

COVID-19 AŞILARI: Uygulamadaki AŞı Tipleri

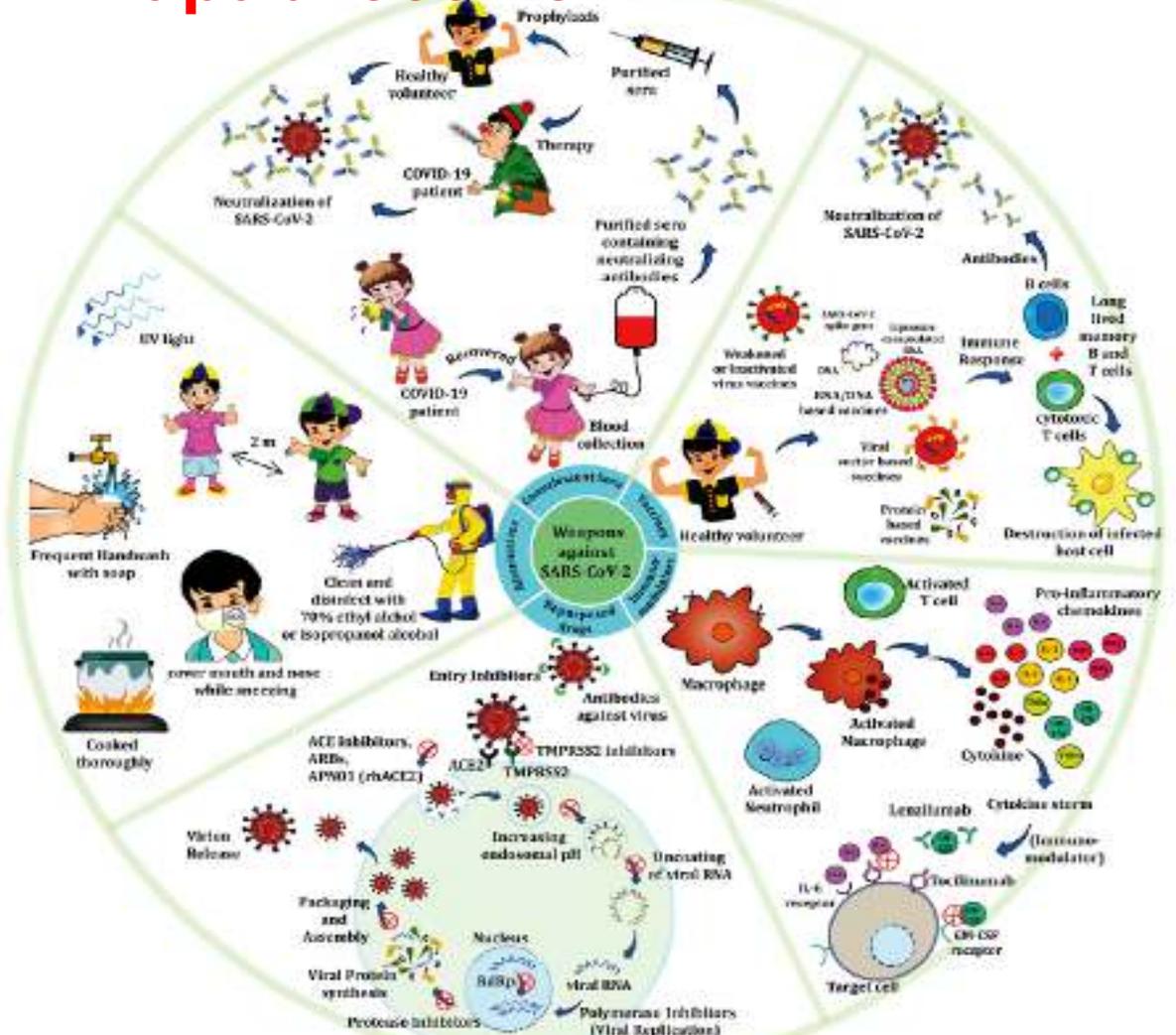


COVID-19 Konusunda Geline NOKta:

- COVID-19 başlayalı > 1 yıl oldu
- Yeni bir etken ile karşı karşıyayız
- Alışıl gelenin dışında özellikler saptanıyor
- Çok sayıda yayın var
 - 27 Mart 2021: PubMed'de : 117.137; medRxiv / bioRxiv'de: 14.558 yayın
- Çeliřkili bulgular yayınlanmakta
- Yarattığı olumsuzluk sadece sağlık sorunu ile kısıtlı değil
- Bilgi kirlilięi (*Infodemic*)



COVID-19'a karşı Yapabileceklerimiz...



Feature

THE BATTLE AGAINST PAPER MILLS

Some journals have admitted to a problem with fake research papers. Now editors are trying to combat it. **By Holly Else and Richard Van Noorden**



When Laura Fisher noticed striking similarities between research papers submitted to IBC Advances, she grew suspicious. None of the papers had authors or institutions in common, but their charts and tables looked alarmingly similar, says Fisher, the executive editor at the journal. "I was determined to try to get to the bottom of what was going on."

A year later, in January 2021, Fisher retracted 65 papers from the journal, and editors at two other Royal Society of Chemistry (RSC) titles retracted one each over similar suspicions: 15 articles in *Energy* and 10 in *Energy Fuels*. Fisher had found what appeared to be the products of paper mills, companies that churn out fake scientific manuscripts to order. All the papers came from authors at Chinese hospitals. The journal's publisher, the RSC, in London, announced in a statement that it had been the victim of what it believed to be "the systematic production of falsified research".

What was surprising about this was not the paper-mill activity itself, but research integrity

issues have repeatedly warned that some academics buy papers from third-party firms to help their careers. Fisher, it was estimated, says that a publisher had publicly announced something that the journal's generally kept quiet about. "We believe that it is a paper mill, so we want to be open and transparent," Fisher says.

The RSC wasn't alone. Its statement added: "We are also a number of publishers who have been affected by such activity." Since last January, journals have retracted at least 170 papers that have been publicly linked to paper mills, an analysis by Nature has found, and many more retraction notices are expected to follow.

Much of this literature cleaning has come about because, in a year, publishers have publicly flagged papers that they think came from paper mills, companies that churn out fake scientific manuscripts to order. All the papers came from authors at Chinese hospitals. The journal's publisher, the RSC, in London, announced in a statement that it had been the victim of what it believed to be "the systematic production of falsified research".

What was surprising about this was not the paper-mill activity itself, but research integrity

issues have repeatedly warned that some academics buy papers from third-party firms to help their careers. Fisher, it was estimated, says that a publisher had publicly announced something that the journal's generally kept quiet about. "We believe that it is a paper mill, so we want to be open and transparent," Fisher says.

The RSC wasn't alone. Its statement added: "We are also a number of publishers who have been affected by such activity." Since last January, journals have retracted at least 170 papers that have been publicly linked to paper mills, an analysis by Nature has found, and many more retraction notices are expected to follow.

Much of this literature cleaning has come about because, in a year, publishers have publicly flagged papers that they think came from paper mills, companies that churn out fake scientific manuscripts to order. All the papers came from authors at Chinese hospitals. The journal's publisher, the RSC, in London, announced in a statement that it had been the victim of what it believed to be "the systematic production of falsified research".

What was surprising about this was not the paper-mill activity itself, but research integrity

Paper-mill detectives

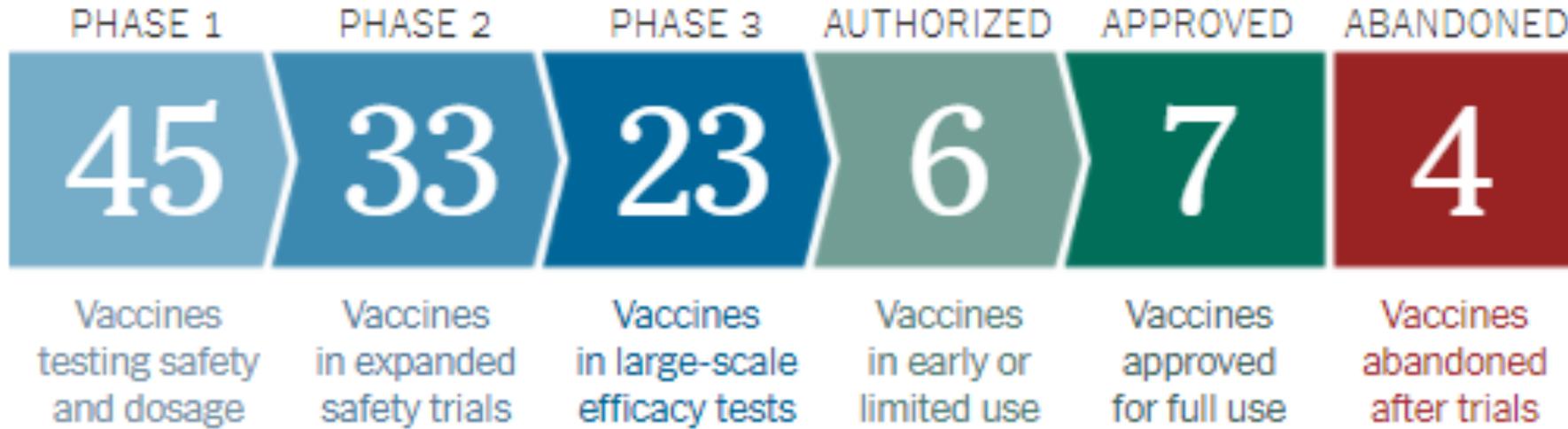
In January 2020, six and a half long done three who work under pseudonyms — SM, DM, and TJ — posted, on a

İlaç ve Aşı Çalışmaları

* >4.000 çalışma sürmekte

* İlaçlar (anti-viraller, immün sistemi baskılayacak ilaçlar...) daha çok başka hastalıklar için geliştirilen moleküller

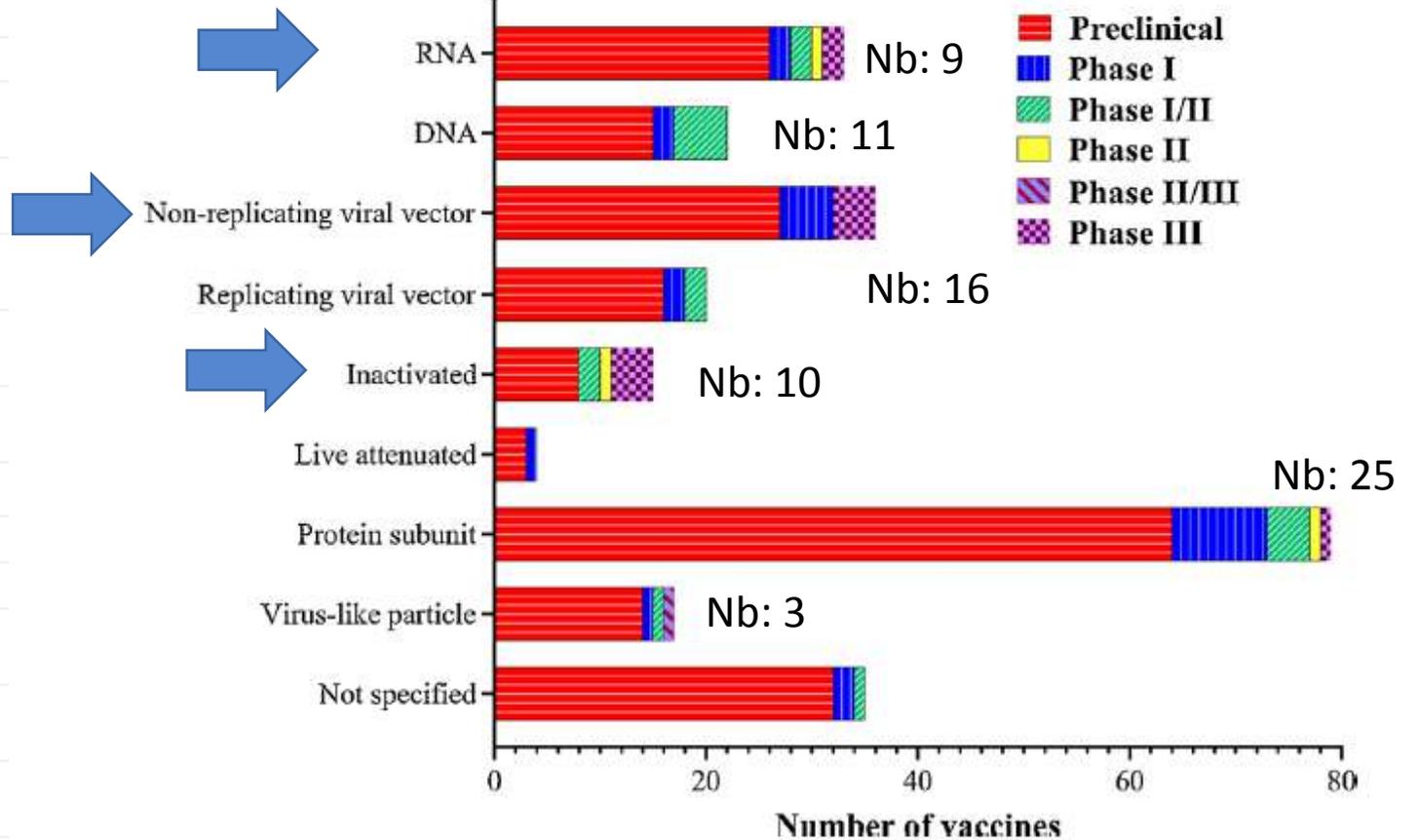
* **Aşılar: 10 farklı yöntem / platform ile: > 300 klinik çalışma aşamasında**



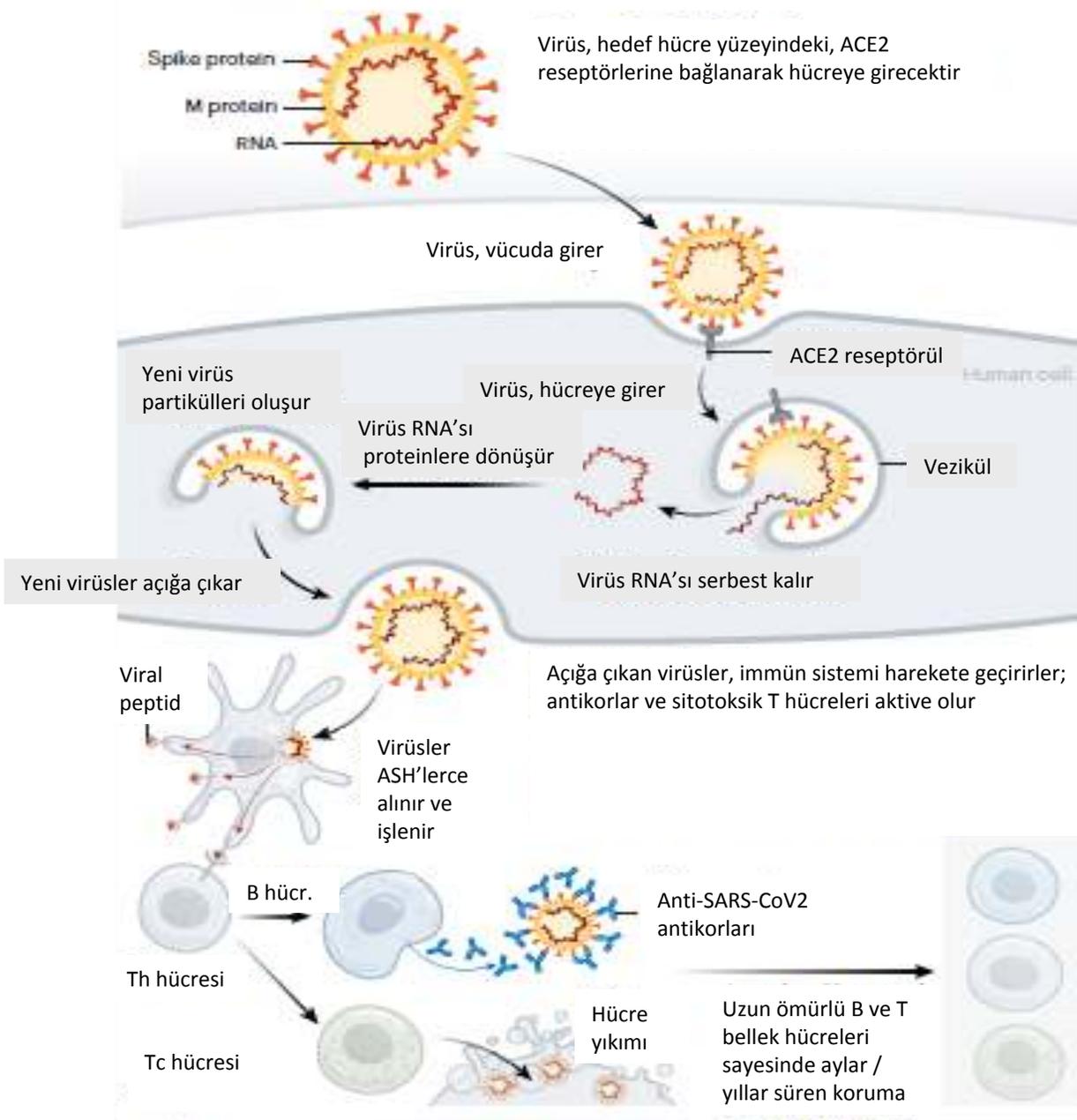
SARS-CoV-2 Aşısı eldesinde kullanılan Yöntemler

Leading vaccines

Developer	How It Works	Phase	Status
Pfizer-BioNTech	mRNA	2 3	Approved in several countries. Emergency use in U.S., E.U., other countries.
Moderna	mRNA	3	Approved in Switzerland. Emergency use in U.S., E.U., other countries.
Gamaleya	Ad26, Ad5	3	Early use in Russia. Emergency use in other countries.
Oxford-AstraZeneca	ChAdOx1	2 3	Approved in Brazil. Emergency use in U.K., E.U., other countries.
CanSino	Ad5	3	Approved in China. Emergency use in Mexico, Pakistan, Hungary.
Johnson & Johnson	Ad26	3	Emergency use in U.S., E.U., other countries.
Vector Institute	Protein	3	Early use in Russia.
Novavax	Protein	3	
Sinopharm	Inactivated	3	Approved in China, U.A.E., Bahrain. Emergency use in other countries.
Sinovac	Inactivated	3	Approved in China. Emergency use in other countries.
Sinopharm-Wuhan	Inactivated	3	Approved in China. Limited use in U.A.E.
Bharat Biotech	Inactivated	3	Emergency use in India, other countries.



Aşının Çalışma Prensipleri

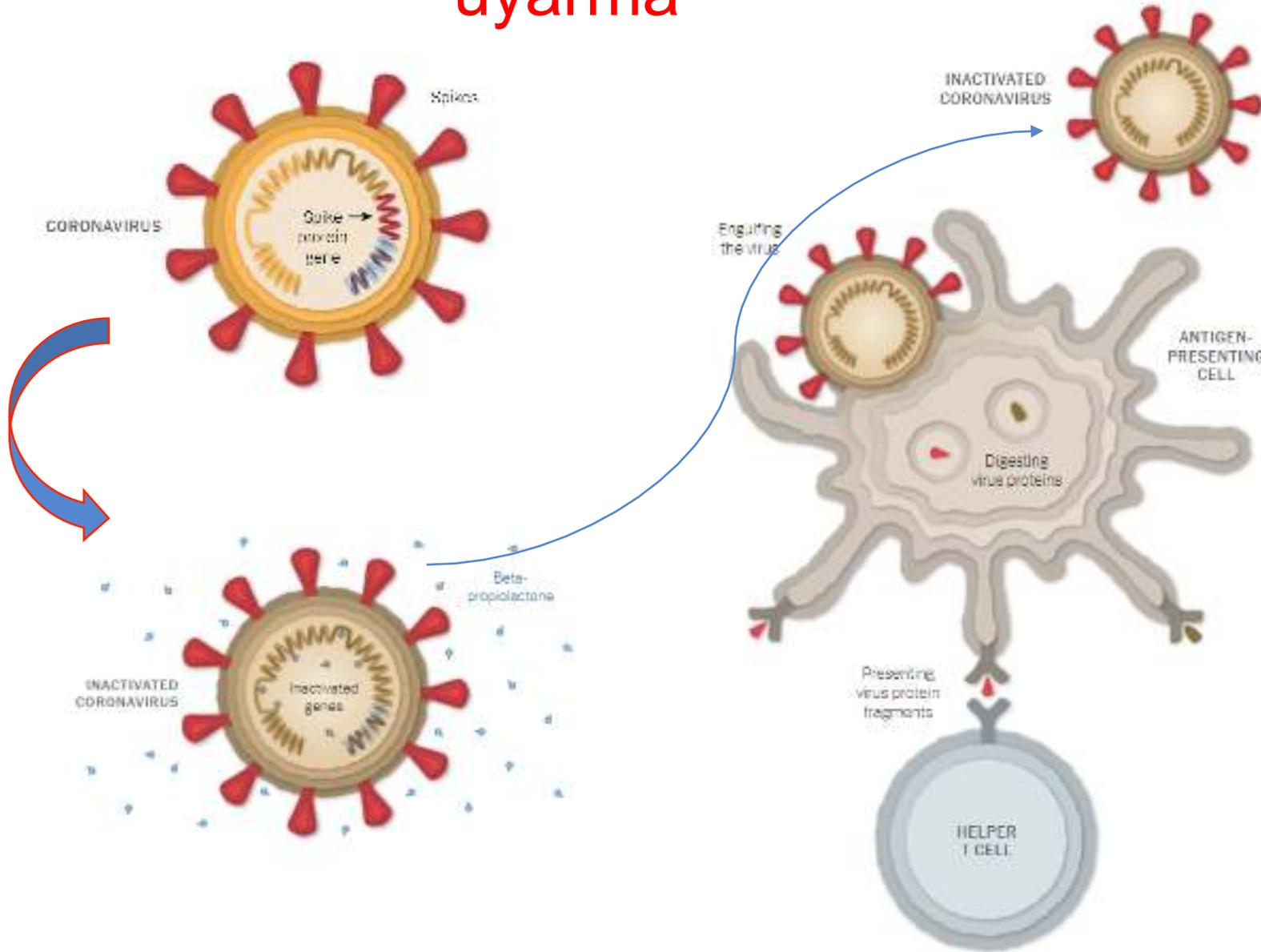


Aşı olarak:

- **Ya virüsün proteinlerini vererek**
- **Ya'da bu proteinleri vücutta sentezleyecek DNA/RNA'yı vererek**

proteinlerin immün sistemi uyarması hedeflenir

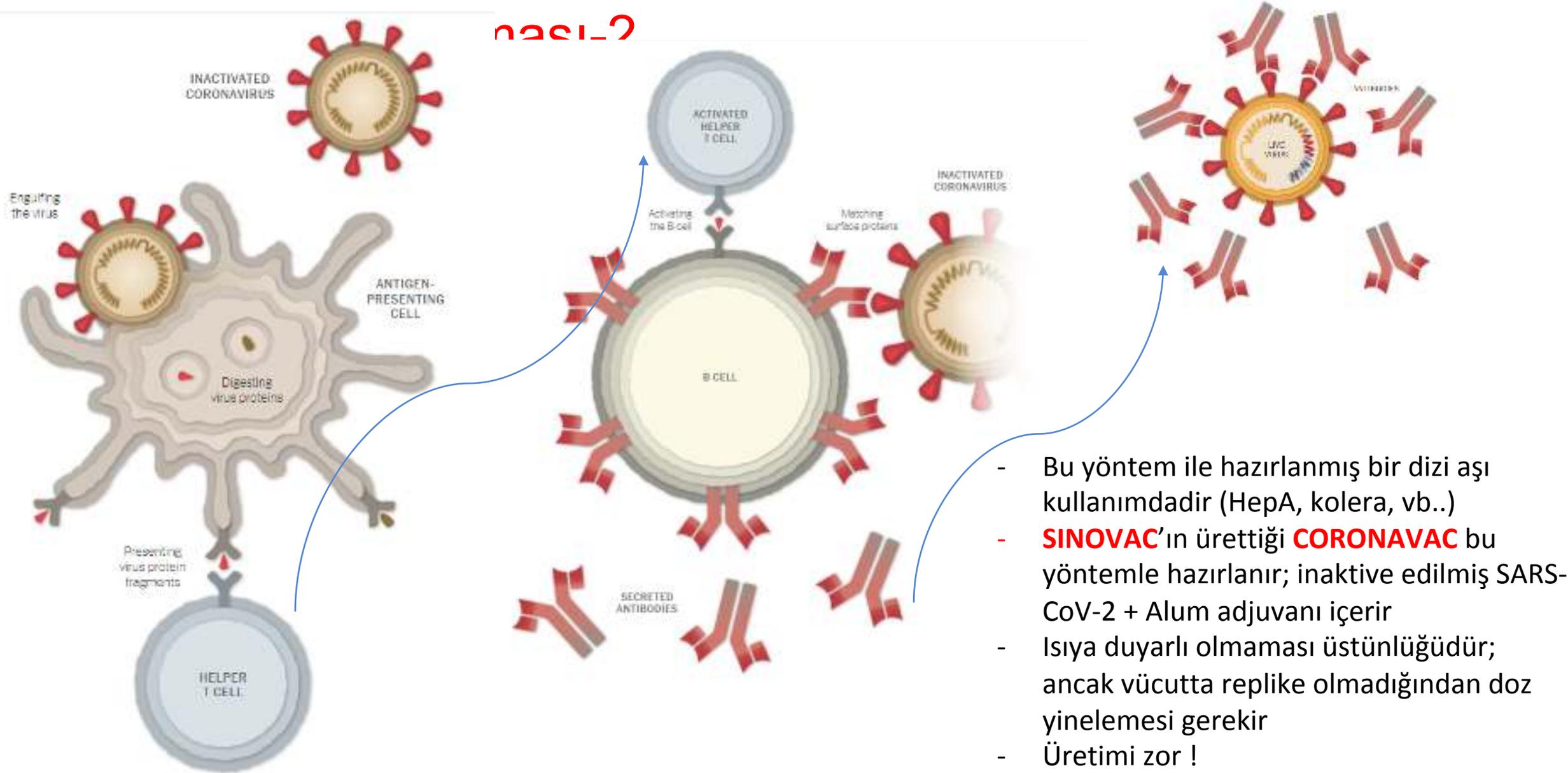
İnaktif aşı eldesi ve immün sistemi uyarması 1



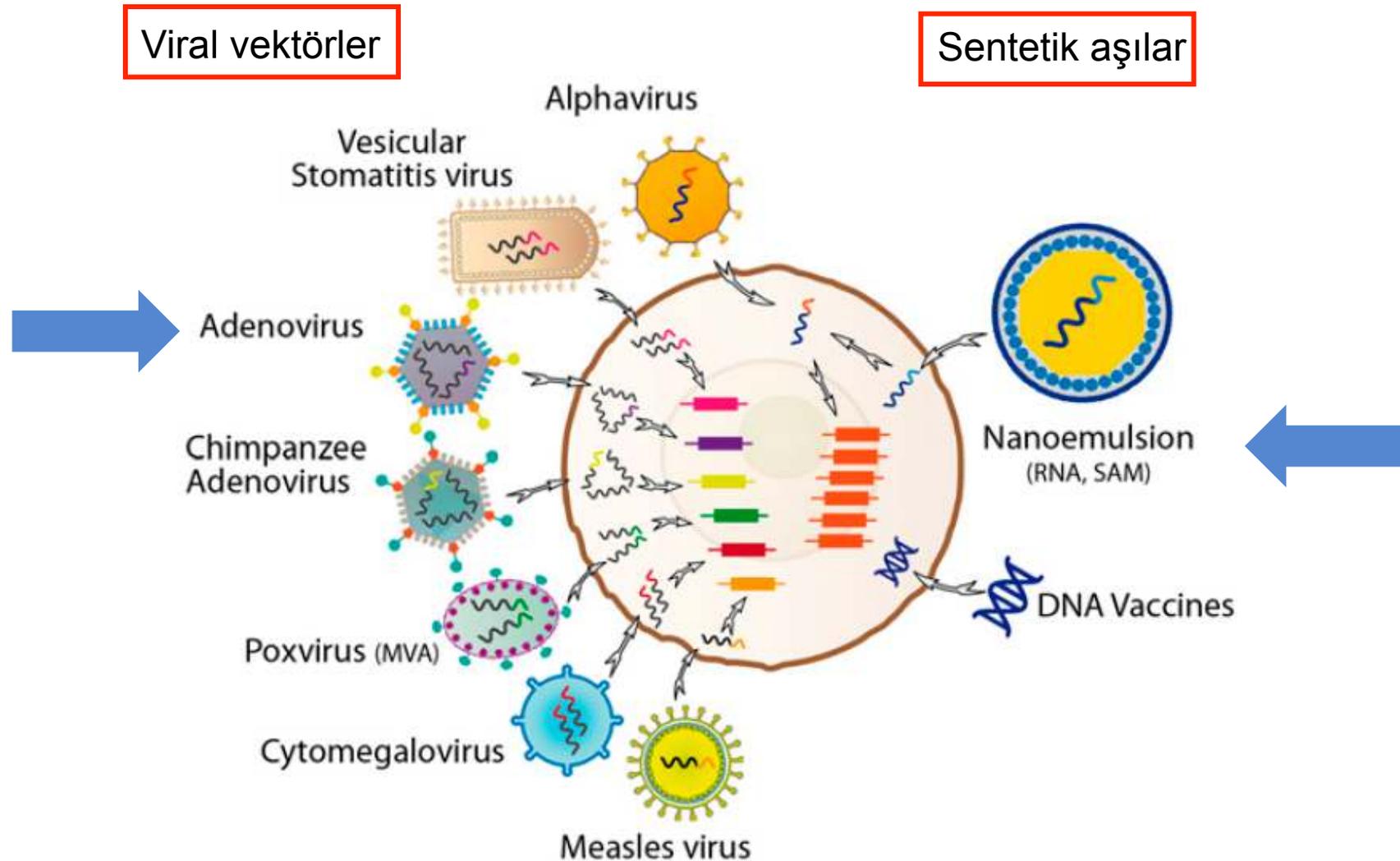
- İnaktif aşular kimyasal ya da fiziksel yöntemlerle öldürülmüş tüm patojeni içerirler
- Bu nedenle etkenin replike olması ve enfeksiyon oluşturması mümkün değildir
- Etkenin tüm yapısına sahip olduğundan immün sistemi/belleği iyi uyarır

İnaktif aşı eldesi ve immün sistemi

nasıl?

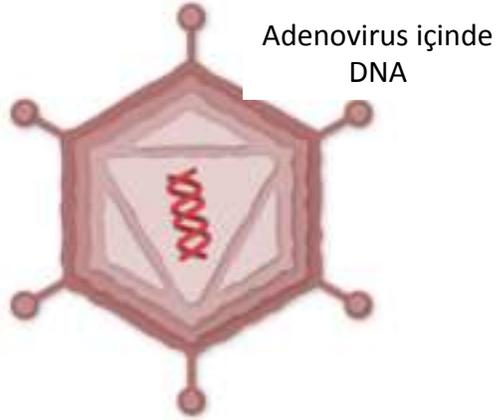
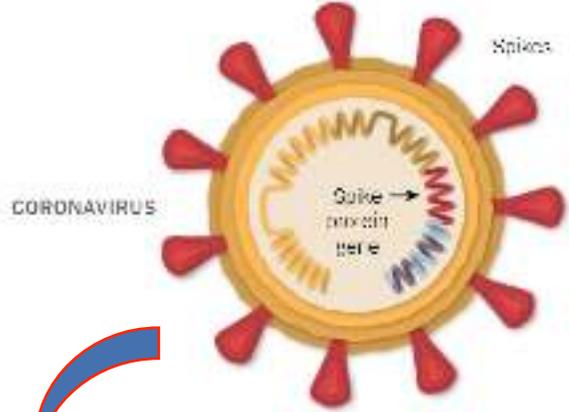


Aşı antijenlerini kodlayan sentetik genin devreye sokulmasında kullanılan çeşitli araçlar (viral vektörler, sentetik aşılar)

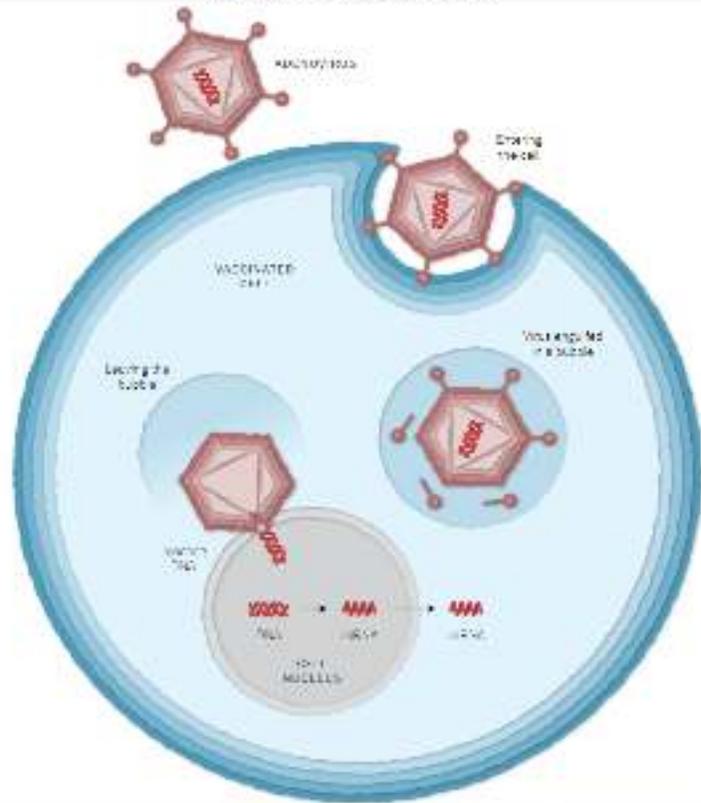


Viral Vektör bazlı Aşı Platformları-1

Bir SARS-CoV-2'nin yapısı



Adenovirüs DNA'sını hücre çekirdeğine yerleştirir; Adenovirüs kendini çoğaltırken, CoV Spike proteinini hücre tarafından okunur ve mRNA sentezi olur



- Atenuë virüs (vektör) genomunda, istenen antijenin (S proteini) genini taşır
- Virüs hücreleri enfekte edince, yabancı geni hücre içine taşımış olur; hücredeki transkripsiyon ve translasyon sonrası söz konusu gen, istenen antijeni üretir, hücre yüzeyine çıkartıp immün sistemi uyarır

Oxford-AstraZeneca aşısında dsDNA

ve

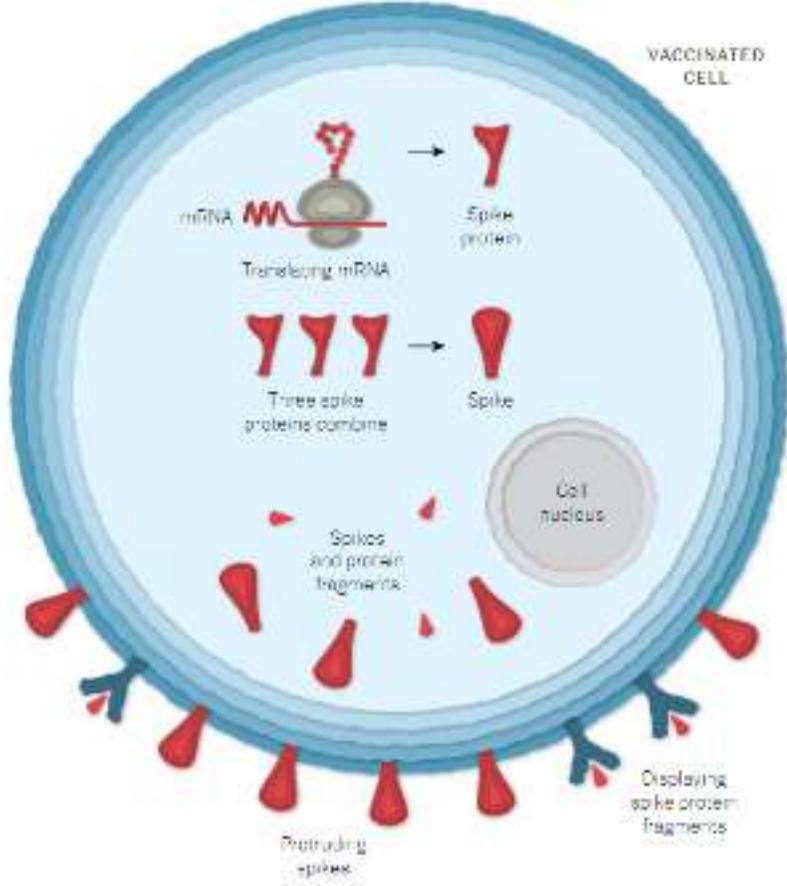
ChAdOx1 olarak tanımlanan modifiye

şempanze Adenovirüsleri kullanılır

Viral Vektör bazlı Aşı

Platformları-2

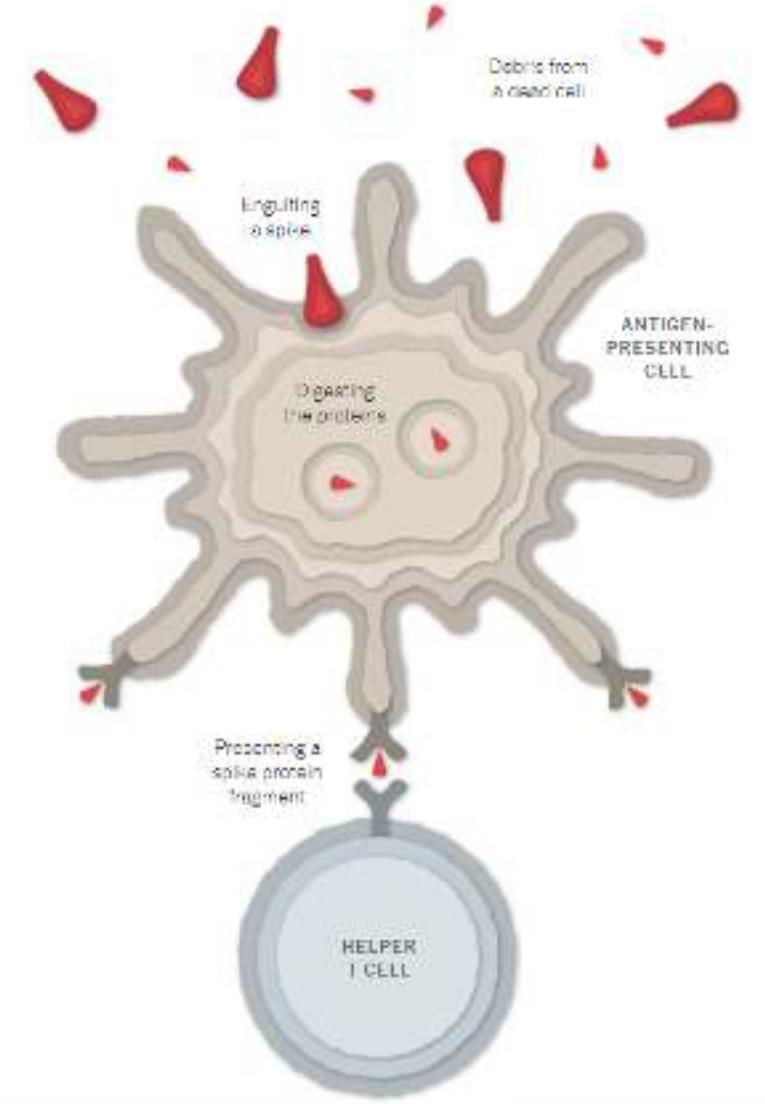
mRNA çekirdeği terk eden S proteinleri sentezlenir.
Hücre yüzeyine taşınan S proteinleri immün sistemce tanınır.



Hücresinin ölümü ile açığa çıkan S proteinleri ASH'lerce alınır ve Th'lere sunum gerçekleşir: Th'ler sistemin efektif kısımlarını uyaracaklardır.

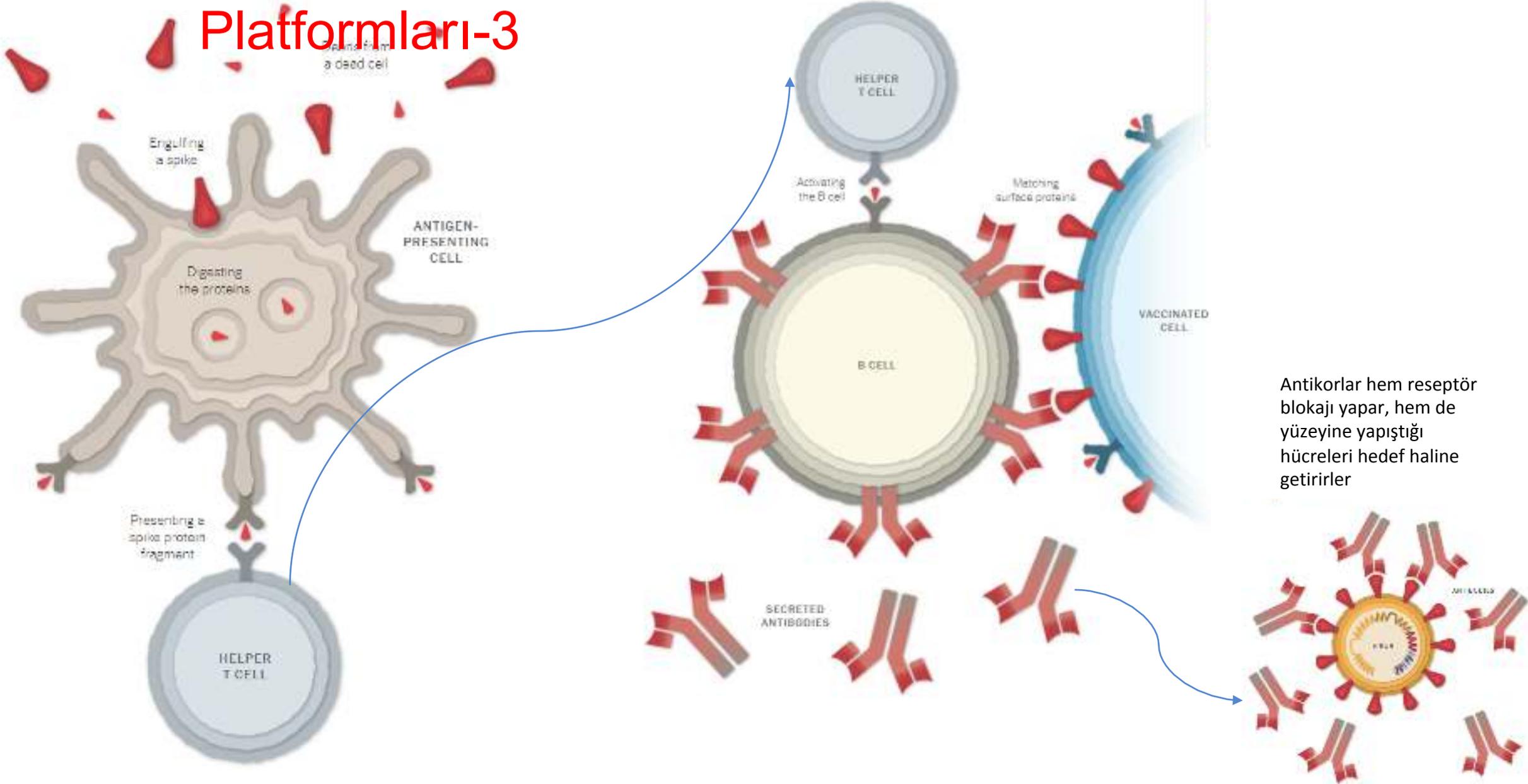


- Enfekte hücrede virüs kısmında olsa çoğalır ve yeni hücreleri enfekte ederek, daha fazla antijen sentezini sağlar
- Tek örnek: DENGUE aşısı (DENGVAIXIA)
- **OXFORD/AZ, GAMALAYA/SPUTNIK** ve **JANSEN** aşıları, vektör aşılarıdır



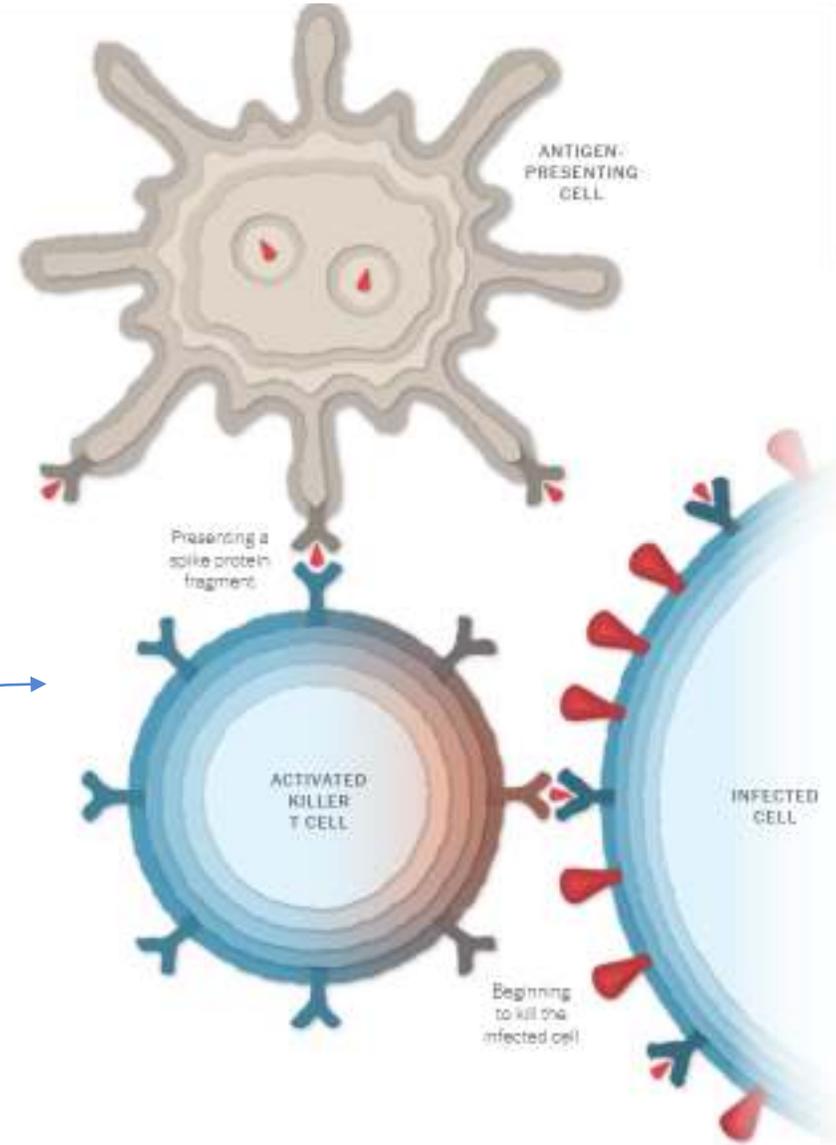
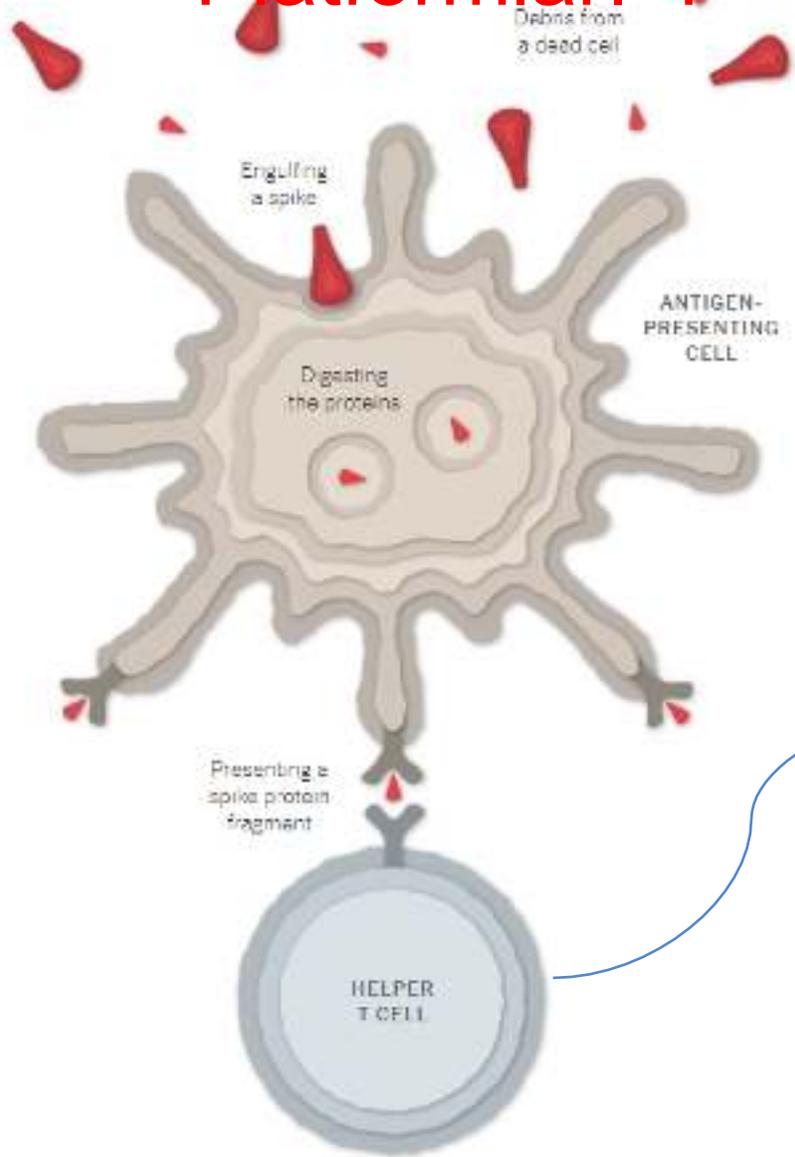
Viral Vektör bazlı Aşı Platformları-3

Th' lerin katkısı ile B lenfositleri uyarılır, çoğalır ve S proteinlerine bağlanacak olan spesifik antikorlar üretimi başlar



Viral Vektör bazlı Aşı Platformları-4

ASH'ler sitotoksik T lenfositleri gibi "öldürücü hücreleri" uyararak enfekte hücrelerin yıkım sürecini başlatırlar



Viral vektörler, virüsün immün sistemini uyarma özelliğine sahip / ancak hastalık oluşturma özelliğinden arındırılmış yapılardır.

(Adenovirus vektörleri aşı geliştirmede yaygın olarak kullanılmaktadır)

- Adenovirus'ler: zarfsız, türe spesifik dsDNA virüsleridir¹
- 56 farklı insan Ad serotipi 7 türe ayrılır (A - G)
- En çok çalışmanın yapıldığı: **human Ad5**

Avantajları

- Özellikleri belirlenmiş, tanınan bir genom; işleme uygun
- Replike olması kolayca önlenabilir
- Hücre kültüründe kolayca üretilir; antijenin yapısı bozulmadan kolayca saflaştırılır
- Bölünmekte olan ve olmayan hücreleri enfekte eder¹
- Konak genomuna entegre olmaz
- Güçlü Antikor ve CD8 (sitotoksik) T-hücre yanıtı uyarır²: enfekte / kanserleşmiş hücrelere etki eder / yıkıma uğrattır

Dezavantajları

- Daha önceden oluşan diğer Ad ler ile temasa bağlı immünite var ise vektörün immünojenitesi azalır²
- Aşılama ile vektöre özgü yanıt olasılığı var¹
- Kullanılabilir antijen boyutu kısıtlıdır: 7-8 kb²
- Antijen ekspresyonu denetlenemez¹
- Virülans kazanma riski ?
- İmmünojenitesi istenen düzeyde (mi)?

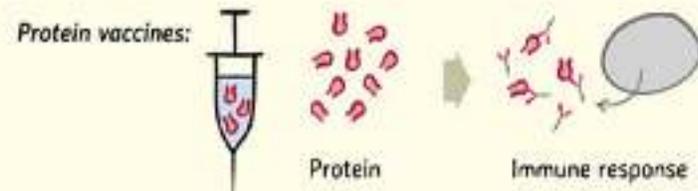
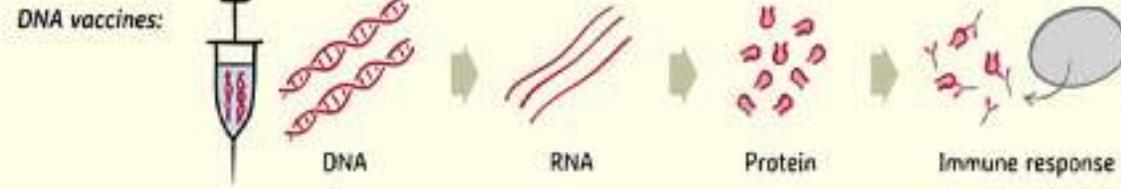
1. Vittelli A et al. *Exp Rev Vaccines* 2017; 16:1241-1252; ; 2. Tatsis N & Ertl H *Mol. Ther.* 2004; 10:616-629;

Nükleik Asid Aşıları

The central dogma of biology



The central dogma applied to vaccines



- SARS-CoV-2 salgını, bu güne dek insanda kullanılan bir ürün için yararlanılmamış bir dizi yeni teknoloji platformunun geliştirilmesine neden olur

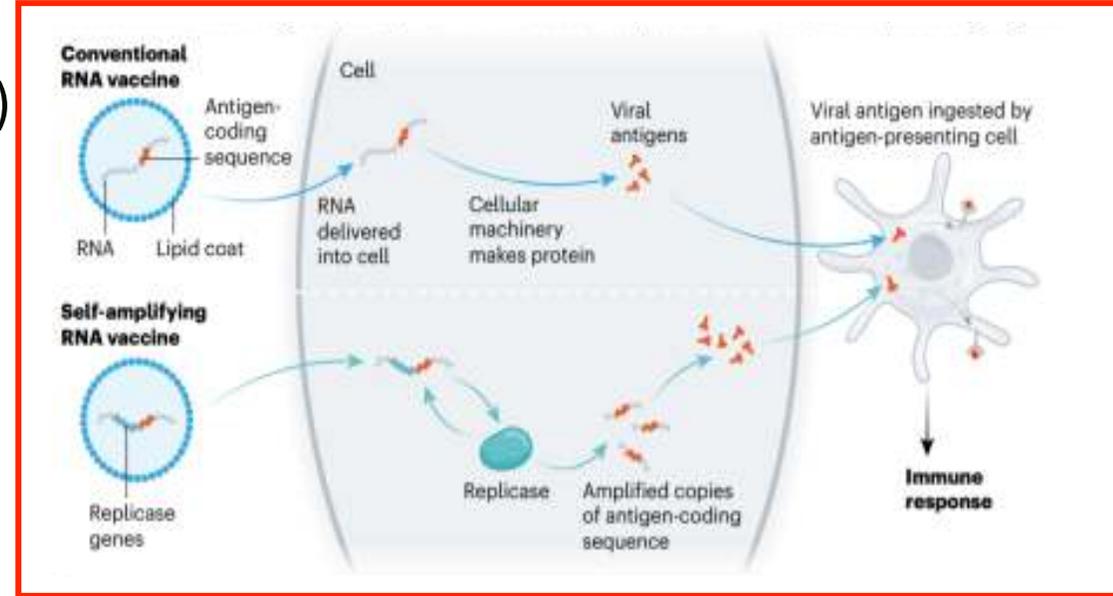
- Laboratuvarda viral protein hazırlamak yerine, hücre içine doğrudan verilen DNA/RNA üzerinden viral protein sentezi vücutta gerçekleştirilir ve immün yanıt uyarısı yapmaları sağlanır

- Bol miktarda DNA/RNA'nın kısa sürede sentezi, sadece virüs genetik maddesinin sekanslanması ile gerçekleştirilmektedir (11 Ocak 2020'de SARS-CoV-2 dizi analizi)

- "Çıplak" genetik materyel kısa sürede yıkıma uğrar: bir "koruyucu" molekül gereklidir

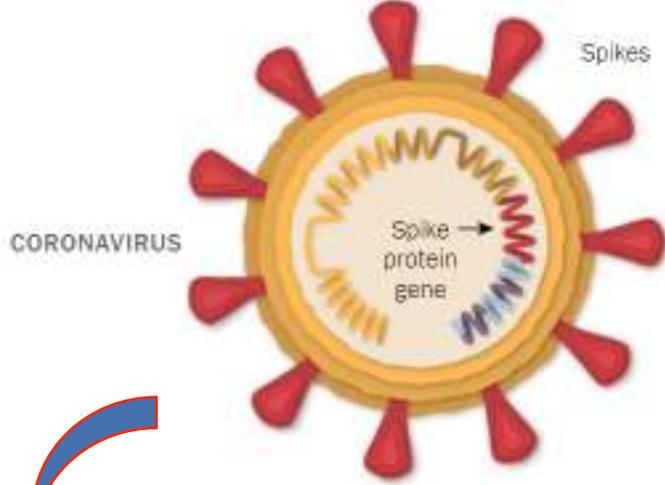
RNA-temelli aşılar: mRNA ve SAM (*self-amplifying replicons*)

- Doğrudan sitoplazmaya uygulanarak protein sentezini kolaylaştırırlar
- Anti-vektör sorunu yok
- Konak genomuna integrasyon sorunu yok
- Antijene spesifik güçlü yanıt var (hümmoral & hücresele)
- Güvenilir, basit, & süratle üretim
- İki farklı tip RNA:
 - * Küçük, «non-amplifying mRNA»
(ilgili antijeni kodlar)
 - * Daha geniş, «self-amplifying mRNA (replicons)-SAM-»
(ilgili antijenin yanısıra alphavirüsten gelen viral replikonu kodlar)
 - Self-replikasyon özelliği nedeniyle çok düşük dozlarda da güçlü yanıt sağlar
 - Katyonik nanoemülsiyon ve sentetik lipid nanopartikülleri şeklinde uygulama

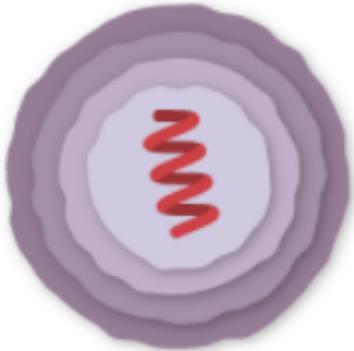


mRNA bazlı Aşı Platformları-1

Bir SARS-CoV-2'nin yapısı

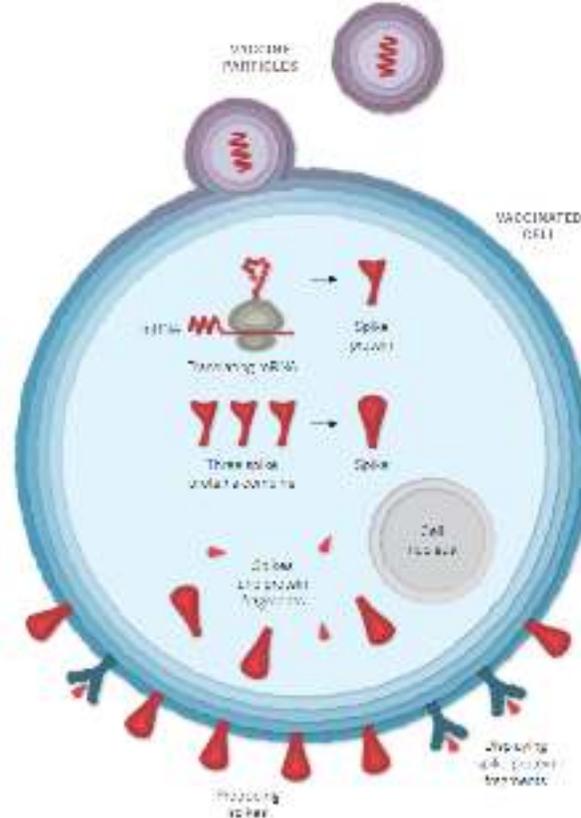


Pfizer/BioNTech aşısında SARS-CoV-2 RNA'sı kullanılır; kolay yıkıma uğrayan RNA'yı korumak için bir kılıf içinde uygulamak gerekir



mRNA molekülü ve onu çevreleyen lipid nanopartikülü

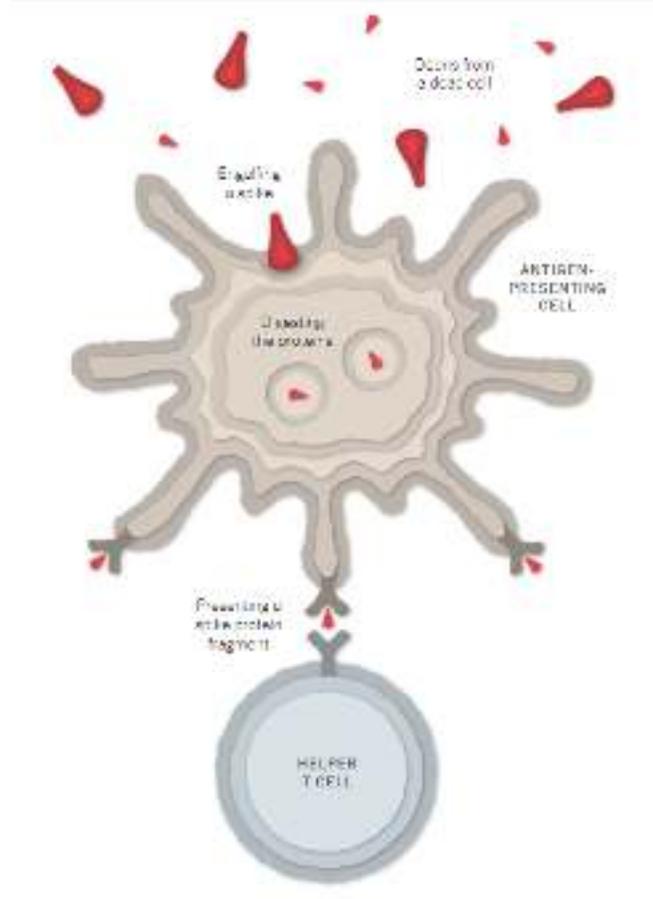
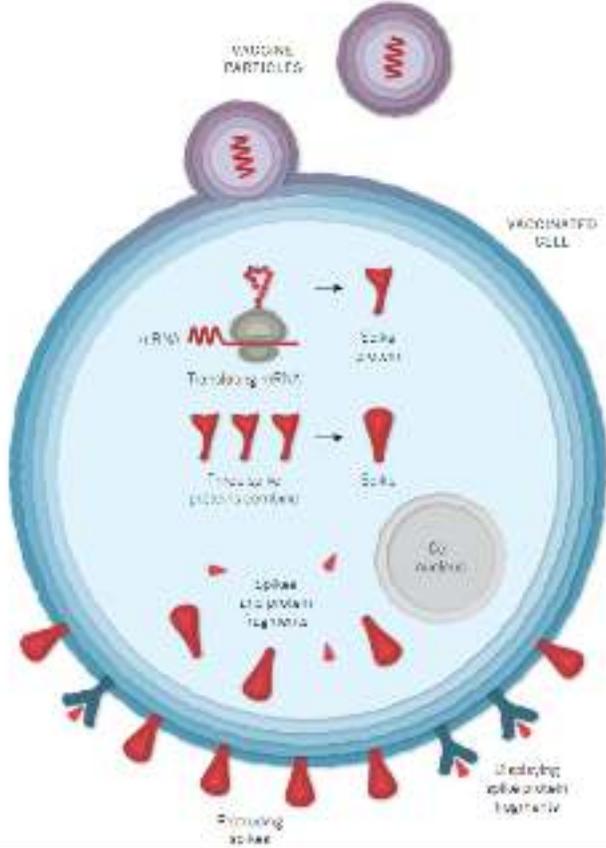
Hücreye verilen mRNA, burada okunur ve S proteinleri sentezlenir; bunların bazıları hücre yüzeyine taşınarak immün sistem uyarısı yaparlar



- RNA aşıları , istenen antijeni kodlayan mRNA'dan oluşur (SARS-CoV-2 örneğinde S proteini)
- Lipid nanopartikül içinde uygulanır
- Verildiğinde konak hücrelerindeki lipazlar, LNP yapısını parçalar ve mRNA açığa çıkar

mRNA bazlı Aşı Platformları-2

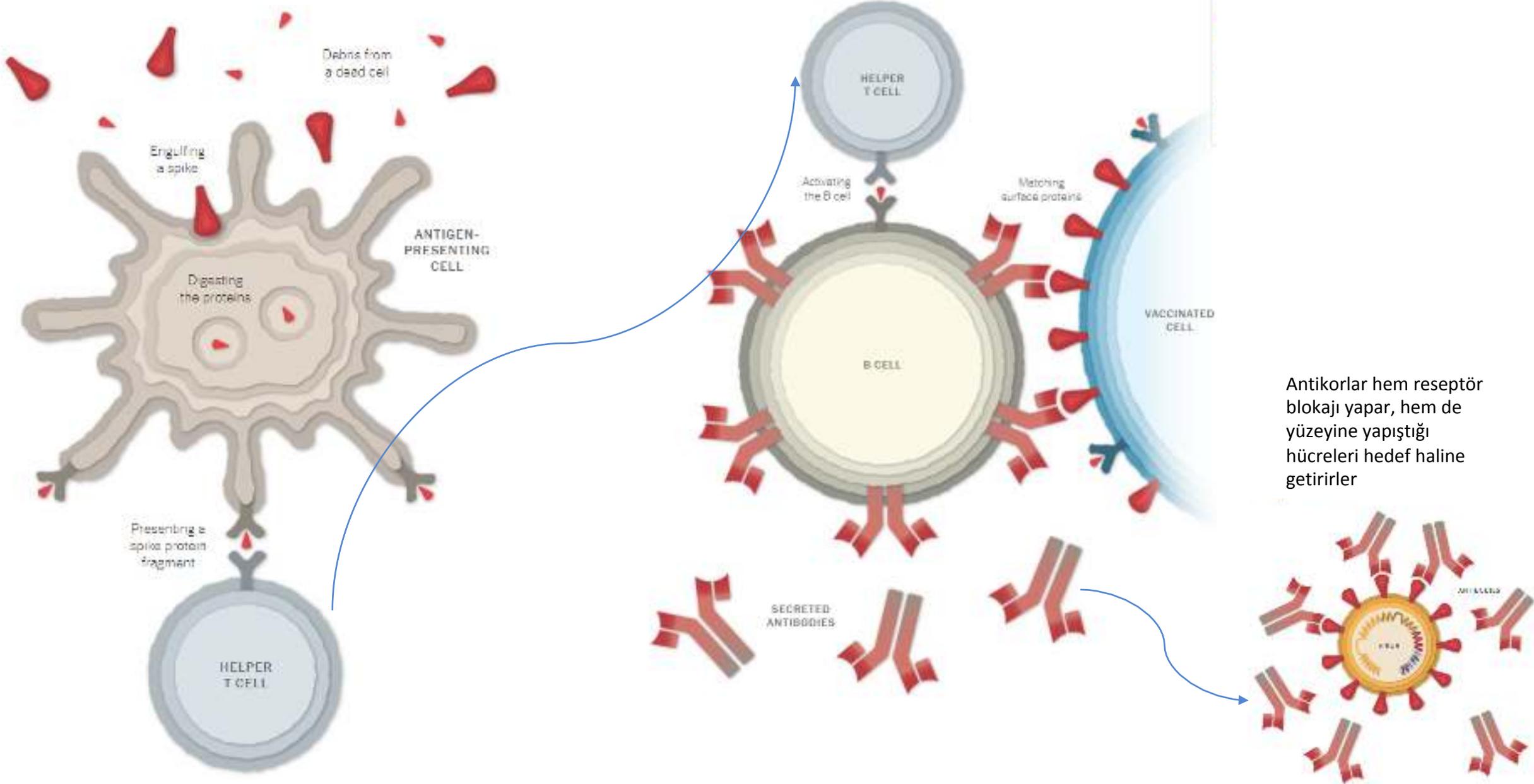
Hücrenin ölümü ile açığa çıkan S proteinleri ASH'lerce alınır ve Th lere sunum gerçekleşir: Th'ler sistemin efektif kısımlarını uyaracaklardır.



- mRNA, antikor ve T hücre yanıtını sağlayacak S proteini sentezini başlatır
- **MODERNA** ve **Pfizer/BioNTech** aşıları bu yöntem uyarınca hazırlanmıştır
- Her 2 aşı tüm S proteini sentezini sağlayan gen içerirler

mRNA bazlı Aşı Platformları-3

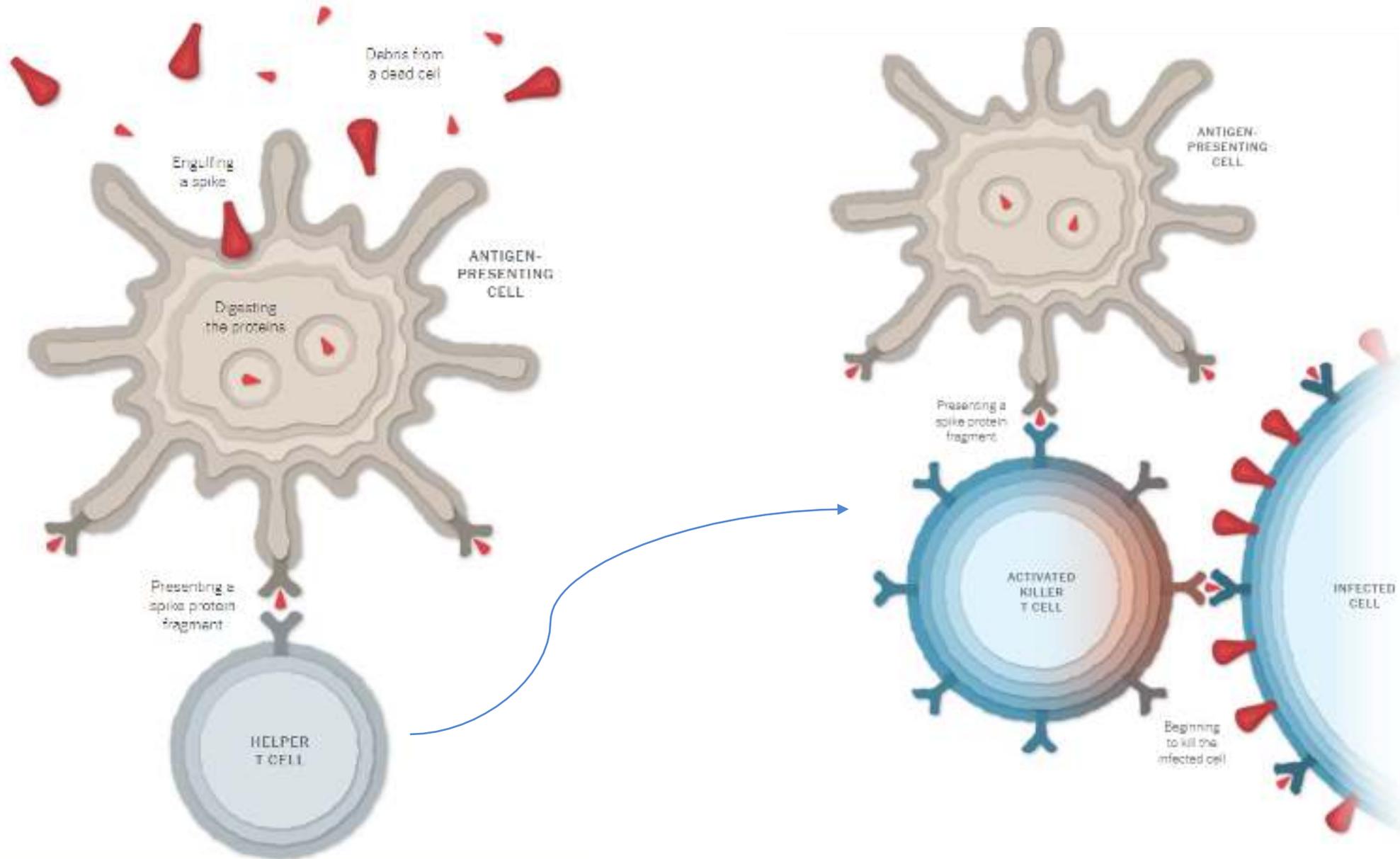
Th' lerin katkısı ile B lenfositleri uyarılır, çoğalır ve S proteinlerine bağlanacak olan spesifik antikorlar üretimi başlar



Antikorlar hem reseptör blokajı yapar, hem de yüzeyine yapıştığı hücreleri hedef haline getirirler

mRNA bazlı Aşı Platformları-4

ASH'ler sitotoksik T lenfositleri gibi "öldürücü hücreleri" uyararak enfekte hücrelerin yıkım sürecini başlatırlar



Çeşitli Aşıların Faz III Bulguları-1

	ChAdOx1 nCoV-19 (University of Oxford and AztraZeneca)	BNT162b2 (BioNTech and Pfizer)	mRNA-1273 (NIAID and Moderna)
VACCINE PROFILE AND CLINICAL TRIAL RESULTS			
Type of Vaccine	Non-replicating viral vector	mRNA	mRNA
FDA (US) Approval	No	Dec 11, 2020	Dec 18, 2020
Other Regulatory Agency Approval	UK: Dec 30, 2020; India: Jan 06, 2021; EU: Jan 29, 2021; Australia: Feb 16, 2021	Saudi Arabia, Switzerland, EU, Norway, Iceland, Denmark, Faroe Islands	Canada: Dec 23, 2020; Israel: Jan 04, 2020; EU: Jan 06, 2020; UK: Jan 08, 2020
EUA	Emergency Use Listing by WHO: Feb 15, 2021	UK: Dec 02, 2021, Bahrain, Canada, Mexico, Singapore,	Qatar: Feb 11, 2021
VACCINE DOSING AND EFFICACY			
Dose and Frequency	2 doses (5×10^{10} viral particles per dose), 4 to 12 weeks apart	2 doses (30 µg), 21 days apart	2 doses (100 µg), 28 days apart
Storage Requirement	<ul style="list-style-type: none"> -20°C for 2 years 2°C to 8 °C for 3 months 	<ul style="list-style-type: none"> -70°C±10°C for up to 10 days unopened 2°C to 8°C for 5 days, once thawed but undiluted 	<ul style="list-style-type: none"> -25°C to -15°C up to expiration or beyond use date 2°C to 8°C for 30 days
Vaccine Efficacy	70.4% 14 days after the 2 nd dose (95% CI: 54.8 to 80.6)	95% 7 days after the 2 nd dose (95%CI: 90.3 to 97.6)	94.1% 14 days after the 2 nd dose (95%CI: 89.3 to 96.8)

Çeşitli Aşıların Faz III Bulguları-2

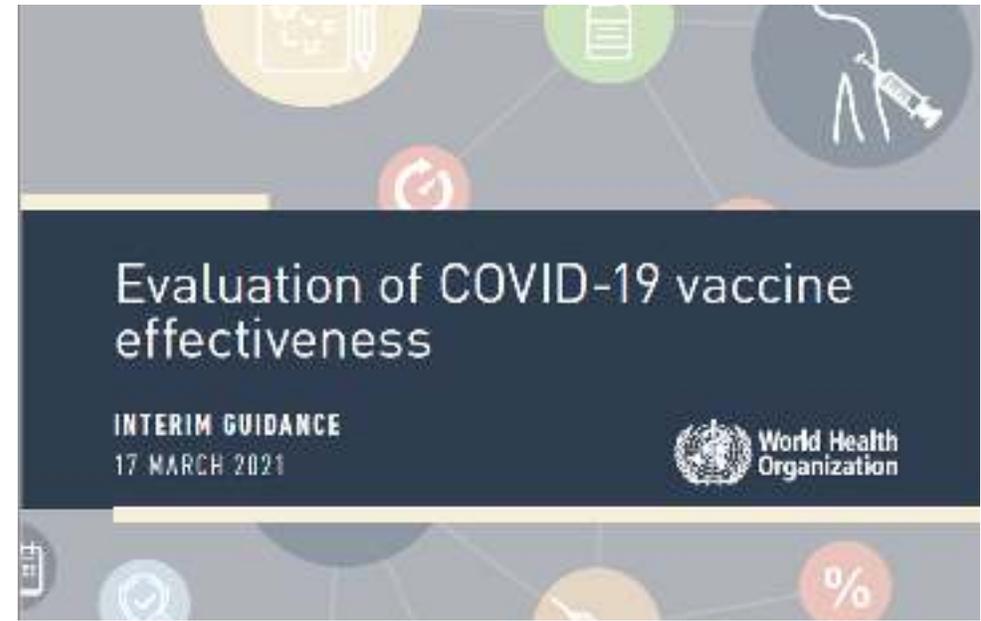
	CoronaVac3CL (Sinovac)	Inactivated SARS CoV 2 vaccine (Vero cell) (Wuhan Institute of Biological Products/ Sinopharm)	Inactivated SARS CoV 2 vaccine (Vero cell) (Beijing Institute of Biological Products/ Sinopharm)
VACCINE PROFILE AND CLINICAL TRIAL RESULTS			
Type of Vaccine	Inactivated virus	Inactivated virus	Inactivated virus
FDA (US) Approval	NO	NO	NO
Other Regulatory Agency Approval	China: Feb 08, 2021	NO	China: Dec 31, 2020
EUA	Indonesia, Brazil, Turkey and Chile		
VACCINE DOSING AND EFFICACY			
Dose and Frequency	2 doses (3 µg) 14 days apart	2 doses (10 µg), 21 days apart	2 doses (4 µg), 21 days apart
Storage Requirement	2°C to 8 °C	2°C to 8 °C	2°C to 8 °C
Vaccine Efficacy	50%-84% <i>(not peer-reviewed)</i>		79.3% <i>(not peer-reviewed)</i>

Yanıt aranan & kafa karıştıran Sorular ve Yorumlar

- Etkinlik bulguları pratiğe nasıl yansır?
- Şu an için gözlenen etki?
- Hızlı onay / üretim nedir?
- Koruyuculuk süresi?
- Aşı bizi neye karşı korur?
- Aşıya rağmen önlemler sürmeli mi?
- Aşı tedariği ve dağıtımı sorunu...
- Yan etki sorunu?
- VARYANT sorunu !
- Re-enfeksiyon olgusu?
- Türkiye'de durum...

- Unutmamalım, aşı kullanıma girdiğinde, elde edilecek **“gerçek-hayat” (real world) bulguları** faz çalışmalarında elde edilenlerden farklı olacaktır

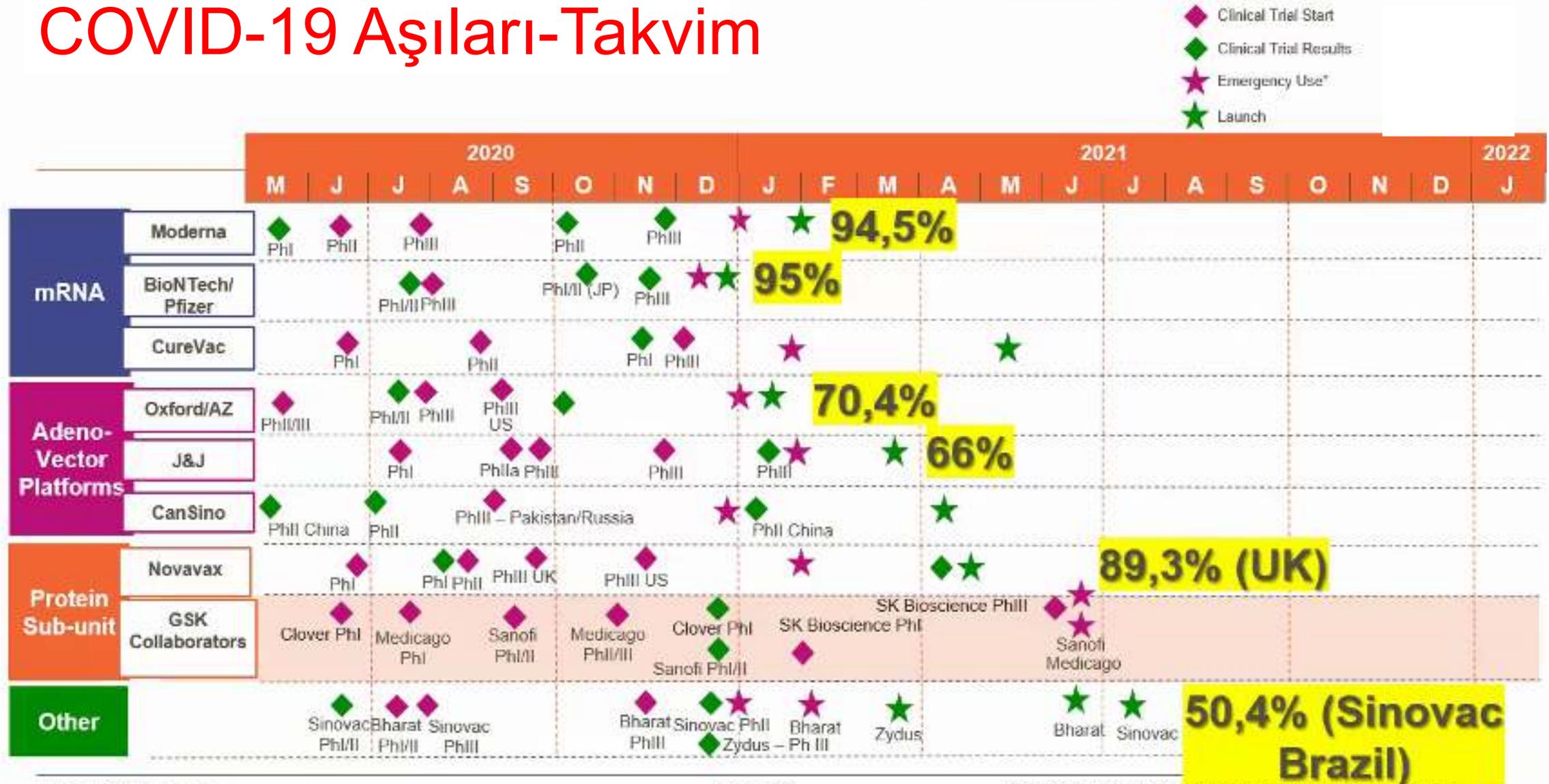
Etkinlik: ~~>%90~~ → %60-70



BOX 4. POTENTIAL REASONS FOR VE ESTIMATES THAT ARE DIFFERENT FROM VACCINE EFFICACY RESULTS

VE estimate valid	VE estimate not valid
<ul style="list-style-type: none">• Population being studied has different VE for epidemiologic or biological reasons• Vaccine mishandling• Systematic error in vaccine administration• Problems with vaccine batch• Waning immunity resulting in lower VE• Different outcome or schedule is being evaluated from clinical trial• Vaccine less effective due to mutations in SARS-CoV-2 virus• Contribution of VAED (especially severe disease outcome)• Prevalence of prior infection in population different from that of efficacy study	<ul style="list-style-type: none">• Error in implementation (e.g. enrolment of persons not meeting case definition, poor specimen collection/handling)• Biases• Unmeasured or incompletely controlled confounders• Chance finding; more likely with small sample size

COVID-19 Aşıları-Takvim



BREZİLYA SİNOVAC Faz III ÇALIŞMA SONUÇLARI

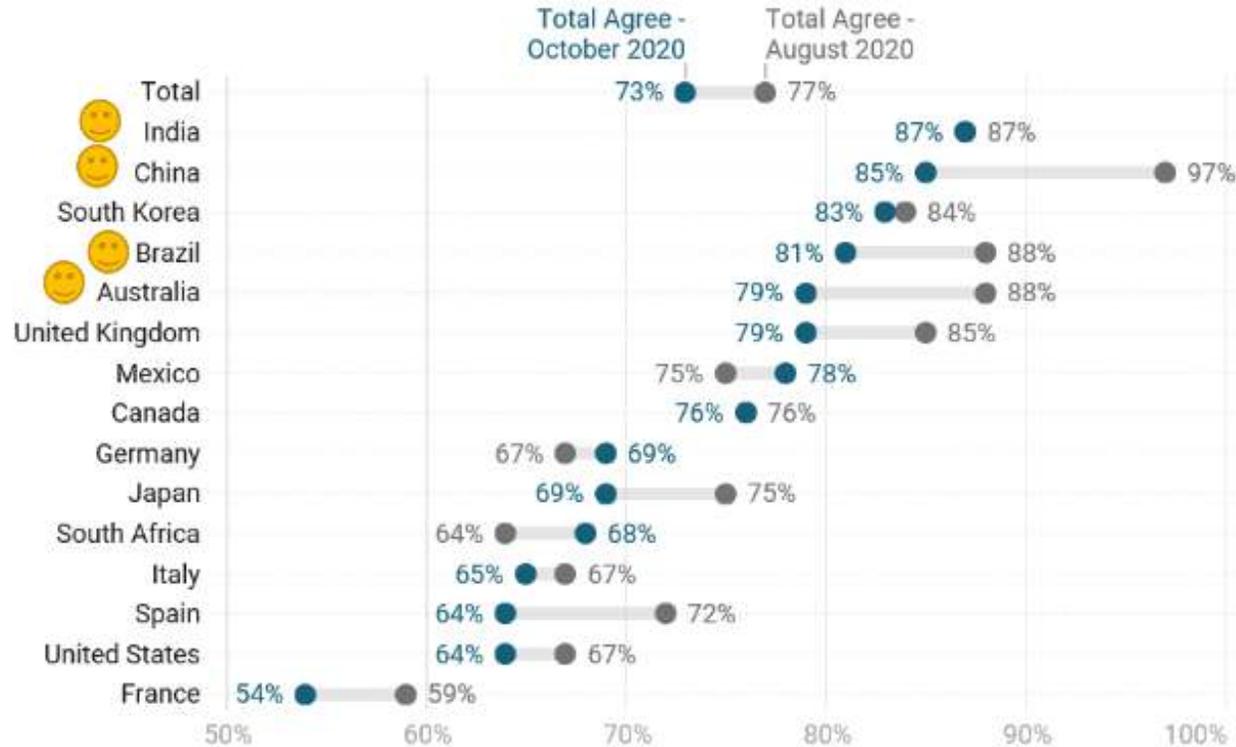
Ağır Hastalık Açısından Etkililik				Aşı	Plasebo
Ağır hasta olan				0	7
Toplam gönüllü sayısı				4653	4599
RR: $(0 \times 4599) / (7 \times 4653) = \%0$				ETKİNLİK: %100	
Orta Şiddette Hastalık Açısından Etkililik					
Orta şiddette hasta olan				7	31
Toplam gönüllü sayısı				4653	4599
RR: $(7 \times 4599) / (31 \times 4653) = \%22,3$				ETKİNLİK: %77,7	
Hafif Hastalık Açısından Etkililik					
Hafif şiddette hasta olan				85	167
Toplam gönüllü sayısı				4653	4599
RR: $(85 \times 4599) / (167 \times 4599) = \%50,3$				ETKİNLİK: %49,7	

Aşının Kabul Görme Oranları

Aşı Hazır Olduğunda “yaptırırım” diyenler

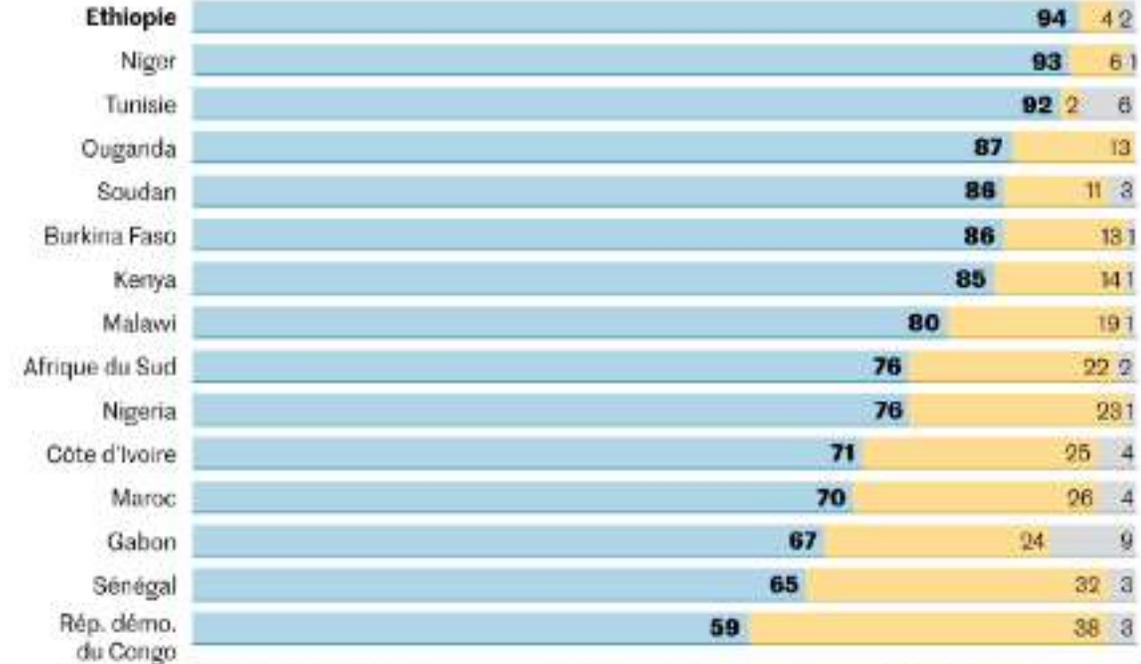
Çalışma:

- 19.500 erişkin
- 18-74 yaş grubu
- 27 ülke



Réponses à la question :
« Seriez-vous prêt à vous faire vacciner contre le Covid-19 ? »

● Part des « oui » ● « Non » ● « Ne sait pas, refus de répondre »



Toplumda Aşı Yaptırmama Eğilimi Güçleniyor...

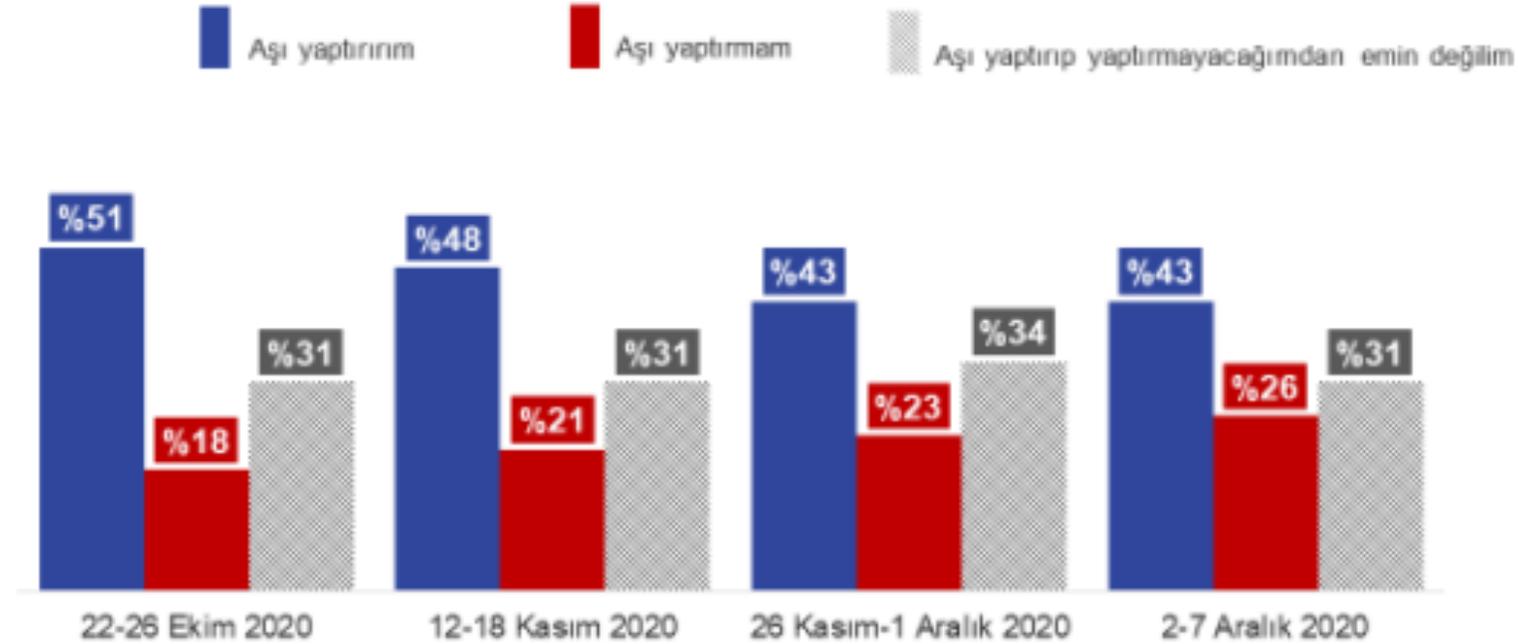
Ipsos'un gerçekleştirdiği Koronavirüs Salgını ve Toplum araştırmasının 34. Döneminden derlenen veriler bu hafta aşı konusundaki kamuoyu görüşlerine odaklandı:

Koronavirüs aşısı geldiğinde yapacağını söyleyenlerin oranı %52 olarak ölçülmüştür.

Koronavirüs aşısı geldiğinde yapacağınız?



MetroPOLL



25 Mart 2021 itibariyle Dünyada uygulana aşı miktarı: 455,58 M doz

COVID-19 vaccine doses administered, Mar 25, 2021

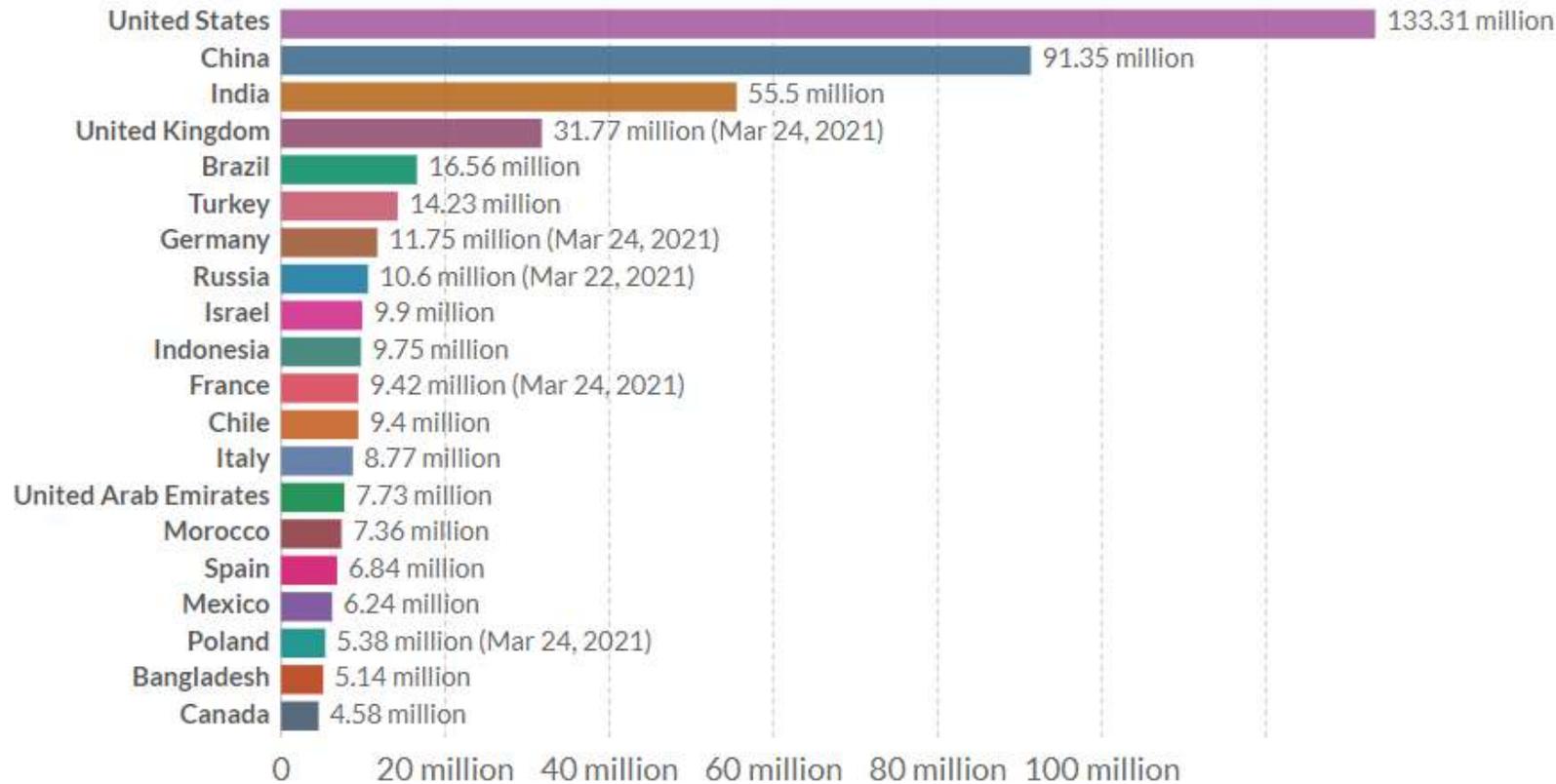
Our World
in Data

Total number of vaccination doses administered. This is counted as a single dose, and may not equal the total number of people vaccinated, depending on the specific dose regime (e.g. people receive multiple doses).

LINER

LOG

+ Add country



Source: Official data collated by Our World in Data - Last updated 26 March, 08:40 (London time)

OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY

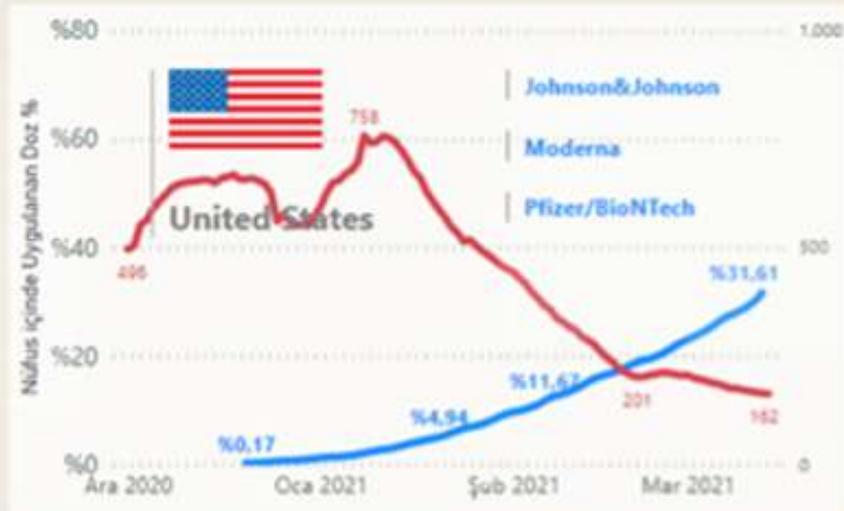
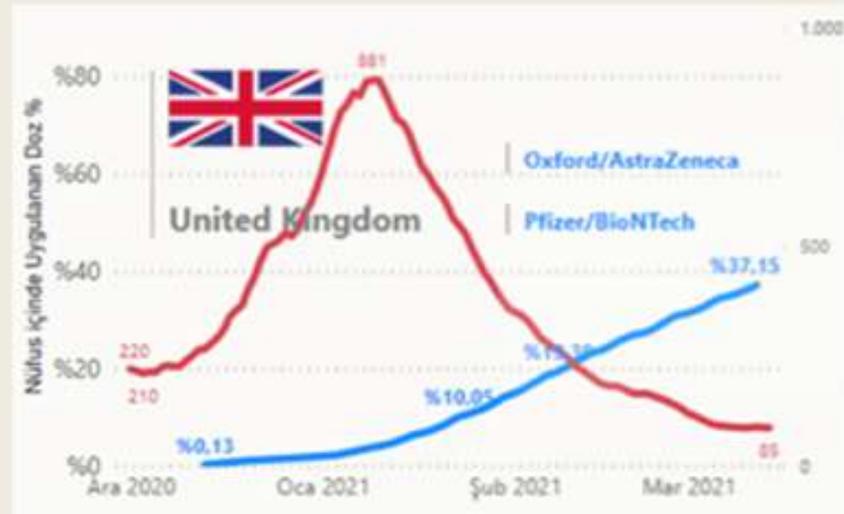
▶ Dec 13, 2020

○ Mar 25, 2021

Yeni Vakalar & Aşılama Oranı %

— Yeni Vakalar (Her 1M kişi içinde) — Nüfus içinde Toplam Aşılama Oranı %

14.03.2021



Faz III çalışmaları Ne zaman biter? Bitti mi, bitmedi mi, bitmeli mi?....

Study to Describe the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 in Healthy Individuals



The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. [Know the risks and potential benefits](#) of clinical studies and talk to your health care provider before participating. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04368728

Recruitment Status : Recruiting
First Posted : April 30, 2020
Last Update Posted : December 23, 2020
See [Contacts and Locations](#)

Sponsor:
BioNTech SE
Collaborator:
Pfizer

Information provided by (Responsible Party):
BioNTech SE

www.ClinicalTrials.gov

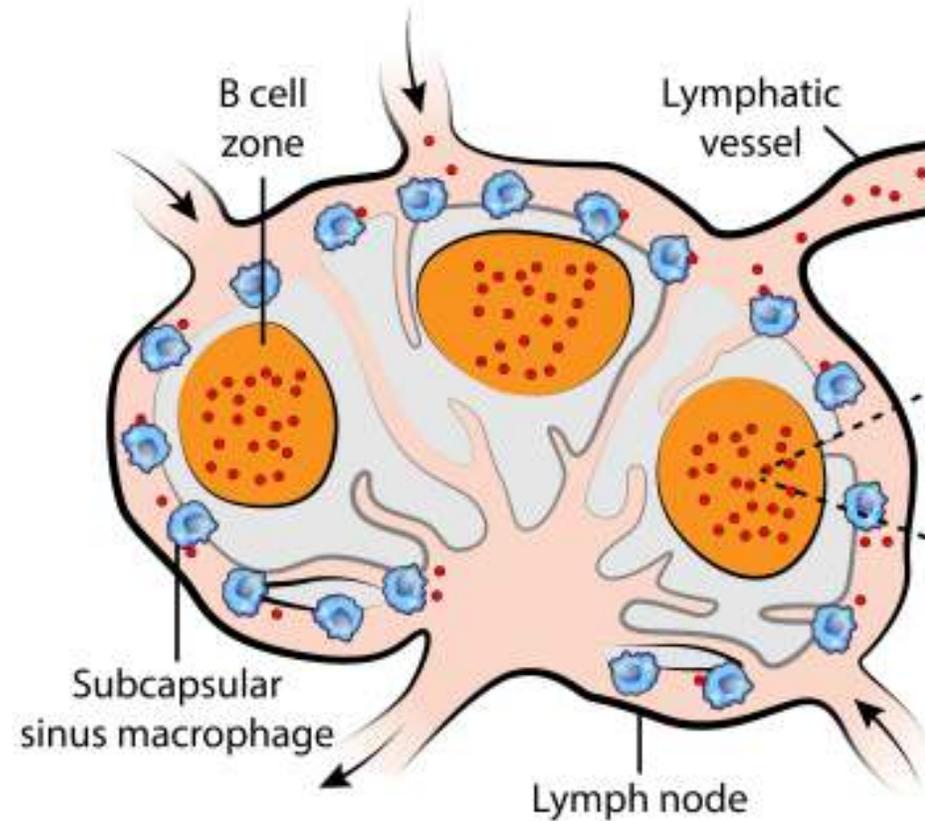
Study Design

Go to

Study Type : Interventional (Clinical Trial)
Estimated Enrollment : 43998 participants
Allocation: Randomized
Intervention Model: Parallel Assignment
Masking: Triple (Participant, Care Provider, Investigator)
Primary Purpose: Prevention
Official Title: A PHASE 1/2/3, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED, OBSERVER-BLIND, DOSE-FINDING STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, IMMUNOGENICITY, AND EFFICACY OF SARS-COV-2 RNA VACCINE CANDIDATES AGAINST COVID-19 IN HEALTHY INDIVIDUALS
Actual Study Start Date : April 29, 2020
Estimated Primary Completion Date : July 30, 2021
Estimated Study Completion Date : January 27, 2023

SARS-CoV-2 enfeksiyonlarında İmmün yanıt (3)

- Yaklaşık 120 günde antikorlar kaybolursa dahi, S-spesifik **IgG+ bellekli B hücreleri varlıklarını sürdürürler / miktarları artar** ¹
- Zaman içinde uzun soluklu antikor afinite olgunlaşması gösterilmemiştir ¹
- Her ne kadar “sterilizing” koruma /bağışıklık sadece yüksek titrede antikorların varlığında gelişse de, **bellekli B hücrelerinin yeni bir enfeksiyona karşı önleyici işlevlerinin gösterilmesi**, bu hücre grubunun zamanında yüksek titrede antikor üretilmesinin önemini göstermektedir ^{1,2}

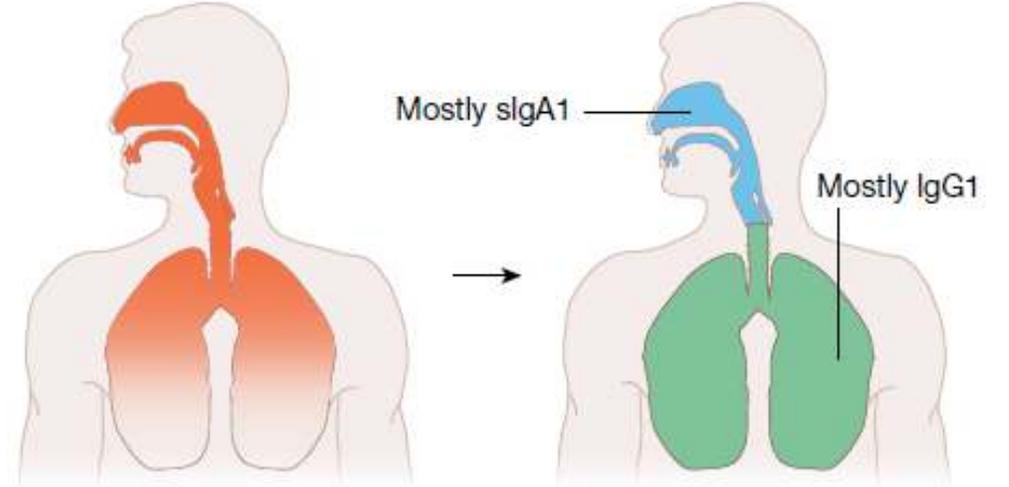


nAb: neutralizing antibody

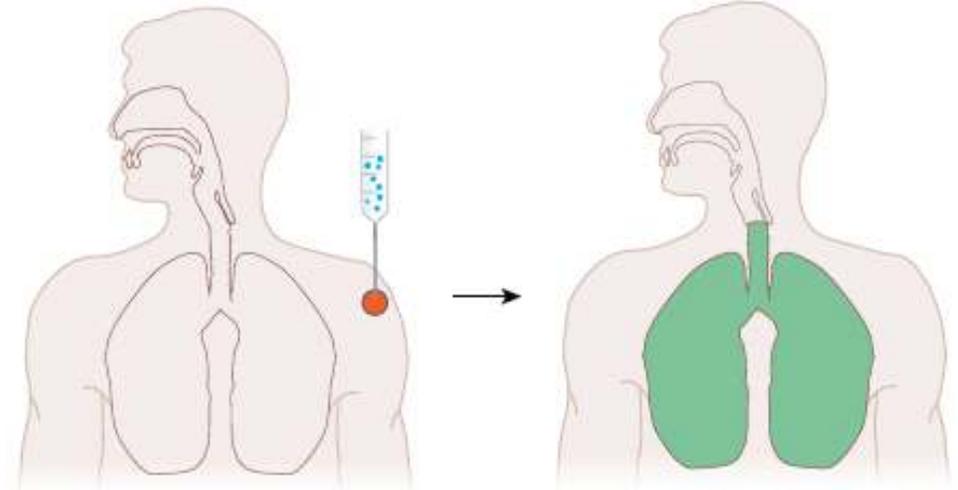
Aşı Bizi Neye karşı Korur?

- Aşı size ağır hastalıktan, hastaneye yatıştan, ölümden KORUR
- Aşılandığınız halde virüsü alıp, yaymanız mümkün müdür?
- EVET...önlemlere devam...

a Natural infection



b Intramuscular/
intradermal
vaccination



Side effects of COVID-19 vaccines

JAMA Insights | **CLINICAL UPDATE**

Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine

Tom Shimabukuro, MD, MPH, MBA; Narayan Nair, MD

Is Europe's AstraZeneca jab decision-making flawed?

WHO statement on AstraZeneca COVID-19 vaccine safety signals

Covid-19: EU states to resume AstraZeneca vaccine rollout

AstraZeneca Aşısı ile ilgili gelişmeler:

- Faz III çalışma sonuçlarında gariplik !
- Üretim / dağıtım sorunu
- G Afrika varyantına etkisiz !
- Yan etki sorunu: emboli....
- ABD'de, yetkililere teslim edilen belgelerde sorun !

Aşı Firmaları ile Antlaşma Yapan Ülkeler ve Miktarları

Zengin ülkeler aşıları kaptı

Immunizations

Vaccine developer	Hiss
AstraZeneca and Oxford	6
Johnson & Johnson	3
Novavax	1
Pfizer	2
Sanofi	2
Moderna	2
Gamaleya Institute	8
Sinovac	1
CureVac	1
Valneva	1
Covaxx	6
CanSino Biologics	1
Medicago	1
Sinopharm	1

Opinion

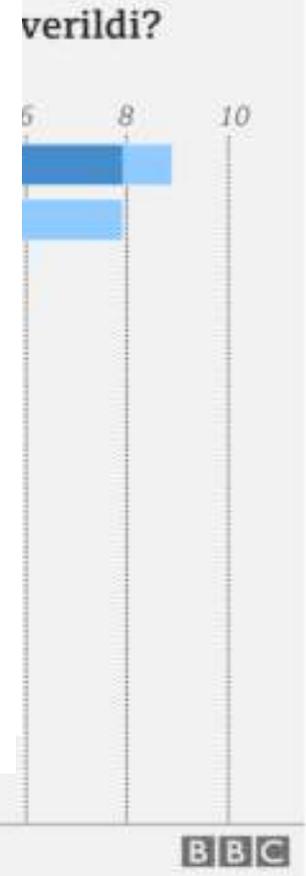
It's Time to Trust China's and Russia's Vaccines

They, too, work, and they can help fill shortages everywhere.

By Achal Prabhala and Chee Yoke Ling

Mr. Prabhala is an Indian public health activist promoting wider distribution of Covid-19 vaccines. Ms. Chee, a Malaysian public interest lawyer, worked for a decade on improving access to medicines in China.

Feb. 5, 2021

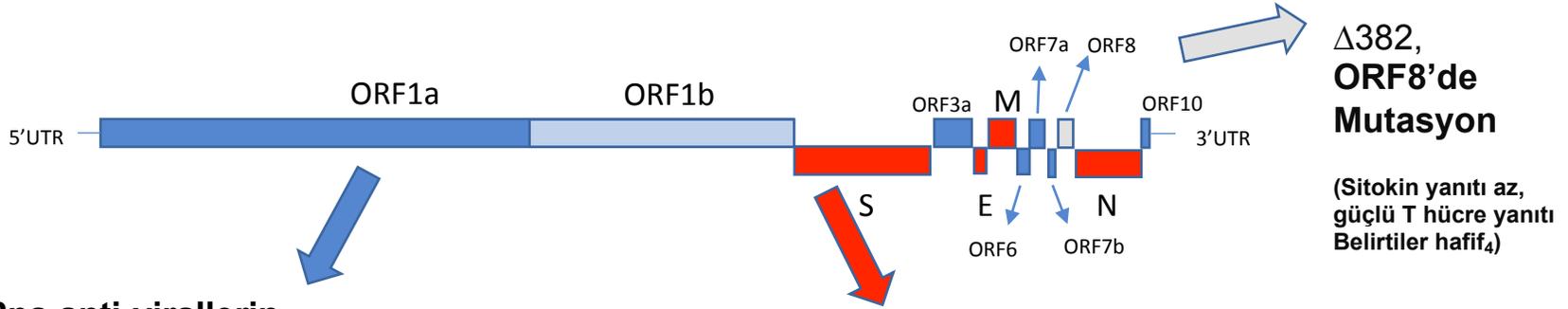


Kaynak: Nature.com

BBC

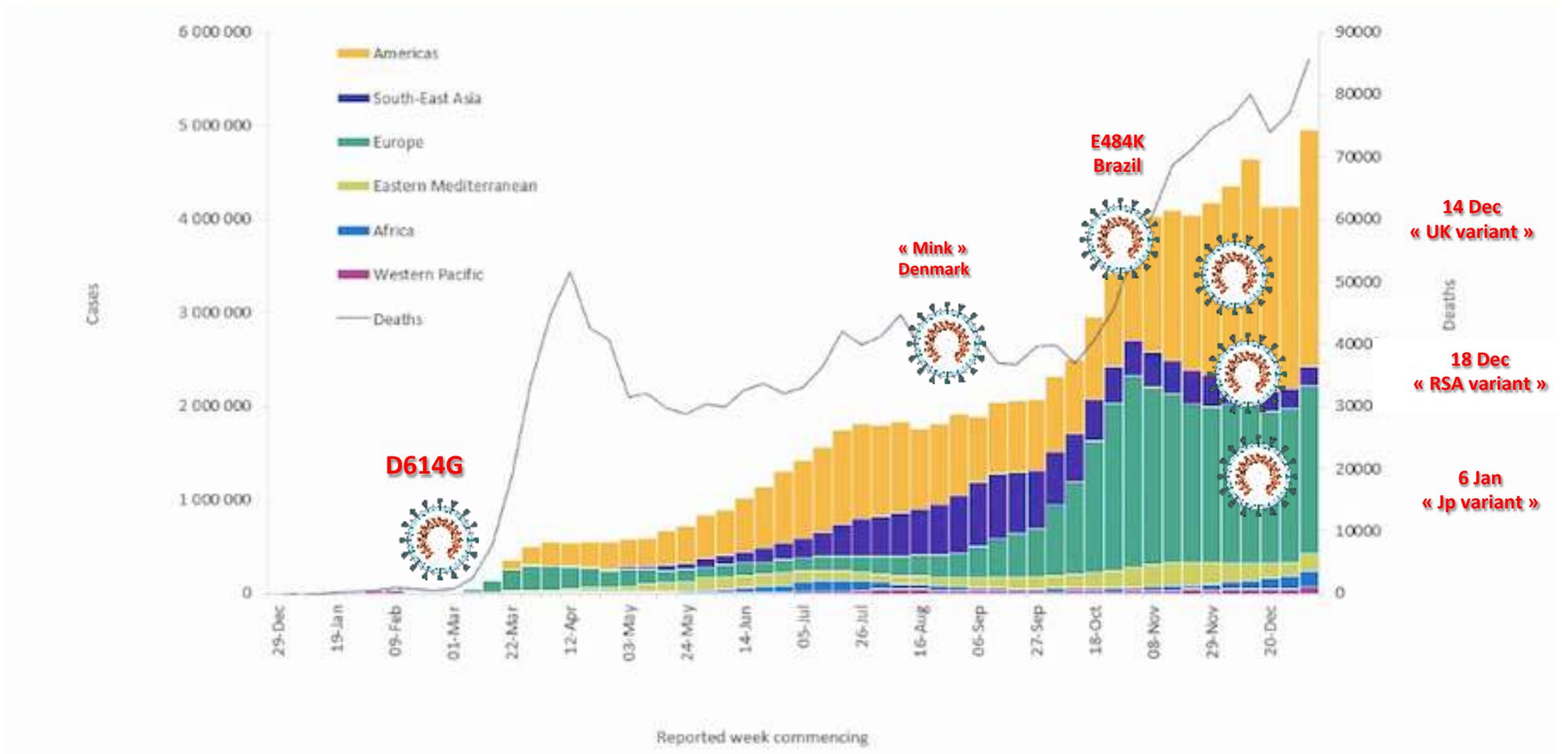
SARS-CoV-2'de Mutasyonlar

- Bir RNA virüsü: mutasyon olasılığı yüksek...
- SARS-CoV-2'nin izlenmesi, beklenenin aksine, mutasyon sıklığının düşük olduğunu göstermiştir¹



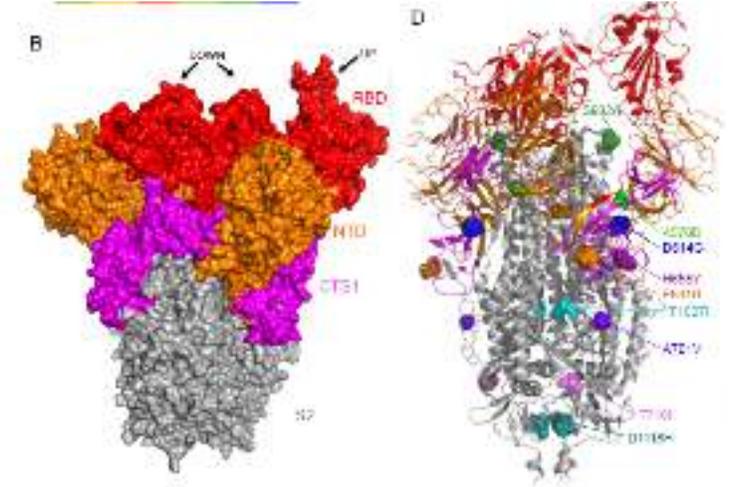
- **RdRps anti-virallerin geliştirilmesinde asıl hedef olan bölge** (Favipiravir, Remdesivir, Ribavirin..) ²
- **D614G** mutasyonu bulaş ve daha ağır hastalık yapma özelliklerinde artışa neden olabilir ^{2,3}
- SARS-CoV -2'de şimdiye dek saptanan mutasyonların hemen tamamı nötral ya da etkisiz (deleterious) özellikte olup, söz konusu olan amino asid değişimleri ilgili proteinin yapısında / işlevinde önemli farklılıklara yol açmaz ^{2,3}
- **Ancak durum Aralık 2020 de değişti !**

SARS-CoV-2 varyantlarının gelişimi-1



SARS-CoV-2 Varyantları (Mart 2021)

Varyant	S bölgesinde aa değişimi
• B.1.1.7 (501Y.V1, VOC 202012/01)	* Δ H69/70, Δ Y144/145, N501Y , A570D, D614G , P681H , T716I, S982A, D1118H
• B.1.351 (501Y.V2, G Afrika varyantı)	* L18F, D80A, D215G, Δ L242/244, R246I, K417N , E484K , N501Y , D614G, A701V
• P.1 (501.V3, VOC 202012/02, Brezilya varyantı)	* L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T , E484K , N501Y , D614G, H655Y, T1027I
• B.1.427 (CAL.20C, B.1.232, Californiya varyantı)	* S13I, W152C, L452R , D614G
• Henüz sınıflamaya dahil edilmemiş olan varyantlar: B.1.125/525 (Nijerya); B.1.526 (ABD/NY); N440K ve E484Q (Hindistan)	



SARS-CoV-2 varyantlarında gözlenen S bölgesi mutasyonların önemi (Varyant içinde gözlenen diğer mutasyonlar varlığında)

Mutasyon

Etkisi

- D614G → • Bulaşmada artış, mortalite /ağır hast. nedeni değil
- K417N/T → • mAbs'lerden kaçış
- N501Y → • ACE2 reseptörüne affinitede artış, yüksek viral yük bulaşda ve mortalitede artış
- E484K → • mAbs ve konvalesan serumdan kaçış
- 69-70 del. → • İmmün kaçış, tanıda sorun
- N453Y → • Vizonlarda ACE2 resp. bağlanmada artış, insana bulaş ?
- Q677H/Q677P → • Bulaş ve yayılmada artış

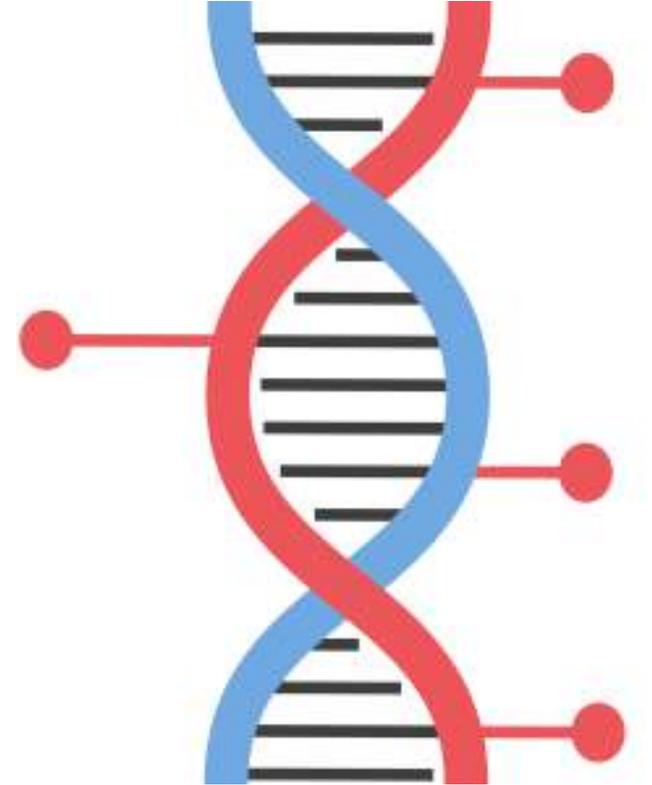
SARS-CoV-2'de Mutasyonlar

• N501Y mutasyonu bulunan varyantlar:

- Varyant N501Y.V1 (*lineage B.1.1.7*) Güneydoğu İngiltere de saptandı (~Eylül 2020) ¹
- Varyant N501Y.V2 (*lineage B.1.351*) Güney Afrika'da saptandı (~Ekim2020) ²
- Varyant P.1 (*lineage B.1.1.248*) Brezilya'da saptandı (~Ocak 2021) ^{3,4}

• Bu mutasyonların viral yük – bulaş gücü – ağır hastalık oluşturma özelliklerine etkileri :

- N501Y (RBD'de mutasyon) ACE2 reseptörüne yüksek affinite ¹
- B.1.1.7 soyu ile enfekte olan hastaların solunum sistemi örneklerinde yüksek viral yük söz konusu ⁵
- B.1.1.7 soyu % **43-90** (95%CI: 38-130%) oranında daha **yüksek bulaştırıcılık** yetisine sahiptir; hastaneye yatışlarda artışa neden olur (odds ratio: 1.6) ve yüksek mortalite nedenidir (mortality hazard ratio:1.6) ^{6,7,8,9}
- B.1.351 soyu %**50** (95% CI: 20-113%) oranında daha bulaşıcıdır; hastalık seyrine etkisi gösterilmemiştir ⁷
- B.1.1.248 soyu: olası artmış bulaşdan sorumludur, ancak daha ağır hastalık yaptığına dair bulgu mevcut değildir ⁷



RBD: Receptor Binding Domain

1. Luring AS et al. JAMA 2021; doi:10.1001/jama.2020.27124 2. Tegally H et al. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640> 3. Kupferschmidt K. Science 2021; doi:10.1126/science.abg6028 4. Sabino EC et al. Lancet 2021; 397(10273): 452-455, DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00183-5) 5. Kidd M et al. J Infect Dis 2021; doi: 10.1093/infdis/jiab082 6. Davies NG et al. Science 2021; 10.1126/science.abg3055 7. ECDC. SARS-CoV-2 increased circulation of variants of concern and vaccine rollout in the EU/EEA, 14th update; 15 February 2021. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-covid-19-14th-update-15-feb-2021.pdf> (accessed 22 Feb 2021) 8. Challen R et al. BMJ 2021;372:n579; <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n579> 9. Bager P et al. Available at SSRN: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3792894>

Aşının koruyuculuğu ile Varyantların ilişkisi

- **B.1.1.7 varyantı (UK):**

- Oxford/AstraZeneca ChAd vektör aşısı: belirgin etkilenme yok ¹
- Novavax protein aşısı: original SARS-CoV-2 suşlarına karşı %90%, B.1.1.7 suşlarına karşı <%85 etkili ¹
- BioNTech/Pfizer & Moderna mRNA aşıları: nötralizasyonda kısmi azalma ^{1,2}

- **B.1.351 varyantı (Güney Afrika) :**

- Oxford/AstraZeneca: hafif/ orta şiddetli enfeksiyonlarda etkinlik %10 (ağır hastalıkta durum bilinmiyor) ^{1,3}
- BioNTech/Pfizer & Moderna mRNA aşıları E484K mutasyonu varlığında nötralizasyonda azalma (en az 6 misli) ^{1,2}
- Novavax protein aşısı: etkinlik <%50 ^{1,4}
- Johnson & Johnson Ad. vektör aşısı : orta ve ağır şiddette COVID-19 enfeksiyonunda: ABD'de %72, Latin Amerika'da %66, G Afrika'da % 57. (G Afrika'da ağır olgular için etkililik %89) ^{1,3}

- **B.1.1.248 varyantı (Brezilya):**

- Nötralizasyon konusunda veri yok; ancak B.1.351 dekine benzer biçimde S genindeki farklılaşmaların aşı etkililiğine ciddi etki edeceği öngörülmekte ¹

1. ECDC. SARS-CoV-2 increased circulation of variants of concern and vaccine rollout in the EU/EEA, 14th update; 15 February 2021. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-covid-19-14th-update-15-feb-2021.pdf> (accessed 22 Feb 2021) 2. Collier DA et al. Nature 2021; <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03412-7> 3. Madhi SA et al. N Engl J Med 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2102214 4. Shinde V et al. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.25.21252477>;

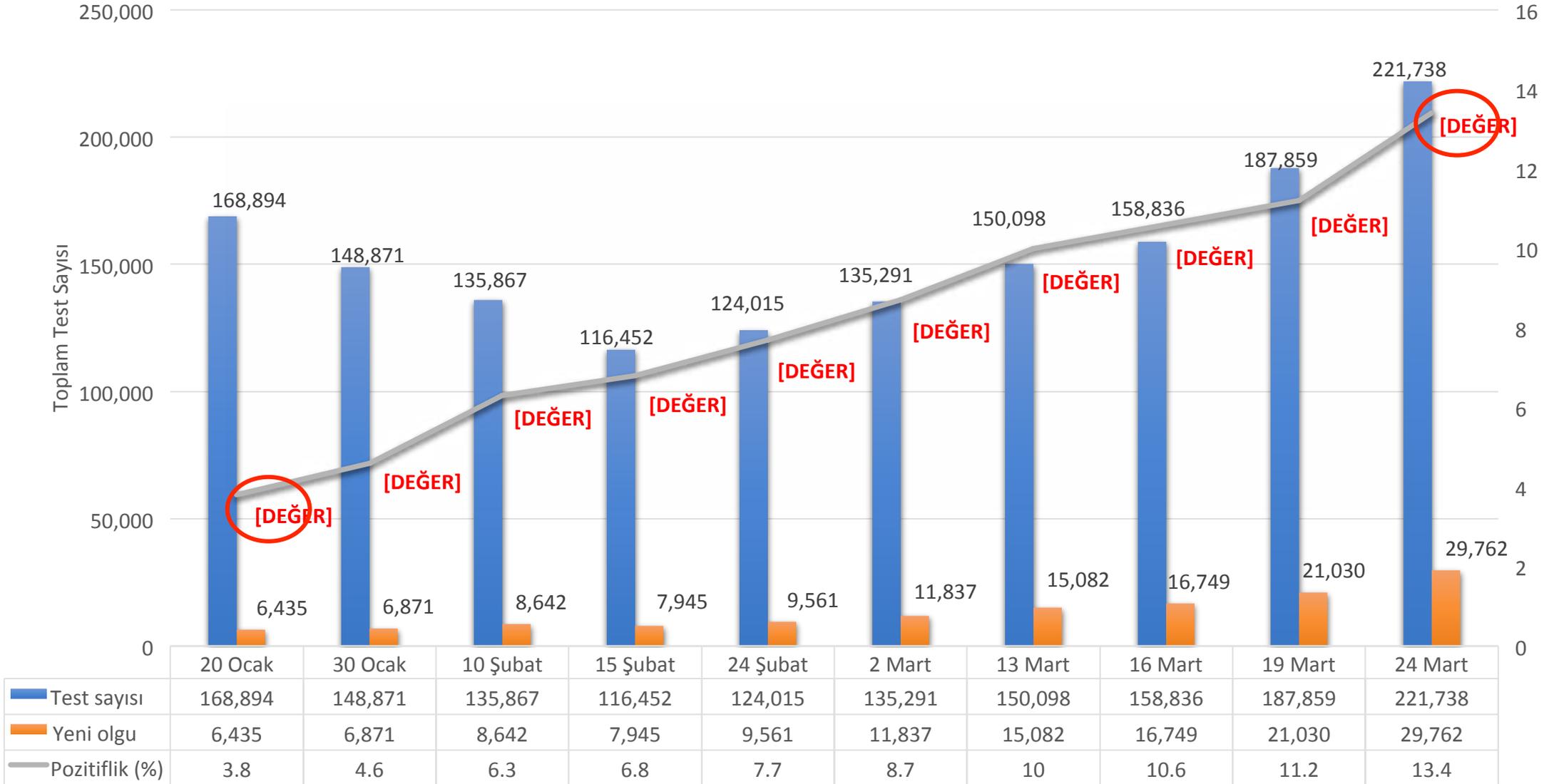
Türkiye'de durum

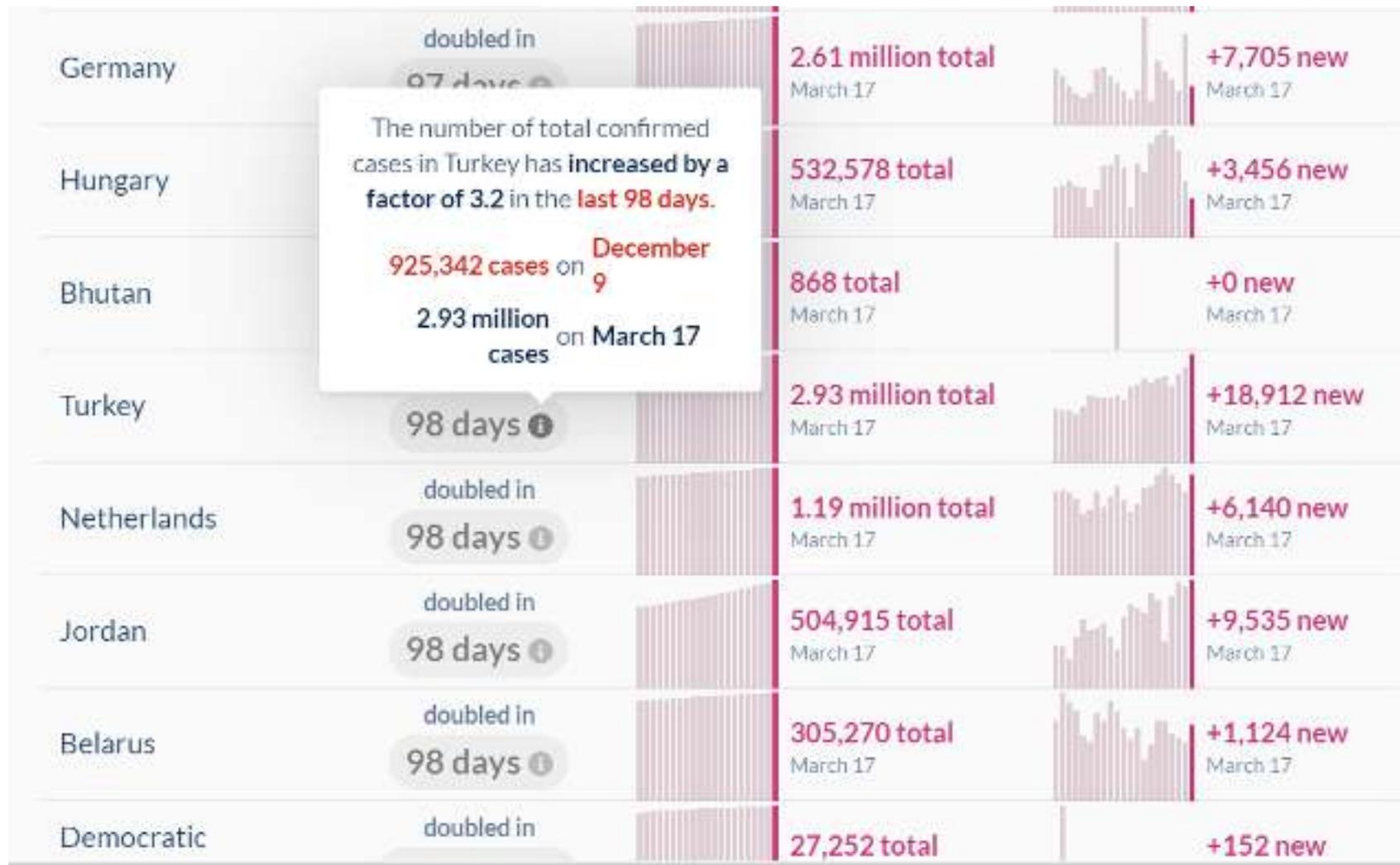
- Bir yılı sonunda, “kontrol edilemez” duruma gelmek üzereyiz !
- Sayılar gerçeği yansıtıyor mu kaygısı...
- “Ocak sonunda ne oldu?”
- Kapanmalar-açılmalar
- Sorumluluk hep vatandaşda !
- Alınan yetersiz önlemler, veri manipülasyonları ekonomiyi daha kötü etkiliyor ?
- Test sayıları ?
- Alınan önlemlerin anlamı!
- İyi başlayan aşılama, son günlerde azalmakta ! (21 günde %69 azaldı)

TÜRKİYE COVID-19 HASTA TABLOSU
26 MART 2021

BUGÜN	SU HAFTA	TOPLAM
TEST SAYISI 220.985	HAFTAYA GÖRE ARTIŞ ORANI %4,2	TEST SAYISI 37.433.913
YAKA SAYISI 29.081	YAKA KULLANIM ORANI %53,8	YAKA SAYISI 3.149.094
HASTA SAYISI 1.253	HAFTAYA GÖRE ARTIŞ ORANI %65,0	YAKA SAYISI 30.772
YERLİ SAYISI 153	YERLİ HASTA ORANI %23,3	YERLİ HASTA SAYISI 1.810
YERLENDİRİLEN SAYISI 20.208	YERLENDİRİLEN ORANI %99,9	YERLENDİRİLEN SAYISI 2.921.037

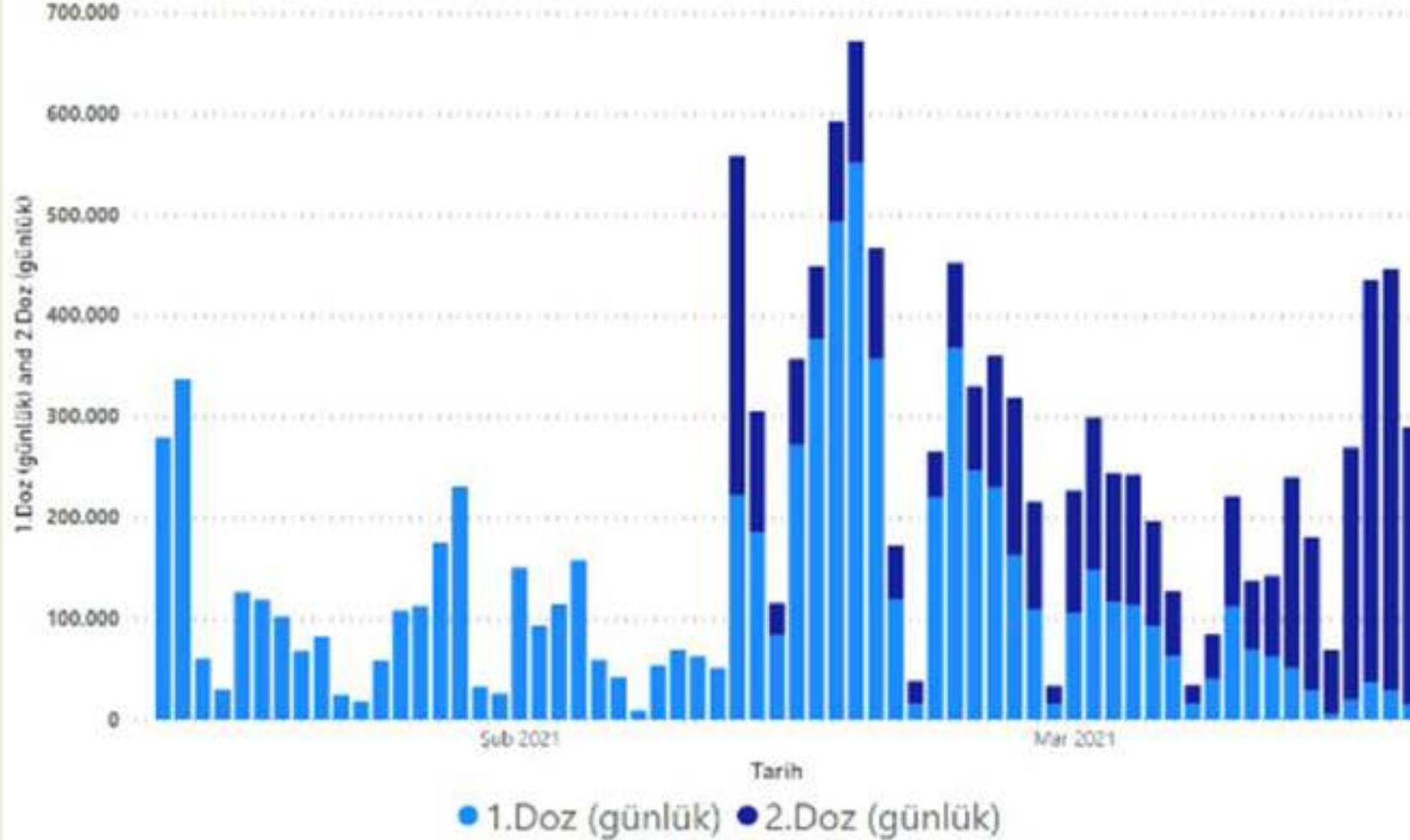
COVID-19 Olguları Türkiye verileri





Türkiye Günlük 1.Doz ve 2.Doz Aşı Sayıları

18.03.2021



**Toplam Uygulanan
Aşı Dozu
12.431.482**

**1 Doz Aşı Olmuş Kişi
Sayısı
7.991.510**

**2 Doz Aşı Olmuş Kişi
Sayısı
4.439.972**



Bilimin güzel tarafı, ona inansanız da inanmasanız da
gerçek olmasıdır.

Neil deGrasse Tyson

İlginize teşekkürler

Neil deGrasse Tyson, 5 Ekim 1958'de New York'ta doğdu ve o şu anda astrofizikçi ve bilimin halka ulaştırılması alanlarında çalışıyor. Hayden Gözlemevi'nin yöneticisi ve Amerikan Doğa Tarihi Müzesi'nde Astrofizik Bölümü'nde araştırma ortağı olarak görev yapıyor.