

İNAKTİF SİNOVAC AŞI AŞI BAĞIŞIKLIK DEĞERLENDİRME ÇALIŞMASI

Inactive Sinovac Vaccine Vaccine Immunity Assessment Research

Dr. Elife ÖZKAN¹

Dr Selin ÖZDEMİR²

Dr Burcu UYSAL³

Cite As: Özkan, E.; Özdemir, S. & Uysal, B. (2021). "İnaktif Sinovac Aşı Aşı Bağışıklık Değerlendirme Çalışması", International Journal of Disciplines Economics & Administrative Sciences Studies, (e-ISSN:2587-2168), Vol:7, Issue:29; pp:364-370

ÖZET

Giriş: Salgın zamanlarında etkili aşilar geliştirmek; özellikle söz konusu hastalığı tedavi edecek etkin terapötikler mevcut olmadığına çok değerli bir yaklaşımdır. COVID-19 enfeksiyonu 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından pandemik bir hastalık olarak ilan edildi ve bir yılı aşkın süredir tüm dünya ülkelerinin bir numaralı sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Çeşitli antiviraller ve destek tedavileri kullanılıyor olsa da virüse direkt etkili bir tedavi protokolü geliştirilememiştir. Bu yüzden Covid-19 pandemisinin önüne geçmek için tüm dünya sağlık otoriteleri bağışıklama gücü en etkin olan aşiyı üretme ve kullanma yarışına girmiştir.

Amaç: Tire Devlet Hastanesinde, Covid-19 inaktif aşısıyla aşılanan sağlık personelinin bağışıklık durumunu saptamak

Gereç ve yöntem: Tire Devlet Hastanesinde çalışan 684 sağlık personelinin kan örnekleri düz tüpe alındı. Çalışmaya katılanlar; çift doz aşılanmış olan /hastalığı aktif olarak geçirip aşılanmayan/aşılama başladığı tarihte son 3 ay içinde PCR pozitif ve hastalığı geçirmiş olanlar/ kendi isteğiyle aşı olmayanlar olarak gruplandırıldı. Çalışmaya alınan bireylerin yaş, cinsiyet, ek hastalık kaydedildi. Ig G antikorları Siemens marka ADVIA Centaur XP model cihaz ve Siemens marka SARS-COV-2 Total(COV-2T) IG G kitiyle ELİSA yöntemiyle çalışıldı. Sonuçlar <1 index negatif, ≥1-10 index pozitif olarak kabul edildi.

Sonuç: 2 doz aşı yapılmış sağlık çalışanlarından alınan kanlarda sinovac inaktif virüs aşısının etkinliğini 28. gün antikor düzeyleri bakıldığında aşı yapılmayanlara göre ve hastalığı geçirenlere göre daha anlamlı yüksektir. Aşı olmayanlarda yaş ile antikor düzeyi arasında pozitif yönlü ve orta kuvvetli bir ilişki bulunurken aşı olanlarda yaş ile antikor düzeyi arasında negatif yönlü ve zayıf kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: SARS-CoV2; inaktif sinovac aşısı; bağışıklık düzeyi

ABSTRACT

Introduction: Developing effective vaccines in times of epidemics; It is an invaluable approach, especially when effective therapeutics to treat the disease in question are not available. COVID-19 infection was declared a pandemic disease by WHO on March 11, 2020, and continues to be the number one health problem of all countries of the world for more than a year. Although various antivirals and supportive treatments are used, a treatment protocol that is directly effective against the virus has not been developed. Therefore, in order to prevent the Covid-19 pandemic, all world health authorities have entered the race to produce and use the vaccine with the most effective immunization power.

Object: To determine the immune status of healthcare personnel vaccinated with Covid-19 inactivated vaccine at Tire State Hospital.

Materials and methods: Blood samples of 684 healthcare personnel working at Tire State Hospital were taken into a flat tube. Participants in the study; were grouped as double dose vaccinated / actively not vaccinated / those who had PCR positive and had the disease within the last 3 months at the time of vaccination / were not vaccinated voluntarily. Age, gender and comorbidity of the individuals included in the study were recorded. Ig G antibodies were studied by ELISA method with Siemens brand ADVIA Centaur XP model device and Siemens brand SARS-COV-2 Total (COV-2T) IG G kit. Results were accepted as <1 index negative and ≥1-10 index as positive.

Conclusion: When the antibody levels of the sinovac inactive virus vaccine on the 28th day were examined in the blood taken from healthcare workers who received 2 doses of vaccine, it was significantly higher than those who were not vaccinated and those who had the disease. There is a positive and moderately strong relationship between age and antibody level in those who are not vaccinated, while there is a negative and weakly strong relationship between age and antibody level in those who are vaccinated.

Keywords: SARS-CoV2; Inactive sinovac vaccine; Immunity level

1. GİRİŞ

COVID-19'u önlemek ve tedavi etmek için, tüm dünya ülkeleri mücadele içindedir. Pandeminin kontrol altına alınmadığı gibi 3. 4. dalgalar şeklinde tekrar alevlenmelerin olması özellikle salgında aşilar hastalığın kontrolü için etkin bir yaklaşım olmuştur. Ülkeler koruyuculuğu en yüksek aşı yarışına girmişlerdir. Aşilar gibi yeni farmasötik müdahalelerin varlığında, önemli bir üçüncü dalga tersine çevrilebilir. Bununla birlikte,

¹ Tire Devlet Hastanesi, Klinik Biyokimya Uzmanı, Tire/İzmir

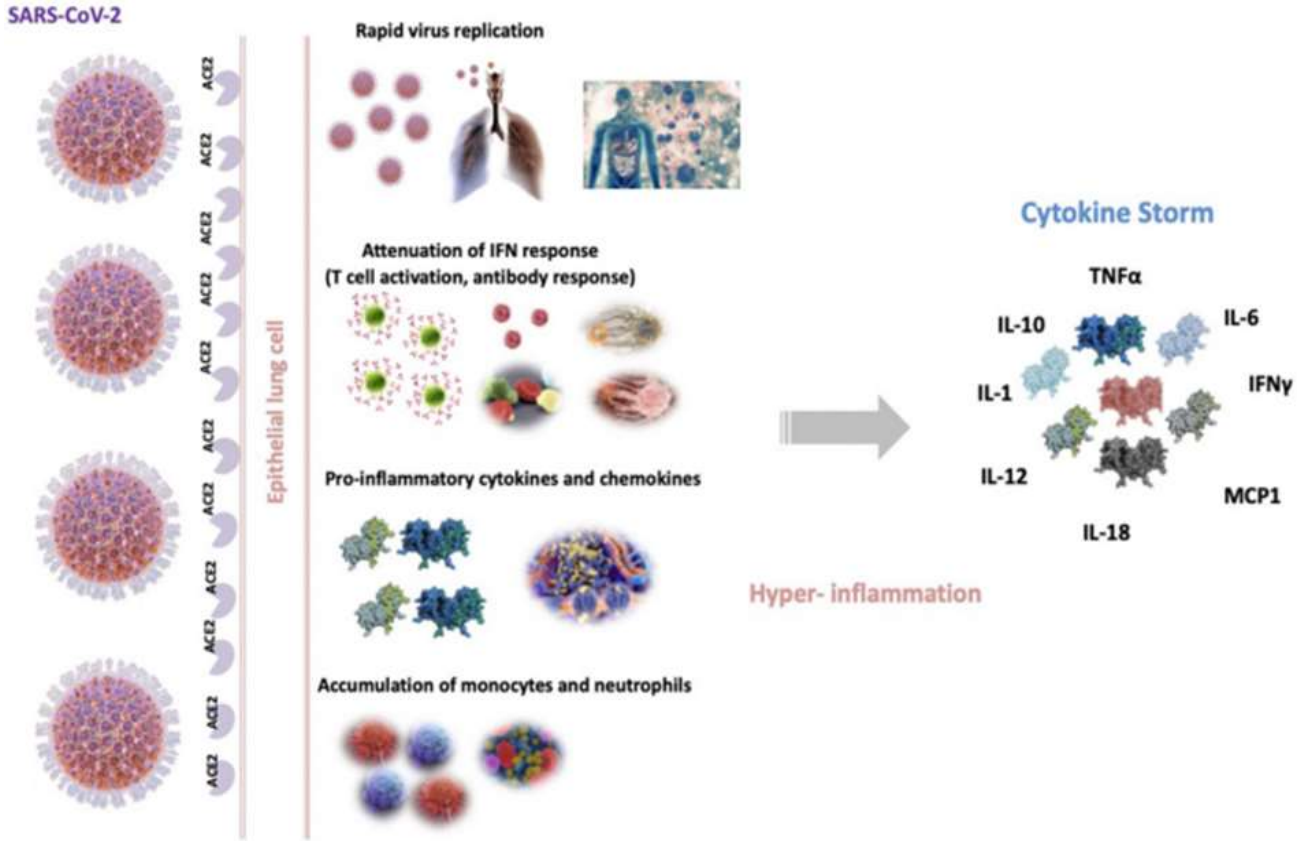
0000-0002-8835-9338

² Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı Tire Devlet Hastanesi Tire/İzmir

³ Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı Tire Devlet Hastanesi Tire/İzmir

SARS-CoV-2 ile doğal enfeksiyondan sonra bağışıklığın kronolojisi ve dayanıklılığına ilişkin mevcut bilgiler eksiktir. Birkaç çalışmanın sonuçları, ortak koronavirüslere karşı önceden var olan bağışıklığın in vivo SARS-CoV-2'ye karşı çapraz koruma sağlamadığını göstermiştir (1).

COVID-19 sitokin fırtınasının kökeninin şematik gösterimi. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2), anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörüne (ACE2) bağlanarak hücrelere girer. İlk enfeksiyon aşamasındaki hızlı viral replikasyon, enflamatuar bir yanıtı yol açar ve sitokin fırtınası olarak adlandırılan büyük miktarlarda proinflamatuar sitokinlerin birikmesine neden olur (Şekil1)



Şekil 1. Sitokin fırtınası

Olağanüstü antijen özgüllükleri nedeniyle monoklonal antikorları (mAb'ler) bloke etmek, virüs enfeksiyonunu nötralize etmek için en iyi adaylardan biridir. Bu nedenle, konakçı hücrelere viral girişi engellemek için yüzey viral proteinleri spesifik olarak hedefleyebilen mAb'lerin tanımlanması ve klonlanması daha sonra, COVID-19 virüsünün konakçı hücrelere girişini önlemek için yakın zamanda iyileşen COVID-19 hastalarının bellek B hücre repertuarından bloke edici mAb'leri belirlemeyi sağlar (7,9,10,11).

Birlikte ele alındığında, koruyucu bağışıklığın dayanıklılığı, SARS-CoV-2 ile diğer koronavirüs arasındaki çapraz bağışıklığın derecesi ve etkili hafifletme önlemlerinin gevşetilmesi gibi çeşitli faktörlerin kombinasyonu SARS-CoV-2'nin dinamiklerini tanımlar. Nüfus koruyucu bağışıklığı, bu pandemiyi amansız yayılmasını engelleme potansiyeline sahiptir. Bu hedefe ulaşmak için aşılması gereken nüfus yüzdesinin ~% 67 olduğu tahmin edilmektedir (2).

Bu gözlemlere dayanarak, COVID-19 salgınının uzun vadeli dinamiklerinin, sürü bağışıklığı doğal olarak veya aşılama yoluyla oluşana kadar önümüzdeki beş yıl içinde dalgalanma eğiliminde olmasını beklenmektedir (2,3).

Tarihte üretilen aşılardan çoğunu geliştirmek yıllar sürdü. Ancak salgınının başlamasının üzerinden henüz bir yıl bile geçmeden yüzlerce aşı adayı ortaya çıktı. Bu çalışmalar hiç olmadığı kadar hızlı ilerledi. Geniş kitlelerde (üçüncü faz) denenilen 11 aşından dördü öne çıktı (2,3).

Bu dört aşının ortak özelliği, geleneksel aşılar göre nispeten daha yeni teknolojilerle geliştirilmiş olmaları. Özellikle BioNTech ve Moderna aşıları, onaylanması durumunda tarihte RNA teknolojisi kullanılan ilk aşılardır.

Aşı üretiminde birkaç yöntem kullanılmıştır. Bu yöntemler:

1. İnaktif Aşılar

- ✓ Gelenekselleşmiş yöntemlerle üretilir.
- ✓ Virüs parçalanıp etkisiz hale getirilerek vücudumuza zarar verilmeden bağışıklığımız uyarılır.
- ✓ Uzun dönem etkileri konusunda diğer aşılara kıyasla daha net konuşulabilir.
- ✓ Öldürülmüş virüs ihtiva etmelerinden dolayı ilk aşamada daha güvenli olduğu kabul edilir.
- ✓ 2-8°C'de saklanabilir.
- ✓ Üretimi diğerlerine göre daha zor ve yavaştır.
- ✓ Türkiye'de yapılan faz III çalışmasının ara değerlendirme sonuçlarına göre aşının etkinliği %91,25 olarak tespit edilmiştir.
- ✓ Sinovac aşısı bu sınıfa girmektedir.

2. Viral Vektör (Adenovirüs) Aşıları

- ✓ Grip benzeri hastalık yapan bir virüsün (adenovirüs) genetik müdahale sonrası Koronavirüs proteini ile desteklenerek insanda bağışıklık oluşturması amaçlanır.
- ✓ Bu aşılar; Zika, Chikungunya gibi viral hastalıklara karşı uzun bir süredir faz III aşamasındaydı.
- ✓ Aşıların içindeki mikroorganizmalar canlı olmakla birlikte, güçsüzleştirildiklerinden dolayı insanlarda hastalık yapamazlar.
- ✓ Avantajı 2-8°C arasında, yani rutin olarak kullanılan aşı dolaplarında saklanabilmeleridir.
- ✓ Yeni aşı geliştirme teknolojilerindedir.

3. Mesajcı RNA (mRNA) Aşıları

- ✓ mRNA, vücudumuzda doğal olarak üretilen protein sentezinde rol alır.
- ✓ Laboratuvarda yapay olarak üretilen mRNA'lar tıpkı kendi mRNA'larımız gibi çalışarak virüse karşı bizi uarmayı amaçlamaktadır.
- ✓ Bu moleküller daha sonra kendi moleküllerimiz gibi yıkılarak vücuttan atılırlar.
- ✓ Bu aşılar 25 yıldır kanser dâhil pek çok hastalığın tedavisine yönelik olarak kişiye özel immunoterapi yöntemleriyle çalışılan teknolojiye benzer şekilde üretilen aşılardır(4).
- ✓ Bu aşılardan en büyük dezavantajı Biontech/Pfizer aşısının (BNT-162b2) -70°C'de, Moderna aşısının (mRNA-1273) -20°C'de saklanabiliyor olmasıdır.
- ✓ Biontech/Pfizer, Moderna aşıları bu sınıfa girmektedir.

* Ülkemizde halen 16 aşıya ilişkin çalışma yürütülmektedir.

2. BU AŞILARIN BİRBİRİNDEN FARKLARI NELER?

Geleneksel aşılar enfeksiyona sebep olan virüsler, zayıflatılarak ya da etkisizleştirilerek vücuda enjekte ediliyor, böylelikle vücut, kendisine zarar veremeyecek hale gelen virüse karşı bağışıklık kazanmayı öğreniyor.

RNA tabanlı aşılar ise virüsün tamamı yerine, genetik bilgisini taşıyan RNA zincirinden kritik bir kısım vücuda enjekte ediliyor.

Viral vektör aşılarında da yine gen teknolojisi kullanılarak, virüsün taşıdığı genetik materyalin bir kısmı, başka bir virüs içine yerleştiriliyor ve vücuda enjekte ediliyor.

BioNtech ve Moderna aşıları RNA tabanlı, Sputnik V ve Oxford/Astrazeneca aşıları da viral vektör tabanlı aşılardır.

Bu dört aşı arasında öne çıkan farklılıklardan ilki üretim aşaması.

Viral vektör aşıları, geleneksel aşılar olduğu gibi üretim aşamasında canlı bir hücreye ihtiyaç duyduğu için hammadde gereksinimi iki katına çıkıyor.

RNA aşılı ise kısa zamanda daha fazla üretim yapılabilmesine olanak sağlayacak bir teknolojiye sahip.

Bu aşılılarla ilgili ikinci kritik farklılık da dağıtım ve depolama esnasında ihtiyaç duyulan soğutma gereksinimi. RNA değişken bir yapıda olduğu için

Aşılıların arasındaki bir başka fark da maliyetleridir. Oxford ve Astrazeneca tarafından geliştirilen aşı doz başına en ucuz fiyatlandırmayı yaptı, ancak bu fiyatlar ülkelerin aşı politikalarına ve nakliye ile ortaya çıkacak ücretlere göre değişebilmektedir.

Bu dört aşı da vücutta yeterli bağışıklığı sağlaması için 3-4 hafta arayla ikişer doz uygulamalıdır. Bunun sebebi, ilk dozun uygulanmasından sonra geçen sürede azalan antikor miktarını, ikinci doz ile belli bir seviyenin üzerine çıkarmaktır.

Bu ölçüm yönteminde S1RBD (Receptor Binding Domain) antijenini kullanılmaktadır. Nötralize IgG antikorudur. Abbott ve Roche Nucleocapsid antijen kullanılmaktadır Nucleocapsin antijeni SARS ve MERS ile birebir aynı özellikleri taşıdığı için bu hastalığı geçirmiş olan kişilerde hatalı pozitif sonuç vermesi beklenebilir. S1RBD bloklayıcı antikorları yakalayan bir antijen kullanımı ise Covid-19 testini çok daha spesifik yapmaktadır.

Hatalı negative sonuç vermemek adına Total Antikor SARS-COV-2 ölçümü için, birinci sınıf akrinyum ester kemiluminesans ölçüm teknolojisi kullanılarak dizayn edilmiştir. Testin hassaslığı (Sensitivity); "Pozitif olan numune sonucunu doğru pozitif verme oranı" %100 olarak belirlenmiştir. Testin Özgüllüğü (Specificity); "Negatif olan numune sonucunu doğru negative verme oranı" %99,8 olarak belirlenmiştir.

Bu enfeksiyon sonrasında antikorların ne kadar süre varlığını devam ettirecekleri ve antikorların koruyucu bağışıklık sunacağı şuan için bilinmemektedir. Advia Centaur COV2T testi SARS-COV-2 enfeksiyonunda tanı amaçlı kullanılmaması tavsiye edilmektedir.

Hastalar için başlangıçtan sonra farklı zamanlarda antikor tahlillerinin tanı değeri yapılan çalışmada değerlendirilmiştir(5).

3. METOD YÖNTEM

İzmir Tire Devlet Hastanesinde çalışan 684 sağlık çalışanı araştırmaya dahil olmuştur. Toplamda 591 kişi sinovac inaktif aşı olmuştur. 79 kişi PCR pozitif hastalığı geçirmişti 1.doz aşılıdan 14 gün sonra 2. doz aşı olan sağlık personelinde 28 gün sonrasında kanları alınarak antikor düzeyleri tespit edilmiştir. Çift doz aşılı olan /hastalığı aktif olarak geçirip aşılı olmayan/aşılama başladığı tarihte kendi isteğiyle aşı olmayanlar ve bunlar yaşa göre olarak gruplandırıldı. Kullandığımız test insan serum ve plazmasında (EDTA ve lityum heparin) SARS-CoV-2 Total antikorunun kalitatif ölçümü için kullanılan bir in vitro immüno testtir. (şekil 1)Bu test SARS-CoV-2 enfeksiyonu şüphesi olan hastaların tanısına yardımcı olmak için ve aynı zamanda klinik belirtiler, semptomlar ve diğer laboratuvar sonuçları ile bağlantılı kullanıldığında SARS-CoV-2 virüsüne maruz kalmış hastaların bağışıklıklarının belirlenmesine yardımcı olması için kullanılmaktadır.

Verilerin analizi SPSS 24.0 ile yapılmış ve sonuçlar %95 güven düzeyinde değerlendirilmiştir. Çalışmada antikor düzeyi ve yaş için basıklık ve çarpıklık katsayıları ile normallik sınaması yapılmış ve normal dağılım koşulunun sağlandığı görülmüştür. Buna göre gruplar arası karşılaştırmada t testi ve ilişkide pearson korelasyon testi yapılmıştır.

Tablo 1.PCR ve aşı durumu dağılımı

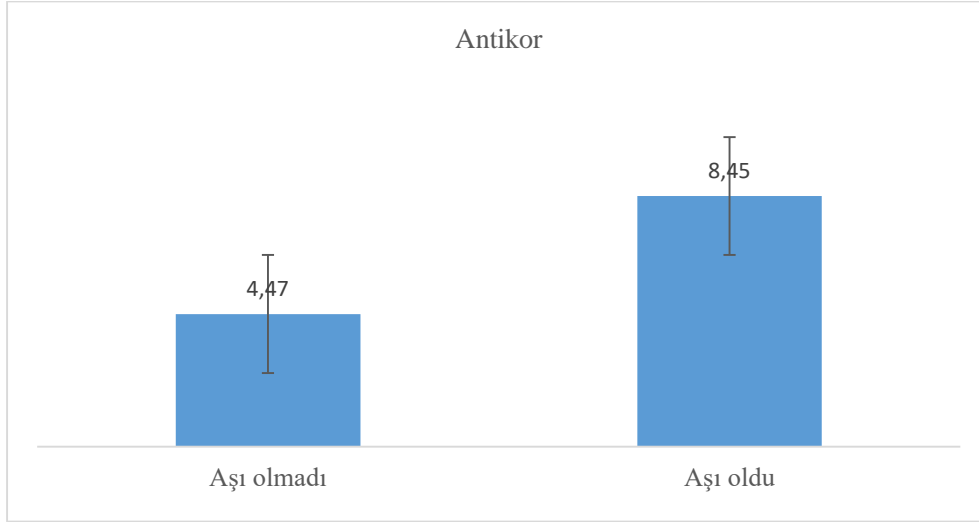
		n	%
PCR Test Sonucu	Negatif	605	88,5
	Pozitif	79	11,5
AŞI DURUMU	Aşı olmadı	93	13,6
	Aşı oldu	591	86,4

Araştırmaya dahil olan 684 kişinin %11,5'inin PCR test sonucu pozitifdir. Kişilerin 591'i %86,4'ü aşı olmuştur.

Tablo 2 aşı olma durumu-bar grafiği

AŞI DURUMU		n	Ort.	ss	t	p	Etki Düzeyi
ANTİKOR	Aşı olmadı	93	4,47	4,10	-9,070	0,000	0,185
	Aşı oldu	591	8,45	2,62			

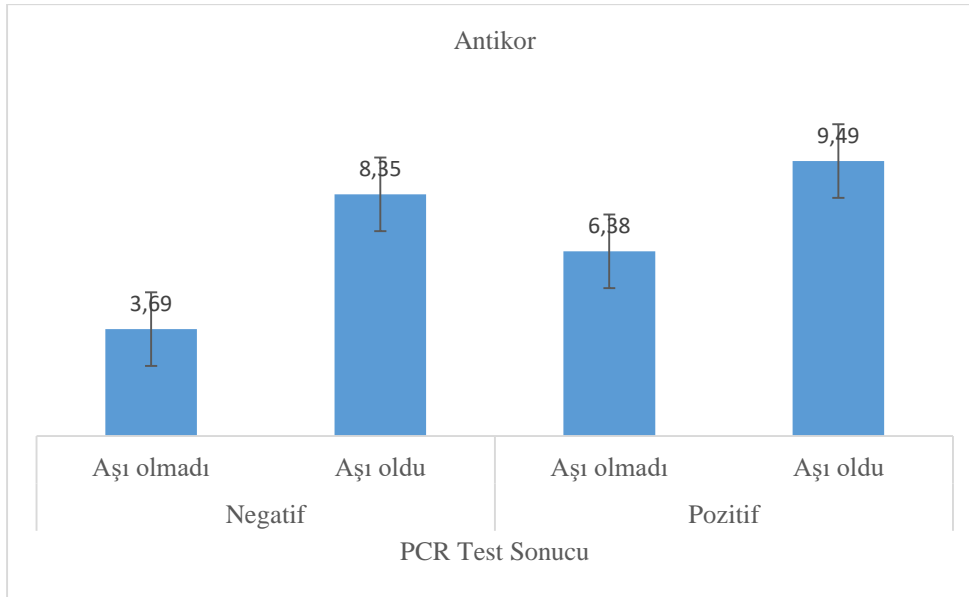
Aşı olanlar ile olmayanların antikor düzeylerinin karşılaştırılması için yapılan t testi sonuçlarına göre Aşı olanlar ile olmayanların antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Aşı olmayanların antikor düzeyi ortalaması 4,47 iken aşı olanların 8,45'dir.



Tablo 3 hastalık geçirenler ile geçirmeyen antikor düzeyleri

PCR Test Sonucu		n	Ort.	ss	t	p
ANTİKOR	Negatif	605	7,84	3,20	-1,692	0,094
	Pozitif	79	8,43	2,88		

PCR test sonucu negatif olanlar ile pozitif olanların antikor düzeylerinin karşılaştırılması için yapılan t testi sonuçlarına göre test sonucu negatif olanlar ile pozitif olanların antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).



Tablo 4 aşı olan ile olmayan yaş ortalaması- bar grafiği

AŞI DURUMU		n	Ort.	ss	t	p
YAŞ	Aşı olmadı	93	36,82	7,38	-4,073	0,000*
	Aşı oldu	591	40,30	9,22		

* $p<0,05$

Aşı olanlar ile olmayanların yaşlarının karşılaştırılması için yapılan t testi sonuçlarına göre Aşı olanlar ile olmayanların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Aşı olmayanların yaşları ortalaması 36,82 iken aşı olanların 40,30'dur.

Tablo 5 Yaşa bağlı hastalığı geçiren ve geçirmeyenlerin antikor düzeyi ilişkisi

PCR Test Sonucu		n	Ort.	ss	t	p
YAŞ	Negatif	605	39,88	9,20	0,526	0,600
	Pozitif	79	39,37	8,06		

PCR test sonucu negatif olanlar ile pozitif olanların yaşlarının karşılaştırılması için yapılan t testi sonuçlarına göre test sonucu negatif olanlar ile pozitif olanların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$).

Tablo 6 yaş ile antikor düzeyi ilişkisi

		YAŞ
ANTİKOR	r	-0,011
	p	0,784
	n	684

Çalışma sonuçlarına göre yaş ile antikor düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 7 Aşı olan ve olmayanlarda yaş ile antikor düzeyi ilişkisi

		Aşı olmadı	Aşı oldu
		YAŞ	YAŞ
ANTİKOR	r	,251*	-,142**
	p	0,015	0,001
	n	93	591

Aşı olmayanlarda yaş ile antikor düzeyi arasında pozitif yönlü ve orta kuvvetli bir ilişki bulunurken aşı olanlarda yaş ile antikor düzeyi arasında negatif yönlü ve zayıf kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre aşı olmayanlarda yaş arttıkça antikor düzeyi artarken aşı olanlarda yaş arttıkça antikor düzeyi azalmaktadır.

4. SONUÇ TARTIŞMA

Pandeminin etkisini dünyada azaltmanın tek yolu etkin bir aşılama olduğundan yola çıkılarak tüm ülkeler aşı geliştirme yarışına girmişlerdir(1,8) .Aşı farklılıklarına rağmen tüm dünya ülkelerinde 4 aşı ön plana çıkmıştır(6,7)

İlk pandemi dalgası sürecinde ülkemizde Sinovac inaktif virüs aşısı uygulaması yapılmıştır. Sağlık Bakanlığının kararları doğrultusunda öncelikle tüm sağlık çalışanları aşılanması planlanmıştır(8).

Hastanemizde de 684 sağlık personeli aşılama yapılmıştır. 684 kişinin 79'u (%11) PCR pozitif olduğu için aşılama yapılmamıştır. 591(%86,4) kişi aşılanmış ve 14 kişide aşılanmak istememiştir. Çıkan değerlendirmeler 4 ana başlıkta toplanabilir:

- ✓ Aşı olanlar ile olmayanların antikor düzeylerinin karşılaştırılması için yapılan t testi sonuçlarına göre Aşı olanlar ile olmayanların antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Aşı olmayanların antikor düzeyi ortalaması 4,47 iken aşı olanların 8,45'dir.
- ✓ PCR test sonucu negatif aşı olanlar ile pozitif olanların antikor düzeylerinin karşılaştırılması için yapılan t testi sonuçlarına göre test sonucu negatif olanlar ile pozitif olanların antikor düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Yani hastalığın geçirenlerin antikor düzey ortalamaları yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
- ✓ Aşı olanlar ile olmayanların yaşlarının karşılaştırılması için yapılan t testi sonuçlarına göre aşı olanlar ile olmayanların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Aşı olmayanların yaşları ortalaması 36,82 iken aşı olanların 40,30'dur. Burada yaşın azalması ile aşıya karşı güvensizlik artmaktadır denebilir.
- ✓ Aşı olmayanlarda yaş ile antikor düzeyi arasında pozitif yönlü ve orta kuvvetli bir ilişki bulunurken aşı olanlarda yaş ile antikor düzeyi arasında negatif yönlü ve zayıf kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre aşı olmayanlarda yaş arttıkça antikor düzeyi artarken aşı olanlarda yaş arttıkça antikor düzeyi azalmaktadır. Yaşla birlikte immun sistem yanıtı zayıflamaktadır diyebiliriz.(12)

Sonuç olarak Ülkemizde pandeminin 3. dalgası yaşanırken 2 doz aşı yapılmış sağlık çalışanlarından alınan kanlarda sinovac inaktif virüs aşısının etkinliğini 28. gün antikor düzeyleri bakıldığında aşı yapılmayanlara göre ve hastalığı geçirenlere göre daha anlamlı yüksek olarak ölçülmüştür.

Ancak mutant virüslerin etkisinde kalan aşılı 12 personel PCR pozitif olmuştur. Semptomlar olmakla birlikte hastalığı ağır klinik vermeden atlattıklarıdır. Mutant virüslere etkin bir aşı olmadığını söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Sterlin D, Mathian A, Miyara M, Mohr A, Anna F. IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *Science Translational Medicine* 20 Jan 2021:Vol. 13, Issue 577, eabd2223 DOI: 10.1126/scitranslmed.abd2223
2. Vipin M. Vashishtha & Puneet Kumar Development of SARS-CoV-2 vaccines: challenges, risks, and the way forward Received 21 Jul 2020, <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.184552>
3. Barney S. Graham 'Hızlı COVID-19 aşısı geliştirme' Ulusal Alerji ve Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü, Ulusal Sağlık Enstitüleri, Bethesda, MD, *Science* 29 Mayıs 2020:Cilt. 368, Sayı 6494, s. 945-946 DOI: 10.1126 / science.abb8923
4. Lindsey R Baden 1, Hana M El Sahly 1, Brandon Essink 1, Karen Kotloff 1, Sharon Frey 1, Rick Novak 1, David Diemert 1, Stephen Bir Spector 1, Nadine Rouphael 1, *C Engl J Med.* 'mRNA-1273 SARS-CoV-2 Aşısının Etkinliği ve Güvenliği' 2021 Şubat 4; 384 (5): 403-416. doi: 10.1056 / NEJMoa2035389. Epub 2020 30 Aralık.
5. Xiangyu Chen, Ren Li, Zhiwei Pan, Chunfang Qian, Yang Yang, Renrong You 'İnsan monoklonal antikoları, SARS-CoV-2 spike proteininin anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörüne bağlanmasını bloke eder' 17, sayfaları 647 - 649 (2020)
6. Y. Quan, L. Wei, S. Yingying, Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019 Article in *Clinical Infectious Diseases* · March 2020 DOI: 10.1093/cid/ciaa344
7. Chen, X, et al. 'Human monoclonal antibodies block the binding of SARS-Cov-2 spike protein to angiotensin converting enzyme 2 receptor' *Cellular & Molecular Immunology.* April 2020. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0426-7>
8. Q.-X. Long, B.-Z. Liu, H.-J. Deng, G.-C. Wu, K. Deng, Y.-K. Chen, P. Liao, J.-F. Qiu, Y. Lin, X.-, Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat. Med.* 26, 845–848 (2020).
9. Jee Young Chung 1, Melissa N Thone 1, Genç Jik Kwon 'COVID-19 aşıları: Teslim bakış açılarının durumu ve bakış açıları' 2021 Mart; 170: 1-25. doi: 10,1016 / j.addr.2020.12.011. Epub 2020 Aralık 24.
10. T.C. sağlık bakanlığı Covid-19 aşısı bilgilendirme platformu (2020)
11. L. Guo, L. Ren, S. Yang, M. Xiao, D. Chang, F. Yang, C. S. Dela Cruz, Y. Wang, C. Wu, Y. Xiao, Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease COVID-Clin. *Infect. Dis.* 71, 778–785 (2020). PubMed Google Scholar
12. Gill Z.a, b; Nieuwoudt M.b; Ndifon W.a 'The Hayflick Limit and Age-Related Adaptive Immune Deficiency' *Gerontology* 2018;64.135-139 <https://doi.org/10.1159/00047809>