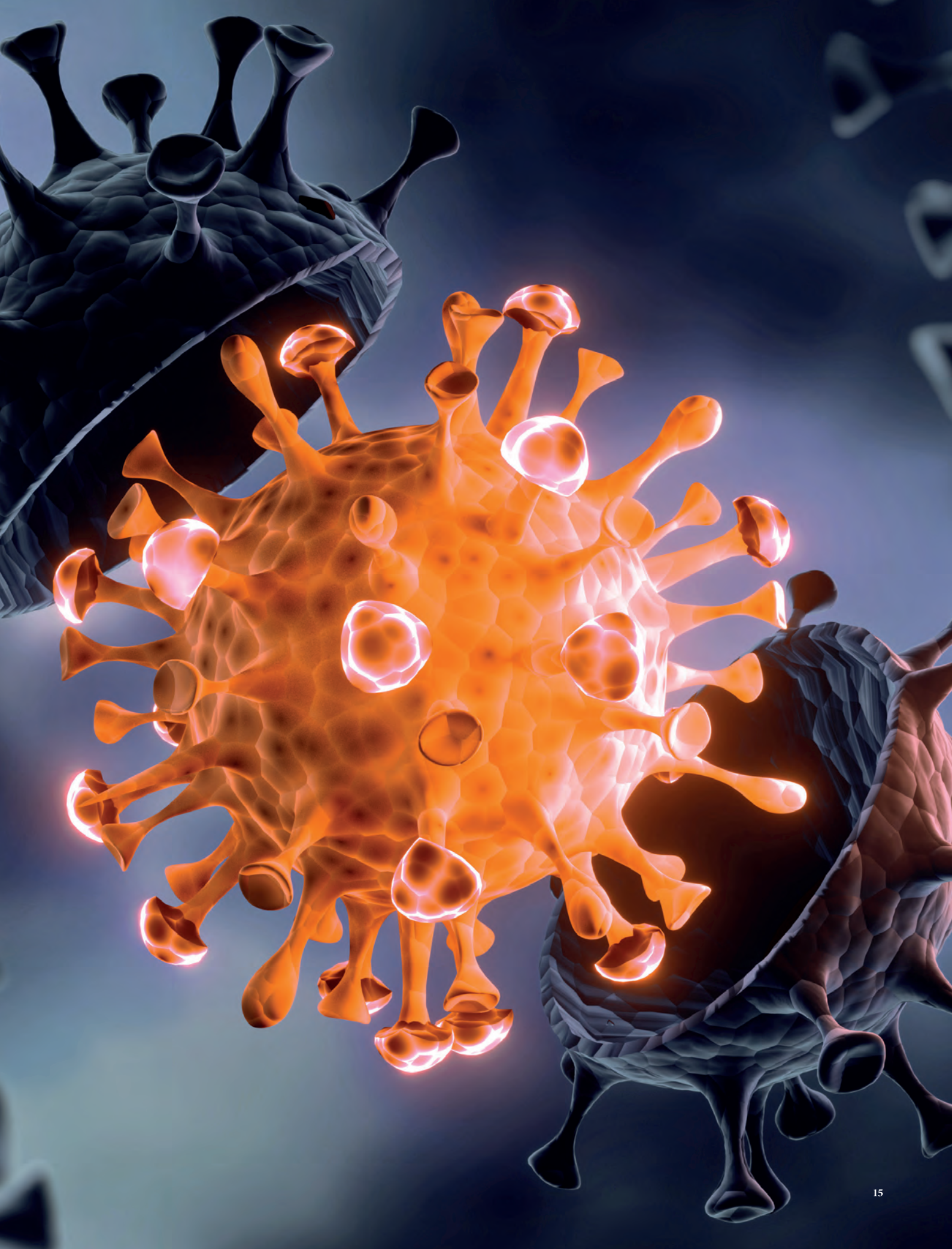


COVID-19'daki Son Geliřmeler

Dr. Özlem Ak [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

İki yıl önce Çin'in Wuhan kentinde gizemli bir solunum yolu hastalığının ilk vakası duyuruldu. İlk vakadan bu yana 5 milyondan fazla insan öldü. Zaman içinde COVID-19 hastalığı ve hastalığa neden olan SARS-CoV-2 virüsü hakkında pek çok şey öğrendik. 2021 yılını Omicron varyantıyla tanışarak bitirdik. Yeni varyantla beraber pandeminin ne kadar süreceği konusundaki endişeler de derinleşti. 2022'nin ilk sayısında başta Omicron varyantı olmak üzere, çocukların COVID-19 ile mücadelesinden bu hastalığa direnç kazanmanın mümkün olup olmadığına, hastalığın farklı duyuları etkilemesinden virüsün yağ hücrelerini enfekte etme olasılığına kadar 2021'in son aylarındaki gelişmelere yer verdik.

Omicron varyantıyla başlayalım...



Omicron Varyantı

Omicron varyantı (B.1.1.529) ilk olarak 24 Kasım 2021'de Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) rapor edildi ve 26 Kasım 2021'de WHO tarafından "endişe verici varyant" olarak sınıflandırıldı. Güney Afrika Sağlık Bakanı Joe Phaahla, 25 Kasım'da yaptığı açıklamada, son günlerde ülke genelinde katlanarak artan COVID-19 vaka sayılarının altında yatan temel nedenin Omicron varyantı olduğuna inandığını belirtti. Omicron varyantının, diğer koronavirüs varyantlarına karşı bağışıklığı olan popülasyonlarda

bile hızla yayılabileceğine dair artan kanıtlar var. Varyant hâlihazırda birçok ülkeye ulaştı ve dünya çapında büyük bir enfeksiyon dalgasına neden olmaya hazır görünüyor.

Omicron, 32'si diken proteininde olmak üzere toplam 50 mutasyon ile SARS-CoV-2'nin bugüne kadar en fazla mutasyona uğramış varyantı, bu nedenle de çok sıra dışı olarak değerlendiriliyor. Karşılaştırma yapmak açısından, Delta varyantının dokuz mutasyonu olduğunu belirtelim. Omicron varyantındaki çok sayıda mutasyon; varyantın daha bulaşıcı olabileceği, bağışıklık korumasından kaçabileceği ya da aşılardan yeterince etkili olamayacağı endişelerini de beraberinde getirdi.

Virüslerin zaman içinde insanlar arasında yayıldıkça değişmesi normaldir. Bu değişiklikler orijinal virüsten önemli ölçüde farklı hâle geldiğinde, "varyant" olarak bilinirler. Varyantları belirlemek için virüslerin genetik materyali haritalanır (dizileme) ve ardından farklılıkları tespit edilir. COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2 virüsünün küresel olarak yayılmasından bu yana, dünyanın birçok ülkesinde farklı varyantlar ortaya çıktı ve tanımlandı.

Bir varyant, önemli değişikliklere neden olan mutasyonlara sahipse ve yaygın olarak dolaşımdaysa, yani pek çok insanı enfekte ettiyse veya birçok ülkede görüldüyse "ilgili varyant" olarak kabul edilir. Bir ilgili varyant ile ilgili belirli birtakım koşullar mevcutsa bu varyant "endişe verici" varyant olarak tanımlanır. Bu koşullar ilgili varyantın daha kolay yayılması; daha şiddetli hastalığa neden olması; vücudun bağışıklık tepkisinden ve aşılardan koruyucu etkisinden kaçabilmesi; klinik görünümü değiştirmesi veya halk sağlığı önlemleri ile birlikte teşhis, tedaviler ve benzeri bilinen araçların etkinliğini azaltması diye sıralanabilir. WHO'nun "endişe verici varyant" olarak tanımladığı ve izlemeye devam ettiği birçok ilgili varyant bulunmaktadır. WHO, varyantları isimlendirirken varyantların herkes tarafından takip edilmesini kolaylaştırmak için (ilk tanımlandıkları yerlerle ilişkilendirmeden) Mayıs 2021'de Yunan alfabesini kullanmaya başladı. Bugüne kadar WHO tarafından 11 varyant isimlendirildi.

Omicron, Diğer Varyantlardan Daha Şiddetli Hastalığa Neden Olur mu?

İlk raporlar, Omicron'u hafif hastalıkla ilişkilendirdi ve varyantın öncekilerden daha az şiddetli semptomlara neden olabileceğine dair umutları artırdı. Ancak uzmanlar genellikle yetersiz verilere dayanan bu raporların yanıltıcı olabileceği konusunda bizleri uyarıyor.

Omicron varyantının farklı belirtileri olup olmadığını kesin olarak söylemek için henüz çok erken. Bu konuda, Güney Afrika'da Omicron hastalarını tedavi eden bir doktor; yorgunluk, vücut ağrıları ve hafif baş ağrılarının genel semptomlar olduğunu söylüyor. Diğer tüm koronavirüs suşlarında olduğu gibi Omicron varyantı da özellikle klinik olarak savunmasız olanlar için ciddi hastalığa veya ölüme yol açabilir.

Omicron Nasıl Ortaya Çıktı?

26 Kasım 2021'de WHO tarafından endişe verici bir varyant olarak sınıflandırılan Omicron'daki çok sayıda mutasyon, onu diğer tüm SARS-CoV-2 varyantlarından farklı kılıyor, bu da bu varyantın nasıl ortaya çıktığına dair soruları gündeme getiriyor.

Omicron'un ortaya çıkışı ile soruların olası bir açıklaması, bağışıklık sistemi baskılanmış bir hastada uzun süreli enfeksiyon gelişmesi. Araştırmacılar, Alpha varyantı gibi daha önceki SARS-CoV-2 varyantlarından bazılarının, kalıcı olarak enfekte olmuş bir hastadan kaynaklanmış

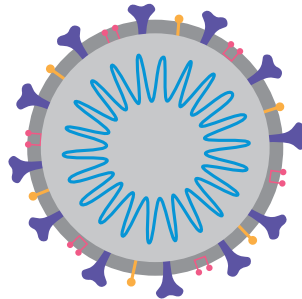
olabileceğini düşünüyorlar. Örneğin, Edinburgh Üniversitesinden Andrew Rambaut ve meslektaşları; virüsün, büyük olasılıkla kronik olarak enfekte olmuş ve/veya muhtemelen bağışıklık tepkisi başka bir hastalık veya ilaç tarafından bozulmuş bir COVID-19 hastasında mutasyona uğradığını öne sürdüler. KwaZulu-Natal Üniversitesinde enfeksiyon hastalıkları araştırmacısı Richard Lessells ve meslektaşları ise yayınladıkları bir çalışmada, Güney Afrika'da HIV enfeksiyonu taşıyan genç bir kadının 6 aydan fazla süredir SARS-CoV-2 ile enfekte olduğunu ve virüsün endişe verici varyantlarda görülen mutasyonlara sahip olduğunu belirttiler. Güney Afrika, yedi milyondan fazla HIV taşıyan insanla dünyanın en büyük HIV salgınının yaşandığı ülke. Komşu ülkelerde de HIV

Omicron Varyantı (B.11.529)

İlk rapor edilme tarihi:
Kasım 2021

İlk tespit edilen yer:
Güney Afrika

Antikorların tanıdığı, potansiyel olarak bağışıklık tepkisini azaltan diken protein bölgelerinde 32 tane mutasyon



Omicron varyantının ortaya çıkması, SARS-CoV-2'nin daha fazla yayılmasını önlemek ve mutasyonu durdurmak için aşılamanın aciliyetinin bir başka hatırlatıcısı olarak değerlendiriliyor.

Önemli Endişeler

- Varyantın tespiti Güney Afrika'da vaka sayısının önemli oranda artışıyla aynı zamanlarda gerçekleşti.
- Güney Afrika'da yapılan bir ön çalışma, varyantın Delta veya Beta varyantlarına kıyasla yeniden enfeksiyona neden olma olasılığının 3 kat daha fazla olduğunu öne sürdü.
- WHO bilim insanları, erken verilerin Omicron'un diğer varyantlardan daha şiddetli semptom göstermediğini belirtti.
- Pfizer/Biontech, aşılmasının 3 dozdan sonra hala etkili olduğunu gösteren 8 Aralık tarihli kendi verilerini yayınladı.



enfeksiyonları oldukça yaygın. Bu durum, Omicron'un ilk kez Güney Afrika'da tanımlanması ile de birleşince varyantın orada ortaya çıktığının varsayılmasına yol açıyor. Hâlbuki varyantın Avrupa ülkelerinde ve ABD'de daha önce tespit edildiğine dair bilgiler de mevcut.

Diğer yandan Güney Afrika ve Botswana'daki düşük aşılama oranlarının Omicron'un ortaya çıkması için uygun bir ortam sağladığı düşünülüyor. 30 Kasım itibarıyla, dünya çapında yaklaşık sekiz milyar aşı yapıldı ve düşük gelirli ülkelerdeki insanların yalnızca % 6'sı en az bir doz aşı yaptı. Afrika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine göre, Afrika ülkelerinde 235 milyondan fazla aşı uygulandıysa da kıtanın nüfusu 2 milyar kişiyi aştığından aşılama oranı son derece düşük.

Virüsün bu kadar çok mutasyonu nasıl hızla kazandığına dair bir başka hipotez ise hayvan konakçılar. COVID-19'a neden olan virüs; vizon, kaplan, aslan, kedi ve köpek

dâhil olmak üzere birçok hayvan türünü enfekte edebilir. Örneğin 2020'nin ortalarında bir hayvanın SARS-CoV-2'yi kapmış olabileceği bildirilmişti. Dolayısıyla, Omicron'un bu şekilde hayvanlardan insanlara sıçramış olabileceği üzerinde de duruluyor. Virüsün başka bir türde, farklı bir bağışıklık baskısı ile karşı karşıya kalması durumunda bazı mutasyonların oldukça hızlı bir şekilde gelişebileceği söyleniyor. Bu süreç, bir patojenin insanlardan hayvanlara sıçradığı ters zoonoz ve ardından hayvanlardan insanlara geçtiği zoonoz olarak betimlenebilir.

Eldeki verilere bakılarak Omicron'un Alpha veya Delta gibi daha önceki endişe verici varyantlardan gelişmediği söylenebilir. Bern Üniversitesinden virolog Emma Hodcroft, halka açık olarak paylaşılan milyonlarca SARS-CoV-2 genomu ile Omicron'un genomunun hayli farklı olduğunu ve bu varyantın en yakın akrabasını saptamanın çok zor olduğunu belirtiyor.

“Anahtar Kilide Uymazsa..”

Westmead Enstitüsü Virüs Araştırmaları Merkezi eş direktörü Tony Cunningham'a göre Omicron'u dikkate değer kılan şey, diken proteinindeki yüksek sayıda mutasyon.

Bir varyantın mutasyon sayısının artması, virüsün aşılarından ve önceki COVID-19 enfeksiyonlarından sonra oluşmuş antikordardan kaçma olasılığını artırır. WHO'ya göre, şimdiye kadar elde edilen kanıtlar, diğer endişe verici varyantlara kıyasla, Omicron ile yeniden enfeksiyon riskinin daha yüksek olduğunu, yani daha önce COVID-19 geçirmiş kişilerin virüse tekrar yakalanmasının daha kolay olduğunu gösteriyor. Murdoch Üniversitesinde viral immünoloji profesörü olan Cassandra Berry, diken proteini ve antikorları bir kilit ile anahtara benzetiyor ve diken proteininin sivri ucundaki şeklin mutasyonla değiştiğini, antikorların da bu yeni şekilli uca bağlanamadığını söylüyor. Varyantın Güney Afrika'daki hızlı yükselişi de virüsün bağışıklık sisteminden kaçma kapasitesine sahip olduğunu gösteriyor. Güney Afrikalıların yaklaşık dörtte birinin aşı olduğu ve nüfusun büyük bir bölümünün (pandeminin başlangıcından bu yana artan ölüm oranlarına dayanarak) SARS-CoV-2 ile daha önceki dalgalarda enfekte olduğu düşünülüyor. Dolayısıyla, Omicron'un Güney Afrika'da hızla yayılmasının altında, daha önce enfekte olmuş ve aşılansız kişilere de bulaşma ihtimali yatıyor olabilir.

Aşılar Güncellenmeli mi?

Omicron'un COVID-19 aşılarının etkinliği için bir tehdit oluşturup oluşturmadığını inceleyen çalışmalar hâlâ devam ediyor. Aşı üreticileri, her ihtimale karşı, Omicron'a özel versiyonlar üretmek için yarışıyor. mRNA aşıları, diğer aşı türlerine göre daha hızlı güncellenebiliyor. COVID-19 mRNA aşılarının iki ana üreticisi Moderna ve Pfizer-BioNTech, önümüzdeki birkaç ay içinde üretime geçebileceklerini söylüyor. Ancak güncellenen aşıların daha geniş çapta uygulanmadan önce insanlarda bazı testlerden geçmesi gerekecek. Bu nedenle, dünyanın dört bir yanındaki yetkililer, insanları henüz yaptırmamışlarsa hemen aşı olmaya veya olmuşlarsa takviye dozu yaptırmaya çağırıyorlar. Yüksek düzeyde antikor seviyesinin varyanta

karşı yeterince iyi koruma sağlayabileceği düşünülüyor.

Diğer yandan, güncellenmiş bir mRNA aşısı yapmak için iki bileşene ihtiyaç var: Omicron varyantının diken proteininin genetik dizisi ve mRNA'yı oluşturmak için kullanılacak DNA şablonu. Güncellenmiş bir COVID-19 aşısı için FDA onayı veya yetkilendirmesi almak için ne kadar klinik veriye ihtiyaç duyulacağı ise şu anda net değil. Bununla birlikte, yeni aşıda kullanılacak tüm bileşenler eski mRNA aşılarıyla aynı, tek fark ise diken proteininin şeklini çok az değiştirecek birkaç genetik kod olacak. Güvenlik açısından, güncellenmiş bir mRNA aşısı, hâlihazırda test edilmiş aşılarla temelde aynıdır denilebilir. Dolayısıyla, bu

noktada klinik testlerin birinci nesil COVID-19 aşıları için ihtiyaç duyulan kadar kapsamlı olması gerekemeyebilir.

Omicron varyantının ortaya çıkması dünya çapında endişeye neden olsa da iyimser olmak için de bir neden var: aşı güçlendirme programlarına ilişkin ortaya çıkan kanıtlar, üçüncü bir dozun insanların koronavirüs korumasını beklenmedik şekilde yüksek seviyelere çıkarabileceğini ortaya koyuyor.

Oxford-AstraZeneca ve Pfizer-BioNTech'ten iki doz olarak tasarlanan COVID-19 aşılarının bir süre sonra üçüncü bir doz gerektirebileceği uzun süredir tahmin ediliyordu. Çalışmalar aşıların etkinliğinin azaldığını gösterdikten sonra pek çok ülke, eylül ayında

50 yaş ve üzerindeki kişiler ile diğer bazı gruplara üçüncü doz aşı uygulamasını başlatmıştı. Daha sonra bunu 40 yaş ve üstü olanları kapsayacak şekilde genişlettiler.

Üçüncü doz aşının ne kadar işe yaradığına dair kanıtlar kısa süre içinde gelmeye başladı. Ekim ayında yapılan bir araştırmayla, üçüncü doz Pfizer-BioNTech aşısı yaptıran kişilerin, yalnızca iki doz aşı yaptıran kişilere göre enfeksiyona yakalanma ihtimalinin yaklaşık %95 daha az olduğu tespit edildi.

Bir karaciğer enfeksiyonu olan hepatit B'ye karşı yapılanlar gibi bazı aşıları üç doz uygulamak gerekiyor. Bir patojen veya aşı ile tekrar tekrar karşılaştığımızda, antikor üreten hücrelerimiz "afinite olgunlaşması" denilen bir süreçten geçer. Bu süreçte antikorun antijen bağlama gücünde artış meydana gelir. Antikorlar, B hücreleri adı verilen bağışıklık hücreleri tarafından üretilir. Afinite olgunlaşması sırasında bu B hücreleri mutasyona uğrar ve vücudun lenf düğümlerinde çoğalır. Yalnızca en iyi antikorları oluşturan

B hücreleri hayatta kalır ve onlar daha güçlü antikorlar oluşturmaya devam eder. Bu durum, takviye dozlarını uygulamaya başlayan birçok ülke için iyi bir haber. Ancak üçüncü bir dozun etkinliği hakkındaki bilgilerin tümü Delta varyantı ile ilgili.

Peki, Omicron'un ortaya çıkması işleri nasıl değiştirdi? Bilim insanları üçüncü dozların nötralize edici antikor seviyelerini yüksek düzeylere çıkardığını belirtiyor. Bu durum, Omicron'un antikorlardan kaçma ihtimalini düşürebilir.

Diğer yandan, pandeminin başından beri çok önemli olan maske, fiziksel mesafe ve hijyen kuralları Omicron ile de başa çıkmanın en iyi yolu olarak görülüyor. Bunlara ek olarak gelişmiş gözetim, hızlı genom dizileme, artırılmış test ve temas takibi de önemli unsurlar arasında. Bununla birlikte, aşıların virüsle savaşmak için en iyi seçenek olduğunu akıldan çıkartmamak gerek.

Çocuklar SARS-CoV-2 ile Mücadelede Daha mı İyi?

ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından ülke genelindeki hastanelerden toplanan verilere göre, 18 yaşın altındaki kişiler COVID-19 nedeniyle hastaneye yatanların %2'sinden azını oluşturuyor. Gripten respiratuar sinsityal virüse kadar diğer pek çok virüse karşı en savunmasız kişilerin küçük çocuklar ve yaşlılar olduğu biliniyor. Yetişkinlerin bağışıklık sistemi ise önceden enfeksiyon geçirdikleri ve aşılandıkları için benzer görünen patojenlere karşı daha rahat başa çıkma avantajına sahip. SARS-CoV-2'de ise durum biraz farklı çünkü çocukların SARS-CoV-2 enfeksiyonuyla mücadelede doğal olarak daha iyi olduğu görüldü.

Araştırmalar, çocukların bağışıklık sisteminin COVID-19'a karşı daha başarılı olmasının nedeninin doğuştan gelen bağışıklık tepkisi olduğunu ortaya çıkarmaya başlıyor. Bu bağışıklık tepkisi, vücudun patojenlere karşı ilkel ama hızlı karşılık vermesi şeklinde işliyor. Ancak Delta varyantının ortaya çıkması, bu durumu açıklayacak cevapların bulunmasını daha acil hâle getirdi. Çünkü



edinilen son bilgiler, çocukların enfeksiyonların ve hastaneye yatışların daha büyük bir bölümünü oluşturmaya başladığını gösteriyor. Bu eğilimler, Delta'nın yüksek bulaşma hızından ve birçok yetişkinin artık aşularla korunmasından kaynaklanıyor olabilir. Diğer yandan, şimdilik, çocukların daha önceki varyantlara kıyasla, Delta'ya karşı daha savunmasız olduğuna veya bu varyanttan daha fazla etkilendiğine dair net bir kanıt yok. Ancak SARS-CoV-2, tüm virüsler gibi, sürekli olarak mutasyona uğruyor ve bu durum onun konak savunmasından kaçma konusunda gün geçtikçe daha iyi hâle geldiği anlamı taşıyor olabilir.

Amerikan Pediatri Akademisi, ağustos ayının sonlarına kadar ABD'deki tüm COVID-19 vakalarının yaklaşık %15'inin 21 yaşın altındaki bireylerde, yani 4,8 milyondan fazla gençte görüldüğünü tespit etti. Hindistan'da enfeksiyon geçiren veya aşı yaptırılanların katıldığı bir araştırmada, 6-17 yaş arasındaki çocukların yarısından fazlasının -nüfusun üçte ikisinin- saptanabilir antikorlara sahip olduğu tespit edildi.

Virüs hücrelere girmek ve onları enfekte etmek hücre çeperinde bulunan ACE2 adlı reseptörlere bağlanıyor. Bazı araştırmacılar, çocuklarda bu reseptörlerden daha az olabileceğini öne sürdü. Burun ve akciğerlerdeki ACE2 sayılarında yaşa bağlı farklılıklar bulunduğu hakkında çelişkili kanıtlar var. Bununla birlikte, insanların üst solunum yollarındaki viral yükü, yani virüs parçacıklarının yoğunluğunu ölçen bilim insanları, çocuklar ve yetişkinler arasında net bir fark görmediler.

Albert Einstein Tıp Fakültesinde bir viroloji laboratuvarına başkanlık eden pediatrik bulaşıcı hastalıklar doktoru Betsy Herold ve meslektaşları, çocukların bağışıklık tepkisinde onlara avantaj sağlayan özel bir şey olup olmadığını incelediler. 24 yaş altı 65 bireyi, 60 yaşlı kişiyle karşılaştıran çalışmalarında genel olarak daha genç hastalar ile (daha hafif semptomları olan) yaşlı hastaların benzer düzeyde antikor ürettiğini buldular. Ancak çocuklarda SARS-CoV-2'nin hücrelere bulaşmasını engelleyen nötralize edici antikorların seviyeleri daha düşüktü. Buna karşılık, çalışmadaki çocuklarda, bağışıklık sistemini patojenlerin gelişine karşı uyarıcı sinyal proteinlerinin (interferon-y ve interlökin-17) daha fazla olduğu tespit edildi. Dolayısıyla bu proteinlerin solunum yollarını kaplayan ve doğuştan gelen bağışıklığa aracılık eden hücreler tarafından



üretilebileceği düşünüldü. Herold'a göre, çocukların doğuştan gelen bağışıklık sistemi tepkisi tehdidi ortadan kaldırmada daha etkili. Oysa yetişkinlerin aşırı aktif adaptif yanıtı COVID-19'a bağlı bazı komplikasyonlara yol açıyor olabilir.

Herold ve meslektaşları, bu çalışmadan beri çocuklardaki doğuştan gelen bağışıklık tepkisini daha doğrudan ölçmeye çalıştılar. Bunun için hastalığı daha hafif geçiren 12 çocuk ve 27 yetişkin de dâhil olmak üzere acil servise gelen insanlardan burun ve boğaz sürüntüleri aldılar. Çocuklarda, interferonlar ve interlökinler gibi sinyal proteinleri ve bu tür proteinleri kodlayan genlerden daha yüksek sayıda mevcuttu. Doğuştan gelen lenfoid hücreler, çocukların bağışıklığında önemli bir rol oynayabilecek geniş bir bağışıklık hücresi kategorisidir. Bunlar doku hasarını tespit eden ve adaptif bağışıklık tepkilerini düzenlemeye yardımcı olan sinyal proteinlerini salgılayan ilk hücreler arasındadır. 4 Temmuz'da ön baskı olarak yayınlanan bir çalışmada, Yonker ve



meslektaşları, COVID-19 geçirmeyen kişilerin kanındaki doğuştan gelen lenfoid hücre sayısının yaşla birlikte azaldığını ve erkeklerde daha düşük olduğunu buldu. Bu da yaşlı erkeklerde gözlenen daha ciddi hastalık riskini açıklıyor. Şiddetli hastalığı olan yetişkinler ve semptomları olan çocuklarda bu hücrelerin seviyelerinde azalma tespit edildi.

Melbourne Murdoch Çocuk Araştırma Enstitüsünde (MCRI) bir immünolog olan Melanie Neeland, yaptığı çalışmada, yetişkinlerle karşılaştırıldığında, yakın zamanda SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş çocuklarda, ilk kez karşılaşılan mikroorganizmalara karşı yanıt olarak üretilen nötrofillerin seviyesinin daha yüksek olduğunu gördü. Neeland, nötrofillerin virüs parçacıklarını çoğalma şansı bulamadan yok ettiklerini ve yaşla birlikte daha az etkili hâle geldiklerini de belirtti.

Bazı bilim insanları ise burun içini kaplayan epitel hücrelerin de hızlı tepkiyi koordine edebileceğini

düşünüyor. Çocuklarda bu hücreler, patojenlerde yaygın olarak bulunan molekülleri tanıyabilen reseptörlerle doludur. Diğer yandan, SARS-CoV-2'yi tanıyan MDA5 isimli reseptörü kodlayan genlerin ifadesinin de çocuklarda yetişkinlerden daha fazla olduğu belirtiliyor.

Pediyatrik bir immünolog olan Isabelle Meyts'e göre, adaptif bağışıklık tepkilerini etkileyen bozuklukları olan çocuklar SARS-CoV-2 ile enfekte olduklarında hastalığı daha hafif geçiriyorlar, doğuştan gelen bağışıklık tepkilerinde sorun olan çocuklar ise ciddi semptomlar gösterebiliyor. Meyts, bu virüsü yenmenize yardımcı olan etmenin adaptif bağışıklık sistemi olmadığını ileri sürüyor.

Yetişkinlerde yapılan bir araştırma, COVID-19'u şiddetli geçiren az sayıda insanda, virüslere karşı doğuştan gelen bağışıklık tepkisinde rol oynayan tip 1 interferon aktivitesini bozan mutasyonlar bulunduğunu tespit etti. Diğer yandan, aşırı aktif doğuştan gelen bir tepkinin de zararlı olması muhtemel. Örneğin, Meyts, Down sendromlu bireylerin, ciddi COVID-19 riski altında olduğunu belirtiyor çünkü sahip oldukları ekstra kromozom tip 1 interferon yanıtında yer alan birkaç gen içeriyor. Bu durum, hasta olmaları hâlinde bağışıklıklarının aşırı tepki verip onlara zarar vermesi ile sonuçlanabilir. Meyts'e göre, yetersiz bir ilk tepki ile aşırı bir bağışıklık tepkisi arasında kurulması gereken ince bir denge söz konusu.

COVID-19'a Karşı Direnç Kazanmak Mümkün mü?

İngiltere'de sağlık çalışanlarından elde edilen verilere göre, bazı kişiler SARS-CoV-2 ile enfekte olduklarında, virüsü vücutlarından o kadar hızlı uzaklaştırıyorlar ki COVID-19 test sonuçları pozitif çıkmıyor. Hatta virüse karşı antikor üretimi bile olmuyor. Veriler bu tür bir direncin, muhtemelen soğuk algınlığına neden olan koronavirüslere maruz kaldıktan sonra üretilen bellek T hücreleri sayesinde geliştiğini gösteriyor. Araştırmaya dâhil olmayan Kaliforniya, La Jolla İmmünoloji Enstitüsünden immünolog Shane Crotty, T hücrelerinin bir enfeksiyonu bu kadar hızlı kontrol edebilmesinin gerçekten şaşırtıcı olduğunu belirtiyor.

Araştırmayı yürüten bilim insanları, elde ettikleri sonuçların soğuk algınlığı geçiren kişilerin COVID-19'a karşı korunduğunu göstermediği konusunun altını çiziyor. Kasım ayında *Nature*'da yayınlanan çalışmada yazarlar, pandeminin ilk haftalarında, İngiltere'de yaklaşık 60 sağlık çalışanından toplanan kan örneklerini inceledi. Hastanede çalışan tüm katılımcılar COVID-19'a yakalanma riskiyle karşı karşıya bırakıldı ancak çalışmaya

katıldıktan sonraki dört ay boyunca COVID-19 testleri hiçbir zaman pozitif çıkmadı ve vücutlarında virüse karşı üretilen antikorlardan tespit edilemedi.

Araştırmacılar, bu seronegatif (serolojik testleri negatif) katılımcıların 20'sinde bağışıklık sisteminin bir enfeksiyonla savaşmak için hazırlandığının işaretçileri olan T hücrelerinin çoğaldığını tespit ettiler. Ayrıca bu bireylerin 19'unda, araştırmacıların SARS-CoV-2

enfeksiyonunun erken bir belirteci olabileceğini belirttiği IFI27 adlı bir bağışıklık sistemi proteininin seviyesinde artış gözlemlendi. Bilim insanları bu verilerin eksik enfeksiyon için kanıt olduğunu belirtiyor. Eksik enfeksiyon durumunda, vücut virüsle enfekte olmasına rağmen virüs vücutta çoğalamıyor, yani virüs vücuda bir saldırı düzenlemesine rağmen tutunamıyor. Ayrıca T hücrelerinin, virüsün çoğalmasına yardımcı olan "replikasyon

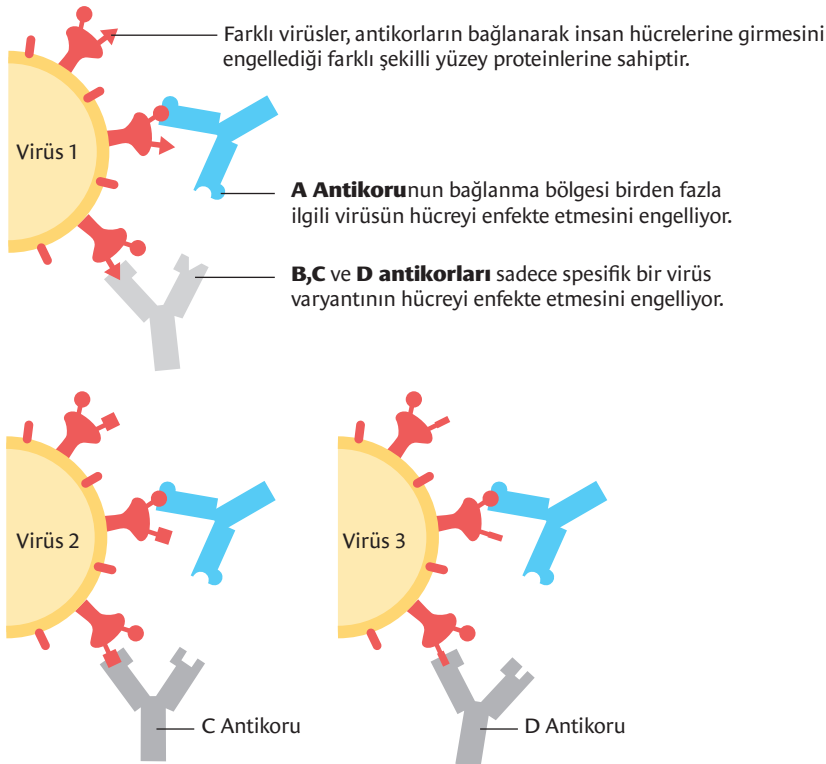
transkripsiyon kompleksi" adı verilen bir viral protein kümesini devre dışı bırakarak SARS-CoV-2'nin çoğalmasını durdurduğu düşünülüyor. Bu kompleksi tanıyan T hücrelerinin, test sonucu negatif çıkan katılımcıların büyük bölümünde bulunması da bu teorileri kanıtlar gibi görünüyor.

Bununla birlikte, araştırmaya katılanlardan pandemiden önce toplanan kan örneklerinden alınan T hücrelerinin bile SARS-CoV-2'yi ve replikasyon kompleksini tanıdığını tespit ettiler. Bilim insanları bu T hücrelerinin soğuk algınlığına neden olan koronavirüs enfeksiyonları nedeniyle üretilmiş olabileceğini söylüyor. Diğer yandan, bu hücrelerin nasıl ve ne zaman ortaya çıktığına dair doğrudan bir kanıt olmadığından, diğer tetikleyicilerin de bunların oluşumuna katkıda bulunmuş olmasının ihtimaller dâhilinde bulunduğunu belirtiyorlar.

Mevcut COVID-19 aşılarının çoğu, SARS-CoV-2'nin diken proteinini hedef alıyor. Diken proteinleri, farklı koronavirüs türleri arasında önemli ölçüde farklılık gösteriyor. Ancak birden fazla koronavirüs türünde replikasyon kompleksleri birbirine benziyor. Araştırmacılara göre, bu kompleksleri hedef alacak bir "pan-koronavirüs" aşısı, bu tür virüslerin geniş bir yelpazesine karşı koruma sağlayabilir.

Pan-Virüs Aşısı

Nötralize edici antikorlar sadece belirli virüsleri bloke eder. Geniş ölçüde nötralize edici antikorla birbiriyle ilişkili virüslerin neden olduğu enfeksiyonları durdurur. Bu kadar geniş yelpazedeki antikorların üretilmesini sağlayan aşılar ister influenza ister Ebola olsun, her virüsün birden fazla varyantına karşı koruma sağlar.



Araştırma ekibinde yer alan University College London'dan viral immünolog Mala Maini, ekibinde yer alan ve söz konusu çalışmaya katılan kişiler arasında eksik enfeksiyonların direkt doğrulanmadığını kabul ediyor. Ancak hem virüsün İngiltere'de kontrolsüz ve erken yayılması hem de COVID-19'lu insanların hastaneleri doldurması ile katılımcıların kanında daha fazla T hücresi fark edilmiş olmasının muhtemelen bir tesadüf olmadığını söylüyor. Çalışma, yalnızca sağlık çalışanlarını kapsıyor ve düzenli olarak çok çeşitli solunum yolu virüslerine maruz kalan bu kişilerin eksik enfeksiyon yanıtı verme olasılığının yüksek olduğunu söylüyor.

İsveç Karolinska Enstitüsünden immünolog Marcus Buggert'e göre, çalışmaya katılanlardan bazıları, SARS-CoV-2 virüsünü vücutlarından uzaklaştırmış olsalar bile bu olasılığın Delta varyantı için geçerli olmayabileceğini belirtiyor. Ayrıca çalışma eksik enfeksiyon yanıtının T hücreleri tarafından mı, yoksa başka bir bilinmeyen bağışıklık süreci tarafından mı yönlendirildiğini belirlemek için tasarlanmadığından eksik görülüyor.

COVID-19 Farklı Duyuları da Etkiliyor

Tat ve koku kaybı, COVID-19'un iyi bilinen duyuşal semptomları olarak bilirse de araştırmalar görme ve işitmenin de SARS-CoV-2'nin sık rastlanan hedefleri olduğunu gösteriyor. Son verilere göre, COVID-19'a yakalanan kişilerin %10'undan fazlasında bir tür göz veya kulak semptomu geliyor ve bir süre devam edebilen şikayetler arasında yer alıyor. Araştırmacılar virüsün duyuşalarımıza nasıl sızdığını anlamaya çalışırken bilinen semptomlara (ateş, öksürük, tat ve koku değişiklikleri) ek olarak hastalığın ilk belirtilerine tahriş olmuş gözler ile işitme ve denge sorunlarını da ekliyor.

Pandeminin üzerinden yaklaşık iki yıl geçmesine rağmen, COVID-19'un gözler ve kulaklar üzerindeki etkileriyle ilgili yapılan araştırmalar, bilim insanlarının virüsün vücutu ve sinir sistemini nasıl etkilediği hakkında öğrenecek daha çok şeyi olduğunu gösteriyor. Massachusetts Institute of Technology'den (MIT) moleküler biyolog Lee

Gehrke, elde edilen verilerle birlikte, bu enfeksiyonun sinir sistemini başlangıçta düşünülenenden daha fazla etkilediğinin anlaşıldığını belirtiyor.

Dünyayı COVID-19 hakkında uyarmaya çalışan ilk insanlardan biri, Wuhan'daki Çinli bir göz doktoru olan ve 2020'nin başlarında COVID-19 nedeniyle hayatını kaybeden Li Wenliang'dı. COVID-19'un gözle ilgili semptomları üzerine bir araştırma yürüten Utah Üniversitesi, John A. Moran Göz Merkezinden Bhupendra Patel'e göre, Li virüsü muhtemelen asemptomatik bir glokom hastasından kapmıştı. Ancak bu vaka virüsün yayılmasında gözlerin rol oynayabileceğine dair tek ipucu değildi. Pandeminin başlangıcından itibaren, raporlarda yer alan yaygın semptomlar arasında kırmızı gözler vardı. Aslında bu durum bilim insanları için şaşırtıcı değildi. Çünkü 2003'te yaşanan SARS salgını sırasında, Singapur'daki araştırmacılar hastaların gözyaşlarında hastalığa neden olan virüsü tespit etmişlerdi. Toronto'da ise göz koruması kullanmayan sağlık çalışanları arasında enfeksiyon riski daha yüksekti.

Pandeminin ilk bir buçuk yılı boyunca toplanan veriler, COVID-19'a yakalanan kişilerin yaklaşık %11'inde bir tür göz sorunu geliştiğini ortaya koydu. En yaygın semptomun da konjonktivit olduğu belirtildi. İran'daki araştırmacılar, toplam 8.219 COVID-19 hastasının yer aldığı 38 çalışmanın meta-analizinde, hastaların yaklaşık %89'unda göz semptomları bulunduğunu tespit etti.

Kuru gözler, kızarıklık, kaşıntı, bulanık görme, ışığa duyarlılık ve gözde yabancı parçacık hissi de gözle ilgili diğer semptomlar arasında. Patel, solunum cihazına bağlı kişilerde genellikle kemosis adı verilen bir tür göz tahrişi görüldüğünü, ayrıca bu hastaların göz zarlarının ve göz kapaklarının şiştiğinin de gözlemlendiğini belirtiyor. COVID-19'lu kişilerin üçte birinde basit göz kızarıklığı bulunduğunu ve bu durum hastayı rahatsız etmese bile bunun da bir tür göz sorunu olduğu düşünülüyor.

Michigan Üniversitesinde göz doktoru olan Shahzad Mian ise Mart ve Nisan 2020'de Michigan'da hastaneye yatırılan 400 hastanın yaklaşık %10'unda gözle ilgili semptomlar olduğunu belirterek göz semptomlarının hastalığın erken veya geç dönemlerinde ortaya çıkabileceğinden söz ediyor. Buna örnek olarak da Ocak 2020'de Wuhan'dan İtalya'ya



seyahat eden 65 yaşında bir kadının kısa süre sonra her iki gözünde konjonktivit, öksürük ve boğaz ağrısı şikayetiyle hastaneye kaldırıldığı bir vakayı gösteriyor. Bu hastanın gözleri 20 gün sonra daha iyi olsa da COVID-19 teşhisinden 27 gün sonra alınan göz sürüntülerinde viral RNA tespit edilmiş. İtalya'nın Lombardiya bölgesinde araştırmacılar, 2020 baharında COVID-19 teşhisi ile hastaneye

kaldırılan 91 hastanın 52'sinde, bazen burun sürüntüleri negatif olsa bile göz yüzeyinde SARS-CoV-2 tespit ettiklerini bildiriyor.

Araştırmalar, ya gözün ovuşturulmasıyla, ya gözyaşlarının doğrudan aktarımıyla ya da göze düşen solunum damlacıkları aracılığıyla virüsün vücuda gözlerden de girebileceğini öne sürüyor. 2020 yılında yapılan bir çalışmada al



Çalışmanın ilk aşamasında kök hücreler kullanarak insan kulak dokusunu laboratuvar ortamında ürettiler. Ekip, daha sonra bu dokuları kullanarak, SARS-CoV-2'nin hücrelere girmesine izin veren ACE-2 reseptörleri de dâhil olmak üzere, iki tür iç kulak hücresinin de protein üretimi için gerekli olan genlere sahip olduğunu gösterdi. *Nature* dergisinde Ekim ayında yayınlanan bu çalışmada, SARS-CoV-2'nin hem işitme hem de denge için önemli olan iç kulak hücrelerini enfekte edebildiği belirtiliyor. Çalışmayı yürüten ekip, bu enfeksiyona bağlı olarak hastalarda işitme kaybı yaşanabileceğini düşünüyor.

Uzmanlar, çoğu zaman hem göz hem de kulak semptomlarının kendi kendine düzeldiğini ancak COVID-19 kaynaklı semptomların uzun süreli olabileceğini öne sürüyor. COVID-19'lu kişilerin %40'ını veya daha fazlasını etkileyebilen koku ve tat kaybına göre görme ve işitme bozuklukları daha az yaygın gibi görünse de gözler ve kulaklar üzerinde yapılan çalışmalar virüsün insan vücudundaki etkilerini anlamak adına büyük önem arz ediyor.

yanaklı makakların gözlerine SARS-CoV-2 içeren örnekler damlatıldıktan sonra hayvanlar hastalandı. Mian'a göre, bu deney insanların gündelik hayatlarında gözlerinden enfekte olup olmadıklarını veya ne sıklıkla enfekte olduklarını ortaya koymasa da en azından virüsün göz dokusunda çoğalabildiğini ve bunun ardından da geniz yoluna ilerleyebildiğini gösterdiğini vurguluyor. Mian, insanların %6'sunun diğer herhangi bir COVID-19 belirtisinden önce gözlerinde semptom gösterdiğini vurguluyor, gözlerde kırmızılık ve tahriş ile birlikte başka semptomlar da varsa bu durumun enfeksiyonun işaretçisi olabileceğinin altını çiziyor.

Alberta'daki Lethbridge Üniversitesinde odyolog ve bilişsel sinirbilim uzmanı Zahra Jafari ve meslektaşları, büyük çaplı bir meta-analizde, COVID-19

hastalarının %12'sinde baş dönmesi veya vertigo, %4,5'inde kulak çınlaması ve %3'ünde işitme kaybı görüldüğünü tespit etti. Bu nedenle de işitme ve denge değişikliklerinin de SARS-CoV-2 enfeksiyonunun belirtileri olabileceğini ileri sürdüler. Bu durum bilim insanlarının aklına SARS-CoV-2'nin neden olduğu enfeksiyonun doğrudan işitsel sistemi etkileme ya da virüsün kan dolaşımı ve iç kulak arasındaki bir bariyeri istila etme ihtimallerini getirdi.

Bilim insanları açısından kemikle örtülü olan ve başın derinliklerinde bulunan iç kulağı çalışmak çok zor. Bu nedenle Gehrke iç kulak mekanizmalarıyla ilgili kesin bir şey söyleyemediklerini belirtiyor. Gehrke, COVID-19'a yakalanan kişilerin kulaklarında yaşanan süreçleri araştırmak için diğer bilim insanlarıyla bir araya geldi.

Koronavirüs Yağ Hücrelerini Enfekte Ediyor mu?

Obezitesi olan kişilerde, COVID-19'u daha şiddetli geçirmelerine neden olabilecek bağımsız risk faktörleri olan diğer hastalıklardan (kalp ve akciğer hastalıkları ile diyabet vb.) bulunma ihtimali normal kilolu kişilere göre daha fazladır.

Ağustos ayında *Obesity Reviews* dergisinde yayımlanan bir meta-analiz, 399.000 katılımcının yer aldığı toplam 1.733 araştırmadaki verileri değerlendirdi. Bu verilere göre, katılımcılardan obezitesi olanların SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra hastaneye kaldırılma olasılığının "sağlıklı" kilodaki kişilere göre %113 daha fazla olduğu tespit edildi. Ayrıca bu kişilerin yoğun bakım ünitesine yatma olasılıkları diğerlerine göre %74, hayatlarını kaybetme olasılıkları ise %48 daha yüksekti.

25 Ekim'de *bioRxiv* dergisinin ön baskı veritabanında yayınlanan bir çalışmada ise yağ dokusunun koronavirüs tarafından enfekte olup olmadığını görmek için obezite ameliyatlarında alınan yağ dokusuyla deneyler yapıldı. Bu çalışmada, adipositler olarak bilinen yağ hücrelerinin enfekte olabileceği ve bu hücrelerde düşük düzeyde iltihaplanma gelişebileceği tespit edildi. Ayrıca, makrofajlar olarak adlandırılan yağ dokusu içinde yer alan bağışıklık hücrelerinin de enfekte olduğu ve çok daha yoğun bir yangı yanıtı başlattığı gözlemlendi. Aynı ekip, bu deneylere ek olarak, COVID-19 enfeksiyonu yüzünden hayatını kaybeden hastalardan alınan yağ dokusunu inceledi ve çeşitli organları çevreleyen vücut yağlarında da koronavirüs parçacıkları buldu. HIV ve influenza gibi virüsler, bağışıklık sisteminden kaçmak için kendilerini yağ dokusunda saklayabilirler. Bu bakımdan SARS-CoV-2'nin de teorik olarak onlara benzediği düşünülüyor. ■

Kaynaklar

- <https://www.newscientist.com/article/2300375-omicron-looks-set-to-cause-a-huge-wave-of-covid-19-around-the-world/#ixzz7EYEvkLcf>
- <https://medicalxpress.com/news/2021-12-pfizer-boosters-mood-omicron-variant.html>
- <https://www.scientificamerican.com/article/how-scientists-can-update-covid-vaccines-against-omicron/>
- <https://www.newscientist.com/article/2299420-covid-boosters-are-pushing-protection-to-unexpected-heights/>
- <https://www.nature.com/articles/d41586-021-03552-w/>
- <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
- <https://www.nature.com/articles/d41586-021-02423-8>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC8267343/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC7841281>
- <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/2764083>
- <https://www.scientificamerican.com/article/covid-can-cause-strange-eye-and-ear-symptoms/>
- <https://www.nature.com/articles/s43856-021-00044-w>
- <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.10.24.465626v1.full>