

COVID-19 Pandemisinin Birinci Yılında “İyi, Kötü ve Çirkin”

“The Good, the Bad and the Ugly” in the First Year of COVID-19 Pandemic

Berkay KAPAR¹(iD), Deniz ŞİMŞEK¹(iD), Gülay SAİN GÜVEN²(iD)

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Kapar B, Şimşek D, Sain Güven G. COVID-19 pandemisinin birinci yılında “İyi, Kötü ve Çirkin” FLORA 2021;26(1):12-22.

ÖZ

Birinci yılını geride bıraktığımız Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) pandemisinde tıp camiasında tanı ve tedavi konusunda hızlı gelişmeler söz konusu iken, kronik hastalığı ve birden çok ilaç kullanan risk faktörü yüksek hastalarda ilaç etkileşimleri ve yan etkileri sorun oluşturmıştır. Rutin aşı üretim sürecinin aksine bir yıl gibi kısa bir sürede birçok ilaç firmasının geliştirdiği aşular birçok ülkede uygulanmaya başlanmıştır. Ancak bu süreç mutasyon ve üretim ile dağıtımdaki sıkıntılar nedeniyle kısıtlanmaktadır. Hastalığın patofizyolojisinin tam olarak aydınlatılamamış olması uzamış COVID-19 sendromu tanımını gündeme taşımıştır. Pandeminin birinci yılında geldiğimiz noktada “iyi” ve “kötü” gelişmeler olması, bize Sergio Leone’nin yönettiği 1966 yapımı İyi, Kötü ve Çirkin (The Good, The Bad and The Ugly), filmi çağrıştırdı. Biz de pandemiye son durumu aynı başlıklar altında incelemeye karar verdik. Pandemi yılında karşılaştığımız ve tanıklık ettiğimiz birçok gelişme, sorun ve çözüm fikirlerine genel bir bakış kazanmak ve fikir elde etmek sürecin yönetimini daha da kolaylaştıracaktır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; SARS-CoV-2; Yeni koronavirüs

ABSTRACT

“The Good, the Bad and the Ugly” in the First Year of COVID-19 Pandemic

Berkay KAPAR¹, Deniz ŞİMŞEK¹, Gülay SAİN GÜVEN²

¹ Department of Internal Diseases, Hacettepe University Faculty of Medicine Hospital, Ankara, Turkey

² Department of Internal Medicine, Division of General Internal Medicine, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

During the first year of COVID-19 pandemic, while there have been rapid developments in diagnosis and treatment of the disease; drug interactions and side effects have created a problem especially in high risk patients with chronic diseases and multiple drug use. In contrast to the routine vaccine production process, SARS-CoV-2 vaccines have been developed in a short period of time by many pharmaceutical companies, and community vaccination has started in many countries. However, this process is restricted by mutation and problems in production and distribution. The fact that the pathophysiology of the disease has not been fully elucidated has brought the prolonged COVID-19 syndrome definition to our clinical practice. Positive improvements and negative aspects that we have encountered so far in the first year of this new pandemic reminded us the great film by Sergio Leone: “The Good, The Bad and The Ugly”. So, we decided to cover these aspects under the same headings. Gaining an overview of the many developments, problems and solution ideas we encountered and witnessed during the pandemic year will make the management of the process easier.

Key Words: COVID-19; SARS-CoV-2; Novel coronavirus

Geliş Tarihi/Received: 27/02/2021 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 01/03/2021

©Telif Hakkı 2021 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 24.03.2021

GİRİŞ

2019 Aralık'ta Çin Halk Cumhuriyeti'nin Wuhan kentinde nedeni bilinmeyen viral pnömoni vakalarında artış üzerine yapılan araştırmalar sonucunda etkenin yeni bir coronavirus türü olduğu anlaşıldı. Bu yeni pnömoninin nedeni olan virüs Ağır Akut Solunum Yetersizliği Sendromu Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) ve hastalığın kendisi ise 2019 coronavirus hastalığı (COVID-19) olarak adlandırılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bu viral enfeksiyon 30 Ocak'ta salgın, 11 Mart'ta ise pandemi olarak ilan edildi^[1]. Yine 11 Mart'ta Türkiye'de de ilk resmi coronavirus vakası bildirildi^[2]. Bir yılını doldurmak üzere olduğumuz pandemi sürecinde bu derlemenin yazıldığı tarih olan 2 Şubat 2021 itibarıyla Dünya'da 104.956.439 doğrulanmış vaka bildirildi ve 2.290.488 ölüm rapor edildi^[3]. Ülkemizde ise 2.524.786 vaka bildirildi, 26.685 kişi ise hayatını kaybetti^[2].

SARS-CoV-2 genellikle diğer coronaviruslere benzer şekilde grip benzeri bulgularla prezente olmaktadır^[4]. Akciğer hasarı tüm yaşlarda bildirilmiş olsa da yüksek risk faktörü bulunan bireylerde Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) ve çoklu organ yetmezliğine kadar ilerleyebildiği bilinmektedir^[5]. Enfeksiyonun doğru ve hızlı tanısı pandemiyi kontrol altına alınabilmesi için çok önemlidir. Klinik bulguların asemptomatik taşıyıcıdan akut solunum yetmezliğine kadar geniş bir yelpazede olması yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip tanı testlerinin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır^[6].

SARS-CoV-2 enfeksiyonunu hafif geçiren bireylerde izolasyon ve semptomatik tedavi yeterli olabilmekteyken; hastane yatışı ve mekanik ventilatör desteği gerektiren ağır pnömoni vakalarında farmakolojik tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır^[7]. Virülans faktörleri ve solunum yolu semptomları dışında hastalık yapıcı etkileri göz önüne alındığında birçok ilaç geliştirilmiş ve birçok ilaç "re-purposing" ile tedaviye dahil edilmiştir. Ancak ne yazık ki bu ilaçların yan etkileri ve ilaç etkileşimleri kullanımlarını kısıtlamaktadır^[8].

Pandemi sürecinin yönetiminde, hastalık için kesin bir tedavinin olmayışı ve virüsün hızla yayılıyor oluşu bilim insanlarını aşı çalışmalarına

yönlendirmiştir. Bir yıl gibi kısa bir sürede faz çalışmalarını tamamlayan birçok aşı devletler tarafından uygulanmaya başlanmıştır. Ancak global üretim ve dağıtım sorunu, rapel ihtiyacı, etkinlik konusunda yeteri kadar bilgimizin olmayışı sorun teşkil etmektedir.

Son günlerde gündemimizin önemli bir parçasını oluşturan ve Büyük Britanya'da ilk olarak ortaya çıktığı düşünülen mutasyonlu varyantın süreç yönetimini nasıl etkileyeceği merak konusu olmuştur.

Bu derlemede pandemiye tanıklık ettiğimiz bir yılda hastalığın prevalansına, prezentasyonuna; hızlı tanı ve tedavi için atılan adımlara; süreci nispeten zorlaştıran ilaç yan etkileri, uzamış COVID-19 sendromu, mutasyonlu varyant konularına; aşı geliştirme aşamalarına ve son gelişmelere değinilecektir.

Tanı ve Tedavi Başarısı, Aşı Konusunda Hızlı Adımlar: "The Good"

1. Virüsün Temel Özellikleri ve İzolasyon

Birçok bağımsız araştırma gruplarınca SARS-CoV-2'nin Beta-coronavirus ailesine ait zarflı, segmentsiz, tek zincirli bir ribonükleik asit (RNA) virüsü olduğu tanımlanmıştır, genomunun da yarasalardaki coronavirus ile aynı olması yarasaların doğal konak olabileceğini düşündürmektedir^[10]. SARS-CoV-2 angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2) reseptörünü kullanmakta ve temel olarak solunum yolu ile bulaşmaktadır. İnsandan insana aerosol yoluyla damlacık, eller ve yüzeyler vasıtasıyla bulaş gerçekleşmektedir^[9]. Muköz membrana ulaştıktan sonra inkübasyon süresi 2 ila 12 gün arasındadır^[10]. Taşıyıcı bir insanın enfekte edebileceği kişi sayısı yaklaşık 2.5 kişi olarak tahmin edilmektedir^[11].

Benzer yollarla bulaşan Influenza A H1N1 salgını ile kıyaslandığında SARS-CoV-2'nin kümulatif atak hızının 50 kat daha fazla olduğu saptanmıştır^[12]. Bu da karantina ve sosyal izolasyon kurallarının önemini göstermektedir. Maske takılması, koruyucu gözlük ve eldiven kullanımı özellikle sağlık çalışanları için önerilmektedir^[13]. İzolasyon halihazırda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun yayılımını önlemede en etkili yöntemdir^[12].

2. Hastalığın Temel Semptomları ve Mortalitesi

Semptomlar hastaların çoğunda 5 gün içinde başlamakla beraber temastan sonraki ilk 14 günde ortaya çıkabilmektedir^[10]. Semptomlar bireyler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Asemptomatik infeksiyondan solunum yetmezliğine kadar geniş bir yelpaze söz konusudur^[14]. Boğaz sürüntüsünde reverse-transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) test sonucu pozitif olan hastaların %50-75'inde herhangi bir semptom görülmezken kalanların büyük kısmında hafif grip benzeri semptomlar gelişmektedir, tüm semptomatiklerin %10 kadarı ise dispne, pnömoni, ARDS ve çoklu organ yetmezliği ile prezente olabilmektedir. Ağır seyir gösteren hastaların büyük çoğunluğunda hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık gibi eşlik eden kronik bir medikal durum mevcuttur^[15].

Sık görülen semptomların ateş, öksürük, kırılgılık, hafif nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı ve konjunktivit olması COVID-19'un diğer üst solunum yolu infeksiyonlarından ayırt edilmesini zorlaştırmaktadır^[16]. Hastaların düşük bir kısmında diyare, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal semptomlar da görülebilmektedir. Tat ve koku kaybında azalma ise virüsün olfaktor sinire veya vagusun sensörial dallarına nörotropizm gösterdiğini düşündürmektedir^[17].

Mortalitesi %2 ila %5 arasında değişmekle birlikte bu oran yapılan test sayısına, bulunulan yerdeki prevelansa ve yoğun bakım ünitelerinin doluluk oranına bağlı olarak daha yüksek de olabilmektedir^[18]. Ancak bu oran Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) (%10) ve Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)'dan (%35) belirgin olarak düşüktür^[19].

3. Tanı

Diğer infeksiyonlarda olduğu gibi SARS-CoV-2'de de tanı için altın standart infeksiyöz ajanın tanımlanması ve gösterilmesidir. Bu viral partiküllerin elektron mikroskopunda gösterilmesi veya ışık mikroskopisinde intraselüler inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesi olabilir. İn vitro virüs replikasyonu için ise doku kültürleri gerekebilir. Ancak bu tanı metotlarının uygulanması pratikte kullanışlı değildir. Bu nedenle SARS-CoV-2'nin

tanısında virüsün genetik materyalinin tanımlanması nükleik asit amplifikasyonu yöntemi reverse transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile uygulanmaktadır^[20]. RT-PCR yönteminin sensitivitesinin %70, spesifitesinin ise %95 civarında olduğu düşünülmektedir^[21]. Bu durumu etkileyen birçok neden olabilir; örnek alınma şekli, numunenin transportu, semptomların süresi ve hastalığın ciddiyetine bağlı olarak hastanın viral yükü, virüs genomundaki mutasyonlar yanlış negatif sonuç oluşmasına neden olan başlıca faktörlerdir. Yanlış pozitiflik çok daha düşük beklenmekle birlikte örnek alındıktan sonraki kontaminasyonu düşündürür^[22].

Şimdiye dek viral yükün bronkoalveolar lavajda en yüksek olduğu ve balgam, nazofaringeal sürüntü ve burun sürüntüsünün bunu takip ettiği bilinmektedir. İdrar veya kanda ise viral partiküle rastlanmamıştır^[20].

Ayrıca immün sistem yanıtını göstermek suretiyle virüsün belli parçalarına karşı oluşturulan antikorlar da saptanabilmektedir. Virüse karşı geliştirilen ilk immün yanıt Natural Killer hücrelerin (NK hücreleri) ve CD 8 + T lenfositlerin sitotoksik aktivitesidir ancak hücrel immün yanıtı değerlendirmek için halihazırda kullanıma hazır bir test mevcut değildir ve bu konuda çalışmalar devam etmektedir. Bu nedenle humoral immün yanıtı gösteren Immünglobulin (Ig) M, G ve A kullanılmaktadır. Ig düzeyleri semptomların başlangıcından sonra 5-14 gün arasında kanda saptanabilir düzeye yükseldiğinden infeksiyonun erken tanısı için kullanımları mümkün değildir^[23]. Ayrıca spesifik Immünglobulin G düzeyleri genellikle 2-3 ay içinde ciddi miktarda azalmaktadır. Hücrel immünitenin primer mekanizma olduğu düşünüldüğünde bu antikor düzeylerinde azalmanın hastalıktan koruyuculuğun kaybolması anlamına gelip gelmediği henüz bilinmemektedir.

RT-PCR ve antikor düzeyi dışında bir takım destekleyici laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri bizi tanıya yaklaştırma konusunda ve prognozu öngörmeye yardımcı olmaktadır. Tam kan sayımında lenfopeni, eozinopeni saptanması ve nötrofil/lenfosit oranının 3.13'ün üzerine çıkması kötü prognoz ile ilişkilidir^[24]. Trombositopeni ise daha yüksek oranda miyokardiyal hasar ile ilişkilidir. C-reaktif protein (CRP), ferritin, D-Dimer,

prokalsitonin, laktat dehidrojenaz (LDH), protrombin zamanı (PTZ), troponin, kreatin kinaz (CK), aspartat aminotransferaz (AST), üre ve kreatinin düzeyinde artış tromboembolik komplikasyonlarla ve miyokardial hasarda artış ile ilişkilidir^[25].

Etiyolojik tanıya yönelik kesin bir tanı modalitesinin olmaması, yanlış negatif test oranının yüksek olması görüntüleme yöntemlerinin önemini ortaya çıkarmıştır. Düz grafiler bilgisayarlı tomografiye göre çok daha az sensitif olduğu için genellikle ilk görüntüleme yöntemi olarak düşük dozlu toraks bilgisayarlı tomografi (BT) tercih edilmektedir; periferik ve bazallerde belirgin olmak üzere dağınık yerleşimli bilateral konsolidasyon alanları ve eşlik eden buzlu cam opasiteleri tipik olarak COVID-19 pnömonisini düşündürmektedir. Ayrıca genel durumu iyi olmayan ve transportu sorun oluşturabilecek hastalarda ve gebelerde pulmoner ultrasonografi de kullanılabilir; tipik bulguları ise konsolidasyonlar, B-cizgileri ve plevral kalınlaşmadır^[26].

4. Hastalığın Klinik Seyri ve Tedavi

COVID-19 hastalığının klinik seyri 3 aşamada incelenebilir. Viral replikasyon ve sitopatik etkilere bağlı semptomların olduğu viremi evresi yaklaşık 7-8 gün sürer ve non-spesifik ateş, kırgınlık, kas ağrısı, baş ağrısı, kuru öksürük, konjunktivit, karın ağrısı, diyare, tat ve koku kaybı ile karakterizedir. İkinci evre ise semptom başlangıcından 7-8 gün sonra başlayan yüksek ateş, öksürük ve nefes darlığı ile karakterize akut pnömoni evresidir. Bu dönemde radyolojik bulgular oturmuştur ve akut faz reaktanlarında artış mevcuttur. Eğer hastanın immün sistem yanıtı fazla reaksiyon gösteriyorsa üçüncü evre olan hiperinflamatuvar faz gelişir ve pro-inflamatuvar sitokinlerin artışı ile karakterize sitokin fırtınası görülür^[27]. Bunların yanı sıra hastaların %20'si ve kritik hastaların %100'ünde dissemine intravasküler koagülasyona yatkınlık oluşturan koagülasyon bozuklukları görülür^[28]. Viremi döneminde antiviral ilaçlardan daha çok fayda görülmesi beklenirken, ileri evrelerde kontrolden çıkmış immün yanıtıya yönelik immünsupresif ve immünmodülatör ilaçların kullanımı gündeme gelebilir.

Antiviral tedavi olarak birçok molekül üzerine çalışılmıştır. Lopinavir Human Immunodeficiency Virus (HIV) infeksiyonunda kullanılan bir prote-

az inhibitörüdür ve sitokrom P450 3A inhibisyonu yaparak konsantrasyonunu artıran ritonavir ile sıklıkla birlikte kullanılır. Hayvan modellerinde SARS-CoV ve MERS-CoV'a karşı inhibitör etkisi gözlemlenmiştir^[29]. Remdesivir ise ilk olarak Ebola virüs tedavisinde gündeme gelen bir adenozin analogudur. RNA virüslerine etkili geniş spektrumlu bir antiviraldir^[30]. SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin RNA bağımlı RNA polimeraz dizilimlerinin %96 benzerliği göz önüne alındığında SARS-CoV RNA Bağımlı RNA Polimerazını (RdRp) hedef alan moleküllerin SARS-CoV-2 üzerine de etkili olabileceği çıkarımı yapılabilir^[31]. Favipravir ise yeni nesil bir RdRp inhibitörü olup teratojenitesi, karaciğer enzimlerinde artışa neden olması ve gastrointestinal yan etkileri kullanımını kısıtlayan faktörlerdir^[32]. Antiviral tedaviler üzerine Ulusal Sağlık Enstitüleri (NHI)'nin en güncel önerisi ise oksijen ihtiyacı minimal olan hastalarda tekli veya yüksek akımlı oksijen tedavisi ile non-invaziv mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda deksametazon ile birlikte remdesivir kullanımınıdır. Lopinavir/ritonavir ve diğer proteaz inhibitörlerinin kullanımı ise önerilmemektedir^[33].

İmmünmodülatör olarak ise araştırılan ve denenilen ilk moleküllerden klorokin ve hidroksiklorokin antimalarial ilaçlar iken bakteri, mantar, parazit ve virüslere karşı da geniş etkinliğe sahiptir. SARS-CoV'un in vitro replikasyonunu baskıladığı, virüsün hücre içine girişini engellediği ve intraselüler pH'ı artırarak anijen prezente eden hücrelerin lizozomal aktivitesini engellediği bilinmektedir. Bu sayede T hücre aktivasyonunu, diferansiyasyonunu ve kostimülatör proteinlerin üretimini baskılar^[32].

Kortikosteroidler immünsupresif etkileri nedeniyle viral klerens hızında azalmaya yol açsa da anti-inflamatuvar aktiviteleri orta ve ağır siddetteki hastalıkta etkinlik sağlamaktadır. RECOVERY çalışmasında deksametazonun orta ve ileri derecede hastalığı bulunan özellikle oksijen ihtiyacı bulunan ve invaziv mekanik ventilasyon desteği gereken hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Ancak solunum desteği gerektirmeyen hastalarda faydası gösterilmemiştir^[34].

Tocilizumab, Interleukin-6'ya (IL-6) karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikor olup romatoid artrit ve Takayasu arteriti hastalıklarının tedavilerinde kullanılmaktadır. Sistemik inflamatuvar yanıtı

ve makrofaj aktivasyonunu engelleyerek sitokin fırtınasını engellediği öngörülmektedir. Ağır seyirli COVID-19 hastalığı bulunanlarda kullanımına yönelik birçok çalışma mevcuttur^[35].

Yine başka bir IL-6 inhibitörü olan sarilumab, Interleukin-1 (IL-1) reseptörün rekombinant antagonisti anakinra, klatrin ilişkili endositoz ve hedef hücreye virüs girişini engelleyen romatoid artrit ve myelofibrosis tedavisinde kullanılan Janus Kinaz (JAK) inhibitörü baricitinib, NOD Benzeri Reseptör Proteini (NLRP3) inflamazomunun oluşumunu engelleyen ve gut ile otoinflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan kolşisin, antiviral etkileri bulunan interferon alfa ve beta, interferon gamaya karşı geliştirilmiş monoklonal antikör olan emapalumab araştırılan ve denenen diğer immünmodülatör ajanlardır^[36].

Ulusal sağlık enstitülerinin immünmodülatör ajanlarla ilgili önerisi oksijen desteği gereken hastalarda özellikle yüksek akımlı oksijen tedavisi, invaziv mekanik ventilatör ve Ektrakorporeal Membrane Oksijenizasyonu (ECMO) gerektiren hastalarda remdesivir ile kombine veya tek başına 6 mg deksametazon 10 gün ya da hastaneden taburcu olana dek kullanımındadır. Oksijen ihtiyacı olmayan hastalarda ise herhangi bir kortikosteroid preparatı önerilmemektedir. Klorokin ile hidroksiklorokin kullanımı ise önerilmemektedir^[33].

Bahsedilen ilaçların yanı sıra intravenöz immünglobulinler (IVIG) ve hiperrimmün (veya konvelesan) plazma üzerine de çeşitli çalışmalar mevcuttur ancak kullanımlarının önerilmesini sağlayacak yeterli kanıt bulunmamaktadır^[33].

Ayrıca anti SARS-CoV-2 monoklonal antikörleri olan bamlanivimab ve casirivimab-imdevimab kombinasyonu da hafif ve orta şiddette hospitalizasyon gerektirmeyen COVID-19 hastalarında kullanım için U.S. Food and Drug Administration (FDA) tarafından acil kullanım izni almıştır^[33].

Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (ISTH) tarafından tüm COVID-19 hastalığı olanlara D-Dimer, protombin zamanı ve trombosit sayısı bakılması önerilmektedir. Ayrıca dissemine intravasküler koagülasyon (DIK) tablosunu öngörmede fibrinojen düzeyi de ölçülebilir^[37]. COVID-19 hastalığı ve koagülopati ile mortalite arasındaki yakın

ilişki trombin inhibisyonunun faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Heparinin anti-inflamatuvar ve immünmodülatuar etkileri de göz önüne alındığında hastane yatışı gerektiren tüm COVID-19 hastalarına herhangi bir kontraendikasyon yoksa düşük molekül ağırlıklı heparin (LMWH) ile profilaksi önerilmektedir. D-Dimer seviyesi üst limitin 4 katı ve daha yüksek olan ağır tüm hastalara 3 ila 5 gün antikoagülan dozundan LMWH önerilmektedir^[27].

Vitamin C'nin immün sistem modülasyonunda interferon (IFN) üretimi, lenfosit proliferasyonunda artış, fagositoz yeteneğinde artış gibi çeşitli görevleri olduğu ve antioksidan özellikleri olduğu bilinmektedir, kritik hastalık süreçlerinde ise düzeyleri azalır. Vitamin C'nin akut akciğer hasarı ve ARDS'de inflamatuvar odaklarda aşırı nötrofil birikimini ve hasarı önlediği bilinmektedir. Vitamin D ise doğal ve kazanılmış immün sistemi modüle edici, katerin ve defensin gibi antimikrobial peptitleri stimüle edici özellikleri viral replikasyon hızını ve pro-inflamatuvar sitokinleri azaltabileceğini düşündürmektedir^[38].

5. Aşı Geliştirme Konusundaki Hızlı Adımlar

Günümüzde mevcut medikal pratikte aşı geliştirme süreci 10 ila 15 yıl sürmekte iken pandemi koşullarında bu süre 12 ila 18 aya kadar kısalabilmektedir. Bu kısalmanın nedeni klasik bir aşı çalışmasında faz-1, faz-2 ve faz-3 evrelerinin ayrı ayrı ve çok daha fazla gönüllü ve hasta insan ile sürdürülmesi gerekli iken pandemi koşullarında her 3 aşı çalışması evresinin eş zamanlı ve daha az hasta ve gönüllü insan ile gerçekleştirilmesidir. Pandemi sürecinde hızlı ve etkin bir aşının erken dönemde bulunması ve uygulamaya geçilmesi hastalığın yayılımını ve ölüm oranını azaltmakta iken; gelişebilecek yan etkilerin gözden kaçması, etkinliği tam olarak doğrulanamamış olan bir aşının halka uygulanması gibi dezavantajları da beraberinde getirir. Olası olumsuzlukların meydana gelmesi günümüzde küresel olarak giderek artan aşı karşıtlığını körükleyip yeni geliştirilmekte olan SARS-CoV-2 aşılarının yanı sıra diğer bulaşıcı ve ölümcül hastalıklara karşı halihazırda geliştirilmiş ve uygulanmakta olan aşılarla güveni sarsabilir^[39].

Küresel Aşılama ve Dağıtımda Sıkıntılar, Küratif Tedavi, Mutasyon: “The Bad”

1. Toplumsal Bağışıklama Konusundaki Gelişmeler, Aşı Geliştirme Aşamalarına Genel Bir Bakış

22 Aralık 2020’de ortaya çıkan COVID-19 hastalığının hızla artan vaka sayısı ve ölüm oranı, global ekonomi ve toplum sağlığı üzerinde ciddi olumsuz etkilere neden olmuş ve hızlı bir şekilde aşı çalışmalarına başlanmasını zorunlu kılmıştır. İsveç gibi bazı ülkeler hastalığın vatandaşların çoğu tarafından geçirilerek toplum bağışıklığı (herd-immunity) sağlamasını planlarken ölüm oranlarının beklenenden üstünde gelmesi üzerine bu yaklaşımdan vazgeçmiştir^[40].

19.02.2021 itibarıyla DSÖ verilerine göre 70 tanesi klinik fazda olmak üzere 251 adet aşı çalışması bulunmaktadır. Klinik fazda olan 13 aşı ise faz 3 aşamasındadır. Ülkemizde ise tamamı prelinik fazda olan 12 adet aşı çalışması mevcuttur^[41].

SARS-CoV ve SARS-CoV-2’nin konağı infekte etme mekanizmalarının benzer olması hem tedavi ve hem de aşı çalışmalarına yol gösterici olmuştur^[42]. Her iki virüsün de hücre içine giriş için kullandığı S proteini aşı çalışmaları için hedef antijendir. Bunun yanı sıra tam virüs aşı çalışmaları da devam etmektedir. Belirtilen genetik benzerlikler ve henüz SARS-CoV’da herhangi bir mutasyon saptanmamış olması nedeniyle olası aşı modellerinin her iki coronavirus enfeksiyonuna karşı önleyici olabileceği öngörülmektedir^[43].

Biyobilisim alanındaki gelişmeler sayesinde SARS-CoV-2’nin yapısal proteinleri üç boyutlu haritalanabilmektedir. Ulusal Alerji ve Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü (NIAID) virüs patojen ve immün epitop veri tabanı ile SARS-Cov ve SARS COV-2’nin epiptop haritası çıkarılarak ve karşılaştırılması yapılarak mevcut epiptoplara yönelik aşı çalışmaları da yürütülmektedir^[44].

Aşı çalışmaları üretim teknolojileri açısından incelendiğinde 8 ana başlık altında toplanabilir. Replike olan ve replike olmayan vektör aşısı, virüs-benzeri partikül aşısı, deoksiribonükleik asit (DNA) temelli aşı, ribonükleik asit (RNA) temelli aşı, rekombinant protein temelli aşı, zayıflatılmış canlı aşı, inaktif aşı, bitki temelli aşı bu ana başlıkları oluşturur^[45].

Vektör aracılı aşılama tekniğinde adenovirüs gibi bir virüs aracılığı ile ilgilenilen gen bölgesi vektör aracılığıyla aktarılmaktadır. Bu tipte bir aşının avantajı hem humoral hem de hücrel immünitenin oluşmasını sağlamasıdır. Dezavantajı ise daha önce adenovirüs enfeksiyonu geçirmiş olan ya da adenovirüs vektör aracılı aşı uygulanmış hastalarda mevcut sensitizasyondan dolayı SARS-CoV-2’ye karşı immün yanıt oluşumunu engelleyebileceği düşünülmektedir^[46]. Faz 3 aşamasında olan Oxford University/AstraZeneca, CanSino/Beijindg, Gamaleya ve Janssen aşı çalışmaları adenovirüs vektör aracılığı ile geliştirilen aşılar. Ülkemizde vektör aracılı olarak geliştirilmekte olan Erciyes ve Ankara Üniversitelerinin aşı çalışmaları ise henüz prelinik fazdadır^[47].

Virüs benzeri partikül temelli aşı ise virüs yapısına benzer protein içerir iken genetik materyal içermemektedir. Hem B hem de T lenfositleri stimule ederken genetik materyal içermemesinden ötürü non-enfeksiyöz kabul edilir. Zayıf immünolojik yanıt oluşturmamasından ötürü adjuvan ile kombine şekilde uygulanması gerekmektedir^[48]. Henüz prelinik aşamada olan Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Ortadoğu Teknik Üniversitesi aşı çalışmaları bu tekniği kullanmaktadır^[47].

DNA temelli aşı ise hücre içinde replikasyon ile uzun süreli immün yanıt oluşturmaktadır ve non-enfeksiyözdür. Dezavantaj olarak konak enzimleri tarafından immün yanıt oluşturmada yıkılma ihtimali ve konakçı DNA’sına entegre olma ihtimali sayılabilir. RNA temelli aşıda ise molekül konakçı sitoplazmasına giderek translasyona başlamaktadır. Non-amplifiye ve self-amplifiye olmak üzere 2 tip bulunmaktadır. Self-amplifiye tip RNA aşısının hızla geliştirilebilmesi epidemiyoloji ve salgınlarda kullanım açısından avantaj sağlamaktadır. B ve T lenfositleri uyarmasına rağmen zayıf immün yanıt oluşturmaması kullanımını sınırlamaktadır^[49]. Faz 3 aşamasındaki Inovio Pharmaceuticals-International Vaccine Institute DNA temelli; BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer, Moderna/NIAID, CureVac AG ise mRNA temelli geliştirilen aşılar. Ülkemizde ise henüz prelinik fazda olan Ege Üniversitesinin aşı çalışması DNA temelli ve Selçuk Üniversitesinin aşı çalışması ise mesajcı RNA (mRNA) temellidir^[47].

Rekombinant protein temelli aşı virüsün antijenik özellik taşıyan proteinleri işlenerek oluşturul-

maktadır. Farklı antijenik moleküllerin ayrıştırılarak saf antijenlere yönelik immün yanıt oluşturulması ve maliyetinin nispeten uygun olması avantajları olarak sayılabilir, ancak uzun süreli immün yanıt gelişmesi için adjuvanlar ile kombine edilmesi gerekmektedir^[50]. Faz 3 aşamasında yer alan Novavax, Anhui Zhifei/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Science rekombinan protein temelli teknik ile geliştirilen aşı çalışmalarıdır.

Zayıflatılmış canlı aşı ise infeksiyon oluşturmayacak kadar zayıflatılmış ancak immün yanıt oluşturacak kadar canlı virüs içeren aşılardır. Lokal intranasal kullanımda IgA ve lokal mukozal immün yanıt oluşturulabilmektedir. İki doz aşılama yapıldığında ömür boyu bağışıklık sağlaması önemli bir avantajdır^[51].

Bitki kökenli oral aşılar ise diğer aşı tiplerinde olan yüksek maliyet, transport, eğitimli personel ihtiyacı gibi sorunları aza indirmekte ve geliştirmekte olan ülkelerde aşının popülasyona daha eşit ve hızlı şekilde ulaşmasını sağlamaktadır^[52].

İnaktif aşı canlılığını tamamen yitirmiş patojenden elde edilmektedir. Konakçıda hemaglutinin glikoproteinlerin epitoplarına karşı koruyucu antikor oluşmasını sağlamak amaçlanmaktadır. Tüm virüs parçalarını içerdiği için lokal yan etki ortaya çıkma sıklığı fazladır. Beklenen immün yanıt oluşumu adjuvan kullanımını gerektirmektedir^[53].

Faz 3 aşamasındaki Sinovac, Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm, Beijing Institute Of Biological Product/Sinopharm, Bharat Biotech çalışmaları inaktif virüs aşısı üretimi üzerindedir^[47].

2. Ülkemizde Aşılama ve Dünyada Aşı Dağıtım Sorunu

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı aracılığı ile Sinovac şirketi tarafından üretilmiş olan CoronaVac aşısı toplumsal aşılama için temin edilmiş ve edilmektedir. Bu aşı kas içine 28 gün ara ile 2 doz şeklinde uygulanmaktadır. 21 Temmuz 2020 tarihinde başlayan faz 3 çalışmalarının Ekim 2021 tarihinde tamamlanacağı öngörülmektedir^[42]. Ancak ülkemizde kullanımı için 13 Ocak 2021'de Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından Acil Kullanım Onayı verilmiş ve aynı tarihte aşılama çalışmaları başlamıştır^[54]. Sağlık Bakanlığı tarafından aşılama programı 4 aşama şeklinde planlanmıştır. 1. aşama olan ilk aşılacak vatan-

daşlar sağlık kurum ya da kuruluşlarında çalışan personel olarak belirlenmişken; sonrasında yaşlı, engelli ve bakımevi gibi kuruluşlarda kalan kişilerin aşılama planlandı. İlerleyen aşamalarda hizmetin sürdürülmesi önem arz eden sektör çalışanları, 18-65 yaş aralığındaki kişilerin aşılama hedeflenmektedir. Halihazırda 18 yaş altında bulunan pediatrik grubun aşılama için herhangi bir plan yapılmamıştır^[55].

En az aşının bulunması kadar önemli olan bir diğer konu ise bulunan aşının bütün insanlara eşit şekilde ulaştırılması, uygulanması ve aşı uygulaması sonrası takibinin yapılmasıdır. Bu durum özellikle gelişmemiş ve geliştirmekte olan ülkeler için önemli sorun teşkil etmektedir. Çünkü aşı çalışmalarını yürüten firmalar öncelikle kendi yurttaşlarının aşı ihtiyaçlarını karşılamaktadır. Bu nedenle tüm insanlığa aşının eşit olarak ulaştırılması ve uygulanması için uluslararası örgütler ve öncü devletlerin bu konuda koordinasyonu sağlaması gerekmektedir. The Vaccine Alliance, The Bill ve Melinda Gates Kuruluşu, Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI), Vaccine Global Access Facility (COVAX) gibi özel ve özel-kamu ortaklığı olan kuruluşlar aşının dağıtımdaki eşitsizliklerin ortadan kaldırılması için çalışmaktadır^[56]. Epidemiyolojist Prof. Dr. Micheal Osterholm'un da dediği gibi: "Vaccine is just a vaccine, until it is vaccination" (Aşı, aşılama dönüşmediği sürece sadece bir aşıdır).

İlaç Etkileşimleri ve Yan Etkileri, Uzamış COVID-19: "The Ugly"

1. Sık Görülen İlaç Yan Etkileri ve Etkileşimleri

COVID-19 tedavisinde re-purposing edilerek kullanılmakta olan birçok ilacın tanımlanmış ve tanımlanmakta olan yan etkileri ile ilaç etkileşimlerinin bulunması kullanımlarını kısıtlamaktadır. İlk gündeme gelen ilaçlardan olan proteaz inhibitörü lopinavir-ritonavir kombinasyonu ve aynı gruba üye diğer ilaçların yan etkileri olarak bulantı kusma ve diyare gibi gastrointestinal semptomlar en sık olarak görülür^[57]. Adenozin analogu olan remdesivirin yan etkileri ise gastrointestinal yakınmalar ve karaciğer enzimlerinde artışır^[30]. Bulantı, diyare, yüksek dozlarda düzeltilmiş QT interval (QTc) uzaması, aritmiler ve CK yüksekliği ise hidroklorokin en sık görülen yan etkileridir^[58].

COVID-19'un tedavisine ilk ihtiyaç duyduğumuz dönemlerde henüz etkinliği kanıtlanmamış, efektif bir tedavi olmaması çoklu ilaç kullanımını ve ilaç-ilaç etkileşimini beraberinde getirmiştir. Bu risk 50 yaş ve üzeri, kronik hastalığı bulunan bireylerde artmaktadır^[59].

COVID-19 tedavisinde yaygın kullanılan ilaçların olası yan etkilerin takibi ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi için birçok veri tabanı kullanılarak yapılan biyoistatistiksel çalışmalarda COVID-19 tedavisinde yaygın olarak kullanılan hidroksiklorokin, klorokin, heparin, azitromisin, ritonavir ilaçlarının tekli kullanımında bile önemli hematolojik ve kardiyovasküler yan etkiler görüldüğü saptanmıştır^[60].

COVID-19 tedavisinde denenen ve çoğu viral enfeksiyon tedavisinde kullanılan ribavirin trombositopeni, baş dönmesi, hipertansiyon, nötropeni gibi yan etkilere neden olmaktadır ve pregabalin, flutikazon, duloksetin, vareniklin gibi sık kullanılan ilaçlar ile etkileşime girmektedir. Klorokin kullanımında primer biliyer siroz, trakeit, anemi yan etkileri görülmekte iken bu ilaç metotrekstat, predizolon ve omeprazol ile etkileşmektedir. Hidroksiklorokin ise trombositopeni, baş dönmesi, nötropeni ve aritmilere neden olmakta iken salbutamol, ketyapin, asetaminofen ve azitromisin ile etkileşmektedir. Ritonavir kullanımında ise renal tübüler asidoz, kan basıncı yüksekliği, baş dönmesi, kardiyovasküler sistem yan etkileri sıklıkla görülmektedir. Valgansiklovir, fosmaprenavir, tenofovir ve atazanavir ritonavir ile en sık etkileşen ilaçlardır^[60].

COVID-19 enfeksiyonunun en önemli morbidite ve mortalite mekanizmalarından olan hiperkoagülabilitenin önlenmesinde etkin biçimde yaygın olarak kullanılan heparinin ise miyokard enfarktüsü, toksik epidermal nekroliz, nötropeni, trombositopeni gibi yan etkileri bulunmaktadır. En sık olarak ise propofol, bupropion, pamidronat, sitozin-arabinozid ile etkileşime girmektedir^[60].

2. Uzamış COVID-19 Sendromu

SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası bazı semptomların haftalarca sürmesi üzerine İtalya'nın Lombardy kentinde Elisa Perego tarafından yaşadığı hastalık deneyimini tanımlamak için "Long COVID" tabirini kullandı. Bunun üzerine bu tam-

lama sosyal medyada sık sık kullanılmaya başlandı. Uzamış COVID-19, COVID-19 hastalığını atlattı ancak yorgunluk, nefes darlığı, öksürük, eklem ağrısı, göğüs ağrısı gibi semptomların beklenenden uzun sürmüş hastalar için kullanılan bir terimdir^[61].

Henüz bu konuda yazılı kaynakların sınırlı olmasına rağmen yapılan bir çalışmada Nisan-Haziran 2020 tarihleri arasında PCR sonuçları pozitif olan hastalara telefon üzerinden uygulanan uzamış COVID-19 anketinde, katılımcıların %50'sinden fazlasında PCR pozitifliğinin üzerinden 4 ay geçmesine rağmen en az bir semptomun sebat ettiği görülmüştür^[62]. Duş almak, yemek hazırlamak gibi gündelik rutinlerden uzaklaşmış olması ve yaşam kalitesinin düşmesi izolasyon kurallarının bir getirisi de olabileceği gibi, uzamış hastalık semptomu olarak da değerlendirilebilir, bu konuda daha detaylı araştırma gerekmektedir.

Bu konu üzerinde çalışma yapan diğer araştırmacılar ise uzamış COVID-19'u tek bir klinik sendrom şeklinde ele almanın doğru olmayacağını ve post-yoğun bakım sendromu, post-viral yorgunluk sendromu ve uzamış COVID-19 sendromu olmak üzere 3 farklı sendrom şeklinde açıklamanın daha doğru olacağını bildirmişlerdir^[63].

3. Mutasyon

Amerika'da SARS-CoV-2 enfeksiyonunun alınan önlemlere rağmen bulaş hızını artırması olası bir mutasyon ve virüsün enfeksiyöz kapasitesinde artış olabileceği şüphelerini uyandırmıştır. Bunun üzerine GISAID'te depolanan 12.754 SARS-CoV-2'nin genom analizi yapılmıştır. Bu yapılan genom analizinde 7123 farklı tekli mutasyon ile karşılaşılmıştır. Tespit edilen 7123 mutasyondan yaygın olarak görülen 11 missense mutasyon üzerinde cinsiyete göre ve virüsün yedi farklı tip proteini olan nonstructural protein 2 (NSP2), nonstructural protein 12 (NSP12), nonstructural protein 13 (NSP13), Spike, open reading frame 3a (ORF3a), open reading frame 8 (ORF8) ve nükleokapsid proteinleri üzerine araştırma yapılmıştır^[64].

Cinsiyete göre yayılım analizine göre ORF8 bölgesindeki 27963C>T(S24L) mutasyonu kadınlarda daha yaygın tespit edilmiştir. Bu mutasyonu içeren SARS-CoV-2 virüsünün kadınları daha fazla etkilediği tezi ileri sürülmüştür. Protein-spesifik

analizine göre SARS-CoV-2'nin içerdiği NSP12 molekülü virüsün çoğalmasında ve transkripsiyon kompleksinde önemli rol oynamaktadır. Bu moleküldeki P323L mutasyonu SARS-CoV-2'nin bulaş hızını artırmaktadır. Ancak bu mutasyon S proteininde sıklıkla tespit edilen ve konak ACE-2 reseptörü ile etkileşimini artıran D614G mutasyonu ile birlikte görülmektedir. Bu mutasyon Amerika'da en sık tespit edilen ikinci mutasyondur ve hastalığın bulaş hızının arttığı düşünülmektedir^[65].

SARS-CoV-2'de ORF3a proteini intrasellüler ve plazma membranlarında ekspres edilen, infekte olan hücrelerde apoptozu ve inflamatuvar yanıtı indükleyen bir proteindir. Bu proteinde yer alan Q57H mutasyonu ORF3'nin apoptozu indüklemesini engelleyip, konakçı hücre içindeki viral yükü artırmaktadır. Bu nedenle bu mutasyona sahip SARS-CoV-2'nin daha infeksiyöz olduğu çıkarımı yapılabilir^[66].

SARS-CoV-2'de yer alan ORF8 genom bölgesinden üretilen protein, virüsün Majör Histokompatibilite Kompleksi tip 1 (MHC tip 1) ile etkileşime girip virülansının artmasından sorumludur. ORF8'de S24L ve L84S olmak üzere iki tip yaygın mutasyon mevcuttur. Mart 2020'den bu yana S24L mutant varyant oranı artmakta iken L84S oranı ise azalmaktadır. Virüsün yayılım hızının arttığı göz önüne alınırsa S24L mutasyonunun SARS-CoV-2'nin bulaş hızını artırdığı çıkarımı yapılabilir^[66].

SONUÇ

Tüm dünyada; medyada ve tıp camiasında gündeme oturmuş olan COVID-19 pandemisi ile ilgili birçok yayın yapılmıştır. Bu çalışmaların ve yayınların en önemli problemi ise kısa bir sürede ve az sayıda hasta ile global olarak yürütülmesi gerektiği için kesin kanıtlara dayalı verilere ulaşmanın zor olmasıdır. Tanı konusunda büyük bir ortak görüş hakim iken daha hızlı ve doğru tanı algoritmaları geliştirilmesi için zaman ve yeni çalışmalar en önemli yol gösterici olacaktır. Başta denenen ilaçların büyük kısmı re-purposing'den hayal kırıklığı ile çıkmışken mevcut durumda Amerika Ulusal Sağlık Enstitüleri ve diğer ülkelerin sağlık bakanlıklarınca kabul gören remdesivir gibi antiviraller ve deksametazon gibi immün modülatörler tedavide etkin biçimde kullanılmaktadır. İlaçların özellikle komorbid bireysel faktörleri

bulunanlarda yan etki ve etkileşimleri kısıtlayıcı basamak olmaktadır. Yapılacak olan daha geniş kapsamlı çalışmalar ile bireyselleştirilmiş tedavi, yan etkilerin öngörülmesi ve önlenmesi, yeni tedavi seçenekleri COVID-19 hastalık yönetiminde bizleri beklemektedir.

İlk COVID-19 hastalarının tanılarının üzerinde bir yılı aşkın süre geçtiği düşünülürse hastalığın uzun süreli etkilerine yönelik "Uzamış COVID-19 Sendromu" gibi tanımların gündeme gelmesi beklenen bir durumdur. Endotel hasarı ve koagülopati, akciğer dokusunun fibrozisle iyileşmesi ve sistemik uzamış etkiler üzerine birçok çalışma yürütülmektedir.

Aşı çalışmaları bu süreçte tüm dünyada hızla başlamıştır ve olası tüm metotlar denenerek üretilmeye devam edilmektedir. Self-amplifiye RNA aşuları, vektör aracılı aşular ve inaktif aşı çalışmaları en umut vaadeler olmuştur. Faz 3 evresinde olan birkaç aşı toplum bağışıklamasında kullanılmaktadır. Başarılı olmasını umduğumuz bu çalışmalarla ilgili geniş kapsamlı veri analizleri, yan etkilerin ve etkinliğin belirlenmesi ile tüm dünyadaki vaka sayılarındaki değişimler yol gösterici olacaktır. Virüsün virülansını ve bulaş hızını etkileyen yeni mutasyonlara karşı alınacak önlemler ile aşuların bu suslara olan etkinliği ile ilgili ise daha detaylı araştırmalar gerekmektedir. Aşı molekülü üretiminin yanı sıra bu aşının tüm halka eşit şekilde ve zamanında uygulanması devletlerin ve sağlık bakanlıklarının önemli bir sorumluluğu ve görevidir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Regional Office for Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-51 2020.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Sayfası. Genel Koronavirüs Tablosu. Erişim tarihi: 06.02.2021. Erişim adresi: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66935/genel-koronavirus-tablosu.html>.
3. World Health Organization (WHO). COVID-19. Erişim tarihi: 06.02.2021. Erişim adresi: <https://covid19.who.int>.
4. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis* 2020;94:44-8.
5. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect* 2020;80(6):e14-e8.

6. Udugama B, Kadhiresan P, Kozłowski HN, Malekjhani A, Osborne M, Li VYC et al. Diagnosing COVID-19: the disease and tools for detection. *ACS Nano* 2020;14(4):3822-35.
7. Kruse RL. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. *F1000Res* 2020;9:72.
8. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for drug interactions on QTc interval in exploratory COVID-19 treatment. *Heart Rhythm* 2020;17(7):e231-e2.
9. Adhikari SP, Meng S, Wu Y-J, Mao Y-P, Ye R-X, Wang Q-Z, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty* 2020;9(1):29.
10. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020;172(9):577-82.
11. Peng PWH, PL Ho, SS Hota. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *Br J Anaesth* 2020;124(5):497-501.
12. Zhang J, Litvinova M, Wang W, Wang Y, Deng X, Chen X, et al. Evolving epidemiology of novel coronavirus diseases 2019 and possible interruption of local transmission outside Hubei Province in China: a descriptive and modeling study. *medRxiv* 2020;23:2020.02.21.20026328.
13. Wax RS, MD C. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Can J Anaesth* 2020;67(5):568-76.
14. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol* 2020;92(7):719-25.
15. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020;109(5):531-8.
16. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr* 2020;87(4): 281-6.
17. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020;92(6):552-5.
18. Wu Z, McGoogan JM. characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239-42.
19. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z, et al. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med* 2020;35(5):1545-9.
20. Goudouris ES. Laboratory diagnosis of COVID-19. *J Pediatr Rio J* 2021;97(1):7-12.
21. Watson JP, Whiting F, Brush JE. Interpreting a COVID-19 test result. *BMJ* 2020;369:m1808.
22. Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Rev Mol Diagn* 2020;20(5):453-4.
23. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Stralin K, Gorin J-B, Olsson A, et al. Robust t cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell* 2020;183(1):158-68.
24. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brügger M-C, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 2020;75(7):1564-81.
25. Chen G. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020;130(5):2620-9.
26. Caruso D, Zerunian M, Polici M, Pucciarelli F, Polidori T, Rucci C, et al. Chest CT features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology* 2020;296(2):E79-E85.
27. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):727-32.
28. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18(4):844-7.
29. Cao B. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(19):1787-99.
30. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395(10236):1569-78.
31. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio* 2018;9(2).
32. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering (Beijing)* 2020;6(10):1192-8.
33. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Accessed date: 18.02.2021. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
34. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020.
35. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117(20): 10970-5.
36. Bartoli A, Gabrielli F, Alicandro T, Nascimbeni F, Andreone P. COVID-19 treatment options: a difficult journey between failed attempts and experimental drugs. *Intern Emerg Med* 2021;4:1-28.
37. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18(5):1023-6.
38. Zhang J, Xie B, Hashimoto K. Current status of potential therapeutic candidates for the COVID-19 crisis. *Brain Behav Immun* 2020;87:59-73.

39. Sharma O, Sultan AA, Ding H, Triggle CR. A review of the progress and challenges of developing a vaccine for COVID-19. *Front Immunol* 2020;11:585354.
40. Jung F, Krieger V, Hufert FT, Küpper J-H. Herd immunity or suppression strategy to combat COVID-19. *Clin Hemorheol Microcirc* 2020;75(1):13-7.
41. World Health Organization (WHO). Draft landscape and tracker of COVID-19 Candidate Vaccines. WHO. Accessed date: 19.02.2021. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
42. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe* 2020;27(3):325-8.
43. Mubarak A, Alturaiki W, Hemida MG. Middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): infection, immunological response, and vaccine development. *J Immunol Res* 2019;2019:6491738.
44. Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies. *Viruses* 2020;12(3).
45. Rawat K, Kumari P, Saha L. COVID-19 vaccine: A recent update in pipeline vaccines, their design and development strategies. *Eur J Pharmacol* 2021;892:173751.
46. Sekaly RP. The failed HIV Merck vaccine study: a step back or a launching point for future vaccine development? *J Exp Med* 2008;205(1):7-12.
47. Rudvan AL Lİ, Ünal S. Dünyada faz 3 çalışmaları devam eden COVID-19 aşı adaylarının güncel durumu. *FLORA* 2020;25(4):474-9.
48. Zhao Q. Virus-like particle-based human vaccines: quality assessment based on structural and functional properties. *Trends Biotechnol* 2013;31(11):654-63.
49. Hekele A, Bertholet S, Archer J, Gibson DG, Palladino G, Brito LA, et al. Rapidly produced SAM((R)) vaccine against H7N9 influenza is immunogenic in mice. *Emerg Microbes Infect* 2013;2(8):e52.
50. Nascimento IP, Leite LC. Recombinant vaccines and the development of new vaccine strategies. *Braz J Med Biol Res* 2012;45(12):1102-11.
51. Barria MI, Garrido JL, Stein C, Scher E, Ge Y, Engel SM, et al. Localized mucosal response to intranasal live attenuated influenza vaccine in adults. *J Infect Dis* 2013;207(1):115-24.
52. Sohrab SS, Suhail M, Kamal MA, Husen A, Azhar EI. Recent development and future prospects of plant-based vaccines. *Curr Drug Metab* 2017;18(9):831-41.
53. Kumar A, Meldgaard TS, Bertholet S. Novel platforms for the development of a universal influenza vaccine. *Front Immunol* 2018;9:600.
54. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK). Erişim tarihi: 20.02.2021. Erişim adresi: <https://www.titck.gov.tr/haber/kamuoyunun-dikkatine-13012021185623>.
55. <https://covid19asi.saglik.gov.tr/TR-77707/asi-uygulana-cak-grup-siralamasi.html>. 20.02.2021].
56. Gavi, the Vaccine Alliance. Accessed date: 20.02.2021. Available from: <https://www.gavi.org/>.
57. Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Zhang H, Hong Z, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *J Infect* 2020;81(1):e1-e5.
58. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripscak G, et al. observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020;382(25):2411-8.
59. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med* 2015;13:74.
60. Aygun I, Kaya M, Alhaji R. Identifying side effects of commonly used drugs in the treatment of Covid 19. *Sci Rep* 2020;10(1):21508.
61. Mahase E. Covid-19: What do we know about "long covid"? *BMJ* 2020;370:m2815.
62. Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, Danielsen ME, Steig B, Gaini S, et al. Long COVID in the Faroe Islands - a longitudinal study among non-hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa1792.
63. Mahase E. Long covid could be four different syndromes, review suggests. *BMJ* 2020;371:m3981.
64. Wang R, Hozumi Y, Yin C, Wei G-W. Decoding SARS-CoV-2 transmission and evolution and ramifications for COVID-19 diagnosis, vaccine, and medicine. *J Chem Inf Model* 2020;60(12):5853-65.
65. Yurkovetskiy L, Pascal KE, Tomkins C, Nyalile T, Wang Y, Baum A, et al. SARS-CoV-2 spike protein variant D614G increases infectivity and retains sensitivity to antibodies that target the receptor binding domain. *bioRxiv* 2020;183:739-51.
66. Wang R, Chen J, Gao K, Yin C, Wei G-W. Analysis of SARS-CoV-2 mutations in the United States suggests presence of four substrains and novel variants. *Commun Biol* 2021;4(1):228.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Berkay KAPAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

Ankara-Türkiye

E-posta: berkaykapar@hacettepe.edu.tr