

Pandeminin Gölgesinde Geçen 2 Yıl: Sorularla COVID-19

2 Years in the Shadow of the Pandemic: COVID-19 with Questions

İmdat Kılbaş¹ ORCID No: 0000-0002-8909-4140, Elmas Pınar Kahraman Kılbaş² ORCID No: 0000-0003-1348-625X, İhsan Hakkı Çiftci³ ORCID No: 0000-0002-9812-134X

¹İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

²Fenerbahçe Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri, İstanbul, Türkiye.

³Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye.

Geliş Tarihi/Received: 13.05.2021

Kabul Tarihi/Accepted: 02.12.2021

Yazışma Adresi/Address for

Correspondence:

İmdat Kılbaş
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Topkapı, Turgut Özal Millet Cd,
34093 Fatih/İstanbul, Türkiye.
E posta: imdtklbs@gmail.com

Anahtar Sözcükler:

Aşı
COVID-19
Epidemiyoloji
SARS-CoV-2
Viroloji

Key Words:

Vaccine
COVID-19
Epidemiology
SARS-CoV-2
Virology

ÖZ

COVID-19 salgını ilk olarak 2019 yılında Çin'de başlamıştır. SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu bu hastalık kısa süre içinde bir pandemi haline gelmiştir. COVID-19'un beraberinde getirdiği toplumsal problemler, bu hastalıkla ilgili temel ve kanıta dayalı bilgilere yönelik çok sayıda soru gündeme getirmiştir. COVID-19 ile ilgili aşı ve tedavi çalışmaları artan hızda devam etmektedir. Bu makalede, COVID-19'un virolojisi, immünolojisi, tanısı, komorbiditeleri, epidemiyolojisi, tedavisi ve aşı geliştirme çalışmaları hakkında bazı sorular cevaplanmıştır.

ABSTRACT

The COVID-19 outbreak first started in China in 2019. This disease, caused by the SARS-CoV-2 virus, soon became a pandemic. The social problems brought about by COVID-19 have raised many questions about basic and evidence-based information about this disease. Vaccine and treatment studies related to COVID-19 continue at an increasing rate. In this article, some questions about the virology, immunology, diagnosis, comorbidities, epidemiology, treatment and vaccine development studies of COVID-19 are answered.

Giriş

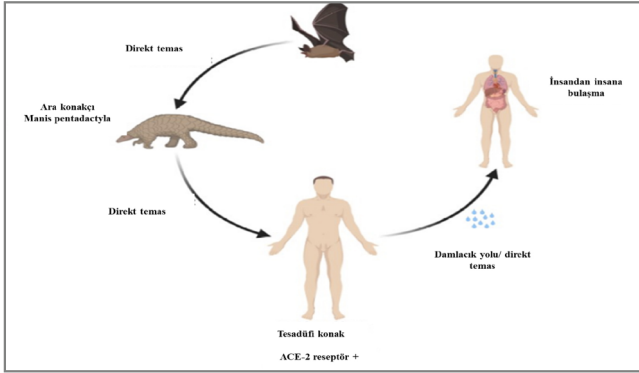
Aralık 2019 tarihinde, Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve etiyolojisi bilinmeyen birkaç pnömoni vakası bildirildi (1). Bu vakaların, canlı hayvanların da satıldığı Huanan Deniz Ürünleri Toptancı Pazarı'na maruz kalma öyküsünün mevcut olduğu ifade edildi. Ocak 2020'nin ilk haftasında Çin'de Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından bu hastaların boğaz sürüntü örneğinden yeni bir koronavirüs tespit edildi. Saptanan virüse 2019 yeni koronavirüs (2019-nCoV) adı verildi. İlk yayılmanın deniz ürünleri ve hayvan pazarındaki maruziyetle bir bağlantısı olduğu düşünülse de, sayının hızla artması nedeniyle ve hastaların hayvan pazarlarına yönelik öyküsünün olmadığı tespit edilince virüsün insandan insana bulaşabildiği bildirildi. Hastalığın küresel olarak hızla yayılması nedeniyle 30 Ocak'ta Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) salgının uluslararası önemi olduğunu ve halk sağlığı açısından acil durumu ilan

edilmesi gerektiğini bildirdi. 11 Şubat 2020'de DSÖ tarafından hastalığın resmi adının "COVID-19" olduğu duyuruldu (2). Bu yazıda COVID-19 hastalığı hakkında genel bilgilerin soru-cevap olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

SARS-CoV-2 virolojisi nasıldır?

SARS-CoV-2, Coronaviridae ailesinin bir üyesi olduğundan bu ailenin ortak özelliklerini taşımaktadır. Koronavirüsler, büyük (30-kb), tek zincirli, pozitif polariteli RNA genomuna sahiptir. Genomun ilk üçte ikisi, yeni viral genetik materyalin üretimi için gerekli olan yapısal olmayan proteinlere (nsp1 ila 16) proteolitik olarak bölünen iki büyük poliproteini (ORF1a ve ORF1b'den pp1a ve pp1ab) kodlar. Genomun geri kalanı, yapısal proteinleri kodlar ve sırasıyla viryonları üreten ve konak cevabını değiştiren yardımcı genleri taşır (3).

Yeni ortaya çıkan koronavirüs, SARS-CoV ile yakından ilişkili olup nükleotid seviyesinde kabaca %80 benzerlik gösterir. SARS-CoV-2'nin yakın akrabası olan ve %96 benzerlik gösteren RaTG13-2013 virüsü SARS-CoV gibi insanlara ya doğrudan ya da yarası gibi bir hayvan ara konağı ile bulaşır (4) (Şekil 1). SARS-CoV-2 üzerinde yapılan ilk çalışmalar, spike proteininin hücre yüzey reseptörü olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) kullanması nedeniyle de SARS-CoV'ye benzerdir (4, 5).



Şekil 1. SARS-CoV-2'nin bulaşma şeması (10).

SARS-CoV-2 hayvan rezervuarı nedir?

RaTG13-2013 olarak adlandırılan yarası virüsü, SARS-CoV-2 ile %96 benzerlik göstermektedir. Bu da iki virüsün ortak bir ataya sahip olduğunun güçlü bir göstergesi olup, SARS-CoV-2'nin yarasalarda ortaya çıktığı fikrini güçlendirmiştir. Benzer şekilde hem SARS-CoV hem de MERS-CoV'un yarasalarda bulunan virüslerle ortak ataya sahip olduğu bildirilmiştir. Bu virüslerin her ikisinin de insanlara bulaşmak için bir ara konağına sahip olduğu ve bu ara konakların, SARS-CoV için hurma misketleri olduğu, MERS-CoV için ise develer olduğu ifade edilmiştir (3). Kısacası Pangolinlerin SARS-CoV-2 için ara konakçı olabileceğine dair kanıtlar bulunmakta olup halen kesinlik kazanmamıştır (6). Ara konağın tespit edilmesi SARS-CoV-2'nin nasıl insan patojeni haline geldiği, yayılma potansiyeli kazandığı ve bu potansiyeli nasıl azaltacağını anlamak için son derece önemlidir. Ara konağın bilinmesi, rezervuar hayvanlarla insanların temasını sınırlandırmak için önlemler alınmasına olanak sağlar (7).

SARS-CoV-2'nin bulaş yolları nelerdir?

Diğer Koronavirüs türlerinde olduğu gibi, SARS-CoV-2'nin temel bulaşma yollarının, viral partiküllerin solunması, nazal, konjunktival ve oral mukoza ile doğrudan/dolaylı temas olduğu bilinmektedir. (Şekil 1) Primer hedef konak reseptörleri, orofarenks ve üst solunum yolu de dahil olmak üzere temel olarak insan solunum yolu epitel hücrelerinde bulunan ACE2 reseptörleridir. Ayrıca gastrointestinal sistem de enfeksiyona duyarlı olup, bulaşma yolu olarak hizmet edebilmektedir (8,9).

SARS-CoV-2'nin bulaşma riski nedir?

Bulaşma riski, temas şekli, çevre, etkenin bulaşıcılığı ve sosyoekonomik faktörler gibi multifaktöriyel bir olaydır. Bulaşta en büyük sorumlu etken yakın temas olup (2 metreden az mesafede en az 15 dakika), özellikle kalabalık alanlar, arkadaş ve aile toplantıları bulaşın en yoğun yaşandığı yerlerdir. Enfekte kişiyle temaslı bir grup içinde hastalığa yakalanan bireylerin oranı %4 ila %35 arasında değişiklik göstermektedir. Ek olarak enfekte bir kişiyle aynı odada uyumak veya enfekte bir kişinin eşi olmak riski artırmaktadır. Enfekte kişinin aileden izole olması (karantinaya alınması) aile bireylerinin enfeksiyon riskinin azalmasını sağlamaktadır. Yüksek riskli olarak tanımlanan diğer faaliyetler arasında enfekte kişi ile yemek yemek, yiyeceklerini paylaşmak ve grup faaliyetlerine katılmak yer almaktadır. Bulaş riskinin, dış mekânlarla karşılaştırıldığında kapalı ortamlarda önemli ölçüde arttığı da bildirilmektedir. Kalabalık ve iyi havalandırılmayan iç mekânlarda uzun süreli kalış damlacık yoluyla bulaş sürecinde etkili olabilmektedir (11, 12).

SARS-CoV-2'nin yetişkin ve çocuklarda semptomları nelerdir?

Her yaşta insan COVID-19 enfeksiyonuna karşı duyarlıdır. Çeşitli çalışmalar, enfekte çocukların çoğunun asemptomatik olduğunu veya COVID-19 pandemisi sırasında hafif semptomlar yaşadığını göstermektedir (13). Ancak, enfekte çocukların yaklaşık %11'inin hastaneye kaldırıldığı bildirilmektedir. Çoğu çocuğun hastalığı atlattığı ve COVID-19'a bağlı ölümün 18 yaşın altındaki vakalarda nadir olduğu bildirilmiştir. İtalya'da acil servise başvuran 100 çocuğun dahil edildiği bir kohort çalışmasında çocukların %54'ünde düşük dereceli ateş, %44'ünde öksürük ve %23'ünde ise iştahsızlık gibi belirtileri olduğu bildirilmiştir. Vakaların yalnızca %1-2'sinde şiddetli hastalık gözlenmiştir (14). Ancak delta varyantının çocuklarda ve gençlerde en sık görülen semptomlarının ateş, öksürük, üst solunum yolu semptomları, gastrointestinal semptomlar olduğu bildirilmektedir (15).

Yetişkinlerde COVID-19 pnömonisinin ortak klinik özellikleri ateş, kuru öksürük, boğaz ağrısı, baş ağrısı, yorgunluk, diyare, koku alma kaybı, tat alma kaybı, miyalji ve nefes darlığından oluşmaktadır (16). Hastalarda alt solunum yolu enfeksiyonları hafif, orta ve kritik düzeyde pnömoni şeklinde değişiklik gösterebilmelidir.

SARS-CoV-2'nin laboratuvar parametrelerindeki değişimler nelerdir?

Literatürde laboratuvar parametrelerini değerlendiren iki meta-analiz çalışmasının verilerine göre, COVID-19 vakalarında lökosit, nötrofil, lenfosit, CD3, CD4, CD8, T

hücre sayıları ve trombosit sayılarının anlamlı derecede düşük olduğunu rapor edilmiştir. Düşük lökosit ve nötrofil sayıları COVID-19 enfeksiyonu belirteçleridir. Aynı çalışmalarda D-dimer, C-Reactive Protein, Interlökin-6 ve Troponin-I seviyelerinin COVID-19 enfeksiyonunda son derece yüksek olduğunu bildirmiştir (17,18). Laboratuvar parametrelerini delta varyantının nasıl değiştirdiğiyle ilgili literatürde yeterli bilgi bulunmamaktadır.

SARS-CoV-2'nin tanı yöntemleri nelerdir?

Hızlı tanı testlerinden olan antijen testi, solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 viral proteinlerin varlığının saptanması temeline dayanır. Tespit edilen antijenler yalnızca virüs replikasyon yoluyla çoğalırken oluşacağı için, akut ya da erken enfeksiyon tanısı için kullanılır. Testin ne kadar iyi çalıştığı; örneğin ne zaman alındığına, viral yüke ve örneğin kalitesi gibi çeşitli etmenlere bağlıdır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 8.05.2020 tarihine ilk antijen testi (Sofia 2 SARS Antigen FIA) için onay verdiğini açıklamıştır. Bu testte saptanan parametre, SARS-CoV-2 nükleokapsid proteinidir. Hızlı sonuç vermesi en önemli avantajıdır. Bu test yeterli performansı göstermiş, potansiyel COVID-19 hastaları için hızlı tanı ve pahalı doğrulayıcı moleküler testlere olan ihtiyacı azaltmak için bir ön test olarak kullanılabilirliği onaylanmıştır (19).

COVID-19 tanısı için ilk tercih edilen test yöntemi revers transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile viral nükleik asit tayinidir. RT-PCR metodu gold standart olarak kabul edilmektedir. RNA ekstraksiyonu üst solunum yolları (orofarenks ve nazofarenks) sürüntülerinden yapılabileceği gibi bronkoalveolar lavaj ve balgam gibi alt solunum yolu örneklerinden de yapılabilir. Nazofarenksten alınan örneklerin orofarenksten alınan örneklerle göre iki kat daha iyi sonuç verdiği görülmüştür. SARS-CoV-2 RNA'sı dışı, idrar ve kan örneklerinden de izole edilebilmiştir ancak bu örnekler solunum örneklerinden daha az güvenilir bulunmuştur. Üst solunum yolu örneklerinin semptomların başlangıcından itibaren birkaç gün içinde toplanması önerilmektedir. PCR testinin SARS-CoV-2 dışında çapraz reaksiyonla başka bir virüsü tespit etmediği bilinmektedir ve bu nedenle özgünlüğü oldukça yüksek bir testtir. Duyarlılığı için kesin bir oran verilememekle birlikte ortalama %63-78 arasında değiştiği bildirilmiştir (10).

COVID-19 tanısında diğer geniş test kategorisi, IgM, IgA, IgG ve total antikorları (kanda) tespit eden serolojik testlerdir. Enfeksiyona karşı bir antikor yanıtının oluşması, konakçı immünitesine bağlıdır ve belli bir sürenin geçmesi gerekir. Dolayısıyla immünitenin oluşmasında hastanın yaşı, beslenme durumu, hastalığın şiddeti, HIV gibi hastalıklar ve kullanılan ilaçlar önemli olabilir. Bu doğal gecik-

menin bir sonucu olarak, antikor testi akut bir hastalığın tanımlanmasında yararlı değildir. Günümüz bilgileri ile SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş ve daha sonra iyileşen bireylerin gelecekte SARS-CoV-2 enfeksiyonundan korunup korunmayacağından ve koruyucu bağışıklığın ne kadar süreceği konusunda zamana ve daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (10).

COVID-19'da maske, mesafe ve el yıkamanın önemi nedir?

Virüsün toplumda yayılımını engelleyecek en önemli tedbirler el hijyeni, sosyal mesafe ve karantinadan oluşmaktadır. Doremalen tarafından virüsün farklı yüzeylerde birkaç saat, hatta günlerce canlılığını koruyabileceği belirtilmiştir (20). Bir diğer araştırmada, hastalarda gastrik tüp vb. donanımların yüzeyinde virüsün uzun süre kaldığı, nazofarengeal örnekler negatifleştğinde bile saptanabileceği saptanmıştır (21). Sonuçta el yıkama veya alkollü el dezenfektanları ile el hijyeninin toplumda ve sağlık kurumlarında, hayati öneme sahip olduğunu vurgulamak gerekir. Toplumda, sosyal mesafenin korunması, öksürme ve hapşırma esnasında uygun hijyenin sağlanması ve maske kullanımı korunma önerilerindedir (22).

Şiddetli hastalık sonucu ile hangi komorbiditeler ilişkilidir ve bunlar viral patogenezi nasıl etkiler?

COVID-19 vaka sayısı arttıkça, en şiddetli vakaların ve ölüm oranlarının altta yatan sağlık koşullarıyla ilişkili olduğu anlaşılmaktadır. En sık rastlanan predispozan faktörlerin akciğer hastalığı, diyabet ve yaşlılık olduğu ifade edilmektedir. Ancak COVID-19'un hastalarda böbrek tutulumu, karaciğer tutulumu, endokrin sistemi tutulumu, gastrointestinal tutulum, kardiyovasküler hastalıklar, elektrolit dengesizliği ve çoklu organ yetmezliğine sebep olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (23, 24). Halen komorbiditelerin viral patogenezi nasıl etkilediğine dair kanıtlar tam anlamıyla netliğe kavuşmamıştır. Şiddetli vakalar yaşla da ilişkilendirilmiştir (25, 26).

SARS-CoV-2'nin enfeksiyonunun semptomları neden bireylerde farklılık göstermektedir?

Epidemiyolojik ve klinik çalışmaların sonuçları, asemptomatik olan veya hafif semptomlar gösteren enfekte bireylerin çoğunun, bağışıklık hücresi savunması ve interferon indüksiyonu dahil olmak üzere vücudun antiviral savunma mekanizmalarını harekete geçirmek için koruyucu yanıtlar yönünden yeterli kapasiteye sahip olduğunu göstermektedir. Ancak, yaşlılar, bağışıklık yetmezliği olanlar, fibroz, kronik tıkanma ve astım gibi akciğer sorunları olanlar, kardiyovasküler sistem problemleri yaşayan, diyabeti olan veya obez hastalarda bu tür destekleyici bağışıklık tepkileri zayıftır. Bu kişiler hastalığı daha şiddetli

geçirirken ciddi solunum problemleri ve hatta ölümle yüzleşebilirler (27). Zayıf bağışıklık, enfeksiyonla mücadelede yetersizliğe, viral yükün artmasına, alveolar boşluğa sitokin salınımına ve şiddetli inflamatuvar yanıt/oksidatif stres tepkisine yol açarak akciğer hasarını oluşturmaktadır (28).

SARS-CoV-2'nin yayılması kontrol altına alınabilir mi?

Halen yedi insan koronavirüsünden dördü dünya çapında endemik olup soğuk algınlığından biraz daha şiddetli bir kliniğe neden olmaktadır. Ancak SARS-CoV-2, bir pandemi olarak kabul edilme potansiyeline sahip küresel bir salgındır. Bir senaryoda, bu salgın kontrol altına alınabilir ve virüs, SARS-CoV gibi bir daha asla görülmeye-yebilir. Alternatif olarak virüs, Influenza ve diğer insan koronavirüsleri gibi mevsimsellikle endemik bir virüs haline gelebilir. Ancak, SARS-CoV-2 yayılmasının değişen hava koşullarından etkilenip etkilenmediği de tam olarak halen belirlenememiştir (7).

Araştırma için hangi in vitro ve in vivo sistemler kullanılabilir?

SARS-CoV-2 enfeksiyonunu anlamak için hangi sistemlerin kullanılacağı çok önemli bir sorudur. SARS-CoV-2 üzerine yapılan ilk çalışmalar, SARS-CoV'ye benzer şekilde hücre reseptörün ACE2 olduğunu bildirmiştir (4). Bu bilgi, belirli in vitro hücre hatlarının yeni virüsle enfeksiyona karşı duyarlılığının anlaşılmasına yardımcı olmaktadır. Her geçen gün daha fazla laboratuvar SARS-CoV-2'yi araştırmaya başladıkça, uygun hücre hatlarının anlaşılması, tedavi seçeneklerinin test edilmesi ve SARS-CoV-2 virolojisinin temel hatlarının daha iyi araştırılması sağlanacaktır. SARS-CoV-2 üzerine laboratuvar temelli araştırmanın zorlu kısmı, küçük hayvan modelleri geliştirmek olduğu belirtilmektedir. Reseptör kullanımı üzerine yapılan ilk araştırmalar, virüsün fare ACE2 ekspresyon eden hücreleri enfekte edemediği ve dolayısıyla bir fare modelinde çalışmayı potansiyel olarak zorlaştırdığını göstermektedir (7). SARS-CoV için yapıldığı gibi, Adenovirüsün vektör olarak kullanımı ile fare akciğerlerinde insan ACE2 ekspresyonu veya SARS-CoV-2'nin fareye adaptasyonu için uygun modellerin geliştirip geliştiremeyeceği acilen cevaplanması gereken soruların başında gelmektedir (25). Diğer küçük hayvan modellerinin kullanılıp kullanılmayacağı da halen araştırma konusudur. Bu modeller, terapötik adayların ve aşı stratejilerinin kapsamlı bir şekilde test edilmesi ve hastalığın patolojisinin anlaşılması için son derece önemlidir (7).

Hangi antiviral ilaçlar kullanılabilir?

Vaka sayısı ve ölü sayısı artmaya devam ettikçe, COVID-19 için tedavi seçeneklerini belirlemek aciliyet kazanmak-

tadır. Yeni tedavi seçeneklerinin hızlı bir şekilde geliştirilmesi uygulanan tedavi seçeneklerinin başarısına bağlıdır. Bir ilacın gerçek etkinliği belirlemek için çok sayıda vakada test edilmesi gerekmektedir. COVID-19 tedavisinde etkinliği araştırılan antiviraller arasında remdesivir, favipiravir, lopinavir/ritonavir, umifenovir (arbidol) ve ivermektin bulunmaktadır. Remdesivir, Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı tek antiviraldir. Ülkemizde COVID-19 tanısı alan bireylerde favipiravirin kullanımı hekim kararına bırakılmıştır (29,30,31). Lopinavir-ritonavir kombinasyonu, Çin'deki COVID-19 vakalarında kullanılmaktadır (32).

SARS-CoV-2 için alternatif terapötiklerin üretilmesinde neler yardımcı olabilir?

COVID-19'u tedavi etmeye ve önlemeye yardımcı olacak terapötik ve aşı seçeneklerinin belirlenebilmesi için konakçının enfeksiyona verdiği yanıtı ve hastalığın patolojisini iyice anlamak gerekmektedir. Bütün bunları yapılabilmek için ilk aşaması, uygun hayvan modellerinin geliştirilmesidir. SARS-CoV-2 patolojisinin ve konağın yanıt verme şeklinin daha iyi anlaşılması, terapötik araçların geliştirilmesine yardımcı olacaktır (7).

İnsanlarda SARS-CoV-2 neden SARS-CoV'den hızlı yayılmaktadır?

21. yüzyılda ortaya çıkan diğer iki koronavirüs ile karşılaştırıldığında, SARS-CoV-2 insanlarda çok daha hızlı şekilde yayılmaktadır. SARS-CoV ve SARS-CoV-2 aynı hücre reseptörünü kullanmaktadır. Bu benzerliğe rağmen SARS-CoV-2, vaka sayısının daha fazla olması ve kıyasla hızlı yayılması ile farklılık göstermektedir. SARS-CoV-2 ve diğer koronavirüsler arasındaki yayılım dinamiklerindeki farklılığın anlaşılması, hangi virüsün zoonotik bulaş ve insan popülasyonundaki kitlesel yayılımı için en fazla tehdit oluşturabileceğini anlamaya yönelik sorulara yanıt olacaktır (7).

SARS-CoV-2, SARS-CoV göre daha yüksek bir üreme hızına (RO) sahiptir, bu da çok daha hızlı bir yayılıma neden olmaktadır. Hem SARS-CoV hem de SARS-CoV-2 ACE2 reseptörü ile etkileşime girerken, SARS-CoV-2, yüzey proteinlerinde ACE2 reseptörüne daha güçlü bağlanmayı sağlayan yapısal farklılıklara sahiptir. Bu durum SARS-CoV-2'nin istila ettiği konakçı hücrelerde daha hızlı yayılmasına sebep olur (33). SARS-CoV-2'nin ayrıca üst solunum yolu ve konjonktiva için afinitesinin daha fazla olduğu, bu nedenle üst solunum yollarını enfekte edebildiği belirtilmektedir (34).

Hastaların en bulaşıcı olduğu dönem nedir?

Solunum yollarında en yüksek SARS-CoV-2 yükü belirtilerin başladığı zaman ve hastalığın ilk haftasında saptanmıştır. En yüksek bulaşıcılık potansiyelinin belirti-

lerin başlamasından sonraki ilk 5 gün olduğu ve sonradan düşüğe geçtiği belirtilmektedir (2).

T hücreli bağışıklığının koruyucu rolü nedir?

SARS-CoV-2 enfeksiyonunda T hücre yanıtlarının rolünü daha iyi anlamak için iki ana soruyu cevaplamak gerekmektedir: 1- T hücrelerinin COVID-19 bağlamında ilk virüs kontrolüne ve doku hasarına katkısı nedir? 2- Bellek T hücreleri, yeni enfeksiyonlar üzerine koruyucu bağışıklığa nasıl katkıda bulunur? Kesin olmamakla birlikte bazı cevaplar ortaya çıkmaya başlasa da henüz bu soruların net yanıtları yoktur.

B hücreli bağışıklığının koruyucu rolü nedir?

COVID-19'lu hastalarda B hücreli yanıtları, semptomlar başladıktan yaklaşık 7 gün sonra T foliküler yardımcı hücre yanıtlarıyla beraber görülmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalarda, tipik olarak ilk olarak nükleokapsid proteinine karşı B hücreli yanıtları ortaya çıkar. Ayrıca, B hücreleri tarafından üretilen nötralizan ya da nötralizan olmayan antikolar, antikora bağımlı artış yolu ile SARS-CoV-2 enfeksiyonunu artırabilmekte ve organ hasarını daha da şiddetlendirebilmektedir (35). Bir çalışmada, hafif COVID-19 semptomları olan ve iyileşen hastalarda hafıza T ve B hücrelerinin bulunduğu ve bu hücrelerin varlığını korudukları gösterilmiştir, bu da uzun süreli bağışıklık potansiyelini düşündürmektedir (36).

SARS-CoV-2 hayvanları enfekte eder mi?

Son deneysel araştırmalar, kedi, köpek, gelincik, meyve yarasaları, hamster ve ağaç farelerinin virüsle enfekte olabileceğini bildirmektedir. Kediler, gelincikler, meyve yarasaları ve hamsterlarda enfeksiyonun laboratuvar ortamında aynı türden diğer hayvanlara yayılabileceği de bildirilmiştir. Çalışmalardan elde edilen veriler, köpeklerin enfekte olabileceğini, ancak virüsün diğer köpeklere yayılmasına sebep olmadığı bildirilmiştir (37). COVID-19 enfeksiyonundan diğer hayvanların etkilenip etkilenmediğinin belirlenebilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

SARS-CoV-2'ye karşı aşı geliştirme stratejileri nelerdir?

COVID-19'a karşı geliştirilen aşılardan kabaca 4 gruba ayırmak mümkündür. Bunlar; zayıflatılmış ya da ölü (inaktif) virüs içerenler, RNA veya DNA içeren genetik aşılardan, Koronavirüs antijenlerini üreten genleri hücrelere ulaştırmak için başka bir virüs kullanan viral vektör aşılardan, Koronavirüsün bir proteinini veya protein parçasını içerenler şeklindedir (38). 1 Ekim 2021 tarihi güncellemesiyle, dünya çapında 123 klinik, 194 pre-klinik aşamada SARS-CoV-2 aşı adayları vardır. 73 aşı faz 1, 54 aşı faz 2, 37

aşı faz 3 ve 8 aşı faz 4 aşamalarında. Şu anda piyasada, Almanya, Çin, ABD, İngiltere ve Rusya'nın geliştirmiş olduğu aşılardan bulunmaktadır (2).

COVID-19 aşısı diğer koronavirüslere koruma sağlar mı?

Aşılanan deneklerde S proteini nötralize edici antikoların üretimini ortaya çıkaran bir aşı, COVID-19 aşılarna yönelik tüm çalışmaların birincil amacıdır. Çalışmalar, SARS-CoV ve SARS-CoV-2 serumları arasında bir çapraz nötrleştirme olmadığını ortaya çıkarmıştır, bu da bir enfeksiyondan iyileşmenin diğerine karşı koruma sağlayamayacağı göstermektedir (39).

COVID-19 aşılardan uzun vadeli koruma sağlayacak mı?

COVID-19 aşılardan uzun vadeli koruma sağlayıp sağlamayacağını bilmek için henüz çok erkendir. Bu soruyu cevaplamak için ek araştırmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte, mevcut verilerin COVID-19'dan kurtulan çoğu kişinin yeniden enfeksiyona karşı en azından bir miktar koruma sağlayan bir bağışıklık tepkisi geliştirdiğini göstermesi, bu korumanın ne kadar güçlü olduğunun ve ne kadar sürdüğünün saptanması umut vericidir (2).

SARS-CoV-2'de mutasyonlar neden önemli olabilir?

Mutasyonlar hastalığın şiddetini değiştirebilme, bağışıklık sistemimizin virüsü tanımasını güçlendirebilme, virüsün daha kolay bulaşmasına katkı sağlayabilme, aşılardan etkisinde değişikliklere neden olabilme, enfekte olan yaş gruplarını farklılaştırabilme ya da hastalığın klinik seyrinde olumlu/olumsuz değişiklikler yapabilme potansiyeli taşıması nedeniyle önemlidir. Yeni SARS-CoV-2 varyantlarının ortaya çıkması, bulaşıcılığa etkisi, hastalığın şiddeti, reenfeksiyon oranları ve aşı etkinliğinin azalması olasılığı hakkında endişeleri artırmaktadır. Aşıya bağlı virüsün bağışıklıktan kaçınması ile ilgili olarak, aşılanmış kişilerden alınan serum örneklerinde "B.1.1.7" varyantının nötralizasyon aktivitesinde bir miktar azalma bildirilmiştir. Aşılanmış denekler arasında, 501Y.V2 varyantı için serumun nötralize edici aktivitesinin, Sinopharm, Pfizer ve Moderna aşılardan için 1,6-8,6 kat daha düşük olduğu bildirilmiştir (39, 40).

İnsanlarda enfeksiyonlara sebep olabilecek bir sonraki koronavirüs hangisi olabilir?

Geçtiğimiz 20 yıl içerisinde, insan popülasyonunda önemli morbidite ve mortaliteye neden olan üç yeni koronavirüs ortaya çıkmıştır. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda gelecekte farklı koronavirüs türlerinin insanlarda hastalık yapabileceği aşikardır. Hayvan popülasyonlarında saptanan virüslerin sürekli gözetim altında tutulması ve zoonotik olayları etkileyen faktörlerin anlaşılması, gelecekteki salgınları sınırlandırma girişimleri için önem arz etmektedir.

Sonuç

COVID-19'u önleme çalışmaları hastalığın tedavisinden daha önceliklidir. Pandeminin kontrolü ve/veya sonlanması açısından bireysel ve toplumsal koruyucu önlemlere uymak esastır. Yalnızca aşı COVID-19 pandemisini durdurmaz. Bunun için düşük maliyetli, kanıta dayalı, entegre kontrol stratejilerinin uygulanması gerekmektedir.

Toplumun gerçek hastalık yükünü saptamak için

güvenilir test metotlarına erişim önemlidir. Mevcut sağlık sistemini desteklemek ve COVID-19 hastalarının tedavisi için uygun maliyetli ve etkili terapötik ilaçların güvenliği ve etkinliğine ilişkin verilerin oluşturulması gerekmektedir. Enfeksiyonun yayılmasını durdurmak ve pandemiye sona erdirmek istiyorsak, ulusal ve uluslararası düzeyde işbirliği yapmak hayattır.

Yazarlık Katkısı: Fikir/Hipotez: İK, EPKK, İHÇ Veri toplama/Veri işleme: İK, EPKK, İHÇ Makalenin hazırlanması: İK, EPKK, İHÇ Makalenin Kontrolü: İK, EPKK, İHÇ

Etik Kurul Onayı: Gerekli değildir.

Hasta Onayı: Gerekli değildir.

Hakem Değerlendirmesi: İlgili alan editörü tarafından atanan iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA* 2020;323:709-710.
2. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (Erişim tarihi 27 Kasım 2021).
3. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016;14:523-534.
4. Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-273.
5. Li W, Moore MJ, Vasilieva N et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450-454.
6. Tsan-Yuk LT, Ho-Hin SM, Tong YG et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 2020; 583:282-285.
7. Weston S, Frieman MB. COVID-19: knowns, unknowns, and questions. *mSphere* 2020;5:1-5.
8. Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med* 2020;8:687-695.
9. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;581:465-469.
10. Arabacı C, Aydın Tutak G, Eroglu Kesim B et al. SARS CoV-2 Virüsünün Özellikleri ve Mikrobiyolojik Tanısı. *Eur Arc Med Res* 2020;36:10-20.
11. Cevik M, Bamford CG, Ho A. COVID-19 pandemic-a focused review for clinicians. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:842-847.
12. Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne transmission of SARS-CoV-2: theoretical considerations and available evidence. *JAMA* 2020;324:441-442.
13. Bialek S, Gierke R, Bowen V. Coronavirus Disease 2019 in Children-United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:422-426.
14. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Children with COVID-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med* 2020;383:187-190.
15. <https://www.healthline.com/health-news/risks-of-the-delta-variant-for-vaccinated-vs-unvaccinated-people> (Erişim tarihi 3 Ekim 2021).
16. Kordzadeh-Kermani E, Khalili H, Karimzadeh I. Pathogenesis, clinical manifestations and complications of COVID-19. *Future Microbiol* 2020;15:1287-1305.
17. Soraya GV, Ulhaq ZS. Crucial Laboratory Parameters in COVID-19 Diagnosis and Prognosis: An Updated Meta-Analysis. *SSRN Electronic Journal* 2020;155:143-151.
18. Moutchia J, Pokharel P, Kerri A et al. Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15:e0239802.

19. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-antigen-test-help-rapid-detection-virus-causes> (Erişim tarihi 10 Ekim 2021).
20. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564-1567.
21. Astuti I, Ysrafil Y. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:407-412.
22. Çokuğraş H, Önal P. SARS-CoV-2 infection in children. *Turk Pediatri Ars* 2020;55:95-102.
23. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Resp Med* 2020;8:21.
24. Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res* 2020;30:367-369.
25. Roberts A, Paddock C, Vogel L, Butler E, Zaki S, Subbarao K. Aged BALB/c mice as a model for increased severity of severe acute respiratory syndrome in elderly humans. *J Virol* 2005;79:5833-5838.
26. Frieman M, Yount B, Agnihothram S et al. Molecular determinants of severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis and virulence in young and aged mouse models of human disease. *J Virol* 2012;86:884-897.
27. Sawalha AH, Zhao M, Coit P, Lu Q. Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients. *Clin Immun* 2020;215:108410.
28. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. Covid19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 2020;201:1299-300.
29. Kahraman Kılbaş EP, Altındış M, Yılancıoğlu K et al. Update on the First Year of COVID-19. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2021;10:44.
30. Wu R, Wang L, Kuo HD et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Current Pharmacology Reports* 2020;6:56-70.
31. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40719/0/covid-19-rehberi-eriksin-hasta-yonetimi-ve-tedavipdf.pdf> (Erişim tarihi 16 Ekim 2021).
32. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14:72-73.
33. Cevik M, Marcus J, Buckee C, Smith T. SARS-CoV-2 transmission dynamics should inform policy. *Clin Infect Dis* 2021;73:170-176.
34. Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med* 2020;8:687-695.
35. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med* 2020;26:453-455.
36. Rodda LB, Netland J, Shehata L et al. Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19. *Cell* 2021;184:169-183.
37. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/animals.html> (Erişim tarihi 11 Aralık 2020).
38. <https://www.dokuzeylul.com/hangi-covid-19-asisi-daha-iyi-makale,149152.html> (Erişim tarihi 16 Kasım 2021).
39. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19> (Erişim tarihi 27 Ekim 2021).
40. Ou X, Liu Y, Lei X. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immunecross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun* 2020;1620:11.