

SARS-Cov-2 PCR Pozitifliği Nedeniyle Hastaneye Yatan 65 Yaş ve Üzeri Tam Doz İnaktif Aşılı ve Aşısız Olguların İrdelenmesi

Analysis of 65 Years Old and Over Patients with Full Dose Vaccination by Inactive Vaccine and without Vaccination Admitted to Hospital with SARS-Cov-2 PCR Positivity

Gürsel Ersan¹ , Kazım Rollas² , Sabri Atalay¹ , Sarp Singil¹ , Kâmil Mert¹ , Hilal Abakay¹ , Nimet Şenoğlu² , Süheyla Serin-Senger¹ , Şükran Köse¹ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye;

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, İzmir, Türkiye

ERKEN YAYIN EARLY RELEASE

ÖZGÜN ARAŞTIRMA ORIGINAL ARTICLE

ÖZET

Amaç: Çalışmada, 65 yaş ve üstü semptomatik seyirli, gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) tekniği ile ağır akut solunum sendromu koronavirus 2 (SARS-CoV-2) pozitifliği saptanan ve hastaneye yatırılan olguların aşılanma durumlarına göre irdelenmesi amaçlandı.

Yöntemler: Çalışmaya, 10 Mart – 30 Haziran 2021 tarihleri arasında COVID-19 tanısı ile hastanemize yatan 65 yaş üstü 151 olgu dahil edildi. Olgular aşılı (Grup 1) ve aşısız (Grup 2) olmak üzere iki grupta incelendi. Grup 1, dört hafta ara ile iki doz inaktif aşı olup aşılarının tamamlanmasından 15 gün sonra hasta olanlardan oluşurken; Grup 2, hiç aşı olmayanlar, bir doz aşı olanlar veya iki doz aşı olan ancak ikinci dozun üzerinden 15 gün geçmeden hasta olanlardan oluştu. Gruplar demografik ve klinik özellikler, laboratuvar verileri ve mortalite yönünden kıyaslandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 151 olgunun 78'i Grup 1'de, 73'ü Grup 2'de yer aldı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı, yaş ortalaması, aşılanma, yoğun bakımda izlenme, ek hastalık, mortalite, laboratuvar ve görüntüleme yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. Ek hastalık sayısı ve mortalitenin yanı sıra desatürasyon ile mortalite arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Sonuçlar: Çalışmamızda, ülkemizde uygulanan inaktif virus aşısının yaşlı popülasyonu ağır hastalık ve ölümden korumadığı tespit edildi.

Anahtar sözcükler: Yaşlı popülasyon, COVID-19, inaktif COVID-19 aşısı

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to analyze real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) positive elderly patients (≥ 65 years old) admitted to the hospital with symptomatic severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection regarding their vaccination status.

Methods: The study included 151 COVID-19 patients aged ≥ 65 years old, admitted to the hospital between March 10 and June 30, 2021. The study group was divided into two groups: Group 1 consisted of patients who had two doses of inactive vaccine, administered at four weeks interval, and Group 2 consisted of unvaccinated patients who had no vaccination at all or got one dose of vaccine or had an infection within 15 days of completion of the vaccination schedule. We compared the two groups based on demographic, clinical, laboratory, and mortality data.

Results: Groups 1 and 2 included 78 and 73 patients, respectively. There was no significant difference between groups regarding gender distribution, age, intensive care admission, number of underlying diseases, and laboratory and radiological findings. However, the number of comorbidities and mortality showed a significant positive correlation. Also, the presence of desaturation was significantly associated with mortality.

Conclusion: In this study, we established that an inactive virus vaccine had no significant protectivity for the severity of disease and mortality in the elderly population.

Keywords: Elderly population, COVID-19, inactive COVID-19 vaccines

Cite this article as: Ersan G, Rollas K, Atalay S, et al. [Analysis of 65 years old and over patients with full dose vaccination by inactive vaccine and without vaccination admitted to hospital with SARS-Cov-2 PCR positivity]. Klimik Derg. 2022;35(2). Turkish. Sorumlu Yazar / Correspondence: Gürsel Ersan, E-posta / E-mail: ersangursel@gmail.com, Geliş / Received: 25 Aralık / December 2021, Kabul / Accepted: 16 Mart / March 2022, Yayın Tarihi / Published Date: 23 Mayıs / May 2022, DOI: 10.36519/kd.2022.4138

GİRİŞ

Türkiye’de COVID-19 (koronavirüs hastalığı 2019) pandemisinde ilk tespit edilen olgu T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 11 Mart 2020 tarihinde açıklandı. İkinci dalganın tamamlandığı 2021’in başlarında ülkemizde ilk aşılamalara inaktif aşılarda başlandı. Nisan ve Mayıs aylarında günlük olgu sayılarının en yüksek olduğu üçüncü dalga yaşandı ve bu dönemde mRNA aşlarıyla (Pfizer/BioNTech) aşılamaya başlatıldı. Ülkemizde yoğun aşılamaya çalışmalarına rağmen tüm dünyada olduğu gibi halen dördüncü dalga sürmektedir.

Hastalığın kliniği; asemptomatik formdan, hafif üst solunum yolu enfeksiyonu tablosuna veya hafif pnömoniden ölümle sonuçlanabilen ağır viral pnömonilere kadar değişebilen formlarda seyir gösterebilmektedir (1). Şiddetli COVID-19 hastalığı için başlıca risk faktörleri arasında yaş, erkek cinsiyet, obezite, sigara kullanımının yanı sıra hipertansiyon (HT) ve tip 2 diabetes mellitus (DM) gibi eşlik eden kronik hastalıklar yer almaktadır. Pek çok çalışmada yaşın tek başına şiddetli hastalık için en önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir (2, 3). Bu nedenle ülkemizde aşı uygulamasında birinci aşamada sırasıyla; sağlık kurumlarında çalışanlar, yaşlı engelli koruma evleri gibi yerlerde kalan ve çalışanlardan hemen sonra yaşlı popülasyonu temsil eden 65 yaş üstü bireyler aşılanmıştır (4). İlk aşılamaya 13 Ocak 2021 tarihinde başlatılmış olup uygulanan aşı Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından ilk aşamada acil kullanım onayı verilen inaktif edilmiş SARS-CoV-2 aşısı CoronaVac (Sinovac Life Sciences, Pekin, Çin)’tir (5).

Çalışmamızda, 65 yaş ve üstü semptomatik hastalarda gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) tekniği ile SARS-CoV-2 pozitifliği saptanan ve hastaneye yatırılan olgular aşılanma durumlarına göre irdelendi.

YÖNTEMLER

Çalışmamıza, 10 Mart – 30 Haziran 2021 tarihleri arasında hastanemize yatan ≥ 65 yaş, RT-PCR pozitifliği saptanmış COVID-19 olguları dahil edildi. Olgular aşı (Grup 1) ve aşı (Grup 2) olmak üzere iki grupta incelendi. Grup 1, dört hafta ara ile iki doz inaktif aşı olup aşılarının tamamlanmasından 15 gün sonra hasta olanlardan oluşurken; Grup 2, hiç aşı olmayanlar, bir doz aşı olanlar veya iki doz aşı olan ancak ikinci dozun üzerinden 15 gün geçmeden hasta olanlardan oluştu. Grup 1’de yer alan hastaların hastalıkları için geçen süre en çok 90 gündür. Gruplar; demografik ve klinik özelliklerinin yanı sıra laboratuvar verileri ve mortalite yönünden kıyaslandı.

Hastaların epidemiyolojik, klinik (takipne, oksijen saturasyonu), laboratuvar [lenfosit, C-reaktif protein (CRP), D-dimer, ferritin] ve radyolojik verileri hastane bilgi yönetim sistemlerinden elde edildi. Solunum dakika sayısının ≥ 24 olması takipne, oda havasında $SpO_2 < 93$ olması desatürasyon olarak değerlendirildi. Toraks BT görüntülemeleri; kaldırım taşı görünümü, konsolidasyon, infiltrasyon ve buzlu cam lezyonlarının yaygınlığına göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırıldı. Akciğer görüntülemesinde tek taraflı tutulumu olanlar hafif, bilateral < 50 tutulumu olanlar orta, > 50 tutulumu olanlar ağır pnömoni olarak değerlendirildi. Demografik veriler, yakınmalar ve ek hastalıklar olgu rapor formu ile değerlendirildi. Grup 2’deki hastaların aşılanmama sebepleri soruldu.

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analiz, SPSS (“Statistical Package for the Social Sciences”) versiyon 25.0 programı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Numerik değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak belirtildi. İki grup arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında t testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında χ^2 testi kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya toplam 151 olgu dahil edildi. Grup 1’deki 78 hastanın 39 (%50)’u, Grup 2’deki 73 hastanın 38 (%52)’i kadındı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.80$).

Grup 2’deki olguların 49 (%67.1)’u aşıya karşı güvensizlik, bilgisizlik, kimsesizlik, zamansızlık, hastaneye ulaşamama ve randevu almayı becerememe gibi nedenlerle hiç aşı olmamıştı. Kalan 24 (%32.9) olgu ise bir kez aşılanmış, ikinci doz aşı zamanı gelmeden veya bu zamanı geçirdikten sonra hastalığa yakalanmıştı. Aşılı ve aşı (Grup 2)’nin yaş ortalamaları sırasıyla 75.8 ± 7.4 ve 73.8 ± 8.0 yıldır ($p=0.10$). Kırk beş (%29.8) olgu yoğun bakım ünitesinde izlenmiş olup 25 (%55.6)’i aşı, 20 (%44.4)’si aşı (Grup 2)’de ($p=0.32$).

Toplam mortalite oranı %21.9 (33 hasta) olup tamamı yoğun bakım ünitesinde izlenen olgulardır; 19 (% 57.6)’u aşı ve 14 (% 42.4)’ü aşı (Grup 2)’de ($p=0.44$).

Toplam 134 (%88.7) olguda komorbidite saptandı. En sık görülen ek hastalıklar sırasıyla HT (%55.6), DM (%40.3), kardiyovasküler hastalık (%33.7), malignite (%12.5) ve KOAH (%12.5)’dir. Ek hastalık sayısı 47 (%31.1) olguda bir, 47 (%31.1) olguda iki, 27 (%17.9) olguda üç ve 13 (%8.6) olguda ise üçten fazla bulundu. Mortal seyreden olguların 29 (%87.8)’unda en az bir ek hastalık saptandı. Ek hastalık sayısı ile mortalite arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptandı ($r=0.18$, $p=0.02$).

Aşılı ve aşı (Grup 2)’de takipne saptanan olgu sayısı sırasıyla 25 (%32) ve 23 (%31.5)’ti ($p=0.94$). Desatüre olgu sayıları ise sırasıyla 45 (%57.6) ve 43 (%58.9)’ti ($p=0.88$). Mortal seyreden olguların 28 (%84.8)’inin başvuru anında desatüre olduğu görüldü. Desatürasyon ile mortalite arasında anlamlı düzeyde korelasyon saptandı ($r=0.28$, $p=0.01$).

Laboratuvar ve Görüntüleme Özellikleri

Toplam 60 (%39.7) olguda mutlak lenfopeni ($< 800/\mu l$) saptandı. Lenfopeninin aşı ve aşı (Grup 2)’de görülme oranları sırasıyla 33 (%42.3) ve 27 (%36.9) idi ($p=0.51$). CRP yüksekliği (> 40 mg/l) toplam 107 (%70.8) olguda saptandı. CRP yüksekliğinin aşı ve aşı (Grup 2)’de görülme oranları sırasıyla 58 (%74.3) ve 49 (%67.1)’di ($p=0.32$). Ferritin yüksekliği (> 500 ng/ml) toplam 52 (%34.4) olguda saptandı. Ferritin yüksekliğinin aşı ve aşı (Grup 2)’de görülme oranları sırasıyla 34 (%43.5) ve 18 (%24.6)’di ($p=0.09$). D-dimer yüksekliği (> 1000 ng/ml) toplam 90 (%59.6) olguda saptandı. D-dimer yüksekliğinin aşı ve aşı (Grup 2)’de görülme oranları sırasıyla 48 (%61.5) ve 42 (%57.5) idi ($p=0.61$).

Aşılı grupta; 19 (%24.3) olguda hafif, 26 (%33.3) olguda orta, 24 (%30.7) olguda ağır tutulum saptandı. Aşı (Grup 2)’de ise 16 (%21.9) olguda hafif, 34 (%46.5) olguda orta, 20 (%27.3) olguda ağır tutulum saptandı. On iki olgu için BT istenmedi. Gruplar arası radyolojik tutulum şiddeti açısından sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.20$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda, 65 yaş üstü ve kesin COVID-19 tanısı almış inaktif aşı (Grup 1)’li olguların aşı (Grup 2)’de aşı (Grup 2)’de morbidite ve mortalite oranlarında anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiş olup inaktif aşılardan faz çalışmalarında yer almayan yaş grubunu içermesi nedeniyle literatüre katkıda bulunmaktadır.

Tüm dünyada yapılan çalışmalarda ağır COVID-19 hastalığı için ileri yaşın en önemli risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Çin’de yapılan bir çalışmada mortalite oranları; 40 yaş ve altında %0.4, 50-60 yaş grubunda %1.3, 60-70 yaş grubunda %3.6, 70-80 yaş grubunda %8 ve 80 yaş ve ü-

tünde %14.8 olarak bulunmuştur (6). Pandemide, Çin'den sonra en çok etkilenen ülke olan İtalya'da yapılan çalışmada ise bu oranlar; 40 yaş ve altında %0.4, 50-60 yaş grubunda %1, 60-70 yaş grubunda %3.5, 70-80 yaş grubunda %12.8, 80 yaş ve üstünde %20.2 olarak tespit edilmiştir (7). Benzer şekilde Fransa'dan yapılan bir çalışmada da COVID-19 nedeniyle yoğun bakım ünitesine yatan hastaların en çok 60-80 yaş arasında olduğu, en sık 80 yaş ve üzerinde ölümlerin olduğu bildirilmiştir (3). Pandeminin ilk dalgasında ülkemizde yapılan bir çalışmada da ağır seyirli olguların anlamlı olarak ileri yaş (ortalama 67.8±17.5 yıl) grubunda gözlemlendiği bildirilmiştir (8).

Diğer risk faktörleri olarak; erkek cinsiyet, obezite, sigara kullanımı, HT ve DM gibi kronik komorbid hastalıklar gösterilmektedir (1, 9-10). Çalışmamızda da ek hastalık sayısı ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Li ve arkadaşlarının (11), dokuz çalışmayı dahil ettiği meta-analiz sonuçlarında erkeklerin kadınlara göre hastalığa daha fazla (%60) yakalandığı gösterilmiştir. Zhang ve arkadaşlarının (12) yaptığı 140 olguyu içeren ve medyan yaştan 57 olduğu çalışmada ise erkek hasta oranı %50.7 bulunmuştur. Çalışmamızda ise her iki grupta da yaşlı popülasyonda cinsiyet yönünden anlamlı bir fark bulunmadı.

Hastaneye başvuru sırasında gruplar arasında takipne ve desatüre olma açısından anlamlı fark saptamadık. Ancak hipoksi ile gelen olguların mortalite ile anlamlı olarak ilişkili olduğu saptandı. Xie ve arkadaşlarının (13) yaptığı COVID-19'lu hasta kohortunda da hipoksemi, hastane içi mortalite ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir.

Laboratuvar verilerinin değerlendirilmesi sonucunda, gruplar arasında; lenfopeni, CRP, ferritin ve D-dimer yükseklikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Benzer durum radyolojik görüntüleme için de söz konusudur. İnaktif aşı sonrasında, Grup 1 ve Grup 2 arasında benzer değerlerin görülmesi, inaktif aşının 65 yaş üzerinde hastalığın seyrinde bir değişikliğe neden olmadığını düşündürdü. Literatürde, daha genç popülasyonda yapılan bir çalışmada da 18-59 yaş arasındaki sağlıklı bireylerde inaktive SARS-CoV-2 aşısının, antikor yanıtını indüklediği ancak koruyucu etkinliğinin henüz belirlenemediği bildirilmiştir (14).

Halen ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri ("Centers for Disease Control and Prevention" – CDC) tarafından monitörize edilen üç varyant bulunmaktadır: Birleşik Krallık'ta tespit edilen Alfa varyantı (B.1.1.7), Güney Afrika'da tespit edilen Beta varyantı (B.1.351) ve Brezilya'da tespit edilen Gama varyantı (P.1). Endişe düzeyinde izlenen ise iki varyant bulunmaktadır. Bunlar Hindistan'da bulunan Delta varyantı (B.1.617.2) ve Güney Afrika'daki araştırmacılar tarafından ortaya çıkarılan Omicron varyantı (B.1.1.529)'dır (15). Fiolet ve arkadaşlarının (16) yaptığı derlemede: mRNA, AZD1222 (Oxford-AstraZeneca) ve CoronaVac aşılarının Alfa, Beta, Gama veya Delta varyantlarına karşı semptomatik COVID-19 ve ciddi infeksiyonların önlenmesinde etkili olduğu; gözlemsel gerçek yaşam verileriyle ilgili olarak ise mRNA ve AZD1222 aşıları ile tam bağışıklamanın orijinal suş, Alfa ve Beta varyantlarının neden olduğu SARS-CoV-2 infeksiyonunu etkili bir şekilde önlediği ancak Delta suşuna karşı etkinliğin azaldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, azalan bağışıklığa karşı destek dozu ve heterolog aşılamaya ile ilgili sorunların devam ettiğine yönelik görüş bildirilmiştir. Fakat bu geniş derlemede de aşılardan ileri yaş etkinliği ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

Günümüzde tartışmalar, ileri yaş olguların onay almış hangi aşılardan yeterince korunduğuna odaklanmaktadır. İnaktif aşılardan bu popülasyonda etkinliği ile ilgili çalışmalar sınırlıdır (17-18). DSÖ, CoronaVac aşısını, 60 yaş ve üzeri yetişkinlerde etkinliğine dair bir kanıt boşluğu bulunmasına rağmen, Şili'de yapılan ve 60 yaş üzerinde ikinci dozdan 14

gün geçtikten sonra CoronaVac aşısının düzeltilmiş etkinliğinin %66.6 olduğunu bulan gözlemsel bir çalışmaya atıfta bulunarak Haziran 2021'in başlarında onayladı (19). Ağustos 2021'de Brezilya'da yapılan bir diğer çalışmada 70 yaş ve üzeri olgularda CoronaVac'ın koruyuculuğunun iki doz tamamlanmaya kadar azaldığı ve yaş arttıkça etkinliğinin de düştüğü bildirildi (20). İnaktif CoronaVac aşısının, BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada, yaş ile nötralizan antikor oluşumu arasında negatif korelasyon saptanmış olup CoronaVac ile aşılanan grupta BNT162b2 aşısı olanlara göre nötralizan antikor titresi anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (21).

Çalışmalar mRNA ve vektör bazlı aşılardan yaşlı popülasyonda etkin koruma sağladığını ileri sürmektedir (22-23). Mhawish ve arkadaşlarının (24) yaptığı çalışmada, Suudi Arabistan'da yoğun bakım ünitesinde yatan ve onaylanmış COVID-19 aşıları (Pfizer-BioNTech ve Oxford-AstraZeneca) ile en az bir doz aşılanmış ve hiç aşılanmamış hastalarda, hastalığın ciddiyetinin karşılaştırıldığı çalışmada; en az bir doz bağışıklamanın hastalığın şiddetini önemli ölçüde azalttığı ve 30 günlük tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında azalma ile anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır. Vasileiou ve arkadaşlarının (25) yaptığı çalışmada, İskoçya'da BNT162b2 ve AZD1222 vektör aşılarının uygulandığı 1 331 993 kişinin (ortalama yaş 65) aşılamadan 28-34 gün sonra hastaneye yatış oranlarına bakıldığında; BNT162b2 ile aşılananlarda %91, AZD1222 ile aşılananlarda ise %88 oranında azalma olduğu saptanmıştır. Söz konusu çalışmada 80 yaş ve üstü için de benzer sonuçlar olduğu bildirilmiştir (25). Bizim çalışmamızda ise aşı ve aşısız gruplar arasında yoğun bakıma yatış ve yoğun bakım mortalite oranları açısından anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; geriye dönük bir çalışma olması, tek merkezde yürütülmesi ve sadece hastaneye yatışı olan olguların değerlendirilerek, asemptomatik ve hastaneye yatış olmayan semptomatik olguların çalışmaya alınmamasıdır.

Sonuç olarak; güncel veriler eşliğinde ve bu çalışmada gözlemlediğimiz 65 yaş ve üstü kesin COVID-19 tanısı almış inaktif aşı olguların aşısız olgulara kıyasla morbidite ve mortalite oranlarında anlamlı düzeyde farklılık bulunmaması sebebiyle, yaşlı popülasyonda inaktif aşının tercih edilmemesi önerilmektedir.

Hasta Onamı

Retrospektif dosya taraması şeklinde bir çalışma olup veriler rapor formlarından alınmıştır.

Etik Kurul Kararı

Çalışma için SBÜ Tepecik EAH Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 17 Mayıs 2021 tarih ve 2021/05-03 karar numarasıyla onay alınmıştır.

Danışman Değerlendirmesi

Bağımsız dış danışman.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram – G.E.; Tasarım – G.E., K.R.; Denetleme – G.E., H.A., K.M., S.S., K.R.; Kaynak ve Fon Sağlama – G.E., Ş.K., N.Ş., S.A.; Malzemeler/Hastalar – G.E., S.S.S., Ş.K., N.Ş., S.A.; Veri Toplama ve/veya İşleme – G.E., H.A., K.M., S.S.; Analiz ve/veya Yorum – G.E., S.S.S., K.R.; Literatür Taraması – G.E., H.A., K.M., S.S.; Makale Yazımı – G.E., K.R.; Eleştirel İnceleme – Ş.K., S.S.S., N.Ş., S.A.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. [CrossRef]
2. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000547. [CrossRef]
3. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev*. 2021;65:101205. [CrossRef]
4. COVID-19 Aşısı: Aşı Uygulanacak Grup Sıralaması [İnternet]. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı. [erişim 25 Aralık 2021]. <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77707/asi-uygulanacak-grup-siralamasi.html>
5. Guidance Document: Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ Evaluation Process [İnternet]. Geneva: World Health Organization (WHO). [erişim 14 Nisan 2021]. https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_02April2022.pdf
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. [CrossRef]
7. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775-6. [CrossRef]
8. Ersan G, Akkiraz-Baç G, Yüksel Ö, et al. The demographic and clinical features of 479 COVID-19 patients: A single-center experience. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob*. 2020;9:9. [CrossRef]
9. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-43. [CrossRef]
10. Garibaldi BT, Fiksel J, Muschelli J, et al. Patient trajectories among persons hospitalized for COVID-19: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2021;174(1):33-41. [CrossRef]
11. Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):577-83. [CrossRef]
12. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730-41. [CrossRef]
13. Xie J, Covassin N, Fan Z, et al. Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(6):1138-47. [CrossRef]
14. Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(2):181-92. [CrossRef]
15. SARS-CoV-2 Variant Classification and Definitions [İnternet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [erişim 25 Aralık 2021]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>
16. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. October 27, 2021. [Epub ahead of print]. [CrossRef]
17. Durusu-Tanrıover M, Doğanay HL, Akova M, et al. 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. 2021;398(10296):213-22. [CrossRef]
18. Evidence Assessment: Sinovac/CoronaVac COVID-19 Vaccine [İnternet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [erişim 25 Aralık 2021]. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2021/april/5_sage29apr2021_critical-evidence_sinovac.pdf
19. Jara A, Undurraga EA, González C, et al. Effectiveness of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in Chile. *N Engl J Med*. July 7, 2021. [Epub ahead of print]. [CrossRef]
20. Ranzani OT, Hitchings MDT, Dorion M, et al. Effectiveness of the CoronaVac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: test negative case-control study. *BMJ*. 2021;374:n2015. [CrossRef]
21. Mok CKP, Cohen CA, Cheng SMS, et al. Comparison of the immunogenicity of BNT162b2 and CoronaVac COVID-19 vaccines in Hong Kong. *Respirology*. November 24, 2021. [Epub ahead of print]. [CrossRef]
22. Bernal JL, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ*. 2021;373:n1088. [CrossRef]
23. Dagan N, Barda N, Kepten E, et al. BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med*. 2021;384(15):1412-23. [CrossRef]
24. Mhawish H, Mady A, Alaklobi F, et al. Comparison of severity of immunized versus non-immunized COVID-19 patients admitted to ICU: A prospective observational study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;71:102951. [CrossRef]
25. Vasileiou E, Simpson CR, Shi T, et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. 2021;397(10285):1646-57. [CrossRef]