayı olmak üzere gebelik ve bebek sonuçları üzerinde daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir<sup>41</sup>.

### Çocuklar:

COVID-19 genellikle çocuklarda yetişkinlere göre daha hafif seyretmektedir. Buna rağmen toplumsal bağışıklığı oluşturmak ve çocukların hastalığı bulaştırabileceği kırılgan kesimleri korumak amacıyla çocukların da aşılınması önerilmektedir.

Mevcut COVID-19 aşılarının bir kısmı, 16 yaş üzeri genç erişkinlere ait verilere sahiptir ve kullanılmaktadır. 16 yaş altı adölesanlarda covid-19 aşı uygulaması ile ilgili yakın zamanda bir çalışma yayınlandı. 12 ila 15 yaş arasındaki 2260 adölesanın katıldığı 1131'inin BNT162b2 aşı ve 1129'nun plasebo kolunda olduğu bu çalışmada enjeksiyon yerinde ağrı, yorgunluk, baş ağrısı dışında ciddi yan etki görülmedi. Bu yaş grubunda, 16-25 yaş arası genç yetişkinlere göre daha fazla bağışıklık cevabı elde edildi. Aşılananlar arasında hiç COVID-19 vakası görülmezken plasebo grubunda 16 vaka saptandı. Gözlenen aşı etkinliği %100 olarak saptandı<sup>42</sup>. Bu ve benzeri çalışmalara dayanarak ABD, 12-15 yaş arası adölesanlara BNT162b2 aşı iznini onaylamıştır. BNT162b2 dışındaki diğer aşilarla ve daha küçük çocuklarda yapılan çalışmalar devam etmektedir.

COVID-19 enfeksiyonunu takiben çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C) gelişme riski mevcuttur. MIS-C açısından alta yatan tıbbi durumları olan çocukların özellikle aşılama istenmekle birlikte aşının bizatihi kendisinin de bu tabloya neden olabileceği endişesi vardır.

Türkiye'de 15 yaş üstü gençlere ve 12-15 arası kronik hastalığı olan adölesanlara aşılama tanımlanmış durumdadır.

### **Aşılama 3. doz yaklaşımı**

8 Temmuz 2021'de Pfizer ve BioNTech, COVID-19 aşılarının üçüncü (booster) dozunun uygulanması için ABD ve Avrupa yetkili kurullarına müracaat edeceklerini açıkladılar<sup>43</sup>.

Aynı gün, ABD'nin yetkili kurulları olan FDA ve CDC, mevcut kanıtların bu takviye dozuna ihtiyaç olduğunu göstermediğini vurguladı. Buna rağmen İsrail, İngiltere, Fransa, Almanya, İsveç ve BAE gibi bazı ülkeler, booster dozun gerekliliğine dair daha fazla kanıt beklemeden yakında booster dozu uygulamaya başlayacaklarını belirtmiş durumdadır.

Aşılar ülkeler arasında adil paylaşılmadığı takdirde aşıya ulaşamamış veya yeterince

aşılammış ülkelerde gelişebilecek varyantlar nedeniyle aşılammış ülke vatandaşları yine risk altına girecektir. Bu nedenle küresel çapta aşılama öncelik verilmesi, booster doz uygulamasından daha fazla yarar sağlayacaktır.

Küresel ölçekte tüm ülkeler yeterli düzeyde COVID-19 aşısına ulaşabilmiş veya mevcut aşilar artık yeni viral varyantlara karşı koruma sağlayamıyorsa booster doz düşünülebilir. İngiltere, Kanada ve Katar'dan gelen veriler, Pfizer-BioNTech aşılarının Delta varyantına karşı ciddi enfeksiyonu önlemede %90'ın üzerinde etkili olduğunu göstermektedir<sup>44-46</sup>. Bu etkinlik zamanla azalsa bile, 3. dozların, aşılammış kişilere yönlendirilmesi, booster doz olarak kullanılmasından çok daha fazla hastaneye yatış ve ölüme karşı koruma sağlayacaktır.

Ocak 2021'den Haziran 2021'e kadar, ABD'de COVID-19'dan ölümlerin %99'undan fazlası aşılammış kişilerden oluşmaktadır<sup>47</sup>. Demek ki mevcut aşilar, ölümden yeterince korumaktadır. Aşılama, COVID-19 nedeniyle hastaneye ve yoğun bakıma yatışı önlediği ve ölüme karşı koruma sağlamaya devam ettiği sürece, booster doz yerine bu aşıyı yeterince aşı temin edememiş ülkelerdeki bireylere yönlendirmek, pandeminin kontrol altına alınması ve aşılammış kişilerin dirençli varyantlara maruz kalmasını önlemek adına daha doğru bir karardır.

10 Ağustos 2021 itibarıyla son bir hafta içinde Covid-19'dan kişi başına en fazla ölümün yaşandığı ülkelerden Tunus, Gürcistan, Botsvana, Eswatini, Namibya ve Güney Afrika gibi ülkeler, aşiların adaletsiz dağılımı nedeniyle nüfuslarının ancak %10'unu aşılammış durumdadırlar<sup>48</sup>. Kısacası, aşı eşitsizliği COVID-19'dan ölüm oranlarında eşitsizliklere dönüşmektedir.

### **COVID-19 aşı pratiği**

Her aşı serisi, başlangıçta kullanılan aynı aşı ile tamamlanmalıdır. Örneğin ilk doz için kullanılan mRNA aşısı, ikinci dozun zamanı geldiğinde geçici olarak mevcut değilse, farklı bir mRNA aşısı ile seri tamamlanabilir. Aşılardan birinin birinci, diğerinin ise ikinci doz olarak kullanılmasının etkinliği ve güvenliği hakkında yeterli veri yoktur.

İlk doz mRNA aşısı almış ancak kontrendikasyon nedeniyle ikinci doz için mRNA aşılardan herhangi birini alamayan kişilere Janssen/Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S) verilebilir. Bir seriyi tamamlamak için iki farklı aşının kullanımına ilişkin bazı kanıtlar, her iki doz için aynı aşının kullanılmasına kıyasla daha güçlü antijenik uyarıyla birlikte daha yüksek bir sistemik reaksiyon oluşturmaktadır<sup>49</sup>.

İki dozluk seriler halinde verilen mRNA aşıları için ikinci doz, önerilenden daha erken olmalıdır. Ancak gerektiğinde ikinci doz, ilk dozun 6 hafta sonrasına kadar geciktirilebilir. İkinci dozun, birinci dozdan altı haftadan fazla bir süre sonra verilmesi durumunda serinin tekrarlanması gerekmediği belirtilmiştir.

Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP) daha önce COVID-19 dışı aşılardan COVID-19 aşılama sonrası sonraki 14 gün içinde uygulanmamasını önermişti. Ancak aşılama gecikmelere ilişkin endişeler nedeniyle bu tavsiye revize edildi. Buna göre COVID-19 aşılarının diğer aşılardan ilgili olarak herhangi bir zamanda uygulanabileceği belirtilmiştir.

Aşıların bazı yan etkileri COVID-19 semptomları ile örtüşmektedir. Aşıdan hemen sonra ortaya çıkan ve bir veya iki gün içinde düzelen ateş, titreme, yorgunluk ve baş ağrısı aşıya verilen sistemik reaksiyona bağlıdır. Bununla birlikte, aşılama takiben veya birkaç gün sonra ortaya çıkan ve birkaç günden uzun süren semptomlar, eş zamanlı COVID-19'un göstergesi olabileceğinden test yapılmasını gerektirebilir.

Ateşle seyreden bir enfeksiyon hastalığı varlığında aşıya karşı yanıt azalabilir. Bu nedenle ateşli hastalık geçirmekte olan kişilerin 48 saatlik ateşsiz dönemden sonra aşılama önerilmektedir.

Aşıların sağladığı bağışıklık sadece antikorlara bağlı değildir. Rutin testlerle hücresel ve sekretuar bağışıklık düzeyleri ölçülemediği ve test standardizasyonu da henüz sağlanamadığı için aşı sonrası antikorların serolojik taraması önerilmemektedir.

## SARS-Cov 2 varyantları ve aşı etkinliği

Salgın dönemlerinde bulaşma hızının artması sonucu mutasyon görülme sıklığının artmasına bağlı olarak yeni varyantlar ortaya çıkabilmektedir. Yeni varyantların bulaşma hızları dolaşımdaki diğer varyantlardan yüksek ise kısa zamanda baskın hale gelebilirler. Bu da hastalığın şiddetini, bireyin immün cevabını ve aşı etkinliğini değiştirerek salgının seyrini etkileyebilir.

SARS-CoV-2 varyantlarının adlandırılması ve izlenmesinde Pango, GISAID ve Nextstrain gibi kurumlar tarafından tanımlanan adlandırma sistemleri kullanılmaktadır. Sistemler arası karışıklığı gidermek üzere DSÖ Yunan alfabesinin kullanıldığı bir sınıflamayı kabul etmiştir. DSÖ sınıflamasında, SARS-CoV-2 varyantları iki grupta toplanmıştır<sup>50</sup>.

1- Endişe verici varyantlar (Variant of Concern: VOC). Tablo-2

2- Dikkate alınması gereken varyantlar (Variant of Interest : VOI).

**Tablo II:** Endişe verici varyantlar:

| DSÖ   | Pango     | GISAID                   | Nextstrain | İlk saptama              | İlk adlandırma |
|-------|-----------|--------------------------|------------|--------------------------|----------------|
| Alpha | B.1.1.7   | GRY (formerly GR/501Y.V) | 20I (V1)   | İngiltere, Eylül 2020    | 18 Aralık 2020 |
| Beta  | B.1.351   | GH/501Y.V2               | 20H(V2)    | Güney Afrika, Mayıs 2020 | 18 Aralık 2020 |
| Gamma | P.1       | GR/501Y.V3               | 20J(V3)    | Brezilya, Kasım 2020     | 11 Ocak 2021   |
| Delta | B.1.617.2 | G/478K.V1                | 21A        | Hindistan, Ekim 2020     | 11 Mayıs 2021  |

## Dikkate alınması gereken varyantlar:

Epsilon (ABD, Mart 2020), Zeta (Brezilya, Nisan 2020), Eta (Çeşitli ülkeler, Aralık 2020), Theta

(Filipinler, Ocak 2021), Iota (ABD, Kasım 2020), Kappa (Hindistan, Ekim 2020), Lambda (Peru, Aralık 2020).

Aşıların endişe verici varyantlara karşı koruma sağlayıp sağlayamadığına ilişkin veriler sınırlıdır. Bazıları yayınlanmış olan etkinlik çalışmalarından elde edilen verilere göre, COVID-19 aşıları varyantlara karşı etkili olmaya devam etmektedir. Ancak bu etkinlik özellikle Delta (B.1.617.2) ve Beta'ya (B.1.351) karşı zayıflamış durumdadır.

Geçirmekte olduğumuz pandemi süreci, varyantların seyahatler nedeniyle ülkeler arasında kolaylıkla yayılabileceğini ve bunlar arasında hibrit mutasyonların da gelişebileceğini göstermektedir. Aşılamada hedeflenen sürü bağışıklığı kısa sürede ve tüm dünyada eşit düzeyde sağlanmadıkça yeni mutasyonlar ve yeni varyantlar ortaya çıkmaya devam edecektir. Aşılar, kişileri korumak ve pandemiyi durdurmanın yanı sıra varyant gelişmesini engellemek için de en etkili yöntemdir.

En son 9 Ağustos 2021'de güncellenen aşıların varyantlara etkinliği ile ilgili veriler, Tablo-3'de gösterilmiştir.

**Tablo III:** Aşıların SARS-CoV-2 varyantlarına etkinliği: Mevcut veriler ve tahmini modelleme<sup>51</sup>.

| Aşı Adı                   | Hastalığı önlemedeki etkinliği | Enfeksiyonu önlemedeki etkinliği | Hastalığı önlemedeki etkinliği | Enfeksiyonu önlemedeki etkinliği |
|---------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Pfizer/BioNTech           | %92                            | %86                              | %90                            | %78                              |
| Moderna                   | %94                            | %89                              | %93                            | %80                              |
| AstraZeneca               | %85                            | %52                              | %83                            | %51                              |
| Johnson&Johnson (Janssen) | %86                            | %72                              | %85                            | %56                              |
| Sputnik-V                 | %92                            | %81                              | %80                            | %70                              |
| Novavax                   | %89                            | %79                              | %79                            | %69                              |
| CoronaVac                 | %50                            | %44                              | %43                            | %38                              |
| Sinopharm                 | %73                            | %65                              | %63                            | %56                              |
| Tianjin CanSino           | %66                            | %58                              | %57                            | %50                              |
| Covaxin                   | %78                            | %69                              | %68                            | %60                              |

## Türkiye'de COVID-19 aşı çalışmaları

Türkiye'de üç aşı acil kullanım onayı almış durumdadır. Bu aşılar: Pfizer/BioNTech (BNT162b2) mRNA aşısı, Sinovac (CoronaVac) inaktif aşı ve Gamaleya (Sputnik V) nonreplikatif viral vektör aşılarıdır. Türkiye'de COVID-19'a yönelik 11 adet prelinik ve klinik aşamada aşı çalışması mevcuttur. Türkiye'de klinik faz çalışmaları devam eden yerli aşılar<sup>52</sup>:

1. Türkiye Sağlık Enstitülerinin yürüttüğü ERUCOV-VAC. Aşı tipi: İnaktif, Faz 3 aşamasında
2. Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'ın yürüttüğü SARS-CoV-2 VLP Vaccine Alpha Variant. Aşı tipi: VLP, Faz 2 aşamasında
3. Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'ın yürüttüğü SARS-CoV-2 VLP Vaccine. Aşı tipi: VLP, Faz 2 aşamasında
4. Kocak Farma'nın yürüttüğü: Koçak-19 İnaktif Adjuvanlı COVID-19 Vaccine, Aşı tipi: İnaktif, Faz 1 aşamasında
5. Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'ın yürüttüğü Adjuvanted Inactivated Vaccine, Aşı tipi: İnaktif, Faz 1 aşamasında.

Türkiye'de Pfizer/BioNTech (BNT162b2) mRNA aşısı ve Sinovac (CoronaVac) aşılarının uygulaması devam etmektedir. Bu aşıların 3. doz uygulaması da başlatılmıştır. 14 Ağustos 2021 tarihi itibarıyla Türkiye'de 18 yaş üstü nüfusta birinci doz aşı uygulananların oranı %70,69, ikinci doz aşı uygulananların oranı ise %52,67'dir. Türkiye'de bugüne kadar yapılan aşı sayısı 43 milyon 877 bin 460'ı birinci doz, 32 milyon 691 bin 994'ü ikinci doz, 6 milyon 556 bin 728'i üçüncü doz olmak üzere toplam 83 milyon 126 bin 182'dir<sup>53</sup>.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

**Declaration of Conflicting Interests:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** No financial support was received.

### KAYNAKLAR

1. Zinkernagel RM. On natural and artificial vaccinations. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:515-46. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.21.120601.141045>.
2. Worldometer. Reported Cases and Deaths by Country or Territory <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (Accessed on August 14, 2021).
3. Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations> (Accessed on August 14, 2021).
4. Gomez PL, Robinson JM. Vaccine Manufacturing. In: Plotkin's Vaccines, 7th, Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Edwards K (Eds), Elsevier, 2018. p.51.
5. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (Accessed on October 20, 2020).
6. Yu J, Tostanoski LH, Peter L, et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science* 2020; 369:806.
7. Case JB, Rothlauf PW, Chen RE, et al. Replication-Competent Vesicular Stomatitis Virus Vaccine Vector Protects against SARS-CoV-2-Mediated Pathogenesis in Mice. *Cell Host Microbe* 2020; 28:465.
8. Sun W, Leist SR, McCroskery S, et al.. Newcastle disease virus (NDV) expressing the spike protein of SARS-CoV-2 as vaccine candidate. *bioRxiv.* <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.07.26.221861v2> (Accessed on November 05, 2020).
9. Zhu FC, Li YH, Guan XH, 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. *Lancet* 2020; 395:1845.
10. Connors M, Graham BS, Lane HC, Fauci AS. SARS-CoV-2 Vaccines: Much Accomplished, Much to Learn. *Ann Intern Med* 2021; M21.
11. Emergency Use Authorization (EUA) of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine to Prevent Coronavirus. Fact sheet for healthcare providers administering vaccine. <https://www.fda.gov/media/144413/download> (Accessed on February 25, 2021).
12. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med.* July 2021, *N Engl J Med.* 385:585-594 DOI: 10.1056/NEJMoa2108891.
13. Wang, Z., Muecksch, F., Schaefer-Babajew, D. et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. *Nature* 595, 426–431 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03696-9>
14. Emergency Use Authorization (EUA) of the Moderna COVID-19 Vaccine to prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Factsheet for healthcare providers administering vaccine. [https://www.fda.gov/media/144637/download?utm\\_medium=email&utm\\_source=govdelivery](https://www.fda.gov/media/144637/download?utm_medium=email&utm_source=govdelivery) (Accessed on December 18, 2020).
15. M.G. Thompson, J.L. Burgess, A.L. Naleway, et al. Prevention and Attenuation of Covid-19 with the BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines. June 2021, *N Engl J Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa2107058
16. US FDA. Emergency use authorization (EUA) of the Janssen COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). <https://www.fda.gov/media/146304/download> (Accessed on March 01, 2021).
17. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med.* July 2021, *N Engl J Med.* 385:585-594 DOI: 10.1056/NEJMoa2108891.
18. P.T. Heath, E.P. Galiza, D.N. Baxter. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* June 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107659.
19. Buchbinder SP, McElrath MJ, Dieffenbach C, Corey L. Use of adenovirus type-5 vectored vaccines: a cautionary tale. *Lancet* 2020; 396:e68.
20. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-

randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020; 396:887.

21. Kaabi NA, Zhang Y, Xia S, et al. Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults. *JAMA* 2021.

22. Tanriover, M. D., Doğanay, H. L., Akova M. et al. (2021). Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01429-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01429-x)

23. Alejandro Jara, Eduardo A. Undurraga, Cecilia González, et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2107715

24. Bharat Biotech. Bharat Biotech Announces Phase 3 Results of COVAXIN: India's First COVID-19 Vaccine Demonstrates Interim Clinical Efficacy of 81%. <https://www.bharatbiotech.com/images/press/covaxin-phase3-efficacy-results.pdf> (Accessed on May 06, 2021).

25. Kathryn M Edwards, MD Walter A Orenstein, MD. COVID-19: Vaccines to prevent SARS-CoV-2 infection. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines-to-prevent-sars-cov-2-infection> (Accessed on Aug 16, 2021).

26. World Health Organization. [https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status\\_COVID\\_VAX\\_15July2021.pdf](https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_15July2021.pdf) (Accessed on July 15, 2021).

27. Shimabukuro T. COVID-19 vaccine safety update, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) meeting, January 27, 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-01/06-COVID-Shimabukuro.pdf> (Accessed on January 28, 2021).

28. Pai M, Grill A, Ivers A, et al. Vaccine-Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia (VIPIT) Following AstraZeneca COVID-19 Vaccination. <https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/vaccine-induced-prothrombotic-immune-thrombocytopenia-vipit-following-astrazeneca-covid-19-vaccination/> (Accessed on March 31, 2021).

29. Dyer O. Covid-19: EMA defends AstraZeneca vaccine as Germany and Canada halt rollouts. *BMJ* 2021; 373:n883.

30. 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 on April 07, 2021).

31. MacNeil JR, Su JR, Broder KR, et al.. Updated Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 Vaccine After Reports of Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome Among Vaccine Recipients — United States, April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021.

32. US Food and Drug Administration. FDA and CDC Lift Recommended Pause on Johnson & Johnson (Janssen) COVID-19 Vaccine Use Following Thorough Safety Review. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-and-cdc-lift-recommended-pause-johnson-johnson-janssen-covid-19-vaccine-use-following-thorough> (Accessed on April 24, 2021).

33. Connors M, Graham BS, Lane HC, Fauci AS. SARS-CoV-2 Vaccines: Much Accomplished, Much to Learn. *Ann Intern Med* 2021; M21. (önceden de atf yapılmıştı)

34. 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 on April 07, 2021).

35. Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, et al. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70:977.

36. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, et al. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol* 2021; 268:1133.

37. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html> (Accessed on July 23, 2021).

38. Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, et al. Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384:1372.
39. Chodick G, Tene L, Rotem RS, et al. The effectiveness of the TWO-DOSE BNT162b2 vaccine: analysis of real-world data. *Clin Infect Dis* 2021.
40. Brosh-Nissimov T, Orenbuch-Harroch E, Chowers M, et al. BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully-vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. *Clin Microbiol Infect* 2021.
41. Tom T. Shimabukuro, M.D., Shin Y. Kim, M.P.H., Tanya R. Myers, Ph.D., et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons *N Engl J Med* 384;24, June 17, 2021. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2104983>
42. Robert W. Frenck, Jr., M.D., Nicola P. Klein, M.D., Ph.D., Nicholas Kitchin, M.D., et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med* 385; 239-250. July 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2107456  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107456>
43. Erman M, Steenhuysen J. Reuters website. Pfizer, BioNTech to seek authorization for COVID booster shot as Delta variant spreads. Published July 9, 2021. Accessed July 12, 2021. <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/pfizer-ask-fda-authorize-booster-dose-covidvaccine-delta-variant-spreads-2021-07-08/>
44. Nasreen S, Chung H, He S, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against variants of concern in Ontario, Canada. *bioRxiv*. Preprint posted online July 16, 2021. doi:10.1101/2021.06.28.21259420
45. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA, et al. Effectiveness of the BNT162b2 COVID-19 vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 variants. *N Engl J Med*. 2021;385(2):187-189. doi:10.1056/NEJMc2104974
46. Bernal JL, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant. *bioRxiv*. Preprint posted online May 24, 2021. doi:10.1101/2021.05.22.21257658
47. McEvoy J. 99.5%Of people killed by COVID in last 6 months were unvaccinated, data suggests. *Forbes*. Published July 1, 2021. Accessed July 14, 2021. <https://www.forbes.com/sites/jemimamcevoy/2021/07/01/995-of-people-killedby-covid-in-last-6-months-were-unvaccinateddata-suggests/?sh=ac216ce493da>
48. Holder J. The New York Times. Tracking coronavirus vaccinations around the world. Accessed August 10, 2021. <https://www.nytimes.com/interactive/2021/world/covid-vaccinationstracker.html>
49. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Authorized in the United States. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html> (Accessed on July 23, 2021).
50. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/tracking-SARS-CoV-2-variants> (Accessed on August 13, 2021).
51. Institute for Health Metrics and Evaluation. COVID-19 vaccine efficacy summary <http://www.healthdata.org/covid/covid-19-vaccine-efficacy-summary> (Accessed on August 9, 2021).
52. Covid19 Vaccine Tracker. Vaccines Candidates by Trial Phase. <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/> (Accessed on August 15, 2021).
53. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Bilgilendirme Platformu <https://covid19.saglik.gov.tr/> (Erişim tarihi 14 Ağustos 2021).