



## Derleme / Review Article

Journal of Medical Topics & Updates (Journal of MTU)

Doi: 10.5281/zenodo.6989659

### COVID-19 aşları: güncel veriler ve gelecek perspektifi

#### COVID-19 vaccines: current data and future perspective

Emel AKSOY  Ahmet Kürşat Azkur 

Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye.

#### ÖZET

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV-2) neden olduğu koronavirüs hastalığı (coronavirus disease-19; COVID-19), insanlarda şiddetli klinik bulgulara ve ölümlere yol açmış, ülkelerin sağlık sistemlerini etkilemiş ve tüm dünyada beklenmedik pek çok sorunlara neden olmuştur. Henüz tedavisi geliştirilmemiş olan viral hastalıklarla mücadelenin en etkili yolu olan aşılama, COVID-19 ile mücadelede de öncelikli adım olarak görülmüş ve pandeminin başında pek çok ülke ve firma aşı geliştirme çalışmalarına hızla başlamıştır. Günümüzde COVID-19'a karşı pek çok farklı tipte aşı geliştirilmiş ve onaylanıp ticari hale dönüşmüştür. Ticari aşılardan yanı sıra farklı tipte ve farklı teknolojilere sahip aşı geliştirme çalışmaları halen devam etmekte ve bu aşılardan enjeksiyon harici intranasal gibi farklı uygulama yollarının test edilmesine ilişkin çalışmalar bilim insanları tarafından sürdürülmektedir. Pandemi ile birlikte, ulusal aşı üretiminin önemi net bir şekilde anlaşılmıştır. Bu bağlamda ülkemizin, aşı geliştirme çalışmalarına ve yatırımlarına destek ve öncelik vermesi, aşı üretim tesislerinin sayısının ve kapasitelerinin artırılması, bu kurumlarda çalışacak kalifiye personel ve konusunda uzman bilim insanlarının yetiştirilmesi hususlarına yönelik stratejik bir planlama ile hareket etmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Aşı, COVID-19, SARS-CoV-2

#### ABSTRACT

Coronavirus disease-19 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), lead to severe clinical symptoms and deaths in humans, affected the healthcare systems and resulted in many unexpected issues globally. Vaccination, which is the most effective way to combat viral diseases that effective treatment has not yet been developed, was a priority step in the fight against COVID-19, and many countries and companies promptly started to studies for vaccine development at the beginning of the pandemic. Currently there are many types of vaccines developed and commercially available after approval. In addition to commercially available vaccines, vaccine development studies still carry on with different types and technologies, and studies on testing different administration routes of these vaccines such as intranasal route are carried out. COVID-19 pandemic showed the importance of national vaccine production. In this context, Türkiye should act with a strategic planning towards supporting and prioritizing vaccine development studies and investments, increasing of numbers of vaccine production facilities and their capacities, and training qualified personnel and scientists to work in these institutions.

**Keywords:** Vaccine, COVID-19, SARS-CoV-2

Geliş Tarihi / Received: 07.06.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 20.06.2022

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ahmet Kürşat AZKUR, Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye. e-mail: azkurkursat@kku.edu.tr

## GİRİŞ

Çin Halk Cumhuriyeti'nde 2019 yılı sonunda ortaya çıkan koronavirüs hastalığı (coronavirus disease-19; COVID-19), ülkesel bir salgın halinden çıkıp tüm dünyaya yayılmış ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemi olarak ilan edilmiştir (Huang et al., 2020). COVID-19 etkeni; Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi (The International Committee on Taxonomy of Viruses; ICTV) tarafından şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV-2) olarak adlandırılmıştır (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, 2020). SARS-CoV-2; ICTV tarafından *Riboviria* alemi, *Orthornavirae* krallığı, *Pisuviricota* şubesi, *Pisoniviricetes* sınıfı, *Nidovirales* takımı, *Cornidovirineae* alt takımı, *Coronaviridae* ailesi, *Orthocoronavirinae* alt ailesi, *Betacoronavirus* cinsi, *Sarbecovirus* alt cinsinde sınıflandırılmaktadır (ICTV, 2021). SARS-CoV-2 etkeninin kökeni tartışma konusu olmasına rağmen enfeksiyonun zoonoz olabileceğine dair pek çok çalışma mevcuttur (Azkur, 2020; Shi et al., 2020). SARS-CoV-2, yaklaşık 29,9 kilobaz (kb) uzunlukta pozitif polariteli lineer RNA genomuna sahip olan zarflı bir virüstür. Virion yaklaşık 80 nm çapındadır ve üç veya dört yapısal proteini barındırır: spike (S) proteini, transmembran glikoproteinleri (M ve E), nükleoprotein (N) ve bazı virüslerde hemagglütinin estera (Cao et al., 2021). Virion üzerinde 20 nm uzunlukta doğru uzanan çıkıntı şeklinde peplomerler olan S proteini, SARS-CoV-2'nin hücreye tutunma aşamasında reseptörlere bağlanan ligandlarıdır ve ana immünojenik proteindir. SARS-CoV-2 S proteini ile hücrelere tutunmada reseptör olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (angiotensin converting enzyme-2; ACE-2) ve transmembran proteaz serin 2 (transmembrane protease, serine 2; TMPRSS2) moleküllerini kullanmaktadır. Viral genomda meydana gelen mutasyonlar sonucunda S proteininde oluşan değişimler yeni varyantların oluşumundan, yeni doku/organ/hücrelerin enfekte olmasından, yeni canlı türlerinin enfeksiyonundan sorumludur (Zhang et al., 2020; Sasaki et al., 2021).

SARS-CoV-2 RNA-bağımlı RNA polimeraz enziminin (RdRP) proofreading (hata düzeltme) ekzonükleaz aktivitesi bulunmamasından dolayı viral genom sıklıkla mutasyona uğramaktadır. Her replikasyon sırasında nükleotit başına  $10^{-4}$  ile  $10^{-6}$  hata oranı gelişmekte ve bu mutasyonlar sonucunda yeni varyantlar meydana gelmektedir (Cao et al., 2021; Moeller et al., 2022). Meydana gelen varyantlardan bazılarının insanlar arasında hızlı yayılması, daha şiddetli veya farklı klinik bulgulara neden olması, aşı veya daha önceden geçirilen enfeksiyon sonrasında oluşan bağışıklık tepkisinden kaçması gibi sebeplerden dolayı DSÖ tarafından "variant of concern" (VOC) olarak tanımlanmaktadır.

DSÖ'nün önceden VOC olarak tanımladığı varyantlar alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351) ve gamma (P.1) iken, güncel olarak sirküle olan VOC ise delta (B.1.617.2) ve omikron (B.1.1.529) varyantlarıdır (WHO, 2022a). Günümüze dek Pubmed'de "SARS-CoV-2" anahtar kelimesi ile 169,183 adet, "COVID-19" anahtar kelimesi ile 263,631 bilimsel makale yayımlanmış ve Genbank'a 5,9 milyon adet SARS-CoV-2 genom sekans verisi kaydedilmiştir.

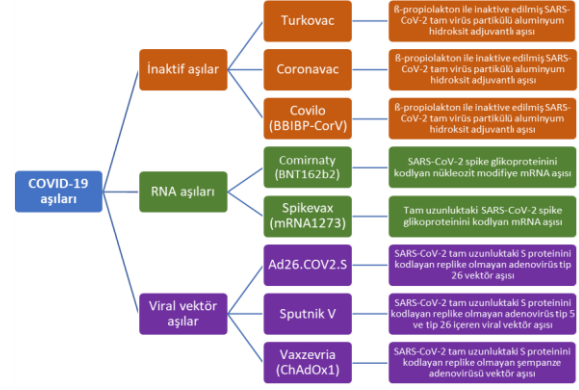
SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişilerdeki klinik bulgular oldukça değişkenlik göstermektedir; enfekte bazı kişiler asemptomatik iken bazıları hafif, orta ve şiddetli klinik bulgular göstermekte, bazı kişilerde ise enfeksiyon ölümle sonuçlanmaktadır. SARS-CoV-2 ile enfekte olan kişilerde şiddetli lenfopeni (özellikle CD8<sup>+</sup> T hücrelerinde), sitokin fırtınası, dolaşımdaki eozinofil sayısında belirgin azalma, enfeksiyonun erken döneminde IgM artışı ve sonrasında IgG yanıtının oluşması, albümin seviyesinde azalma, eritrosit sedimentasyon oranında, C-reaktif protein, prokalsitonin, interlökin-6, üre nitrojen, kreatinin, alanin transaminaz, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrojenaz, ferritin, fibrinojen, D-dimer, serum amiloid A, kardiak troponin I seviyelerinde artış görülmektedir (Azkur & Azkur, 2020; Azkur ve ark., 2020; Gao et al., 2021). SARS-CoV-2 epidemiyolojisinde kedi, gelincik, vizon ve makak gibi hayvanların COVID-19 benzeri semptomlar ile hastalık geliştirdikleri ve virüsün çevreye saçılmasında önemli rol oynadıkları görülmüştür. Özellikle Avrupa'daki vizon çiftliklerinde meydana gelen SARS-CoV-2 salgınlarının insanları da etkilemesi nedeniyle milyonlarca vizon itlaf edilmiştir. COVID-19 geçiren kişilerin kedilerinde ateş, kusma, iştahsızlık, bitkinlik gibi bulgular gözlemlendiği ve yüksek SARS-CoV-2 viral yüküne sahip oldukları belirlenmiştir. Deneysel olarak kedilerdeki SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile de kedilerdeki klinik bulguların geliştiği, viral saçılmanın olduğu ve hasta kedilerin sağlıklı kedileri aerosol yolla enfekte ettikleri de ortaya konulmuştur (Azkur, 2020; Shi et al., 2020).

### COVID-19'a Yönelik Aşı Çalışmaları

İnsanlık, COVID-19 pandemisi ile birlikte bir virüsün tüm dünyayı sağlık, ekonomi, sosyal, kültürel ve daha pek çok yönden etkilediğine şahitlik etmiştir. Salgının pandemi haline gelerek tüm dünyayı etkilemesiyle birlikte ülkelerin sağlık sistemlerinin zorlanması, karantina ve kapanmalarla oluşan ekonomik yükler, başta gıda olmak üzere tedarik zincirlerinde yaşanan aksaklıklar, ortaya yeni çıkan bu virüse karşı aşı ve tedavi seçeneklerinin olmaması gibi zorluklar ile tüm insanlık kendini eşi benzeri yaşanmamış bir sürecin içinde bulmuştur. Enfeksiyöz hastalıklardan korunmada en önemli ve etkili yöntem aşılama değildir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda kullanılacak etkin

bir tedavi yönteminin ve etkili bir ilacın henüz bulunmaması nedeniyle salgın ile mücadelede etkili ve kullanılabilir yöntem yine aşılar olarak karşımıza çıkmaktadır. COVID-19 salgınının ilk dönemlerinden itibaren bu hastalığa karşı aşı geliştirme çalışmaları farklı teknikler, teknolojiler, içerikler ile halen devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 27 Mayıs 2022 verilerine göre klinik denemesi yapılan 161 adet yeni aşı aday ve pre-klinik aşamada olan 198 adet aşı geliştirme çalışması mevcuttur. Geliştirilen bu aşı adayları arasında; inaktif aşı, canlı attenüe aşı, protein subunit aşı, DNA aşısı, RNA aşısı, virüs benzeri partikül aşısı, replike olan viral vektör aşı, replike olmayan viral vektör aşı, replike olan/olmayan viral vektör ile antijen sunan hücre aşısı, bakteriyel vektör aşı gibi farklı aşı çeşitleri mevcuttur. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre toplamda yaklaşık 11,6 milyar doz aşı uygulanmıştır ve 5,1 milyar kişi en az bir doz, 4,6 milyar kişi ise tam doz aşılanmıştır. Uygulanan COVID-19 aşılarının ülkeler arasında farklılık gösterdiği ve dünya genelinde toplam 38 adet onaylanmış ticari COVID-19 aşısının olduğu görülmektedir (Tablo 1). Geliştirilen ve onaylanarak ticari hale getirilen COVID-19 aşıları; inaktif, protein subunit, replike olmayan viral vektör, virüs benzeri partikül (virüs-like particles; VLP), RNA ve DNA aşılarıdır (Tablo 1). Bu ticari aşılar arasında; inaktif (Covilo, Coronavac), RNA (Spikevax, Comirnaty) ve viral vektör (Sputnik V, Ad26.COV2.S, Vaxzevria) olmak üzere toplam 7 adet COVID-19 aşısı dünya genelinde yaygın kullanılmaktadır (Şekil 1). İnaktif aşılarından Covilo (Sinopharm Beijing) 91 ülkede, Coronavac (Sinovac) ülkemiz dahil toplam 55 ülkede uygulanmaktadır. RNA aşılarından Spikevax (Moderna) aşısı 85 ülkede, Comirnaty (Pfizer/BioNTech) aşısı ülkemiz dahil toplam 144 ülkede onaylı olarak kullanılmaktadır. Viral vektör aşıları arasında Sputnik V (Gamaleya) ülkemiz dahil toplam 74 ülkede, Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson) 111 ülkede, Vaxzevria (Oxford/AstraZeneca) ise 138 ülkede kullanılmaktadır. Ülkemizde Sağlık Bakanlığınca onaylanmış olan 4 adet COVID-19 aşısı (Turkovac, Coronavac, Comirnaty ve Sputnik V) bulunmaktadır; fakat COVID-19'a karşı yapılan aşılamalarda bu aşılarından üçü (Turkovac, Coronavac, Comirnaty) uygulanmaktadır.

DSÖ verilerine göre COVID-19 pandemisinde dünya genelinde toplam vaka sayısı 557 milyon, toplam vefat sayısı ise 6,35 milyondur (WHO, 2022b). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan araştırmada, tam doz aşı ile hatırlatma dozu yaptırmış kişilere göre aşılanmamış kişilerde COVID-19 enfeksiyon riskinin 13,9 kat, ölüm riskinin ise 53,2 kat daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Tam doz aşı yaptıranlarla aşı yaptırmamış kişiler kıyaslandığında ise aşısız kişilerde COVID-19 enfeksiyon riski 4 kat, ölüm riski 12,7 kat daha yüksek olarak bulunmuştur (Johnson et al., 2022).



Şekil 1. Dünya genelinde ve ülkemizde yaygın olarak kullanılan COVID-19 aşı tipleri, ticari isimleri ve genel özellikleri.

Bu bağlamda tam doz aşılar sonrasında hatırlatma dozu yaptıranlarda hem enfeksiyon hem de ölüm riskinin çok daha az olduğu görülmektedir.

### Yaygın Kullanılan COVID-19 Aşıları

**1. İnaktif Aşılar:** Bu tür aşılar, tam virüs partikülünün immünojenitesini etkilemeden çeşitli fiziksel veya kimyasal yöntemlerle enfektivitesinin ortadan kaldırılması (inaktive edilmesi) ve adjuvant ilavesi ile elde edilen aşı türüdür. İnaktif aşılar enfeksiyöz olmayan virüs bulunması bakımından emniyetli olmasına karşın bağışık tepkisini uyarmak için gereken virüs dozu fazla olmakta ve ilave aşı dozlarına (rapel) ihtiyaç duyulmaktadır (Bolat & Doymaz, 1998). COVID-19 salgın başlangıcında virüsün izole edilmesi sonrasında geliştirilen ilk aşı tiplerinden biri inaktif aşılar. DSÖ verilerine göre Türkiye'nin geliştirmiş olduğu Turkovac aşısının da içinde olduğu toplam 11 adet onaylı ticari inaktif COVID-19 aşısı mevcuttur (Tablo 1).

Ülkemizde de pandeminin başlarında ilk kullanılan aşı olan Coronavac (Sinovac), β-propiolaktone ile inaktive edilmiş SARS-CoV-2 tam virüs partikülü ile hazırlanmış olan alüminyum hidroksitli bir inaktif aşıdır (Tablo 2) (Gao et al., 2020). Bu aşının faz 1/2 klinik çalışmalarından sonra pek çok ülkede faz 3 klinik çalışmalarına devam edilmiştir. Coronavac aşısının ülkemizdeki gönüllüler üzerinde yapılan faz 3 çalışmasının verilerine göre 14 gün ara ile uygulanan 2 doz aşılamadan 14 gün sonra aşı grubundaki katılımcıların %89,7'si reseptör-bağlayıcı alan (receptor-binding domain; RBD) özgül total antikor bakımından seropozitif duruma gelmiştir. Seropozitif olan aşı gönüllülerinin ise %92'sinde nötralizan antikor titresi belirlenmiştir. Ülkemizdeki bu çalışmanın sonuçlarına göre Coronavac aşı etkinliğinin %83,5 olduğu rapor edilmiştir (Tanriover ve ark., 2021). Şili'de Coronavac aşısı ile yapılan klinik çalışmalarda aşı etkinliği %65,9 olarak bulunmuş ve aşının hospitalizasyonu %87,5 oranında, yoğun bakım ünitesine yatışları %90,3 oranında engellediği belirlenmiştir (Jara et al., 2021).

<b>Tablo 1.</b> Onaylı ticari COVID-19 aşları listesi ve detayları.			
<b>Aşı Ticari Adı</b>	<b>Üretici Firma/Kurum</b>	<b>Onaylandığı Ülke Sayısı</b>	<b>Aşı Tipi</b>
<b>Covaxin</b>	Bharat Biotech	14 ülke	İnaktif
<b>KoviVac</b>	Chumakov Center	3 ülke (Belarus, Kamboçya, Rusya)	İnaktif
<b>Turkovac</b>	Health Institutes of Turkey	1 ülke (Türkiye)	İnaktif
<b>FAKHRAVAC (MIVAC)</b>	Organization of Defensive Innovation and Research	1 ülke (İran)	İnaktif
<b>QazVac</b>	Research Institute for Biological Safety Problems (RIBSP)	2 ülke (Kazakistan, Kırgızistan)	İnaktif
<b>KCONVAC</b>	Shenzhen Kangtai Biological Products Co	2 ülke (Çin, Endonezya)	İnaktif
<b>COVİran Barekat</b>	Shifa Pharmed Industrial Co	1 ülke (İran)	İnaktif
<b>Covilo</b>	Sinopharm (Beijing)	91 ülke	İnaktif
<b>Inactivated (Vero Cells)</b>	Sinopharm (Wuhan)	2 ülke (Çin, Filipinler)	İnaktif
<b>CoronaVac</b>	Sinovac	55 ülke (Türkiye dahil)	İnaktif
<b>VLA2001</b>	Valneva	2 ülke (Bahreyn, Birleşik Krallık)	İnaktif
<b>SpikoGen</b>	Vaxine/CinnaGen Co.	1 ülke (İran)	Protein subunit
<b>Aurora-CoV</b>	Vector State Research Center of Virology and Biotechnology	1 ülke (Rusya)	Protein subunit
<b>EpiVacCorona</b>	Vector State Research Center of Virology and Biotechnology	4 ülke (Kamboçya, Rusya, Türkmenistan, Venezuela)	Protein subunit
<b>Zifivax</b>	Anhui Zhifei Longcom	4 ülke (Çin, Kolombiya, Endonezya, Özbekistan)	Protein subunit
<b>Noora vaccine</b>	Bagheiat-allah University of Medical Sciences	1 ülke (İran)	Protein subunit
<b>Corbevax</b>	Biological E Limited	2 ülke (Botswana, Hindistan)	Protein subunit
<b>Abdala</b>	Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB)	6 ülke	Protein subunit
<b>Soberana 02</b>	Instituto Finlay de Vacunas Cuba	4 ülke (Küba, İran, Nikaragua, Venezuela)	Protein subunit
<b>Soberana Plus MVC-COV1901</b>	Instituto Finlay de Vacunas Cuba Medigen	1 ülke (Küba) 3 ülke (Paraguay, Somali, Tayvan)	Protein subunit Protein subunit
<b>Recombinant SARS-CoV-2 Vaccine (CHO Cell)</b>	National Vaccine and Serum Institute	1 ülke (Birleşik Arap Emirlikleri)	Protein subunit
<b>Nuvaxovid</b>	Novavax	37 ülke	Protein subunit
<b>Razi Cov Pars</b>	Razi Vaccine and Serum Research Institute	1 ülke (İran)	Protein subunit
<b>COVOVAX (Novavax formulation)</b>	Serum Institute of India	4 ülke (Hindistan, Endonezya, Filipinler, Tayland)	Protein subunit
<b>TAK-019 (Novavax formulation)</b>	Takeda	1 ülke (Japonya)	Protein subunit
<b>Convidecia</b>	CanSino	10 ülke	Replike olmayan viral vektör
<b>Covishield (Oxford/AstraZeneca formulation)</b>	Serum Institute of India	47 ülke	Replike olmayan viral vektör
<b>Vaxzevria</b>	Oxford/AstraZeneca	138 ülke	Replike olmayan viral vektör
<b>Ad26.COV2.S</b>	Janssen (Johnson & Johnson)	111 ülke	Replike olmayan viral vektör
<b>Gam-COVID-Vac</b>	Gamaleya	1 ülke (Rusya)	Replike olmayan viral vektör
<b>Sputnik Light</b>	Gamaleya	26 ülke	Replike olmayan viral vektör
<b>Sputnik V</b>	Gamaleya	74 ülke (Türkiye dahil)	Replike olmayan viral vektör
<b>Spikevax</b>	Moderna	85 ülke	RNA
<b>Comirnaty</b>	Pfizer/BioNTech	144 ülke (Türkiye dahil)	RNA
<b>TAK-919 (Moderna formulation)</b>	Takeda	1 ülke (Japonya)	RNA
<b>ZyCoV-D</b>	Zydus Cadila	1 ülke (Hindistan)	DNA
<b>Covifenz</b>	Medicago	1 ülke (Kanada)	VLP

Şili’de Coronavac ile iki doz aşılansmış kişilerde farklı SARS-CoV-2 varyantları ile yapılan nötralizasyon deneyi sonucunda orijinal izolata karşı %97,6, alfa varyantına karşı %84,62, gamma varyantına karşı %65,38, delta varyantına karşı %55,76 oranda nötralizan antikor varlığı belirlenmiştir (Melo-González et al., 2021). Çin’de yapılan bir çalışmada ise, Coronavac aşısı ile aşılansan 25 kişiden alınan kan serumu ile 2 farklı omikron varyantı (HKU691 ve HKU344-R346K) kullanılarak nötralizasyon deneyi yapılmış ve aşıli kişilerdeki antikorların omikron varyantlarını nötralize edemediği belirlenmiştir (Lu et al., 2021). COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş kişilere Coronavac aşısı uygulandıktan sonra oluşan nötralizan antikorların vahşi tip virüse karşı 1,8 kat, delta varyantına karşı 2,2 kat artış gösterdiği saptanmıştır (Zhang et al., 2021).

Ülkemizde, yerel SARS-CoV-2 izolatına (hCoV-19/Turkey/ERAGEM-001/2020) ait tam virüs partikülünün  $\beta$ -propiolaktone ile inaktive edilmesiyle hazırlanmış olan alüminyum hidroksit adjuvantlı bir inaktif aşı geliştirilmiş ve klinik faz çalışmaları sonucunda Turkovac adı ile ticarileşip COVID-19 aşılamlarında kullanılmaya başlanmıştır (Pavel et al., 2021).

**2. Protein Subunit Aşılar:** Virüsün immün sistem tarafından tanınan bir proteinini içeren aşı türüdür. Subunit aşılarda bakteri veya virüslere ait saflaştırılmış protein, rekombinant protein, polisakarit veya peptit kullanılmaktadır (Pollard & Bijker, 2021). DSÖ verilerine göre toplam 15 adet onaylanmış ticari protein subunit COVID-19 aşısı mevcuttur (Tablo 1) ve bu aşılans ülkemizde uygulanmamaktadır. Clover firmasının geliştirdiği S-Trimer (SCB-2019) aşısı, SARS-CoV-2 trimerik S proteinini içeren, adjuvant olarak alüminyum ve CpG 1018 içeren bir aşıdır. Rhesus makaklarında yapılan pre-klinik çalışmada aşılansan hayvanların SARS-CoV-2 klinik enfeksiyonundan korunduğu ve akciğerlerdeki viral yükü azalttığı belirlenmiştir. S-Trimer aşısının 21 gün ara ile 2 doz şeklinde uygulandıği faz 2 ve 3 klinik çalışmaları doğrultusunda aşının hastalığı tüm şiddetlerine göre genel koruyuculuğunun %67,2, hafif-şiddetli hastalık tablosuna karşı %83,7, şiddetli hastalık tablosuna karşı %100 koruyucu olduğu bildirilmiştir. Aşının, delta varyantına karşı %78,7, gamma varyantına karşı %91,8 ve mu varyantına karşı %58,6 oranında koruma sağladığı belirlenmiştir (Liang et al., 2021; Bravo et al., 2022).

Anhui Zhifei Longcom firması tarafından üretilen ZF2001 (Zifivax) aşısı, SARS-CoV-2 S proteinini RBD dimerinden oluşan ve adjuvant olarak alüminyum hidroksit ile hazırlanmış olan bir protein subunit aşıdır. Araştırmacılar, aşının farelerde ve rhesus makaklarında yapılan deneylerinde nötralizan antikor oluşumunu ve Th1/Th2 hücre yanıtını uyardığını, hayvanları SARS-CoV-2 enfeksiyonundan

koruduğunu belirlemişlerdir (An ve ark., 2022). ZF2001 ile 30 gün arayla toplam 3 doz aşılansan 17 yaş ve üzerindeki kişilerde aşının COVID-19’a karşı %75,7 etkili olduğu, şiddetli hastalığa karşı %87,6, COVID-19’a bağlı ölümlere karşı %86,5 oranda koruyucu olduğu belirlenmiştir (Dai et al., 2022).

Bir başka protein subunit aşı olan NVX-CoV2373 (Novavax), SARS-CoV-2 trimerik S proteinini ve saponin temelli Matrix-M adjuvantı ile hazırlanmıştır. Fare ve babunlardaki deneylerde NVX-CoV2373 aşısının nötralizan antikor yanıtı oluşturduğu, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> foliküler yardımcı T hücre yanıtı ile antijen özgül germinal central B hücre yanıtını uyardığı ve SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı koruduğu rapor edilmiştir (Tian et al., 2021). NVX-CoV2373 ile 21 gün ara ile yapılan 2 doz aşılamanın COVID-19’a karşı koruyucu etkinliği %89,8 olarak bildirilmiştir. Araştırmacılar ayrıca bu aşı ile influenza aşısının da birlikte yapılabileceğini çalışmalarında göstermiştir (Toback et al., 2022). ABD ve Meksika’da 18 yaş ve üzerindeki kişilere yapılan 2 doz NVX-CoV2373 aşılaması sonrasında aşı koruyuculuğu %90,4 olarak, aşının alfa varyantına karşı etkinliği ise %93,6 olarak bulunmuştur (Dunkle et al., 2022). Birleşik Krallık’ta yapılan klinik çalışmalarda ise 2 doz NVX-CoV2373 aşısı ile COVID-19’a karşı %89,7 oranda koruyuculuk sağlandığı, alfa varyantına karşı %86,3 etkili olduğu bildirilmiştir (Heath et al., 2021).

**3. RNA Aşılans:** COVID-19’a karşı geliştirilen RNA aşılans, viral proteinleri kodlayan mRNA moleküllerini içeren aşılansdır. DSÖ verilerine göre toplam 3 adet onaylanmış ticari COVID-19 RNA aşısı mevcuttur (Tablo 1). Bunlar; BNT162b2/Comirnaty (Pfizer/BioNTech), mRNA-1273 (Moderna) ve TAK-919 aşılansdır. BNT162b2/Comirnaty ve mRNA-1273 aşılans, lipid nanopartiküller ile çevrelenmiş haldeki SARS-CoV-2 S proteinini kodlayan nükleosid modifiye (N1-metil- $\psi$ -douridin  $\psi$ -douridin içeren) mRNA molekülünden oluşmaktadır (Tablo 2, Şekil 1). TAK-919 aşısı, mRNA-1273 aşısının bir Japon firması olan Takeda tarafından üretilmesi ile elde edilmiştir ve mRNA-1273 ile aynı formülasyona sahiptir. Pfizer/BioNTech tarafından geliştirilen BNT162b2/Comirnaty mRNA aşısı ile 2 doz aşılama yapılan 16 yaş ve üzeri kişilerde %95 oranında korunma sağlandığı belirlenmiştir (Polack et al., 2020). BNT162b2/Comirnaty aşısı 11-15 yaş arası gençlerde COVID-19’a karşı %100 koruyucu olarak, 5-11 yaş grubu çocuklarda ise %90,7 olarak bulunmuştur (Frenck et al., 2021; Walter et al., 2022). Moderna tarafından geliştirilen mRNA-1273 aşısının 18 yaş ve üzeri kişilerde yapılan klinik çalışmalarında COVID-19’a karşı %94,1 oranında korunma sağlandığı belirlenmiştir (Baden et al., 2021). mRNA-1273 aşısı 12-17 yaş arası gençlerde yapılan klinik çalışma sonucunda %93,3 oranında, 6-11 yaş arası

çocuklarda ise %88 oranında koruma sağlamaktadır (Ali et al., 2021; Creech et al., 2022).

mRNA-1273 aşısının ikinci dozundan sonra koruyuculuğunun süresi beş aydan fazla süre incelendiği bir çalışmada, iki doz mRNA-1273 aşısının COVID-19 enfeksiyonunu engelleme oranı %93,2, şiddetli COVID-19 vakalarını engelleme oranı %98,2 olduğu ve iki doz aşının kişileri beş aydan biraz daha uzun süre koruduğu belirlenmiştir (El Sahly et al., 2021). mRNA-1273 aşısı ile aşılanan kişilerde spike ve RBD özgül IgG titresi psödovirüs nötralizasyon testi ile belirlenip antikor titreleri ile aşı etkinliği arasındaki bağlantı incelendiğinde, %50 inhibitör dilüsyon (ID<sub>50</sub>) titresi 10 olan grupta aşı etkinliği %78, 100 olan grupta %91, 1000 olan grupta ise %96 olarak bulunmuş ve nötralizan antikor seviyesi arttıkça aşının koruyuculuğunun da arttığı bildirilmiştir (Gilbert et al., 2022). mRNA-1273 (Moderna) aşısı uygulanan kişilerden alınan serum örnekleri ile yapılan psödovirüs nötralizasyon testi sonucuna göre mRNA-1273 ile aşılanma sonucunda alfa, beta ve diğer bazı (20E (EU1), 20A.EU2, D614G-N439, mink cluster 5) varyantlara karşı koruma sağlandığı tespit edilmiştir (Wu et al., 2021a).

COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş kişilere BNT162b2 aşısı uygulandıktan sonra oluşan nötralizan antikorların vahşi tip virüse karşı 22,3 kat, delta varyantına karşı 20,4 kat artış gösterdiği saptanmıştır. Daha önceden COVID-19 geçirip BNT162b2 aşısı uygulanan kişilerde, iki doz BNT162b2 aşısı uygulanan kişilere göre delta varyantına karşı nötralizan antikor seviye ortalaması daha yüksek bulunmuştur (Zhang et al., 2021).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde mRNA aşısı (BNT162b2 veya mRNA-1273) ile aşıli veya COVID-19 geçirmiş olan gebe ve emziren kadınlarda yapılan araştırma sonucunda kordon kanı ve anne sütünde SARS-CoV-2 özgül nötralizan antikorlar saptanmıştır. Aşılı kadınların serumlarında IgG ve IgA antikorları enfeksiyonu geçirmiş kadınlara göre daha yüksek iken, süt serumundaki IgG ve IgA titreleri enfeksiyonu geçirmiş olan kadınlarda aşılı kadınlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Aşılı kadınlardaki RBD-özgül IgG ve nötralizan antikorların vahşi tip SARS-CoV-2'ye karşı etkili olduğu, alfa ve beta varyantlarına karşı etkinliğinin daha az olduğu bildirilmiştir. Aşılı kadınlardaki T hücre yanıtları ise hem vahşi tip virüse hem de her iki varyanta karşı etkili olarak bulunmuştur (Collier et al., 2021).

Çin'de yapılan bir çalışmada, Comirnaty (BNT162b2) aşısı ile aşılanan 25 kişiden alınan kan serumu ile iki farklı omikron varyantı (HKU691 ve HKU344-R346K) kullanılarak nötralizasyon deneyi yapılmış ve aşılı kişilerdeki antikorların omikron HKU691 izolatını %20 (5/25) örnekte ve HKU344-R346K izolatını %24 (6/25) örnekte nötrale

edebildiği rapor edilmiştir (Lu et al., 2021). Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada iki doz Comirnaty (BNT162b2) aşısının, alfa varyantına karşı %93,7 oranda, delta varyantına karşı %88 oranda etkili olduğu belirlenmiştir (Lopez Bernal et al., 2021).

**4. Viral Vektör Aşıları:** DSÖ verilerine göre toplam yedi adet onaylanmış ticari COVID-19 RNA aşısı mevcuttur (Tablo 1). Bu aşılar arasında; Convidecia (CanSino), Covishield (Serum Institute of India), Vaxzevria (Oxford/AstraZeneca), Ad26.COV2.S (Janssen), Gam-COVID-Vac (Gamaleya), Sputnik Light (Gamaleya) ve Sputnik V (Gamaleya) bulunmaktadır. Viral vektör aşılarından dünya genelinde en yaygın kullanılanlar AstraZeneca firmasının Vaxzevria ve Janssen (Johnson & Johnson) firmasının Ad26.COV2.S aşılarıdır. Ülkemizde ise viral vektör aşılarından Sputnik V aşısı kullanım onayı almıştır ancak bu aşının uygulanmasına dair bir veri henüz mevcut değildir.

ChAdOx1 / Vaxzevria (AstraZeneca) aşısı, SARS-CoV-2 tam uzunluktaki S proteinini kodlayan replike olmayan şempanze adenovirüsü vektör aşısıdır (Tablo 2, Şekil 1). ChAdOx1 aşısının koruyuculuğu tüm yaş gruplarında %74 olarak, 65 yaş ve üzeri grupta ise %83,5 olarak bulunmuştur. Aşının SARS-CoV-2 enfeksiyonunu engelleme oranı ise %64,3 olarak rapor edilmiştir (Falsey et al., 2021). Birleşik Krallık, Brezilya ve Güney Afrika'da yapılan klinik çalışmalarda ise ChAdOx1 aşısının koruyuculuğu %70,4 olarak bildirilmiştir (Voysey et al., 2021). İsveç'teki bir kohort çalışmasında iki doz ChAdOx1 (AstraZeneca) aşısı yaptıran kişilerdeki aşı koruyuculuğu araştırıldığında 15-30 günler arası %68 olan koruyuculuğun 120 günden sonra hiç belirlenemediği rapor edilmiştir (Nordström et al., 2022).

Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada iki doz ChAdOx1 aşısının, alfa varyantına karşı %74,5 oranda, delta varyantına karşı %67 oranda etkili olduğu belirlenmiştir (Lopez Bernal et al., 2021). Bir başka çalışmada aşının alfa varyantına karşı %70,4 oranda koruyucu olduğu belirlenmiştir (Emery et al., 2021). İki doz uygulanan ChAdOx1 aşısının beta varyantına karşı koruyuculuğunun %10,4 olduğu ve aşının bu varyanta karşı koruma sağlamadığı saptanmıştır (Madhi et al., 2021).

Janssen (Johnson & Johnson) firmasının ürettiği olduğu Ad26.COV2.S aşısı, SARS-CoV-2 tam uzunluktaki S proteinini kodlayan replike olmayan adenovirüs serotip 26 vektör aşısıdır (Tablo 2, Şekil 1). Tek doz Ad26.COV2.S aşılması sonrasında 57. günde SARS-CoV-2 özgül bağlayıcı ve nötrale edici antikorların aşılanan tüm kişilerde geliştiği bildirilmiştir (Stephenson et al., 2021). Bir çalışmada, bir veya iki doz Ad26.COV2.S aşısı uygulanan kişilerde ilk aşılamadan 8 ay sonra bile SARS-CoV-2 S proteini özgül CD8<sup>+</sup> ve CD4<sup>+</sup> T hücre yanıtının

devam ettiği ve parental izolat (WA1/2020) ile D614G, alfa, kappa, delta, gamma, epsilon ve beta varyantlarına karşı nötralizan antikora sahip oldukları gösterilmiştir (Barouch et al., 2021). Bir başka çalışma sonuçlarına göre, Ad26.COVS2.S aşısı uygulanan kişilerde beta ve gamma varyantlarına karşı nötralizan antikor seviyelerinin azaldığı ancak aşı sonrası oluşan nötralizan olmayan fonksiyonel antikorların ve T hücre yanıtlarının beta ve gamma varyantlarına karşı etkili olduğu rapor edilmiştir (Alter ve ark., 2021). Ad26.COVS2.S ile aşılardan rhesus makaklarında beta varyantına özgül bağlayıcı ve nötralize edici antikorların geliştiği ancak oluşan antikor titresinin parental (WA1/2020) varyantına karşı oluşan antikor titresinden daha düşük olduğu belirlenmiştir. Her iki varyanta karşı aşı sonrası oluşan hücrel immün yanıtın ise birbirine yakın olduğu saptanmıştır. Aşılardan makaklarda WA1/2020 ve beta varyantı ile yapılan challenge sonrasında alından bronkoalveolar lavaj sıvısı ve nazal sürüntü örneklerinde viral genom, beta varyantı grubundaki hayvanlarda WA1/2020 varyantı grubundaki hayvanlara kıyasla daha yüksek oranda belirlenmiştir. Çalışma sonucunda Ad26.COVS2.S aşısının makaklarda beta varyantına karşı da koruma sağladığı ve akciğer hasarından koruduğu bildirilmiştir (Yu et al., 2021). Tek doz Ad26.COVS2.S aşı etkinliğinin %52,9 olduğu ve koruyuculuğun altı aydan daha fazla sürdüğü bildirilmiştir. Tek doz Ad26.COVS2.S aşısı uygulanan kişilerin şiddetli/kritik COVID-19'a karşı %74,6 oranda, COVID-19'a bağlı hospitalizasyona karşı %75,6 oranda, COVID-19'a bağlı ölümlere karşı %82,8 oranda korunduğu rapor edilmiştir (Sadoff et al., 2022).

Ad5-nCoV / Convidecia (CanSino), SARS-CoV-2 S proteinini kodlayan replike olmayan adenovirüs tip 5 viral vektör aşısıdır. Bu aşının fare ve gelincik deneylerinde hem intramusküler (IM) hem de intranazal (IN) yolla uygulanması sonrasında humoral ve hücrel immün yanıt izlenmiştir. ELISA IgG titreleri IM grubunda 4. haftada en yüksek düzeye ulaşmış sonrasında azalırken, IN grubunda 4.-8. haftalarda sabit olarak en yüksek düzeyde kalmıştır. Aşılama sonrası oluşan IgG düzeyleri IN grubunda daha yüksek olarak belirlenmiştir. Nötralizan antikorlar IN grubunda aşılama sonrası 6. haftada, IM grubunda ise 8. haftada en yüksek seviyeye ulaşmıştır ve IN grubundaki nötralizan antikor titreleri daha yüksek bulunmuştur. Aşılama sonrasında hayvanların solunum yollarındaki S proteini özgül IgG hem IM hem IN gruplarında belirlenirken, S proteini özgül IgA sadece IN grubunda belirlenmiştir. Dalaktaki CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T hücrelerindeki IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  ve IL-2 yanıtı ise IM grubunda daha yüksek olarak saptanmıştır. Aşılardan hayvanlara uygulanan challenge sonrasında IM ve IN gruplarının solunum yollarında viral genom saptanmamış ve aşının alt ve üst solunum yollarındaki SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı koruyucu olduğu

belirlenmiştir (Wu ve et al., 2020). Ad5-nCoV aşısının insanlardaki klinik çalışmasında farklı dozlarda aşı IM yolla uygulanmış ve aşının güvenli ve immünojenik olduğu belirlenmiştir (Zhu et al., 2020a; Zhu et al., 2020b). Ad5-nCoV aşısı ile ilgili bir diğer çalışmada ise aşığı hem intramusküler (IM) hem intranazal (IN) yolla (aerosol) uygulamışlar ve aerosol COVID-19 aşısının ilk klinik verilerini elde etmişlerdir. Çalışmada katılımcılar beş gruba ayrılmıştır: i) 28 gün arayla IN yolla iki doz  $2 \times 10^{10}$  viral partikül, ii) 28 gün arayla IN yolla iki doz  $1 \times 10^{10}$  viral partikül, iii) 1 doz IM  $5 \times 10^{10}$  viral partikül, iv) 1 doz IM  $10 \times 10^{10}$  viral partikül, v) ilk doz IM yolla  $5 \times 10^{10}$  viral partikül 28 gün sonra IN yolla  $2 \times 10^{10}$  viral partikül ile aşılardan gruplardır. Çalışmada IM yolla aşılardan IN aşılardan göre daha fazla yan etki görülmüş, IN gruplarında aşı sonrası hiç ateş bulgusu bildirilmemiştir. İlk aşılardan sonra IM yolla aşılardan kişilerde serumda RBD-bağlayıcı IgG, RBD-bağlayıcı IgA ve SARS-CoV-2 özgül nötralizan antikor konsantrasyonları IN yolla aşılardan göre daha yüksek bulunmuştur. Son aşılardan 28 gün sonra ise SARS-CoV-2 özgül nötralizan antikor titre ortalamaları en yüksek olarak IM+IN aşı yapılan grupta belirlenmiş ve IN gruplardaki ortalama titrelerin IM gruplardaki titrelerle yaklaştığı gözlenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre iki doz aerosol aşılama ile tek doz IM aşılardan elde edilen nötralizan antikor yanıtı olduğu, IM aşılardan 28 gün sonra uygulanan aerosol aşılama ile ise en yüksek RBD-bağlayıcı IgG, RBD-bağlayıcı IgA ve SARS-CoV-2 özgül nötralizan antikor ortalaması elde edildiği bildirilmiştir (Wu et al., 2021b). Aerosol Ad5-nCoV aşısı rhesus makaklarında farklı viral dozlarda ( $2.5 \times 10^{10}$  ve  $1.5 \times 10^{11}$ ) test edilmiş ve hayvanlarda S proteinine karşı IgG, IgA yanıtı, SARS-CoV-2 özgül nötralizan antikor yanıtı, solunum yollarında IgG, IgA ve nötralizan antikor varlığı, periferik kan mononükleer hücre (peripheral blood mononuclear cells; PBMCs) örneklerinde hafız CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> hücrelerde IFN $\gamma$  ve TNF yanıtı geliştiği belirlenmiştir (Xu et al., 2022).

Gamaleya firması tarafından geliştirilen Sputnik V aşısı, SARS-CoV-2 S proteinini kodlayan replike olmayan adenovirüs tip 5 ve tip 26 içeren viral vektör aşısıdır. Aşının faz üç klinik çalışmalarındaki koruyuculuğu %91,6 olarak belirlenmiştir (Logunov et al., 2021). İki doz Sputnik V ile aşılardan kişilerden bir ay sonra alınan serum örnekleri ile vahşi tip virüs, alfa, beta ve E484K varyantlarına karşı nötralizasyon deneyi sonucunda aşının vahşi tip virüs ile alfa ve E484K varyantlarına karşı iyi koruma sağladığı ancak beta varyantına karşı koruma oranının düşük olduğu belirlenmiştir (Ikegame et al., 2021).

### Heterolog Aşı Uygulamaları

Günümüzde COVID-19 aşılarda homolog aşılamanın yanı sıra farklı aşı türleri ile yapılan

heterolog aşı uygulamaları yaygınlaşmıştır. Yapılan heterolog aşılamalara ilişkin immünolojik yanıt ve koruyuculuk oranlarına ait veriler de paylaşılmaya başlanmıştır.

Almanya’da yapılan bir çalışmada iki doz ChAdOx1, iki doz BNT162b2 (homolog) aşılama ile ChAdOx1 + BNT162b2 heterolog aşılama yapılan kişilerde son aşılama iki-üç ay sonraki immün yanıt değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre homolog ve heterolog aşılama ikinci dozu sonrasında tüm gruplarda anti-S-RBD-IgG ve IFN- $\gamma$  T hücre yanıtının artış gösterdiği belirlenmiştir (Hollstein et al., 2022a). Aynı çalışmada aşılamalardan üç-yedi ay sonraki humoral ve hücresele bağışıklık yanıtı değerlendirildiğinde, tüm aşı gruplarında aşılama iki-üç ay sonraki immün yanıtı kıyasla düşüş belirlenmiştir. Homolog ChAdOx1 aşılama ile anti-S-RBD-IgG yanıtının homolog BNT162b2 ve heterolog aşılama göre belirgin oranda düşük olduğu saptanmıştır (Hollstein et al., 2022b). Homolog ChAdOx1 ile heterolog ChAdOx1 ve BNT162b2 aşılama delta varyantına karşı koruyuculuğa ait verilerin sunulduğu bir başka çalışmada, ortalama anti-S-IgG titreleri homolog grupta 171,9 relative unit (RU)/mL iken heterolog grupta 611,0 RU/mL olarak belirlenmiştir. Alfa, beta, gamma, delta varyantlarına karşı nötralizan antikor titreleri homolog aşılama ile düşük iken heterolog aşılama tüm varyantlara karşı en az 25 NT<sub>50</sub> titre belirlenmiş ve heterolog aşılama %85’inde NT<sub>50</sub> 100 ve üzerinde titrede çıkmıştır (Behrens et al., 2021).

İki doz inaktif aşı (Covilo/BBIBP-CorV veya CoronaVac) ile aşılama kişilerin üçüncü dozunu mRNA aşısı ile (BNT162b2 veya mRNA-1273) heterolog olarak yaptırma durumunda omikron varyantına karşı RBD özgül antikor yanıtının homolog iki doz inaktif aşı yaptıranlara göre belirgin düzeyde artış gösterdiği rapor edilmiştir. Heterolog aşılama, SARS-CoV-2 G614, beta, delta ve omikron varyantlarına karşı oluşan RBD- ve S-özgül IgG antikorları ve nötralizan antikor titrelerinin, üç doz homolog mRNA aşısı yaptıranlardaki titrelele yakın olduğu belirlenmiştir. Ayrıca heterolog aşılama antikor titrelerinin üç doz homolog inaktif aşı yaptıranlardaki titrelerden belirgin düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. İki veya üç doz homolog inaktif aşılama kıyasla heterolog aşılama RBD-özgül hafıza B hücre ve S1-özgül T hücre yanıtının belirgin olarak arttığı belirlenmiştir. Çalışmada, inaktif aşı yapılan kişilere heterolog mRNA aşısı yapılması sonucunda humoral ve hücresele immün yanıtın oldukça iyi geliştiği ve varyantlara karşı etkili olduğu sonucuna varılmıştır (Zuo et al., 2022).

İlk dozların vektör aşı (ChAdOx1) veya mRNA aşısı (BNT162b2) ile yapıp ikinci dozun homolog veya heterolog (mRNA-1273 veya subunit aşı NVX-CoV2373 ile) yapıldığı kişilerdeki humoral immün

yanıtın araştırıldığı bir çalışmada, ikinci doz aşılama 28 gün sonra SARS-CoV-2 anti-spike IgG antikorları ölçülmüştür. Ortalama antikor titreleri; ChAdOx1/mRNA-1273 heterolog aşılama sonra 20114 ELISA laboratuvar ünitesi (ELU)/mL, ChAdOx1/NVX-CoV2373 heterolog aşılama sonra 5597 ELU/mL, ChAdOx1/ChAdOx1 homolog aşılama sonra ise 1971 ELU/mL olarak belirlenmiştir. İlk dozunu BNT162b2 aşısı ile olan grupta ise ortalama antikor titreleri BNT162b2/mRNA-1273 heterolog aşılama sonra 22978 ELU/mL, BNT162b2/NVX-CoV2373 heterolog aşılama sonra 8874 ELU/mL, BNT162b2/BNT162b2 homolog aşılama sonra ise 16929 ELU/mL olarak belirlenmiştir. Çalışmaya göre bir doz ChAdOx1 veya BNT162b2 yapıldıktan sonra heterolog olarak uygulanan mRNA-1273 aşısı ile güçlü bir SARS-CoV-2 S-özgül IgG yanıtı gelişmektedir (Stuart et al., 2022). İki doz BNT162b2 aşılama sonra homolog (BNT162b2) veya mRNA-1273 ile heterolog aşılama kişilerde SARS-CoV-2 S-özgül antikor titrelerinin, homolog aşılama grupta (22,382 IU/mL) heterolog aşılama gruba (29,751 IU/mL) göre daha düşük olduğu olarak bulunmuştur. Omikron varyantına karşı nötralizan antikorlar heterolog aşılama daha yüksek tespit edilmiştir (Poh et al., 2022).

Brezilya’da iki doz Coronavac ile aşılama kişilerin altı ay sonraki üçüncü dozlarının homolog veya heterolog (Ad26.COV2-S, BNT162b2 veya ChAdOx1) olarak yapılması sonucunda gelişen anti-S IgG ve nötralizan antikor yanıtı incelenmiştir. Coronavac aşılama sonrasında homolog aşılama kıyasla BNT162b2 ile aşılama anti-S IgG yanıtı 13,4 kat, Ad26.COV2-S ile aşılama 6,7 kat ve ChAdOx1 ile aşılama 7,0 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Nötralizan antikor yanıtı ise homolog aşılama kıyasla BNT162b2 ile aşılama 21,5 kat, Ad26.COV2-S ile aşılama 8,7 kat ve ChAdOx1 ile aşılama 10,6 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (Costa Clemens et al., 2022).

İlk aşılama ChAdOx1 ile yapıldıktan sonra homolog veya BNT162b2 ile heterolog olarak ikinci aşılama yapılan kişilerde immün yanıt karşılaştırıldığında, heterolog aşılama anti-S IgG yanıtı daha yüksek bulunmuş, SARS-CoV-2 S proteinine özgül CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T hücre yanıtında artış ve alfa, beta ve gamma varyantlarına karşı yüksek titrede nötralizan antikor yanıtı saptanmıştır (Barros-Martins et al., 2021). İlk aşılamanın ChAdOx1 ile yapılmasının ardından mRNA aşılarından (BNT162b2 veya mRNA-1273) biriyle ikinci doz uygulamasının yapıldığı kişilerde homolog ChAdOx1 ile aşılama yapılanlara kıyasla belirgin düzeyde daha yüksek S-özgül IgG, nötralizan antikor ve S-özgül CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T hücre yanıtı olduğu gözlenmiştir (Schmidt et al., 2021).



İki doz Coronavac ile aşılanan kişilere üç-altı ay sonra üçüncü aşı dozu homolog olarak Coronavac ile veya heterolog olarak Ad5-nCoV (Convidecia) ile uygulandığında, heterolog aşılananlarda ortalama nötralizan antikor titreleri, RBD-bağlayıcı IgG, delta varyantına karşı nötralizan antikorlar ve T hücre yanıtı daha yüksek bulunmuştur (Li et al., 2022). İki doz Coronavac ile aşılandıktan sonra BNT162b2 ile aşılananlarda SARS-CoV-2 özgül antikor titreleri ile delta varyantına karşı nötralizan antikor titreleri, iki doz Coronavac ile aşılanana kıyasla belirgin düzeyde yüksek ve iki doz BNT162b2 ile aşılanana yakınına titrede çıkmıştır. Omikron varyantına karşı nötralizan antikorlar iki doz Coronavac ile aşılanana hiç belirlenmezken heterolog aşılananlarda belirlenmiş ve iki doz BNT162b2 ile aşılanana kıyasla 1,4 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (Pérez-Then et al., 2022). Şili’de iki doz Coronavac aşısı yapılan kişilerde üçüncü doz aşısı Coronavac, BNT162b2 veya ChAdOx1 ile yapılmıştır. COVID-19’a karşı koruyuculuk; homolog Coronavac aşısı yaptıranlarda %78,8, heterolog BNT162b2 aşısı yaptıranlarda %96,5, heterolog ChAdOx1 aşısı yaptıranlarda ise %93,2 oranında belirlenmiştir (Jara et al., 2022). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da iki doz Coronavac ile aşılanmış kişilere üçüncü doz Coronavac veya BNT162b2 ile yapıldığında kişilerdeki immün yanıt incelendiğinde heterolog BNT162b2 aşılamanın hem hücresel hem de humoral yanıtı daha iyi uyardığı belirlenmiştir (Kuloğlu ve ark., 2022).

Heterolog CoronaVac/ChAdOx1 aşılamanın, homolog Coronavac veya homolog ChAdOx1 aşılamaına göre daha yüksek düzeyde anti-RBD IgG ve nötralizan antikor titresi oluşumunu ve alfa, delta ile beta varyantlarına karşı nötralizan antikor oluşumunu yüksek düzeyde sağladığı tespit edilmiştir (Wanlapakorn et al., 2022).

İsveç’teki bir kohort çalışmasında iki doz BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), iki doz mRNA-1273 (Moderna), iki doz ChAdOx1 (AstraZeneca), bir doz ChAdOx1 ve bir doz mRNA aşısı (BNT162b2 veya mRNA-1273) yaptıran kişilerdeki aşı koruyuculuğu araştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre BNT162b2 ile aşılananlarda 15-30 günler arası %92 olan koruyuculuğun 120 günden sonra %47’ye düştüğü belirlenmiştir. mRNA-1273 ile aşılananlarda 15-30 günler arası %96 olan koruyuculuğun 120 günden sonra %71’e düştüğü saptanmıştır. ChAdOx1 ve mRNA heterolog aşılama yaptıran kişilerde 15-30 günler arası %89 olan koruyuculuğun 120 günden sonra %66’ya gerilediği gözlenmiştir (Nordström et al., 2022).

### Gelecek Perspektifi

SARS-CoV-2 aşılarda güncel araştırma alanlarından birisi intranasal (IN) uygulamalardır.

Ad5-nCoV / Convidecia aşısının makaklarda deneysel ve insanlardaki klinik çalışmalarında IN uygulama yolunun kullanışlı olduğu, başarı oranının ise intramusküler (IM) enjeksiyon ile kıyaslanabilir düzeyde olduğu belirlenmiştir (Wu et al., 2021b; Xu et al., 2022).

SARS-CoV-2’nin NSP16 geninde bir nokta mutasyonu oluşturulduktan sonra elde edilen canlı attenüe aşı adayının (SARS-CoV-2 d16 mutant virüs), hamster ve transjenik farelere IN yolla verilmesi sonucunda hayvanlarda asemptomatik ve nonpatojenik enfeksiyona neden olduğu, akciğer ve dalakta CD4<sup>+</sup> ve CD8<sup>+</sup> T hücre yanıtını, SARS-CoV-2 özgül nötralizan antikor ve anti-RBD IgG yanıtını, serum ve bronkoalveolar lavaj sıvısında RBD-özgül IgA yanıtını güçlü şekilde uyardığı ve hayvanlardaki letal SARS-CoV-2 enfeksiyonuna (challenge) karşı koruma sağladığı bildirilmiştir (Ye et al., 2022).

SARS-CoV-2 rekombinant RBD subunit aşı adayı ile yapılan fare deneylerinde intradermal (ID), intramusküler (IM) ve intranasal (IN) yolla inokülasyon sonrası oluşan immün cevap karşılaştırıldığında, en yüksek IgG ve nötralizan antikor yanıtı ile mukozal immünitinin IN inokülasyon sonucunda olduğu belirlenmiştir. Alüminyum adjuvant ile birlikte kullanılan aşı adayının IN inokülasyon sonrasında alt ve üst solunum kanalında, genital kanalda ve bağırsaklarda RBD-özgül IgA yanıtı oluşturduğu, RBD özgül T hücre yanıtını indüklediği saptanmıştır (Du et al., 2021).

SARS-CoV-2 tam uzunlukta S proteinini kodlayan şempanze adenovirüsü vektör aşısının (ChAd-SARS-CoV-2-S) farelere IM ve IN yolla inokülasyonu denenmiştir. Aşının IM uygulaması ile sistemik humoral ve hücresel immün yanıt olduğu ve hayvanlarda akciğer enfeksiyonu, yangısı ve patolojisini engellediği belirlenmiştir. Tek doz IN aşı uygulamasının ise yüksek titrede nötralizan antikor, sistemik ve mukozal IgA ve T hücre yanıtı geliştirdiği ve solunum yollarında SARS-CoV-2 enfeksiyonunu neredeyse tamamen engellediği bildirilmiştir (Hassan et al., 2020). IM uygulamaya kıyasla IN yolla hamsterlere uygulanan ChAd-SARS-CoV-2-S aşısının, challenge sonrasında hayvanlarda klinik bulguları, akciğerde yangı ve patolojiyi, burun ve akciğerdeki viral yükü belirgin düzeyde azalttığı belirlenmiştir (Bricker et al., 2021). Farelere IN tek doz uygulanan ChAd-SARS-CoV-2 aşısının, yüksek titrede nötralizan antikor yanıtı ve kemik iliğinde S-özgül IgG ve IgA üreten plazma hücrelerini oluşturduğu, aynı zamanda beta, B.1.1.28 ve kappa varyantlarını nötralize eden antikorların aşılama dokuz ay sonraya kadar tespit edilebildiğini göstermişlerdir (Hassan et al., 2021a).

Rhesus makaklarında IN tek doz uygulanan ChAd-SARS-CoV-2 aşısı ile anti-S ve -RBD IgG, nötralizan

Aşı adı	Bileşimi
<b>Comirnaty (BNT162b2)</b>	<b>Ana bileşen:</b> SARS-CoV-2 tam uzunluktaki Spike proteinini kodlayan mRNA (225 µg/ 0.45 mL) <b>Yardımcı bileşenler:</b> 4-hidroksibütül)azanediyil)bis(hekzan-6,1-diyil)bis(2hekzildekanoat, polietilen glikol-2000-N,N-ditetradesilasetamid), 1,2 Distearoil-sn-glisero-3-fosfokolin (DSPC), kolesterol, potasyum klorid, potasyum dihidrojen fosfat, sodyum klorid, disodyum fosfat dihidrat, sükröz
<b>Spikevax (mRNA-1273)</b>	<b>Ana bileşen:</b> SARS-CoV-2 tam uzunluktaki Spike proteinini kodlayan mRNA (100 µg/ 0.5 mL) <b>Yardımcı bileşenler:</b> Lipid SM-102 (heptadekan-9-yl 8-((2-hidroksietil) [6-oxo-6-(undesiloksi)hekzil]amino)oktanoat), kolesterol, 1,2-distearoil-sn-glisero-3-fosfokolin (DSPC), 1,2-Dimiristoil-rac-glisero-3-metoksipolietilen glycol-2000 (PEG2000 DMG), trometamol, trometamol hydrochloride, asetik asit, sodyum asetat trihidrat, sükröz
<b>Ad26.COV2.S</b>	<b>Ana bileşen:</b> SARS-CoV-2 S glikoproteinini kodlayan Adenovirüs tip 26 (en az 8.92 log <sub>10</sub> enfeksiyöz ünite) <b>Yardımcı bileşenler:</b> 2-hidroksipropil-β-siklodekstrin (HBCD), sitrik asit monohidrat, etanol, hidroklorik asit, polisorbitat-80, sodyum klorid, sodyum hidroksit, trisodyum sitrat dihidrat
<b>Vaxzevria (ChAdOx1)</b>	<b>Ana bileşen:</b> SARS-CoV-2 S glikoproteinini kodlayan şempanze Adenovirüsü (en az 2.5 × 10 <sup>8</sup> enfeksiyöz ünite) <b>Yardımcı bileşenler:</b> L-Histidin, L-Histidin hidroklorid monohidrat, magnezyum klorid heksahidrat, polisorbitat 80 (E 433), etanol, sükröz, sodyum klorid, disodyum edetat (dihydrate)
<b>Coronavac</b>	<b>Ana bileşen:</b> 3 µg (600SU) inaktif SARS-CoV-2 (CZ02 suşu) virüsü <b>Adjuvant:</b> Alüminyum hidroksit <b>Yardımcı bileşenler:</b> Disodyum hidrojen fosfat dodekahidrat, sodyum dihidrojen fosfat monohidrat, sodyum klorid

antikor ve T hücre yanıtlarını uyardığı, yapılan challenge sonrasında ise aşının üst ve alt solunum yollarında viral yükü ve akciğer patolojisini önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir (Hassan et al., 2021b).

İntranazal yolla ChAdOx1 aşısı uygulanan hamster ve makaklarda yapılan challenge sonrası hayvanlarda güçlü bir immün yanıt geliştiği ve solunum yolundan saçılan viral titrede belirgin bir düşüş gözlenmiştir. İN yolla aşılanan hamsterlerin enfekte hamsterlerle ile direkt temas sonrasında SARS-CoV-2 enfeksiyonundan korundukları tespit edilmiştir (van Doremalen et al., 2021).

SARS-CoV-2 S1, nükleoprotein ve polimeraz proteinlerini kodlayan insan (Tri:HuAd) ve şempanze (Tri:ChAd) vektör aşı adaylarının IM ve IN yolla uygulanması sonucunda oluşan immün yanıt ve varyantlara karşı koruyuculukları araştırılmıştır. Tek doz IN yolla Tri:HuAd veya Tri:ChAd uygulamasının mukozal ve sistemik immün yanıt ile solunum yollarındaki T hücre yanıtını daha iyi uyardığı belirlenmiştir. Multifonksiyonel mukozal doku hafıza T hücre yanıtı ve solunum yolunda makrofaj yanıtı ise sadece IN yolla aşılanan hayvanlarda gelişmiştir. Tri:HuAd ve Tri:ChAd aşı adaylarının uygulanması sonrasında gelişen immün yanıt ve varyantlara karşı koruyuculuk açısından değerlendirildiğinde Tri:ChAd aşısı ile çok daha iyi sonuç elde edildiği ve alfa ile beta varyantlarına karşı da koruma sağlandığı rapor edilmiştir (Afkhami et al., 2022). Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar SARS-CoV-2 ile ilgili aşı geliştirmeleri için oldukça önemli bilgiler sunmaktadır (Ardicli ve ark., 2022).

## SONUÇ

SARS-CoV-2 pandemisi ile karşılaşılan zorluklar neticesinde ulusal aşı geliştirmenin önemi ve bu

konudaki ulusal strateji geliştirmenin önemi tecrübe edildi. Gelecekte insanlığın karşılaşılabileceği farklı enfeksiyöz salgınlarla mücadelede daha güçlü bir ülke konumunda olmamız için aşı üretim merkezleri, ile bu laboratuvar ve kuruluşlarda çalışacak kalifiye ve tecrübeli uzmanlara ihtiyaç olduğu aşikardır. Türkiye'nin aşı geliştirme ve üretme bakımından küresel piyasada etkili bir pozisyona gelebilmesi adına stratejik bir planlama ile aşı kapasitesini arttırması ve bu konuya yönelik plan ve projeleri büyük bir titizlik ve ivedilikle hayata geçirmesi gereklidir.

**Finansal Kaynak:** Çalışmaya finansal destek alınmamıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazar çalışma kapsamında herhangi bir kişisel ve finansal çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

## Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Ahmet Kürşat AZKUR, Emel AKSOY; **Tasarım:** Emel AKSOY, Ahmet Kürşat AZKUR; **Denetleme/Danışmanlık:** Ahmet Kürşat AZKUR; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Emel AKSOY, Ahmet Kürşat AZKUR; **Analiz ve/veya Yorum:** Emel AKSOY, Ahmet Kürşat AZKUR; **Kaynak Taraması:** Emel AKSOY, Ahmet Kürşat AZKUR; **Makalenin Yazımı:** Emel AKSOY, Ahmet Kürşat AZKUR; **Eleştirel İnceleme:** Emel AKSOY, Ahmet Kürşat AZKUR.

## KAYNAKÇA

Afkhami, S., D'Agostino, M. R., Zhang, A., Stacey, H. D., Marzok, A., Kang, A., ... & Xing, Z. (2022). Respiratory mucosal delivery of next-generation COVID-19 vaccine provides robust protection

- against both ancestral and variant strains of SARS-CoV-2. *Cell*, 185(5), 896-915.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.02.005>.
- Ali, K., Berman, G., Zhou, H., Deng, W., Faughnan, V., Coronado-Voges, M., ... & McPhee, R. (2021). Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adolescents. *New England Journal of Medicine*, 385(24), 2241–2251. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2109522>.
- Alter, G., Yu, J., Liu, J., Chandrashekar, A., Borducchi, E. N., Tostanoski, L.H., ... & Barouch, D. H. (2021). Immunogenicity of Ad26.COV2.S vaccine against SARS-CoV-2 variants in humans. *Nature*, 596(7871), 268–272. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03681-2>.
- An, Y., Li, S., Jin, X., Han, J., Xu, K., Xu, S., ... & Gao, G. F. (2022). A tandem-repeat dimeric RBD protein-based covid-19 vaccine zf2001 protects mice and nonhuman primates. *Emerging Microbes & Infections*, 11(1), 1058–1071. <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2056524>.
- Ardicli, O., Azkur, A.K., & Azkur, D. (2022). A potential immunological silver bullet for COVID-19: The trivalent chimpanzee adenoviral serotype-68 vector (Tri:ChAd). *Allergy*, 77(8), 2565-2567. <https://doi.org/10.1111/all.15333>.
- Azkur, A. (2020). COVID-19 ve hayvanlar. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 11(2), 49–60. <https://doi.org/10.38137/vetfarmatoksbulen.768811>.
- Azkur, A.K., Akdis, M., Azkur, D., Sokolowska, M., van de Veen, W., Brügggen, M.C., ... & Akdis, C.A. (2020b). Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*, 75(7), 1564-1581. doi: 10.1111/all.14364.
- Azkur, D. & Azkur, A.K. (2020). COVID-19 hastalığının immünopatolojisi ve immünolojisindeki güncel veriler. *Eurasian J Vet Sci, Covid-19 Special Issue*, 65-75.
- Baden, L.R., el Sahly, H.M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., ... & Zaks, T. (2021). Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *New England Journal of Medicine*, 384(5), 403–416. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2035389>.
- Barouch, D.H., Stephenson, K.E., Sadoff, J., Yu, J., Chang, A., Gebre, M., ... & Schuitemaker, H. (2021). Durable humoral and cellular immune responses 8 months after Ad26.COV2.S vaccination. *New England Journal of Medicine*, 385(10), 951–953. <https://doi.org/10.1056/nejmc2108829>.
- Barros-Martins, J., Hammerschmidt, S. I., Cossmann, A., Odak, I., Stankov, M. v., Morillas Ramos, G., ... & Behrens, G.M.N. (2021). Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *Nature Medicine*, 27(9), 1525–1529. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01449-9>.
- Behrens, G.M., Cossmann, A., Stankov, M.V., Nehlmeier, I., Kempf, A., Hoffmann, M. & Pöhlmann, S. (2021) SARS-CoV-2 delta variant neutralisation after heterologous ChAdOx1-S/BNT162b2 vaccination. *Lancet*, 398(10305):1041-1042. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01891-2.
- Bolat, Y. & Doymaz M.Z. (1998). Viral Hastalıklara Karşı Bağışıklık. *Veteriner Viroloji. Ders notları*, Elazığ.
- Bravo, L., Smolenov, I., Han, H.H., Li, P., Hosain, R., Rockhold, F., ... & Clemens, R. (2022). Efficacy of the adjuvanted subunit protein COVID-19 vaccine, SCB-2019: a phase 2 and 3 multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 399(10323), 461–472. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00055-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00055-1).
- Bricker, T.L., Darling, T.L., Hassan, A.O., Harastani, H.H., Soung, A., Jiang, X., ... & Boon, A.C.M. (2021) A single intranasal or intramuscular immunization with chimpanzee adenovirus-vectored SARS-CoV-2 vaccine protects against pneumonia in hamsters. *Cell Rep*, 36(3), 109400. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109400.
- Cao, C., Cai, Z., Xiao, X., Rao, J., Chen, J., Hu, N., ... & Xue, Y. (2021). The architecture of the SARS-CoV-2 RNA genome inside virion. *Nature Communications*, 12(1), 3917. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22785-x>.
- Collier, A.R.Y., McMahan, K., Yu, J., Tostanoski, L. H., Aguayo, R., Ansel, J., ... & Barouch, D.H. (2021). Immunogenicity of COVID-19 mRNA vaccines in pregnant and lactating women. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 325(23), 2370–2380. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7563>.
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses (2020) The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*, 5(4), 536-544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
- Costa Clemens, S.A., Weckx, L., Clemens, R., Almeida Mendes, A.V., Ramos Souza, A., Silveira, M.B.V., ... & de Arruda Cordeiro Matos, L.J. (2022). Heterologous versus homologous COVID-19 booster vaccination in previous recipients of two doses of CoronaVac COVID-19 vaccine in Brazil (RHH-001): a phase 4, non-inferiority, single blind, randomised study. *The Lancet*, 399(10324), 521–529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00094-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00094-0).

- Creech, C.B., Anderson, E., Berthaud, V., Yildirim, I., Atz, A.M., Melendez Baez, I., ... & KidCOVE Study Group. (2022). Evaluation of mRNA-1273 Covid-19 Vaccine in Children 6 to 11 Years of Age. *The New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203315>.
- Dai, L., Gao, L., Tao, L., Hadinegoro, S.R., Erkin, M., Ying, Z., ... & ZF2001 Global Trial Group. (2022). Efficacy and safety of the RBD-Dimer Covid-19 vaccine ZF2001 in adults. *The New England Journal of Medicine*, 386(22), 2097-2111. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202261>.
- Du, Y., Xu, Y., Feng, J., Hu, L., Zhang, Y., Zhang, B., ... & Peng, T. (2021). Intranasal administration of a recombinant RBD vaccine induced protective immunity against SARS-CoV-2 in mouse. *Vaccine*, 39(16), 2280-2287. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.006>.
- Dunkle, L.M., Kotloff, K.L., Gay, C. L., Áñez, G., Adelglass, J.M., Barrat Hernández, A.Q., ... & Dubovsky, F. (2022). Efficacy and safety of NVX-CoV2373 in adults in the United States and Mexico. *New England Journal of Medicine*, 386(6), 531-543. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2116185>.
- El Sahly, H.M., Baden, L.R., Essink, B., Doblecki-Lewis, S., Martin, J.M., Anderson, E.J., ... & Miller, J. (2021). Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at completion of blinded phase. *New England Journal of Medicine*, 385(19), 1774-1785. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2113017>.
- Emary, K.R.W., Golubchik, T., Aley, P.K., Ariani, C. v., Angus, B., Bibi, S., ... & Pollard, A.J. (2021). Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet*, 397(10282), 1351-1362. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00628-0).
- Falsey, A.R., Sobieszczyk, M.E., Hirsch, I., Sproule, S., Robb, M.L., Corey, L., ... & AstraZeneca AZD1222 Clinical Study Group. (2021) Phase 3 safety and efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*, 385(25), 2348-2360. doi: 10.1056/NEJMoa2105290.
- Frenck, R.W., Klein, N.P., Kitchin, N., Gurtman, A., Absalon, J., Lockhart, S., ... & Gruber, W.C. (2021). Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *New England Journal of Medicine*, 385(3), 239-250. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107456>.
- Gao, Q., Bao, L., Mao, H., Wang, L., Xu, K., Yang, M., ... & Qin, C. (2020) Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*, 369(6499), 77-81. doi: 10.1126/science.abc1932.
- Gao, Y. dong, Ding, M., Dong, X., Zhang, J. jin, Kursat Azkur, A., Azkur, D., ... & Akdis, C.A. (2021). Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Vol. 76, pp. 428-455. Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/all.14657>.
- Gilbert, P.B., Montefiori, D.C., McDermott, A.B., Fong, Y., Benkeser, D., Deng, W., ... & Koup, R. A. (2022). Immune correlates analysis of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine efficacy clinical trial. *Science*, 375(6576), 43-50. doi:10.1126/science.abm3425.
- Hassan, A.O., Kafai, N.M., Dmitriev, I.P., Fox, J. M., Smith, B.K., Harvey, I.B., ... & Diamond, M.S. (2020). A single-dose intranasal chad vaccine protects upper and lower respiratory tracts against SARS-CoV-2. *cell*, 183(1), 169-184.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.026>.
- Hassan, A.O., Feldmann, F., Zhao, H., Curiel, D.T., Okumura, A., Tang-Huau, T.L., ... & Diamond, M.S. (2021b) A single intranasal dose of chimpanzee adenovirus-vectored vaccine protects against SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques. *Cell Rep Med*, 2(4), 100230. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.
- Hassan, A.O., Shrihari, S., Gorman, M.J., Ying, B., Yaun, D., Raju, S., ... & Diamond, M.S. (2021a) An intranasal vaccine durably protects against SARS-CoV-2 variants in mice. *Cell Rep*, 36(4), 109452. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109452.
- Heath, P.T., Galiza, E.P., Baxter, D.N., Boffito, M., Browne, D., Burns, F., ... & Toback, S. (2021). Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine*, 385(13), 1172-1183. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107659>.
- Hollstein, M.M., Münsterkötter, L., Schön, M.P., Bergmann, A., Husar, T.M., Abratis, A., ... & Erpenbeck, L. (2022a). Interdependencies of cellular and humoral immune responses in heterologous and homologous SARS-CoV-2 vaccination. *Allergy*. Aug;77(8), 2381-2392. doi: 10.1111/all.15247
- Hollstein, M.M., Münsterkötter, L., Schön, M.P., Bergmann, A., Husar, T.M., Abratis, A., ... & Erpenbeck, L. (2022b). Long-term effects of homologous and heterologous SARS-CoV-2 vaccination on humoral and cellular immune responses. *Allergy*. May 25, 10.1111/all.15373. doi: 10.1111/all.15373.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

- ICTV (2021) Virus Taxonomy: 2021 Release. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
- Ikegame, S., Siddiquey, M.N.A., Hung, C.T., Haas, G., Brambilla, L., Oguntuyo, K.Y., ... & Lee, B. (2021). Neutralizing activity of Sputnik V vaccine sera against SARS-CoV-2 variants. *Nature Communications*,12(1),4598. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24909-9>.
- Jara, A., Undurraga, E.A., González, C., Paredes, F., Fontecilla, T., Jara, G., ... & Araos, R. (2021). Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. *New England Journal of Medicine*, 385(10), 875–884. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2107715>.
- Jara, A., Undurraga, E.A., Zubizarreta, J.R., González, C., Pizarro, A., Acevedo, J., ... & Araos, R. (2022). Effectiveness of homologous and heterologous booster doses for an inactivated SARS-CoV-2 vaccine: a large-scale prospective cohort study. *The Lancet Global Health*, 10(6), e798–e806. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00112-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00112-7).
- Johnson, A.G., Amin, A.B., Ali, A.R., Hoots, Brooke, Cadwell, B. L., Arora, S., ... & Scobie, H.M. (2022). COVID-19 incidence and death rates among unvaccinated and fully vaccinated adults with and without booster doses during periods of delta and omicron variant emergence - 25 U.S. Jurisdictions, April 4-December 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 71(4),132-138. doi: 10.15585/mmwr.mm7104e2.
- Kuloğlu, Z.E., El, R., Guney-Esken, G., Tok, Y., Talay, Z.G., Barlas, T., ... & Can, F. (2022) Effect of BTN162b2 and CoronaVac boosters on humoral and cellular immunity of individuals previously fully vaccinated with CoronaVac against SARS-CoV-2: A longitudinal study. *Allergy*, 77(8), 2459-2467. 10.1111/all.15316.
- Li, J., Hou, L., Guo, X., Jin, P., Wu, S., Zhu, J., ... & Zhu, F. (2022). Heterologous AD5-nCOV plus CoronaVac versus homologous CoronaVac vaccination: a randomized phase 4 trial. *Nature Medicine*,28(2),401–409. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01677-z>.
- Liang, J. G., Su, D., Song, T. Z., Zeng, Y., Huang, W., Wu, J., ... & Liang, P. (2021). S-Trimer, a COVID-19 subunit vaccine candidate, induces protective immunity in nonhuman primates. *Nature Communications*,12(1),1346. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21634-1>.
- Logunov, D.Y., Dolzhevikova, I. v., Shcheplyakov, D. v., Tukhvatulin, A. I., Zubkova, O. v., Dzharullaeva, A.S., ... & Gintsburg, A.L. (2021). Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*, 397(10275), 671–681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
- Lopez Bernal, J., Andrews, N., Gower, C., Gallagher, E., Simmons, R., Thelwall, S., ... & Ramsay, M. (2021) Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*, 385(7):585-594. doi: 10.1056/NEJMoa2108891.
- Lu, L., Mok, B.W.-Y., Chen, L.-L., Chan, J.M.-C., Tsang, O.T.-Y., Lam, B.H.-S., ... & To, K.K.-W. (2021). Neutralization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 omicron variant by sera from bnt162b2 or coronovac vaccine recipients. *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab1041>.
- Madhi, S.A., Baillie, V., Cutland, C.L., Voysey, M., Koen, A.L., Fairlie, L., ... & Izu, A. (2021). Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. *New England Journal of Medicine*, 384(20), 1885–1898. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2102214>.
- Melo-González, F., Soto, J.A., González, L.A., Fernández, J., Duarte, L.F., Schultz, B.M., ... & Bueno, S. M. (2021). Recognition of variants of concern by antibodies and t cells induced by a SARS-CoV-2 inactivated vaccine. *Frontiers in Immunology*, Nov9(12),747830. doi:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.747830>.
- Moeller, N.H., Shi, K., Demir, Ö., Belica, C., Banerjee, S., Yin, L., Durfee, C., Amaro, R.E. & Aihara, H. (2022) Structure and dynamics of SARS-CoV-2 proofreading exoribonuclease ExoN. *Proc Natl Acad Sci USA*, 119(9):e2106379119. doi: 10.1073/pnas.2106379119.
- Nordström, P., Ballin, M., & Nordström, A. (2022). Risk of infection, hospitalisation, and death up to 9 months after a second dose of COVID-19 vaccine: a retrospective, total population cohort study in Sweden. *The Lancet*, 399(10327), 814–823. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00089-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00089-7).
- Pavel, S.T.I., Yetiskin, H., Uygut, M.A., Aslan, A.F., Aydın, G., İnan, Ö., ... & Ozdarendeli, A. (2021). Development of an inactivated vaccine against SARS CoV-2. *Vaccines*, 9(11), 1266. <https://doi.org/10.3390/vaccines9111266>.
- Pérez-Then, E., Lucas, C., Monteiro, V.S., Miric, M., Brache, V., Cochon, L., ... & Iwasaki, A. (2022). Neutralizing antibodies against the SARS-CoV-2 Delta and Omicron variants following heterologous CoronaVac plus BNT162b2 booster vaccination. *Nature Medicine*, 28(3), 481–485. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01705-6>.
- Poh, X.Y., Tan, C.W., Lee, I.R., Chavatte, J.M., Fong, S.W., Prince, T., ... & Young, B.E. (2022) Antibody response of heterologous vs homologous

- mRNA vaccine boosters against the SARS-CoV-2 Omicron variant: interim results from the PRIBIVAC study, A Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*, ciac345. doi: 10.1093/cid/ciac345.
- Polack, F.P., Thomas, S.J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., ... & Gruber, W.C. (2020). Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *New England Journal of Medicine*, 383(27),2603–2615. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2034577>.
- Pollard, A.J. & Bijker, E.M. (2021) A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol*, 21(2),83-100. doi: 10.1038/s41577-020-00479-7.
- Sadoff, J., Gray, G., Vandebosch, A., Cárdenas, V., Shukarev, G., Grinsztejn, B., ... & Douoguih, M. (2022). Final analysis of efficacy and safety of single-dose Ad26.COV2.S. *New England Journal of Medicine*, 386(9), 847–860. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2117608>.
- Sasaki, M., Uemura, K., Sato, A., Toba, S., Sanaki, T., Maenaka, K., ... & Sawa, H. (2021). SARS-CoV-2 variants with mutations at the S1/ S2 cleavage site are generated in vitro during propagation in TMPRSS2-deficient cells. *PLoS Pathogens*, 17(1). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009233>.
- Schmidt, T., Klemis, V., Schub, D., Mihm, J., Hielscher, F., Marx, S., ... & Sester, M. (2021). Immunogenicity and reactogenicity of heterologous ChAdOx1 nCoV-19/mRNA vaccination. *Nature Medicine*,27(9),1530–1535. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01464-w>.
- Shi, J., Wen, Z., Zhong, G., Yang, H., Wang, C., Huang, B., ... & Bu, Z. (2020) Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science*, 368(6494),1016-1020. doi: 10.1126/science.abb7015.
- Stephenson, K.E., le Gars, M., Sadoff, J., de Groot, A. M., Heerwegh, D., Truyers, C., ... & Barouch, D. H. (2021). Immunogenicity of the Ad26.COV2.S vaccine for COVID-19. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 325(15), 1535–1544. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3645>.
- Stuart, A.S.V., Shaw, R.H., Liu, X., Greenland, M., Aley, P.K., Andrews, N.J., ... & Snape, M.D. (2022). Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial. *The Lancet*,399(10319),36–49. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02718-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02718-5).
- Tanriover, M.D., Doğanay, H.L., Akova, M., Güner, H. R., Azap, A., Akhan, S., ... & Aksu, K. (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*, 398(10296), 213–222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01429-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01429-X).
- Tian, J.H., Patel, N., Haupt, R., Zhou, H., Weston, S., Hammond, H., ... & Smith, G. (2021). SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. *Nature Communications*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20653-8>.
- Toback, S., Galiza, E., Cosgrove, C., Galloway, J., Goodman, A.L., Swift, P.A., ... & Fox, P. (2022). Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*,10(2),167–179. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00409-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00409-4).
- Van Doremalen, N., Purushotham, J.N., Schulz, J.E., Holbrook, M. G., Bushmaker, T., Carmody, A., ... & Munster, V. J. (2021). Intranasal ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 vaccination reduces viral shedding after SARS-CoV-2 D614G challenge in preclinical models. *Sci Transl Med*, 13(607):eab0755. doi: 10.1126/scitranslmed.ab0755.
- Voysey, M., Clemens, S.A.C., Madhi, S.A., Weckx, L.Y., Folegatti, P.M., Aley, P.K., ... & Oxford COVID Vaccine Trial Group. (2021) 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. *Lancet*, 397(10269):99-111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
- Walter, E.B., Talaat, K.R., Sabharwal, C., Gurtman, A., Lockhart, S., Paulsen, G.C., ... & C4591007 Clinical Trial Group. (2022) Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in children 5 to 11 years of age. *N Engl J Med*, 386(1),35-46. doi: 10.1056/NEJMoa2116298.
- Wanlapakorn, N., Suntronwong, N., Phowattanasathian, H., Yorsaeng, R., Thongmee, T., Vichaiwattana, P., ... & Poovorawan, Y. (2022). Immunogenicity of heterologous inactivated and adenoviral-vectored COVID-19 vaccine: Real-world data. *Vaccine*, 40(23), 3203–3209. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.04.043>.
- WHO (2022a) Tracking SARS-CoV-2 variants. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
- WHO (2022b) WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>

- Wu, K., Werner, A.P., Moliva, J.I., Koch, M., Choi, A., Stewart-Jones, G.B.E., ... & Edwards, D.K. (2021a) mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv*, 2021.01.25.427948. doi: 10.1101/2021.01.25.427948.
- Wu, S., Huang, J., Zhang, Z., Wu, J., Zhang, J., Hu, H., ... & Chen, W. (2021b). Safety, tolerability, and immunogenicity of an aerosolised adenovirus type-5 vector-based COVID-19 vaccine (Ad5-nCoV) in adults: preliminary report of an open-label and randomised phase 1 clinical trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(12), 1654–1664. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00396-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00396-0).
- Wu, S., Zhong, G., Zhang, J., Shuai, L., Zhang, Z., Wen, Z., ... & Chen, W. (2020). A single dose of an adenovirus-vectored vaccine provides protection against SARS-CoV-2 challenge. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17972-1>.
- Xu, F., Wu, S., Yi, L., Peng, S., Wang, F., Si, W., ... & Zhu, T. (2022). Safety, mucosal and systemic immunopotency of an aerosolized adenovirus-vectored vaccine against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Emerg Microbes Infect*, 11(1),438-441. doi: 10.1080/22221751.2022.2030199.
- Ye, Z.-W., Ong, C. P., Tang, K., Fan, Y., Luo, C., Zhou, R., ... & Jin, D.-Y. (2022). Intranasal administration of a single dose of a candidate live attenuated vaccine derived from an NSP16-deficient SARS-CoV-2 strain confers sterilizing immunity in animals. *Cell Mol Immunol*, 19(5),588-601. doi: 10.1038/s41423-022-00855-4.
- Yu, J., Tostanoski, L. H., Mercado, N.B., McMahan, K., Liu, J., Jacob-Dolan, C., ... & Barouch, D.H. (2021). Protective efficacy of Ad26.COV2.S against SARS-CoV-2 B.1.351 in macaques. *Nature*, 596(7872), 423–427. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03732-8>.
- Zhang, L., Jackson, C.B., Mou, H., Ojha, A., Peng, H., Quinlan, B.D., ... & Choe, H. (2020) SARS-CoV-2 spike-protein D614G mutation increases virion spike density and infectivity. *Nat Commun.*, 11(1),6013. doi: 10.1038/s41467-020-19808-4.
- Zhang, R., Khong, K.W., Leung, K.Y., Liu, D., Fan, Y., Lu, L., ... & Hung, I.F.N. (2021). Antibody response of BNT162b2 and coronavac platforms in recovered individuals previously infected by COVID-19 against SARS-CoV-2 wild type and delta variant. *Vaccines*,9(12). <https://doi.org/10.3390/vaccines9121442>.
- Zhu, F.C., Guan, X.H., Li, Y.H., Huang, J.Y., Jiang, T., Hou, L.H., ... & Chen, W. (2020b). 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*,396(10249),479–488. [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., ... & Chen, W. (2020a). 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*, 395(10240), 1845–1854. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3).
- Zuo, F., Abolhassani, H., Du, L., Piralla, A., Bertoglio, F., de Campos-Mata, L., ... & Pan-Hammarström, Q. (2022). Heterologous immunization with inactivated vaccine followed by mRNA-booster elicits strong immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. *Nature Communications*,13(1),2670. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30340-5>.