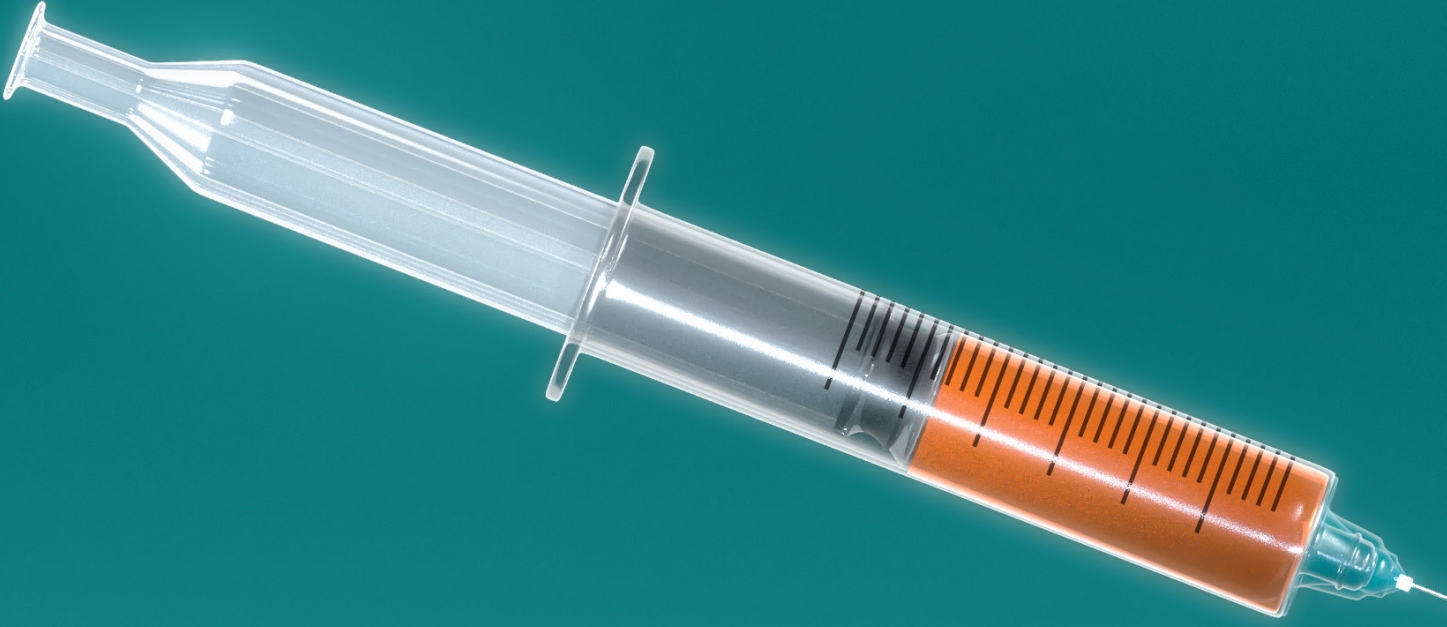


COVID-19 MÜCADELESİNDE AŞI İLE İLGİLİ GELİŞMELER



Birçok ülkede CoVID-19'a karşı aşı geliştirmeyi amaçlayan çalışmalar yürütülmektedir. Aşı geliştirme çalışmaları preklinik ve klinik deneylerin yapıldığı farklı aşamalardan oluşur.

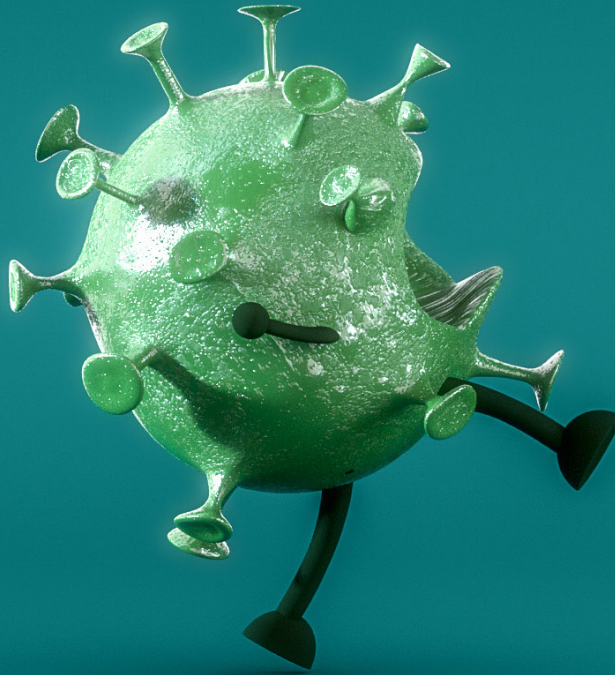
Erdoğan MERT

Doktora Öğrencisi, İstanbul Arel Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Siyaset Bilimi ve Uluslararası İlişkiler Bölümü

Ilk olarak 31 Aralık 2019 tarihinde Çin'in Wuhan kentinde başladığı ilan edilen fakat sonradan yapılan değerlendirmelerde Kasım ayı ortalarında da vakaların olduğu anlaşılan yeni tip corona virüsle (novel coronavirus, nCoV) ilişkili pnömoni olgularının pandemi düzeyine ulaştığı, 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ilan edilmiştir. Sonraki değerlendirmelerde adı COVID-19 (novel CORonaVirusDisease2019) olarak tanımlanan hastalık tablosu kısa sürede tüm dünyada toplum sağlığını etkileyen bir hal almıştır. COVID-19 vakalarında saptanan yeni tip corona virüs, genomik ve elektron mikroskopik incelemelerle Corona-viridae ailesinde sınıflandırılmış ve hastalık etkeni SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. 1960'lı yıllardan bu yana insanlarda enfeksiyon oluşturduğu bilinen 6 adet corona virüs tespit edilmiş ve patojenitelerine göre gruplandırılmıştır. Bunlardan HCoV-229E, HKU1, OC43 ve NL63 düşük patojeniteli corona virüsler olarak değerlendirilirken, Şiddetli Akut

Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS-CoV-1) ve Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS-CoV) yüksek patojeniteli insan corona virüsleri olarak ele alınmaktadır (Yeşilbağ ve Aytoğu, 2020a: 240).

Yeni tanımlanan SARS-CoV-2 enfeksiyonu, 2002-2003 yıllarında salgına yol açan yüksek patojeniteli SARS-CoV-1 virüsüne ve 2012 yılında görülmeye başlanan MERS-CoV enfeksiyonlarına klinik ve epidemiyolojik yönden benzerlikler göstermektedir. Bu etkenlerin tüm genom sekanslarının karşılaştırılması sonucunda SARS-CoV-2 virüsünün SARS-CoV-1 genomu ile %79 oranında benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir (Lu vd. 2020). Ancak SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 hastalığının duyarlı ve şüpheli vakalar arasındaki yayılım hızı bilinen diğer corona virüs enfeksiyonlarına göre oldukça yüksek seyretmektedir (Yeşilbağ ve Aytoğu, 2020b).





Günümüzde COVID-19 aşı çalışmalarıyla ilgili olarak adenovirus tip 5 vektör aşısı, inaktif virüs aşısı, mRNA içeren lipid nanopartikül aşısı ve plasmid DNA aşıları faz I ve faz II klinik deneme aşamalarına ulaşmıştır (WHO, 2020b).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 22 Haziran 2020 tarihi itibarıyla dünya genelinde 8.860.331 vaka tespit edilmiş ve 465.740 ölüm kaydedilmiştir (WHO, 2020a). Pandeminin izleyeceği muhtemel sürece ilişkin farklı öngörüler değerlendiriliyor olsa da; OC43, 229E, NL63 ve HKU1 gibi diğer insan corona virüslerinde olduğu gibi COVID-19’unda belirli bir zaman dilimi içinde endemik hale dönüşebilmesi kuvvetli olasılıklar arasındadır. Ancak sadece 6 aylık bir zaman diliminde ölümlerle sonuçlanan vaka sayılarının 500.000’e yaklaşması, bağışık yanıtın tam olarak belirlenememiş olması, gerçek manada antiviral etkinlik gösteren ilaçların bilinmemesi vb. sebeplere dayanarak, hastalığın insan popülasyonları arasında yayılımının kısıtlanması amacıyla en etkili stratejilerden biri olarak aşı uygulaması öne çıkmaktadır. COVID-19 pandemisinin 200’e yakın ülkeyi kapsayan bir soruna dönüşmesiyle birlikte SARS-CoV-2’ye karşı aşı geliştirilmesi de küresel bir amaç haline gelmiştir.

Günümüzde COVID-19 aşı çalışmalarıyla ilgili olarak adenovirus tip 5 vektör aşısı, inaktif virüs aşısı, mRNA içeren lipid nanopartikül aşısı ve

plasmid DNA aşılı faz I ve faz II klinik deneme aşamalarına ulaşmıştır (WHO, 2020b). Bu aşı platformları haricinde canlı attenüe, protein subünit ve DNA aşısı gibi aşı çalışmaları da devam etmektedir (Checcucci vd., 2020; WHO, 2020).

İlk olarak 2002 yılında yine Çin’de ortaya çıkan SARS epidemisinin yüksek letaliteyle seyretmesi sebebiyle, salgın bitmiş olmasına rağmen hastalık etkeni olan SARS-CoV-1 virüsüne karşı aşı geliştirme çalışmaları devam ettirilmiştir (WHO, 2020b). SARS-CoV-1 ve SARS-CoV-2 arasında tespit edilen genetik benzerliklerden dolayı geçmişte SARS-CoV-1’le yürütülen immunolojik çalışmalar güncel pandemide aşı geliştirilmesine de yol gösterici niteliktedir.

Preklinik ve Klinik Faz Çalışmaları

Birçok ülkede CoVID-19’a karşı aşı geliştirmeyi amaçlayan çalışmalar yürütülmektedir. Aşı geliştirme çalışmaları preklinik ve klinik deneylerin yapıldığı farklı aşamalardan oluşur. Preklinik aşamalar ise temel Ar-Ge, deneysel geliştirme ve hayvan deneyleri süreçlerini kapsar.

Hayvan deneylerinde; güvenlik testleri, immunojenite ve koruyuculuk denemeleri gerçekleştirilir. Dolayısıyla aday bir aşının klinik faz çalışmalarına gelebilmesi bile uzun zaman alır.

Pandemi gibi olağan dışı süreçlerde bazı deneysel aşamaların hızlandırılması yoluna gidilir. Ancak her durumda güvenlik ve koruma testlerinin kabul edilebilir/onaylanmış süreçlerden geçmesi zorunludur. Öncelikle hazırlanan aşı aday formülasyonları laboratuvar hayvan modellemelerinde denir.

Hayvan denemelerini takiben aşı formülasyonunun insanlardaki güvenilirliğini ve immunojenitesini belirlemek üzere genel kabul görmüş standart koşullar içeren 3 aşamalı faz çalışmaları uygulanır.

Aşı Çalışmalarında Güncel Durum

Nisan 2020 itibariyle küresel COVID-19 aşı geliştirme platformuna kayıtlı toplam 115 aşı adayı bulunurken, 18 Haziran 2020 tarihinde DSÖ tarafından ilan edilen listede 13 tanesi klinik faz çalışmaları aşamasında olmak üzere toplam 141 aşı çalışması yer almaktadır (WHO, 2020b). Aktif aşı çalışmalarının yaklaşık %70’i özel sektör kuruluşları tarafından, %30’a yakın bir kısmı ise

akademik ve kamu kurumları tarafından yürütülmektedir. Virüse ve enfeksiyona ilişkin bilimsel deneyimin çok sınırlı olması ve kısa sürede etkin bir aşı elde etmeye yönelik beklentiler nedeniyle aşı geliştirme sürecindeki birçok firma, üniversite ve kamu kurumlarının işbirliği/güçbirliği platformları oluşturma mecburiyetinde kaldığı da görülmektedir. Her ne kadar çok sayıda aşı geliştirme projesi yürütülüyor olsa da proje yürüten kurumların çok büyük bir bölümü üretim deneyimi ve kapasitesinden yoksundur. Buradan hareketle küresel bir koordinasyon ihtiyacı olduğunu ileri süren yaklaşımlar bulunmaktadır (Thanh vd., 2020).

Hayvan deneylerinde spesifik antikörlerin hem serumda hem de akciğer sıvısında tespit edilmesi bu aşının COVID-19 enfeksiyonlarında solunum sistemi dokularında koruma sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Doğal olarak çalışmaların büyük çoğunluğunun Ar-Ge ölçeğinde kalması beklense de; buradan edinilen deneyimlerin daha sonraki dönemlerde çıkması olası yeni corona virüs salgınlarına karşı yürütülecek çalışmalara rehber olacağı kesindir.

Yakın zamanda COVID-19 için sentetik DNA aşısı geliştirilmiş ve SARS-CoV-2 pseudovirusa ve vahşi tip SARS-CoV-2 virüslerine karşı nötralizan antikör oluşturduğu kanıtlanmıştır (Smith vd., 2020). Bu tür aşılarda muhafazasında liyofilizasyon veya dondurma işlemine ihtiyaç duyulmadığı, 2-8°C’de yıllarca, oda sıcaklığında 1 yıl ve 37°C 1 ay stabil kalabildiği değerlendirilmiştir. Her ne kadar insan çalışmaları henüz gerçekleştirilmese de tek doz uygulama sonrasında kobaylarda serokonversiyon tespit edilmiştir. Uygulamadan birkaç gün sonra SARS-CoV-1 ile çapraz reaksiyon veren hem humoral hem de hücresel yanıtın geliştiği belirlenmiştir. Hayvan deneylerinde spesifik antikörlerin hem serumda hem de akciğer sıvısında tespit edilmesi bu aşının COVID-19 enfeksiyonlarında solunum sistemi dokularında koruma sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Adenovirus tip 5 vektör tabanlı COVID-19 aşısının insan denemelerine yönelik ilk sonuçları ise Mayıs 2020 itibarıyla kamuoyuna duyurulmuştur (Zhu vd. 2020). Spike Proteininin viral vektör aracılığıyla ekspresyonunun sağlandığı bu aşının replikasyon özelliği yoktur ve sağlıklı bireylerde rahatlıkla tolere edilebildiği ve immun yanıt oluşturabileceği değerlendirilmektedir. Farklı dozlarda yapılan denemelerin tamamında kısa sürede hem spesifik antikor hem de T hücre yanıtının geliştiği görülmüştür. T hücre yanıtları tek doz uygulamadan 14 gün sonra, spesifik humoral immun yanıt ise aşılamadan 28 gün sonra en üst seviyeye ulaşmıştır.

Aşı Tipleri

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

1. Komple viron aşıları: Mevcut aşıların birçoğu attenüe (zayıflatılmış) ya da inaktive edilmiş virüs aşılarıdır. Zayıflatılmış ya da inaktive edilmiş bir biçimde virüsün kendisi kullanıldığından güvenlik süreçleri çok sıkıdır.

2. Nükleik asit bazlı nükleik (DNA ve mrna) aşıları: Bu tip aşılar bağışıklık tepkisine yol açan bir koronavirüs proteini için genetik yapının (DNA veya mrna şeklinde) kullanılması hedefleniyor. Nükleik asit, insan hücrelerine yerleştirilir. Bu hücrelerde virüs proteininin kopyaları çıkarılır. Kopyalanan çoğu zaman virüsün başak [Spike (S protein)] proteindir. RNA aşısında, virüsün genetik kodunu taşıyan RNA bir kişiye enjekte edilir. DNA aşısında, benzer şekilde virüsün hedefteki proteinini yapmak üzere genetik kod kişiye verilir.

3. Viral vektör aşıları: Bu aşılar başka bir virüs, aşı adayının virüsünün genetik materyalini kişiye taşır. Taşıyıcı virüs (adenovirüs, kızamık), vücutta corona virüs proteinleri üretebilecek şekilde genetik olarak tasarlanır. Çoğalma yeteneği olan viral vektör aşılarına örnek yeni onaylanan Ebola aşısıdır. Çoğalma yeteneği olmayan viral vektör aşılarında en çok adenovirus kullanılmaktadır.

4. Protein bazlı aşılar: Bu aşılar corona

virüsün dış kaplamasını taklit eden protein parçaları veya protein kabuğu kullanılır. Protein alt birimleri (Protein Subünit) üzerinde çalışan aşılar genellikle virüsün S proteinine veya reseptör bağlanma alanı adı verilen önemli bir kısmına odaklanılmaktadır. Virüs benzeri parçacıkların [virus-like particle (VLP)] kullanıldığı aşılar boş virüs kabukları, corona virüs yapısını taklit eder; ancak genetik materyalden yoksun oldukları için bulaşıcı değildir.

Çinli cansino Biologics şirketi, ülkenin Askeri Tıp Bilimleri Akademisi'ndeki Biyoloji Enstitüsü ile ortaklaşa, Ad5 adlı bir adenovirüse dayalı bir aşı geliştirdi.

Aşı Adayları

Dünyada COVID-19 Aşı Çalışmalarının Durumu: DSÖ dünyada süren aşı çalışmalarının listesini 3 Eylül 2020 tarihinde güncelleyerek yayımladı. Buna göre, klinik değerlendirme aşamasında 34 ve klinik öncesi değerlendirme sürecinde de 142 olmak üzere toplam 176 aşı çalışması bugün itibarı ile devam etmektedir. Klinik araştırma Evre 3 aşamasındaki sekiz aşı adayının üçü çoğalma yeteneği olmayan viral vektör aşısı, üçü inaktif virüs aşısı, ikisi de RNA aşısıdır (WHO, 2020d):

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

“Oxford Üniversitesi Aşısı” olarak bilinen “AZD1222 (chadox1 ncov-19)”u geliştiren Oxford Üniversitesinden bir ekip ve aşı üretimi ve tedarik ortağı olan firma ise astrazenecadır; kayıtlarda “University of Oxford/astrazeneca” olarak geçmektedir. Ekip, 20 Ocak'tan beri aşı geliştirmeye çalışmaktadır.

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

Çinli cansino Biologics şirketi, ülkenin Askeri Tıp Bilimleri Akademisi'ndeki Biyoloji Enstitüsü ile ortaklaşa, Ad5 adlı bir adenovirüse dayalı bir aşı

geliştirdi. Mayıs ayında, Faz 1 güvenlik denemesinden umut verici sonuçlar yayınladılar ve Temmuz ayında Faz 2 denemelerinin aşının güçlü bir bağışıklık tepkisi gösterdiğini bildirdi. Çin ordusu, aşığı 25 Haziran'da bir yıl süreyle "özel olarak ihtiyaç duyulan ilaç" olarak onayladı.

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

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

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

Klinik değerlendirme aşamasında 34 ve klinik öncesi değerlendirme sürecinde de 142 olmak üzere toplam 176 aşı çalışması itibari ile devam etmektedir



5. Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm

6. Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm

Her üç aşı da Çin'de üretilen inaktif virüs aşılardır. Coronavac en çok bilinenidir. Her üçü de 0.14 ya da 0.21 olmak üzere 2 doz kas içine uygulanmaktadır. Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm, aşısı ile çok sınırlı bilgi bulunmaktadır. Sinopharm ayrıca Pekin Biyolojik Ürünler Enstitüsü tarafından geliştirilen ikinci bir inaktif virüs aşısını da test ediyor. Birleşik Arap Emirlikleri'ndeki 3. Aşama denemelerinde 5 bin kişi Wuhan Enstitüsü versiyonunu alırken, 5 bin kişi de Pekin Enstitüsü versiyonunu alıyor. Sinopharm, Çin hükümetinin, etkisiz hale getirilmiş iki virüs aşısından birini Temmuz ayında acil kullanım için onayladığını, ancak hangisinin onay alındığını net olmadığını söylemiştir. (Coronavirus Vaccine Tracker, n.d.)

7. Moderna Aşı Çalışması

Amerikan biyoteknoloji şirketi Moderna, vücudu kendi viral proteinleri üretmesi için haberci RNA (veya kısaca mrna) kullanarak bir aşı adayı geliştiriyor. Aşığı geliştirmek için virüsün kendisini kullanmaya gereksinim yok; bunun yerine virüste olan bilgiyi kullanabiliriz ve bu bilgiyi doğrudan hastaya aktarabiliriz. Nihayetinde hasta kendi aşısını geliştirecektir. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri ve Moderna şirketi bu yaklaşımı kullanarak 42 günlük rekor bir hızla genetik kodlamadan test sürecine ulaşan bir aşı hazırlamayı başardılar.

8. Biontech/Fosun Pharma/Pfizer

Türk asıllı bilim insanı çiftin sahibi olduğu Alman Biontech şirketi, New York merkezli Pfizer ve Çinli ilaç üreticisi Fosun Pharma ile bir mrna aşısı geliştirmek için işbirliğine girdi. Mayıs ayında aşının iki versiyonu üzerinde Faz 1/2 denemesi başlattılar. Her iki versiyonunda gönüllülerin SARS-cov-2'ye karşı antikorlar ve virüse yanıt veren T hücreleri olarak adlandırılan bağışıklık hücreleri üretmesine neden olduğunu buldular. BNT162b2 adlı bir versiyonun ateş ve yorgunluk gibi önemli ölçüde daha az yan etki ürettiğini buldular ve bu yüzden onu Faz 2/3 denemelerine geçmeyi seçtiler. 27 Temmuz'da şirketler,

Amerika Birleşik Devletleri ve Arjantin, Brezilya ve Almanya gibi diğer ülkelerde 30 bin gönüllünün katıldığı bir Faz 2/3 denemesinin başlatıldığını duyurdu.

Türkiye'de Aşı Çalışmaları

Refik Saydam Hıfzıssıhha Kurumunda aşı üretiminin durdurulduğu 1998 yılından beri Türkiye'de lisanslı bir aşı üretilmemektedir (TUSEB, 2020). COVID-19 pandemisi ile bir süredir yeniden canlandırılmaya çalışılan aşı çalışmaları hız kazanmıştır. DSÖ kayıtlarında 11 adet COVID-19 aşı çalışmamız bulunmaktadır. Bu çalışmaların tamamı prelinik aşamadadır. Bu aşı çalışmaları, çalışmanın kurumu ve aşının tipi şeklinde aşağıda verilmiştir: (WHO, 2020d)

1.Ege Üniversitesi, DNA

2.Selçuk Üniversitesi, İnaktive

3.Erciyes Üniversitesi, İnaktive

4.Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi / Acıbadem Labmed Sağlık Hizmetleri A.Ş., Canlı atenü virüs

5.Ankara Üniversitesi, Çoğalma yeteneği olmayan viral vektör

6.Erciyes Üniversitesi, Çoğalma yeteneği olmayan viral vektör

7.İzmir Biotıp ve Genom Merkezi, Protein altbirim (protein subünit)

8.Boğaziçi Üniversitesi, Protein altbirim (protein subünit)

9.Selçuk Üniversitesi, RNA (mrna)

10.Bezmialeme Vakıf Üniversitesi, VLP

11.ODTÜ, VLP

TUBİTAK koordinasyonundaki COVID-19 Türkiye Platformunun iki aşı adayı ile insan çalışma aşamasına geçilmesi için etik kurulu onay sürecini başlattığı basın yoluyla öğrenilmiştir. İlgili haberde TÜBİTAK Başkanı Prof. Dr. Hasan Mandal son durumu şu şekilde anlatmıştır: "Çok hızlı bir şekilde ilerledik. Hem aşıda hem de ilaçta güzel sonuçlar elde etmeye başladık" Yine aynı haberde, Türkiye'deki 8 aşı ve 10 ilaç projesinin koordinatörü Gen Mühendisi ve Biyoteknoloji Müdürü Prof. Dr. Şaban Tekin ise; "2021 Mart tarihinde aşımızın çıkmasını bekliyoruz.

Her şey yolunda giderse, hem teknik hem bürokratik anlamda işlerimiz yolunda giderse biz bu işi yapabileceğimize inanıyoruz” (CNN Türk, 2020).



Bilim insanlarının son yıllarda biriktirdikleri bilgi ve olağanüstü çalışma hızı ile son yılların en hızlı üretilen aşı adayları ile karşı karşıyayız.

Sonuç

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

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

CEPI (The Coalition for Epidemic Preparedness Innovation) CEO'su Richard Hatchett'in uyarısı önemlidir: “Ülkelerin tek başına hareket ettiklerinde birkaç kazanan ve çok kaybeden yaratılacaktır”.

Bilim insanlarının son yıllarda biriktirdikleri bilgi ve olağanüstü çalışma hızı ile son yılların en hızlı üretilen aşı adayları ile karşı karşıyayız. Bu bütün insanlığın başarısıdır; sağlayacağı yararlar da bütün insanlık tarafından adil şekilde paylaşılmalıdır (Okyay, 2020).

Kaynakça

Callaway, B. E. (n.d.). VACCINES THE RACE FOR.

Checcucci, E., Piramide, F., Pecoraro, A., et al. The vaccine journey for COVID-19: a comprehensive systematic review of current clinical trials in humans. *Panminerva Med.* May 2020. doi:10.23736/S0031-0808.20.033958-0

CNN Türk. (2020). Türkiye koronavirüs aşısında hangi aşamada? (n.d.). CNN TÜRK. <https://www.youtube.com/watch?v=2ANT2kghyvc> (Erişim Tarihi: 08.12.2020).

Lu R, Zhao X, Li J, et al. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *www.thelancet.com.* 2020; 395:565. doi:10.1016/S0140-6736(20) 30251-8

Okyay, P. (2020). COVID-19 Aşı Çalışmaları. COVID-19 Pandemisi Altıncı Ay Değerlendirme Raporu. Türk Tabipleri Birliği.

Smith, TRF, Patel, A., Ramos, S., et al. (2020). Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Not Commun.* 2020;11(1):2601. doi:10.1038/s41467-020-16505-0

Thanh, Le T, Andreadakis, Z., Kumar, A., et al. (2020). The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(5):305-306. doi:10.1038/d41573-020-00073-5

TUSEB (Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı). (2020). Türkiye’de Aşı ve Serum Üretiminin Tarihçesi. (n.d.). <https://www.tuseb.gov.tr/tuhke/haberler/turkiye-de-asi-ve-serum-uretiminin-tarihcesi> (Erişim Tarihi: 08.12.2020).

World Health Organization. (2020a). Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Report-154.; 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200622-covid-19-sitrep-154.pdf?sfvrsn=d0249d8d_2 (Erişim Tarihi: 07.12.2020)

World Health Organization. (2020b). DRAFT Landscape of COVID-19 Candidate Vaccines-20 April 2020.; <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/novel-coronavirus-landscape-ncov.pdf> (Erişim Tarihi: 07.12.2020)

World Health Organization. (2020c). List of Candidate Vaccines Developed Against SARS-CoV-2; 2020. <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/list-of-candidate-vaccines-developed-against-sars.pdf?ua=1>. (Erişim Tarihi: 18.06.2020)

World Health Organization. (2020d). DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 3 September 2020, n.d.

Yeşilbağ, K., Aytoğu, G. (2020a). COVID-19 Aşı Platformları ve Güncel Aşı Geliştirme Çalışmaları. *Multidisipliner COVID-19 Bursa Tabip Odası Sürekli Tıp Eğitimi Pandemi Kitabı. Ed. Heper Cem. Bursa Tabip Odası Yayınları. Temmuz 2020, Bursa. Sayfa: 240-259*

Yeşilbağ, K., Aytoğu, G. (2020b). Coronavirus Host Divergence and Novel Coronavirus (Sars-CoV-2) Outbreak *Clin Exp Ocul Trauma Infect.* 2020;2(1):6-14.

Zhu, F-C., Li, Y-H., Guan, X-H., 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. doi:10.1016/S0140-6736(20)31208-3