



Yeni Koronavirüs (SARS-CoV-2) Kaynaklı Pandemi: Gelişmeler ve Güncel Durum

Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Pandemic: Overview and Current Status

Şehnaz ALP¹, Serhat ÜNAL¹

Makale atfı: Alp Ş, Ünal S. Yeni koronavirüs (SARS-CoV-2) kaynaklı pandemi: Gelişmeler ve güncel durum. FLORA 2020;25(28 Mayıs 2020).

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

İlk olarak 2019 yılı Aralık ayında, Çin'in Wuhan şehrinde nedeni belirlenemeyen pnömoni olgularının bildirilmesi üzerine yapılan incelemeler sonucunda etkenin yeni bir koronavirüs olduğu anlaşılmış, etken SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) olarak tanımlanmış, hastalık ise COVID-19 (coronavirus disease-2019) olarak adlandırılmıştır. Hastalık başlangıçta zoonotik kabul edilmiş olmakla birlikte, insandan insana bulaş varlığı da gösterilmiş ve temel bulaş yolu haline gelmiş, kısa süre içinde olgu sayılarında belirgin artış ortaya çıkmış ve hastalık dünya çapında yayılım göstermiştir. Dünya Sağlık Örgütü 11 Mart 2020 tarihinde COVID-19'u küresel bir pandemi olarak ilan etmiştir. COVID-19 tanısı alan kişi sayısının 6 Mayıs 2020 tarihli verilere dayanılarak 3.588.773 olduğu, 215 farklı ülke ve bölgeden olgu bildirimleri yapıldığı, hastalık nedeniyle 247.503 kişinin yaşamını yitirdiği rapor edilmiştir. Ülkemizde ise ilk olgu 10 Mart 2020 tarihinde saptanmış, hastalığa bağlı ilk ölüm 17 Mart 2020 tarihinde rapor edilmiş, 6 Mayıs 2020 tarihli verilere göre ülkemizde saptanmış olan toplam olgu sayısı 131.744, hastalığa bağlı ölüm sayısı 3584 olarak bildirilmiştir. SARS-CoV-2'nin biyolojisi, epidemiyolojisi ve oluşturduğu klinik tablonun özellikleri ile ilgili bilgiler her geçen gün artmaktadır. Viral genomun dizi analizinin yapılmış olması tanısal testlerin geliştirilmesine, tedavi ve aşı geliştirme alanındaki çalışmaların başlamasına olanak tanımıştır. Bu derleme yazıda, SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalık tablosu ve epidemiyolojisi, tanı, tedavi ve hastalıktan korunma önlemleri konusundaki gelişmeler tartışılmıştır.

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

ABSTRACT

Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Pandemic: Overview and Current Status

Şehnaz ALP¹, Serhat ÜNAL¹

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

At the end of December 2019, a novel coronavirus was identified as the cause of pneumonia cases in Wuhan, China. The disease was later named as COVID-19 (coronavirus disease 2019) and the causative agent was designated as SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Even though the disease was suggested to be of zoonotic origin, human to human spread was also described

Geliş Tarihi/Received: 08/05/2020 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 11/05/2020

©Telif Haklı 2020 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

and became the main mode of transmission. The number of cases significantly increased within a short period of time and the disease has spread worldwide. On March 11, 2020, the World Health Organization announced COVID-19 outbreak as a pandemic. As of May 6, 2020, it was reported that there were 3.588.773 people diagnosed with COVID-19 among 215 countries, territories or areas, and 247.503 people died from the disease. In our country, the first case was identified on March 10, 2020, and the first death from the disease was reported on March 17, 2020. According to the data announced on May 6, 2020, the total number of cases detected in our country was 131.744, and the number of deaths related to the disease was 3584. The knowledge on the characteristics and epidemiology of SARS-CoV-2 and COVID-19 has been increasing day by day. The sequence analysis of the viral genome enabled the development of diagnostic tests and facilitated the initiation of research on both therapeutic options and vaccine development. In this review article, current information on the biology, epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment, and prevention of SARS-CoV-2 and COVID-19 has been discussed.

Key Words: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV-2; Coronavirus disease-2019; COVID-19; Novel coronavirus

GİRİŞ

Koronavirüsler, kedi, köpek, yaras, domuz, kanatlılar ve kemirgenlerde bulunabilen, hayvanlardan insanlara bulaşabilen, solunum yolu ve gastrointestinal sistem infeksiyonlarına, daha nadir olarak hepatik, nörolojik ve nefrotik tutulumla seyreden hastalık tablolarına neden olabilen zoonotik viral patojenlerdir. Koronavirüslerin özellikle HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 alt tiplerinin insanlarda genellikle hafif seyirli üst solunum yolu infeksiyonlarına, nadir olarak daha ağır seyredabilen alt solunum yolu infeksiyonlarına neden olabildiği bilinmekle birlikte, 2003 yılında ağır akut solunum sendromu [Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)] ve 2012 yılında Orta Doğu solunum sendromu [Middle East Respiratory Syndrome (MERS)] olarak tanımlanmış oldukça ciddi klinik tablolardan da sorumlu olabildikleri gösterilmiştir^[1-5].

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi'nin 31 Aralık 2019 tarihinde Çin'in Hubei eyaletinde yer alan Wuhan şehrinde mevcut testlerle nedeni belirlenemeyen pnömöni olgularının varlığını bildirmesiyle başlayan inceleme ise 7 Ocak 2020'de etkenin insanlarda infeksiyona neden olan yeni bir koronavirüs olduğunu ortaya koymuştur^[1-6]. Etken virüs, DSÖ tarafından 2019-nCoV (2019-novel coronavirus), Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi tarafından ise SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) olarak adlandırılmış, virüsün neden olduğu hastalık ise COVID-19 (coronavirus disease-2019) olarak tanımlanmıştır^[1,7].

ETKEN VİRÜS

Koronavirüsler, *Nidovirales* sınıfındaki *Coronaviridae* ailesinin *Coronavirinae* alt ailesinde yer alan tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA

virüsleridir. Yüzeylerinde bulunan çubuk şeklindeki uzantılar nedeniyle Latince'de "taç" anlamına gelen "corona" kelimesinden yola çıkılarak bu virüsler "coronavirus" olarak isimlendirilmiştir. *Coronavirinae*, alfa koronavirüsler, beta koronavirüsler, gama koronavirüsler ve delta koronavirüsler olarak dört alt gruba ayrılmaktadır. Daha önce seroloji temelli yaklaşım ile yapılan gruplandırma günümüzde filogenetik analiz ile belirlenmektedir^[2,4,9]. Koronavirüs alt gruplarının doku tropizmi ve konak dağılımları farklıdır. Genellikle, alfa koronavirüsler ve beta koronavirüsler memelileri infekte eder. Delta koronavirüsler ve gama koronavirüsler ise kuşları ve balıkları infekte etmektedir ancak bazen memelileri de infekte edebildiği belirtilmektedir^[4]. Yapılmış olan dizi analizleri SARS-CoV-2'nin koronavirüslere özgü genom yapısında olduğunu, beta koronavirüsler arasında yer aldığını, koronavirüslerin filogenetik ağacına göre de yaras SARS-benzeri koronavirüsleri olarak tanımlanan bat-SL-CoV ZC45 ve bat-SL-CoV ZXC21 ile yakın ilişkili olduğunu ortaya koymuştur^[3,4]. Koronavirüslerdeki dört yapısal protein olgun virüs partikülü (virion) oluşumunda ve infeksiyonun ortaya çıkmasında görev almaktadır. Bunlar S (Spike) proteini, E (Envelope) proteini, M (Membran) proteini ve N (Nucleocapsid) proteindir. S proteini, koronavirüsün yüzeyindeki çıkıntılarının (spike) oluşumundan, bu çıkıntılar ise virüsün konak hücre reseptörlerine tutunmasından ve hücre içine girişinden sorumludur. Ayrıca, virüsün majör antijenik özelliğini sağlamaktadır. S proteininin insanlarda anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 [angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)] reseptörüne yüksek afinite ile bağlandığı ve ACE2 enziminin akciğer dokusunda özellikle tip-II alveoler hücrelerde yük-

sek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir. ACE2 enziminin akciğer dokusu dışında eksprese edildiği başlıca yapıların kalp, böbrek, vasküler endotel ve bağırsak epiteli olduğu belirtilmiştir^[4,10,11]. Bağırsak lümenindeki yüzeyel epitel hücrelerinde de ACE2 enziminin yüksek oranda eksprese edilmesi solunum yolu dışında intestinal sistemin de SARS-CoV-2 için bir giriş kapısı olusturabileceğine ve enfeksiyonun deniz ürünleri ve canlı hayvan pazarındaki yiyeceklerin sindirim yoluyla alınması ile başlamış olabileceğine ilişkin fikirlerin öne sürülmesine neden olmuştur^[10]. ACE2 enziminin farklı dokulardaki dağılımının hastalarda gözlenen çoklu organ yetmezliğini açıklayabileceği de belirtilmiştir^[10,12]. Diğer bir yapısal viral protein olan M proteini, içerdiği üç farklı transmembran bölgesiyle virionun şekillenmesini, virüs hücre membranının kavışmasını sağlar ve nükleokapside bağlanır. E proteini virüsün paketlenmesi ve salınması ile viral patogeneze rol oynamaktadır. N proteini ise RNA yapısındaki viral genoma bağlanan bölgeler içerir. N proteini nsp3 ("nonstructural protein 3": yapısal olmayan protein 3) ile bağlanarak genomun replikasyon-transkripsiyon kompleksine bağlanmasını ve enkapside genomun virion içinde paketlenmesini sağlamaktadır^[4].

EPİDEMİYOLOJİ

Etkenin kaynağı henüz kesin olarak tanımlanamamış olmakla birlikte, ilk olgular epidemiyolojik olarak Wuhan'daki bir canlı hayvan ve deniz ürünleri pazarı olan Huanan Deniz Ürünleri Toplan Satış Pazarı ile ilişkilendirilmiştir. Hastalığın yarasalardan insanlara bulaştığı yönünde öngörüler olduğu gibi, yarasalar ile insanlar arasında bir ara konağın bulunduğu, bu ara konağın karıncayıyen (pangolin) olduğu ve yarasalar ile pangolin koronavirüslerinin rekombinasyonu ile yeni koronavirüsün ortaya çıkmış olabileceği yönünde görüşler de ileri sürülmüştür^[8,10]. Hastalığın zoonotik kaynaklı olduğu kabul edilmekle birlikte, insandan insana bulaş varlığı da gösterilmiş ve temel bulaş yolu haline gelmiş, kısa süre içinde olgu sayılarında belirgin artış ortaya çıkmış ve hastalık küresel yayılım göstermiştir^[5,13,14]. Hastalığın ortaya çıkışı sonrasındaki yaklaşık olarak ilk iki aylık dönemde en yüksek hastalık ve ölüm oranları Çin'den bildirilmekte iken Mart 2020'nin ilk haftasından itibaren Çin'deki olgu ve ölüm sayıları azalmış, ancak

Antarktika hariç üzerinde insan yaşamının bulunduğu tüm kıtalarda hastalık ve ölüm sayıları artmıştır. DSÖ 11 Mart 2020 tarihinde COVID-19'u küresel bir pandemi olarak ilan etmiştir^[1].

Bu derlemenin yayına hazırlandığı 6 Mayıs 2020 tarihindeki verilere göre, 215 farklı ülke ve bölgeden toplam 3.588.773 olgu bildirim yapılmış ve hastalığa bağlı 247.503 ölüm rapor edilmiştir^[15]. Ülkemizdeki ilk olgu 10 Mart 2020 tarihinde saptanmış, hastalığa bağlı ilk ölüm ise 17 Mart 2020 tarihinde bildirilmiştir. Ülkemizde 6 Mayıs 2020 tarihine kadar saptanmış olan toplam olgu sayısının 131.744, hastalığa bağlı ölüm sayısının da 3584 olduğu belirtilmiştir^[16].

Etkenin alınmasından hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasına kadar geçen sürenin 1-14 gün arasında değişmekte olduğu kabul edilmektedir, ancak bazı olgu raporlarında inkübasyon süresinin daha uzun olduğuna ilişkin bildirimler de mevcuttur^[8,17]. Bununla birlikte, DSÖ, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi [Centers for Disease Control and Prevention (CDC)], Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi [European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)] ve ülkemizde Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından temasların izlenmesi, karantinada tutulması ve gözlenmesi açısından önerilen süre 14 gündür^[1,3,18,19]. Etkenin infekte bir kişiden duyarlı kişiye bulaş yolunun solunum sekresyonları olduğu kabul edilmektedir. İnfekte kişinin çıkardığı infeksiyöz damlacıklara doğrudan maruz kalınması veya kontamine olmuş deri ve yüzeylerle temas sonrası duyarlı kişinin ağız, burun ve göz mukozasına dolaylı olarak etkeni taşıması yoluyla bulaş ortaya çıkabilmektedir^[3,8,20]. Bulaş yolu konusunda, özellikle damlacık ve hava yolu ile bulaş üzerinde devam etmekte olan tartışmalar ve tereddütler nedeniyle, damlacık izolasyonu ile solunum izolasyonu (solunum yolu) önlemlerinin hangi durumlarda uygulanması gerektiği konusunda ülkeler veya merkezler arasında farklılıklar gözlenebilmektedir^[20]. Solunum yolu önlemlerinin özellikle aerosolizasyona neden olabilecek işlemler gibi solunum sekresyonları ile yoğun temas gerektiren prosedürler sırasında alınması önerilmektedir^[3,20]. İnfekte kişinin bulaştırıcılık süresi ve etkenin dış ortam koşullarındaki dayanıklılık süresine ilişkin bilgiler

henüz net olarak ortaya konulmamıştır^[3,8,19]. Bulaştırıcılığın semptomatik dönemden 1-2 gün önce başlayıp semptomların kaybolmasıyla sona erdiği düşünülmeyle birlikte, hastalığın ağırlığına göre viral yayılımın daha uzun sürebildiğine ilişkin görüşler de mevcuttur^[3,20]. SARS-CoV-2'nin dış ortama dayanma süresi ile ilgili kesinleşmiş bilgi mevcut değildir. Bu sürenin, infekte kişiden dışarı atılan organik madde ve inokulum miktarına; ortamın nemine ve sıcaklığına; kontamine yüzeyin yapısı ve dokusu gibi faktörlere göre değişebildiği belirtilmektedir. Cansız yüzeylere temas ile bulaştırma etkenin dış ortamdaki aktivitesinin yanı sıra temas süresi de önem taşımaktadır^[3,20]. Asemptomatik kişilerden veya henüz inkübasyon periyodunda olanlardan da bulaş olabildiği bildirilmiş olmakla birlikte, bu durumun hangi sıklıkta ortaya çıktığı tam olarak bilinmemektedir^[17,20,21]. Geniş ölçekli serolojik taramaların asemptomatik infeksiyonun yaygınlığı konusunda daha ayrıntılı bilgi edinilmesine ve epidemiyolojik analizlerin yapılmasına katkı sağlayabileceği belirtilmektedir^[20].

Etkenin kan ve dışkıda da saptanabilmiş olması farklı bulaş yollarının da olabileceğini düşündürmüştür^[8,22]. Farklı bir bulaş yolunun varlığının doğrulanması durumunda mevcut izolasyon önerilerine ek önlemler alınması gerekebilecektir, ancak mevcut bilgi ve verilere dayanılarak etkenin damlacık yoluyla bulaştığı kabul edilmektedir^[2,3,8,23]. Sağlık hizmeti ilişkili bulaş da kişiden kişiye infeksiyon yayılımında önemli bir yol oluşturabilmektedir^[8,24].

Temel çoğalma sayısı (R_0), duyarlı bir popülasyonda, infeksiyonun görüldüğü bir kişinin bulaştırıcı olduğu dönem boyunca infekte ettiği ortalama kişi sayısı (ikincil olgu sayısı) olarak ifade edilen tahmini değerdir. $R_0 < 1$ ise infeksiyon zaman içinde azalarak yok olacaktır, $R_0 > 1$ ise salgın beklenecektir, $R_0 = 1$ ise infeksiyon endemik olarak kalacaktır^[8,25,26]. Başlangıçtaki verilerle, SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 için temel çoğalma sayısının 2.24 ile 3.58 arasında olduğu tahmin edilmiş ve SARS'a göre daha yüksek bir pandemik potansiyel öngörülmüştür^[5,8,25,27]. Kullanılan bir diğer epidemiyolojik tanım olan efektif çoğalma sayısı ise, toplumda hastalığa duyarlı kişi sayısının zaman içinde değişmesiyle farklılaşabilen tahmini değerdir. Temel çoğalma sayısı

ve efektif çoğalma sayısı infeksiyonun görüldüğü bir kişinin infekte ettiği kişi sayısının tahmini ortalamasını vermektedir. Günümüze kadar yaşanmış salgınların bir kısmında olduğu gibi, bazı kişilerin beklenen ortalamadan daha yüksek sayıda kişiyi infekte edebilmesi de mümkündür. Bu kişiler aşırı yayıcı (super spreader) olarak tanımlanır ve onlarca veya yüzlerce kişiye hastalığı yaymaya devam edebilir. Örnek olarak, 2003 yılındaki SARS epidemisinde başlangıçtaki R_0 değeri 2.75 civarında hesaplanmış, birkaç ay içinde efektif çoğalma sayısı 1'in altına düşmüş, ancak epidemi devam etmiştir. Bu durumun, özellikle birkaç kez yaşanmış olan aşırı yayıcılardan kaynaklanan bulaşa bağlandığı belirtilmiştir^[25].

KLİNİK TABLONUN ÖZELLİKLERİ

Pandemi devam etmekte olduğu için, infeksiyon görülen hastalarda yaygın olarak saptanan klinik özelliklerin dağılımı zaman içinde değişim gösterebilmektedir. Yakın zamanda yayınlanmış bir derlemede, olguların yaklaşık olarak %83-98'inde ateş, %76-82'sinde öksürük, %11-44'ünde ise kas ağrıları, halsizlik, yorgunluk yakınmalarının gözlemlendiği, baş ağrısı, boğaz ağrısı, karın ağrısı ve ishalin de klinik tabloya eşlik edebildiği belirtilmektedir^[8]. Anosmi (koku alamama), COVID-19 tanısı konulan hastalarda ayırt edici bir semptom olarak rapor edilmiş olmakla birlikte, yayınlanmış kohort çalışmalarda bu semptom üzerine herhangi bir vurgulama yapılmamıştır ve anosminin görülme sıklığı ile COVID-19'un öngörülmesinde kullanılabilirliği konusunda belirsizlik bulunmaktadır^[20,28]. İnfeksiyonun ciddi bulguları arasında en sık görüleni pnömonidir. Hastalığın şiddeti ile ilgili tanımlar henüz kesinleşmiş değildir ve farklı gruplandırmalar yapılabilmektedir^[3,20,29]. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün COVID-19 (SARS-CoV-2 İnfeksiyonu) Rehberi'nde, komplike olmamış hastalık, pnömoni ve ağır pnömoni şeklinde sınıflandırılmıştır. Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük, boğaz ağrısı, nazal konjesyon gibi bulguları olup, solunum sıkıntısı, takipne ve $SpO_2 < \%93$ olmayan, altta yatan hastalığı (kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, hipertansiyon, kanser, kronik akciğer hastalıkları başta olmak üzere diğer immünsüpresif durumlar) bulunmayan, 50 yaş altında, akciğer grafisi ve/veya bilgisayarlı tomografisi normal olan

ve başvuru sırasında uygulanan kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçüt [kan lenfosit sayısı < 800/µL veya C-reaktif protein (CRP) > 40 mg/L veya ferritin > 500 ng/mL veya D-Dimer > 1000 ng/mL vb.] bulunmayan kişilerdeki klinik tablo komplike olmamış hastalık olarak değerlendirilmekte; hafif seyirli pnömoni kategorisine solunum sayısı < 30/dakika olup, oda havasında SpO₂ düzeyi %90'ın üzerinde olan, alta yatan hastalığı bulunmayan, 50 yaş altında, akciğer grafisinde veya bilgisayarlı tomografisinde hafif pnömoni bulgusu olan, başvuru sırasında uygulanan kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçüt bulunmayan hastalar dahil edilmekte; solunum sayısı ≥ 30/dakika olup, oda havasında SpO₂ düzeyi %90'ın altında olan, akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan ve başvuru sırasında uygulanan kan tetkiklerinde kötü prognostik ölçüt bulunan hastalar ise ağır pnömoni şeklinde tanımlanmaktadır^[3]. Hastalığın şiddetinin tanımlanması konusunda yapılan bir diğer sınıflandırmada ise, pnömoni saptanmayan veya hafif pnömoni bulgusu gözlenen hastalar hafif seyirli hastalık; dispne, hipoksi veya görüntüleme 24-48 saat içinde %50'nin üzerinde akciğer tutulumu saptanan olgular ağır seyirli hastalık; solunum yetmezliği, sok ve çoklu organ yetmezliği gelişen olgular ise kritik hastalık tablosuna dahil edilmektedir^[20,29].

Mevcut veriler, ağır pnömoni ve solunum yetmezliği, çoklu organ yetmezliği gibi kritik hastalık tablosunda olanların tüm olguların yaklaşık olarak %19-20'sini oluşturduğunu göstermektedir^[20,29]. Akut solunum sıkıntısı sendromu [Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)], ağır seyirli hastalıkta gelişebilen oldukça önemli bir komplikasyon olarak belirtilmekte, diğer önemli komplikasyonlar arasında aritmi, akut kardiyak hasar, tromboembolik komplikasyonlar ve şok tablosu yer almaktadır^[20]. COVID-19 seyri sırasında tromboembolik olay gelişiminin patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, özellikle vasküler endotel hasarı, vasküler staz gibi hemodinamik değişiklikler ve hiperkoagülabilité üzerinde durulmaktadır. Vasküler endotel hücrelerinin SARS-CoV-2 tarafından direkt invazyonuna, intravasküler kateterlerin kullanımına, akut sistemik inflamatuvar yanıt araçları olan sitokinlere ve diğer akut faz reaktanlarına bağlı olarak veya kompleman aracılı mekanizma

ile endotel hasarının gelişebildiği; özellikle hastanede yatan hastalarda ve kritik durumdaki olgularda immobilizasyon nedeniyle kan dolaşımında ortaya çıkabilen stazın tromboembolik olaya neden olabileceği; yükselmiş faktör-VIII ve fibrinojen düzeyleri, prokoagülan mikropartiküller, nötrofil hücre dışı tuzakları gibi dolaşımdaki protrombotik faktörlerde ortaya çıkan bir dizi değişikliğin ağır COVID-19 olgularında gözlenebileceği ve hiperkoagülabilité durumunu ortaya koyabileceği belirtilmektedir^[3,30]. Bazı COVID-19 olgularında inatçı ateş, D-dimer, ferritin gibi inflamatuvar belirteçlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin yüksekliği ile seyreden, sitokin salınımı sendromu veya sitokin fırtınası olarak tanımlanan duruma benzeyen, aşırı veya kontrolsüz inflamatuvar yanıtla ilişkili bulgular ortaya çıkabilmekte, bu laboratuvar bulgularının varlığı kritik hastalıkla ilişkilendirilmektedir^[12,20].

SARS-CoV-2 enfeksiyonu her yaştaki bireyde görülebilmekte, özellikle orta yaş ve ileri yaş grupları daha fazla etkilenmektedir^[20]. Çocuklarda semptomatik enfeksiyonun nadir görüldüğü ve hafif seyirli olduğu belirtilmiş olmakla birlikte, ağır ve komplike olguların varlığı da bildirilmiştir^[20,31]. Çin ve Güney Kore kaynaklı bazı raporlarda enfeksiyon saptanan olguların yaklaşık olarak %2 ile %6'sı 20 yaşın altındaki bireylerdir^[29,32]. Hastalığın hafif seyrettiği olgularda ölüm bildirilmemiştir. Başlangıçta semptomları hafif olan bazı hastaların kliniğinde bir hafta içinde kötüleşme gözlenebilmektedir. İyileşme süresinin hafif seyirli hastalıkta yaklaşık olarak iki haftayı, ağır hastalık tablosunda ise 3-6 haftayı bulabileceği belirtilmektedir^[20]. Başlangıç semptomlarını takip eden 5-10 gün içinde Guillain-Barre sendromu gelişen olguların varlığına ilişkin bildirimler de bulunmaktadır^[20,33].

LABORATUVAR BULGULARI

COVID-19 olgularında tam kan sayımı bulguları değişiklik gösterebilmektedir. Olguların çoğunda lenfopeni saptanırken, değişen oranlarda lökopeni veya lökositöz görülebilmektedir. Biyokimyasal incelemede, genellikle laktat dehidrojenaz (LDH) ve ferritin düzeylerinin yüksek olduğu, aminotransferaz değerlerinin de artmış olarak saptanabileceği belirtilmektedir. Başvuru sırasında pnömoni saptanan olguların çoğunda serum prokalsitonin düzeylerinin normal sınırlarda olduğu, yoğun bakım gereksinimi olanlarda ise yükselmiş

olarak bulunabileceği bildirilmiştir. Yüksek D-dimer düzeyleri ve derin lenfopeni varlığı mortalite ile ilişkilendirilmiştir^[8,20,34]. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün COVID-19 (SARS-CoV-2 İnfeksiyonu) Rehberi'nde istenebilecek kan tetkikleri olarak tam kan ve lenfosit sayımı, CRP, prokalsitonin, böbrek ve karaciğer parametreleri, kardiyak enzimler, LDH, koagülasyon parametreleri, D-dimer, ferritin, fibrinojen, arter kan gazı ve laktat dahil edilmiştir^[3].

GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Akciğer tutulumu olan hastalarda başlıca görüntüleme bulguları olarak, akciğer grafisinde genellikle her iki akciğerde yama tarzı infiltrasyonların görüldüğü, akciğerin bilgisayarlı tomografi ile yapılan değerlendirilmesinde ise viral pnömoni ile uyumlu buzlu cam dansitesinde opasifikasyonların ön planda olduğu belirtilmektedir. Olgu serilerine dayanılarak, tomografik bulguların çoğunlukla bilateral olduğu, periferik yayılım gösterdiği ve tutulumun özellikle alt loblarda başladığı yönünde bilgiler öne sürülmektedir. Daha az sıklıkla, plevral kalınlaşma, plevral efüzyon ve lenfadenopati gibi bulguların varlığı da bildirilmektedir^[8,20]. Akciğer tutulumunun hastalık seyri sırasında ilerleyebildiği, başlangıç semptomlarından sonraki 10-12 gün civarında tutulumun en yüksek düzeye erişebildiği belirtilmektedir^[20].

HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Histopatolojik bulgular ile ilgili bilgiler sınırlı olmakla birlikte, otopside SARS ve MERS olgularında gözlenen bulgulara benzer şekilde, akciğer dokusunda hiyalen membran formasyonu, interstisyel mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve multinükleer dev hücreler görüldüğü belirtilmiştir^[8].

OLGU-FATALİTE HIZI

Olgu-fatalite hızı ülkelere göre değişkenlik göstermektedir. Kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus, konik akciğer hastalığı, hipertansiyon ve kanser gibi eşlik eden hastalığı olup solunum semptomları ağır olan erişkinlerde olgu-fatalite hızı yüksektir. Çin'in Hubei eyaletinden gelen ilk raporlar, özellikle ileri yaşta kişilerde gözlenen olgu-fatalite hızının, tüm kohortta %2.3 olarak saptanan olgu-fatalite hızına göre daha yüksek olduğunu, 70-79 yaş aralığında bu ölçütün %8, 80 yaş ve

üzerindekilerde ise %14.8 olduğunu göstermektedir^[20,29]. Hastalığın diğer ülkelere yayılmasının ardından elde edilen güncel verilere göre global olgu-fatalite hızı yaklaşık %7 olarak değerlendirilmektedir. Olgu-fatalite hızı, belirli bir toplumda belirli bir süre içinde belirli bir hastalıktan ölenlerin sayısının aynı süre içinde aynı hastalığa yakalanmış olanların sayısına oranıdır. Olgu-fatalite hızının doğru olarak belirlenebilmesi hastalık tablosu hafif olanların da saptanmış olmasına bağlıdır. Bu nedenle, veriler dikkatle yorumlanmalıdır^[15,20,29].

TANISAL TESTLER ve TARAMA

SARS-CoV-2 açısından tarama yapılması gereken kişiler ve tanisal testlerin hangi kişilere uygulanacağına ilişkin karar ulusal ve yerel sağlık politikalarına göre değişebilmektedir. Ayrıca, bu konudaki kararlar ülke dağılımlarında ortaya çıkan değişikliklere göre de güncellenmektedir. Ülkemizde bu alandaki uygulamaya ilişkin önerilere Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/covid19> adresindeki "Rehber" ve "Algoritmalar" başlıkları aracılığıyla ulaşılabilen, COVID-19 (SARS-CoV-2 İnfeksiyonu) Rehberi, sağlık kuruluşlarında olgu yönetimi akış şeması ve COVID-19 erişkin hasta yönetimi ve tedavisi akış şeması ile ilgili dokümanlara erişilebilmektedir^[3].

Tanıda kullanılması önerilen yöntem olan "reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR)" için primerler, probalar ve protokoller CDC tarafından tanımlanmıştır^[35]. Ülkelerin tanı testlerini hangi merkezlerde uygulayacağına ilişkin kararlar ulusal sağlık otoriteleri tarafından belirlenmektedir. Tanı amacıyla, uygun bölgeden, yeterli miktarda örnek alınması ve alınan örneklerin testlerin uygulanacağı laboratuvara uygun koşullarda ve önerilen süre içinde ulaştırılması gerekmektedir. Bu amaçla, tanisal testlerin yapılacağı laboratuvarın önerdiği örnek alma ve laboratuvara gönderme prosedürüne titizlikle uyulmalıdır. CDC tarafından, tanı amacıyla üst solunum yolundan alınacak örneğin nazofarengeal sürüntü olması; balgam, trakeal aspirat veya bronkoalveoler lavaj gibi alt solunum yolu örneklerinin gönderilmesi tercih edilmektedir^[36]. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün 14 Nisan 2020 tarihli COVID-19 (SARS-CoV-2 İnfeksiyonu)

Rehberi'nde ise, alt solunum yollarından alınacak örnekler için trakeal aspirat veya bronkoskopik örneklerin tercih edilmesi, alt solunum yollarından örnek alınamadığı durumlarda veya alt solunum yolu semptomları olmayan olgularda nazofarengeal yıkama örneği veya nazal ve/veya orofarengeal sürüntünün birlikte gönderilmesi, ideal olarak önce orofarengeal sürüntünün alınması, sonrasında aynı eküvyon kullanılarak nazal örnek alınması ve aynı taşıma besiyerine konulması önerilmektedir^[3].

Tarama ve tanı amacıyla uygulanabilecek, antijen veya antikör saptanması temeline dayanan hızlı tanı testleri de geliştirilmektedir. Hızlı tanı testlerinin uygulanması durumunda, sonucun testin performans ölçütlerine göre yorumlanması gerekmektedir^[8,20].

SARS-CoV-2 infeksiyonunun tanısı, infeksiyon kontrol önlemlerinin alınması ve hasta ile temas takilerin izlenmesi ve taranmasına ilişkin uygulamaların yönlendirilmesinde de önem taşımaktadır. Ancak, infeksiyon tanısı amacıyla testlerin istenmiş olması, klinik ve epidemiyolojik olarak SARS-CoV-2 infeksiyonu şüphesi varlığında, infeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasını geciktirmemelidir.

Hastalarda, SARS-CoV-2 infeksiyonuna, diğer solunum yolu virüslerinin veya bakteriyel patojenlerin etken olduğu infeksiyonlar eşlik edebilir. Bu nedenle, diğer patojenlere yönelik tanı ve/veya tedavi gereksinimi açısından da hastaların değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

TEDAVİ

Yeni ajanların ve farklı endikasyonlarda kullanılmakta olup etkinliği araştırılmakta olan ilaçların denenmekte olduğu çok sayıda klinik çalışma devam etmektedir^[8,37,38]. Viral RNA sentezini inhibe ederek SARS-CoV-2'ye karşı in vitro etkinlik gösterdiği bildirilen bir nükleotid analog olan remdesivir "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından hastanede izlenen, klinik tablosu ağır [oda havasında $SpO_2 \leq \%94$ olan, oksijen desteği, mekanik ventilasyon veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (extracorporeal membrane oxygenation; ECMO) gerektiren] erişkin ve çocuk hastalarda intravenöz infüzyon yoluyla kullanılmak üzere acil kullanım izni (emergency use authorization) almıştır^[37,39,40]. Bununla birlikte, alanin aminotransferaz (ALT) değerinin, normal değer

üst sınırının beş katı ve üzerinde olduğu hastalarda önerilmemekte, tedavi sırasında ALT değerinin belirtilen değerlere yükselmesi durumunda veya karaciğer hasarına ilişkin bulguların varlığında kesilmesi gerektiği belirtilmektedir. Böbrek yetmezliği durumunda remdesivirin farmakokinetiği net olarak bilinmemektedir. Remdesivir, çözünürlüğü arttırıcı bir madde olan siklodekstrin ("sulfobutylether β -cyclodextrin sodium") içermekte ve böbrek yetmezliği durumunda siklodekstrinin birikerek toksik etkilere neden olabileceği belirtilmektedir. Bu nedenle, potansiyel yararı, potansiyel zararından daha fazla olmadıkça tahmini glomerüler filtrasyon hızı 30 mL/dak/1.73 m² altında olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir^[37].

Daha önce SARS-CoV'a karşı viral hücre kültüründe etkin olduğu belirtilen klorokin ve hidroklorokin de SARS-CoV-2 için denenmiş ajanlar arasındadır, ancak tedavi etkinliği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır^[37,39,41]. Bununla birlikte, COVID-19 nedeniyle hastanede izlenen, yürütülmekte olan klinik çalışmalara katılma olanağı bulunmayan erişkin ve çocuk hastalarda kullanılmak üzere FDA tarafından hidroklorokin sülfat veya klorokin fosfat için acil kullanım izni verilmiştir^[37,42]. Hidroklorokin veya klorokin başlanması planlanan veya bu ajanları almakta olan COVID-19 olgularında, özellikle kardiyak yan etki riskinin değerlendirilmesi ve takibinin yapılması, QT aralığını uzatma ve ventriküler tasikardiye yol açma potansiyelleri nedeniyle bazal düzeltilmiş QT aralığı uzun olan veya kardiyak iletim üzerine etkin ilaç kullanmakta olan hastalarda kullanımdan kaçınılması, gerektiğinde kardiyoloji bölüm desteğinin alınması önerilmektedir^[3,37]. COVID-19 olgularında hidroklorokine ek olarak azitromisin kullanılmasının tedavide ek katkı sağladığı da bildirilmiştir, ancak çalışmanın yöntemi ve örneklem büyüklüğü ile ilgili tartışmalar ve kombine kullanımda kardiyak yan etkilerde artış olabileceği yönünde çekinceler mevcuttur^[37,43]. İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) infeksiyonunun tedavisinde kullanılan bir proteaz inhibitörü olan lopinavir/ritonavir de MERS-CoV hayvan modellerindeki etkinliğine dayanılarak COVID-19 tedavisinde denenmiştir, ancak etkinliğinin minimal olduğu veya etkinlik göstermediği yönünde yorumlar bulunmaktadır^[37]. DSÖ, remdesivir, klo-

rokin ve hidroksiklorokin ile lopinavir/ritonavirin interferon-beta ile birlikte veya interferon-beta verilmeksizin etkinliğinin değerlendirileceği çok uluslu bir çalışma başlatmıştır.^[37,44] Japonya'da influenza tedavisinde kullanılmakta olan RNA polimeraz inhibitörü favipiravir de COVID-19'un deneysel tedavisinde kullanılmak üzere Çin'de onay almış, ülkemizdeki tedavi protokollerinde de kullanılmaya başlanmıştır.^[3,37] Ayrıca, farklı ülkelerde etkinliğinin değerlendirilmekte olduğu klinik çalışmalar da planlanmıştır.^[38] Tosilizumab, interlökin-6 (IL-6)'nın, reseptörü olan IL-6R'ye bağlanmasını kompetitif olarak inhibe ederek etki gösteren ve bazı romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan bir monoklonal antikordur. Tosilizumabın IL-6 düzeyi yükselmiş ağır seyirli COVID-19 olgularında etkinliğinin değerlendirilmekte olduğu, IL-6 yolağını hedefleyen diğer ajanlar olan siltuksimab ve sarilumabın da etkinliğinin araştırıldığı klinik çalışmalar bulunmaktadır.^[37,38] İlgilenilmekte olan diğer seçenekler arasında interferon-beta, hiperimünglobulin ve konvalesan serumların kullanılması da vardır, ancak bu konulardaki veriler henüz sınırlıdır.^[37,45]

Hastalığın seyri sırasında, özellikle koagülopati yönetimi başta olmak üzere, uygulanacak destek tedavisi ve komplikasyonlara yönelik yaklaşımlar kritik öneme sahiptir. Ülkemizdeki olgu yönetimi semaları güncel veriler, kanıtlar, öneriler ve uzman görüşleri doğrultusunda yenilenmekte, tedavi amacıyla önerilen ilaçlar, dozları, endikasyonları ve destek tedavisi yaklaşımları Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/covid19> adresindeki "Rehber" ve "Algoritmalar" başlıkları altında erişime sunulmaktadır. COVID-19'un tedavisi konusundaki yeni gelişmeler ve sonuçları doğrultusunda bu önerilerin güncellenebileceği unutulmamalı, ilgili kaynaktan takip edilmelidir. Yoğun bakım ünitesinde izlem gereksinimi olan hastalarda tedavinin en önemli bileşenlerinden biri hastanın klinik durumuna uygun yoğun bakım desteğinin sağlanmasıdır.^[3]

KORUNMA ve KONTROL ÖNLEMLERİ

SARS-CoV-2'ye karşı geliştirilmiş ve klinik kullanım için onay almış bir aşı henüz mevcut değildir, ancak aşı geliştirme alanındaki çalışmalar devam etmektedir. Korunma ve infeksiyon kontro-

lüne yönelik uygulamalar hastalığın hem toplumda hem de sağlık hizmeti sunumu sırasında yayılımının önlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla, kesin veya olası COVID-19 infeksiyonu olan bir kişi ile damlacık infeksiyonuna yönelik korunma önlemleri alınmadan yakın temas etmiş olan kişilere yönelik yapılması gerekenler; sağlık tesisinde hastalığın yayılımını/geçişini engellemek üzere alınması gereken infeksiyondan korunma ve kontrol önlemleri; sağlık hizmeti sunumu sırasında sağlık personelinin uygun kişisel koruyucu ekipman kullanım önerileri; hasta odasının özellikleri; hastada kullanılacak tıbbi malzeme ve cihazlara özgü infeksiyon kontrol önlemleri; hasta odasına giriş, hastaya yaklaşım ve hasta odasından çıkış sırasında alınması gereken önlemler; hastanın tetkik veya başka bir amaçla transportu sırasında uygulanması gerekenler; hastanın çevresi ile hasta çıkartıları ve sekresyonlarıyla kontamine yüzeylerin temizliği; hasta odadan çıktıktan sonra bir sonraki hastanın alınmasından önce oda temizliği; ambulans ile hasta nakli; evde hasta ve temaslı izlemi; morg ve defin hizmetlerine yönelik alınacak tedbir ve önlemler; hava yolu, karayolu ve demiryolu ile cenaze nakilleri ile ilgili uyulması gereken kurallar güncel bilgiler doğrultusunda Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün COVID-19 (SARS-CoV-2 İnfeksiyonu) Rehberi'nde ayrıntılı bir şekilde açıklanmaktadır.^[3]

Sağlık çalışanlarının hizmet sunumu sırasında infeksiyona maruz kalması önemli bir sorun oluşturmaktadır. Hastanın sağlık kuruluşunda izlendiği süre boyunca tanımlanmış izolasyon önlemlerine uyulması ve sağlık çalışanlarının uygun kişisel koruyucu donanım kullanması konusuna özen gösterilmesi gerekmektedir.^[3,20,29]

SONUÇ

Hızla ilerleyen COVID-19 pandemisi ile mücadele edebilmek amacıyla kısa sürede sonuç veren tanısal testlerin, virüse karşı etkin tedavilerin, güvenli ve etkinliği yüksek aşuların geliştirilmesine gereksinim vardır.^[8] Bu süreçte, hasta kişilerle temastan kaçınılması, solunum hijyeninin sağlanması, el hijyeni önerilerine uyulması, ellerin ağız, burun ve göz ile temasından sakınılması, toplumda ve hastane ortamında hastalığın yayılımını önlemek ve kişisel korunma önlemlerini alabilmek amacıyla önerilmiş olan yaklaşımlar doğrultusunda

hareket edilmesi uygulanabilecek etkin tedbirler arasında yer almaktadır^[1-3].

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 17 Mart 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Erişim tarihi: 17 Mart 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/factsheet-health-professionals-coronaviruses>
3. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Erişim tarihi: 14 Nisan 2020. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/covid19>
4. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020;92:418-23.
5. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020;102433.
6. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020;92:401-2.
7. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Erişim tarihi: 17 Mart 2020. Available from: <https://talk.ictvonline.org/>
8. Del Rio C, Malani PN. COVID-19-new insights on a rapidly changing epidemic. *JAMA* 2020;Feb 28.
9. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23.
10. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020;46:586-90.
11. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631-7.
12. 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(10223):497-506.
13. Carlos WG, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. Novel Wuhan (2019-nCoV) coronavirus. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:P7-P8.
14. Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, Wu JT, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Euro Surveill* 2020;25(3).
15. World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 6 Mayıs 2020. Available from: <https://covid19.who.int>
16. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Erişim tarihi: 6 Mayıs 2020. Available from: <https://covid19.saglik.gov.tr/>
17. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA* 2020;Feb 21.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/risk-assessment.html>
19. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Erişim tarihi: 25 Mart 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/resource-estimation-contact-tracing-quarantine-and-monitoring-activities-covid-19>
20. UpToDate. Erişim tarihi: 28 Nisan 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention>
21. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 2020;Mar 4.
22. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:386-9.
23. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Erişim tarihi: 20 Mart 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-Discharge-criteria.pdf>
24. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;Feb 7.
25. University of Michigan. Michigan Medicine. Erişim tarihi: 22 Mart 2020. Available from: <https://labblog.uofmhealth.org/rounds/how-scientists-quantify-intensity-of-an-outbreak-like-covid-19>
26. Ergönül Ö. Enfeksiyon hastalıkları epidemiyolojisi. *Hastane Enfeksiyonları: Korunma ve Kontrol Sempozyum Dizisi* 2008;60:30-41.
27. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis* 2020;92:214-7.
28. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Erişim tarihi: 23 Mart 2020. Available from: <https://www.entnet.org/content/coronavirus-disease-2019-resources>
29. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;Feb 24.

30. UpToDate. Erişim tarihi: 5 Mayıs 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-hypercoagulability>
31. Cui Y, Tian M, Huang D, Wang X, Huang Y, Fan L, et al. A 55-day-old female infant infected with COVID 19: presenting with pneumonia, liver injury, and heart damage. *J Infect Dis* 2020;Mar 17.
32. Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC). Erişim tarihi: 14 Mart 2020. Available from: <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030>
33. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020;Apr 17.
34. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.
35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Erişim tarihi: 17 Mart 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/index.html>
36. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidelines for Collecting, Handling, and Testing Clinical Specimens from Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Erişim tarihi: 15 Mart 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
37. UpToDate. Erişim tarihi: 5 Mayıs 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-management-in-hospitalized-adults>
38. National Institute of Health Clinical Trials. Erişim tarihi: 28 Nisan 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=covid-19>
39. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269.
40. US Food and Drug Administration (US FDA). Remdesivir letter of EUA. Erişim tarihi: 6 Mayıs 2020. Available at: <https://www.fda.gov/media/137564/download>
41. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;323:264-8.
42. US Food and Drug Administration (US FDA). Erişim tarihi: 6 Mayıs 2020. Available at: <https://www.fda.gov/media/136534/download>
43. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;Mar 20:105949.
44. American Association for the Advancement of Science (AAAS). Erişim tarihi: 5 Mayıs 2020. Available at: <https://www.sciencemag.org/news/2020/03/who-launches-global-megatrial-four-most-promising-coronavirus-treatments#>
45. National Institute of Health. Erişim tarihi: 21 Nisan 2020. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-options-under-investigation/>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doc. Dr. Şehnaz ALP
 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Enfeksiyon Hastalıkları ve
 Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
 Ankara-Türkiye
 E-posta: alpsehnaz@gmail.com