



Yeni Küresel Tehdit Biyolojik Savaş mı, Sürdürülebilir Sağlık Güvenliği mi?

Is the New Global Threat Biological Warfare or Sustainable Health Security?

Fatih ŞAHİNER¹ [ID]

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye [Department of Medical Microbiology, Gulhane Medical Faculty, University of Health Sciences, Ankara, Turkey].

Makale geçmişi [Article Info]: Published in Journal of Molecular Virology and Immunology, 11.04.2021.

İletişim [Correspondence]: Fatih Şahiner; Doç.Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye. E-posta: fsvirol@gmail.com [Fatih Şahiner; Assoc.Prof., Department of Medical Microbiology, Gulhane Medical Faculty, University of Health Sciences, Ankara, Turkey. E-mail: fsvirol@gmail.com]

Özet

Tür düzeyinde tanımlanmış virüslerin sayısı 2019 yılı itibariyle 6590 olup, bu virüslerin yaklaşık yarısı sadece bir veya iki konakçısı enfekte edebilmektedir. Virüslerin önemli bir bölümünde konakçı aralığı oldukça dar olmasına rağmen, türler arası temas sıklığındaki artış nedeni ile tür bariyeri aşılabilmekte ve virüsler yeni konakçı türlerini enfekte edebilmektedir. Bununla beraber, bir virüsün yeni bir konakçısıya adapte olması kolay olmadığı için, virüslerin yeni konakçı popülasyonlarında yayılımları genel olarak sınırlı kalmaktadır. Örneğin, 2003 yılında ortaya çıkan SARS-CoV'nin (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus*) insanlar arasında yayılmasının sınırlı düzeyde kalmasında virüsün insanlara adapte olamaması ve insanların ara konakçılarla temas sıklığının nadir bir durum olması gibi nedenler de öne sürülmüştür. Benzer şekilde yüksek patojen avian influenza suşları tür bariyeri ve doku tropizmi gibi sınırlamalar nedeni ile insanlar arasında kolay yayılamamaktadır. Ortaya çıkış şekli henüz açıkça ortaya konamamış olan SARS-CoV-2 ise yeni konakçısı olan insanlara çok iyi adapte olan ve insanlar arasında kolay yayılan yeni bir zoonotik virüsdür. Bu virüsün vizon çiftliklerinde olduğu gibi hayvanlar arasında hızla yayılması da dikkat çekicidir. Virüsün farklı türler arasında kolay yayılması yeni mutasyon ve rekombinasyonları ortaya çıkarma potansiyeli ile endişelere neden olmuştur. Virüsler kısa genomlarının getirdiği dezavantajları aşmak adına Hepatit B virusunda olduğu gibi süperpoze olmuş ORF (*open reading frame*) bölgeleri veya bazı virüslerde olduğu gibi subgenomik transkripsiyon sistemleri ile aynı genomdan farklı proteinler sentezlemektedir. Koronavirüsler gibi büyük genomları olan bazı virüslerde ise genomik stabilitenin korunabilmesi için bazı kontrol mekanizmaları bulunur. Bunların dışında, bir virüsün konakçı popülasyonlarında varlığını devam ettirebilmesi için konakçı immün sistemleri ile hassas bir dengede olması gerekmektedir. Tüm bu faktörler doğal enfeksiyonlara benzer şekilde yayılabilen modifiye virüsler üretmeyi ve bunları bir silah olarak kullanmayı zorlaştırmaktadır. Modifiye virüslerin bir biyolojik savaş aracı olarak kullanılması olası olmakla beraber, viral enfeksiyonlarda yüzlerce farklı parametrenin varlığı nedeni ile bu tür bir silahın insanlar üzerinde neden olabileceği etkinin simülasyonu çok zordur. Son yıllarda moleküler biyoloji alanındaki ilerlemelerle birlikte bilimsel çalışmalar için kimerik veya modifiye virüsler tasarlanıyor olsa da, ticari, ekonomik ve sosyal olarak bütünleşen günümüz dünyasında global etkileri öngörülemeyen yeni bir biyolojik silah tasarlanmasından ziyade; Ebolavirus, Nipah virus veya Çiçek virusu gibi doğal virüslerin dar kapsamlı lokal saldırılarda kullanılması daha olasıdır. Günümüzdeki asıl problem ise SARS-CoV-2 salgınında da tecrübe ettiğimiz üzere pandemik potansiyeli olan virüslerin sağlık sistemlerinin kapasitelerini (solunum cihazı, aşı, ilaç ve koruyucu ekipmanlara gereksinim gibi) aşacak etkilerle kitlesel ölümlere yol açmasıdır. Son 20 yılda sıklığı artan viral salgınlar insan hareketliliğinin ve zoonotik virüslerle temas riskinin yeni bir boyuta geçtiğine ve bu tehditle mücadele ve akılcı çözümler üretmede küresel iş birliğinin önemine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, Basın, Koronavirüs, Aşı, Varyant.

Abstract

The number of viruses defined at the species level is 6590 as of 2019, with about half of these viruses being able to infect only one or two host species. Although the host range is significantly narrow for most viruses, the species barrier can be overcome due to the increase in interspecies contact and viruses can infect new host species. However, the spread of viruses in new host populations is generally limited, since it is not easy for a virus to adapt to a new host. For example, the inability of the virus to adapt to humans and the rare occurrence of human contact with intermediate hosts have also been suggested as the reasons for the limited spread of SARS-CoV (emerged in 2003) among humans. Similarly, highly pathogenic avian influenza strains cannot spread easily among humans due to limitations such as species barrier and tissue tropism. SARS-CoV-2, the emergence of which has not yet been clearly revealed, is a new zoonotic virus that is well adapted to humans as new hosts and spreads easily among human populations. The rapid spread of this virus among animals such as in mink farms is also remarkable. The easy spread of the virus among different species has raised concerns due to the possibility of the emergence of new mutations and recombinations. Viruses synthesize different proteins from the same genome with superposed ORF (open reading frame) regions such as Hepatitis B virus, or sub-genomic transcription systems as in some viruses to overcome the disadvantages of their short genomes. Moreover, some viruses with large genomes such as coronaviruses have some control mechanisms to maintain genomic stability. In addition, for a virus to survive in host populations, it must be in delicate balance with the host immune systems. All these factors make it difficult to produce modified viruses that can spread similar to natural infections and to use them as a weapon. Although it is possible to use modified viruses as a biological warfare tool, it is very difficult to simulate the effect that such a weapon can cause on humans due to the presence of hundreds of different parameters in viral infections. Chimeric or modified viruses have been designed for scientific studies with advances in the field of molecular biology in recent years, but in nowadays world (commercially, economically, and socially integrated) the use of these viruses, whose global effects are unpredictable, as a biological weapon is very unlikely. Natural viruses such as Ebolavirus, Nipah virus or Smallpox virus are more likely to be used in local attacks. The main problem today is that, as we have experienced in the SARS-CoV-2 epidemic, viruses with pandemic potential resulting mass deaths by exceeding the capacities (the need for ventilator, vaccine, medicine, and protective equipments) of health systems. Viral outbreaks, which have increased in frequency in the last 20 years, indicate that human mobility and the risk of contact with zoonotic viruses have taken a new dimension and the importance of global cooperation in combating this threat and generating rational solutions.

Keywords: SARS-CoV-2, Press, Coronavirus, Vaccine, Variant.

Giriş

Doğadaki en büyük genetik bilgi kodunu taşıyan virüsler üzerine yapılan keşifler yüz yılı aşkın bir süredir hız kesmeden devam ederken, virüsler an be an bakteri, bitki, hayvan ve insan dünyalarındaki biyolojik dengeyi baskın bir şekilde etkilemeye devam etmektedir [1,2]. Virüsleri insanlar için önemli kılan özellikler; çok hızlı yayılma potansiyelleri ile neden oldukları salgınlar ve kitlesel ölümler, çok sayıda akut ve kronik hastalık ile ilişkili mortalite ve morbidite yükünün neden olduğu olumsuz sosyal ve ekonomik etkiler, giderek artan immün yetmezlikli popülasyonlarda neden oldukları ciddi enfeksiyonlar, biyolojik silah olarak kullanılabilme riskleri ile neden oldukları endişeler ve ayrıca tarım ve hayvancılıkta neden oldukları ekonomik kayıplar şeklinde sıralanabilir [3-5]. Birçok tehlikeli virüs türüne karşı (human

immunodeficiency virus, Ebolavirus, Kırım-Kongo kanamalı ateş virusu-KKKAV ve Nipah virus gibi) henüz etkili bir aşının ve spesifik bir tedavinin bulunmaması da diğer bir problemdir [6].

Bununla beraber virüsler son yıllarda ivme kazanan biyoteknolojik yeniliklerin de yardımı ile bilim dünyası için inanılmaz fırsatlar da sunmaktadır. Vektör temelli aşılarından, kimerik virüs tasarımlarına veya mRNA replikonlarının tasarlanmasını mümkün kılan araçlar olmalarına kadar umut vadeden birçok yenilik virüslerin manipülasyonu ile mümkün olmuştur [7-11]. Bunun dışında viral reverse transkriptazlar gibi birçok viral enzim ve proteinin günümüzde yaygın olarak kullanılan moleküler biyoloji teknikleri ve rekombinan gen teknolojisi de dahil olmak üzere genetik mühendisliği çalışmalarının temel araçları olması da dikkate değerdir [8,12].

Yeni bir hastalık etkeni ilk ortaya çıktığında etkenin tanımlanması potansiyel riskleri değerlendirme açısından kritik öneme sahiptir. SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) salgınında da görüldüğü üzere, etkenin genom dizisinin belirlenmesi ve hızlı bir şekilde paylaşılması; aşı ve tanı kiti tasarımlarının başlatılması ve salgına erken müdahale için elzemdir [13]. Etkenin tanımlanmasından sonraki aşama ise pandemi potansiyeli de dahil olmak üzere risk değerlendirmesi ve koruyucu halk sağlığı politikalarının ve tedavi seçeneklerinin ele alınmasıdır. Etkenin hangi popülasyon grupları için risk oluşturduğuna göre değişmek üzere her ülkelerin kendi kabiliyet ve kapasitelerine göre risk değerlendirmelerini yapması ve dünyanın diğer toplumlarını tehlikeye atmayacak şekilde önlemler alması ve uluslararası mevzuatlarla belirlenen çerçevede hareket etmesi günümüz dünyasında bulaşıcı hastalıkların ve salgınların yayılımını önlemenin ön koşuludur. Bu çalışmada Dünya Sağlık Örgütü'nün-DSÖ 2021 yılı Mart ayında yayımlanan raporuna rağmen orijini ile ilgili tartışmaların halen devam ettiği ve açıklık kazanmadığı SARS-CoV-2 salgınının Türkiye'de ilk başladığı dönemlerde basın mülakatı olarak yayımlanan bir haber makalesinin yayımlanması üzerinden geçen bir yıllık bir süre sonrasında bilimsel gelişmeler temelinde yeniden incelenmesi ve salgınla mücadele sürecinde dünyanın farklı bölgelerinde karşılaşılan güçlüklerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır

Gereç ve Yöntem

İncelenen makale: Habertürk online haber sitesi sağlık haberleri kategorisinde 11.04.2020 tarihinde Ceyda ERENOĞLU tarafından haberleştirilen "Yeni küresel tehdit: Biyolojik savaş mı biyogüvenlik savaşı mı?" başlıklı yazı [14].

Bu amaçla ilgili haber makalesi, haber formatında düzenlenmemiş ilk mülakat örneği üzerinden incelenmiştir. Makale içerisinde yer alan bilimsel ifadeler ve veriler kaynaklandırılarak referanslar bölümüne eklenmiştir. Güncel gelişmelerle yeniden yorumlanması gereken bölümler ise ilgili cümlelerin hemen sonrasına eklenen bilgi notları ile detaylandırılmıştır. Haber mülakatının orijinal metni *italik* olarak yazılmıştır.

Haber İçeriğinin Analizi

Yakın zamanda artan viral salgınlar

Yeni ortaya çıkan veya eskiden var olup yakın zamanda yeniden önem kazanan virüslerin %60 ila 80'inin zoonotik (hayvan kaynaklı) virüsler olduğu bilinen bir literatür bilgisi [4]. Zoonotik virüslerin insanlara bulaşma olasılığını artıran her olay bu enfeksiyonların yayılmasında rol alıyor [15]. Örneğin ıslak (wet) pazarlarda farklı hayvan türlerinin bir arada bulunması ve onlarla temas sıklığının artışı, insanların hayvanların yaşam alanlarına doğru yerleşim alanları kurması, laboratuvarlarda farklı hayvan türleri ile çalışma sıklıklarında artış (burada biyolojik savaş çalışmalarını kastetmiyorum kesinlikle normal bilimsel çalışmalar), iklim değişiklikleri (sivrisinek hareketleri) ve insanların uluslararası dolaşımındaki yüksek artış (uçakla ulaşım, turizm, uluslararası spor organizasyonları, ticari faaliyetler, eğitim amaçlı seyahatler) en önemli nedenlerdir [4,16,17]. Önümüzdeki yüzyılda bu faaliyetlerin artarak devam edeceği göz önüne alındığında yeni virüs türleri ile yeni pandemilerin görülme riskinin devam ettiğini bilim dünyası söylüyor zaten (Küresel Aşı İttifakı GAVI-Global Alliance for Vaccines and Immunization- 7 May 2020'de gelecekte pandemiye neden olabilecek 10 bulaşıcı hastalığı Ebolavirus, Marburgvirus, Lassa ateşi virüsü, Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus-MERS-CoV, SARS-CoV, Nipah virus, Zika virus, KKKAV, Rift Vadisi ateşi virüsü ve Maymun çiçeği virüsü olarak sıralamıştır [18])

Biyolojik savaş günümüz teknolojisiyle örtüşüyor

Virüsler görece çok kısa genetik bilgi taşır ve bir iki sayfalık genetik kodlarında aynı gen bölgeleri biraz geriden biraz ileriden okunarak çok farklı proteinler sentezlenebilir. Genetik kodlarını, farklı açılardan okuduğumuzda farklı kelimeleri gördüğümüz bulmacalara ve birden çok anlam taşıyan kısa şiirlere benzetmek mümkün (bunun tipik bir örneği olan Hepatit B virüsü yaklaşık 3200 bazlık kısmi çift sarmallı bir DNA'ya sahip olup, viral genom üst üste binen-overlapping- dört açık okuma çerçevesi ile aynı gen dizileri üzerinden farklı proteinleri kodlamaktadır [19]). Her bir protein birden çok görev yapar, mesela telefon kılıfımızın aynı zamanda bir çakı, aynı zamanda bir

radar, aynı zamanda bir parfüm olduğunu düşünün (virüsler kısa genomları ile az sayıda protein kodlayabildikleri için, varlıklarının devamı adına her bir viral protein farklı işlevlere sahiptir, örneğin temel görevi viral genomu korumak olan Alfavirus kapsit proteini aynı zamanda cis-proteolitik aktiviteye sahip bir serin proteazdır [20,21], Ebolavirus VP35 proteininin ise bilinen 10'dan fazla görevi ve işlevi tanımlanmıştır [22,23]). Dolayısıyla virüslerin genomlarına yapılacak müdahaleler virüsün vücudumuzdaki yüzlerce proteinle etkileşen karmaşık çoğalma süreçlerini bozar ve virüs istediğimiz işi yapamaz (virüslerin bir çoğunun dar konak aralığı bu konudaki önemli engellerden biridir [2,7], Hepatit C virusu için hücre kültürü sistemlerinin on yıllar süren çalışmalar sonrasında henüz başarılı olması ve aşı çalışmaları için kritik öneme sahip küçük hayvan modellerinin halen eksik oluşu; virüslerin sınırlı konak ve doku tropizimleri nedeni ile "farklı konakları enfekte edip verimli olarak çoğalabilen modifiye virüslerin tasarlanmasının ve üretilmesinin sanılanın aksine kolay bir süreç olmadığını ve aşılması gereken önemli zorluklar içerdiğini gösteriyor" [24], konak spektrumu daha geniş olan virüslerde bu süreç biraz daha kolay olsa da; SARS-benzeri-CoV suşlarından türetilen kimerik virüslerle yapılan çalışmalarda da görüldüğü üzere modifiye virüslerin enfeksiyöz özelliklerini inceleyebilmek için farklı konakçılar üzerinde ve yüksek biyogüvenlik düzeylerinde karmaşık deneylerin yürütülmesine gereksinim duyulur [25], insan konağına adapte kimerik bir virüsün tasarlanmasındaki teknik ve biyolojik güçlükler yanında böyle bir virüsün biyolojik savaş amaçlı üretilmesi durumunda üreten kişilerin etkenin aşısını veya spesifik tedavisini de elde etmesi gerekecektir [26]. Bu nedenle masum canlı [enfeksiyöz anlamında] virüslerle yapılan tedavi ve aşı çalışmaları bile virüs genomuna yapılan müdahalelerin sonuçları kesin olarak öngörülemediği için bu uygulamaların güvenliğine temkinle yaklaşıyor (rastgele kromozomal entegrasyon gelişme riski güvenlik endişelerine bir örnek olarak verilebilir [27]). Üstelik yaptığınız müdahalelerin virüs toplumda yayılırken hangi yönde ilerleyeceği ve bir bumerang gibi size yönelip yönelmeyeceğini bile kestiremezsiniz. Bu gibi daha birçok nedenlerle biyolojik savaş için

virüs tasarımının günümüz teknolojiyle çok uygun bir yaklaşım olmadığı söylenebilir. Ama bu konu üzerinde çalışılıyor mudur? Tabii ki evet, o ayrı konu (2015 yılında Amerika Birleşik Devletleri, ABD -North Carolina ve Massachusetts- ve Çin'den -Wuhan- bazı araştırmacıların SARS-benzeri kimerik koronavirüsler üzerinde standart güvenlik önlemleri ve resmi onayların alınması sonrası çalıştığı bilimsel literatürde yer alan bir bilgidir [25]). Bununla beraber mevcut veriler COVID-19'un (Coronavirus Disease 2019) hayvan kaynaklı bir doğal virüs olduğunu gösteriyor (DSÖ tarafından 2021 Mart ayında, yani salgının başlangıcı üzerinden yaklaşık bir yıllık bir süre geçtikten sonra yayımlanan "WHO-convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part" başlıklı raporda, doğal bir virüsün doğrudan zoonotik iletimi ve bir ara konak aracılığı ile iletimi öncelikli olasılıklar olarak değerlendirilirken, doğal bir virüsün bir laboratuvar kazası sonrası yayılma olasılığı dışlanmamış, bununla beraber SARS-CoV-2'nin bir biyomühendislik ürünü olarak tasarlanıp laboratuvardan salınması hipotezi virüsün genom analizleri ve diğer bilimsel değerlendirmeler dikkate alınarak reddedilmiştir [28], virüsün doğadaki yarasaya kaynaklı virüslerle yüksek benzerliği zoonotik bulaş olasılığını desteklerken [29], bu bulaşın doğrudan mı yoksa pangolinler gibi bir ara konak aracılığı ile mi gerçekleştiği veya bir laboratuvar kazası olup olmadığı halen açıklığa kavuşturulmuş değildir).

Bu salgın uluslararası bir tatbikata benziyor

Bu salgını bir uluslararası tatbikat gibi düşünebiliriz. Her ülke kendi kapasitesini ve gücünü gördü. Gelecekte çocuklar ve gençleri de etkileyebilen, daha hızlı yayılabilen, ölüm oranları daha yüksek olabilen yeni doğal (veya sentetik) virüslerden kaynaklı yeni tatbikatlar yapabiliriz. Ülkeler genç nüfuslarını üretim ve ekonomik devamlılıkları için bir güvence görüp kontrollü nüfus artışını teşvik ederler. Biyoteknoloji ve diğer bilim alanlarında yeni teknolojileri keşfedip, görece daha zayıf ülkeleri bir nevi paralı köle gibi çalıştıran; yani bilgi üretip (know how) iş üretmeyen ve genel olarak yaş ortalamaları yüksek olan bazı gelişmiş ülkelerin bu salgında gereksinim duydukları solunum cihazlarını, tanı kitlerini, ilaç tedariklerini üretici ülkelerin

blokları nedeniyle yapamadıklarına şahit olduk. Bir hocamızın ayaküstü sohbet ederken kullandığı ifadeleri aynen kullanıyorum "bir aşığı buldunuz diyelim, onu yüksek kapasitede üretecek kendi fabrikalarınız yoksa salgın benzeri durumlarda bu sizi kurtarmaz" (Avrupa Birliği ve aşı üreticisi AstraZeneca arasında yaşanan aşı tedarik krizi bu durumun bir örneği olmuştur [30]). Daha basit bir örnek meslek liselerimizde ve küçük işletmelerimizde üretilen maske ve önlükleri basit görüp üretmeyen dev! devletler çocuklar gibi maske savaşları yaptı. Özetle bu salgın bize kendin üretemiyorsan (bilgi, sanat, ilim, en

basitinden en teknolojik olanına kadar tüm ürünler) geleceğin dünyasında güçlü bir figür olamadığın gibi ulusal güvenliğin ve varlığın tehlikeydedir diyor.

Bulgular

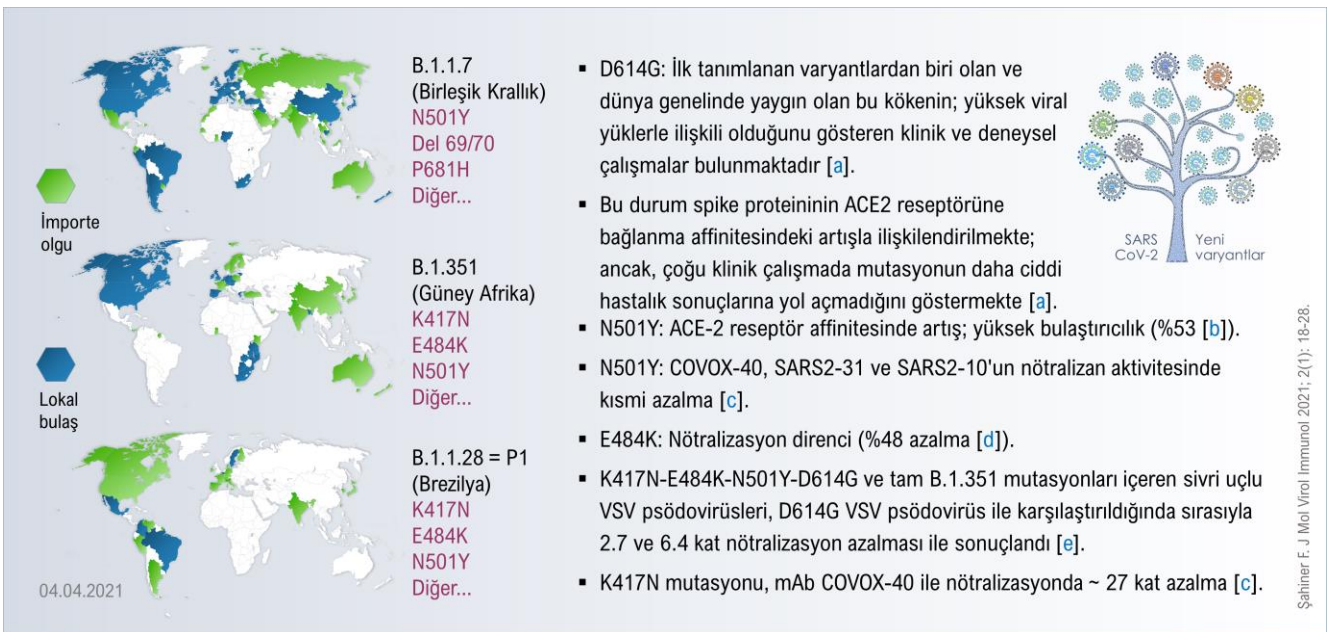
Haberin yazıldığı tarihten yaklaşık bir yıllık bir aradan sonra haber içeriğinde yer alan bilgi ve değerlendirmeler incelendiğinde günümüzdeki bilgilerle çelişen bir ifade bulunmadığı, aksine "Haber İçeriğinin Analizi" bölümünde detaylandırıldığı üzere değerlendirmelerin ve öngörülerin günümüz verileri ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Tablo 1. 31 Mart - 1 Nisan tarihleri itibarıyla uygulanan toplam aşı dozu en yüksek olan 10 ülkenin verileri [31].

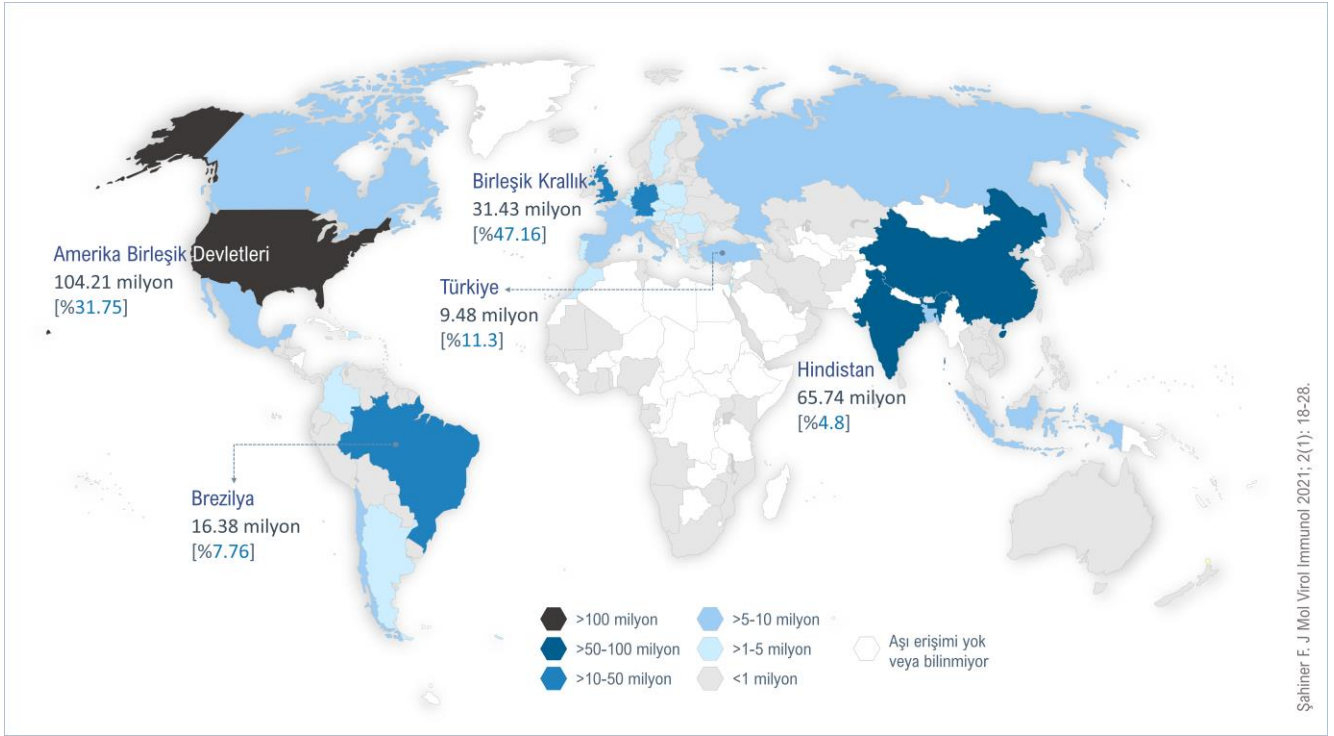
Ülke	Toplam doz (milyon)*	Aşılama oranı**	Aşı türü
ABD	153.63	29.8%	Johnson&Johnson, Moderna, Pfizer/BioNTech
Çin	126.62	5%	Sinopharm/Beijing, Sinopharm/Wuhan, Sinovac
Hindistan	72.28	4.3%	Covaxin, Oxford/AstraZeneca
Birleşik Krallık	35.66 (Mar 31, 2021)	45.9% (Mar 31, 2021)	Oxford/AstraZeneca, Pfizer/BioNTech
Brezilya	20.07	7%	Oxford/AstraZeneca, Sinovac
Türkiye	16.15	10.9%	Pfizer/BioNTech, Sinovac
Almanya	13.77 (Mar 31, 2021)	11.5% (Mar 31, 2021)	Moderna, Oxford/AstraZeneca, Pfizer/BioNTech
Endonezya	12.23	3.1%	Sinovac
Rusya	11.64	4.9%	EpiVacCorona, Sputnik V
Fransa	11.39 (Mar 31, 2021)	12.5%	Moderna, Oxford/AstraZeneca, Pfizer/BioNTech

*Uygulanan toplam aşılama dozu sayısı. Bu, tek bir doz olarak sayılır ve spesifik doz rejimine bağlı olarak (örneğin, insanlar birden fazla doz alır), aşılama toplam kişi sayısına eşit olmayabilir.

**En az bir aşı dozu alan kişi sayısının toplam popülasyondaki oranı.



Şekil 1. Önemli SARS-CoV-2 varyantları, dünyadaki dağılımları (4 Nisan 2021) ve temel karakteristikleri. ^a[32], ^b[33], ^c[34], ^d[35], ^e[36].



Şekil 2. En az bir doz COVID-19 aşısı uygulanan kişi sayılarının ülkelere göre görünümü (1-3 Nisan 2021).

Bir yılın sonunda dünya genelinde endişelere neden olan konu başlıklarının aşı tedariki, aşılardan koruyucu etkinliği, güvenliği ve yeni SARS-CoV-2 varyantlarının salgının seyri ve aşılardan etkinliği üzerine olası olumsuz etkileri olarak öne çıkarken, salgının başladığı ilk günlerde tartışılan biyolojik savaş olasılığı öncelikli bir endişe konusu olarak görülmüyor.

DSÖ ise 7 Nisan Dünya Sağlık günü dolayısıyla yaptığı duyuruda dünya ülkelerini COVID-19 sonrası daha adil, daha sağlıklı bir dünya inşa etmeye çağırdı ve dünya genelindeki en önemli sağlık sorunu olarak gördüğü sağlık altyapılarının geliştirilmesi ve sağlık hizmetlerine adil erişim konularındaki kaygılarını duyurdu [37]

Tartışma

SARS-CoV-2 pandemisi 6 Nisan 2021 tarihi itibarıyla dünya çapında 132.8 milyondan fazla vakaya ve 2.8 milyondan fazla ölüme neden olmuştur [38]. Türkiye’de ilk vakaların raporlanması üzerinden geçen bir yıla yakın sürede, 2020 yılı Mart ayı ortalarında 100 olgudan daha az olan aktif vaka sayısı 2021 yılı Mart ayında 150.000’e ulaştı. İstatistiksel riskin salgın boyutlarının büyümesi yönünde yüksek olması yanında, 6 Nisan 2021 tarihinde salgının

başlangıcından beri en yüksek günlük yeni olgu (49.584) ve ölüm sayısına (211) ulaşılması endişeleri daha da artırdı [39]. Bununla beraber aynı tarihte Türkiye genelinde en az bir doz aşı uygulanan kişi sayısının 17 milyonu ve iki doz aşı protokolünü tamamlayanların 10 milyonu geçmesi ve hastalığı geçirip iyileştiği bilinen kişi sayısının da 3 milyonun üzerinde olması salgının olumsuz etkilerinin yakın gelecekte azalabileceği yönünde umut verici gelişmeler olarak görülebilir [40].

Mevcut erişilebilir veriler dünya genelinde en az bir doz aşı alan kişilerin sayısının 378 milyonu geçtiğini gösteriyor [31]. Düşük gelirli ülkelerin aşıya erişimini kolaylaştırmak için DSÖ, CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) ve GAVI koordinasyonu ile oluşturulan COVAX aşı platformunun Gana ve Fildişi Sahili’ne 24 ve 26 Şubat 2021 tarihlerinde yaptığı sembolik aşı yardımına rağmen [41,42], gelişmiş ülkeler ihtiyaçları olandan fazla aşı siparişi verirken Afrika kıtası halen aşıya erişimin en az olduğu bölge olmaya devam ediyor (Şekil 2) [31]. Ekonomik olarak gelişmiş ülkelerin birçoğunda aşı tedariki ile ilgili sorunlar devam ederken ve büyük ölçüde aşı tedariki ile ilgili sorunlar nedeni ile aşılama programları planlanandan yavaş ilerlemektedir (Tablo 1) [30,31].

Dünya genelinde aşı uygulamaları devam ederken virüsün yeni varyantları endişelere neden olmaya devam ediyor [43]. Yeni varyantların bulaştırıcılık katsayılarının (R0) daha yüksek (0.4-0.7 kat) olduğu, bazı varyantların yüksek viral yük ile seyreden enfeksiyonlara neden olduğuna dair veriler yanında, bu varyantların mevcut aşuların koruyucu etkinliği üzerine olası olumsuz etkileri endişe kaynağı olmaya devam ediyor (Şekil 1) [44,45]. Virüsün bulaştırıcılık katsayısını etkileyen en önemli parametrelerden bir diğeri olan insan hareketlerinin R0 değerini daha yüksek oranlarda (4-7 kat) değiştirebildiği dikkate alınarak [46,47], Türkiye’de bir yıl önceki döneme benzer şekilde kısıtlama önlemleri yeniden başlatırken, Birleşik Krallık gibi yüksek aşılama oranlarına ulaşan ülkelerde kısıtlamaların kaldırılması yönünde planlar açıklanmaya başladı.

Yeni varyantların uzun vadede aşuya dirençli türlerin ortaya çıkmasına neden olabileceği tartışılırken [44], Moderna ve Pfizer-Biontech aşuları ile yapılan ön çalışmalar [48,49], bu aşuların SARS-CoV-2 varyantlarından önemli derecede etkilenmediği gösterdi. İn-vitro testlerde veya farklı çalışmalarda bazı aşular veya monoklonal antikorların etkinliklerinde azalmalar saptanmış olsa da [34,35,50], sadece S proteini üzerinde onlarca hedef epitop ve çok sayıda nötralizan antikor hedefi olduğu [51], ve farklı çalışmalarda aşılama oranlarından ve iyileşen hastalardan elde edilen konvelesan antikorların yeni varyantlara karşı nötralizan etkilerinin devam ettiğini gösteren çalışmalar [36,52,53], ve koruyucu bağışıklığın hücrel immünite boyutu da dikkate alındığında; FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) tarafından SARS-CoV-2 aşuları henüz faz çalışmalarını tamamlamamış iken duyurulan “bir COVID-19 aşısının aşılama oranlarının en az %50'sinde hastalığı önleyeceğini veya şiddetini azaltacağını beklendiği” açıklaması [54] günümüzde halen geçerliliğini korumakta olup, mevcut aşuların bu beklentiyi karşıladığı ve hatta kısa vade için bu hedef değer üzerinde etkinlik göstermesi salgının kontrolü için önemli bir umut olmaya devam etmektedir.

Astra-Zeneca aşısının pıhtılaşma bozuklukları (trombositopeni ve pıhtılaşma riski) ile ilişkilendirilmesi [55], ve mRNA aşularının düşük oranlarda da olsa aşırı duyarlılık reaksiyonlarına

neden olabildiğine dair veriler [56], SARS-CoV-2 aşularının güvenliği ile ilgili yeni endişelere neden olmakla beraber, Avrupa İlaç Ajansı (*European Medicines Agency, EMA*) ve diğer sağlık otoriteleri aşuların sağladığı yararın neden olduğu yan etkilerin önünde olduğu yönünde açıklamalarda bulundu [57]. Birçok ülke mevcut aşuların ciddi hastalık ve hastanede yatışı çok yüksek oranda azalttığı ve bunun aşılamanın en değerli sonucu olduğunu dikkate alarak aşılama programlarına devam etmektedir.

Salgın ayrıca hayvanlar arasında da hızla yayıldı. SARS-CoV-2, kediler, köpekler, vizon ve diğer vahşi ve evcilleştirilmiş türler dahil olmak üzere çok çeşitli konakçı türleri enfekte edebildiği biliniyor [58]. Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'ne göre, Avrupa'da tahmini 2750 vizon çiftliği var ve yılda 27 milyondan fazla post üretiliyor [59]. Kontrol önlemlerine rağmen, SARS-CoV-2, Kasım 2020'ye kadar 200'den fazla çiftliğin enfekte olduğu kuzey Danimarka'daki vizon çiftlikleri arasında yayılmaya devam etti [60]. Enfekte vizon ve çiftliklerde yaşayan insanlardan elde edilen SARS-CoV-2 genom dizileri, zoonotik olaylarda SARS-CoV-2 vizonlar ve insanlar arasında yayıldığına dair kanıtlar sağlarken, yeni mutantların ortaya çıkma riski nedeni ile çok sayıda hayvan itlaf edilmiştir [60,61]. Danimarka Çevre ve Gıda Bakanlığı, 2020 yılı 5 Kasım'da, ülkedeki tüm vizonların itlaf edildiğini açıkladı. Bu rakamın toplamda yaklaşık 17 milyon hayvan olduğu tahmin ediliyor [59]. Gelecekte virüsün farklı konaklara adapte olma sürecinde daha yüksek mutasyonel değişimlere uğramasının önüne geçmek ve virüsün yayılmasını durdurmak adına evcil hayvanların da aşılmasının gerekebileceği de tartışılmaktadır [44].

Sonuç

Sağlık kurumu laboratuvarlarında enfeksiyon hastalıklarının rutin tanısı ve takibi dışında viral enfeksiyonların sürveyansı, pandemi ve salgın potansiyeli taşıyan etkenlerin erken tespiti ve biyoterörizm önlemleri kapsamında ülkelerin tanı ve sürveyans sistemlerini geliştirmesi ve kritik bilgileri DSÖ gibi uluslararası kuruluşlarla şeffaf ve hızlı bir şekilde paylaşması kritik öneme sahiptir. Salgının başlangıcı üzerinden geçen bir yıllık

süreçte ulaştığımız mevcut durum gelecekteki olası salgınlara müdahaledeki önemi daha iyi anlaşılabilir. Aşı üretim tesislerinin sadece birkaç ülkede bulunmasının biyolojik savaş riskinden daha önemli ve reel bir güvenlik sorunu ve öncelikli bir sağlık güvenliği problemi olduğunu gösteriyor.

Gelecekte karşılaşma olasılığımızın giderek arttığı bu ve benzeri salgınlara daha düşük kayıplarla atılması için uluslararası iş birliği ve koordinasyona daha çok gereksinim duyulacağı ve sadece zengin ülkelerin aşılması ile benzer küresel tehditlere yanıt verilemeyeceği gün geçtikçe daha iyi anlaşılıyor [62]. Doğru risk

analizleri ile maliyetleri çok da yüksek olmayan aşı üretim tesislerinin farklı ülkelerde bulunacak şekilde yaygınlaştırılmasının ve biyolojik ürün üretim altyapılarının geliştirilmesinin önemi bu salgın sürecinde daha iyi anlaşılabilir.

Virüsler ve biyolojik savaşın bir parçası olarak kullanılma potansiyeli olan diğer etkenlerle yürütülen çalışmaların kötü amaçlı kullanımının ve olası laboratuvar kazalarının önüne geçilebilmesi için bu tür çalışmaların denetlenebilir olması ve yüksek biyogüvenlik düzeyi koşullarını sağlayan laboratuvarlarda insanlığın yararına uygun şekilde yürütülmesinin sağlanması salgın sonrası sürecin bir diğer önemli konu başlığı olabilir.

Çıkar beyanı: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir. Makalenin içeriğinden ve yazılmasından tek başına yazar sorumludur. **Finansal destek:** Bu çalışmaya finansal destek verilmemiştir.

Teşekkür: Bu haber makalesinin hazırlık, düzenleme ve yayımlanma sürecindeki katkıları için Sn. Ceyda ERENOĞLU'na ve bu haber makalesinin yayımlanma sürecini koordine eden Sağlık Bilimleri Üniversitesi Rektörlük Basın Danışmanı Sn. Ahmet BALCI'ya teşekkürlerimi sunarım.



Şahiner F. J Mol Virol Immunol 2021; 2(1): 18-28.

Şekil 3. Haberin hazırlanma sürecini koordine eden Sn. Ahmet BALCI, haberin yayımlandığı online haber siteleri ve Nisan 2021'de medya gündemindeki önemli konular (aşı tedariki, etkinliği ve varyantlar).

Kaynaklar

1. Clokie MR, Millard AD, Letarov AV, Heaphy S. Phages in nature. *Bacteriophage* 2011; 1(1): 31-45. [Crossref]
2. Rodrigues RAL, Andrade ACDS, Boratto PVM, Trindade GS, Kroon EG, Abrahão JS. An Anthropocentric View of the Virosphere-Host Relationship. *Front Microbiol* 2017; 8: 1673. [Crossref]
3. Roychoudhury S, Das A, Sengupta P, Dutta S, Roychoudhury S, Choudhury AP, et al. Viral Pandemics of the Last Four Decades: Pathophysiology, Health Impacts and Perspectives. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(24): 9411. [Crossref]
4. Morens DM, Fauci AS. Emerging infectious diseases: threats to human health and global stability. *PLoS Pathog* 2013; 9(7): e1003467. [Crossref]
5. Oliveira M, Mason-Buck G, Ballard D, Branicki W, Amorim A. Biowarfare, bioterrorism and biocrime: A historical overview on microbial harmful applications. *Forensic Sci Int* 2020; 314: 110366. [Crossref]
6. Plotkin SA. Vaccines for epidemic infections and the role of CEPI. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13(12): 2755-62. [Crossref]
7. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. Viruses: Structure, Function, and Uses (Section 6.3). In: *Molecular Cell Biology* (4th edition). 2000, W. H. Freeman, New York. NBK21523.
8. Şahiner F, Aygar İS. Aşı Teknolojisinde Yeni Bir Dönem: mRNA Temelli Aşı Tasarımı. *J Mol Virol Immunol* 2020; 1(3): 9-17. [Crossref]

- 9.** Ramezanzpour B, Haan I, Osterhaus A, Claassen E. Vector-based genetically modified vaccines: Exploiting Jenner's legacy. *Vaccine* 2016; 34(50): 6436-48. [Crossref]
- 10.** El-Andaloussi N, Bonifati S, Kaufmann JK, Maily L, Daeffler L, Deryckère F, et al. Generation of an adenovirus-parvovirus chimera with enhanced oncolytic potential. *J Virol* 2012; 86(19): 10418-31. [Crossref]
- 11.** Li XF, Deng YQ, Yang HQ, Zhao H, Jiang T, Yu XD, et al. A chimeric dengue virus vaccine using Japanese encephalitis virus vaccine strain SA14-14-2 as backbone is immunogenic and protective against either parental virus in mice and nonhuman primates. *J Virol* 2013; 87(24): 13694-705. [Crossref]
- 12.** Pray L. The biotechnology revolution: PCR and the use of reverse transcriptase to clone expressed genes. *Nat Educ* 2008; 1(1): 94.
- 13.** Güzel Tanoğlu E. mRNA Aşılarının Üretim ve Dağıtımı: SARS-CoV-2 Deneyimi. *J Mol Virol Immunol* 2020; 1(3): 27-34. [Crossref]
- 14.** Haberturk.com, Ciner Yayın Holding, İstanbul, Türkiye. Erenoğlu C. Yeni küresel tehdit: Biyolojik savaş mı biyogüvenlik savaşı mı? Available at: <https://www.haberturk.com/yeni-kuresel-tehdit-biyolojik-savas-degil-biyoguvencilik-savasi-haberler-2643113> [Accessed April 11, 2020].
- 15.** Bengis RG, Leighton FA, Fischer JR, Artois M, Mörner T, Tate CM. The role of wildlife in emerging and re-emerging zoonoses. *Rev Sci Tech* 2004; 23(2): 497-511.
- 16.** Şahiner F. Zika virus salgınının küresel yayılımı: Güncel bilgiler ve belirsizlikler. *Mikrobiyol Bul* 2016; 50(2): 333-51. [Crossref]
- 17.** Petrikova I, Cole J, Farlow A. COVID-19, wet markets, and planetary health. *Lancet Planet Health* 2020; 4(6): e213-e214. [Crossref]
- 18.** GAVI (The Vaccine Alliance), Geneva, Switzerland. 10 infectious diseases that could be the next pandemic. Available at: <https://www.gavi.org/vaccineswork/10-infectious-diseases-could-be-next-pandemic> [Accessed May 7, 2020].
- 19.** Sekiba K, Otsuka M, Ohno M, Yamagami M, Kishikawa T, Suzuki T, et al. Hepatitis B virus pathogenesis: Fresh insights into hepatitis B virus RNA. *World J Gastroenterol* 2018; 24(21): 2261-8. [Crossref]
- 20.** Aggarwal M, Dhindwal S, Kumar P, Kuhn RJ, Tomar S. *trans*-Protease activity and structural insights into the active form of the alphavirus capsid protease. *J Virol* 2014; 88(21): 12242-53. [Crossref]
- 21.** Ryman KD, Klimstra WB. Host responses to alphavirus infection. *Immunol Rev* 2008; 225: 27-45. [Crossref]
- 22.** Cantoni D, Rossman JS. Ebolaviruses: New roles for old proteins. *PLoS Negl Trop Dis* 2018; 12(5): e0006349. [Crossref]
- 23.** UniProt, EMBL-EBI, UK; SIB, Switzerland; PIR, US. UniProtKB - Q05127 (VP35_EBOZM). Available at: <https://www.uniprot.org/uniprot/Q05127> [Accessed April 5, 2021].
- 24.** Şahiner F, Cebeci İ. Hepatit C Virüsü: Genetik Özellikleri, Aşı Geliştirme Çalışmalarında İlerlemeler ve Güncel Zorluklar. *J Mol Virol Immunol* 2020; 1(1): 1-13. [Crossref]
- 25.** Menachery VD, Yount BL Jr, Debbink K, Agnihothram S, Gralinski LE, Plante JA, et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med* 2015; 21(12): 1508-13. [Crossref]
- 26.** van Aken J, Hammond E. Genetic engineering and biological weapons. New technologies, desires and threats from biological research. *EMBO Rep* 2003; 4 Spec No (Suppl 1): S57-60. [Crossref]
- 27.** Lundstrom K. RNA Viruses as Tools in Gene Therapy and Vaccine Development. *Genes (Basel)* 2019 10(3): 189. [Crossref]
- 28.** World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland. WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China Part. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part> [Accessed March 30, 2021].
- 29.** Zhukova A, Blassel L, Lemoine F, Morel M, Voznica J, Gascuel O. Origin, evolution and global spread of SARS-CoV-2. *C R Biol* 2020. [Epub ahead of print] [Crossref]
- 30.** Anadolu Ajansı, Ankara, Türkiye. AB ile AstraZeneca arasındaki anlaşmazlık büyüyor. Available at: <https://www.aa.com.tr/tr/dunya/ab-ile-astrazeneca-arasindaki-anlasmazlik-buyuyor/2124719> [Accessed January 27, 2021].
- 31.** Our World in Data (OWID), University of Oxford, England, UK. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. Available at: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations> [Accessed April 3, 2021].
- 32.** Groves DC, Rowland-Jones SL, Angyal A. The D614G mutations in the SARS-CoV-2 spike protein: Implications for viral infectivity, disease severity and vaccine design. *Biochem Biophys Res Commun* 2021; 538: 104-7. [Crossref]
- 33.** Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, et al. Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. *medRxiv* 2020; 2020.12.30.20249034. [Crossref]
- 34.** Chen RE, Zhang X, Case JB, Winkler ES, Liu Y, VanBlargan LA, et al. Resistance of SARS-CoV-2 variants to neutralization by monoclonal and serum-derived polyclonal antibodies. *Nat Med* 2021. [Epub ahead of print] [Crossref]
- 35.** Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Oosthuysen B, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *bioRxiv* 2021; 2021.01.18.427166. [Preprint] [Crossref]

- 36.** Wu K, Werner AP, Moliva JI, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE, et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv* 2021; 2021.01.25.427948. [Preprint] [[Crossref](#)]
- 37.** World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland. WHO urges countries to build a fairer, healthier world post-COVID-19. Available at: <https://www.who.int/news/item/06-04-2021-who-urges-countries-to-build-a-fairer-healthier-world-post-covid-19> [Accessed April 6, 2021].
- 38.** World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/> [Accessed April 5, 2021].
- 39.** T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara, Türkiye. COVID-19 Bilgilendirme Sayfası, COVID-19 Durum Raporu Günlük Rapor. Available at: <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-68444/gunluk-rapor--daily-report.html> [Accessed April 4, 2021].
- 40.** T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara, Türkiye. COVID-19 Aşısı Bilgilendirme Platformu. Available at: <https://covid19asi.saglik.gov.tr/> [Accessed April 4, 2021].
- 41.** World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland. COVID-19 vaccine doses shipped by the COVAX Facility head to Ghana, marking beginning of global rollout. Available at: <https://www.who.int/news/item/24-02-2021-covid-19-vaccine-doses-shipped-by-the-covax-facility-head-to-ghana-marking-beginning-of-global-rollout> [Accessed February 24, 2021].
- 42.** Anadolu Agency, Ankara, Turkey. Ivory Coast receives COVAX facility's COVID-19 vaccines, Batch is second shipped to Africa after Ghana. Available at: <https://www.aa.com.tr/en/africa/ivory-coast-receives-covax-facilitys-covid-19-vaccines/2158712> [Accessed February 27, 2021].
- 43.** Mahase E. Covid-19: Where are we on vaccines and variants? *BMJ* 2021; 372: n597. [[Crossref](#)]
- 44.** van Oosterhout C, Hall N, Ly H, Tyler KM. COVID-19 evolution during the pandemic - Implications of new SARS-CoV-2 variants on disease control and public health policies. *Virulence* 2021; 12(1): 507-8. [[Crossref](#)]
- 45.** Conti P, Caraffa A, Gallenga CE, Kritas SK, Frydas I, Younes A, et al. The British variant of the new coronavirus-19 (Sars-Cov-2) should not create a vaccine problem. *J Biol Regul Homeost Agents* 2021; 35(1): 1-4. [Epub ahead of print] [[Crossref](#)]
- 46.** Jing QL, Liu MJ, Yuan J, Zhang ZB, Zhang AR, Dean NE, et al. Household Secondary Attack Rate of COVID-19 and Associated Determinants. *medRxiv* 2020; 2020.04.11.20056010. [[Crossref](#)]
- 47.** Sarı O, Hoşbul T, Şahiner F. COVID-19 Salgınında Beşinci Ay Sonunda Temel Epidemiyolojik Parametreler. *J Mol Virol Immunol* 2020; 1(1): 67-80. [[Crossref](#)]
- 48.** BioNTech SE, Mainz, Rhineland-Palatinate, Germany. In Vitro Studies Demonstrate Pfizer and BioNTech COVID-19 Vaccine Elicits Antibodies that Neutralize SARS-CoV-2 with Key Mutations Present in U.K. and South African Variants Available at: <https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/vitro-studies-demonstrate-pfizer-and-biontech-covid-19-vaccine/> [Accessed January 29, 2021].
- 49.** Moderna, Massachusetts, ABD. COVID-19 Vaccine Retains Neutralizing Activity Against Emerging Variants First Identified in the U.K. and the Republic of South Africa. Available at: <https://investors.modernatx.com/node/10841/pdf> [Accessed January 25, 2021]
- 50.** Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al.; NGS-SA Group Wits-VIDA COVID Group. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* 2021. [Epub ahead of print] [[Crossref](#)]
- 51.** He Y, Li J, Heck S, Lustigman S, Jiang S. Antigenic and immunogenic characterization of recombinant baculovirus-expressed severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein: implication for vaccine design. *J Virol* 2006; 80(12): 5757-67. [[Crossref](#)]
- 52.** Xie X, Liu Y, Liu J, Zhang X, Zou J, Fontes-Garfias CR, Xia H, Swanson KA, Cutler M, Cooper D, Menachery VD, Weaver S, Dormitzer PR, Shi PY. Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K, and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *bioRxiv* 2021; 2021.01.27.427998. [Preprint] [[Crossref](#)]
- 53.** Rathnasinghe R, Jangra S, Cupic A, Martínez-Romero C, Mulder LCF, Kehrer T, et al. The N501Y mutation in SARS-CoV-2 spike leads to morbidity in obese and aged mice and is neutralized by convalescent and post-vaccination human sera. *medRxiv* 2021; 2021.01.19.21249592. [Preprint] [[Crossref](#)]
- 54.** US Food and Drug Administration (FDA), Silver Spring, Maryland, USA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Takes Action to Help Facilitate Timely Development of Safe, Effective COVID-19 Vaccines. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-takes-action-help-facilitate-timely-development-safe-effective-covid> [Accessed August 29, 2020].
- 55.** Wise J. Covid-19: European countries suspend use of Oxford-AstraZeneca vaccine after reports of blood clots *BMJ* 2021; 372: n699. [[Crossref](#)]
- 56.** CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 14-23, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70(2): 46-51. [[Crossref](#)]
- 57.** European Medicines Agency (EMA), Amsterdam, Netherlands. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood

clots with low blood platelets. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots> [Accessed December 29, 2020].

58. Sümbül HE, Şahiner F. Rapid Spreading of SARS-CoV-2 Infection and Risk Factors: Epidemiological, Immunological and Virological Aspects. *J Mol Virol Immunol* 2020; 1(2): 36-50. [[Crossref](#)]

59. Koopmans M. SARS-CoV-2 and the human-animal interface: outbreaks on mink farms. *Lancet Infect Dis* 2021; 21(1): 18-19. [[Crossref](#)]

60. Lassaunière R, Fonager J, Rasmussen M, Frische A,

Charlotta PS, Rasmussen TB, et al (preliminary author list). SARS-CoV-2 spike mutations arising in Danish mink and their spread to humans. Statens Serum Institut, Copenhagen S, Denmark, 2020. [Preliminary report].

61. Hammer AS, Quaade ML, Rasmussen TB, Fonager J, Rasmussen M, Mundbjerg K, et al. SARS-CoV-2 Transmission between Mink (*Neovison vison*) and Humans, Denmark. *Emerg Infect Dis* 2021; 27(2): 547-51. [[Crossref](#)]

62. Katz IT, Weintraub R, Bekker LG, Brandt AM. From Vaccine Nationalism to Vaccine Equity — Finding a Path Forward. *N Engl J Med* 2021; NEJMp2103614. [[Crossref](#)]