

COVID-19 PANDEMİSİ SÜRECİNDE DOĞRULAR VE YANLIŞLAR

Selim BADUR*

Öz: İçinde bulunduğumuz pandemi dönemi, genel anlamda bilimin ve bilimsel çalışmaların önemini ve vazgeçilmezlik özelliğini bizlere bir kez daha hatırlatmıştır. Göreceli olarak kısa sayılabilecek bir sürede etken SARS-CoV-2'nin çeşitli özellikleri, bildik virüslerden farklı davranışları, hastalığın patogenezi ayrıntıları ile ortaya konmuş; aşı ve tedavi araçları için yoğun çalışmalar başlamıştır. Süreci içinde bilimin doğasında var olan, "çelişkili" bulgular konusu gündeme gelmiş; değişen koşulların sonuçları nasıl etkileyebileceği, farklı fikir ve yaklaşımların nasıl oluştuğu tartışılır olmuştur. Bu bağlamda, bilimin değerini ve olmazsa olmaz özelliklerini, pandemi döneminde yaşananlardan örnekler vererek kısaca hatırlamak uygun olacaktır.

Anahtar sözcükler: SARS-CoV-2, COVID-19, bilim

Truth and Wrongs in the COVID-19 Pandemic Period

Abstract: The current pandemic period has once again reminded the importance and indispensability of science and scientific studies in general. In a relatively short period, details of the pathogenesis of the disease were revealed in conjunction with the various features of the agent SARS-CoV-2 and its particular behaviors differentiated from the other viruses. The intensive studies on vaccines and treatment tools have also begun. During this period, the subject of "contradictory" findings, which is inherent in science, came to the fore which triggered the discussion on how changing conditions can affect the results and how different ideas and approaches are formed. In this context, it would be appropriate to remember the value and indispensable features of science briefly by giving examples from pandemic period.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, science

20. yüzyılın son çeyreğinde, "enfeksiyon hastalıklarının üstesinden geldik, artık bu tip hastalıklar önemini yitiriyor" düşüncesi yaygınlaşmaya başlarken, bir dizi "yeni" (örneğin: SARS, H5N1, Nipah, Hendra, Enterovirus 71, Hantavirus, HIV enfeksiyonları gibi) ya da "yeniden ortaya çıkan" (örneğin: Ebola, sarı humma, dang, Marburg, dirençli bakteriler ile oluşan enfeksiyonlar gibi) enfeksiyonlar küresel boyutta önem kazanmış; patojen mikroorganizmaların henüz "son sözlerini söylemedikleri" anlaşılmış; ve sonuçta enfeksiyon hastalıklarının gündemde kalmayı sürdürdükleri kabul edilmiştir (**Morens ve ark., 2004**). Nitekim 2020 yılına, önemi gittikçe daha iyi anlaşılan küresel boyuttaki COVID-19 pandemisi damgasını vurmuş; salgının her geçen gün alışlagelenin dışında şaşırtıcı özellikleri saptanmaya başlanmış ve sorunun sağlık alanı dışında ekonomiye ve sosyal yaşama olumsuz etkisi çarpıcı boyutlara erişmiştir. Her ne kadar göreceli olarak kısa sayılabilecek bir sürede etken SARS-CoV-2'nin çeşitli özellikleri, bildik virüslerden farklı davranışları, hastalığın patogenezi gibi konular

ayrıntıları ile ortaya konmuş; aşı ve tedavi araçları için yoğun çalışmalar başlamış olsa da, bu alanda katılması gereken uzun bir süreç bizi beklemektedir.

Pandemi dönemini yaşarken çeşitli yöneticilerin, kurum ve kuruluşların zaman içinde değişen, birbirleri ile çelişen yaklaşımlarını ve söylevlerini izlemek durumunda kaldık. Öte yandan, bilimin doğasında bulunan (bulunması gereken) "farklı görüşlerin", bilimin eksikliği olarak değerlendirildiğine; araştırmacı gruplarının birbirleri ile tam olarak örtüşmeyen, ya da zaman içinde değişime uğrayan açıklamalarının "güveni sarsıcı" gelişmeler olarak nitelendirildiğine şahit olduk. Unutmayalım ki, "bilimsel" bilgi, kanıta dayalı, sistematik ve denetlenen bir bilgi türüdür. Nitekim bilim, kendini sürekli denetlemeye programlamıştır ve eğer yanılıya düşer ise, iç denetim mekanizmaları ile hatasını düzeltebilir. Bilimin ana hatları ile belirtmeye çalıştığım bu özellikleri nedeniyle zaman içinde yeni görüşler, yeni yaklaşımlar ve açıklamalar sergilenmesi doğaldır.

*Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AB. Dalı (Emekli)
(ORCID No: 0000-0002-0490-7203)

Geliş Tarihi / Received : 21.09.2020

Kabul Tarihi / Accepted : 24.03.2021

Burada politikacıların hatalarını, dönem dönem izlediğimiz "bilimdışı" açıklamalarını ele almayacağım. Buna karşın, pandemi sürecinde bilimsel çalışmalar sonucu elde edilen bulguları, zaman içinde karşılaştığımız yanlış değerlendirmeleri ve bu bağlamda bilimin ve bilimsel çalışmaların değerini ve dinamik yapısını kısaca hatırlamak uygun olacaktır.

Pandemi süresince gözlenen ve bilimsel dayanağı olmayan savlar

Bilimsel bilgi doğrulanmış bilgidir; bilim kuramları evrensel kabul görmüş ölçüm teknikleri ile değerlendirilen, nesnel olarak doğrulanan ve bu nedenle güvenilir olan / olması gereken gözlemlere dayanır. Öte yandan bilim insanları gözlem ve deneye dayalı bilgi üretmek için eğitim almış; bilgi birikimine, araştırma yöntemlerine ve çalışmaları için gerekli araç-gereçlerin kullanımına yetkin kişilerdir. Ne yazık ki, salgının ilk haftalarında ülkemizdeki görsel medyada, konunun uzmanı olmayan, popülist söylevlerle "tabuları yıkıyoruz" yaklaşımındaki kişilerden: "bu virüs sarı ırka özgüdür, bize bir şey yapmaz", "ağzınızı, burnunuzu tuzlu su ile çalkalayın yeter" şeklinde hiç bir bilimsel dayanağı olmayan açıklamalar duyduk. Bu tip bilim-dışı yaklaşımlar, post-modern dünyada gittikçe yaygınlaşmaktadır; nitekim benzer iddialar farklı kültürlerde de gündeme geldi ki, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), COVID-19 konusunda bir "doğrular-yanlışlar" kılavuzu yayınlamış ve bu dosyada tuzlu su, hatta sarmısak kullanımının hastalık üzerine herhangi bir etkisi olmadığını; COVID-19'un sivrisineklerden bulaşmadığını ya da maske kullanımının CO2 zehirlenmesine neden olmadığını duyurma zorunluğu hissetmiştir (WHO, 2020a).

Benzer bilimsel dayanağı olmayan savlar, virüsün oluşumu (laboratuvarlarda yapay olarak üretilen ve bilerek ya da bilmeyerek etkenin laboratuvarından yayılması gibi) ve kaynağı (yarasa çorbası ile bulaşma, ya da 5G uygulamalarının virüsü yaydığı iddiaları gibi) konularında da gündeme gelmiş; ancak bilimsel kanıtları olmayan bu görüşler rağbet görmemiştir (Liu, 2020).

Sosyal bilimcilerin pandemiye yaklaşımı

Pandeminin sağlık konusunda ciddi sorunlara yol açtığını, koruyucu hekimlik yaklaşımlarının önemini yeniden ortaya koyduğunu, sağlıkta özelleşirmenin yaşanan olumsuzlukların nedenlerinin başında geldiğini yaşayarak görüyoruz. Öte yandan COVID-19 sorunu sadece tıp dünyasını değil, tarımdan beslenmeye, ekonomiden eğitime kadar çok farklı alanlarda da etkisini göstermiş; bu bağlamda pandeminin neden olduğu olumsuzluklar

farklı disiplinlerden bilim insanları ve düşünürlerin ilgi odağı olmuştur. Yaşanan gelişmeleri ele alan çalışmaların yanısıra, bazı düşünürlerin konuyu felsefi açıdan irdeledikleri; dönem dönem aykırı ve çok eleştirilen görüşler ileri sürdükleri gözlenmektedir. Örneğin İtalyan felsefeci Giorgio Agamben, salgının icad edildiğini; olağanüstü durumu normalleştirmek için "ideal bir bahane" yaratıldığını; insanların alınan önlemlere uymalarının sorgulanması gereken bir olumsuzluk olduğunu ileri sürmüştü; tıp bilimini "çağımızın dini" olarak tarif ederek korku yaymak için yönetimlerin yararlandığı bir araç olarak tanımlamıştır (Agamben, 2020). Burada konunun felsefi eleştirisini yapmak bana düşmez (hem bilgim yetmez, hem de konuyu uzmanlarına bırakmak adına). Ancak düşünüre, kendi çevresinden de çok ciddi eleştiriler geldiğini, yaklaşımının farklı açılardan çürütüldüğünü belirtmek isterim (Yücefer, 2020). Bu gelişmeye, tıp dışı alanlarda da pandemi konusunun tartışıldığını ve bu alanlarda da farklı düşünürlerin, aykırı yaklaşımların var olduğuna işaret etmek için değindim.

DSÖ'nün maske kullanımı yaklaşımı

Maske kullanma önerilerinde yaşananlara kronolojik olarak baktığımızda, DSÖ'nün birbirleri ile çelişir gibi görünen açıklamaları farklı platformlarda adeta "alay konusu" olmuş; kurumun ciddiyeti ve bilimselliği acımasızca eleştirilmiştir. Nitekim DSÖ, Mart 2020 döneminde, daha önce benzer özelliklere sahip virüsler için geçerli olan önlemlerin, yeni bir solunum yolları enfeksiyonu etkeni olan SARS-CoV-2 için de söz konusu olacağı değerlendirilmesinde bulunmuş; semptomatik olguların virüsü damlacık enfeksiyonu ile etrafa yaydıkları düşüncesinden hareketle, "herkesin maske takmasına gerek yok; maskeyi hastalık bulguları olanlar kullanmalı" açıklamasını yapmıştır. Buna karşın zaman içinde, SARS-CoV-2 konusunda yapılan bilimsel çalışmalar, olguların neredeyse %45'inin asemptomatik olduklarını; virüsün toplumda yayılmasında asıl kaynağın bu kişiler olduğunu göstermiştir (Oran ve Topol, 2020; Long ve ark., 2020). Bu arada asemptomatik bireylerin bir kısmının bir süre sonra hastalık belirtisi göstermeye başladıklarını, küçük bir bölümünün (yaklaşık %6,2) ise uzun süre belirti vermeden virüsü yaymaya devam ettiklerini vurgulamak gerekir (Gandhi ve ark., 2020). Söz konusu yeni veriler doğrultusunda DSÖ "toplumda herkesin maske takmasının gerekli olduğu" çağrısında bulunmuştur (WHO, 2020b). Değindiğim bu gelişmeler DSÖ'nün "çelişkili" açıklamalar yapması biçiminde değerlendirilmemeli; zaman içinde belirlenen yeni bilimsel kanıtlar doğrultusunda "gerçeğin ve doğrunun arayışı ve tanımlanması" olarak nitelendirilmelidir.

SARS-CoV-2'nin bulaş özelliği

Bilimsel olarak doğru kabul edilen bazı bilgilerin, zaman içinde yeni bulguların ortaya konması sonucunda değişime uğraması, bilimsel yaklaşımların bir özelliğidir. Nitekim başlangıçta sadece damlacık enfeksiyonu şeklinde, partiküller üzerinde bulaştığı kabul edilen SARS-CoV-2'nin, aerosol şeklinde yayılabileceği, havada belirli bir süre asılı kalacağı için bulaşının umulandan daha kolay ve hızlı olduğunun anlaşılmıştır. Klasik olarak damlacık enfeksiyonu ile bulaşan hastalıkların, enfekte bireylerin saçacakları partiküller üzerinde taşınan virüsler ile bulaştığı; çapları $>5\mu\text{m}$ olan bu damlacıkların 1-2 m'den uzağa gidemeden kısa sürede yerçekiminin etkisi ile zemine düştükleri kabul edilmektedir. Buna karşın çapları $<5\mu\text{m}$ olan partiküllerin havada asılı kalmaları ve sonuçta "hava yolu" ile (bu tür partikülleri asılı olarak taşıyan ortamlardaki havadan) etkeni insanlara bulaştırmaları olasıdır (**Asadi ark., 2020**). İşte bu tür bir bulaşın SARS-CoV-2 için de gerçekleştiğinin bilimsel olarak kanıtlanmasını takiben, kapalı ortamlarda, yakın ve uzun süreli temasın, SARS-CoV-2 bulaşında asıl yolu oluşturduğu kabul edilmiştir. Nitekim "kalabalık bir arada bulunmaların" söz konusu olduğu kapalı ortamlarda meydana gelen hızlı yayılım ve salgınlar (yolcu gemileri, restoranlar, spor salonları, ayrıca dini törenlerin, koro çalışmalarının, kutlamaların yapıldığı ortamlar vb) gittikçe daha fazla bildirilmekte; iyi havalandırmanın olmadığı kapalı mekanların yayılımın asıl gerçekleştiği alanlar olduğu kabul edilmektedir (**He ark., 2020**).

SARS-CoV-2'nin hücreleri enfekte etme mekanizması

Enfeksiyonun başlayabilmesi için etken mikroorganizmanın duyarlı hücrelere girmesi, bunun için ise, hücre yüzeyindeki bir reseptöre bağlanması gerekir. SARS-CoV-2'nin ilk aşamada burun ve bronşlardaki epitel hücrelerini tuttuğu ve yüzeyindeki S proteini aracılığı ile bu hücrelerin üzerinde yer alan ve kısaca ACE-2 (*Angiotensin-converting enzyme 2*) olarak isimlendirilen reseptöre bağlandığı gösterilmiştir (**Hoffmann ark., 2020**). Bu bağlanma sonrası etkenin hücre içine alınmasında, yine konak hücre membranında bulunan ve kısaca TMPRSS2 (*Type 2 transmembrane serine protease*) adı verilen bir enzimin katkısı gerekir ve onun yardımı ile hücreye tutunan virüs içeriye alınır. Bu aşamadan sonra virüsün genomu olan RNA, enfekte olan hücrenin sitoplazmasına geçer ve virüsün replikasyon yani çoğalma süreci başlar. Sonuçta adeta bir "virüs fabrikası" konumundaki hücre içinde çok sayıda

yeni SARS-CoV-2 üretimi gerçekleşir ve bu virüsler konak hücresinin yıkımı ile etrafa yayılıp yeni hücreleri enfekte ederler. İlginç olan, grip etkeni gibi diğer solunum sistemi enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmaların aksine, SARS-CoV-2'ye özgü reseptör olan ACE2, sadece solunum yolları hücrelerinde bulunmaz; bu reseptörün solunum sistemi dışında, sindirim, ürogenital, sinir sistemleri gibi vücudumuzdaki hemen tüm bölgelerde yer alan doku ve organlarda bulunması, SARS-CoV-2'nin tüm vücutta enfeksiyonlara neden olmasına yol açar (**Wadman, 2020**).

SARS-CoV-2 ve mutasyonlar

Mutasyon konusu, pandemi süresince toplumda çok dillendirilen, oluşacak farklılaşmalar ile virüsün davranışının değişime uğrayacağı konusunda çeşitli spekülasyonların yaratıldığı bir alandır. Pandemi başlar başlamaz bir çok araştırma ekibi, SARS-CoV-2 izolatlarını gelişmiş moleküler biyoloji teknikleri ile inceleyerek, etkende önemli davranış değişikliklerine neden olacak mutasyonların bulunup bulunmadığını araştırmaya başladılar. Doğrusunu isterseniz bugüne dek çok sayıda mutasyon belirlendiği halde bunlar arasında virüsü daha tehlikeli kılacak bir mutasyona rastlanmadığını söyleyebiliriz. Evet, RNA virüslerinde mutasyonlara sık rastlanmaktadır; ancak RNA virüsleri oldukları halde genel anlamda Coronavirüs'lerde (CoV) beklendiği kadar sık mutasyonun oluşmadığı saptanmıştır (**Su ark., 2016**). SARS-CoV-2 örneğinde ise saptanan farklılaşmaların yaklaşık %80'ninin, "sessiz mutasyonlar" olarak tanımlanan ve virüsün davranışında köklü değişikliklere yol açmayacak mutasyonlar olduğu saptanmıştır (**Van Dorp, 2020**). Ülkemizde gerçekleştirilen bir çalışmada incelenen virüslerde saptanan üç nükleotid sübstitüsyonu belirlenmiş olup, bu değişikliğin Avrupa'da izole edilen virüslerde de gözlemlendiği, ancak virüsün davranışında farklılaşmaya yol açıp açmadığının izlenmesi gereken bir konu olduğu vurgulanmıştır (**Demir, 2020**).

SARS-CoV-2'nin evrimsel hızı yaklaşık 6×10^{-4} nükleotit/genom/yıl olarak hesaplanmaktadır. Bu hız 32 kb büyüklüğünde bir genoma sahip olan SARS-CoV-2'de yılda yaklaşık 20 nükleotitlik bir farklılaşma olacağı anlamına gelmektedir (**Van Dorp, 2020**). Virüsün ilk saptanmasından kısa süre sonra orijinal virüsten iki nükleotit farklılık gösteren izolatlar belirlenmiştir. ORF8 bölgesindeki bir değişiklik 84. aminoasitin lösin'den serin'e dönüşümüne (S84L) neden olmuştur. Serin içerenler "S", lösin içerenler ise "L" soyları (*clade*) olarak adlandırılmıştır (**Tang ark., 2020**). Kısa süre sonra L soyunda yer

alan virüslerin bazılarında S proteininde D614G; kısaca aspartik asidin, glisin ile yer değişimi ile karakterize değişiklikler ortaya çıkmış ve bu izolatlar "G" (glisin) soyu olarak adlandırılmıştır. D614G varyantlarının daha patojen olabileceği öne sürülmüşse de, bu mutasyona sahip virüslerin farklı coğrafyalarda sıklıkla görülmesine karşın, daha ağır hastalık yaptıklarına dair bulgular bulunmadığı ve aşının bu özelliği taşıyan virüslere etkisiz kalmasının söz konusu olmadığı belirlenmiş (**Grubaugh ark., 2020**); hatta bu farklılaşmanın gözlemlendiği virüslerin, ACE2 reseptörlerine daha güçlü bağlanmaları sonucu daha kolay nötralize oldukları, yani geliştirilecek aşının bu mutatlara karşı daha da etkili olabileceği ileri sürülmüştür -bu araştırma, yazının kaleme alındığı tarihte henüz hakemli dergilerde yayına dönüşmemiştir- (**Weissman, 2020**). Polimeraz genindeki P314L mutasyonu anti-virallerin hedefi olan bir bölgededir. Bu farklılaşmanın pratikte bir direnç sorunu yaratıp yaratmayacağı yapılacak ileri tetkikler ile daha net ortaya konacaktır (**Pachetti ark., 2020**).

2020 yılının sonuna doğru farklı mutasyonları bünyesinde toplayan **yeni varyantların** saptanması tabloyu değiştirmiştir. Dizi analizleri konusunda en başarılı çalışmalara imza atan İngiltere'de yoğun biçimde sürdürülen RNA incelemeleri, Aralık 2020 döneminde yeni bir virüs alt çeşidinin hızla yayıldığını, **B.1.1.7** olarak tanımlanan bu varyantın S gen bölgesinde toplam 8 farklılığı (6 nokta mutasyonunu ve 2 silinme -delesyon- tipi farklılaşma) taşıdığı gösterilmiştir (**Rambaut ark., 2021**). Bu farklılaşmalara baktığımızda örneğin **N501Y** adlı değişimin (asparajinin, tirozin ile yer değiştirmesi) virüsün reseptörlere daha güçlü bağlanmasına neden olduğu, **P681H** değişiminin virüsün hedef hücrelere girişini arttırdığı, **HV69/70** silinmesinin ise antikora bağlanma özelliğini azalttığı yönünde özellikleri saptanmıştır (**Liu, 2020; Verkhivker, 2020**). (B.1.1.7 mutantlarında aslında 17 değişim saptanmış olup, genomun N ya da ORF bölgelerinde oluşan değişimlerin önemi henüz net olarak anlaşılmadığından, burada tartışılmayacaktır). Aslında belirlenen tüm bu değişimler tek başlarına, ayrı ayrı farklı ülkelerde saptanmış olup, konuyu önemli kılan, tüm bu mutasyonların B.1.1.7 suşlarında bir arada bulunmasıdır. Sonuçta "bu farklılaşmaların nasıl oluyor da tek bir virüs suşunda toplanmaları mümkün olmuştur" sorusuna yanıt aranmış ve söz konusu varyantın, bağışıklık yetmezliği olan hastalarda virüsün aylarca etkin olarak çoğalması ve hızla evrimleşmesi ile ortaya çıktığı görüşü kabul edilmiştir (**Choi ark., 2020**).

Aralık 2020 döneminde İngiltere'den bildirilen varyant bilgisini, kısa süre sonra Güney Afrika Cumhuriyetinden bildirilen **B.1.351** (ya da kısaca V.2) varyantı, Ocak 2021 döneminde ise önce Brezilya, daha sonra Japonya'dan bildirilen **P.1** (ya da V.3) varyantı izlemiştir (**Tegally, 2020; Voloch, 2020**). Bugün için yukarıda belirtilen üç varyant konusu gündemde olup, yakın gelecekte başka varyantların da saptanması olasıdır. V.2 varyantının, V.1 suşlarında olduğu gibi daha kolay yayılma özelliğine sahip bir virüs olduğu kabul edilmektedir; ancak daha ağır hastalık yapma özelliği henüz bilimsel olarak kanıtlanmamıştır. Benzer bir durum, Brezilya'nın Amazon bölgesindeki hastalarda saptanan V.3 varyantı için de geçerlidir. V.2 ve V.3 varyantlarında saptanan **E484K** farklılaşması, virüsün nötralize olması için fazla miktarda antikor gerekmesine yol açmakta; konvalesan ya da post-aşı antikorlarının tamamen etkisiz kalmasına yol açmasada, etkisini azaltmaktadır (**Wise, 2021; Jangra ark., 2021**). Aşağıdaki tabloda, bugün için önemli olan varyantlar ve sahip oldukları amino asit değişimleri gösterilmiştir.

Varyantlar gündeme geldiğinde, yaratabilecekleri sorunlar üç başlık altında gündeme gelmektedir:

1. Re-enfeksiyona yol açma olasılığı: COVID-19 geçiren, iyileşen, ancak bir süre sonra tekrar hastalık geçirdiği belirlenen olgularda, bu gelişme farklı nedenlere bağlanmaktadır (ilk enfeksiyonun yeterli bağışıklık oluşturmaması, oluşan bağışıklığın kısa sürede kaybolması gibi); bu açıklamalardan biri de, kişinin ikinci kez karşılaştığı etkenin bir varyant olması ve ilk hastalıkta etken olan orijinal virüse karşı gelişen antikorların, varyanta karşı etkisiz kalmasıdır. Bu olasılığı konu alan az sayıda çalışma bulunmaktadır (**Nonaka ark., 2021; Harrington ark., 2021**). Ancak elde edilen kısıtlı bulgular geçirilen ilk enfeksiyonda oluşacak antikorların, bazı varyantlar için etkili olmayabileceğini düşündürmüştür (**Tillett, 2020**).

2. Antikordan kaçış: Belirtilen re-enfeksiyon olasılığındaki olumsuzluğu irdelemek için, hastalığı geçiren kişilerden alınan konvalesan dönem plazmaları, varyant suşlar ile kontrol edilerek ne oranda nötralizasyon gösterebildikleri araştırılmıştır. Her bireyde farklı antikor titresi bulunduğundan bir genelleme yapmak mümkün olmasada, başta E484K değişimi olmak üzere RBD'de meydana gelen farklılaşmaların, nötralizasyon düzeyini >10 kez azalttığı; bu durumun özellikle Güney Afrika ve Brezilya varyantları için önem arzettiği bildirilmiştir (**Greaney ark., 2020**). Ayrıca N501Y mutasyonuna sahip varyantların, konvalesan serum tarafından

yeterince nötralize edilemediği, bu durumun re-enfeksiyonlarda ve aşından kaçış durumunun nedeni olabileceği savunulmuştur (Cele ark., 2021).

3. Aşılardan etkilenme: Elbette belirtilen varyantlar gündeme geldiğinden beri, en çok merak ve endişe edilen konu, kullanıma giren aşılarda bu varyantlara karşı etkili olup olmadıkları ile ilgilidir. Bu konuyu ele alan ilk çalışmalarda, fare modellerinde orijinal suşa karşı hazırlanmış aşılarda, mutant suşlara karşı etkili olduğu saptanmıştır (Gu, 2020). Daha sonra B.1.1.7 varyantının psödovirüs partikülleri hazırlanarak BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) aşılması sonucu oluşan antikolar ile deneye alınmış ve nötralizasyon gücünde bir farklılık saptanmadığı bildirilmiştir (Muik ark., 2021); buna karşın gerçek varyant suşları ile yapılan benzer bir çalışmada, aşının etkisinde kısmen de olsa azalma saptanmıştır (Collier, 2021). Aynı aşının 69/70 delesyonuna, ve E484K, N501Y değişimleri üzerine etkisinin, benzer şekilde önemli etkinlik sorunu yaratmadığı belirlenmiştir (Xie, 2021). Buna karşın mRNA-1273 (Moderna) aşısının B.1.351 varyantına karşı kısmen etkili olduğu ve oluşan antikoların nötralizasyon özelliklerinde azalma olduğu saptanmıştır (Wu, 2021). Ayrıca, duyuru şeklinde yapılan haberlerden, Astra-Zeneca aşısının Güney Afrika suşları olan B.1.351'e karşı yeterince koruyucu olmadığı; Sinopharm aşısının ise varyantlara karşı etkili olduğu duyurulmuştur.¹

Bugün için ortaya çıkan varyant suşların daha fazla bulaştırıcılık özelliğine sahip olduğu; ya da daha çok sayıda ölümlere neden olduğunu gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır (Liu, 2021; Davies, 2021). Bazı yayınlarda ise, oluşacak farklılaşmaların, belli grup hastalara uygulanacak konvalesan serum ya da monoklonal antikor tedavilerinin etkisiz kalmasına neden olabileceğine dikkatler çekilmiştir (Starr ve ark., 2021). Varyantların yayılma eğilimi söz konusu olduğu durumlarda, alınması gereken önlemlerin başında halk sağlığı önlemlerine uyumun geldiği bilinmektedir. Doğru maske kullanımı, fiziksel mesafe ve el hijyeni kurallarına uyma, kapalı alanlarda olabildiğince az bulunma, bu ortamların uygun biçimde havalandırılması, sosyal ilişkileri en aza indirmek, karantina ve izolasyon kurallarına eksiksiz uyum gösterilmesi basit gibi görünen ancak etkisi kanıtlanmış önlemlerdir. Öte yandan moleküler sürveyans sisteminin oluşturulması, saptanan suşlarda dizi analizleri ile bilinen ve henüz saptanmamış varyantların araştırılması, her ülkede yetkililerin desteklemeleri gereken bilimsel yaklaşımlardır.

SARS-CoV-2'nin virolojik yöntemlerle saptanması

Bilimsel çalışmalar değerlendirilirken, incelemelerin yapıldığı koşullara ve yöntemlere dikkat edilmesi; farklı nitelikteki araştırma sonuçlarını kıyaslamaktan ve elde edilen bulgulardan genellemelere gidilmesinden kaçınılmalıdır. Nitekim SARS-CoV-2 virüsünün "insan vücudu dışında kalış süresini" konu alan çalışmalarda, dış ortamlarda virüsün 2 saat-9 gün arası değişen sürelerle (üzerinde bulunduğu cansız maddeye -tahta, plastik, cam vb.- bağlı olarak) saptandığı belirtilmiş ve bu nedenlerle eşyalardan virüsün bulaşacağı belirtilmiştir (Kampf ve ark., 2020). Ancak bu "saptamanın" PCR yöntemi ile yapılan çalışmalara dayanmakta olduğu, virüsün genomu olan RNA'yı (ya da RNA'nın bir parçasını) belirleyen bu testin, virüsün "canlılığını" göstermediği; kısacası elde edilen bu tip bulguların, dış yüzeylerden bulaş olabileceğinin göstergesi olarak kabul edilemeyeceği anlaşılmıştır (Sethuraman ve ark., 2020). Aynı yaklaşım, etkenin PCR ile dışkıda saptanması için de söz konusudur ve SARS-CoV-2'nin bu tip muayene maddelerinde moleküler biyoloji teknikleri ile gösterilmesi, canlı virüs varlığı deneysel çalışmalar ile gösterilmeden, oral-fekal yoldan bulaştığının göstergesi olarak değerlendirilmesini hatalı kılar (Yeo, 2020).

Öte yandan viral hepatitler, grip ya da HIV enfeksiyonları gibi bir çok bulaşıcı hastalığının tanısında yüksek duyarlılığa sahip olduğu bilinen PCR yönteminin SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının belirlenmesinde benzer düzeyde sonuç vermediği; özellikle alınan muayene maddelerinin özelliklerinden kaynaklanan duyarlılık sorununun söz konusu olduğu; sonuçta adı geçen moleküler biyoloji testinin klinik duyarlılığının %58-96 arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (Green ve ark., 2020). Bu bağlamda PCR testi için muayene maddesinin nereden ve nasıl alınması önemli bir konudur ve özellikle alt solunum yollarını tutan pandemi etkeninin yüksek oranda saptanması için bronkoalveoler lavaj, ya da balgam örnekleri uygundur (Loeffelholz ve Tang, 2020). Ve nihayet virüsün dinamiğine bağlı olarak SARS-CoV-2-RNA'sının PCR ile saptanmasında bazı beklenmedik sonuçların karşımıza çıkabileceğini akıldan tutmak gerekir; örneğin konvalesan dönemde pozitif sonuç veren olgular asemptomatik olgularda olduğu kadar, iyileşen olgularda bildirilen pozitiflikler gibi (Chen ve ark., 2020; Wu, 2020). Sonuç olarak pozitif PCR testinin SARS-CoV-2 örneğinde her zaman aktif replikasyonun ve canlı virüs varlığının göstergesi olmadığı; örnek alınımının uygun olmamasına bağlı olarak yalancı negatifliklerin gözlenebileceği

unutulmamalı; klinik bulgular ve tomografi sonuçlarına göre COVID-19 hastası olduğu düşünülen ancak PCR testi negatif bulunan çok sayıda (ortalama %40) olgu bulunduğu akıld tutulmalıdır (**Sethuraman ve ark., 2020**).

Toplumsal bağışıklık konusu

Toplumlarda bir etkene karşı belirli oranda enfekte olmuş kişiye ulaşılması durumunda, hastalık yayılımının durdurulabileceği 20 yüzyılın başından beri bilinen ve konuşulan, artık klasikleşmiş bir epidemiyoloji bilgisidir. Pandemi sürecinde de bazı ülkeler en azından bu yaklaşımın uygulanabileceğini ve sonuçta salgının hızının kesilebileceğini dile getirmişlerdir. İngiltere’de Mart 2020 döneminde, ülke pandemi sorumlusu Graham Medley bu yaklaşımın benimsenebileceğine dikkat çekmiş; ancak Ağustos ayı haftalık basın toplantısında DSÖ yetkililerinden biri olan Mixchael Ryan bu bakış açısının tehlikeli olduğunu vurgulayarak, uyulması gereken önlemlerin geçerliklerini koruduğunu; toplumsal bağışıklık düzeyinden çok uzak olduğumuzu belirtmiştir (**Jones ve Helmreich, 2020**). Yapılan bir matematik modelleme çalışmasında ise, toplumsal bağışıklığın COVID-19 pandemisinde etkili olabilmesi için ülkelerde %50 kadar bireyin etken ile temas etmiş olması gerektiği; bu aşamaya gelinirken Fransa’da 100.000-450.000, ABD’de ise 500.000-2.100.000 kişinin yaşamını yitireceği hesaplanmış ve bu nedenle söz konusu yaklaşımın düşünülmemesi gerektiği belirtilmiştir (**Fontanet ve Cauchemez, 2020**).

Çocuklarda durum: Okulları açalım mı, açmayalım mı?

Pediyatrik COVID-19 olgularının tüm olgular arasında küçük bir bölümü oluşturduğu; hastalanan çocukların enfeksiyonu göreceli olarak hafif geçirdikleri; bu durumdan, yaşamın erken döneminde SARS-CoV-2 spesifik reseptörü olan ACE2’nin düşük düzeyde eksprese edilmesi, aynı dönemde güçlü doğal bağışık yanıtın söz konusu olması ve nihayet çocukluk çağında geçirilen diğer CoV enfeksiyonlarının çapraz reaksiyon uyarınca SARS-CoV-2’ye karşı non-spesifik koruma sağlaması gibi farklı nedenler sorumlu tutulmuştur (**Brodin, 2020; Morand ve ark., 2020**). Bu arada pandeminin ilk aylarında, COVID-19’a yakalanan çocuklarda Kawasaki hastalığının oluşabileceği ileri sürülmüşse de, yapılan çalışmalarda gözlenen semptomların, Kawasaki sendromundakine benzer tablo ile seyreden “çoklu sistem inflamavuar sendromu” olduğu anlaşılmıştır (**Jiang ve ark., 2020**).

Çocuklarda COVID-19 olgusunun irdelenmesinde konu doğal olarak işin pratik yönüne yansımaktadır:

okullar açılmalı mı? eğitim devam etmeli mi? yoksa alınması gereken önlemler kapsamında okullar da kapatılmalı mı? Bu konuda da, yeni bulgular ışığında, pandeminin erken dönemlerindeki farklı görüşler ağırlık kazanmaktadır. Önceleri çocukların hastalığı toplumda yayabildikleri; okulların birer enfeksiyon odağı olacağı ve bu nedenle eğitime ara verilmesi savunulurken, gün geçtikçe çocuklar arası bulaşın ender olduğu; asıl bulaşmanın erişkinlerden çocuklara olduğu; ve okulların açılmasının toplum genelinde enfeksiyonun yaygınlaşmasına çok etki etmediği kabul edilmektedir (**Munro ve Faust, 2020; Lordan ve ark., 2020**).

Re-enfeksiyon sorunu: Gerçek mi? Ne tür olumsuzluklara yol açabilir?

Her ne kadar pandeminin sonlandırılmasında küresel beklenti etkili bir aşının geliştirilmesi yönünde ise de, son günlerde gündeme gelen re-enfekte olgular, kafaların karışmasına neden olmuş; etkili olması beklenen aşının silahşörleri olacak olan antikorların bizleri ne oranda ve ne süreyle koruyacağı tartışmasının başlamasına yol açmıştır. Önce Hong Kong’dan daha sonra Belçika ve Hollanda gibi Avrupa ülkelerinden, ve nihayet ABD’den, enfekte olan, tedavi alan, iyileşen, testleri negatif bulunup hastaneden taburcu olan, ancak bir süre sonra yeniden COVID-19 belirtileri ile hastaneye geri dönen ve PCR testi tekrardan pozitifleşen olgular bildirilmiştir (**Ye, 2020**). Bu kişiler acaba yeni bir virüs suşu ile mi enfekte olmuşlardır? İlk enfeksiyon sırasında oluşan spesifik antikorlar ikinci enfeksiyonun etkenine karşı yeterince koruyucu etki göstermemekte midir? Yoksa ilk enfeksiyon sırasında sorumlu etken latent fazda vücutta mı gizlenmekte ve bir süre sonra alevlenme şeklinde enfeksiyona mı yol açmaktadır? (**To, 2020; Li ve ark., 2020**). Doğrusunu isterseniz yazının kaleme alındığı tarihte, henüz bu soruların yanıtları tam olarak verilmemiş idi ve re-enfeksiyon söz konusu ise: ikinci enfeksiyonun sıklığı, daha mı hafif geçtiği ve en önemlisi bu durumun aşılardan beklentileri ne oranda etkileyeceği tartışılmakta idi (**Ledford H, 2020**).

Pandeminin demografik özellikleri

COVID-19 pandemisinin ilk bulguları ortaya çıktığında, risk altındaki grupların yaşlılar ve süregen hastalığı olanlar şeklinde tanımlandığını gördük. Nitekim Çin’den bildirilen ilk çalışmalarda hastaların ağırlıklı olarak bu gruplarda görüldüğü; özellikle gençlerde ve çocuklarda soruna çok ender rastlanmakta olduğu bildirilmiş idi. Ancak salgının farklı coğrafyalara yayılması ile birlikte, sorunun her yaş grubunda görüldüğü; hatta zaman içinde bazı

ülkelerde 40 yaş altındakilerin ağırlık kazanmaya başladığı saptanmıştır (**Mallapaty, 2020**). Öte yandan enfekte bireylerin cinsiyet dağılımında erkeklerin daha fazla risk taşıdıkları, bu durumun cinsiyetler arasındaki immünolojik nitelik farklılığından kaynaklandığı; özellikle her iki cinsin etkene karşı yanıt oluşturmada ürettikleri sitokin gruplarının belirleyici olduğu savunulmuştur (**Bunders ve Altfeld, 2020; Wong, 2020**).

Pandemi döneminde bilimsel yaklaşımların önemi

Bilimin başarıları, bilim insanları ile yöneticiler arasındaki ilişkiyi eskiye oranla çok daha karmaşık hale getirmiştir: bilim insanları toplumun bilimi desteklemesini, ama yönetmemesini isterler; oysa kamuoyunun bilim üzerine bir tür denetim uygulamasına yönelik talepler artmaktadır. Hükümetler kendi paylarına araştırmaları planlamayı ve bu araştırmaları ekonomik getirisi olacağına inandıkları alanlara yönlendirmeyi isterler. Bilim dünyası da bunun hatalı bir yaklaşım olduğunu savunur.

Özellikle pandemi süresince farklı ülkelerde yaşanan bazı olumsuz gelişmeler “bilimsel doğru” peşinde koşan sağlık çalışanları için olumsuz ve üzücü olaylar ile karşılaşmalarına neden olmuştur. Örneğin Uluslararası Af Örgütü, Mısır’da, Mart ve Haziran ayları arasında dokuz sağlık çalışanının, güvenlik kaygılarını ifade etmeleri veya hükümetin pandemiyle mücadele yöntemlerini eleştirmeleri sonucu, ‘yanlış haberler yaymak’ ve ‘terör’ gibi aşırı geniş ve muğlak suçlamalarla keyfi olarak gözaltına alındığını belgelemiştir. İran’da COVID-19 salgınının resmi açıklamadan bir ay önce başladığına ve hükümetin gerçek rakamları gizlediğine, sayılarla ilgili şeffaf bir bilgi akışı sağlanmadığına dair savların yer aldığı, bilim kurulu üyesi Muhammed Rıza Mahbubfer ile gerçekleştirilen ve «Hükümetin istatistik rakamlarına güvenilmiyor” başlığıyla sunulan röportaj nedeniyle, Cihani Sanat gazetesine yayın yasağı konmuştur (**Amnesty International, 2020**). Ülkemizde ise Prof. Dr. Kayıhan Pala hakkında, 21 Nisan’da yaptığı “Türkiye’de henüz salgının tepe noktasını görmediğimizi düşünüyoruz” açıklaması nedeniyle “halkı yanlış bilgilendirdiği, paniğe yönlendirdiği” iddiasıyla, Bursa Valiliği İl İdare Kurulu, Bursa Cumhuriyet Başsavcılığı’na suç duyurusunda bulunmuş; savcılık ise suç duyurusunu görevsizlik kararı ile Uludağ Üniversitesi Rektörlüğüne göndererek bir soruşturma başlatılmasını talep etmiştir. Soruşturmayı tamamlayan Uludağ Üniversitesi Rektörlüğü Sayın Pala’nın açıklamasının, ‘Herkes bilim

ve sanatı serbestçe öğrenme ve öğretme, açıklama, yayma ve bu alanlarda her türlü araştırma hakkına sahiptir’ düzenlemesini yapan anayasanın 27. maddesi kapsamına uygun olduğu sonucuna varmış; “Bilim insanın pandemiye izlemesi, veri toplaması, değerlendirmesi, yayınlaması, akademik olarak olağan bir durum, Anayasal bir hak” ifadesine yer vererek açılan soruşturmaya gerek olmadığı kararını almıştır (**Gazete Duvar, 2020**).

Ülkemizde sağlık otoritesinin pandemi sürecini yönetme biçimi ile ilintili çeşitli eleştiriler farklı platformlarda dile getirilmektedir. Yeterince şeffaflık olmaması, bulguların paylaşımının bir türlü gerçekleşmemesi ve nihayet yapılacak bilimsel çalışmaların merkezi otorite tarafından izine tabi tutulma kararı başlıca eleştiri konularıdır (**Bayram ve ark., 2020**). Her ne kadar belirtilen konulara yanıt olarak Sağlık Otoritesinin itirazları yayınlanmış olsa da (**Koca, 2020**), ülke genelinde hastanelerin doluluğu, sağlık çalışanlarının çaresizce haykırıları ve yurt çapında tabip odalarına gelen haberler, işlerin söylenildiği kadar yolunda gitmediğini göstermektedir (**Bir + Bir Forum, 2020**).

Bilim insanlarının bilimsel bilgilerine dayanarak yaptığı değerlendirmelere eğer bir karşılık verilecek ise, bunun yolu onu baskı altına almak için hakında ceza soruşturması açmak, ceza tehdidi yöneltmek değildir; bu değerlendirmelerin neden hatalı olduğunu, bilimsel metoda, kanıta dayanan çalışmalarla açıklamaktır. Pandeminin tüm toplumun ve sağlık çalışanlarının sağlığı, yaşamı için ciddi tehdit oluşturduğu günlerdeyiz. Bu büyük sorunla, bilim insanlarını, hekimleri susturarak değil, onların eleştirel düşüncelerini ve önerilerini hiçbir kaygı duymadan özgürce ifade etmelerini sağlayarak, onlardan yararlanarak baş edebiliriz.

Bilimsel yayınlarda durum

Bilimsel çalışmalar, hakemli dergilerde yayın haline döndüğünde geniş okuyucu kitlesi ile buluşarak değer kazanır. Ancak ender de olsa, bu süreçte bazı “kazalara” rastlamak olasıdır. Bu bağlamda pandemi döneminde yaşanan ve bilime güveni sarsan, bilimin ticarileşmesinin sakıncasına örnek teşkil edecek bir gelişmeye değinmek uygun olacaktır. 22 Mayıs 2020 tarihinde Lancet dergisinde Dr M. Mehra ve arkadaşlarının COVID-19 hastalarının tedavisinde hidroklorokin kullanımı ile ilgili bir makaleleri yayınlandı; yazarlar çalışmalarında, söz konusu tedavi protokollerinin bir yararını görmediklerini belirterek, üstelik hastalarda gelişen

çeşitli kardiyolojik sorunlara dikkat çekiliyordu (**Mehra, 2020a**). Altı kıtaya dağılmış toplam 671 hastaneden alınan 14.888 hastaya ait bilgilerin irdelendiği ve "Surgishere Corporation" ismindeki bir data toplayıcı kuruluştan sağladıkları hasta dosyalarına ait verilerinin analizine dayanan bu çalışma, kısa sürede geniş yankı uyandırdı; ancak hasta ve tedavi protokollerinin homojen olmadığı gerekçe gösterilerek ağır eleştiri alan çalışma grubu, kısa süre sonra yazıyı dergiden çektiklerini ilan ettiler ve Lancet dergisinde 4 Haziran tarihinde yazının geri çekilme nedenlerini açıklayan bir yazı yayınladılar (**Mehra, 2020b**). Daha sonra verileri sağlayan, Food and Drug Administration (FDA) onaylı (!) kuruluşun güvenilirliği konusunda bilgiler gelmeye başladı ve "Surgishere Corporation" şirketinin kurucusu Dr Sapon Desai ağır biçimde eleştirildi.

Burada makalenin değeri ve eleştirilen noktaları tartışmak istemiyorum; ancak tüm olup bitenler, veri toplamanın da ticari bir meta haline gelmesinin sakıncalarını göstermekte; saygın bir tıp dergisinde çıkan makalenin güvenilirliğinin tartışılması ve sonuçta "bilime" güveni zedeleyici bir gelişmeye yol açması nedeni ile önemlidir.

Yeri gelmişken bilim dünyasında yaşanan "yayın" sorununa kısaca değinmek uygun olacaktır. Özellikle pandemi döneminde çok fazla çalışmanın dergilere gönderildiği, pandemi öncesi döneme oranla en az beş misli makalenin dergilere yayınlanması için gönderildiği, sonuçta bir "yayın enflasyonu" (infodemik) yaşandığı görülmektedir (**Editorial, 2020**). Bu durumda makalelerin değerlendirilme süreçleri ayrı bir önem kazanmıştır. Bir yandan çağımızın özelliği olarak karşımıza çıkan "süratli olma" dürtüsü, öte yandan başarı kazanma kaygısı ile "ilk olma" endişesi, dönem dönem dergileri ve editörler kurullarını açmaza sürüklemekte ve çeşitli sorunlar ortaya çıkmaktadır. Şimdiye dek "itici faktör" olarak kabul edilen "çalışmayı yayına dönüştürme" kaygısı, artık bazı olumsuzlukların kaynağını oluşturacak şekilde özensizliğe yol açmaktadır. Bu bağlamda hakemlik süreci ve editörün rolü daha da önem kazanmaktadır.

Politika-bilim ilişkisinde dönem dönem gözlenen olumsuzluklar, kurumların aldıkları kararların zaman içinde değişmesi konusunda da yaşanmıştır. FDA tarafından alınan COVID-19 hastalarının tedavisinde hidrosiklorokin kullanımı onayı, pandemi sürecinde gözlenen önemli bir örnektir. 28 Mart 2020 tarihinde bu tedavi yaklaşımına onay veren kuruluş, 15 Haziran 2020 tarihinde kararını

geri çekmiş ve bu kez ilacın kullanımının etkili olmadığını ilan etmiştir (**Thomson, 2020**).

Sonuç

Yaşadığımız pandemi süreci bilimsel yaklaşımın değerini yeniden gözler önüne sermiştir. Bilimin gereği olarak, zaman içinde yeni görüşlerin ortaya atılması, eskiden belirlenmiş doğruların yeni veriler ışığında değişebileceği ve bu durumun "çelişkiler" olarak değerlendirilmemesi kabul edilmelidir. COVID-19 salgını süresince yaşananlar bu duruma bir dizi örnek içermektedir. Unutmayalım ki, bir salgınla mücadelede elimizdeki tek etkili yol bilimsel çalışmaların önderliğinde bulunacak çözüm yollarından geçmektedir. Ve bu hedefe ulaşma, ancak bilime, bilimsel çalışmalara öncülük görevi vererek sağlanabilir. Günümüzde bilime güven duyulmasına, bilimin de güvenilir olmasına çalışmak daha da önem kazanmıştır. Geline bu aşamada "sağlam ve doğru bilime" her zamankinden daha çok ihtiyacımız var.

Dipnot

1 (<https://www.nytimes.com/2021/02/07/world/south-africa-astrazeneca-vaccine.html>; <https://www.thenationalnews.com/uae/science/sinopharm-vaccine-may-be-less-vulnerable-to-COVID-19-variants-say-immunologists-1.1152392>).

Kaynaklar

- Agamben, G.** (2020) COVID-19 tartışmasına dair yazılar. "Çivisi çıkan dünya. COVID-19 salgını üzerine muhasebeler. Derleyen Erkal Ünal kitabında, s.11, 1. Basım, İstanbul.
- Amnesty International** (2020) Exposed, Silenced, Attacked: Failures to protect health and essential workers during COVID-19 pandemic. Index: POL 40/2572/2020, London.
- Asadi, S., Bouvier, N., Wexler, A.S., Ristenpart, W.D.** (2020) The coronavirus pandemic and aerosols: does COVID-19 transmit via exhaled particles? *Aerosol Sci Tech* 54(6): 635-638.
- Bayram, H., Köktürk, N., Elbek, O., Kılınç, O., Saymer, A., Dağlı, E., on behalf of the Turkish Thoracic Society.** (2020) Interference in scientific research on COVID-19 in Turkey. *Lancet* 396:4623.
- Bir+Bir Forum.** Salgına Körükle gitmek. Erişim 6 Eylül 2020. <https://birartibir.org/siyaset/825-salgina-korukle-gitmek>.
- Brodin P** (2020). Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatrica* 109: 1082-1083.
- Bunders, M., Altfeld, M.** (2020). Implications of sex differences in immunity for SARS-CoV-2 pathogenesis and design of therapeutic interventions. *Immunity* 53: 487-495.
- Cele, S., Gazy, I., Jackson, L. ve ark.**, (2021) Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 variants from neutralization by convalescent plasma. *medRxiv* <https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250224>.
- Chen, D., Xu, W., Lei, Z. ve ark.** (2020). Recurrence of positive SARS-CoV-2 RNA in COVID-19: a case report. *Intern J Infect Dis* 93: 297-299.

- Choi, B., Choudhary, M.C., Regan, J. ve ark.** (2020) Persistence and evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host. *N Engl J Med*; 383(23): 2291.
- Collier, D.A., Meng, B., Ferreira, IATM ve ark.** (2021) Impact of SARS-CoV-2 B.1.1.7 spike variant on neutralization potency of sera from individuals vaccinated with Pfizer vaccine BNT162b2. *medRxiv doi.org/10.1101/2021.01.19.21249840*.
- Collier, D.A., Meng, B., Ferreira, IATM et al.** Impact of SARS-CoV-2 B.1.1.7 spike variant on neutralization potency of sera from individuals vaccinated with Pfizer vaccine BNT162b2. *medRxiv doi.org/10.1101/2021.01.19.21249840*.
- Davies, N.G., Jarvis, C.I., CMMID, COVID-19 Working Group ve ark.** (2021) Increased hazard of death in community-tested cases of SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01. *medRxiv doi.org/10.1101/2021.02.01.21250959*.
- Demir, A.B., Benvenuto, D., Abacıoğlu, H., Angeletti, S., Ciccozzi, M.** (2020). Identification of the nucleotide substitutions in 62 SARS-CoV-2 sequences from Turkey. *Turk J Biol* 44: 178-184.
- Editorial** (2020). COVID-19: a stress test for trust in science. *Lancet* 396: 799.
- Fontanet, A., Cauchemez, S.** (2020). COVID-19 herd immunity: where we are? *Nature Rev Immunol* <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00451-5>.
- Gandhi, M., Yokoe, D.S., Havlir, D.V.** (2020). Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control COVID-19. *N Engl J Med* 382: 2158-2160.
- Gazete Duvar**, Prof Dr Kayihan Pala hakkındaki soruşturma sonlandırıldı. Erişim 6 Eylül 2020. <https://www.gazeteduvar.com.tr/gundem/2020/09/01/prof-dr-kayihan-pala-hakkındaki-sorusturma-sonlandirildi/>
- Greaney, A.J., Loes, A.N., Crawford, KHD ve ark.** (2020) Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies. *bioRxiv* <https://doi.org/10.1101/2020.12.31.425021>.
- Green, D.A., Zucker, J., Westblade, L.F. ve ark.** (2020). Clinical performance of SARS-CoV-2 molecular testing. *J Clin Microbiol* 58:58(8): e00995-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00995-20>.
- Grubaugh, N.D., Hanage, W.P., Rasmussen, A.L.** (2020). Making sense of mutations: what D614G means for the COVID-19 pandemic remains unclear. *Cell* 182: 794-795.
- Gu, H., Chen, Q., Yang, G. ve ark.** (2020) Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy. *Science* 2020;369: 1603.
- Harrington, D., Kele, B., Pereira, S. ve ark.** (2021) Confirmed reinfection with SARS-CoV-2 variant VOC-202012/01. *Clin Infect Dis* 2021 Jan 9;ciab014. doi: 10.1093/cid/ciab014
- He, D., Zhao, S., Lin, Q. et al.** (2020) The relative transmissibility of asymptomatic COVID-19 infections among close contacts. *Intern J Infect Dis*, 94: 145-147.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber H., Schroeder, S. et al.** (2020) SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181(2): 271-280.
- Jangra, S., Ye, C., Rathnasinghe, R. ve ark.** (2021) The E484K mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces but not abolishes neutralizing activity of human convalescent and post-vaccination sera. *medRxiv doi:https://doi.org/10.1101/2021.0.26.21250543*.
- Jiang, L., Tang, K., Levin, M. et al.** (2020). COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4.
- Jones, D., Helmreich, S.** (2020). The art of medicine. A history of herd immunity. *Lancet* 396: 810-811.
- Kampf, G., Todt, D., Pfaender, S., Steinmann, E.** (2020) Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 104: 246-251.
- Koca, F.** (2020) Promotion of scientific research on COVID-19 in Turkey. *Lancet* doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31864-x.
- Ledford, H.** (2020) Coronavirus reinfections: three questions scientists are asking. *Nature* 585(7824):168-169.
- Li, Y., Ji, D., Cai, W. ve ark.** (2020) Clinical characteristics, cause analysis and infectivity of COVID-19 nucleic acid re-positive patients: a literature review. *J Med Virol* <https://doi.org/10.1002/jmv.26491>
- Liu, H., Zhang, Q., Wei, P. ve ark.** (2021) The basis of a more contagious 501Y.V1 variant of SARS-CoV-2. *bioRxiv* doi.org/10.1101/2021.02.02.428884.
- Liu, S., Shen, J., Fang, S. ve ark.** Genetic spectrum and distinct evolution patterns of SARS-CoV-2. *Front Microbiol* 2020;11: a593548.
- Liu, S.L., Saif, L.J., Weiss, S.R., Su, L.** (2020). No credible evidence supporting claims of the laboratory engineering of SARS-CoV-2. *Emerg Microb Infect* 9; <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1733440>.
- Loeffelholz, M.J., Tang, Y.W.** (2020). Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections-the state of the art. *Emerg Microbes Infect* 9;(1):747-756.
- Long, Q.X., Tang, X.J., Shi, Q.L. et al.** (2020) Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Med* 26: 1200-1204.
- Lordan, R., TitzGerald, G.A., Grosser, T.** (2020). Reopening schools during COVID-19. *Science* 369: 1146.
- Mallapaty, S.** (2020). The coronavirus is most deadly if you are old and male. *Nature* 585: 16-17.
- Mehra, M.R., Desai, S.S., Ruschitzka, F., Patel, A.N.** (2020a) Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis www.thelancet.com Published online May 22, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).
- Mehra, M.R., Ruschitzka, F., Patel, A.N.** (2020b) Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis, *Lancet*, 395: 1820.
- Morand, A., Fabre, A., Minodier, P. ve ark.** (2020) COVID-19 virus and children: what do we know? *Arch Pediatr* 27: 117-118.
- Morens, D.M., Folkers, G.K., Fauci, A.S.** (2004) The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature* 430: 242-249.

- Muik, A., Wallisch, A.K., Sanger, B. ve ark.** (2021) Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *bioRxiv* doi.org/10.1101/2021.01.18.426984.
- Munro, A.P.S., Faust, S.N.** (2020). Children are not COVID-19 super spreaders: time to go back to school. *Arch Dis Child* doi:10.1136/archdischild-2020-319474.
- Nonaka, C.K.V, Franco, M.M., Graf, T. ve ark.** (2021) Genomic evidence of a SARS-CoV-2 reinfection case with E484K spike mutation in Brazil. *Preprints 2021, 2021010132* (doi: 10.20944/preprints202101.0132.v1).
- Oran, D.P., Topol, E.J.** (2020) Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Ann Intern Med* doi:10.7326/M20-3012.
- Pachetti, M., Marini, B., Benedetti, F. ve ark.** (2020) Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant. *J Trans* 18: 179-189.
- Rambaut, A., Loman, N., Pybus, O. ve ark.** (2021) Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations. <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563>.
- Sethuraman, N., Jeremiah, S.S., Ryo, A.** (2020). Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 323: 2249-2251.
- Sinopharm vaccine may be less vulnerable to COVID-19 variants, say immunologists.** <https://www.thenationalnews.com/uae/science/sinopharm-vaccine-may-be-less-vulnerable-to-covid-19-variants-say-immunologists-1.1152392>.
- South Africa says AstraZeneca's COVID-19 vaccine is not effective at stopping variant.** <https://www.nytimes.com/2021/02/07/world/south-africa-astrazeneca-vaccine.html>
- Starr TN, Greaney, A.J., Addetia, A. ve ark.** (2021) Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. *Science* 2021;371: 850.
- Su, S., Wong, G., Shi, W. ve ark.** (2016) Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol* 24(6): 490-502.
- Tang, X., Wu, C., Li, X. ve ark.** (2020). On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2, *National Science Review*, 7 (6), 1012–1023, <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>
- Tegally, H., Wilkinson, E., Giovanetti, M. ve ark.** (2020) Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *medRxiv* doi.org/10.1101/2020.12.21.20248640.
- Thomson, K., Nachlis, H.** (2020) Emergency use autorizations during the COVID-19 pandemic. Lessons from hydroxychloroquine for vaccine authorization and approval. *JAMA*, doi:10/1001/jama.2020.16253.
- Tillett, R.L., Sevinsky, J.R., Hartley, P.D. ve ark.** (2020) Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis* 2020;21: 52.
- Tö, K.K.W., Hung, I.F.N., Ip, J.D. ve ark.** (2020). COVID-19 reinfection by a phylogenetically distinct SARS-Coronavirus-2 strain confirmed by a whole genome sequencing. *Clin Infect Dis* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1275>.
- Van, Dorp, L., Acman, M., Richard, D. ve ark.** (2020). Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol* 83: 104351.
- Verkhivker, G.** (2020) Coevolution, dynamics and allostery conspire in shaping cooperative binding and signal transmission of the SARS-CoV-2 spike protein with human angiotensin-converting enzyme 2. *Int J Mol Sci* 2020;21(8268): doi:10.3390/ijms21218268.
- Voloch CM, Silva FR da, de Almeida LGP ve ark.** (2020) Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2 lineage from Rio de Janeiro, Brazil. *medRxiv* 2020; HYPERLINK "https://doi.org/10.1101/2020.12.23.20248598" 10.1101/2020.12.23.20248598
- Wadman, M., Couzin-Frankel, J., Kaiser, J., Maticic, C.** (2020). How does coronavirus kill? Clinicians trace a ferocious rampage through the body, from brain to toes. *Science* doi:10.1126/science.abc3208.
- Weissman, D., Alameh, M.G., LaBranche, C.C. et al.** (2020) D614G spike mutation increases SARS-CoV-2 susceptibility to neutralization. *MedRxiv* doi.org/10.1101/2020.07.22.20159905.
- WHO- Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: Mythbusters.** (2020a) Erişim 20 Eylül 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>.
- WHO-Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public** (2020b). Erişim 20 Eylül 2020. When and how to use masks <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/when-and-how-to-use-masks>.
- Wise J.** COVID-19: the E484K mutation and the risks it poses. *Brit Med J* 2021;372: doi:10.1136/bmj.n359.
- Wong, LSY., Loo, EXL., Kang, AYH., Lau, HX., Tambyah, PA., Tham, EH.** (2020). Age related differences in immunological responses to SARS-CoV-2. *J Allergy Clin Immunol* doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.026>.
- Wu, K., Werner, AP, Moliva, J.I., ve ark.** (2021) mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv* doi.org/10.1101/2021.01.25.427948.
- Wu, J., Liu, X., Liu, J. ve ark.** (2020). Coronavirus disease 2019 test results after clinical recovery and hospital discharge among patients in China. *JAMA Network Open* 3(5): e209759.
- Xie, X., Liu, Y., Liu, J. et al.** Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K, N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *Nature Med* 2021; doi: 10.1038/s41591-021-01270-4.
- Ye, H., Zhao, C., Yang, L. ve ark.** (2021) Twelve out of 117 recovered COVID-19 patients retest positive in a single-center study of China. *Eclin Med* 26: 100492.
- Yeo, C., Kaushal, S., Yeo, D.** (2020) Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet*, 5: 335-336.
- Yücefer, H.** (2020). Agamben'in "budalalığı": bir salgın nasıl icad edilir? <https://www.e-skop.com/skopbulten/agambenin-%E2%80%9Cbudalaligi%E2%80%9D-bir-salgin-nasil-icat-edilir/5785>.