

Novel Coronavirus Disease: Overview and Recent Situation

Yeni Tip Koronavirüs Hastalığına Genel Bakış ve Son Durum

Ceyda ÖKSEL , Eyüp BİLGİ , Muhammet Semih BAŞLAR , Selin ÇEŞMELİ , Aysel TOMAK ,
Berçem Dilan HANOĞLU 

İzmir Yüksek Teknoloji Üniversitesi, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Biyomühendislik Bölümü, İzmir, Türkiye

Cite this article as: Öksel C, Bilgi E, Başlar MS, Çeşmeli S, Tomak A, Hanoğlu BD. Novel Coronavirus Disease: Overview and Recent Situation. Arc Health Sci Res 2020; 7(2): 213-24.

213

ABSTRACT

In the last days of 2019, local hospitals in Wuhan city (population of 11 million) reported several pneumonia cases with unknown etiology among people linked to the Huanan Seafood Wholesale Market. The virus, which is thought to be the source of the unknown viral infection, was first identified as a new type of coronavirus on January 7, 2020. With the first case reported in Thailand about a week later, the virus's spread outside the borders of China became apparent. In an alarmingly short time, the new type of coronavirus disease (called COVID-19) started to gain worldwide recognition with the detection of various COVID-19 cases in multiple countries, including Japan, South Korea, USA, Singapore, France, Germany, Italy, Spain, and England. As a result of its rampant spread and fatal clinical manifestations, the coronavirus outbreak was declared a pandemic on March 11, 2020, by the World Health Organization (WHO). Turkey announced its first confirmed case of COVID-19 on the same date that WHO characterized COVID-19 as a pandemic. As of April 2020, the COVID-19 pandemic has traveled to 209 countries and territories around the world, infecting more than 3 million people. Since specific treatment and vaccine for COVID-19 are not yet available, early case detection and preventive healthcare practices (isolation, social distancing, and personal hygiene) play a critical role in combating the COVID-19 outbreak. This review is intended to build an overall picture of the COVID-19 outbreak based on the available scientific knowledge.

Keywords: COVID-19, communicable diseases, SARS-CoV-2

ÖZ

2019 yılının son günlerinde Çin'in 11 milyon nüfuslu Wuhan kentindeki yerel hastaneler, Huanan Deniz Ürünleri ve Canlı Hayvan Marketi'ni yakın zamanda ziyaret etmiş bir grup insanda etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakalarına rastlandığını bildirmiştir. Hastalığın kaynağı olduğu düşünülen virüs 7 Ocak 2020 tarihinde ilk olarak yeni tip koronavirüs (SARS-CoV-2) olarak tanımlanmış ve yaklaşık bir hafta sonra Tayland'ın bildirdiği ilk vakayla birlikte Çin ülke sınırları dışına çıktığı resmîyet kazanmıştır. Aynı ay içerisinde pek çok ülkede (Japonya, Güney Kore, ABD, Singapur, Fransa, Almanya, İtalya, İspanya ve İngiltere) SARS-CoV-2 vakalarının tespit edilmesiyle virüsün sebep olduğu hastalık (COVID-19) küresel bir boyut kazanmaya başlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 30 Ocak 2020 tarihinde Uluslararası Halk Sağlığı Acil Durumu olarak duyurulan COVID-19 yaklaşık iki aylık bir zaman diliminde 114 ülkeye yayılmış ve bunun sonucunda 11 Mart 2020 tarihinde pandemik hastalık olarak ilan edilmiştir. Nisan ayına gelindiğinde 209 ülkeye yayılan COVID-19 başta İtalya, İspanya, Fransa, İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri olmak üzere pek çok ülkede hızlı yayılımına devam etmiş ve her geçen gün insan sağlığı için daha da ciddi bir tehdit konumuna gelmiştir. Türkiye'deki ilk COVID-19 vakası DSÖ'nün hastalığı pandemi ilan ettiği tarih olan 11 Mart 2020'de rapor edilmiş olup, Nisan sonu itibarıyla salgının yayılma hızı azalma eğilimi göstermeye başlamıştır. Henüz koruyucu aşılarda geliştirilememiş olması ve mevcut antiviral ilaçların etkisiz kalması, COVID-19 salgınıyla mücadelede erken vaka tespiti ve koruyucu sağlık hizmeti uygulamalarını (izolasyon, sosyal mesafe, kişisel hijyen) ön plana çıkarmaktadır. Bu derleme devam eden COVID-19 salgınına ilişkin tüm faktörlerin ve mevcut durumun bilimsel bir şekilde gözden geçirilmesi amacıyla hazırlanmıştır.

Anahtar kelimeler: COVID-19, bulaşıcı hastalıklar, SARS-CoV-2

Address for Correspondence: Ceyda ÖKSEL, İzmir Yüksek Teknoloji Üniversitesi, İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Biyomühendislik Bölümü, İzmir, Türkiye



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

Received: 07.05.2020

Accepted: 07.05.2020

Giriş

Koronavirüsler (CoV) hayvanlarda yaygın olarak görülen büyük bir virüs ailesi olup, bazılarının insanlara bulaşabildiği ve zoonotik (hayvan kaynaklı) hastalıklara yol açtığı bilinmektedir. İnsan koronavirüslerine dair ilk bulgular 1965 yılında Tyrrell ve Bynoe tarafından rapor edilmiş ve yüzeyindeki sivri uçlu yapıdan dolayı Latince taç anlamına gelen “korona” adı verilmiştir (1, 2). Koronavirüslerin insanlarda görülen alt tiplerinin çoğunun (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1-CoV) soğuk algınlığı veya nezle gibi seyreden hastalıklara sebep olduğu bilinirken, aralarında 7 Ocak 2020’de tespit edilen yeni virüsün de bulunduğu 3 türü ciddi solunum problemlerine yol açabilmekte ve ölümcül seyredebilmektedir. 11 Şubat 2020 öncesinde 2019-nCoV olarak tanımlanan yeni tip koronavirüs, 2002 yılında ortaya çıkan SARS CoV ile benzerliğinin tespit edilmesi üzerine bu tarihten sonra SARS-CoV-2, sebep olduğu bulaşıcı hastalık da COVID-19 olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yarasa kaynaklı bir virüs olduğu ve başka bir aracı konak hayvan (vahşi, evcil ya da evcilleştirilmiş) vasıtasıyla insanlara bulaşabilen türe dönüştüğü belirtilen SARS-CoV-2, 12 Aralık 2019 tarihinde Çin’in Vuhan kentinde ortaya çıkışının hemen ardından dünyaya yayılarak küresel bir salgına dönüşmüş ve tüm dünyayı etkisi altına almıştır.

CoV Virüs Ailesi ve Tarihçesi

Koronavirüsler, Coronaviridae ailesinde yer alan, çoğunlukla yarasa kaynaklı, zarflı bir RNA virüs grubudur. Yeni tip koronavirüs ile birlikte insanları enfekte edebilen koronavirüslerin sayısı 7’ye ulaşmıştır (229E, NL63, OC43, HKU1, MERS-CoV, SARS-CoV ve SARS-CoV-2) ve bunların çoğu solunum patojenidir. Koronavirüs ailesinin alt türlerine ilişkin bilgiler Tablo 1’de özetlenmiştir (Tablo 1).

İnsan koronavirüslerinin tarihi, Tyrrell ve Bynoenin soğuk algınlığına neden olan bir enfeksiyon ajanının izole edildiğini bildirdikleri 1965 yılına uzanmaktadır (2). Tyrrell ve Bynoe, B814 olarak adlandırdıkları bu virüsün enfeksiyöz olduğunu, burun içi aşılama yoluyla denek gruplarına verilen organ kültürü sıvısının soğuk algınlığına yol açmasıyla kanıtlamışlardır ancak

virüsün doku kültüründe pasajı yapılamamıştır. 1966 yılında Hamre ve Procknow soğuk algınlığı benzeri belirtilere sahip tip öğrencilerinden aldıkları örneklerde yeni tip bir virüs tespit etmiş ve 229E olarak adlandırdıkları bu virüsü doku kültüründe üretmeyi başarmışlardır (1). 1967 yılında McIntoch ve meslektaşları, 229E ajanı ile benzer bir yapıya sahip, insanlarda enfeksiyona sebep olan bir virüsü (OC43), Tyrrell ve Bynoe’ye benzer bir teknikle organ kültüründen izole ettiklerini bildirmişlerdir (3). Tüm bu gelişmelerin ardından 1968 yılında, elektron mikroskobu yardımıyla morfolojik yapılarının birbirine çok benzediği ispatlanan bu yeni virüs ailesine kral tacına benzeyen çıkıntılı yapısından dolayı koronavirüs adı resmi olarak verilmiştir (4). 1960’lı yıllarda tanımlanan ve insanları enfekte edebilen 2 alt türü (HCoV-229E ve HCoV-OC43) içeren koronavirüs ailesine sırasıyla, (i) 2002 yılında Çin’de ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromuna sebep olduğu belirlenen SARS-CoV, (ii) 2004 yılında Hollanda’da yedi aylık bronşitli bir bebekte tespit edilen HCoV-NL63, (iii) 2005 yılında Çin’de kronik akciğer hastalığı olan bir yetişkinde belirlenen CoV-HKU1, (iv) 2012 yılında Suudi Arabistan’da ciddi akut solunum yetmezliği ile seyreden hastalarda tanımlanan MERS-CoV ve son olarak (v) 2019 yılında Çin’de ortaya çıkıp kısa sürede bütün dünyaya yayılan SARS-CoV-2 katılmıştır (Şekil 1).

Diğer solunum virüslerinin aksine erişkinleri daha çok etkileyen koronavirüsler çoğunlukla solunum yollarıyla ilişkili hafif-orta şiddetli enfeksiyonlara sebep olurken, yapısı Şekil 1’de gösterilen 3 türü (SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2) şiddetli semptomlarla seyreden ve ölümlerle sonuçlanabilen ciddi solunum problemlerine neden olmaktadır. Ülkemizde SARS-CoV vakası (32 ülke, 8.422 vaka, 916 ölüm) görülmemiş, doğrulanmış sadece bir MERS-CoV vakası (27 ülke, 2.496 vaka, 868 ölüm) bildirilmiştir (5).

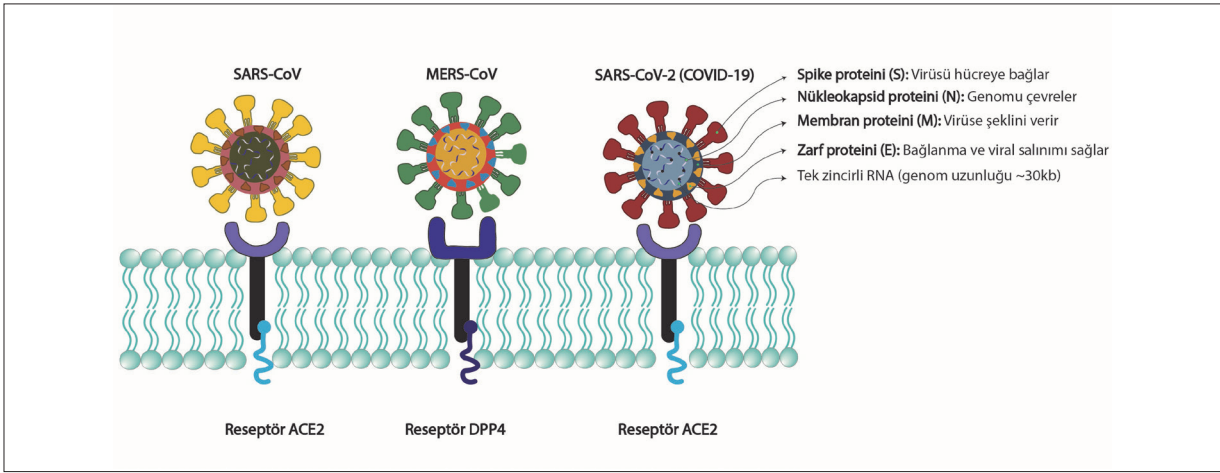
Enfeksiyon Kaynağı

Koronavirüsler, kuşlarda ve memeli türlerinde hastalıklara sebep olabilen geniş bir virüs ailesidir. Alfa ve beta olarak adlandırılan alt türleri memelilerde bulunurken, gama ve delta koronavirüsler esas olarak kuşları etkilemektedir (6). Genel olarak patojen mikroorganizmaların insanlara geçiş öncesinde üzerinde yaşayıp üreyebilecekleri, rezervuar olarak adlandırılan bir ana konağa ve

Tablo 1. İnsanlarda enfeksiyona neden olan koronavirüsler

Tür	Tarih	Cins	Üreme alanı	Ülke	Etkisi
HCoV-229E	1966	Alfa	Yarasa, Devegiller(?)	ABD	Soğuk algınlığı, solunum yolu enfeksiyonu
HCoV-OC43	1967	Beta	Kemirgenler, Sığır	ABD	Soğuk algınlığı, solunum yolu enfeksiyonu, ateş, öksürük
SARS-CoV	2002	Beta	Yarasa, Misk kedisi	Çin	Ölümcül salgın, ciddi solunum yolu enfeksiyonu, ateş
HCoV-NL63	2004	Alfa	Yarasa, (?)	Hollanda	Soğuk algınlığı, ateş, öksürük, boğaz ağrısı
HCoV-HKU1	2005	Beta	Kemirgenler, (?)	Çin	Soğuk algınlığı, sindirim sistemi sorunları, ateş, öksürük, hırıltı
MERS-CoV	2012	Beta	Yarasa, Çöl deveesi	Suudi Arabistan	Ölümcül salgın, ateş, öksürük, nefes darlığı, zatürre, boğaz, eklem ve kas ağrıları
SARS-CoV-2	2019	Beta	Yarasa, (?)	Çin	Ölümcül salgın, ateş, öksürük, solunum zorluğu, halsizlik

*Henüz somut bir kanıt bulunmayan konakçılar (?) olarak gösterilmiştir.



Şekil 1. Ölümcül insan koronavirüslerinin yapısı ve dokulara bağlanmasını sağlayan reseptörler (kaynak (49)'dan uyarlanarak çizilmiştir.)

en az bir ara konakçıya ihtiyaç duydukları bilinmektedir. SARS-CoV ve MERS-CoV örneğinde olduğu gibi SARS-CoV-2'nin ana konağının yarası olduğu düşünülmektedir. Bunun nedeni SARS-CoV-2 ve bir yarası koronavirüsü olan BatCoV RaTG13 arasındaki yüksek (%96) genetik benzerliktir (7). 2020 yılı Şubat ayında yayınlanan çalışmada Brook ve arkadaşları yarasaların neden salgın hastalıkların (SARS, MERS, Ebola ve Marburg) kaynağı olan pek çok virüs için uygun bir üreme alanı olduğunu incelemiş ve araştırma sonucunda yarasaların aşırı güçlü bağışıklık sistemlerinin virüslerin üreyebilmesi ve çeşitli mutasyonlar geliştirebilmesi için uygun ortam sağladığını ortaya koymuşlardır (8). Yine aynı çalışmada yarasaların güçlü bağışıklık sistemi altında üreyen virüslerin sonrasında insanlar gibi göreceli olarak daha zayıf bağışıklık sistemine sahip canlılara geçtiklerinde ölümcül tahribatlara yol açabildikleri belirtilmiştir (8). Bunun yanı sıra, ilk olarak yarasalar üzerinde barınan SARS-CoV ve MERS-CoV'un sonrasında sırasıyla misk kedileri ve develer aracılığıyla insanlara iletiildiği bilinmektedir. Benzer şekilde SARS-CoV-2'nin de insanlara bulaşmadan önce ara bir konakçıda dönüşüm geçirdiği düşünülmektedir ancak bu dönüşümü hangi canlı üzerinde geçirdiği ve belirleyici moleküler faktörün ne olduğu henüz netlik kazanmamıştır (9). İlk belirlenen COVID-19 hastasının deniz ürünleri pazarıyla ilişkisi olup olmadığı konusunda dahi çelişkili bilgiler olduğu düşünüldüğünde, SARS-CoV-2'nin türler arası iletimini engellemek için ara konağının ve dönüşüm sürecinin aydınlatılması hayati önem taşımaktadır (10).

Bulaşma Hızı

SARS-CoV üzerinde yapılan çalışmalar virüsün bulaşıcılığında hücrel farklılaşma, insan solunum yolu epitel hücrelerinde sentezlenen ve koronavirüsler için reseptör işlevi gören anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)'nin önemini ortaya koymuştur. Farklılaşmamış ve ACE2'yi az sentezleyen hücrelerde enfeksiyona az rastlandığı bilinmektedir (11). Filogenetik analizler daha eski tarihlere denk gelen SARS-CoV ile arasında ciddi benzerlikler olduğunu göstermiş olsa da SARS-CoV-2'nin ortaya çıktıktan hemen sonra dünyaya hızla yayılması bulaşma hızı açısından çok daha agresif olduğunu ortaya koymaktadır.

Virüslerin bulaşıcılığı çoğalma (veya üreme) sayısı (R0) ile ifade edilmektedir. R0 değerinin 1'den küçük olması bulaşıcılığın

kendinden yok olacağını, 1'e eşit olması alışılmış sıklıkta görüleceğini (endemi) ve 1'den büyük olması ise toplam vaka sayısının artacağını (epidemi) işaret etmektedir. COVID-2019 üzerine yapılan analizde hastalığın insandan insana yayılma potansiyelini ifade eden R0 değerinin ortalama 3,28 (medyan 2,79 ve çeyrekler arası açıklık IQR 1,16) dolaylarında olduğu belirtilmektedir (12). Hastalığın çoğalma hızına ilişkin başka bir çalışmada Liu ve meslektaşları, 2020 yılı Ocak ayı içerisinde Çin'de tanısı konan toplam 425 COVID-19 vakasını incelemiş ve hasta (ortalama yaş: 59; %56 erkek) sayısının her 7,4 günde bir iki katına çıktığını ortaya koymuştur (13). Her ne kadar bu veriler COVID-19'un ilk dönemlerine ve çoğunlukla semptomatik hastalara ait olması dolayısıyla yanlı örneklem olma riski taşısa da, vaka sayısının ilk tespit tarihinden yaklaşık dört ay sonra 3 milyonun üzerine çıkmış olması hastalığın yayılma hızının yüksek olduğunun somut bir göstergesidir (14).

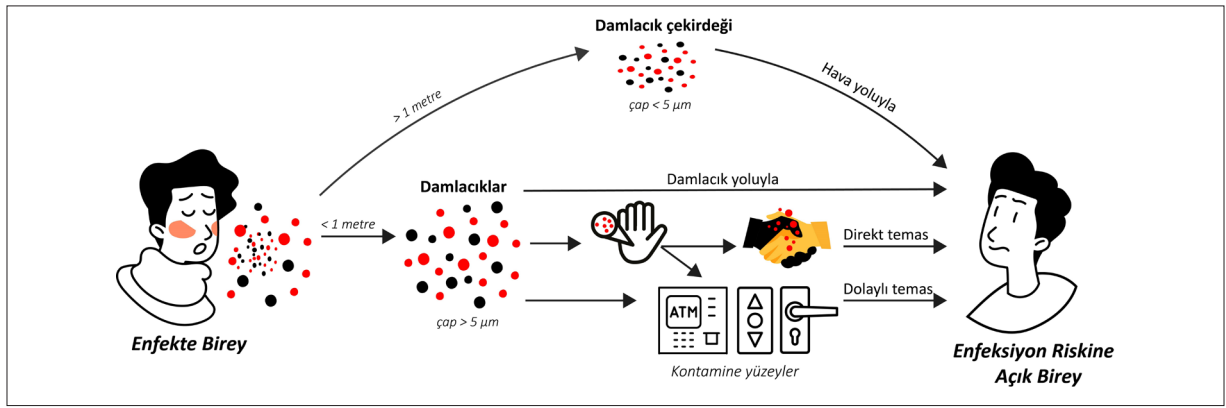
Bulaşma Yolları

İnsandan insana bulaşabilecek şekilde evrimleştiği düşünülen SARS-CoV-2'nin insan vücuduna temel olarak hava yolu (solunarak) ve temas yolu (doğrudan temas, dolaylı yoldan temas ve damlacık saçılması) ile girdiği düşünülmektedir. Ancak virüsün enfekte edici etkisinin pandemik boyut kazanmasında hangi iletim yolunun daha büyük rol oynadığı hala tartışmalı olan konular arasındadır (Şekil 2).

COVID-19'un olası bulaş yolları (hava, damlacık, doğrudan veya dolaylı temas yolu) Şekil 2'de şematize edilmiştir. Hastalığın birincil olarak enfekte bireylerden ortama saçılan damlacıkların solunması ile bulaştığı düşünülmektedir. Burun boşluğundan giren virüs burnun siliyer epitelyum hücrelerinde çoğalarak hücre hasarına ve komplikasyonlara yol açmaktadır. Daha nadir olarak, hastaların öksürmeleri sonucu kontamine olmuş yüzeylere kişilerin temas etmesi ve sonrasında ellerin temizlenmeden yüze götürülmesi ile de bulaşabileceği belirtilmektedir. Henüz kesinlik kazanmamış olmakla birlikte son çalışmalar COVID-19'un fekal-oral yolla bulaşımın da mümkün olabileceğini göstermiştir (15).

Klinik Belirtiler

Tüm epidemilerde olduğu gibi COVID-19'un da bireyler arasında aynı seyretmediği, kiminde çok ağır ve komplikasyonlu



Şekil 2. SARS-CoV-2 virüslerinin enfekte olmuş bir kişiden başka bir kişiye bulaşabileceği ana yollar



Şekil 3. Vaka-ölüm oranı vs. enfeksiyon ölüm oranı

geçerken, bazı kişilerde hafif geçirildiği veya hiç enfeksiyon belirtisi görülmediği bilinmektedir. Yaş, tıbbi geçmiş, kronik hastalık ve genel sağlık gibi faktörlere bağlı olarak farklı seyredilen COVID-19'un yaygın semptomları arasında yüksek ateş ($>38^{\circ}\text{C}$), yorgunluk ve kuru öksürük bulunmaktadır. Diğer semptomlar ise nefes darlığı, boğaz ağrısı, ishal, bulantı ve burun akıntısı olarak bildirilmiştir (10). Bu semptomların yanı sıra hastalığın daha ağır seyrettiği hastalarda zatürre, ağır solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği ve hatta ölüm gibi çok daha ciddi klinik tablolar da görülebilmektedir.

Hücrelerin birbirleri ile iletişimde ve sinyalleşmede kullandıkları sitokinlerin (interferonlar, interlökinler, kemokinler ve tümör nekrosis faktörler) çok yüksek miktarda sentezlenerek bağışıklık sisteminin sağlıklı doku ve hücrelere saldırması olayına sitokin salım sendromu (fırtınası) adı verilmektedir ve patojenik olan/

olmayan birçok hastalıkta bu tanı ile karşılaşılabilir (16). COVID-2019 hastalarında akut solunum yetmezliği sendromunun yanı sıra en çok karşılaşılan klinik bulgulardan biri sitokin fırtınası olarak da adlandırılan aşırı bağışıklık yanıtıdır ve yayılmanın SARS-CoV ve MERS-CoV gibi hastane kaynaklı olmak yerine solunum ve temas kaynaklı olması bu semptomların sıklığının çok hızlı artmasına neden olmaktadır (17).

Sağlık Hizmeti Talebi ve Vaka-Ölüm Oranı

Çok spesifik bir komplikasyon meydana gelmedikçe sağlıklı yetişkinlerin büyük bir çoğunluğunun herhangi bir tıbbi müdahaleye gerek olmadan COVID-19 sürecini atlatabildiği bilinmektedir. Çin Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi, 24 Şubat 2020 tarihinde yayınladığı COVID-19 vaka serisinde pozitif test sonuçlu 44.672 hastanın %81'inin hastalığı kapsamlı bir tedavi gerektirmeyecek şekilde hafif atlattığını ve vaka-ölüm oranının %2,3 olduğunu ortaya koymuştur (18). Bunun yanı sıra COVID-19 hastalarının yaklaşık %15'i sağlık hizmetine gereksinim duymakta ve bu durum salgının yayılma hızı düşünüldüğünde ülke/dünya ekonomisi ve sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir yük oluşturmaktadır (19). DSÖ genel direktörü 3 Mart 2020'de gerçekleştirdiği konuşmasında vaka-ölüm oranının %3,4 seviyesine yükseldiğini bildirmiştir (20). Bildirilen bu vaka-ölüm oranı SARS (%11) ve MERS'e (%35) kıyasla oldukça az olsa da, virüsün olası mutasyonları sonrası bu oranın değişebileceği bilinmektedir (5). Bununla birlikte 30 Mart 2020'de Lancet'te yayınlanan çalışmada doğrulanmamış COVID-19 vakalarının da dikkate alınması durumunda tahmini ölüm oranının %0,66 seviyesine düştüğü belirtilmektedir (21). Aynı dergide yayınlanan başka bir çalışmada Lazzarini ve Putoto asemptomatik popülasyonlar arasında hastalığın prevalansı hakkında veri olmadan COVID-19'a ilişkin toplam enfeksiyon-ölüm oranının bulunmasının mümkün olmadığını öne sürmüş ve benzer popülasyona sahip ülkelerin bildirdiği değişken ölüm oranlarının bunun ispatı olduğunu belirtmiştir (22). Tespit edilen vaka-ölüm oranının enfeksiyon-ölüm oranıyla arasındaki fark Şekil 3'te şematik olarak gösterilmiştir (Şekil 3).

Artan sağlık hizmeti talebinin etkin bir şekilde karşılanabilmesi ve sosyoekonomik tahribatların en aza indirilmesi ancak COVID-19 eğrisinin yatay seyirde tutulabilmesi ile mümkündür. Başta İtalya ve İspanya olmak pek çok ülkede hızlı bir ivmeyle artan COVID-19 ölümlerinin önemli bir sebebi olarak gerekli tıbbi

Tablo 2. COVID-19 yüksek risk grupları

Yaş	Vaka Sayısı (%)	Ölüm Sayısı (%)	Ref.
80+	1.408 (%3)	208 (%20)	[23]
	17.759 (%19)	4.923 (%49)	[24]
70-79	3.918 (%9)	312 (%30)	[23]
	1.7464 (%18)	3.456 (%34)	[24]
60-69	8.583 (%19)	309 (%30)	[23]
	16.395 (%17)	1.162 (%12)	[24]
50-59	10.008 (%22)	130 (%13)	[23]
	18.678 (%20)	369 (%4)	[24]
0-50	20.755 (%46)	64 (%6)	[23]
	23.792 (%25)	109 (%1)	[24]
Eşlik eden hastalık	Vaka Sayısı (%)	Ölüm Sayısı (%)	Ref.
Hipertansiyon	22.683 (%13)	161 (%40)	[23]
		355 (%74)	[24]
Diyabet	1.102 (%5)	80 (%20)	[23]
		163 (%34)	[24]
Kalp-Damar	873 (%4)	92 (%23)	[23]
		145 (%30)	[24]
Solunum Yolu	511 (%2)	32 (%8)	[23]
		66 (%14)	[24]
Kanser	107 (%0,5)	6 (%1)	[23]
		64 (%19)	[24]
Cinsiyet	Vaka Sayısı (%)	Ölüm Sayısı (%)	Ref.
Kadın	21.691 (%49)	370 (%36)	[23]
		6.932 (%35)	[24]
Erkek	22.981 (%51)	653 (%64)	[23]
		13.044 (%65)	[24]
Yakın Temas	Vaka (%)	Ölüm (%)	Ref.
Sağlık personeli	1.716 (%4)	5 (%0,5)	[23]
	16.953 (%11)	60 (%0,4)	[24]

donanım (test, cihaz ve koruyucu ekipman) stoklarının ve sağlık personel sayısının yetersiz kalması sonucu bu ülkelerdeki sağlık sistemlerinin çökme noktasına gelmesi gösterilmektedir. Ülkemizde de aktif bir şekilde uygulanan sosyal izolasyon ve karantina gibi önlemlerin birincil olarak sağlık sistemi üzerinde oluşabilecek potansiyel yükün azaltılması ve tedavi/aşının geliştirilmesi için zaman kazanılması amacını taşıdığı söylenebilir.

İnkübasyon Periyodu

İnkübasyon periyodu veya kuluçka dönemi olarak adlandırılan süreç, patojenik ajana maruz kalma ile hastalığın klinik belirtilerinin ortaya çıkması arasındaki zamanı kapsamaktadır. Çin'de 425 hasta üzerinde yapılan araştırmada COVID-19'un inkübasyon süresinin 5,2 gün olduğu tespit edilmiş ve damlacık yoluyla bulaşan salgının Çin'de olduğu gibi yayılmaması adına insanlar arasındaki temasın kesilmesine yönelik önerilerde bulunulmuştur (13). Bazı hastalarda 14 güne kadar sürebildiği belirtilen inkübasyon döneminde, COVID-19 asemptomatik seyir gösterse de bulaşıcı özelliğini yitirmediği bildirilmiştir.

Risk Grupları

Hastalık önleme ve kontrol (CDC) merkezleri tarafından yayınlanan ilk bilgilere göre 65 yaş üstü yetişkinler, ciddi tıbbi kronik rahatsızlığı olanlar (kalp hastalığı, diyabet, kronik akciğer hastalığı, astım ve obezite gibi) ve bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler (kanser hastaları) COVID-19 açısından yüksek riskli kabul edilen grupta yer almaktadır. İlk bulgular ışığında belirlenen öncelikli risk grupları Tablo 2'de özetlenmiştir (Tablo 2).

Erken verilere göre en büyük risk grubunu oluşturan 65 yaş üstü vakalarda görülen ölüm oranı diğer yaş gruplarına göre yüksektir ve hayatını kaybedenlerin büyük çoğunluğunda eşlik eden kronik hastalık sayısı en az 3'tür. Eşlik eden hastalıklar arasında en yaygın olanı hipertansiyon olarak görülmektedir. Bunu diyabet ve kalp damar hastalıkları takip etmektedir. Sebebi henüz bilinmemekle beraber, COVID-19 vakalarındaki ölüm oranı erkeklerde kadınlardan yaklaşık iki kat daha fazladır (23, 24).

Korunma Yöntemleri

DSÖ, COVID-19 ile mücadelede ilk aşama olan hastalığın önlenmesi için:

- toplumsal düzeyde; sosyal izolasyon ve karantina gibi ulusal düzenlemelere uyulmasını, kontamine olma ihtimali yüksek olan materyallerden uzak durulmasını, çevre dezenfeksiyonunun sağlanmasını ve sağlık hizmetleri yönetiminin etkin şekilde geliştirilmesini,
- bireysel düzeyde; el yıkama ve hijyenik koşullara dikkat edilmesini, dengeli ve yeterli beslenme alışkanlıklarının oluşturulmasını, günlük yaşam düzeninin korunmasını ve sosyal temastan kaçınılmasını,
- psikolojik açıdan ise; uygun ilgi alanlarının, kariyer hedeflerinin ve bu hedefe ulaşabilmek için gereken faaliyetlerin/stratejilerin belirlenmesini tavsiye etmektedir (25).

Benzer şekilde ABD CDC Merkezi hastalığın yayılmasını önlemenin en iyi yolunun sosyal mesafe kuralına dikkat ederek SARS-CoV-2'nin insandan insana bulaşmasını önlemek ve ilk muhtemel temas noktası olan ellerin hijyenine önem vermek olduğunu vurgulamaktadır (26). CDC tarafından hazırlanan aynı raporda COVID-19 tanısı veya şüphesi olmayan kişilerin maske kullanımına gerek olmadığı ve gereksiz maske kullanımının sağlık çalışanlarının ihtiyaçlarının giderilememesine neden olabileceği belirtilmektedir (26). Şüpheli bir COVID-19 vakası ile yakın temasta bulunmuş olabilecek kişiler için en son temas zamanından başlayarak 14 günlük sağlık gözlem periyodu uygulanması ve bu kişilerde özellikle yüksek ateş, kuru öksürük ve nefes darlığı gibi belirtiler saptanması durumunda derhal tıbbi yardım almaları tavsiye edilmektedir. Şüpheli COVID-19 enfeksiyonu olan kişilerin ise izole edilmesi ve en kısa zamanda ilgili sağlık kuruluşunda tanı konulması gerekmektedir. Hafif semptomlara sahip (38°C'nin altında kendiliğinden düşebilen ateş, ciddi öksürük veya nefes darlığının olmadığı durumlar) düşük risk grubundaki (kronik rahatsızlığı olmayan) hastalara evde izolasyon önerilirken, ciddi semptomlar (nefes darlığı, kuru öksürük ve >38°C ateş) görülen hastaların hastanede kalması ve tedavi görmesi tavsiye edilmektedir (25). İngiliz tıp dergisi Lancet'te yayınlanan yeni bir araştırmada, enfeksiyonun ikincil yayılma riskinin azaltılması için pozitif COVID-19 tespit edilen kişilerin tüm yakın temaslarına önleyici ilaç tedavisi uygulamanın faydalı olabileceği belirtilmiştir (27).

Tıbbi Tedaviler

Şüpheli ve tanısı konmuş COVID-19 vakalarının uygun karantina ve izolasyon koşullarında tedavi edilmesi gerekmektedir. Jin ve meslektaşlarının hazırladığı yönergeye göre COVID-19 vakalarının tedavisi şu basamakları içermelidir (25):

- Hastanın yatakta dinlenmesi, hayati fonksiyonlarının izlenmesi, yeterli enerji alımının sağlanması ve homeostazis olarak adlandırılan vücudun iç ortam dengesinin (sıvı, elektrolit ve asit-baz dengesi vb.) korunması;
- Hastanın kan, C-reaktif protein (CRP), ve prokalsitonin (PCT) değerlerinin, yaşamsal organ fonksiyonlarının ve koagülasyon mekanizmasının takip edilmesi ve arteriyel kan gazı analizlerinin yapılması;
- Solunum problemi olan hastalara uygun sistemler (nazal kateter, oksijen maskesi, yüksek akışlı nazal kanül, (non)in-vaziv ventilasyon vb.) ile oksijen verilmesi.

Tüm dünyanın mücadele ettiği COVID-19 salgınına durdurabilecek yeni ilaçların geliştirilmesine ilişkin çalışmalar sürerken, oldukça uzun, kompleks ve maliyetli olan bu sürecin daha hızlı işlenmesini sağlamak adına halihazırda başka hastalıklar için kullanılan ruhsatlı ilaçların COVID-19 tedavisi için yeniden konumlandırılmasına ilişkin araştırmalar da devam etmektedir. Mevcut tedaviler ateş, halsizlik ve nefes darlığı gibi semptomların hafifletilmesine yönelik destek tedavileridir. Ağır seyreden durumlarda yoğun bakım ve suni solunum desteği tedavileri uygulanabilmektedir. Düşük doz kortikosteroidler, antiviral ilaçlar ve interferon atomizasyon inhalasyonunun kombinasyon tedavileri kritik COVID-19 vakalarının kontrolünde kullanılmaktadır (28). DSÖ önderliğinde başlatılan ve 10 ülkenin içinde bulunduğu klinik çalışma grubu ("SOLIDARITY") antiviral ve antiinflamatuar etki gösteren bazı ilaçların (*lopinavir/ritonavir*, *interferon-β (IFN-β)*, *remdesivir* ve (*hidroksi klorokin*) COVID-19 tedavisine yönelik kullanımını araştırmaktadır. COVID-19 tedavisine yönelik klinik çalışmaları devam eden veya planlanan temel ilaç grupları Tablo 3'te verilmiştir.

Lopinavir ve *ritonavir*in tek ve kombine şekilde kullanımının SARS ve MERS hastalıklarının insidansında ve mortalite oranlarında azalma sağladığı ve erken evrelerde uygulandığında anti-koronavirüs etki gösterdiği gözlemlenmiş ancak klinik etkileri henüz detaylı olarak incelenmemiştir (25). Bir başka çalışmada *Lopinavir/ritonavir* ilaçlarının, zarflı virüslerin hücre içerisine girme mekanizması olan virüs-hücre füzyonunu engelleyebilme özelliğine sahip antiviral ajan *arbidol* ile kombine şekilde uygulanmasının olumlu sonuç verebileceği belirtilmiştir (29). Çin'de 4 COVID-19 hastasıyla yapılan çalışmada ise *lopinavir/ritonavire* ek *arbidol* ve geleneksel Çin tıbbi ilaçlarından *SFJ-DC* (Shufeng Jiedu Capsule) uygulamasının 3 hastada olumlu yanıt sağladığı ve bu hastaların ikisinin taburcu edildiği rapor edilmiştir (30). Tüm bu bulguların aksine, *lopinavir/ritonavir* bileşimi Vuhan'da ağır COVID-19 nedeniyle hastanede yatmakta olan yetişkin hastalar üzerinde uygulanmış ancak standart tedaviye baskın gelen olumlu bir etki saptanamamıştır (31). Tüm bu çalışmalar *lopinavir/ritonavir*'in farklı kombinasyonlarının COVID-19 tedavisinde etkinliğine dair umut verici olsa da, klinik uygulamalarda olumlu sonuçlar elde edilememiştir. Benzer şekilde, etkili olabileceği düşünülen *darunavir/cobicistat* kombinasyonunun COVID-19 tanısı konulan hastalar üzerinde yararlı etkilerine dair klinik bir kanıt bulunmamaktadır (32). Bunun yanı sıra Çin'deki klinik çalışmalar, 2014 yılında Japonya'da influenza pandemisine karşı geliştirilen ve birçok RNA virüsüne karşı etkisi kanıtlanan *favipiravir*'in COVID-19 tedavisinde *lopinavir/ritonavire* kıyasla daha fazla antiviral etki gösterdiğini ortaya koymuştur (33). COVID-19 tanısı konmuş 236 hasta üzerinde gerçekleştirilen benzer bir klinik çalışmada *favipiravir* kullanımının klinik iyileşmede *arbidol*'e kıyasla üstün yarar sağladığı, ayrıca ateş ve öksürük semptomlarının giderilmesinde etkili olduğu rapor edilmiştir (34).

Esas olarak Ebola ve Marburg virüslerinin neden olduğu enfeksiyonlarla mücadele etmek için geliştirilen *remdesivir*'in SARS-CoV ve MERS-CoV virüslerine karşı etkili olduğu *in vitro* çalışmalarda gösterilmiş (35, 36), ancak anti-COVID-19 etkisi henüz randomize ve plasebo kontrollü testler ile kanıtlanmamıştır (37). Çin'de kısa süre önce başlatılan, *remde-*

Tablo 3. COVID-19 tedavisinde hedefe yönelik ajanlar ve işlevleri

İlaç grubu	Sınıf	Genel açıklama
Lopinavir&Ritonavirin	Antiviral, PI*	Virüs-hücre füzyonunu engeller.
Remdesivir	Antiviral	Viral RNA üretimini engeller.
Favipiravir	Antiviral	RNA polimeraz aktivitesini engeller.
Kamostat	PI	Transmembran proteaz serin 2'yi (TMPRSS2) inhibe eder.
ASC09	PI	Ritonavir ile birlikte etkili olacağı düşünülmektedir.
IFN-β†	Antiviral	Geniş spektrumlu antiviral aktiviteye sahiptir.
Konvelesan plazma	Plazmaferez	Viral enfeksiyonu durdurur.
(Hidroksi)klorokin	Antimalaryal	İnterlökin-6 (IL-6) üretimini bloke eder. Virüs-hücre füzyonunu engeller.
Kortikosteroidler	Steroid hormon	Antiinflamatuvar özelliği vardır.
Sarilumab&Tosilizumab	mAb‡	IL-6 reseptörünü bloke eder.
Brilacidin	Antibiyotik	Güçlü antimikrobiyal etkinlik gösterir.
BOLD-100	Antiviral	Glukozla düzenlenen protein 78'in (GRP78) yukarı regülasyonunu engeller.
Niclosamide	Antiparazitik	Geniş antiviral aktiviteye sahip, antihelminetik ilaçtır.
Rintatolimod	Antiviral	Bağışıklık sistemini korur ve uyarır.
β-D-N4-hidroksisitidin	Antiviral	Geniş spektrumlu antiviral aktiviteye sahiptir.
Ebselen	Antiviral	Viral proteazı (MPro) inhibe eder.
Plitidepsin	Antiviral	Virüsün çoğalma/yayılmasında görevli EF1A'yı hedefler.
Nitrik oksit (NO)	Destekleyici tedavi	Pulmoner hipertansiyon, hipoksik durum ve ventilatör destek süresini azaltır.
NAK§ inhibitörleri	İmmunomodülatör	Viral enfeksiyonu azaltır.
IFX-1†	mAb‡	İnflamasyon mekanizmasını hedefler.
EIDD-2801	Antiviral	Viral RNA replikasyonunu baskılar. Pulmoner fonksiyonu iyileştirir.
Dornase alpha	Mukolitik enzim	Akciğerlerdeki mukoza viskozitesini azaltır.
SAB-185	Antikor	COVID-19 için klinik çalışmaları başlatılmış ilaç adayı
Ivermectin	Antiparazitik	İmmun sistemi nonspesifik olarak uyarır.
Eculizumab	mAb	Kompleman aktivasyonunu engeller.
Selinexor	Nükleer eksport inhibitörü	Eksportin 1 (XP01) aktivitesini inhibe eder.
APN01	rhACE2	COVID-19 için klinik çalışmaları başlatılmış ilaç adayı
PUL-042	İmmünostimülatör	Akciğerin savunma mekanizmasını harekete geçirir.
Ruxolitinib	İmmünostimülatör	Janus kinaz (JAK) enzimini inhibe eder

*PI: Proteaz İnhibitörü; †IFN-β: Interferon-beta; ‡mAb: Monoklonal Antikor; §NAK: Numb-ilişkili kinaz; ||ACE2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2

sivir'in COVID-19 üzerindeki klinik etkinliğinin geniş bir hasta popülasyonunda değerlendirildiği çok merkezli, randomize ve çift-kör nitelikteki çalışmaların 2020 Nisan ayı sonunda tamamlanması beklenmektedir (33). Tüm bunların yanı sıra, devam eden klinik çalışmalarda, başta Ebola, MERS, SARS ve influenza hastalıklarında güçlü etkinliğe sahip olduğu bildirilmiş ilaçlar olmak üzere pek çok antiviral tedavi alternatifinin COVID-19 üzerindeki etkisi halen araştırılmaktadır.

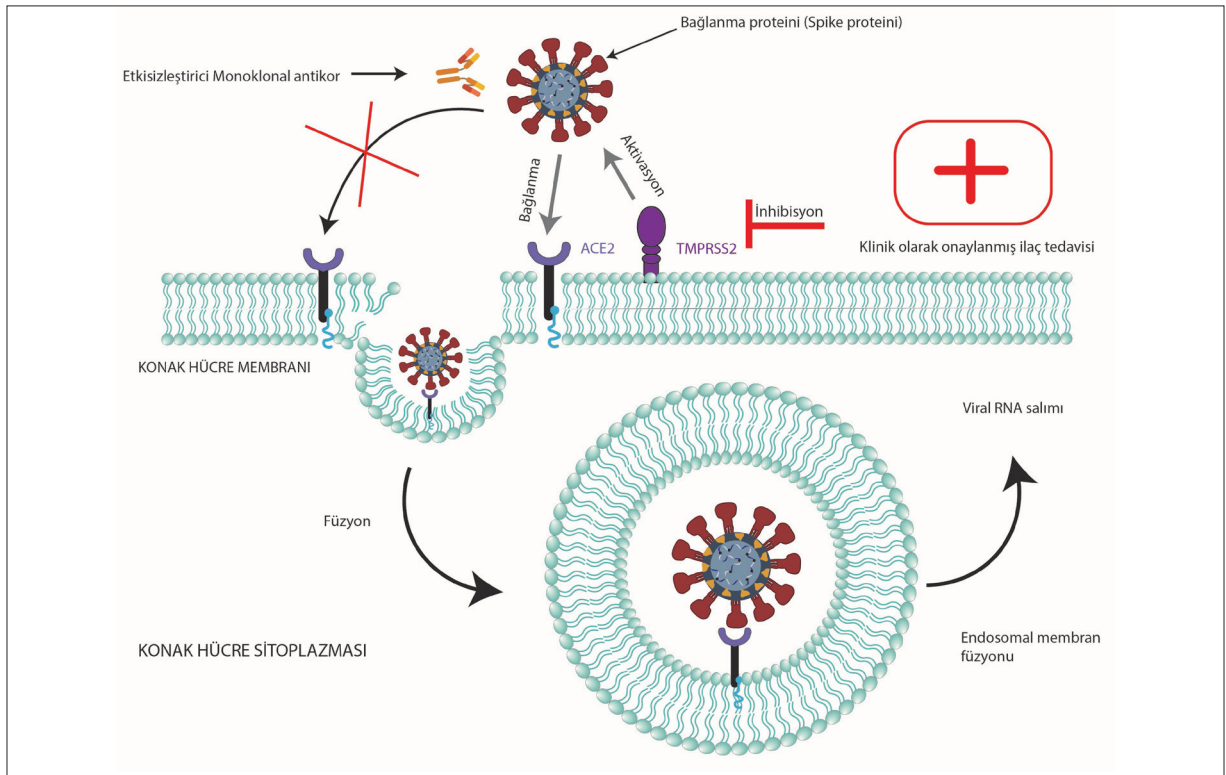
Koronavirüs Aşısı

COVID-19'un kesin bir tedavisi ve koruyucu bir aşısı olmamakla birlikte ilaç ve aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Bu kapsamda yapılan çalışmalarda, yüksek ateş, solunum zorlukları ve öksürük ile karakterize olan COVID-2019'un, SARS-CoV

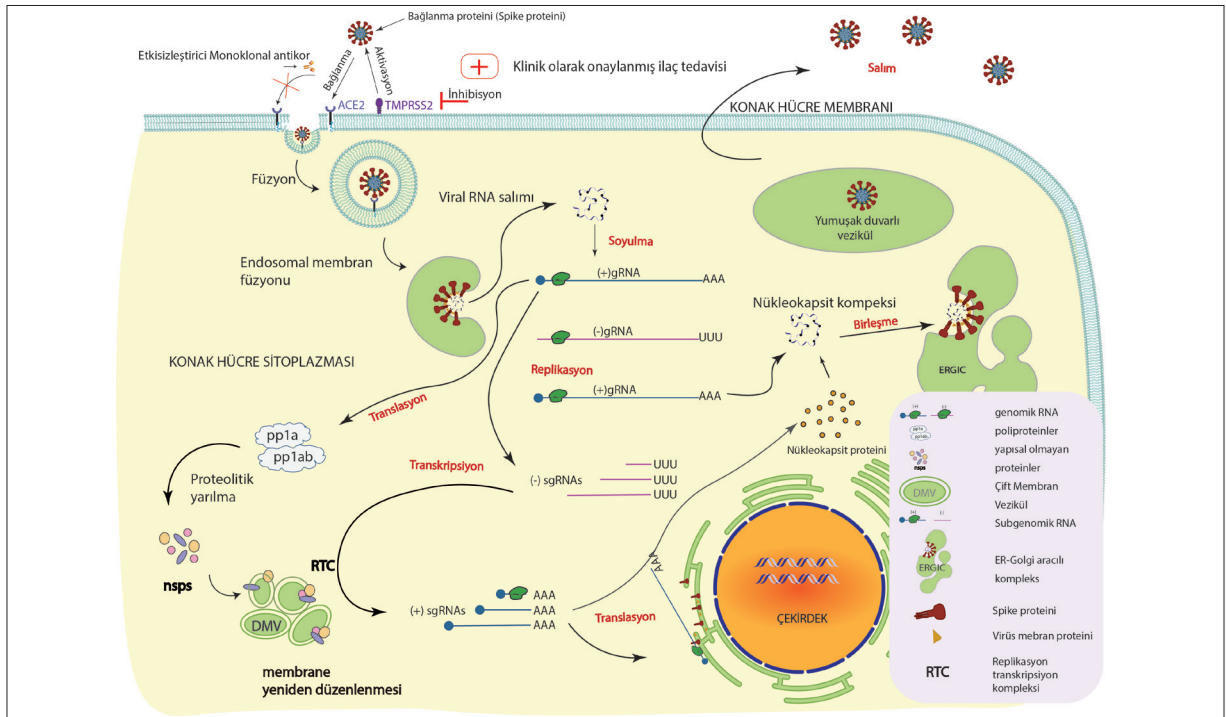
ile aynı hücresel giriş reseptörüne sahip olduğu ortaya konmuştur (38). (Şekil 4).

Hücresel bağlanmadaki en önemli etken SARS-CoV-2'deki spike (S) proteinidir ve yarasalarda olduğu gibi insanlarda da virüsün ACE2 reseptörlerine güçlü bir şekilde bağlanmasını sağlamaktadır (39). SARS-CoV-2'nin konak hücreye giriş mekanizmasını ve genel replikasyon döngüsünü gösteren şematik diyagramlar sırasıyla Şekil 4 ve 5'te verilmiştir.

SARS-CoV ile yapılan çalışmalarda S proteini olmadan matriks (M), küçük zarf (E) ve nükleokapsid (N) proteinlerinin bağışıklığa katkı sağladıkları ancak virüsü nötralize edici antikorların yokluğunda etkili bir koruma sağlamadıkları



Şekil 4. SARS-CoV-2 konak hücreye giriş mekanizması (kaynak (49)'dan uyarlanarak çizilmiştir.)

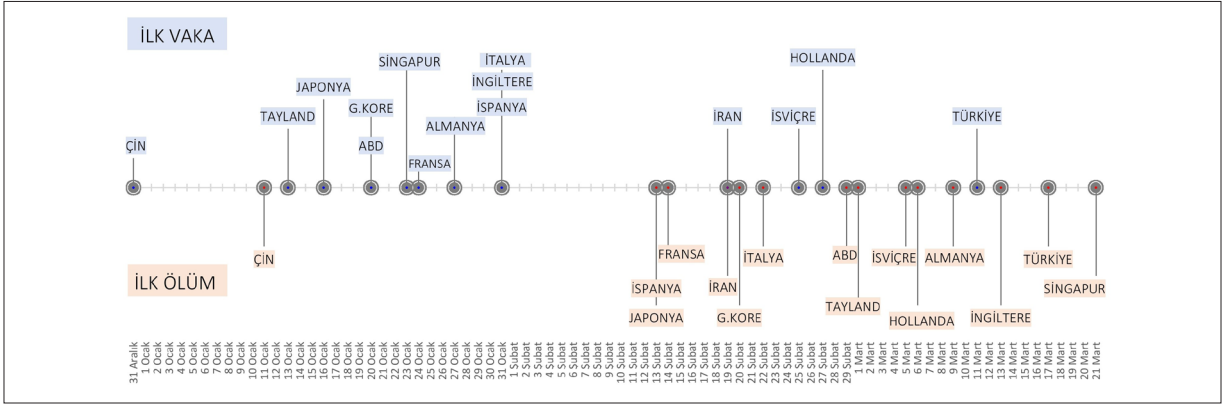


Şekil 5. İnsan koronavirüslerinin replikasyon döngüsü (kaynak (50)'den uyarlanarak çizilmiştir.)

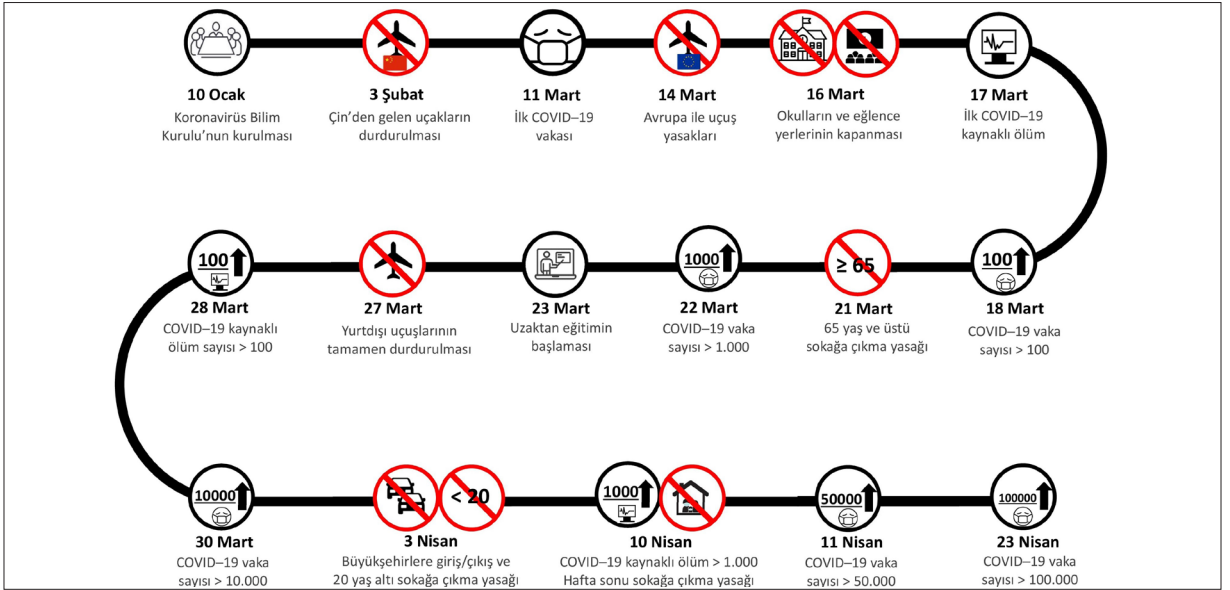
Yapısal (spike ve membran proteini) ve yapısal olmayan proteinler (nsps) hücrenin çekirdeğinde ve/veya sitoplazmasında sentezlendikten ve çift membran vezikül (DMV) ve replikasyon transkripsiyon kompleksi (RTC) aracılığıyla yeniden düzenlendikten sonra üretilen nükleokapsit proteinleri ve genomik RNA ile birleşerek nükleokapsit kompleksini oluşturmakta ve endoplazmik retikulum-golgi aracılı kompleks (ERGIC) içerisinde birleşerek kompakt virüs yapısı oluşmaktadır.

gösterilmiştir. Bu nedenle etkili bir aşı çalışmasının S proteine ya da onun alt birimlerine yönelik gerçekleştirilmesi gerekmektedir (40). Nitekim üç boyutlu yapısı çıkarılan, hızlı

yayılım için önemli bir etmen olan bu protein aşı, tedavi edici antikorların geliştirilmesi ve tanı için de ana hedef konumuna gelmiştir.



Şekil 6. 15 ülkede COVID-19 kaynaklı ilk ölüm/vaka zaman çizelgesi



Şekil 7. Türkiye'de COVID-19 pandemisinin yayılmasındaki temel kilometre taşları

Virale vektör, DNA ya da RNA aşısı, canlı-zayıflatılmış aşı ve protein-tabanlı aşı olmak üzere farklı akademik ve sektörel aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir (41). Johnson & Johnson firması tarafından yapılan açıklamada adenovirüsün vektör olarak kullanıldığı önemli bir aşı adayının geliştirildiği ve bu aşının tüm dünyaya kar amacı gütmeyecek bir şekilde (bir milyardan fazla dozda) tedarikinin planlandığı belirtilmiştir (42). Dünyanın en büyük aşı üreticisi konumunda olan CodaGenix ve Hindistan Serum Enstitüsü, SARS-CoV-2'nin genomu baz alınarak birkaç farklı aday genom tasarlanması ve büyük ölçekte üretilebilecek canlı-zayıflatılmış aşı geliştirilmesi üzerine çalışmalarını sürdürmektedir (43). ABD'de bulunan Vir Biyoteknoloji firması, daha önce SARS ve MERS virüsleri ile mücadelede etkin sonuç aldıkları monoklonal antikor geliştirme teknolojisinin COVID-19'a yönelik terapötik veya hastalık önleyici (aşı) seçenekler geliştirilmesi sürecini hızlandırabileceğini belirtmiş ve bu çalışmalara yoğunlaşmak adına GlaxoSmithKline (GSK) ile global bir anlaşma yaptıklarını açıklamıştır (44). Daha önce MERS için aşı geliştirmiş bir diğer ABD-merkezli biyoteknoloji firması, Novavax, nanopartikül temelli rekombinant aşı teknoloji ile COVID-19 aşısı geliştirme çalışmalarını

hayvanlar üzerinde sürdürmektedir (43). Çeşitli hastalıklar için biyolojik ürünler ve farklılaşmış biyobenzerlerin üretimini yapan global biyofarmasötik firması Clover, Şubat (2020) ayının ortalarında memeli hücre ekspresyon sistemi yardımıyla, COVID-19'un genomu baz alınarak ürettikleri trimerik S proteinin daha önce enfekte olmuş hastaların antikorları tarafından tanındığını göstermiş ve üretilen bu doğal yapıya benzer alt ünitenin COVID-19 aşısı için önemli bir aday olduğunu öne sürmüştür (43). Yeni aşı geliştirme çalışmalarına ek olarak daha önce onaylanmış aşılardan COVID-19'dan korunmada etkinliği üzerine yapılan araştırmalar da sürmektedir. Örneğin ABD'de Bill Gates tarafından fonlanan Inovio Pharmaceuticals adlı ilaç şirketi daha önce geliştirilmiş olan INO-4800 adlı aşının COVID-19 üzerinde etkili olup olmadığı yönünde araştırmalar yapmaktadır (45). DSÖ'nün bir girişimi olan Uluslararası Klinik Deneylere Kayıtlanma Platformu (ICTRP) dünya genelinde yürütülen klinik çalışmaları ve elde edilen sonuçları haftalık olarak raporlandırıp sağlık konusunda karar mercii olan kurumlar ile paylaşmaktadır (46). Yeniden konumlandırılan tedavi yaklaşımlarına yönelik geri bildirimleri içeren bu raporlar, sıfırdan aşı ve ilaç geliştirme sürecinin karmaşıklığı göz önünde

bulundurulduğunda ülkelerin COVID-19 stratejilerini belirlemeleri adına önemli bir kaynak oluşturmaktadır.

Aşı ve tedavi geliştirmeye yönelik tüm bu çalışmalar eşi görülmemiş hızda sürüyor olsa da, insanları SARS-CoV-2'ye bağışık kılacak bir aşının bulunması, etkinliğinin ve güvenilirliğinin klinik testlerle kanıtlanması, kitlesel olarak üretilmesi ve tüm bu basamakların ilgili regülasyonlara uyumlu şekilde gerçekleştirilmesi oldukça karmaşık bir süreçtir ve birçok aşamada gerçekleşir. Sürecin uzunluğunun yanı sıra COVID-19 aşı geliştirme çalışmalarının önündeki olası en büyük engel ise virüsün bağışıklık sistemi savunma mekanizmalarından kaçabilme veya aşı üretilene kadarki süreçte mutasyon geçirebilme potansiyelidir.

Türkiye'deki Durum

Türkiye'deki ilk COVID-19 vakası DSÖ'nün hastalığı pandemi ilan ettiği tarih olan 11 Mart 2020'de rapor edilmiştir. Yaklaşık bir hafta sonra, hastalığın başlangıcından beri 81.174 vaka ve 3.242 ölüm bildirmiş olan Çin ilk kez lokal bulaşan yeni COVID-19 vakası olmadığını bildirmiştir (47). Aynı tarihte İtalya'da COVID-19 sonucu hayatını kaybedenlerin sayısı 3.405'e ulaşmış ve böylece İtalya'daki COVID-19 ölümlerinin sayısı nüfusunun 25 katı olan Çin'i geçmiştir (47). 25 Mart 2020 tarihinde İspanya, COVID-19 ölümlerinde Çin'i geçmiş (toplam 3.434) ve bu hastalıktan kaynaklı en çok can kaybı veren ikinci ülke konumuna gelmiştir (48). ABD'de ise COVID-19 vakaların ve virüs kaynaklı ölümlerin sayısı Nisan ayı içerisinde hızlı bir tırmanışa geçmiş ve ABD'yi salgınından en fazla etkilenen ülke konumuna getirmiştir (Şekil 6).

Türkiye'de ilk COVID-19 vakalarının tespit edildiği Mart ayı içerisinde hastalığın Çin'de büyük ölçüde kontrol altına alınmış olması umut ışığı olurken, başta İtalya ve İspanya olmak üzere Avrupa ülkelerindeki COVID-19 kaynaklı can kayıpları ciddi tedbirler alınmasının gerekliliğini ortaya koymuştur. COVID-19'dan en çok etkilenen 15 ülkeye ilişkin ilk vaka ve ilk ölüm bildirim tarihleri Şekil 6'da zaman çizelgesi şeklinde verilmiştir. Şekilden de anlaşılacağı üzere salgın ülkemize pek çok ülkeye kıyasla daha geç gelmiş ve bu durum hazırlık stratejilerinin belirlenmesi açısından bizlere ciddi zaman ve avantaj kazandırmıştır.

Türkiye'nin COVID-19 ile mücadelesinde ilk önemli kırılma Mart (2020) ayının son haftasında meydana gelmiştir. 23 Mart günü 1.872 olan vaka sayısı (44 ölüm) 31 Mart itibarıyla 13.531'e ulaşmıştır (214 ölüm). Takip eden bir ay içerisinde ölüm sayısı 10 kattan fazla artmış, vaka sayısı ise 100 bin seviyesini aşmıştır. 24 Nisan tarihinde ilk kez 24 saat içerisinde iyileşen hasta sayısı (3.246) bir günde tespit edilen vaka sayısını (3.122) aşmış ve bu durum salgın eğrisinde *plato* aşamasına geldiğini işaret etmiştir. Türkiye'deki COVID-19 salgınına ilişkin vaka sayıları çok dinamik olduğu için pandeminin yayılmasındaki temel kilometre taşları Şekil 7'te gösterilmiş, derlemenin yayınlanma tarihine kadar geçecek sürede geçerliliğini yitirecek anlık bilgilere yer verilmemiştir.

Sonuç

SARS-CoV-2, farklı klinik tablolara neden olabilen Coronaviridae virüs ailesinin yeni bir üyesidir. Bu vakalarda karşılaşılan

semptomlar hafif nezle ve soğuk algınlığından solunum ve organ yetmezliğine kadar giden geniş bir klinik spektrum göstermektedir. Daha önce insanlarda tespit edilmeyen bu virüs Aralık 2019'da Vuhan'da (Çin) ortaya çıkmış ve sebep olduğu hastalık ilk olarak 2019-nCoV sonrasında COVID-19 olarak adlandırılmıştır. Ortaya çıkışından yaklaşık 4 ay sonra dünya genelinde 3 milyondan fazla COVID-19 vakası tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra mevcut veriler hastalığın asemptomatik olarak da seyredildiğini ortaya koymaktadır. Esas bulaşmanın semptom gösteren hasta bireylerden saçılan damlacıklar yoluyla gerçekleştiği düşünülse de asemptomatik kişilerin virüsü başkalarına bulaştırma ihtimali olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır. Çocuklar için önemli bir risk oluşturmadığı düşünülen COVID-19, kalp, diyabet, hipertansiyon ve akciğer hastalığı gibi kronik hastalığı olan ve bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde daha ağır seyretmektedir. Henüz COVID-19'u kesin olarak tedavi edebilen bir ilaç ve salgının yayılmasını engelleyebilecek herhangi bir aşı olmamakla birlikte her ikisine yönelik araştırma ve geliştirme çalışmaları hızla devam etmektedir. Aşısı ve tedavisi olmayan COVID-19'dan korunmak ve salgının yayılmasını önlemek için şimdilik en iyi yöntem toplumdaki kısmi veya tamamen uzaklaşma olarak tanımlanan sosyal izolasyon olarak görülmektedir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – C.Ö.; Design – C.Ö., E.B., M.S.B.; Supervision – C.Ö.; Resources – C.Ö., E.B., M.S.B., S.Ç., A.T., B.D.H.; Analysis and/or Interpretation – C.Ö., E.B., M.S.B., S.Ç., A.T., B.D.H.; Literature Search – C.Ö., E.B., M.S.B., S.Ç., A.T., B.D.H.; Writing Manuscript – C.Ö., E.B., M.S.B., S.Ç., A.T., B.D.H.; Critical Review – C.Ö.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir –C.Ö.; Tasarım – C.Ö., E.B., M.S.B.; Denetleme – C.Ö.; Kaynaklar – C.Ö., E.B., M.S.B., S.Ç., A.T., B.D.H.; Analiz ve/veya Yorum – C.Ö., E.B., M.S.B., S.Ç., A.T., B.D.H.; Literatür Taraması – C.Ö., E.B., M.S.B., S.Ç., A.T., B.D.H.; Yazıyı Yazan – C.Ö., E.B., M.S.B., S.Ç., A.T., B.D.H.; Eleştirel İnceleme – C.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Hamre D, Procknow JJ. A New Virus Isolated From the Human Respiratory Tract. Proc Soc Exp Biol Med 1966; 121: 190-3. [Crossref]
2. Tyrrell D, Bynoe M. Cultivation of Viruses From a High Proportion of Patients With Colds. Lancet 1966; 76-7. [Crossref]
3. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in Tracheal Organ Cultures of Novel Viruses From Patients With Respiratory Disease. Proc Natl Acad Sci USA 1967; 57: 933. [Crossref]

4. Witte K, Tajima M, Easterday B. Morphologic Characteristics and Nucleic Acid Type of Transmissible Gastroenteritis Virus of Pigs. *Arch Gesamte Virusforsch* 1968; 23: 53-70. [\[Crossref\]](#)
5. Meo S, Alhowikan A, Al-Khlaiwi T, Meo I, Halepoto D, Iqbal M, et al. Novel Coronavirus 2019-nCoV: Prevalence, Biological and Clinical Characteristics Comparison With SARS-CoV and MERS-CoV. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 2012-9.
6. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. *Fenner and White's medical virology*: Academic Press; 2016.
7. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-Cov-2 Associated With the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol* 2020; 30: 1346-51. [\[Crossref\]](#)
8. Brook CE, Boots M, Chandran K, Dobson AP, Drosten C, Graham AL, et al. Accelerated Viral Dynamics in Bat Cell Lines, With Implications for Zoonotic Emergence. *eLife* 2020; 9:e48401. [\[Crossref\]](#)
9. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A Familial Cluster of Pneumonia Associated With the 2019 Novel Coronavirus Indicating Person-to-Person Transmission: A Study of a Family Cluster. *Lancet* 2020; 395: 514-23. [\[Crossref\]](#)
10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506. [\[Crossref\]](#)
11. Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J, et al. ACE2 Receptor Expression and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Depend on Differentiation of Human Airway Epithelia. *J Virol* 2005; 79: 14614-21. [\[Crossref\]](#)
12. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The Reproductive Number of COVID-19 Is Higher Compared to SARS Coronavirus. *J Travel Med* 2020; 27: taaa021 [\[Crossref\]](#)
13. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382: 1199-207.
14. World Health Organization (WHO). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Situation report. 2020. Report No:67.
15. Perisetti A, Gajendran M, Boregowda U, Bansal P, Goyal H. COVID-19 and Gastrointestinal Endoscopies: Current Insights and Emergent Strategies. *Dig Endosc* 13 April 2020. [Epub Ahead of Print] [\[Crossref\]](#)
16. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into The Eye of the Cytokine Storm. *Microbiol Mol Biol Rev* 2012; 76: 16-32. [\[Crossref\]](#)
17. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The Origin, Transmission and Clinical Therapies on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak- An Update on the Status. *Mil Med Res* 2020; 7: 1-10. [\[Crossref\]](#)
18. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239-42. [\[Crossref\]](#)
19. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20. [\[Crossref\]](#)
20. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 [Internet] 2020. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---3-march-2020>.
21. Verity R, Okell L, Dorigatti I. Correction to *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 275-6. [\[Crossref\]](#)
22. Lazzarini M, Putoto G. COVID-19 In Italy: Momentous Decisions and Many Uncertainties. *The Lancet Glob Health* 2020; 8: e641-2. [\[Crossref\]](#)
23. Surveillances V. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19)-China, 2020. *China CDC Weekly* 2020; 2: 113-22. [\[Crossref\]](#)
24. Istituto Superiore di Sanità. Integrated surveillance of COVID-19 in Italy [Internet] 2020. Available from: https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_16_april_2020.pdf.
25. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A Rapid Advice Guideline for the Diagnosis and Treatment of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infected Pneumonia (standard version). *Mil Med Res* 2020; 7: 4.
26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). How to Protect Yourself & Others [Internet] 2020. [Updated: 2020 April; Cited: 2020 April 25] Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>.
27. Mitjà O, Clotet B. Use of Antiviral Drugs to Reduce COVID-19 Transmission. *Lancet Glob Health* 2020; 8: e639-40. [\[Crossref\]](#)
28. Liu Y, Li J, Feng Y. Critical Care Response to a Hospital Outbreak of the 2019-nCoV Infection in Shenzhen, China. *Crit Care* 2020; 24: 56. [\[Crossref\]](#)
29. Saey TH. Repurposed drugs may help scientists fight the new coronavirus [Internet] 2020. Available from: <https://www.sciencenews.org/article/coronavirus-covid19-repurposed-treatments-drugs>.
30. Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. Clinical Characteristics and Therapeutic Procedure for Four Cases With 2019 Novel Coronavirus Pneumonia Receiving Combined Chinese and Western Medicine Treatment. *Biosci Trends* 2020; 14: 64-8 [\[Crossref\]](#)
31. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized With Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1787-99. [\[Crossref\]](#)
32. Johnson J. Lack of Evidence to Support Use of Darunavir-Based Treatments for SARS-CoV-2 [Internet] 2020. Available from: <https://www.jnj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus>.
33. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering Drugs to Treat Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther* 2020; 14: 58-60. [\[Crossref\]](#)
34. Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *MedRxiv* 15 April 2020. [Epub Ahead of Print] [\[Crossref\]](#)
35. Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a Possible Therapeutic Option for the COVID-19. *Trav Med Infect Dis* 2020; 34: 101615. [\[Crossref\]](#)
36. Amirian ES, Levy JK. Current Knowledge About the Antivirals Remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as Therapeutic Options for Coronaviruses. *One Health* 2020; 9: 100128. [\[Crossref\]](#)
37. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382: 929-36. [\[Crossref\]](#)
38. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat Origin. *Nature* 2020; 579: 270-3. [\[Crossref\]](#)
39. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the Receptor-Binding Domain (RBD) of 2019 Novel Coronavirus: Implication for Development of RBD Protein as a Viral Attachment Inhibitor and Vaccine. *Cell Mol Immunol* 2020; 17: 613-20. [\[Crossref\]](#)
40. Dhama K, Sharun K, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Preprints* 2020; 2020030001. [\[Crossref\]](#)
41. Koch S PW. The Count of Companies Developing Vaccines for Coronavirus Rises [Internet] 2020. Available from: <https://www.biocentury.com/article/304412>.
42. Khamsi R. If a Coronavirus Vaccine Arrives, Can the World Make Enough? *Nature* 2020; 580: 578-80 [\[Crossref\]](#)
43. Chen W-H, Strych U, Hotez PJ, Bottazzi ME. The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: An Overview. *Curr Trop Med Rep* 2020; 1-4. [\[Crossref\]](#)

44. GSK and Vir Biotechnology Enter Collaboration to Find Coronavirus [Internet] 2020. Available from: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-and-vir-biotechnology-enter-collaboration-to-find-coronavirus-solutions/>.
45. Pharmaceuticals I. Inovio Collaborating with Beijing Advaccine to Advance INO-4800 Vaccine Against New Coronavirus In China [Internet] 2020. Available from: <https://www.prnewswire.com/news-releases/inovio-collaborating-with-beijing-advaccine-to-advance-ino-4800-vaccine-against-new-coronavirus-in-china-300995916.html>.
46. World Health Organization (WHO). International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) [Internet] 2020. Available from: <https://www.who.int/ictrp/en/>.
47. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation report. 2020. Report No:59.
48. Worldometers. COVID-19 Coronavirus Pandemic [Internet] 2020. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#-countries>.
49. Shanmugaraj B, Siriwattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on Monoclonal Antibody Therapy as Potential Therapeutic Intervention for Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020; 38: 10-8. [\[Crossref\]](#)
50. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol* 2019; 73: 529-57. [\[Crossref\]](#)