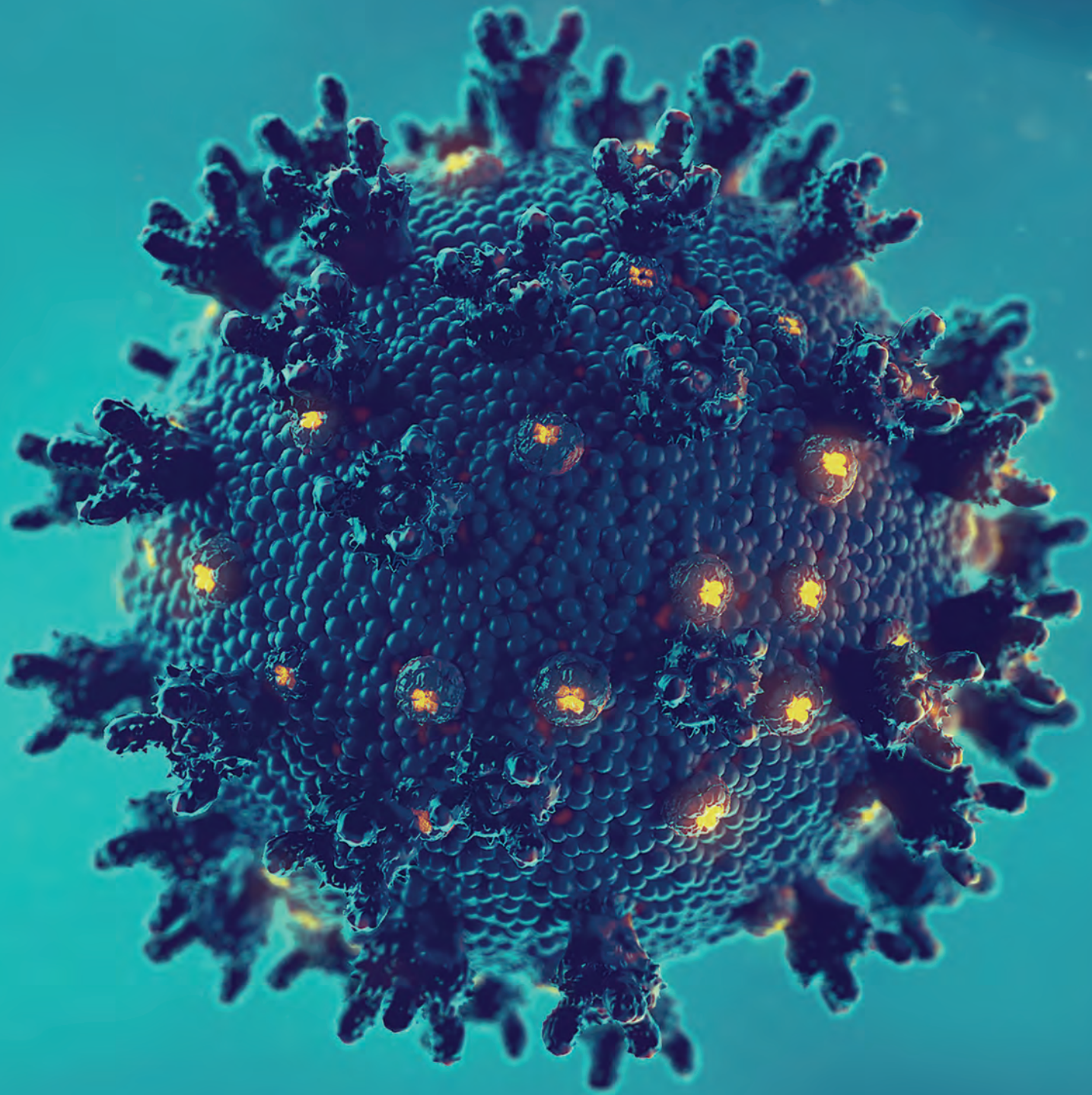


**Salgınıyla,
Tedavisiyle,
Aşısıyla:**

COVID-19

Dr. Özlem Ak [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

Dünya gündeminin merkezine yerleşeli 100 günden fazla oldu. Yeni koronavirüs (SARS-CoV-19) salgını, virüsten etkilenen tüm ülkeler için bir halk sağlığı sorunu hâlini aldı. COVID-19'u tedavi etmek için araştırma ve klinik aşamada olan bir dizi mevcut ve yeni tedavinin etkinlik ve güvenlik testleri sürüyor. Benzer durum aşı geliştirme çalışmaları için de geçerli. Türkiye de dâhil olmak üzere dünyanın dört bir yanındaki pek çok ülke, farklı aşı teknolojilerini kullanarak salgını durdurabilecek bir aşı bulmaya çalışıyor. Birçok bilim insanı da virüsle ilgili bilinmeyenleri açığa çıkarmak üzere araştırmalarına devam ediyor; virüsün yayılım şekli, vücuda etkileri, virüs ve bağışıklık sisteminin etkileşimi, hastalığın psikolojik etkileri gibi konulara ışık tutmaya çalışıyor.

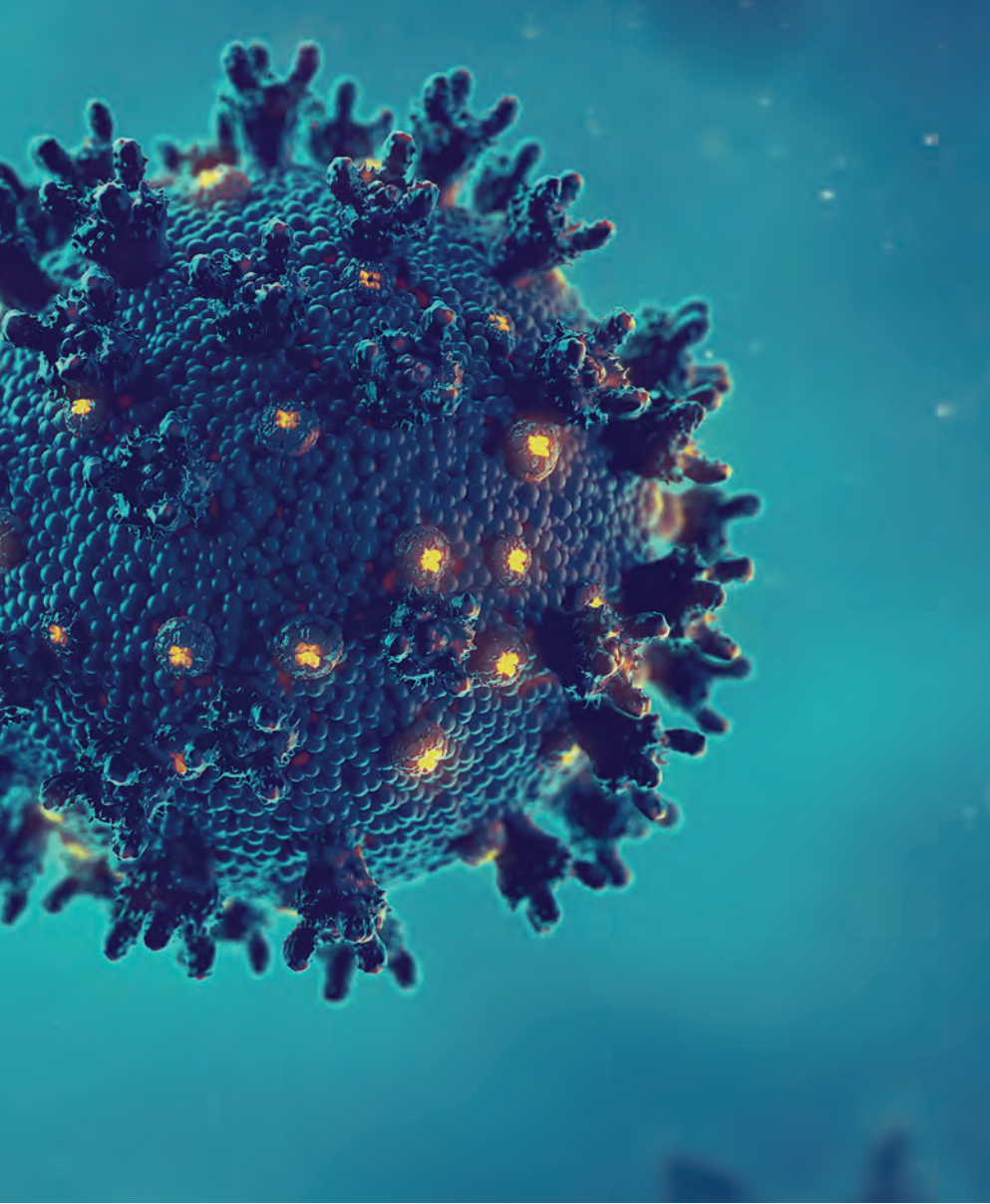


Virüsün yayılma ya da bulaşma şeklinin bilinmesi alınacak önlemler açısından hayli önemli. Kısa bir süre önceye kadar sadece insanlar öksürdüğünde veya hapşırduğunda serbest kalan nispeten büyük damlacıklar yoluyla yayıldığı düşünülen virüsün yapılan araştırmalarla enfekte olmuş insanların nefes alması ve konuşmasıyla da yayıldığı ortaya çıktı. Araştırmacılar şimdi havadaki küçük parçacıkların da bulaşmaya yol açabileceğini söylüyor. Koronavirüsün hava yoluyla da yayılması, nasıl bu kadar bulaşıcı olduğunu açıklamaya yardımcı olabilir. Ayrıca herhangi bir semptom göstermeyen kişilerden de virüs yayılabiliyor. Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) müdürü Robert Redfield'a göre yeni koronavirüs ile enfekte olan kişilerin %25'i herhangi bir semptom göstermiyor ancak yine

de hastalığı başkalarına bulaştırabiliyor. Çin'in Wuhan şehrinden bir kadının, koronavirüsü beş aile üyesine bulaştırdığı ancak kendisinin hastalanmadığı bu duruma yerinde bir örnek. Redfield ayrıca hastalığın bulaştığı kişilerin belirtiler ortaya çıkmadan 48 saat önce de bulaştırıcı olduğuna dikkat çekiyor. COVID-19 belirtileri virüse maruz kalımdan ortalama 5 gün sonra görülüyor. Ancak maalesef enfekte kişilerin belirtiler başlamadan önce daha fazla virüs yaydığına dair endişe verici bulgular da var. Hong Kong'ta bulunan iki hastanedeki 23 COVID-19 hastasını inceleyen bir araştırmada, hastaların viral yükünün (kaç viral partikül taşıdıkları ve çevrelerine yaydıkları) semptomların ilk haftasında zirve yaptığı, sonra da yavaş yavaş azaldığı tespit edildi. Başka bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edildi: Doksan dört hastanın sempo-

tomları ortaya çıkmaya başladığında veya hemen öncesinde en bulaşıcı oldukları görüldü. Koronavirüs nedeniyle en az hastalanan ya da çok hafif semptomlarla hastalığı atlatan grupta olan çocuklardan da virüsün yayılmasının muhtemel olduğu düşünülüyor. *Lancet* dergisinde yayımlanan araştırma, üç Çin hastanesinde 17 Ocak ile 1 Mart tarihleri arasında koronavirüs açısından testleri pozitif olan 36 çocuğun yarısında herhangi bir hastalık belirtisinin olmadığı görüldü. Belirti göstermeyen ya da belirtiler ortaya çıkmadan önce de virüsün bulaşma ihtimali nedeniyle ABD, Ulusal Alerji ve Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü müdürü Anthony Fauci, herkesin maske takmasını öneriyor. Ayrıca sosyal mesafeyi korumak, elleri sabun ve su ile yıkamak, mümkünse evden çıkmamak zaten hâlihazırda alınması gereken en önemli önlemler.





COVID-19'un Tanısında...

Tanı testleri COVID-19'un teşhisinde kullanılan en önemli araç. En yaygın testlerden biri virüsün kendisini, diğeri ise bağışıklık sisteminin virüse verdiği yanıtı algılamaya yönelik. Şu anda SARS-CoV-2'nin doğrudan tespiti için kullanılan çoğu test, genellikle moleküler bir yöntem olan PCR kullanılarak nükleik asit amplifikasyonu yoluyla viral RNA'yı tanımlıyor. Yani hastadan alınan örnekte viral RNA tespiti yapılıyor. Test edilen en yaygın örnek türleri, nazofarenks ve/veya orofarenks'ten (boğazın hemen arkasındaki boşluk) alınan sürüntülerdir. Bunlardan birincisi, ikincisinden biraz daha duyarlı olarak kabul ediliyor. Örnek alma işleminden sonra, örnek alma çubukları örnekte viral RNA'yı almak için bir çözelti içine yerleştirilir. Daha sonra, viral RNA bu çözeltiden özütlenir, ters PCR tekniğiyle (çoğaltılması hedeflenen RNA önce ters transkriptaz enzimi ile tamamlayıcı DNA'ya çevrilir ve daha sonra standart PCR kullanılarak çoğaltma işlemi yapılır) çoğaltılır. Pnömonili (zatürreli) hastalar için, nazofaringeal ve oral sekresyonlara ek olarak, balgam ve bronkoalveoler lavaj sıvısı gibi alt solunum yolu sekresyonları da test edilir. Alınan bu örneklerin hepsinde SARS-CoV-2'yi tespit etme şansı aynı olmayabilir, her bir örnekteki tespit oranı hastadan hastaya değişebilir, hatta bir hastanın hastalık süreci boyunca da değişiklik gösterebilir.

Kişilerde yeni koronavirüse karşı bağışıklık gelişiyor mu? Bu bağışıklık ne kadar süre devam ediyor? Iowa Üniversitesinden virolog Stanley Perlman, soğuk algınlığına neden olan koronavirüsler için bağışıklığın kısa ömürlü olduğunu ve bu virüslere karşı yüksek düzeyde antikor üretmiş olan insanların bile hâlâ enfekte olma riski taşıdığını söylüyor. Daha önce görülen SARS (ciddi akut solunum sendromu) ve MERS (Orta Doğu solunum sendromu) salgınlarına neden olan koronavirüslerden elde edilen bulgular ise daha da tartışmalı. Perlman MERS'ten kurtulduktan sonra kişilerin antikorlarının hızla düştüğünü söylüyor. Diğer yandan da ekibinin enfeksiyondan 15 yıl sonra bile vücutta hâlâ SARS antikorlarının bulunduğunu gösteren (henüz yayınlanmamış) verilere sahip olduğunu belirtiyor. Ancak bu bağışıklık yanıtının yeni bir enfeksiyonu önlemek için yeterli olup olmadığından emin olmadıklarının ve uzun süreli bağışıklık konusunda sağlam bir kanıtın bulunmadığının altını çiziyor.

COVID-19 tanısında kullanılan testler

	Moleküler Test	Serolojik Test	
		Antikor bazlı	Antijen bazlı
Nasıl Çalışır?	Örnekte viral genetik materyalin varlığını tespit eder.	Örnekteki anti viral antikorların varlığını tespit eder.	Örnekteki anti viral proteinlerin (antijenlerin) varlığını tespit eder.
Hangi teknik kullanılır?	Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) kullanılır.	ELISA yöntemi kullanılır, moleküller örnekteki antikorlara veya antijene bağlanır ve saptanabilir bir sinyal üretir.	
En yaygın kullanım nedir?	COVID-19 şüphesi olan kişilerin test edilmesi	Bir toplumdaki genel enfeksiyon ve bağışıklık oranlarını değerlendirme	COVID-19 şüphesi olan kişilerin test edilmesi
Test sonucu pozitif ise	Mevcut SARS-CoV-2 enfeksiyonunu onaylar.	Yakın bir zaman önce ya da geçmişte geçirilen enfeksiyonu ya da şu an geçirilmekte olan mevcut enfeksiyonu gösterir.	SARS-CoV-2 enfeksiyonunu onaylar.

Test pozitifse, sonuç büyük olasılıkla doğrudur. Yine de örneğin SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş bir laboratuvar çalışanı tarafından alınması ve testin yapılması gibi durumlarda olası çapraz kontaminasyon muhtemelen yanlış pozitif bir sonuç verebilir. Bu nedenle örneğin uygun ve güvenli bir şekilde alınıp işlenmesi gerekir.

İkincil yöntem olarak COVID-19'un tanısında kullanılan bağışıklık sisteminin virüse verdiği yanıtı algılamaya yönelik testlere serolojik testler denir. Bunlarla kanda IgM, IgA, IgG veya toplam antikorları tespit edilir. Enfeksiyona karşı bir antikor tepkisinin geliştirilmesi zaman alabilir; yapılan ilk çalışmalara göre SARS-CoV-2 durumunda, hastaların çoğunun virüse maruz kaldıktan sonraki 7 ila 11 gün içinde antikor üretimi gerçekleşiyor ve kanda tespit edilebiliyor. Bu doğal gecikmenin bir sonucu olarak, antikor testinin akut bir hastalığın or-

taya çıkarılmasında ne kadar yararlı olduğu sorusu da akla geliyor. Ancak bazı hastalarda daha erken antikor gelişimi de söz konusu olabiliyor.

Diğer yandan serolojik test henüz denenmeye başlanan ve iyileşen hastadan alınan antikor plazmasının tedavi amaçlı kullanımında kaynak olabilecek bireyleri tanımlamak için yararlı olabilir. Ek olarak, antikor testi, enfeksiyonu saptamak için PCR testlerinin hassasiyetini belirlemek için araştırma çalışmalarında kullanılabilir. Ayrıca pandemiğin gerçek kapsamını belirlemek ve vaka ölüm oranı da dâhil olmak üzere istatistiklerin hesaplanmasında yardımcı olabilir. COVID-19 enfeksiyonu bulunan hastaların taranması, teşhisi ve tedavisi için göğüs radyografileri ve bilgisayarlı tomografi de diğer testlerin duyarlılığına dair şüpheli durumlarda ya da hekimlerin görüşü doğrultusunda zaman zaman başvurulan yöntemlerden.

COVID-19 Tedavisinde Üç Strateji

Bilim insanları COVID-19'un tedavisi için 60'tan fazla ilaç üzerinde araştırma yapıyor. Bir virüs hücreleri enfekte ettiğinde, bağışıklık sistemi virüs istilasını fark ediyor ve bağışıklık hücrelerini etkinleştirmek için sitokin adı verilen kimyasalları salgılayarak bir çeşit alarm durumu oluşturuyor. Bu noktadan sonra, virüs ve bağışıklık sistemi arasında daha hızlı tepki verme yarışı başlıyor. CDC'nin analiz ettiği Çin'den gelen raporlara göre, beş kişiden dördünde bağışıklık sistemi kolayca zafer kazanıyor. Bu kişiler ya hiçbir semptom göstermiyorlar ya da soğuk algınlığı veya grip benzeri bir durum yaşıyorlar. Diğerlerinin durumu ise daha ciddi bir

hâl alıyor, nefes almakta zorlanıyorlar ve genellikle hayati tehdit oluşturan pnömoni (zatürre) geliyor. Bu tür ciddi hastalıkların potansiyel nedenlerinden biri, bağışıklık sisteminin virüsle mücadele girişimlerinin neden olduğu yan hasar (ikincil hasar). Bazı olağan dışı durumlarda çok sayıda bağışıklık hücresi akciğere akın ederek sitokin fırtınası denilen duruma neden oluyor. Aslında enfeksiyonla savaşmak için gerekli olan sitokinler kişiye ciddi hasar vermeye başlıyor. Bağışıklık sistemi kontrolden çıktığında, bu hasar akut solunum sıkıntısı sendromu olarak bilinen ölümcül bir duruma ve çoklu organ yetmezliğine neden olabilen sepsise yol açabiliyor.

Gözler Antivirallerde

Bilim insanları bağışıklık sistemi ve virüs arasında geçen bu süreci göz önünde bulundurduğunda COVID-19'un tedavisinde uygulanabilecek birkaç strateji olduğunu vurguluyor. Bunlardan birincisi, virüsün kendi kopyalarını yapma yeteneğini durdurmak, yavaşlatmak ve süreci bağışıklık sisteminin lehine çevirmek için antiviral ilaç kullanımı. Aslında ilaç piyasasında çok fazla ve farklı antiviral ilaç bulunmuyor. Herpes simplex'in tedavisi için ilk defa bir antivirale onay verilen 1963'ten beri, onaylanan antiviral ilaç sayısı 100'ü geçmedi. Dahası bunların çoğu sadece tek bir virüse karşı etkili ve bu ilaç-



ları başka bir virüs için kullanmak ya da modifiye etmek hayli zor. Buna ek olarak, virüsler yaşamsal işlevlerinin çoğu için enfekte ettikleri hücreleri kullandığından, virüsleri kişiye zarar vermeden öldüren ilaç geliştirmek de zor. Her iki sorunu da ele almak üzere, 2010 yılında ABD Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü (NIAID), daha geniş spektrumlu antiviral ilaçların geliştirilmesine yatırım yapmaya başladı ve bir dizi bakteriye karşı etkili olan geniş spektrumlu antibiyotiklerde olduğu gibi, birçok farklı virüse karşı etkili olabilecek antiviral geliştirmeyi amaçladı. İlk olarak Ebola ile savaşmak için 2010'ların ortalarında geliştirilen ve hâlâ deneysel düzeyde olan antiviral ilaç bunlardan biri. Ebola'ya karşı et-

kisiz olmasına rağmen, SARS'a neden olan koronavirüslere karşı yapılan erken denemelerin sonucunun olumlu olması, bu ilacın yeni koronavirüs SARS-CoV-2'ye karşı da işe yaracağı umudunu gündeme getirdi. Sözü edilen bu antivirali değerlendiren dört büyük klinik çalışma ABD'de başladı ve Çin'deki çalışmalarla birlikte kısa zamanda ön sonuçların elde edileceği düşünülüyor.

Bir zamanlar HIV'e karşı kullanılan ilaçlar da dâhil olmak üzere antiviralleri test etmek için yapılan diğer çabaların yanı sıra birçok grup uzun süredir bir sıtma ilacının ve yakın kuzeni denilebilecek başka bir ilacın da COVID-19 tedavisi için kullanımını değerlendiriyor. 4 Nisan'da ABD, Gıda

ve İlaç İdaresi iki antimalaryal (sıtma tedavisinde kullanılan) ilacın kullanımını onayladı. Şubat ayı başlarında Çin'deki Wuhan Viroloji Enstitüsündeki araştırmacılar tarafından yürütülen bir araştırma, bu ilaçların insan hücrelerinde antiviral aktivite gösterdiklerini tespit etti. Bununla birlikte, bir Fransız tıp dergisinde yeni yayımlanan bir araştırma, antimalaryal ilacın koronavirüsün vücuttan temizlenmesine yardımcı olmadığını söylüyor. Bu ilaçların SARS-CoV-2'ye ve diğer bazı virüslere karşı etkili olmadığını gösteren başka klinik çalışmalar da mevcut. Daha da önemlisi, uzmanlar ilaçlarla ilgili insanlara yanlış umut vermenin yanı sıra bunların tehlikeli yan etkilere de sahip olabileceği konusunda uyarıyor. Diğer yandan bu ilaç ile bir antibiyotik kombinasyonunun COVID-19'a karşı etkili olduğu fikri 17 Mart'ta yayınlanan bir çalışmadan sonra hayli dikkat çekti. Bu çalışmada, Fransa'da Marsilya'da Philippe Gautret tarafından 80 hastayla yürütülen bir deneme açıklandı. Sonuçlarının bir kısmı umut verici gibi görünse de hastaların çoğunda sadece hafif semptomlar olduğunun, hastaların %85'inin ateşinin olmadığını, dolayısıyla da bu hastaların muhtemelen herhangi bir müdahale olmadan da hastalığı doğal olarak atlatabileceklerinin altı çiziliyor.

İyileştiren Plazma

Virüsle savaşmanın başka bir yolu, tedavide düşünülen ikinci yaklaşım, bağışıklık sisteminin tepkisini takip etmek, virüse karşı üretilen antikorları (bağışıklık sisteminin bir enfeksiyona tepki olarak ürettiği proteinleri) tanımlamak ve bu antikorları incelemek. Bir virüsle savaşmak için bağışıklık sistemi, virüsün parçalarına bağlanan ve enfeksiyonu engelleyen antikorlar üretir. Bağışıklık sistemi bir enfeksiyona yanıt olarak veya kişinin aşı olmasından sonra antikorlar ürettiğinde buna aktif bağışıklık denir. Antikor üretimi bir veya iki hafta sürebilir ancak bir kez o virüse özel antikorlar üretildiğinde bağışıklık sistemi virüse bir daha maruz kalırsa daha hızlı bir şekilde cevap verebilir. Bazı virüsler ve aşılar için aktif bağışıklık onlarca yıl, hatta ömür boyu sürebilir. COVID-19 tedavisi için ise pasif antikor tedavisi olarak da adlandırılan iyileşme plazmasının kullanılması çare olarak düşünülüyor. Washington Üniversitesi, Tıp Fakültesinden enfeksiyon hastalıkları uzmanı Jeffrey Henderson başka bir hastada enfeksiyonu önlemek veya enfeksiyonu tedavi etmek için iyileşen hastadan alınan antikor açısından zengin plazmayı kullandıklarını söylüyor. Vancouver merkezli biyoteknoloji şirketi AbCelleira, bu işe COVID-19'dan iyileşen bir kişiden alınan bir kan örneğindeki tüm antikorları hızla tanımlayarak

başladı. Şirket daha sonra onları yeni koronavirüse karşı aktivitele-ri açısından test etti. Kan örneği alındıktan bir hafta sonra şirketin araştırma ve geliştirme başkanı Ester Falconer, örnekte milyonlarca hatta milyarlarca umut vadeden 500 farklı antikor tanımladıklarını söyledi. Şimdi hızlı bir şekilde COVID-19 için antikor bazlı bir tedavi geliştirmek ve teste hazır hâle getirmek için Indiana merkezli ilaç firması Eli Lilly ile birlikte çalışıyorlar.

Aynı yaklaşım, Nisan ayı ortasında tespit ettiği en güçlü antikorları seri üretmeye başlamayı umduğunu söyleyen New York ilaç şirketi Regeneron tarafından da uygulanıyor. Bununla birlikte, ilaç şirketi tedavilerin güvenli olup olmadığını ve COVID-19 hastalığının şiddetini veya süresini azaltabildiğini görmek için gene de uzun bir zamana ihtiyaçları olduğunu belirtiyor.

Plazma tedavisinin hastalığı durdurabileceği veya COVID-19 semptomlarını iyileştirip iyileştiremeyeceği ve en çok hangi insanlara yardımcı olabileceği konusunda kesin cevaplar almak için kontrollü klinik çalışmalar gerekiyor. Plazma tedavisinin, henüz aşilar yokken kızamık ve kabakulak salgınlarını durdurmaya yardımcı olmak için kullanıldığı ve 1918 influenza pandemisi sırasında plazmayı alanların ölüm olasılığının daha düşük olduğuna dair bazı kanıtların varlığı biliniyor.





Bağışıklık Sistemi Kontrol Altında mı?

COVID-19 tedavisinde üçüncü strateji ise, bağışıklık sisteminin tehlikeli, hiperaktif tepkisini yani kontrolden çıkmasını önlemek. Birçok hastanın ölümden kısa bir süre önce sitokin fırtınası semptomları yaşadığını fark eden İsviçreli ilaç devi Roche, bir romatoid artrit ilacının bu süreci kesintiye uğrattığına inanarak araştırmaya başladı. İlaç, bağışıklık sistemi için bir hızlandırıcı görevi gören sitokin interleukin-6'yı inaktive ederek çalışıyor. Şirket, kısa bir süre önce COVID-19'un neden olduğu zatürre hastalarını büyük bir klinik deneyde takip etmeye başladı. Bununla birlikte, bu ilaçları çok az kanıtla büyük insan gruplarında kullanma konusunda kaygılar da mevcut.

Aşı Geliştirmek Neden Uzun Zaman Alıyor?

Herhangi bir bulaşıcı hastalık salgını durumunda akla gelen ilk çözümlerden biri aşıdır.

ABD, Ulusal Alerji ve Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsünün müdürü Anthony Fauci güvenli ve işlevsel bir aşı üretmenin 18 ay sürebileceğini söylüyor. Aşının hem spesifik bir hastalığa karşı olması hem de tüm insanlar için koruyucu ve güvenli olma şartı aşı geliştirmeyi zorlaştıran önemli noktalar. Örneğin, bir araştırmacının, güvenliğini ve etkinliğini tespit etmek için hastanede yatan bir COVID-19 hastasına deneysel bir tedaviyi uygulaması birkaç gün alırken bir aşının sadece Faz 1 aşamasına (sağlıklı gönüllülerde denenmeye başlandığı za-

man) gelmesi bile yıllar alabiliyor. Çünkü aşılardan bir hastalığı önleyip önleyemeyeceklerini görmek için büyük insan gruplarında test edilmeden önce güvenlik açısından test edilmesi gerekiyor. Bu nedenle ilk olarak laboratuvarında, ardından hayvanlarda ve daha sonra küçük bir insan grubunda denemeleri gerekiyor. Bundan ötürü, uzmanlar SARS-Cov-2'ye karşı aşı geliştirilene kadar zaman kazanmak için herhangi bir basamağın elenmesinden de endişe duyuyorlar. Aşıların geliştirilmesinin, özellikle güvenlik için kapsamlı bir şekilde test edilmemiş veya seri üretim için ölçeklendirilmemiş yeni teknolojiler kullanıldığında bile yıllar alabileceği düşünülüyor. Şu an piyasada hiçbir koronavirüs aşısı olmadığından ve bu aşılardan henüz büyük ölçekli üretim kapasitesi bulunmadığından bu süreçleri ve kapasiteleri geliştirmek de gerekecek. İlk kez yapıldığı için bu da gene zaman alacak.

Milyonları Koruyacak Aşı Yarışı

Mart ayında Faz 1 denemeleri başlayan Massachusetts merkezli Moderna şirketi tarafından geliştirilen aşı haberleri bütün dünyanın dikkatini çekti. Yirmiden fazla sağlıklı gönüllüde Faz 1 güvenlik denemelerine başlandı. Ancak araştırmacılar bağışıklık sisteminin virüsle nasıl savaştığı ve aşının benzer bir bağışıklık tepkisini güvenli bir şekilde nasıl tetikleyeceği gibi önemli sorulara da yanıt bulmaya çalışıyor. Üzerinde çalışılan aşı bir

RNA molekülünden oluşuyor. Geliştirilmeye çalışılan diğer SARS-CoV-2 aşılarının çoğu gibi, bu aşıda da virüsün insan hücrelerine girmek için kullandığı diken proteini ni tanıyan ve bloke eden antikolar üretmesi için bağışıklık sisteminin tetiklemek amaçlanıyor. İki ABD’de, biri Çin’de, biri İngiltere’de olmak üzere dört aşı adayı insanlarda erken test için onay aldı. Diğer adaylar için ise çalışmalar büyük hızla sürüyor (Tablo 1).

Bulaşıcı hastalığı başarıyla engelleyen bir aşı geliştirmenin birçok yolu var. İlk geliştirilen çiçek aşısında, hastalığa neden olan virüse benzeyen ve sadece hafif semptomların gelişmesine neden olan vaccinia virüsü kullanıldı. Bu yöntem, aslında hastalığa yol açmadan istenen bağışıklık tepkisini oluşturan “benzer” bir virüsün tanımlanıp çoğaltılmasına dayanıyor. Virüsün zayıflatılmış bir suşunu kullanmak ise sarıhumma aşısını geliştirmek için de kullanılan diğer bir yöntem. Bu tür bir aşı ile ilgili temel sorun, virüs ne kadar zayıflatılmış olursa olsun, herkesin bağışıklık sisteminin aşısındaki canlı virüs ile baş edebilecek güçte olmaması. Çocuk felci aşısı gibi inaktif (ölü) aşılarda, virüs inaktive ediliyor ve bu nedenle kendini çoğaltmıyor, bu yüzden de zaman içinde genellikle birkaç doz uygulanması gerekiyor. Hepatit B ve insan papilloma virüsü (HPV) aşıları gibi alt ünite (subunit) aşılar, virüsün belirli kısımlarını içeriyor. Bilim insanları bir alt ünite aşısı oluşturan viral parçaları güvenli bir şekilde elde etmek için proteinleri saflaştırıyor ve onları insan vücudunda tehlike oluşturmayacak bir virüse aktarıyor. Viral vektörler olarak bilinen bu virüsler, Ebola aşısı oluşturmak için de kullanıldı. Örneğin yeni koronavirüse karşı yapılan aşı geliştirme çabalarında, adenovirüs vektörünü kullanan araştırma grupları var.

Şirket	Kullanılan Yöntem	Kanıt	Durum
Moderna ve ABD Hükümeti	SARS-CoV-2 diken proteini için mRNA içeren lipit nanopartiküller enjekte edilir.	Moderna, Zika ve diğer virüslere karşı benzer aşılar geliştiriyor. RNA aşıları üzerine klinik çalışmalar yürüten başka şirketler de var ancak bugüne kadar bu tip hiçbir aşı kullanım için onaylanmadı. SARS-CoV-2 mRNA-1273, devam eden Faz 1 denemesinin başlamasından önce hayvanlarda test edilmedi.	Seattle'da Faz 1 klinik denemesi devam ediyor; başarılı bir şekilde tamamlandıktan hemen sonra Faz 2 ve 3 denemelerine başlamak için hazırlıklar sürüyor.
CanSino Biyoloji ve Askeri Tıp Bilimleri Akademisi Çin	SARS-CoV-2 diken proteini geni taşıyan adenovirüs 5 (Ad5) vektörü enjekte edilir.	Adenovirüsler iyi bilinen aşı vektörleridir. CanSino, aynı yöntemle Ebola aşısı (2017'de Çin'de onaylanmıştır) üretmişti. Şirket, Ad5-nCoV aşısının hayvan modellerinde güçlü bağışıklık tepkisi ürettiğini ve iyi bir güvenlik profiline sahip olduğunu söylüyor.	Çin'in Wuhan şehrinde Faz 1 klinik denemeleri devam ediyor.
Oxford Üniversitesi İngiltere	SARS-CoV-2 diken proteini geni taşıyan adenovirüs aşı vektörü (ChAdOx1) enjekte edilir.	MERS için geliştirilen aynı adenovirüs vektörünün Faz 1 denemesi devam ediyor. ChAdOx1 COVID-19 aşısı, devam eden Faz 1 denemesi başlamadan önce hayvanlarda test edilmedi.	İngiltere'de Faz 1 ve 2 denemeleri sürüyor.
Inovio İlaç ABD	Özel bir cihaz, diken proteinini kodlayan DNA moleküllerini deriden uygular.	Aşı şu an hayvanlarda deniyor.	Bu yıl 1 milyon doz aday aşı üretme planlarıyla Faz1 denemeleri sürüyor.
BioNTech ve Pfizer Almanya	RNA aşısı; ayrıntılar açıklanmadı.	BioNTech ve Pfizer aynı zamanda influenza için bir RNA aşısı adayı geliştirmek üzere de ortak çalışıyor.	Nisan ayında klinik testlere başlanması bekleniyor.
CureVac Almanya	RNA aşısı; ayrıntılar açıklanmadı.	Ocak ayında yapılan açıklamada, karşılaştırma yapmak açısından kuduz için geliştirilen bir aşının Faz 1 denemesinde sadece 1 mikrogram mRNA ile bağışıklık tepkisinin harekete geçirildiği ve bu nedenle de üretim miktarını artırmanın zor olmayacağı belirtildi.	Yaz başında klinik testlere başlanması bekleniyor, şirket o zamana kadar 10 milyon doz üretebileceğini söyledi.
Pittsburgh Üniversitesi Tıp Fakültesi ABD	Deri yoluyla mikroigneli yamalarla deriden diken proteinin parçalarının verilmesi planlanıyor.	2 Nisan'da EBioMedicine'da yayınlanan çalışmaya göre, aşılanmış fareler, SARS-CoV-2'ye özgü antikorları virüsü nötralize edecek seviyelerde üretti.	Önümüzdeki birkaç ay içinde klinik testlere başlanması bekleniyor.
Janssen Belçika	SARS-CoV-2'nin genetik materyalinin açıklanmayan bir bölümünü taşıyan adenovirüs 26 (Ad26) vektörü burun içinden uygulanır.	Kasım 2019'da Kongo Demokratik Cumhuriyeti'nde uygulanan Ebola aşısı da dâhil olmak üzere Ad26 tabanlı diğer aşı adaylarını geliştiriyor.	Eylül 2020'de klinik testlere başlanması bekleniyor; BARDA'nın (Biyomedikal İleri Araştırma ve Geliştirme Kurumu) desteğiyle, şirket ABD'de her yıl 300 milyon doza kadar aşı üretecek.
Novavax ABD	SARS-CoV-2 diken proteininden elde edilen antijenleri taşıyan nanoparçacıklar kullanılacak.	2012 yılında şirket, şu an SARS-CoV-2 aşı adayı için temel oluşturan bir SARS aşısı geliştirmeye başlamıştı.	Mayıs veya haziran aylarında klinik testlere başlanması bekleniyor.
Generex Biotechnology Kanada	Özel ve patentli Ii-Key bağışıklık sistemi aktivasyon teknolojisini kullanarak bir peptid aşı geliştirilecek.	Şirket, klinik çalışmalarda diğer bulaşıcı hastalıklar ve kanser için Ii-Key teknolojisıyla başarılı olmuştu.	27 Şubat'ta klinik testlere "90 gün içinde" başlanacağı duyuruldu.
Vaxart ABD	Farklı SARS-CoV-2 antijenleri içeren bir hap.	Farklı antijen kombinasyonlarına dayanan beş aşı adayı test ediliyor. Şirket, klinik çalışmalarda başarı gösteren başka oral rekombinant aşı adaylarına sahip.	Klinik testlere 2020 yazında başlanması bekleniyor.

Tablo 1. Dünyada aşı geliştirmeye çalışanlar şirketlerden, kullandıkları yöntemlerden ve aşılardan özelliklerinden örnekler

Türkiye de YarıŖta

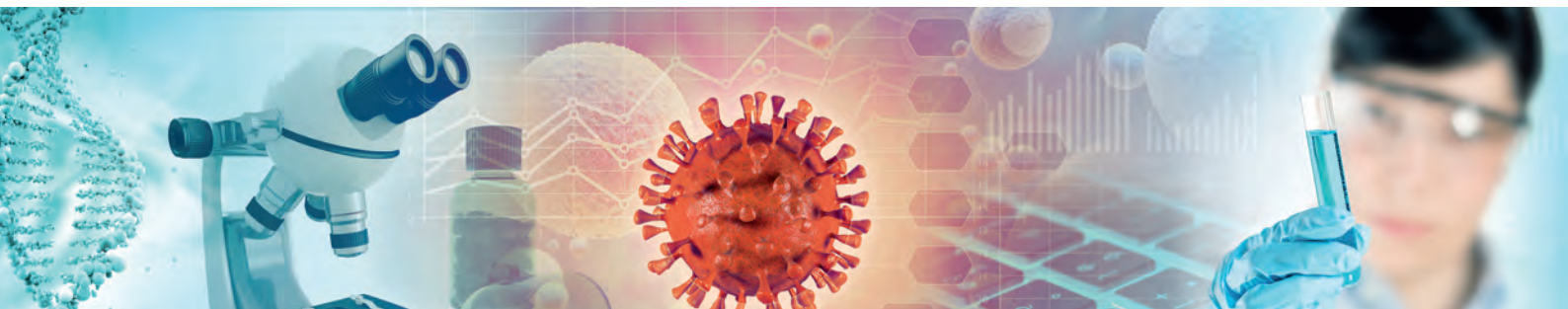
Ülkemiz SARS-CoV-2 virüsüyle mücadeleye ilk COVID-19 vakasının görüldüğü 11 Mart 2020 tarihinde başladı. Alınan önlemlerin yanı sıra Türkiye de dünyada süren tanı kiti, aşı ve ilaç geliştirme süreçlerine katıldı. Bu önemli süreçte Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK), yeni tip koronavirüsün teşhis ve tedavisinde kullanılacak ürünler ile hastalıkların önlenmesinde etkili koruyucu ürünlerin geliştirilmesi ve destek süreçlerine ilişkin uygulamalara yönelik projelerin desteklenmesi amacıyla COVID-19 ile mücadeleye yönelik çağrı açtı, 2 Nisan'da sona eren COVID-19 ile mücadele çağrısına 446 firma 444 projeye başvurdu. Başvuran projeler yeni tip koronavirüsün teşhis ve tedavisinde kullanılan koruyucu ürünler; hızlı ve güvenilir ölçüm yapan tanı kitleri; tedavide kullanılacak ilaç, cihaz, yazılım ve hasta takip uygulama konularını kapsıyor. Ayrıca 2 Nisan'da COVID-19 Türkiye Platformu koordinasyonunda düzenlenen ve sanal konferans olarak gerçekleştirilen Aşı ve İlaç Geliştirme Sanal Konferansı'nda 7

farklı aşı projesi ile hem kimyasal hem de biyoteknolojik yöntemlerin uygulanacağı 7 farklı ilaç geliştirme projesi tanıtıldı. Konferansın açılış konuşmasını yapan Sanayi ve Teknoloji Bakanı Mustafa Varank "TÜBİTAK 1004 Yüksek Teknoloji Platformları Çağrısı" kapsamında aşı ve ilaç araştırma gruplarının oluşturulduğunu, sürecin en hızlı ve etkin bir şekilde yürütülebilmesi için TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji Enstitüsünün koordinasyonunda COVID-19 alt platformunun kurulduğunu belirtti. TÜBİTAK Başkanı Prof. Dr. Hasan Mandal da TÜBİTAK olarak bu süreçte desteklerini sürdüreceklerini, Ŗu an 216 araştırmacımızın yer aldığı 14 aşı ve ilaç geliştirme projesinin yürürlükte olduğunu ve COVID-19'a yönelik tüm bilimsel gelişmelerin yer aldığı web portalını da (<https://covid19.tubitak.gov.tr/anasayfa>) hizmete sunduklarını vurguladı. TÜBİTAK'ın sosyal medya hesaplarından canlı olarak yayımlanan ve 14 konuşmacının yer aldığı sanal konferansta İlaçların Yeni Hedeflere Konumlandırılması ve İlaç Geliştirme, Konvalesant Plazma ve Yeni Nesil Tedavi Yöntemleri ve Aşı olmak üzere üç oturum gerçekleştirildi.

Yeni koronavirüse karşı aşı ve ilaç üretmenin ilk adımı olan virüsün izolasyonu ülkemizde Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı Başkanı ve Biyoteknoloji Enstitüsü Müdürü Prof. Dr. Aykut Özkul ve ekibi tarafından gerçekleştirildi.

Erciyes Üniversitesinden Prof. Dr. Aykut Özdarendeli de virüsün izole edildiğini ve SARS-CoV-2 virüsünün 30 kilobaz büyüklükteki genomunun yeni nesil dizileme sistemiyle dizilerek gen haritasının elde edildiğini açıkladı. Aynı zamanda Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığınca da yeni tip koronavirüsün izolasyonu gerçekleştirildi.

Aşı ve ilaç geliştirme araştırmalarının yanı sıra acil sağlık durumlarının sosyal etkilerinin de ortaya konulması gerektiği düşünöldüğünden TÜBİTAK Sosyal ve Beşerî Bilimler Araştırma Destek Grubu tarafından "1001-Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projelerini Destekleme Programı" kapsamında "COVID-19 ve Toplum: Salgının Sosyal, Beşerî ve Ekonomik Etkileri, Sorunlar ve Çözümler" başlıklı özel bir çağrı açılmıştır. Proje başvuruları için son tarih 4 Mayıs 2020'dir.



Yaz Gelince...

Tedavinin ve aşının bulunması, yayılım hızının azalması, salgının bir an önce bitmesi... Bunlar COVID-19 ile ilgili umutlarımız. Bir de akıllardan geçen, "Acaba havaların ısınmasıyla salgından kurtulabilir miyiz?" sorusu var.

Kış mevsimi geldiğinde grip vakalarının artmasının üç nedeni var. Birincisi, virüs için düşük sıcaklıklar, nemsiz koşullar ve daha az ultraviyole ışık büyük avantaj. İkincisi, insanların kışın iç mekânlarda birlikte daha fazla zaman geçirmesinin virüs yayılımını kolaylaştırması. Üçüncüsü ise kişilerin daha az güneş ışığına maruz kalması nedeniyle ortaya çıkabilecek hafif D vitamini eksikliğinin bağışıklık sistemini zayıflatma ihtimali. Teoride, bu faktörler aynı zamanda COVID-19 virüsünün ilkbaharda etkisini azaltabilir. Ancak şu an hiçbir bilim insanı bunun olup olmayacağından emin değil. Hatta eldeki veriler de hayli çelişkili.

Şubat ayında *medRxiv*'de çevrimiçi yayınlanan çalışmada, Harvard Üniversitesinden araştırmacılar 23 Ocak ve 10 Şubat tarihleri arasında hava durumu raporlarına ve COVID-19 vaka verilerine dayanarak sıcaklığın ve nemin virüsün Çin, Tayland, Singapur, Japonya, Güney Kore ve Tayvan'da yayılması üzerindeki etkilerini incelediler. Çin'in soğuk ve kuru bölgeleri ile Singapur ve tropik bölgeler arasındaki yayılım oranları arasında önemli bir fark bulamadı-

lar, dolayısıyla daha yüksek sıcaklık ve nemin vaka sayılarında düşüşe yol açmayacağı sonucuna vardılar.

Daha sonra koronavirüsün ortaya çıktığı Çin kenti Wuhan'dan verileri analiz eden başka bir araştırma grubunun yaptığı çalışmanın ise endişe verici sonuçları ortaya çıktı: Virüsün 19°C'lik sıcaklıkta, %75 nem ve aylık 30 milimetreden az yağışla daha iyi yayıldığı görüldü. Hatta daha da endişe verici bir şekilde, araştırmacılar soğuk havanın virüsü yok ettiğini buldular. Buna dayanarak havalar ısındıkça sosyal izolasyon önlemlerinin de artırılmasını tavsiye ettiler. O zamandan beri, en az 11 benzer çalışma çevrimiçi olarak yayınlandı ve bu 11 çalışma öncekilerin tam tersi sonuçlara ulaştı. Örneğin, bir analiz 20 Ocak ve 29 Şubat tarihleri arasında Çin'de 80.981 COVID-19 vakasını inceledi. Araştırmacılar virüsün yayılımı için optimum sıcaklığın 10°C olduğunu ve daha düşük veya daha yüksek sıcaklıkların virüsü baskıladığını

ve nemin bir önemi olmadığını buldular. Londra'daki University College'dan biyolog Francois Balloux ise virüsün yayılımıyla ilgili mevsimsel bir tahminde bulunmanın zor olduğunu söylüyor. Aslında Güney Yarımküre'nin bazı bölümlerinde salgının devam etmesi bazı halk sağlığı uzmanlarının endişelenmesine neden oluyor.

Aşının ya da tedavinin geliştirilmesi ve virüse mevsimin etkisi gibi konuların netleşmesi için görüyoruz ki zamana ihtiyacımız var. Bu zaman salgının lehine işlerken bizim yapabileceğimiz tek şey önlem almak. O zaman aklımızdan çıkarmayalım: El temizliği ve sosyal mesafenin korunması viral bulaşıcılığı ciddi olarak azaltıyor. Bu durum, salgının yavaşlamasını ve artış eğrisinin düzleşmesini sağlıyor. Amaç, tabii ki hastalığa yakalanmamak, en önemlisi de hastaneye yatmak zorunda kalmamak ve sağlık sisteminin çökmesine engel olmak. Sağlıcakla evlerimizde kalalım.



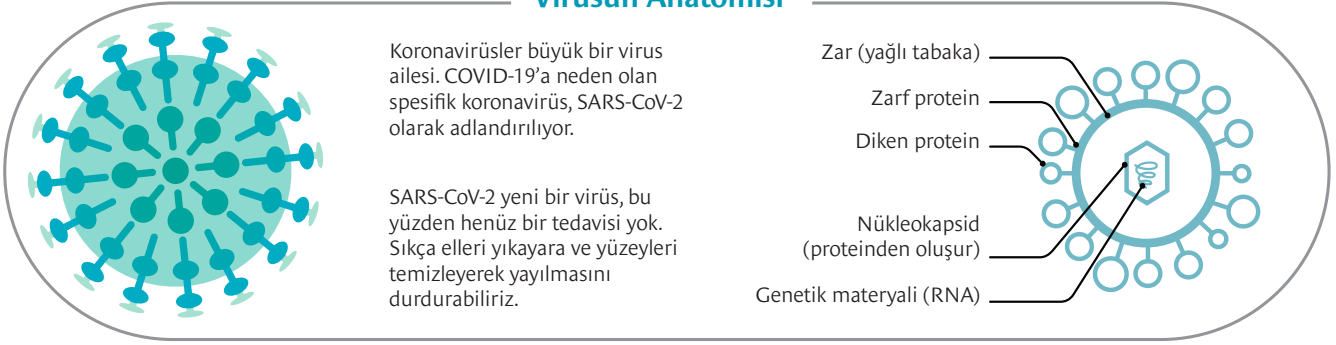
Koronavirüsü Yok Etmenin 4 Yolu

Günümüzde birçoğumuzu eve hapseden koronavirüsün bulaşmasını ve yayılmasını önlemenin en önemli çözümü fiziksel mesafe koymak. Ek olarak doğrudan virüsle mücadele etmek için bize düşen başka önemli görevler de var. Bunlardan ilki ve en önemlisi son birkaç aydır defalarca duyduğumuz ve bir süre daha duymaya devam edeceğimiz “Ellerimizi 20 saniye boyunca yıka-

mak”. Bu uyarıyı bu kadar sık duymamızın nedeni, ellerimizi yıkamanın virüsü yok etmenin en iyi yolu olması. Sabunun içeriğindeki yağ benzeri maddeler (yüzey aktif moleküller), virüs zarındaki iki tabakalı lipidlerin bağları ile etkileşime girerek bu yağlı bağları çözer. Zarları yok olan virüsler de etkisiz hâle gelirler. Sabun, sadece ellerimiz için değil, yüzeylerin temizliği için de iyi ve etkili bir mal-

zeme. Sabuna ve suya erişiminizin olmadığı durumlarda ise en az %60 oranında alkol içeren el dezenfektanları işinize yarar. Herhangi bir yüzeyi temizlemek için dezenfektan kullanmanız hâlindeyse, CDC’ye göre en az %70 alkol içerikli dezenfektan kullanmak gerekiyor. Alkol molekülleri virüs proteinlerini hasara uğratarak aynı anda virüsün yağlı dış zarını çözüp parçalayarak virüsü öldürür.

Virüsün Anatomisi



1 Sabun ve Su 	2 Alkollü El Temizleyiciler 	3 Çamaşır Suyu 	4 Hidrojen peroksit
✓ Eller ✓ Sert Yüzeyler	✓ Eller ✓ Sert Yüzeyler	✗ Eller ✓ Sert Yüzeyler	✗ Eller ✓ Sert Yüzeyler
Sabun Molekülleri Yağda çözünür Suda çözünür	OH OH Etanol İsopropanol	NaClO Cl₂ Sodyum Hipoklorit	H₂O₂ Hidrojen Peroksit
Ellerinizi minimum 20 saniye yıkayın	Minimum % 60 alkol (eller için) veya % 70 (yüzeyler için)	Hipokloritin minimum yoğunluğu % 0,1	Peroksitin minimum yoğunluğu % 0.5
Virüsü nasıl yok ediyor? Sabun molekülleri virüsün yağlı dış katmanını çözer. Her türlü sabun etkilidir, ne tür kullandığınız önemli değildir.	Virüsü nasıl yok ediyor? Alkol molekülleri virüsün yağlı dış katmanını çözer ve virüs proteinlerinin yapılarına zarar verir.	Virüsü nasıl yok ediyor? Çamaşır suyu virüs proteinlerini ve genetik materyali oksitler ve yok eder. En az 10 dakika yüzeylerde bırakılmalıdır.	Virüsü nasıl yok ediyor? Peroksit virüs proteinlerini ve genetik materyali oksitler ve yok eder. En az 10 dakika yüzeylerde bırakılmalıdır.

Elleri sabunla yıkamak ve alkol bazlı hijyenik malzemeler kullanmak, ellerdeki virüs kalıntılarını ortadan kaldırmada en iyi seçenektir. Sert yüzeylerde ise, virüse karşı yine aynı tarzda işe yarayan birkaç farklı seçenek mevcut. Sert yüzeylerde çamaşır suyu çok etkili bir temizleme yöntemidir. ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri evler için %0,1'lik çözeltinin nasıl

hazırlanacağını ve uygulanacağını web sayfasında da açıklıyor (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>).

Bu noktada çamaşır suyu ile diğer temizleyici maddelerin birbirine karıştırılmaması gerektiğini de hatırlatalım! Aksi takdirde diğer temizleme maddeleri çamaşır suyu

ile tepkimeye girerek zehirli klor gazlarının ortaya çıkmasına neden olabilir.

Hidrojen peroksit de (%0,5 oranında) virüse karşı etkilidir. Çamaşır suyunda olduğu gibi hidrojen peroksit de virüslerin proteinlerinde ve genetik materyalinde etkisini gösterir ve virüsleri yok eder. ■

Önemli Not!

Bulaşıcı hastalıklardan korunmayı sağlayan aşının önemi, SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 salgınına yaşadığımız bugünlerde tekrar ortaya çıktı. Şu an SARS-CoV-2 için bir aşı olsaydı salgın en azından bu boyutta olmayacaktı. Aşı sadece yapılan kişiyi korumakla kalmıyor, aynı zamanda bulaşıcı bir hastalığın yayılımını önleyerek toplum düzeyinde koruma sağlıyor.

Aşının önemini ve gerekliliğini tekrar vurgulamak amacıyla aşı ve aşı karşıtlığı ile ilgili TÜBİTAK *Bilim ve Teknik* dergisinin Eylül 2019'da 622. sayısında yayımlanmış "Küresel Sağlık Tehdit Altında, Aşı Karşıtlığı" başlıklı yazıya aşağıdaki bağlantıyı internet tarayıcınıza yazarak ya da kare kodu akıllı cihazınıza okutarak ulaşabilirsiniz.



<https://services.tubitak.gov.tr/dergi/user/index.jsp>



Kaynaklar

- <https://www.sciencealert.com/here-s-what-we-know-so-far-about-those-who-can-pass-corona-without-symptoms>
- <https://mbio.asm.org/content/mbio/11/2/e00722-20.full.pdf>
- <https://www.newscientist.com/article/mg24532760-900-coronavirus-treatment-what-drugs-could-work-and-when-can-we-get-them/>
- <https://www.sciencealert.com/small-trial-found-antimalarial-is-not-effective-for-treating-coronavirus>
- <https://www.sciencenews.org/article/coronavirus-covid-19-can-plasma-recovered-patients-treat-sick>
- <https://www.the-scientist.com/news-opinion/covid-19-vaccine-frontrunners-67382>
- <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00798-8>
- <https://www.sciencenews.org/article/coronavirus-pandemic-limit-spread-social-distancing-travel-bans>
- www.tubitak.gov.tr