

Ortaya Çıkışından Bugüne SARS: Güncel Durum

Can Polat EYİĞÜN*

* Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

Akut solunum yetmezliği sendromu [Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)], ilk kez 16 Kasım 2002 tarihinde, Güney Çin'de Guangdong Eyaleti'nden bildirilen atipik pnömoni olgularının giderek artması üzerine Mart 2003 tarihinde global bir tehlike olarak tanımlandı. Hanoi ve Hong Kong'da görülen bu salgınların daha çok hastane ile sınırlı oldukları gözlemlendi^[1,2]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2003 ilk global SARS salgınında hayati bir rol oynamıştır. Oluşturduğu laboratuvar ağı ile kısa sürede etkeni tanımlamış ve referans laboratuvar görevi yapacak laboratuvarları belirlemiştir^[3]. DSÖ'nün insandan insana geçişin önlenerek salgının kontrol altına alındığını duyurduğu 5 Temmuz 2003 tarihine kadar uluslararası bu salgında SARS, 26 ülkede 8098 kişiye bulaşmış ve 774 kişinin ölümüne neden olmuştur^[3].

Salgının kontrol altına alındığı tarihten sonra sporadik vakalar görüldü. Bu olgular daha çok laboratuvar güvenliğinin yeterince alınmamasından kaynaklandı ve birkaç vaka ile sınırlı kaldı. Ancak biri ölümle sonlanan dokuz olgunun bir kısmı bir laboratuvar çalışanının ailesi ya da hastanede temas ettiği diğer personel idi. Çin'de gözlenen dört olgudan üçünde ise enfeksiyon kaynağı hayvanlar olarak dü-

şünüldürken, diğerinde kaynak saptanamadı. Kliniğin başlangıcından kesin tanısına kadar geçen sürenin uzunluğu, nazofarengeal viral yükün, hastanın genelde hospitalize edilmiş olduğu klinik bulguların başlangıcından sonraki 10. günde pik yapması nedeniyle sağlık personelinin salgın anında özel risk altında olduğu değerlendirilmektedir^[4].

Dünya şimdilik, salgın arası bir dönemde kabul edilmektedir. Sporadik olgulardaki enfeksiyonun kaynağı olarak ise çalışma amacıyla SARS virüsünün saklandığı laboratuvarlarla olası rezervuar hayvanlar (*Paguma larvata*, *Melogale moschata*, *Nyctereutes procyonoides*, *Mustela furo*, *Felis Domesticus*) kabul edilmektedir^[3].

ETKEN

SARS'ın etyolojik etkeni Mart 2003 tarihinde tanımlanan bir koronavirüstür^[5-8]. Elektron mikroskopisi (EM) ile virüs görüntülenebilmiş, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile spesifik genomik dizilimi saptanmış ve DSÖ bu yeni koronavirüsün SARS etkeni (SARS-CoV) olduğunu duyurmuştur^[9].

Koronavirüsler oldukça tür spesifiktir. Doğal rezervuarı henüz saptanamamış olmakla birlikte Çin'in güneyinde tüketilen birçok vahşi hayvan türünün [Himalayan masked palm civet (*Paguma larvata*), Chinese ferret badger (*Melogale moschata*) ve raccoon dog (*Nyctereutes procyonoides*)] benzer bir koronavirüs ile infekte olduğu laboratuvar olarak kanıtlanmıştır. Amoy Garden evlerinde yaşayan evcil kedilerin de SARS-CoV ile infekte olduğu saptanmıştır^[10,11].

From the Beginning Until Today: Current Status of SARS

Key Words: Severe acute respiratory syndrome virus, Coronavirus, Respiratory syndrome, Severe, Acute

Anahtar Kelimeler: Akut solunum yetmezliği sendromu, Koronavirüs, Solunum yetmezliği

Yeni koronavirüs genomu daha önce insanlarda infeksiyon oluşturan hiçbir koronavirüs grubuna dahil olmayıp, yeni bir koronavirüs grubu oluşturmaktadır^[11]. SARS-CoV insanda ciddi hastalık yapan ilk koronavirüstür.

Hastaların %32'sinin nazofarenksinde ilk muayenede virüs saptanırken, 14. günde bu oran %68 olarak bulunmuştur. Hastalarda ikinci haftanın sonunda %97 oranında dışkıda ve %42 oranında idrarda virüs saptanmıştır^[4]. Balgamda, plazmada akut faz süresince ve geç konvalesan dönemde dışkıda viral RNA saptanmaktadır^[6].

Virüs oda ısısındaki dışkı ve idrarda en az bir-iki gün stabildir. 56°C'de ısıtmak virüsü oldukça hızlı inaktive etmektedir. Daha da ötesi sık kullanılan farklı dezenfektan ve fiksatiflere maruz kalma sonrasında virüs infektivitesini kaybetmektedir.

BULAŞMA

İlk bulaşmaların çoğunun hasta ile yakın temasta bulunanlara olduğu gerçeği; virüsün baskın olarak damlacık ya da direkt ve indirekt temas ile bulaştığını akla getirmektedir^[12]. SARS'ın hava yolu ile bulaşımı majör bulaşma yolu olarak görünmemektedir^[13]. İnokülumun büyüklüğü, indeks hastanın sekresyonlarındaki viral yük ve indeks hasta ile aradaki mesafeye bağlıdır. Semptomların başladığı 10. günde nazofarengeal sekresyonlarda viral yük maksimum düzeye çıkar ve 15. günde hastaneye yatıştaki düzeylere iner. Dışkıda ise viral yük, 13-14. günde pik seviyelere ulaşmaktadır^[4]. Bu nedenle infektivite değişkenlik göstermektedir. Aile içi temas yolu ile alınan virüs daha ciddi klinik tabloya neden olmaktadır. Bu şekilde infekte olanlar, hasta ile daha uzun süre temas ettiklerinden daha fazla virüs alıyor olabilirler^[7].

Singapur'daki SARS salgınında ilk 201 muhtemel olgudan 103'ü sadece beş kaynak hasta tarafından infekte edilmişti. Bir indeks olgudan en az sekiz bulaş olduğunda "superspreader = süper bulaştırmacılar" kavramı gündeme gelmiştir. Süper bulaştırmacıların ortak bir özelliği ise nozokomiyal yayılımdır, ancak süper bulaşma belki de daha fazla izole olup birbirleri ile fazla yakın temas imkanı bulamayan hastane personeli arasında gözlenmemiştir^[13,14]. Bu olay en olası şekilde hastadan aşırı viral partikül saçılımı ile açıklanabilir. Aşırı virüs saçılımı hastalığın ilerlemesi ya da viral yükü arttıran başka klinik tabloların aynı dönemde birlikte bulunmasına bağlanabilir.

Bulaşmada en önemli grup, SARS olduğundan şüphelenilmeyen ve makul bir tanı ile değişik tipte kronik hastalığının yanında ateşi ve/veya pnömoni

bulguları açıklanabilen hastalardır. Özellikle bu grup, nozokomiyal yayılımda önemli infeksiyon kaynağı olmuştur. Bazı kronik hastalıklarda (diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği) ateş baskılanabileceği gibi, primer hastalığın ileri dönemlerinde ise SARS tanısını geciktirecek şekilde, klinik tablo altta yatan hastalığa bağlanabilir. Bulaşmada bir diğer önemli sorun ise bazı hastaların "SARS" damgası yememek için hastalığını gizlemesidir^[14].

Deneyimler sağlık çalışanları arasında hastalığın kolayca yayılabileceğini göstermiştir. Lau ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, N-95 maskelerinin tek başına kullanılmasının dahi koruyucu olamayacağı, SARS hastaları ile direkt temasta bulunmayan personele de hastalığın bulaştığı, el yıkamanın bulaşını engellemeye yetmediği, ama etkili el yıkaması yapılmamasının ve koruyucu kıyafet, kep, maske ile eldiven kullanımının düzenli yapılmamasının birer risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur^[15]. Bir diğer önemli sorun ise koruyucu malzeme kısıtlılığı nedeniyle veya personelin yeterli eğitim almaması nedeniyle koruyucu malzemelerin etkili kullanılmadığı gerçeğidir. Ayrıca bu çalışmada, benzer salgınlar olsun ya da olmasın tüm personele geciktirilmeden infeksiyon kontrol tedbirlerinin tekrar öğretilmesi gerekliliği vurgulanmıştır. Loeb ve arkadaşlarının Toronto'da yoğun bakım hemşireleri arasında yaptıkları retrospektif bir çalışmada, SARS hastasının odasına giren 32 hemşireden sekizinin hasta olduğu ve en önemli riskli işlemin entübasyon öncesi yapılan "nazofarengeal aspirasyon" olduğu ortaya konmuştur. Aynı çalışmada, N-95 maskelerinin bulaşma riskini %80 oranında azalttığı ve diğer cerrahi maskelerden çok daha etkili koruma sağladığı belirtilmiştir^[16].

Bulaşma zincirinde yer aldığı kabul edilmese de Hong Kong'daki bir hastanede salgının, nebulizatör kullanımına bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir. Bu hastadan 47 sağlık personeline hastalık bulaşmıştır. Bu nedenle nebulizatör kullanımı ve acil entübasyon riskli davranışlar arasında sayılmalıdır^[1,17].

Hong Kong'da bir indeks olgudan hasta odasına giren 50 tıp öğrencisinden 16'sına bulaşın incelendiği bir çalışmada, hasta olan 12 öğrencinin hastayı muayene ettiği (1 m'den daha yakın bir mesafe), hastalanan diğer öğrencilerin hastaya 1 m'den daha fazla yanaşmadığı ve hasta odasındaki hiçbir şey ile temas etmedikleri ancak girişin hemen dışındaki fan sebebiyle oluşan negatif basıncın yayılabileceği virüsün bulaşmada rol oynayabileceği belirtilmiştir^[18].

Sağlık personeline nötralizan antikor, sadece SARS benzeri klinik bulguları olan personelde sap-

tanırken, subklinik infeksiyon geçirmiş personele rastlanmamıştır. Bu durum ise infeksiyon kontrol önlemlerinin çok iyi uygulandığına yorulmuştur^[19].

Ha ve arkadaşları tarafından birbirine yakın iki hastanedeki nozokomiyal bulaş farklılıkları incelendiğinde; hastanenin birinde 32 SARS hastası takip edilmesine karşın 117 personelden ve ziyaretçilerden hiçbirinin hastalanmadığı gözlemlenmiştir. Diğer hastanede ise hem personele hem de ziyaretçilere bulaş söz konusudur^[20]. Diğer hastanede SARS'tan beş ölüm bildirilirken, yayılımın olmadığı hastanede ölüm olmamıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

Kasım 2002 tarihinde Güney Çin'in Guangdong Eyaleti'nden bildirilen SARS'ın global yayılımı, 21 Şubat 2003 tarihinde Guangdong Eyaleti'nden bir doktorun Hong Kong'a ailesini ziyaret için gelip, Metropole Hotel'in dokuzuncu katında kalması ile başlamıştır^[13].

DSÖ'nün lokal yayılımın son bulduğunu bildirdiği 23 Temmuz 2003 tarihine kadar Hong Kong'da 1755 hasta saptandı ve [295'i (%16.8) ölmüştür] olguların %30 kadarı ise sağlık çalışanı idi.

Vietnam'daki salgının indeks olgusu Hong Kong salgınının indeks hastası ile aynı otelde kalmıştır. Vietnam Hükümeti SARS'tan şüphelenilen olguların toplum içindeki takibini ve muhtemel SARS olgularıyla yakın temasta bulunanları günlük izleme dahil, ulusal çapta kontrol sistemlerini uygulamaya koymuş ve 28 Nisan 2003 tarihi ile salgını ilk sınırlayan ülke olmuştur.

Kanada'dan yerel bulaş listesinden çıkabildiği 2 Temmuz 2003 tarihine kadar 43'ü ölümle sonlanan 251 olgu bildirilmiştir.

Singapur'da 238 olgu saptandı ve bunlardan 33'ü öldü. Muhtemel SARS olgusu 84 sağlık personelinin 49'u hemşire, 13'ü doktor ve kalan 22'si diğer personel idi. Laboratuvar personeli ve patoloğların bu listede yer almamaları bulaşma açısından fikir vericidir. 21 Mayıs 2003 tarihinde Singapur da DSÖ'nün bölgesel yayılım listesinden çıkarıldı.

Beşbinüçyüzyirmiyedi olgunun görüldüğü Çin'de 349 kişi öldü. Pekin 24 Temmuz 2003 tarihinde listeden çıkarıldı^[21].

Taiwan'da Nisan'ın son haftasında olgu sayısı düzenli bir şekilde artmaya başlamış ve hastanedeki birçok çalışan infekte olmuştur. Taiwan, salgın sebebiyle bir hastanenin tüm personeli, hastaları ve ziyaretçileri ile birlikte tamamen karantina altına alındığı

tek ülke olmuştur. Kırkiki yaşındaki şeker hastası bir hastane personeli infeksiyöz enterit ön tanısı ile hastaneye yatırılmış ve bu arada 930 personel 10.000 ziyaretçiyi bulaşma riski altına sokmuştur^[22]. Taiwan 5 Temmuz 2003 tarihinde listeden çıkarılmıştır.

SARS salgınında tüm dünyada toplam 8096 olgu bildirilmiş ve bunlardan 774'ü ölmüştür^[3,23].

DSÖ, SARS epidemisi global surveyans rehberi ile epidemi ile ilgili tanımları yayımlamış ve bu rehberde SARS epidemisinin tanımlarını belirleyerek SARS Risk Saptama ve Hazırlıklı Olma Çerçeve Planı ile epidemiyi dönemlere ayırmıştır^[3,24].

İnter-Epidemik Dönem (Faz 0-1)

Dünya çapında insandan insana SARS-CoV geçişinin bulunmadığı dönem olarak tanımlanabilir. Bu dönemde sporadik SARS olguları bulunabilir ancak ikincil bulaşmalar yoktur. Eğer ilk üç gün içinde tanı konur ve hasta izole edilirse ikincil bulaşlar belirgin bir şekilde azalmaktadır. Bu nedenle erken tanı ve izolasyon, önemli bir salgın önleme tedbiri olarak kabul edilmektedir. Bu tür olgular daha önce bilinmeyen bir bulaşma yoluna sahip değilse ya da bulaşma yolu tanımlanmamış ve SARS-CoV virülansında artış düşündüren klinik bulgular yoksa uluslararası öneme sahip değildir.

DSÖ inter-epidemik dönemde SARS'ın tekrar salgın yapma olasılığına karşın erken uyarı sistemi kurmuştur. Bu sistemin amacı global çapta erken uyarı gerekip gerekmediğini belirlemektir. SARS erken uyarı sisteminde kabul edilen bildirimler aşağıda belirtilmiştir^[3,24].

1. SARS kliniği olan bir olgunun semptomlar başlamadan önceki son 10 günlük dönemde SARS-CoV infeksiyonu için aşağıdaki epidemiyolojik risklerden birine sahip olması;

- SARS-CoV infeksiyonu için yüksek riskli bir işte çalışıyor olması (canlı SARS-CoV ile çalışmalar yapan ya da depolayan laboratuvar personeli, SARS-CoV için rezervuar olabilecek hayvanlar ya da bu hayvanların sekresyonları ile temasta bulunanlar),

- SARS araştırılan bir hasta ile yakın temas [bakım vermek (bakıcı, doktor-hemşire, sağlık personeli), birlikte yaşamak (ev ortamı-iş ortamında aynı odada vs.), SARS'lı olgunun solunum sekresyonları, vücut sıvıları ve/veya çıkartıları (dışkı gibi) ile direkt temasta bulunmak],

- SARS salgınının bulunduğu bir bölgeye seyahat hikayesi veya o bölgede oturmak

veya

2. Aynı sağlık tesisinde çalışan iki ya da daha fazla sağlık personelinin aynı 10 günlük dönem içinde SARS kliniğine sahip olması

veya

3. Bir sağlık tesisi ile epidemiyolojik bağı olan ve aynı 10 günlük dönemde SARS kliniği başlayan üç ya da daha fazla kişi (sağlık personeli ve/veya hasta ve/veya ziyaretçi).

Doğrulanmış İnsan Bulaşma Zinciri (Faz 2)

Bir ülkede ya da bölgede canlı SARS-CoV ile çalışmalar yapan veya SARS-CoV ya da benzer virüslerle infekte klinik örnekleri depolayan laboratuvar personeliyle SARS-CoV için rezervuar olabilecek hayvanlar ya da bu hayvanların sekresyonları ile temasta bulunanlar gibi insana etkenin bulaşması sonrası insandan insana bulaşmanın doğrulandığı durumları tanımlamaktadır. Tüm ikincil bulaşmalar kaynak olgu ile temas sonucunda oluşmaktadır. Bu fazda uluslararası SARS yayılımı bulunmaktadır.

SARS Epidemisi (Faz 3-4)

Uluslararası SARS yayılımının olmasıdır. Global bir sağlık problemi olarak ele alınmalı ve global iş birliği yapılmalıdır.

SARS-CoV Bulaşının Global Çapta Durdurulması (Faz 5)

Saptanan son SARS olgusunun izolasyona alınması ya da ölmesiyle bulaşın kaynak ve yollarının tamamen açıklanmasından 28 gün sonraki dönemdir. Postepidemik periyod olarak da adlandırılabilir. Bilirilen son vaka aşağıdakilerden biri olmalıdır.

1. “Muhtemel” veya “Doğrulanmış” SARS olgusu

veya

2. Akut solunumsal hastalıktan ölenlerden aşağıdaki özellikleri taşıyanlar;

a. İnsandan insana SARS-CoV bulaşının olduğu bir bölgede otopside sebebi saptanamamış akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) veya pnömoni patolojisi ile uyumlu bulgular

veya

b. Bulaştırıcılığı olan “Doğrulanmamış SARS Pozitif Olgu” ve/veya “Doğrulanmış SARS Olgusu” ile semptomların ortaya çıkışından ya da ölümden (otopsi yapılmamış ve/veya laboratuvar testleri yapılmamış veya yarım kalmış) 10 gün öncesinde yakın teması olanlar.

Yeni (Bağımsız) İnsan Bulaşma Zinciri

Var olan bir insan bulaşma zinciri ile epidemiyolojik bağı bulunmayan yeni, bağımsız insan bulaşma zinciri olarak tanımlanmaktadır.

SARS Kümeleri

“Doğrulanmamış SARS pozitif olgu” ve/veya “muhtemel olgu” ve/veya “doğrulanmış SARS olgusu” ile epidemiyolojik bağı olan iki ya da daha fazla SARS olgusunun varlığında “SARS Kümeleri”nden bahsedilmektedir.

SARS-CoV İnfeksiyonu

Semptomatik ve asemptomatik SARS-CoV bulaşını tanımlamaktadır.

Tamamlanmış Tanımlayıcı Laboratuvar Testleri

Farklı klinik örneklerde ya da hastalığın klinik seyri sırasında iki ya da daha fazla döneminde yapılan aynı testi veya iki ya da daha fazla farklı test yöntemini gerektirmektedir.

Temas

Bir SARS olgusu ile ilişkisi nedeniyle yüksek oranda SARS geliştirme riski bulunan kişiyi tanımlamaktadır. Riskli davranışlar bir olguya bakım vermek (bakıcı, doktor-hemşire, sağlık personeli), birlikte yaşamak (ev ortamı-iş ortamında aynı odada vs.), SARS’lı olgunun solunum sekresyonları, vücut sıvıları ve/veya çıkartıları (dışkı gibi) ile direkt temasta bulunmaktır.

KORUNMA

SARS orta derecede bulaşıcıdır. Ancak infeksiyon kontrol önlemlerinin alınmadığı durumlarda çok daha bulaşıcı olabilmektedir^[2]. 2003 ilk global SARS salgınında DSÖ hayati bir rol oynamıştır. Bu tür salgınlarda uluslararası koordinasyon belki de en önemli faaliyettir. SARS epidemisinin başarılı bir şekilde kontrol altına alınması ileride olabilecek epidemiy ve pandemiler için bir örnek teşkil edecektir.

SARS salgınında olguların belirlenmesi, hasta izolasyonu ve şüpheli temasların araştırılması infeksiyon zincirini kırabilmektedir. İyileşen olguların ne kadar süre ile karantina altında tutulacağına dair bir bilgi bulunmasa da 14-21 gün evde izole edilmesinde fayda bulunmaktadır. Hong Kong epidemisinde öğrenilen bir diğer korunma yolu da bölgeler arası seyahatin engellenmesidir. Bu tür bir tedbirin yayılımı %76 oranında azalttığı düşünülmektedir^[25].

Hastane çalışanları SARS’a karşı global yanıtta ön saflarda yer almaktadır. Korunmasız bir temas

söz konusu ise SARS bulaşımı konusunda önemli derecede risk altındadırlar. Sağlık çalışanlarını korumak ve hastalığın yayılımını önlemek için katı infeksiyon kontrol önlemleri ve toplum eğitimi mutlak gereklidir. Sağlık personeli günde en az iki kez ateşini ölçmeli ve kayıt altına almalıdır. Hastalar, yakınmaları başladığında maske kullanmaya başlamalı ve derhal negatif basınçlı izolasyon odalarına yerleştirilmelidir. Sağlık çalışanları başlık, özel gözlük, önlük, eldiven ile birlikte benzer maskeleri kullanmalıdır. Özenli el yıkama, yatakların ve tutamaklarının, yatak başı komidin ve masaların, zeminin ve kullanılan malzemelerin hipoklorid solüsyonu ile dezenfeksiyonun dahil olduğu günlük ve gün sonu dezenfeksiyonu kusursuz yapılmalıdır. Katı kontrol tedbirlerinin uygulamaya sokulması SARS'ın daha sonraki yayılımını önlemede çok etkili olmaktadır. Hasta ile temas edilmeden önce ve sonra el yıkanması, N-95 maskeleri, çalışma önlüğü, eldiven kullanılması dahil katı infeksiyon kontrol önlemleri sonrası bir hastadan başka yayılım gözlenmemiştir^[25].

Bir N-95 maskesinin ne kadar süre ile kullanılabileceği belirlenmemiş olsa da nemlenmiş, hasarlanmış, kirlenmiş maskeler değiştirilmeli, eğer ispatlanmış bir olgu ile temas edilmiş ise imha edilmelidir. Koruyucu kıyafetler şu sırayla çıkarılmalıdır; eldivenler, önlük, el yıkama, yüz koruyucu gözlük, maske, el yıkama^[26].

Sağlık personeli, eğer kendisi ya da aile üyesinde ateş ve SARS düşündürülen yakınmalar ortaya çıkarsa yüksek şüphe taşınmalıdır. Bu nedenle aile üyelerini risk altına sokmamak için kendini evde tedavi etmeye çalışmaktan çok kendilerini hastaneye teslim etmelidir.

SARS'tan korunmada belki de çok önemli bir diğer konu da hastanelere başvuran hastaların triajıdır. Yanlış bir gruplandırma nozokomiyal bulaşı arttırabilecektir. DSÖ'nün klinik tabloya dayanan olgu tanımlarına "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)"ın laboratuvar kriterleri de eklenmiştir^[27,28]. Ancak DSÖ Ekim 2004 tarihinde bu tanımları global sürveyansta kullanılmak üzere yeniden tanımlamıştır^[3].

KLİNİK ve LABORATUVAR BULGULARI

SARS'ın klinik başlangıcı spesifik değildir. Yakınmalar atipik pnömoninin diğer formlarındaki yakınmaları andırır. İnkübasyon süresi oldukça kısa olup, ortalama altı gün olarak kabul edilmekle birlikte 2-16 gün arası değişmektedir^[1,29]. DSÖ inkübasyon süresini maksimum 10 gün olarak kabul etmektedir^[23]. İnkübasyon periyodundan sonra hastalarda

üşüme, titreme, baş ağrısı, baş dönmesi, kırılganlık ve kas ağrıları gibi diğer yakınmaların eşlik ettiği ateş ortaya çıkar. Ateş tüm olgu tanımları için temel kriterdir^[1,4,6,29,30]. Balgam üretimi, boğaz ağrısı, nezle hali, bulantı, kusma ve ishal daha az sıklıkla görülür^[1]. Akciğerlerin bazalinde inspiratuar raller duyulur. Hırıltılı solunum genellikle görülmez^[1,4]. Sadece Amoy Garden salgınında ishal belirgin semptom olarak kendini göstermiştir.

Hastalığın şiddeti, hafif yakınmalardan solunum yetmezliği ile seyreden şiddetli hastalık (> %20) ve ölüme kadar uzanacak şekilde oldukça değişkendir. Oksijen çözünürlüğünde azalma ile birlikte solunum desteği ve yoğun bakım gerektiren klinik kötüleşmedeki artış, genellikle yakınmaların başlangıcından 7-10 gün sonra oluşmaktadır^[1,4]. Hızlı seyreden olgularda solunum yetmezliğinin ortaya çıkış süresi 24 saatten aza düşebilir^[29,31]. Fulminan seyirli bu hastalarda birinci hafta ateş, kas ağrısı ve diğer sistemik bulgular, uygulanan tedavi protokolü ile 48 saatte düzelmeye başlar. %85 olguda ikinci haftada (yaklaşık 8.9 gün) ateş tekrar çıkar, ishal ve oksijen açlığı başlar. %80 olguda radyolojik görünümde bozulmalar olur (yaklaşık 7.4 gün). On-onbeşinci günlerde IgG serokonversiyonu ve viral yükte azalma gözlenirken klinik kötüleşmektedir. %20 hastada solunum desteği gerektiren ARDS gelişir. Sonuçta %32 hasta ortalama 11. günde yoğun bakım tedavisi gerektirir ve bunların %79'u entübe edilmek zorunda kalır.

Başlangıçta tahmin edilen olgu genel ölüm oranı %14-15 olmakla birlikte, ölüm oranı salgın bölgesi ve etkilenen yaş grubuna bağlı olarak %52'ye kadar yükselmiştir^[32]. İleri yaş ve birlikte başka bir hastalığın varlığı, olgu ölüm oranının artışında bağımsız değişkenler olarak yer almıştır.

Çok az hastada, iyileşme sonrası çeşitli seviyelerde pulmoner fibrozis bildirilmiştir. Bu bulgunun patofizyolojik mekanizması bilinmemektedir. İhtimal dahilinde olsa da SARS'ın gerçek relapsları oldukça nadirdir. Bununla birlikte olası uzun süreli sekel gelişimi, tedavi sonrası uzun süreli izlemeyi gerektirmektedir.

Olgu Tanımları

DSÖ sürveyans amaçlı olarak kullanılacak SARS kliniğini şu şekilde tanımlamıştır^[3]:

1. 38°C ve üzeri ateş

ve

2. Alt solunum yolları hastalığı semptomlarından bir ya da daha fazlası (öksürük, nefes darlığı, zor nefes alma)

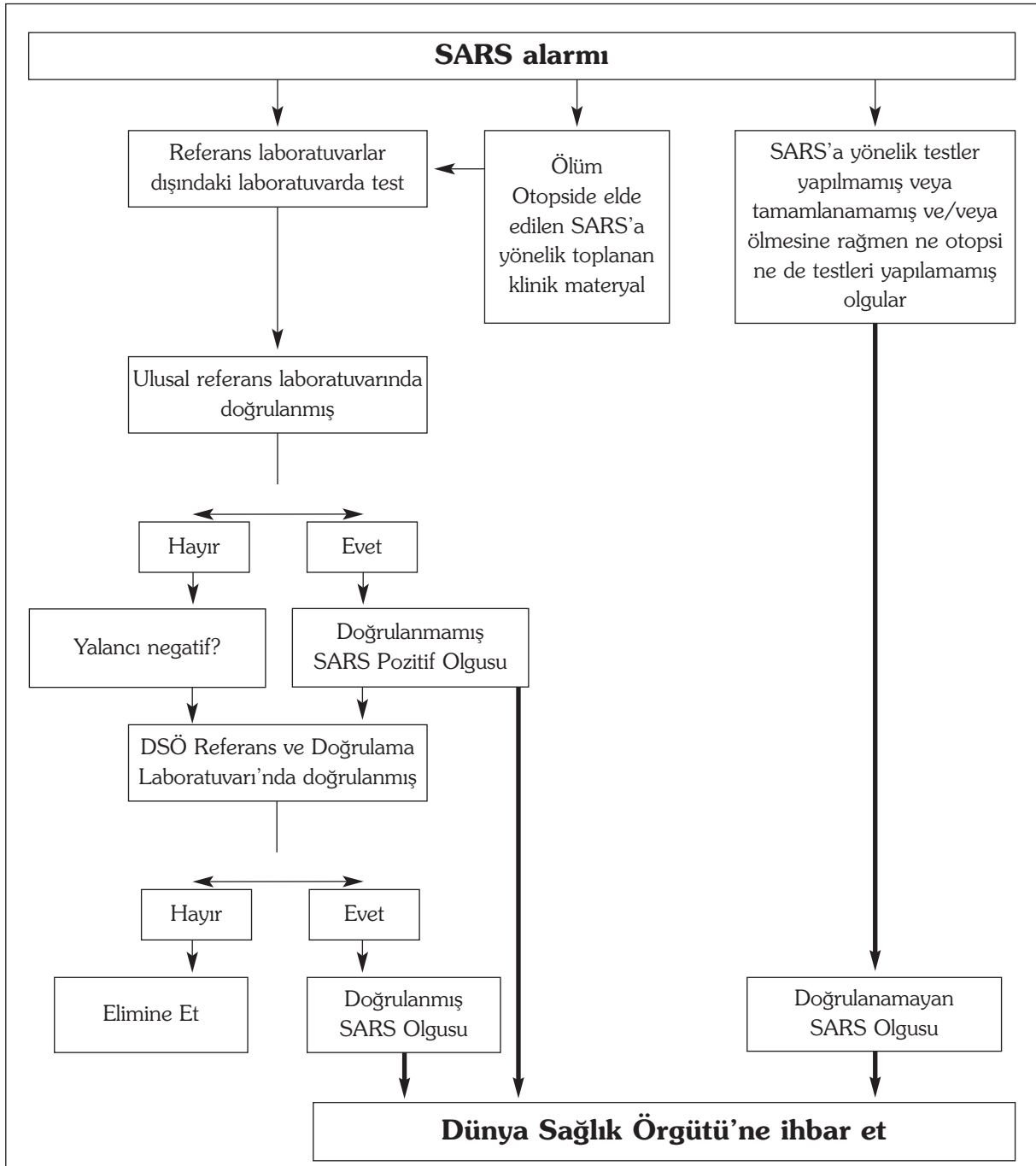
ve

3. Pnömoni ya da ARDS ile uyumlu radyolojik bulgular ya da otopside sebebi saptanamamış ARDS veya pnömoni patolojisi ile uyumlu bulgular

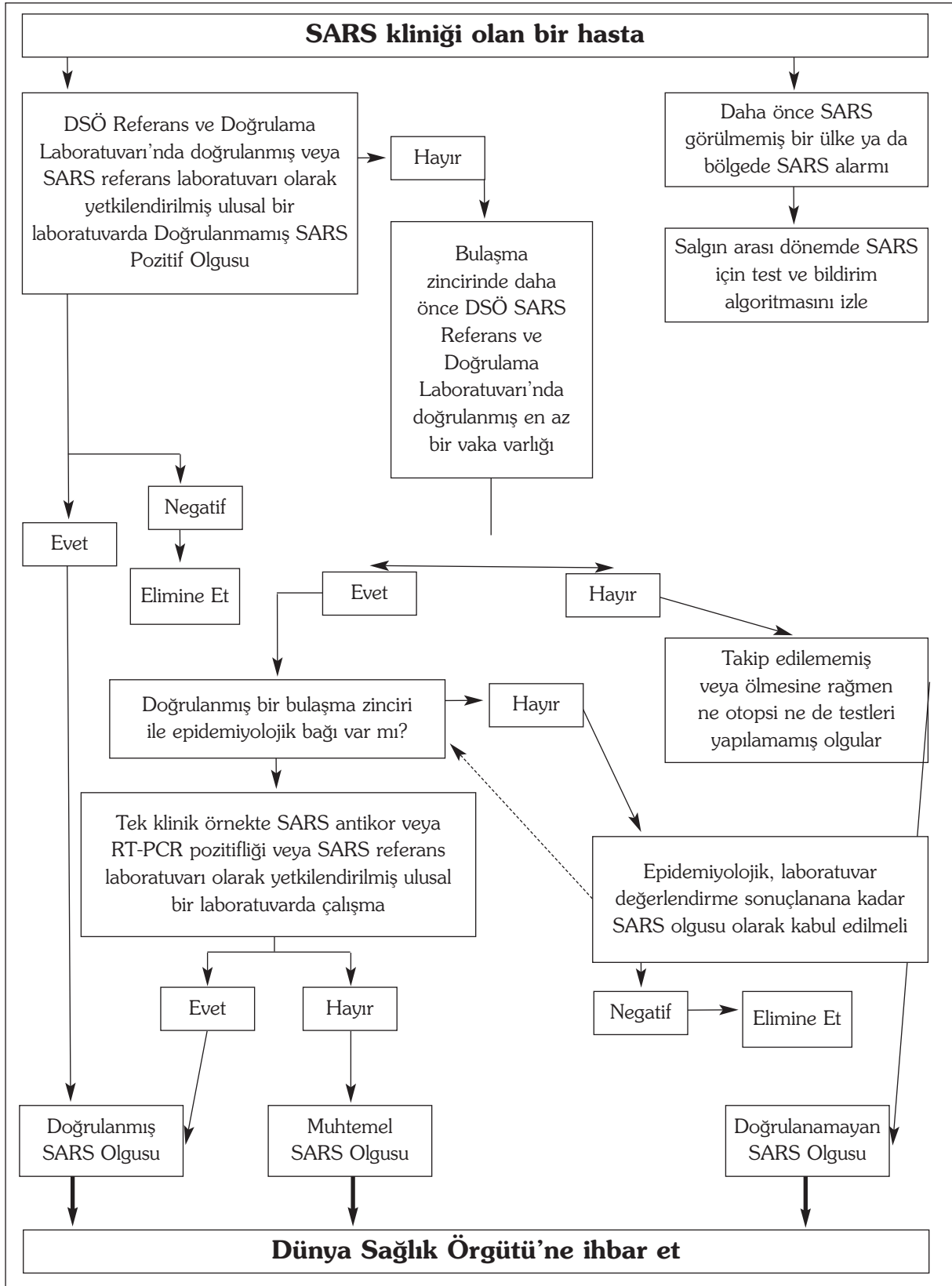
ve

4. Hastalığı tam olarak açıklayabilecek başka bir tanının olmaması.

DSÖ, süreyans çalışmalarında kullanılacak olgu tanımlarını da yaparak yayımladığı rehberde belirtmiş ve ihbarların bu tanımlar ile yapılmasını istemektedir. Aynı rehberde salgın arası dönem ile salgın sırasında DSÖ'ye bildirimlerin standardize edilmesi amacıyla belirlenmiş olan algoritmalar Şekil 1 ve Şekil 2'de sunulmuştur^[3].



Şekil 1. Salgın arası dönemde SARS için test ve bildirim algoritması



Şekil 2. Salgın sırasında SARS için test ve bildirim algoritması

Doğrulanmamış SARS pozitif olgu: SARS kliniği olan bir olgunun ulusal referans laboratuvarında yapılan testlerde, test sonuçlarının laboratuvar olarak SARS-CoV enfeksiyonu olgu tanımını karşılayacak şekilde sonuçlanması.

Doğrulanmış SARS olgusu: Ulusal referans laboratuvarındaki test sonucunda “Doğrulanmamış Pozitif SARS Olgusu”nun DSÖ uluslararası SARS Referans ve Doğrulama Laboratuvarı’nda doğrulanması

veya

Bulaşma zincirinde bulunduğu ülke ya da bölgede en az bir adet DSÖ uluslararası SARS Referans ve Doğrulama Laboratuvarı’nda doğrulanmış olgu bulunan “Doğrulanmamış Pozitif SARS Olgusu”

veya

Klinik ve epidemiyolojik (DSÖ uluslararası SARS Referans ve Doğrulama Laboratuvarı’nda doğrulanmış olgu ile bağlantılı) olarak SARS saptanmış ve ulusal referans laboratuvarında ya da teşekküllü diğer laboratuvarlarda aşağıdaki testlerden biri ile SARS-CoV enfeksiyonu kanıtlanmış olgu;

1. Tek defa SARS-CoV antikor testi pozitifliği,
2. Tek bir klinik örnekte ve çalışmada SARS-CoV PCR pozitifliği.

Muhtemel olgu: “Doğrulanmamış Pozitif SARS Olgusu” ya da “Doğrulanmış SARS Olgusu” ile epidemiyolojik bağı bulunan SARS kliniği olan olgu

veya

“Doğrulanmamış Pozitif SARS Olgusu” ya da “Doğrulanmış SARS Olgusu” ile epidemiyolojik bağı bulunan doğrulanmamış SARS olgusu.

Doğrulanamayan SARS olgusu: SARS kliniği olan ancak testleri negatif olan olgu ile takip dışı kalmış olgu.

veya

Ölüm öncesi kliniği SARS kliniği ile uyumlu olmasına karşın; SARS-CoV testleri yapılamadan ve ya tamamlanmadan ölen ve otopsi bulguları ARDS veya pnömoni patolojisi ile uyumlu olan olgular

veya

Ne otopsi ne de SARS-CoV testleri yapılamamış olgular.

LABORATUVAR BULGULARI

Hastaneye yatırılmadan birkaç gün sonra düşen lenfosit sayısı lökopeninin ana nedenidir. Çoğunlukla dördüncü haftada normale yaklaşmakla birlikte, %30 olgu hastalığın beşinci haftasında dahi lenfopeniktir. CD4 ve CD8 pozitif T-hücreler azalmıştır. Ol-

guların %82’sinde üçüncü haftadan itibaren lökositoz görülmektedir. Ancak bu lökositoz steroid kullanıma bağlı olabilir. %55 olguda $50.000/\text{mm}^3$ ’ün altına inmeyen bir trombositopeni gözlemlenmiş olsa da spontan kanama gözlenmemiştir^[30].

LDH artışı ile AST, ALT, CK düzeyleri artışları gözlenmiş ve akciğerde yaygın doku yıkımı ile bağdaştırılmıştır^[1]. Kalsiyum, fosfor, magnezyum ve elektrolit değişimleri hastaların bir kısmında karşılaşılmıştır^[1,4,28].

AKCİĞER FİLMİ ANORMALLİKLERİ

Ateş başladığında hastaların %70-80’inde akciğer filminde anormallikler saptanmıştır^[4,29,33]. Bir grup hastanın ise akciğer filmi ateşli prodrom döneminde ve hastalığın tüm seyri boyunca normal olabilir. Akciğer filmi bulguları tipik olarak küçük, tek taraflı, yama tarzı gölgelenmeler ile başlar ve bir-iki günde doku arası veya birbiri ile birleşen infiltratlar ile çift taraflı, yaygın hale gelir^[1].

Başlangıçtaki bilgisayarlı tomografi (BT)’de bas-
kın bulunan anormallik, hava bronkogramları ve buzlu cam opasiteleri ile subplevral fokal konsolidasyon alanlarıdır. Bunlar genelde alt lobların arka yüzlerinde oluşmaktadır^[34]. Karakteristik periferik alveoler opasite, bronşiyolit obliteransın neden olduğu pnömonide görülenlere benzemektedir. Bariz bronşiyal dilatasyon genelde bulunmamaktadır^[1]. Radyolojik olarak, SARS diğer ağır pnömoni formlarından ayırt edilemeyebilir^[34].

Wong ve arkadaşları SARS kliniği olan olguların akciğer bulgularının normal grafi ile takip edilmesini, ancak akciğer filmi normal olanlara tanı için ince kesit BT yapılmasını önermektedir^[33]. Takiplerin yine normal filmler ile yapılması yeterlidir.

HİSTOPATOLOJİ

SARS’lı bir hastanın akciğer biyopsisinin histopatolojik incelemesinde; granüler alveoler amfofilik sitoplazmalı, belirgin nükleolusları olan büyük nükleuslu, sitomegali gösteren saçılmış alveoler pnömositler ve hafif interstisyel inflamasyon göstermektedir. Herpes virüs ve adenovirüs enfeksiyonlarının tipik özelliği olan inklüzyonları içeren hücre bulunmamaktadır^[4].

Otopside, hastalığın değişik döneminde ve değişik şiddetteki olgularda, SARS’ın patolojik görünümü ile uyumlu alveoler hasar görülmektedir^[5,8,29]. Değişiklikler, hiyalen membran oluşumu, interstisyel mononükleer inflamatuvar infiltrasyon ve pnömositlerin alveoler boşluğa dökülmesinden oluşmaktadır^[5,35]. Ayrıca, ilerleyici pnömoninin erken organizasyon fazı ile uyumlu bir bulgu olan saçılmış alve-

oler fibroblastik doku odakları mevcuttur. Alveoller arası septum orta derecede mononükleer infiltrasyon ile hafifçe kalınlaşmıştır^[29]. Bronşiyal epitel örtüsünün sıyrılması, siliyaların dökülmesi ve skuamöz metaplazi erken akciğer patolojileridir^[35].

Karaciğerin incelenmesinde mikroveziküler yağlı değişiklikler, kanama odakları ve saçılmış asidofilik cisimcikli hepatosit nekrozu görülmektedir. Dalakta arteriyol çevresi kılıfta biraz atipik lenfosit ve muhtemelen iskemik geniş nekroz alanları görülmektedir^[8].

Bir hasta grubunda lenfoid organlar ile ilgili bir değişim görülmezken, dalağın beyaz pulpası atrofik olarak izlenmiştir. Kırmızı pulpada ise konjesyon bulunmaktadır. Kemik iliğinde ise her üç serinin de artışı gözlemlenmiştir^[28].

TANI TESTLERİ ve TANI

SARS-CoV-spesifik RNA kan, dışkı, solunum salgıları veya vücut dokularında PCR yöntemi ile saptanabilir. Negatif PCR sonuçları SARS'ı ekarte ettirmez. Yanlış, yalancı negatif sonuç (örneğin; duyarlılık eksikliği nedeniyle) elde etmenin yanında, örnekler virüs ya da genetik materyalinin bulunduğu zamanda alınmamışsa da olabilir.

ELISA hastalığının başlangıcından sonraki 21. günde güvenilir pozitif sonuç vermektedir. "Immunofluorescence assay (IFA)" tipik olarak hastalığın başlangıcından sonraki 10. gün civarında pozitif sonuç vermektedir. SARS-CoV IFA ticari olarak piyasaya sunulmuştur^[36]. Nötralizasyon testi (NT) hasta serumunun hücre kültürlerinde SARS-CoV'nin infektivitesini nötralize etme kabiliyetini ölçer ve titrasyon ile düzeyini saptar. Diğer insan ve/veya hayvan koronavirüsleri ile serolojik çapraz reaksiyonları önlemek için laboratuvar güvenlik seviyesi BSL-3 olan kurumlarda yapılabilir.

Pozitif antikor testi sonucu SARS-CoV ile daha önce infekte olduğunu göstermektedir. Negatiften pozitive dönüş veya akuttan nekahat serumuna dört kat antikor titre artışı yeni bir infeksiyonu göstermektedir. Hastalığın başlangıcından 21 gün sonrasında daha geç dönemde elde edilen negatif sonuç SARS-CoV bulaşımının olmadığı anlamına gelmektedir. Bugüne kadar taranan kontrol grubunda SARS-CoV'ye karşı bazal bir seroprevalans yok gibi görünmektedir. Antikor testi SARS-CoV infeksiyonunun indirekt tanısına imkan vermektedir, bu nedenle akut hastalık sırasında uygun değildir.

DSÖ, SARS tanısında önerdiği testlerin sonucunda kesin tanı konabilmesi için yorumu aşağıdaki şekilde belirlemiştir^[3]. Pozitif tek test sonucu her zaman teyid gerektirmektedir.

Nükleik asit testleri:

1. En az iki farklı klinik örnek (nazofarenks ve dışkı gibi)

veya

2. Hastalığın iki farklı döneminde alınmış iki aynı örnek

veya

3. Her defasında yeni RNA ekstraktı kullanarak yapılan iki farklı çalışma.

ELISA veya IFA ile serokonversiyon:

• Akut fazda negatif olan hastanın konvalesan fazda pozitif olması

veya

• Akut ve konvalesan faz serumunda dört kat titre artışı.

Virüs İzolasyonu: Herhangi bir klinik örnekten yapılan hücre kültüründe SARS-CoV'nin RT-PCR gibi geçerli bir metotla saptanması.

TEDAVİ

Laboratuvar olarak kesin SARS tanısı konuluncaya kadar tüm olgulara sık rastlanan solunum yolları patojenlerini kapsayacak şekilde antibiyoterapi yapılmalıdır^[37]. İmmünomodülatör etkiye sahip kinolonların SARS üzerine etkisi bilinmemekle birlikte hafif seyirli hastalar sadece kinolonlar ile düzelmiştir^[38].

Ribavirin geniş spektrumu nedeniyle ampirik olarak yaygın bir şekilde denenmiştir. Nontoksik dozlarda etkene karşı etkisi saptanamamıştır. Yan etkileri doz bağımlı olup, özellikle yaşlılarda daha sık yan etki gözlemlenmiştir^[4,6,7,28,29,39]. Nöraminidaz inhibitörü oseltamivirin ampirik kullanımı önerilmese de proteaz inhibitörü lopinovir-ritonavir koformülasyonunun erken dönemde başlanılmasının entübasyon gereksinimini azalttığı iddia edilmektedir^[40].

İn vitro çalışmalarda interferonların kullanımının ümitvar olduğu ve belki de gelecekteki tedavilerin en önemlisi olacağı düşünülmektedir^[41].

İnsan immünglobulinleri özellikle konvalesan faz serumundan hazırlananlar nötralizan immünglobulinler viral yükün artış hızını azaltabilmektedir^[42].

Çin'de SARS tedavisinde, geleneksel bitkilerle yapılan tedavi modern tedavi yöntemlerinin yanında sıklıkla kullanılmış ve etkili olduğuna inanılmaktadır^[43-45]. Meyan kökünden elde edilen glycyrrhizin, Vero hücrelerinde denenmiş, etkili olabileceği ancak SARS tedavisinde çok yüksek konsantrasyonlarda kullanılması gerektiği ve kullanım şekli henüz belirlenmediği için kullanımı kesinleştirilmemiştir^[46].

Steroidler SARS immünomodülatör tedavisinin belkide en önemli dayanağı olmuştur. Uygun zamanda kullanıldığında klinik tablonun düzelmesinde önemli katkısı olduğu iddia edilmişse de hiçbir katkısının olmadığını ya da bir kısmında etkili olduğunu iddia edenler de olmuştur^[29,43,44,47,48]. Ancak bu farklılıkların nedeninin zamanlama, dozlama ve kullanım süresi farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Erken kullanıldığında viral replikasyonun uzamasına, geç kullanıldığında ise sitokin salınımı engellenemediği için akciğer hasarı önlenememektedir. Kısa süreli kullanım sitokin üretiminde rebound etki ile akciğer hasarını artırırken, uzun kullanımı kortikosteroid komplikasyonlarına neden olacaktır^[49]. Bakteriyel pnömoninin SARS pnömonisinden çok iyi ayırt edilmesi gerekmektedir. SARS pnömonisinde kortikosteroid kullanılması gerekecektir^[50-52].

Taiwanlı araştırmacılar bilinen 700 civarında moleküllü domuzlardan izole ettikleri koronavirüsler üzerinde denemişler ve niklozamid ve promazinin virüsün replikasyonu üzerine belirgin inhibe edici etkisi olduğunu söylemişlerdir^[53]. Tedavide denenen birçok diğer immünomodülatör ilaç (timozen alfa, tümör nekroz faktörü, siklofosfamid, azatioprin, siklosporin, talidomid) hakkında tatminkar veri elde edilememiştir.

Hastaların %20-30'u yoğun bakım tedavisi, %10'u da entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektirmektedir. Hastalara oksijen desteğinin maske ve nazal kateterler ile sağlanması entübasyon gereksinimini azaltabilir. Ancak gerekli infeksiyon kontrol tedbirleri ihmal edilmemelidir^[54].

Tüm dünyadaki olgular değerlendirildiğinde %9.6 olan olgu-ölümüllük oranı %7-17 arası değişmektedir. Yaş ile değişkenlik gösteren bu oran %0-50'den fazla değerler arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Bu nedenle SARS özellikle yaşlılarda oldukça yüksek öldürücülük oranına sahip bir hastalık olarak kabul edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1986-94.
2. He JF, Peng GW, Zheng HZ, et al. An epidemiological study on the index cases of severe acute respiratory syndrome which occurred in different cities in Guangdong province (English abstract). *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2003;24:347-9.
3. WHO guidelines for the global surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS). Updated recommendations, October 2004. http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_DS_CSR_ARO_2004_1/en/index.html (erişim tarihi: 30 Mayıs 2005).
4. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: A prospective study. *Lancet* 2003;361:1767-72.
5. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1953-66.
6. Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1967-76.
7. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1319-25.
8. Poutanen SM, Low DE, Henry B, et al. Identification of Severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003;348:1995-2005.
9. Kuiken T, Fouchier RA, Schutten M, et al. Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;362:263-70.
10. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* 2003;302:276-8.
11. Marra MA, Jones SJM, Astell CR, et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* 2003;300:1399-404.
12. Seto WH, Tsang D, Yung R, et al. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet* 2003;361:1519-20.
13. CDC. *MMWR* 2003;52:241-8.
14. CDC. *MMWR* 2003;52:405-11.
15. Lau JTF, Fung KS, Wong TW, et al. SARS transmission among hospital workers in Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2004;10:280-6.
16. Loeb M, Geer AM, Henry B, et al. SARS among critical care nurses, Toronto. *Emerg Infect Dis* 2004;10:251-5.
17. Dwosh HA, Hong H, Austgarden D, Herman S, Schabas R. Identification and containment of an outbreak of SARS in a community hospital. *CMAJ* 2003;168.
18. Wong TW, Lee C, Tam W, et al. Cluster of SARS among medical students exposed to single patient, Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2004;10:269-76.
19. Chow PKH, Ooi EE, Tan HK, et al. Healthcare worker seroconversion in SARS outbreak. *Emerg Infect Dis* 2004;10:249-50.
20. Ha DL, Bloom SA, Hien NG, et al. Lack of SARS transmission among public hospital workers, Vietnam. *Emerg Infect Dis* 2004;10:265-68.
21. WHO Update 87. World Health Organization changes last remaining travel recommendation for Beijing, China. http://www.who.int/entity/csr/don/2003_06_24/en (erişim tarihi: 21 Şubat 2004).
22. CDC. *MMWR* 2003;52:461-6.
23. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. http://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/index.html (erişim tarihi: 30 Mayıs 2005).
24. WHO SARS Risk Assessment and Preparedness Framework October 2004. http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_CSR_ARO_2004_2/en/index.html (erişim tarihi: 30 Mayıs 2005).

25. Riley S, Fraser C, Donnelly CA, et al. Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong: Impact of public health interventions. *Science* 2003;300:1961-6.
26. <http://www.sarsreference.com/sarsref/prevent.htm> (erişim tarihi: 30 Mayıs 2005).
27. <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/casedefinition.htm> (erişim tarihi: 30 Mayıs 2005).
28. <http://www.who.int/csr/sars/casedefinition/en/> (erişim tarihi: 30 Mayıs 2005).
29. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA* 2003;289:2801-9.
30. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1977-85.
31. Wong R, Wu A, To KF, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: Retrospective analysis. *BMJ* 2003;326:1358-62.
32. Fisher DA, Lim TK, Lim YT, Singh KS, Tambyah PA. Atypical presentations of SARS. *Lancet* 2003;361:1740.
33. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). Department of Communicable Disease Surveillance and Response World Health Organization, 2003.
34. Wong KT, Antonio GE, Jui D, et al. Severe acute respiratory syndrome: Radiographic appearances and pattern of progression in 138 patients. *Radiology* 2003;228:401-6.
35. Nicholls JM, Poon LLM, Lee KC, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1773-8.
36. <http://www.euroimmun.de> (erişim tarihi: 30 Mayıs 2005).
37. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730-54.
38. Li G, Zhao ZX, Chen LB, Zhou YH. Mild severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1182-3.
39. Kong TK, Dai D, Leung MF, Au SY, Yung R, Chan MH. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in elders. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1182-3.
40. Sung J. Clinical diagnosis and management of SARS. WHO Global Conference on Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), Malaysia. June 2003 <http://SARS-reference.com/link.php?id=18> (erişim tarihi: 30 Mayıs 2005).
41. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Treatment of SARS with human interferons. *Lancet* 2003;362:293-4.
42. Wong VW, Dai D, Wu AK, Sung JJ. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. *Hong Kong Med J* 2003;9:199-201.
43. Zhong NS, Zeng GQ. Our strategies for fighting severe acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:7-9.
44. Xiao ZL, Li YM, Chen RC, Li SY, Zhong SQ, Zhong NS. A retrospective study of 78 patients with severe acute respiratory syndrome. *Chin Med J* 2003;116:805-10.
45. Lin L, Han Y, Yang ZM. Clinical observation on 103 patients with severe acute respiratory syndrome treated by integrative traditional Chinese and western medicine. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2003;23:409-13.
46. Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, Chandra P, Rabenau H, Doerr HW. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet* 2003;361:2045-6.
47. Hsu LY, Lee CC, Green JA, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in Singapore: Clinical features of index patient and initial contacts. *Emerg Infect Dis* 2003;9:713-7.
48. Tsui PT, Kwok ML, Yuen H, Lai ST. Severe acute respiratory syndrome: Clinical outcome and prognostic correlates. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1064-9.
49. So LKY, Lau ACW, Yam LYC, et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003;361:1615-6.
50. Lau ACW, So LKY. Editorial overview. Severe acute respiratory syndrome treatment: Present status and future strategy. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4:918-20.
51. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
52. Collard HR, Saint S, Matthay MA. Prevention of ventilator associated pneumonia: An evidence-based systematic review. *Ann Intern Med* 2003;138:494-501.
53. <http://www.etaiwannews.com/Taiwan/2003/10/31/1067562739.htm> (erişim tarihi: 30 Mayıs 2005).
54. Li H, Nie L, Wang G, et al. Clinical observation of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) in the treatment of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Beijing Da Xue Xue Bao* 2003;35 (Suppl):41-3.

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Can Polat EYİĞÜN
Gülhane Askeri Tıp Akademisi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
06018 Etlik-ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 17.06.2005

Kabul Tarihi: 24.06.2005