



Dünyada ve Türkiye’de 2019 Koronavirüs Pandemisi

2019 Coronavirus Pandemic in Turkey and Across the World

Ahmet Görkem ER¹([iD](#)), Serhat ÜNAL¹([iD](#))

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

Makale atfı: Er AG, Ünal S. Dünyada ve Türkiye’de 2019 koronavirüs pandemisi. FLORA 2020;25(1):1-8.

ÖZ

2019 koronavirüs salgınının başlangıcında 2019-nCoV olarak isimlendirilen yeni koronavirüs, salgının ilerleyen dönemlerinde SARS-CoV-2 adını almıştır. Virüsün yol açtığı klinik hastalığa koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) adı verilmiştir. COVID-19, 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak kabul edilmiştir. 26 Mart 2020 tarihi itibarıyla küresel ölçekte 462.684 doğrulanmış olgu ve 20.834 ölüm görülmüştür, önümüzdeki günlerde de bu sayıların artacağı öngörülmektedir. Oluşturulan çeşitli modellerle virüsün yayılım dinamikleri araştırılmakta, inkübasyon süresi ve temel çoğalma sayısı (R_0) gibi salgın parametreleri aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Paylaşılan resmi verilere göre 26 Mart 2020 itibarıyla ülkemizde hasta sayısı 3629, ölüm sayısı ise 75’tir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan COVID-19 Rehberi ek korunma ve tedavi stratejileriyle devamlı güncellenmektedir. Pandeminin bundan sonraki seyrine yönelik çeşitli tahminler yapılmakta, virüsün Afrika’daki yayılımının ve mevsimsel değişikliklerin bu konu üzerindeki katkısı araştırılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2; Koronavirüs pandemisi; COVID-19; Türkiye

ABSTRACT

2019 Coronavirus Pandemic in Turkey and Across the World

Ahmet Görkem ER¹, Serhat ÜNAL¹

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

The novel coronavirus, which was called 2019-nCoV at the beginning of the outbreak, was named SARS-CoV-2 later. The clinical disease caused by the virus was also called Coronavirus disease 2019 (COVID-19). World Health Organization declared COVID-19 a global pandemic on 11.03.2020. As of 26.03.2020, there have been 462.684 confirmed cases and 20.834 deaths globally, and these numbers are expected to increase in the coming days. The dynamics of virus spread are investigated with various models and outbreak parameters such as incubation time and basic reproduction number (R_0) is tried to be illuminated. According to official numbers, as of 03.26.2020, there have also been 3629 cases and 75 deaths in Turkey. COVID-19 Guideline prepared by the Ministry of Health of the Republic of Turkey is constantly updated with additional prevention and treatment strategies. Various predictions are made for the future course of the pandemic, and the contribution of the spread of the virus in Africa and seasonal changes on this issue has been investigated.

Key Words: SARS-CoV-2; Coronavirus pandemic; COVID-19; Turkey

Geliş Tarihi/Received: 27/03/2020 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 29/03/2020

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

Koronavirüslerin Kısa Tarihçesi

Daha önce tanımlanmamış olan yeni bir virüs, Tyrrell ve Bynoe tarafından 1965 yılında soğuk algınlığı olan bir hastadan, bir virüs doku kültüründe izole edilmiş, ilerleyen yıllarda farelerdeki hepatit ve domuzlardaki gastroenterit virüsünün de elektron mikroskopisinde aynı morfolojiye sahip olduğu görülmüştür^[1,2]. Bu yeni virüse, yüzey çıkıntıları taç görünümünde olduğu için *Coronavirus* adı verilmiştir^[3]. Koronavirüsler tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı RNA virüsleridir. Coronaviridae ailesi Nidovirales takımı içerisinde yer almakta, Coronavirinae ve Torovirinae alt ailelerinden oluşmakta, memeli ve kuşları infekte ederek solunumsal, enterik, nörolojik ve hepatik çeşitli hastalıklara yol açabilmektedir^[4]. Coronavirinae alt ailesi dört cins ayrılmaktadır: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* ve *Deltacoronavirus*. İnsanda klasik soğuk algınlığı semptomlarına yol açan *HCoV-229E*, *HCoV-OC43* ve *HCoV-NL63* *Alphacoronavirus* cinsi altında yer alırken; yine bir klasik soğuk algınlığı etkeni olan *HKU1-CoV*, 2003’te tanımlanan ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS)’ndan sorumlu olan *SARS-CoV* ve 2012’de tanımlanan ve Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS)’nden sorumlu olan *MERS-CoV* *Betacoronavirus* cinsinde yer almaktadır^[4,5].

SARS ve MERS Salgınları

2000’li ve 2010’lu yıllarda salgın yapmış *SARS-CoV* ve *MERS-CoV*, diğer koronavirüsler gibi zoonotik kökenlidir; *SARS-CoV*un egzotik hayvanlardan, *MERS-CoV*un ise develerden insana geçerek salgına yol açtığı tespit edilmiştir. Her iki patojenin de yarasa kökenli olduğu düşünülmektedir. Yine her iki virüsün üst solunum yolu epitel hücrelerinin yerine intrapulmoner epitel hücrelerini infekte etme eğiliminde olduğu bilinmektedir^[6]. SARS epidemisi 2002 Kasım ayının ortalarında Çin Halk Cumhuriyeti’nin Guangdong eyaletinde başlamış; 2003 Mart ayında Singapur, Hong Kong ve Hanoi’de ağır pnömoni olguları görülmesi üzerine Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından dünyaya duyurulmuştur^[7]. Salgın dünya geneline yayılmış, olgular 29 ülkede görülmüş, olası olgu sayısı 8096, ölenlerin sayısı 774 olarak verilmiş, fatalite oranı da %7-17 olarak tespit edilmiştir^[4]. MERS epidemisi ise Eylül 2012’de tanımlanmış, DSÖ verilerine göre Ocak 2020 itibarıyla laboratuvar onaylı 2494 olgu 27

ülkede saptanmış, toplum ölüm sayısı 858 olarak belirlenmiştir. Günümüzde de MERS olguları görülmeye devam etmektedir^[8,9].

2019 Koronavirüs Pandemisinin Başlangıcı ve Gelişimi

SARS ve MERS epidemilerinden sonra yeni bir on yılda, yeni bir koronavirüs salgını ile karşı karşıya olduğumuz görülmektedir^[6]. 29 Aralık 2019 tarihinde yakın dönemde görülen bazı pnömoni olguları Huanan Deniz Ürünleri Pazarı ile ilişkilendirilmiş, 31 Aralık 2019 tarihinde Wuhan Sağlık Komisyonu, Çin Halk Cumhuriyeti Ulusal Sağlık Komisyonu, Çin Halk Cumhuriyeti Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi tarafından yeni bir salgının varlığı dünyaya duyurulmuştur. 8 Ocak 2020 tarihinde bu yeni salgının sorumlusu olarak yeni bir koronavirüsün varlığı Çin Halk Cumhuriyeti Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi tarafından resmi olarak ilan edilmiştir^[10]. Başlangıçta *2019-nCoV* olarak isimlendirilen yeni koronavirüs, salgının ilerleyen dönemlerinde *SARS-CoV-2* olarak adlandırılmış, virüsün yol açtığı klinik hastalığa da Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) adı verilmiştir^[11].

2019 koronavirüs salgını ilk kez virüsün genetik yapısı ile birlikte Zhu ve arkadaşları tarafından özet rapor olarak 24 Ocak 2020 tarihinde sunulmuştur. Bu çalışmada üç olgudan alınan dört solunum örneğinde virüs izole edilmiş, insan hava yolu epitel hücre kültürü yapılarak virüsün hücreler üzerindeki etkisi değerlendirilmiş, elektron mikroskopisi ile sitopatik etki görülen hücreler incelenmiş ve viral genom sekanslaması yapılmıştır. İki olgunun iyileştiği, bir olgunun ise solunum yetmezliği nedeniyle hayatını kaybettiği bu olgu serisinde olgulardan izole edilen virüsün *Betacoronavirus* cinsinin *Sarbecovirus* alt cinsine ait olduğu, hücre kültüründe sitopatik etkiye sahip olduğu ve yapılan filogenetik analizde yarasa kökenli *SARS-like CoV* (bat-SL-CoVZC45, MG772933.1) ile %86.9 oranında nükleotid sekans benzerliği taşıdığı gösterilmiştir^[12].

Huang ve arkadaşları da, yine 24 Ocak 2020 tarihinde, hastaneye başvuran ve laboratuvar onaylı 41 hastanın klinik özelliklerini paylaşmışlardır. Bu çalışmada hastaların 30 (%73)’ünün erkek, 13 (%32)’ünün altta yatan bir hastalığının olduğu ve 27’sinin Huanan Deniz Ürünleri Pazarı maruziyeti olduğu belirtilmiş, medyan yaş 49.0 [41.0-58.0]

yıl olarak bulunmuştur. Tüm hastaların oksijen ihtiyacının olması, en sık görülen semptomların ateş (%98), öksürük (%76), dispne (%55) ve miyalji veya halsizlik (%44) oluşu, 13 (%32) hastanın yoğun bakıma kabul edilmesi ve toplamda 6 (%15) hastanın ölmesi önemli bulgular olarak çalışmada belirtilmiştir^[13].

Literatürdeki ilk aile kümelenmesi Chan ve arkadaşları tarafından sunulmuştur. Kişiden kişiye bulaşın gösterildiği bu çalışma salgının yayılımı açısından önemli veriler sunmaktadır. Bu çalışmada Huanan Deniz Ürünleri Pazarı ya da vahşi hayvan yeme öyküsü olmayan altı kişilik bir aile Shenzhen'den Wuhan'a yolculuk etmişlerdir. Ailenin iki üyesi Wuhan'da bir hastaneyi ziyaret etmiş, Shenzhen'e döndükten sonra biri asemptomatik olmak üzere ailenin beş üyesinde SARS-CoV-2 saptanmıştır. Wuhan'a gidiş öyküsü olmayan ve Shenzhen'de yaşayan başka bir aile üyesinde de aile üyeleri Shenzhen'e döndükten üç gün sonra bel ağrısı ve halsizlik gelişmiş, akabinde ateş şikayeti olması üzerine değerlendirilen bu hastaya da COVID-19 tanısı konulmuştur^[14]. Bölgede hasta sayısı hızla artarken hastalığın inkübasyon süresinin üç günün altında olabileceğine dair bilgiler sunan bir editöre mektup da 28 Ocak 2020'de yayımlanmıştır. Bu mektupta Wuhan'dan Vietnam'a dönen babası ile birlikte üç gün aynı otel odasında kalan ve salgın ile başka hiçbir epidemiyolojik bağlantısı olmayan bir kişinin babası ile teması sonrası üç gün içerisinde kuru öksürük, ateş, kusma ve ishal yakınmasının ortaya çıktığı ve yeni koronavirüsle infekte olduğu belirtilmiştir^[15].

Bu dönemde salgının hızla yayılımı üzerine Çin Halk Cumhuriyeti tarafından bir grup önlem alınmıştır. 10 Ocak 2020 tarihinde Çin Halk Cumhuriyeti Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi virüsün genom sekansını dünya ile paylaşmış, yeni polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kiti tanı için hazırlanmıştır. Acil yanıt seviyesi de 15 Ocak 2020 tarihinde en yüksek seviye olan Seviye 1'e yükseltilmiştir. 16 Ocak tarihinde vücut sıcaklığı 37.3°C'nin üzerinde olan kişilerin Wuhan'dan çıkışına kısıtlama getirilmiş, DSÖ tarafından önerilmese de 23 Ocak ve 24 Ocak tarihlerinden itibaren öncelikle Wuhan şehrinde, sonrasında da Hubei eyaletinin genelinde şehir karantina uygulamalarına başlanmıştır^[9,10].

Salgının erken dönem yayılım dinamiklerini in-

celeyen en kapsamlı çalışma Li ve arkadaşları tarafından 29 Ocak'ta yayımlanmıştır. Dört yüz yirmi beş laboratuvar onaylı hastada yapılan bu çalışmada ortalama yaş 59 olarak bulunmuş, hastaların %56'sının erkek olduğu görülmüştür. 1 Ocak 2020 öncesinde hastaların %55'inin Huanan Deniz Ürünleri Marketi maruziyeti öyküsü varken, bu oranın 12 Ocak sonrasında %6'ya indiği tespit edilmiştir. Bu durum salgının yayılımında kişiden kişiye bulaşın ana itici güç haline geldiğini göstermiştir. Ayrıca başlangıçta hiçbir sağlık çalışanında hastalık görülmezken, 12 Ocak sonrası hastaların %7'sinin sağlık çalışanı olduğu belirtilmiştir. Ortalama inkübasyon süresi 5.2 (4.1-7.0) gün, temel çoğalma sayısı (R_0) 2.2 (1.4-3.9) olarak tespit edilmiştir^[10,16].

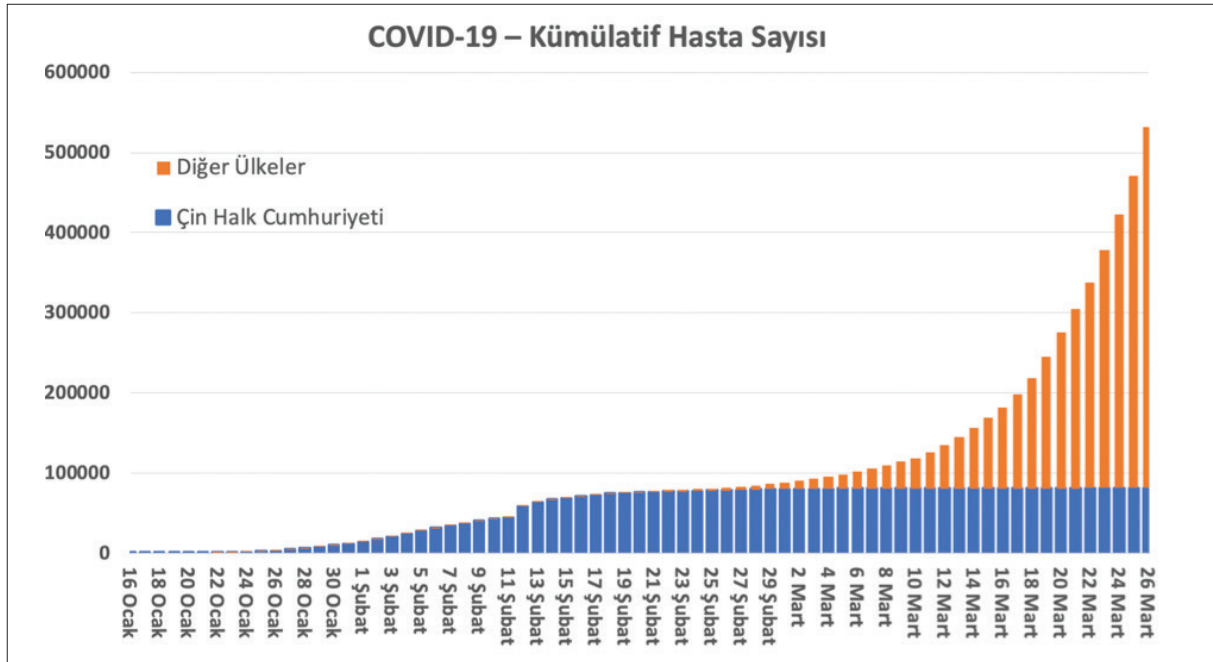
Asemptomatik hastaların taşıyıcı olabileceğine dair bir editöre mektup 30 Ocak'ta yayımlanmış, bu durum infeksiyon kontrol önlemlerinin yeniden gözden geçirilmesini gerektirmiştir. Bu mektupta Almanya ziyareti sırasında asemptomatik olduğu belirtilen ve Çin vatandaşı olan bir indeks olgunun Almanya'daki dört kişiyi infekte ettiği belirtilmiştir^[17]. Fakat sonrasında editöre mektubu yazan yazarların indeks olgu ile görüşmedikleri ve Almanya'daki dört hastanın beyanına göre indeks olgunun asemptomatik olduğunu düşündükleri, Robert Koch Enstitüsü yetkililerinin telefonla indeks olguya ulaşmasıyla indeks olgunun Almanya seyahati sırasında halsiz olduğu ve parasetamol kullandığı öğrenilmiştir^[11]. Bugün de asemptomatik hastaların taşıyıcılığına yönelik tartışmalı bilgiler bulunmaktadır. Hoehl ve arkadaşları salgının başlangıcında Çin'den Almanya'ya uçakla geri getirilen 114 kişinin ikisinde SARS-CoV-2 saptandığını ve bu kişilerin tarama esnasında asemptomatik olduğunu belirtmişlerdir. Bu iki kişi Almanya'daki bir hastanede izole edilmiş, bir hafta içerisinde bir hastada minimal farenjit bulguları görülmüş, ateş ise her iki olguda da görülmemiştir^[18]. Li ve arkadaşları Çin Halk Cumhuriyeti'nde kayıt altına alınmamış hastaların değerlendirildiği modelleme çalışmalarında hafif semptomu olan ya da semptomu olmayan hastaların bulaşıcılık potansiyellerinin olduğunu belirtmiş, bireysel olarak değerlendirildiğinde virüs yükü daha az olduğu için kayıt altına alınmayan hastaların kayıt altına alınan hastalara göre bulaşıcılık oranının %55 olduğunu, fakat yüksek kayıtsız hasta sayısı nedeniyle bu hasta grubunun tüm bulaşın %79'undan sorumlu olabileceğini ifade etmiştir^[19].

Wu ve arkadaşları tarafından gelişmekte olan salgının büyüklüğünün ve Ocak 2020’den beri sosyal ve kişisel olarak alınan önlemlerin olası etkisinin değerlendirildiği bir modelleme çalışması 31 Ocak’ta yayımlanmıştır. Bu çalışmada öncelikli olarak 1 Aralık 2019-25 Ocak 2020 tarihleri arasında Wuhan’dan Çin anakarasının dışına olan ulaşım olanakları değerlendirilmiş ve olgu sayısı göz önüne alınarak R_0 hesaplanmıştır. Salgının yayılımında etkili olan devamlı zoonotik kuvvet farklı modellerle incelenmiştir. Salgının seri aralığının Hong-Kong’daki SARS salgınıyla ve *SARS-CoV-2*’nin inkübasyon süresinin de *SARS-CoV* ve *MERS-CoV* ile benzer olabileceği düşünülerek yayılım dinamikleri anlaşılmasına çalışılmıştır. Buna göre en düşük devamlı zoonotik kuvvetin değerlendirildiği senaryoda R_0 2.68 (2.47-2.86) olarak bulunmuş, çalışmanın yapıldığı dönemde Çin anakarasında 5993 olan olgu sayısının gerçekte 75.815 (37.304-130.330) olduğu hesaplanmıştır. Sayılardaki bu yüksek fark kayıt altına alınamayan hastaları işaret etmektedir. Ayrıca şehirler arası bulaşın azaltılamaması durumunda salgın pikinin Nisan 2020’de olacağı işaret edilmiştir. Şehirler arası bulaşın %50 oranında azaltılması durumunda ise salgının sönmülenebileceği, büyük karantina önlemlerinin ise, hali hazırda büyük şehirlerde hastalar bulunduğu için, salgının yayılımında minimal oranda etki edeceği ifade edilmiştir^[9].

Pandeminin başlangıç dönemine ait olan en büyük klinik seride Çin Halk Cumhuriyeti’ndeki 72.314 hasta çalışmaya dahil edilmiş, 889 asemptomatik hastanın olduğu belirtilmiş ve olgu fatalite oranı %2.3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın en önemli özelliği olgu fatalite oranının yaş ve eşlik eden ek hastalıklarla dramatik olarak değişebileceğinin altının çizilmesidir. Verilere göre 50 yaşına kadar olgu fatalite oranı %0.5’in altında iken, 50-59 yaş arasında olgu fatalite oranı %1.3, 60-69 yaş arasında %3.6, 70-79 yaş arasında %8 ve 80 yaş ve üstünde %14.8 olarak görülmüştür. Hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalık, kronik solunum yolu hastalığı ve kanser varlığında da olgu fatalite oranının arttığı, hastaların %80.9’unun hastalığı hafif geçirdiği, %4.7’sinin ise kritik hastalık olarak ifade edilen bir tanımla yoğun bakım üniterlerinde izlendiği ifade edilmiştir^[20].

Pandemi İlanı ve Sonrası

COVID-19, 11 Mart 2020 tarihinde DSÖ tarafından pandemi (küresel salgın) olarak kabul edilmiştir^[21]. Bu derlemenin yazıldığı tarih olan 26 Mart 2020 itibarıyla DSÖ Yeni Koronavirüs 66. Durum Raporunda küresel ölçekte doğrulanmış hasta sayısı 462.684, ölüm sayısı ise 20.834 olarak rapor edilmiştir^[22]. Şekil 1’de görüldüğü gibi şubat ayının ortalarından itibaren Çin Halk Cumhuriyeti



Şekil 1. Çin Halk Cumhuriyeti’nde ve diğer ülkelerde COVID-19 tanısı alan hasta sayısı.

salgının yayılımında önemli tedbirler almış ve ülke içi yayılımı durdurmuşken, mart ayından itibaren dünyanın diğer ülkelerinden hızla artan olgu sayıları rapor edilmiştir.

Pandeminin Avrupa ve Amerika kıtalarına yayılması küresel ölçekte hasta sayısının hızla artmasına yol açmaktadır. 26 Mart itibariyle Avrupa genelinde 265.421 olgu, 15.798 ölüm görülmüşken; en çok hasta görülen ülkeler sırasıyla İtalya, İspanya, Almanya ve Fransa olmuştur^[23]. İtalya, %7.2 gibi yüksek bir fatalite oranı, %46.1 gibi düşük bir hafif hastalık oranı ve günde bine yakın insanın ölümü gibi oldukça zorlayıcı şartlarla mücadele etmektedir^[24]. Amerika Birleşik Devletleri ise 27 Mart itibariyle 100 bin hasta sayısını geçen ilk ülke olarak kayıtlarda yerini almıştır^[25].

Test ve karantina uygulamalarında farklı ülkelerin farklı stratejilere sahip olduğu görülmektedir. Güney Kore bir milyon vatandaşı başına yaptığı 5200 test ile çok yüksek test potansiyeline ulaşarak yüksek test kapasitesinin nasıl salgınların kontrolünde kullanılabileceğini gösterirken, Çin Halk Cumhuriyeti'nin agresif karantina önlemleri ve bu yolla salgının yayılımını kontrol altına alabilmesi ülkelere spesifik çözümlerin geliştirilmesi gerektiğini gösteren bir bulgu olarak öne çıkmaktadır^[26,27].

Tedavi ve Aşı Çalışmaları

Salgının yayılımına yönelik çeşitli koruyucu önlemler alınır ve tahmin modelleri geliştirilirken, bir yandan da farmakolojik yaklaşımlar iyileştirilmeye çalışılmaktadır. Günümüzde koronavirüs enfeksiyonlarına yönelik etkinliği kanıtlanmış tedavi protokolleri sınırlıdır, herhangi bir aşı protokolü de bulunmamaktadır. Pandeminin başlangıcında araştırmacılar geçmiş koronavirüs salgınlarından elde ettikleri tecrübelerle olası ilaç rejimlerini belirlemişlerdir. Huang ve arkadaşları çalışmalarında SARS-CoV-2 ile enfekte olmuş hastalara antiviral tedavi olarak lopinavir/ritonavir kombinasyonunu başladıklarını ifade etmişlerdir^[13]. Lopinavir/ritonavir kullanımı MERS ve SARS salgınlarından elde edilen tecrübelerle dayanmaktadır. Chu ve arkadaşları SARS hastalarına bu kombinasyonu kullanmış, tarihsel kontrol hastalarına göre tedavi grubunda ARDS ve ölümün daha az görüldüğünü (%2.4 ve %28.8, $p < 0.001$) göstermişlerdir^[28]. MIRACLE

çalışmasında da MERS'e yönelik lopinavir/ritonavir ve interferon-beta1b kombinasyonu araştırılmaktadır, çalışma henüz sonuçlanmamıştır^[29]. Ayrıca aslında Ebola tedavisi için geliştirilen remdesivirin farelerde hem profilaksi hem de tedavi amacıyla kullanıldığı bir çalışma yayımlanmış, remdesivir/interferon-beta kombinasyonunun lopinavir/ritonavir kombinasyonundan daha iyi antiviral etkiye sahip olduğu, profilaktik remdesivir kullanımının MERS-CoV replikasyon ve hastalık yapma kabiliyetini azalttığı gösterilmiştir^[30].

Pandeminin yayılımıyla klinik çalışmalar da hız kazanmıştır. Sıtma tedavisinde kullanılan eski bir ilaç olan klorokin fosfatın COVID-19'a karşı etkili olduğu Çin Halk Cumhuriyeti'nde çok merkezli çalışmalarda gösterilmiştir^[31]. Gautret ve arkadaşları 36 hastalık açık etiketli randomize olmayan klinik çalışmalarında hidroklorokin ve azitromisin kombinasyonunun tedavinin altıncı günü PCR negatifliğinin elde edilmesinde sadece hidroklorokin rejimine ve negatif kontrol grubuna göre üstün olduğunu göstermişlerdir. Hidroklorokin ve azitromisin kombinasyonu kullanılırken düzeltilmiş QT mesafesinin mutlaka hesaplanması ve *torsades de pointes* gelişimine yönelik dikkatli olunması gerektiğinin altı çizilmektedir^[25]. Cao ve arkadaşları ağır hastaların değerlendirildiği çalışmalarında lopinavir/ritonavir kombinasyonunun standart tedaviye göre ek bir katkı sağlamadığını göstermişlerdir^[32]. Bir nükleozid analogu olan favipiravirin de SARS-CoV-2'ye olan etkinliği in vitro olarak gösterilmiştir, klinik çalışmalar devam etmektedir^[33].

Ramaiah ve arkadaşları SARS-CoV-2'ye yönelik geliştirilecek aşı için immün belirteçlerin ifade edildiği ve ön baskı olarak paylaştıkları çalışmalarında virüsün S, E, M ve N proteinlerinde sekiz yüksek afiniteli CD4 T hücre epitopu bulduklarını, bu immünodominant epitopların immünizasyon amacıyla kullanılabileceğini belirtmişlerdir^[34]. Derin öğrenme platformlarının da farmakolojik yaklaşımların geliştirilmesinde kullanıldığı görülmektedir. Richardson ve arkadaşlarının BenevolentAI ile yaptıkları analizler sonucunda romatoid artrit tedavisinde kullanılan barisitinibin hem virüsün ACE2 reseptörü ile endositozunu hem de JAK 1/2 yolağı üzerinden inflamasyonu azaltacak olması nedeniyle potansiyel bir ilaç adayı olduğunu ifade etmişlerdir^[35,36].

Ülkemizde Durum

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı resmi verilerine göre 26 Mart 2020 itibarıyla ülkemizde hasta sayısı 3629, ölüm sayısı ise 75’tir. Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan COVID-19 rehberinde olası olgu tanımı pandeminin ülkemizdeki ve dünyadaki seyrine göre güncellenmektedir. 26 Mart 2020 itibarıyla olası olgu tanımı şu şekildedir:

- Ateş veya akut solunum yolu hastalığı belirti ve bulgularından en az biri ve klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması ve semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakınının yurt dışında bulunma öyküsü veya
- Ateş veya akut solunum yolu hastalığı belirti ve bulgularından en az biri ve semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış COVID-19 olgusu ile yakın temas varlığı veya
- Ateş ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularından en az biri ve hastanede yatış gerekliliği ve klinik tablonun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması veya
- Ani başlangıçlı ateş ile birlikte öksürük veya nefes darlığı olması ve burun akıntısı olmaması.

İmmünkompromize hastaların kliniğinin atipik seyredebileceği mutlaka dikkate alınmalıdır. Olası olgu tanımına uyan olgular eğer moleküler yöntemlerle veya antikor testleriyle doğrulanırsa kesin olgu olarak değerlendirilmektedir^[5].

Olası olguların hızlıca İl Sağlık Müdürlüğüne bildirilmesi, olgu bildirim formunun doldurulması ve standart, temas ve damlacık izolasyon önlemlerinin alınması gerekmektedir. Kesin ya da olası olgulara 1 metreden daha fazla yaklaşacak sağlık personeli için kişisel koruyucu malzeme olarak eldiven, steril olmayan önlük, tıbbi maske, yüz koruyucu, gözlük, sıvı sabun ve alkol bazlı el dezenfektanının sağlık merkezi tarafından temin edilmesi ve N95/FFP2 maskenin sadece aspirasyon ve entübasyon gibi aerosolizasyona neden olan işlemler sırasında kullanılması gerektiği ifade edilmiştir^[5].

Gelecek Tahminleri

Pandeminin kısa ve uzun vadede ne tarafa doğru evrileceği merak edilmektedir. Küresel seviyede pandeminin bundan sonraki seyrini belirleyebilecek iki durum olduğu varsayılabilir. Bunlardan ilki virüsün Afrika kıtasında göstereceği yayılımdır. Afrika’da ilk olgu Mısır’da 14 Şubat 2020’de saptanmıştır. Çin Afrika’nın önde gelen ticari ortağıdır ve hastalığın Çin’den kıtaya yayılması için oldukça geniş bir seyahat hacmi vardır. Afrika kıtasının risk durumunu ve salgına ne kadar hazır olduğunu anlamaya yönelik yayımlanan bir makalede Çin’de salgının yoğun olduğu bölgeler ile Afrika arasında hava yolları trafik hacmi incelenmiş ve DSÖ Uluslararası Sağlık Düzenlemeleri (IHR) İzleme ve Değerlendirme Çerçevesine göre Afrika’daki her ülkenin sağlık güvenliği sorunlarını yönetme kapasitesi incelenmiştir. Bu çalışmaya göre hava yolu trafiğinin en yoğun olduğu ülkeler olan Mısır, Cezayir ve Güney Afrika’da Çin’den hastalığın yayılım riski en yüksek saptanırken bu ülkelerin salgın durumuna hazırlığını gösteren 24 parametreden oluşan bir skor olan SPAR kapasite indeksinin orta-yüksek olduğu görülmüştür. Yayılım riskinin ikinci yükseklikte olduğu Nijerya, Etiyopya gibi ülkelerde SPAR indeksinin orta yükseklikte olduğu görülürken benzer yayılım riski olan Fas, Sudan, Angola, Tanzanya, Gana, Kenya gibi ülkelerde SPAR indeksinin daha düşük olduğu görülmüştür. Çalışma sonucunda Afrika kıtasına genel olarak Çin’den hastalık yayılımı Avrupa ülkelerine göre daha düşük olmakla birlikte kıtadaki ülkelerin bir çoğunda salgına verilecek reaksiyon kapasitesinin diğer kıtalardaki ülkelere göre daha düşük olabileceği görülmüştür^[37]. Hastalığın merkezinin Avrupa’ya kayması doğal olarak bu tahmin modellerini değiştirecektir, bu duruma yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Salgın seyrinde önemli olabilecek diğer bir durumsa mevsimsel değişimdir. Mevsimsel dört koronavirüsün (229E, HKU1, NL63, OC43) güçlü ve tutarlı bir mevsimsel varyasyon gösterdiği bilinmektedir ve bu veriler kullanılarak SARS-CoV-2 için bir model oluşturulmuştur. Yapılan çalışmada farklı senaryoların simülasyon ve parametreleri Kuzey Yarım Küre’nin ılıman bölgelerinde 2020 başlarında küçük bir zirveyi ve 2020/2021 kışında

daha büyük bir zirveyi işaret etmektedir. Yayılım ve göç oranlarındaki değişikliğin bölgeler arasında salgında önemli değişikliklere neden olabileceği bildirilmiştir. Parametrelerdeki belirsizlik büyük olmakla birlikte, keşfedilen senaryolar, insidans oranındaki geçici azalmanın mevsimsel varyasyon ve infeksiyon kontrol çabalarının bir kombinasyonundan kaynaklanabileceğini, ancak mutlaka salgının kontrol altına alındığı anlamına gelmediğini göstermiştir. Bu nedenle, küresel yayılımın izlenmesinde SARS-CoV-2 üzerindeki mevsimsel etkinin dikkate alınması önerilmiştir^[38].

Sonuç

SARS-CoV-2 infeksiyonu tahmin edildiği gibi küresel bir pandemiye yol açmıştır. Kimi yazarlar, COVID-19'un 1918 İspanyol gribinden sonra dünya üzerindeki en büyük pandemi olduğunu düşünmektedir. 2003 SARS salgını, 2009 influenza (H1N1) pandemisi, 2011 Almanya *Escherichia coli* salgını, 2012 MERS salgını, 2014 Ebola salgını ve 2016-2017 Zika virüsü pandemileri düşünüldüğünde küreselleşen dünyanın salgınlara çok daha açık hale geldiği görülmektedir^[4,39-42]. Mevcut salgınlardan ders çıkarılarak yeni salgınlara hazırlanılması, kurulacak matematiksel modellerle gerek salgın öncesi gerekse de salgın sürecinde hastalık yayılımının değerlendirilerek önlem stratejilerinin geliştirilmesi ve ulusal pandemi yanıt rehberlerinin sürekli olarak güncel ve kullanıma hazır tutulması zorunlu bir gereklilik olarak görülmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. McIntosh K, Becker WB, Chanock RM. Growth in suckling-mouse brain of "IBV-like" viruses from patients with upper respiratory tract disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1967;58(6):2268-73.
2. Witte KH, Tajima M, Easterday BC. Morphologic characteristics and nucleic acid type of transmissible gastroenteritis virus of pigs. *Arch Gesamte Virusforsch* 1968;23(1):53-70.
3. Tyrrell DA, Almeida JD, Cunningham CH, Dowdle WR, Hofstad MS, McIntosh K, et al. Coronaviridae. *Intervirolgy* 1975;5(1-2):76-82.
4. Bennett J, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2014.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı. COVID-19 Sağlık Çalışanları Rehberi. 2020.
6. Perlman S. Another decade, another coronavirus. *N Engl J Med* 2020.
7. Zhao Z, Zhang F, Xu M, Huang K, Zhong W, Cai W, et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *J Med Microbiol* 2003;52(Pt 8):715-20.
8. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). 2020.
9. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet* 2020.
10. 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.
11. Study claiming new coronavirus can be transmitted by people without symptoms was flawed. 2020. Available from: <https://www.sciencemag.org/news/2020/02/paper-non-symptomatic-patient-transmitting-coronavirus-wrong>.
12. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020.
13. 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.
14. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, 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.
15. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, Nguyen TV, Nguyen HT, Le HQ, et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med* 2020.
16. Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Bi Y, Gao GF. MERS, SARS, and Ebola: The role of super-spreaders in infectious disease. *Cell Host Microbe* 2015;18(4):398-401.
17. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med* 2020.
18. Hoehl S, Berger A, Kortenbusch M, Cinatl J, Bojkova D, Rabenau H, et al. Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020.
19. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science* 2020.
20. Novel coronavirus pneumonia emergency response epidemiology. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020;41(2):145-51.
21. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-51. 2020.

22. World Health Organization. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report-66*. 2020.
23. European Centre for Disease Prevention and Control. *Situation update for the EU/EEA and the UK, as of 27 March 2020*. 2020.
24. Livingston E, Bucher K. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy*. JAMA 2020.
25. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
26. *Coronavirus cases have dropped sharply in South Korea. What’s the secret to its success?* 2020. Available from: <https://www.sciencemag.org/news/2020/03/coronavirus-cases-have-dropped-sharply-south-korea-whats-secret-its-success>.
27. *China’s aggressive measures have slowed the coronavirus. They may not work in other countries* 2020. Available from: <https://www.sciencemag.org/news/2020/03/china-s-aggressive-measures-have-slowed-coronavirus-they-may-not-work-other-countries>.
28. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. *Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings*. Thorax 2004;59(3):252-6.
29. Arabi YM, Allothman A, Balkhy HH, Al-Dawood A, Aljohani S, Al Harbi S, et al. *Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon-beta1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial*. Trials 2018;19(1):81.
30. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. *Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV*. Nat Commun 2020;11(1):222.
31. Gao J, Tian Z, Yang X. *Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies*. Biosci Trends 2020;14(1):72-3.
32. 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.
33. Li G, De Clercq E. *Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)*. Nat Rev Drug Discov 2020;19(3):149-50.
34. Ramaiah A, Arumugaswami V. *Insights into cross-species evolution of novel human coronavirus 2019-nCoV and defining immune determinants for vaccine development*. bioRxiv 2020:2020.01.29.925867.
35. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludivico C, Krogulec M, Xie L, et al. *Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis*. N Engl J Med 2016;374(13):1243-52.
36. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. *Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease*. The Lancet.
37. Gilbert M, Pullano G, Pinotti F, Valdano E, Poletto C, Boelle PY, et al. *Preparedness and vulnerability of African countries against importations of COVID-19: a modelling study*. Lancet 2020;395(10227):871-7.
38. Neher RA, Dyrda R, Druelle V, Hodcroft EB, Albert J. *Potential impact of seasonal forcing on a SARS-CoV-2 pandemic*. Swiss Med Wkly 2020;150:w20224.
39. Kockerling E, Karrasch L, Schweitzer A, Razum O, Krause G. *Public health research resulting from one of the World’s largest outbreaks caused by entero-hemorrhagic Escherichia coli in Germany 2011: a review*. Front Public Health 2017;5:332.
40. Girard MP, Tam JS, Assossou OM, Kieny MP. *The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: a review*. Vaccine 2010;28(31):4895-902.
41. Kaner J, Schaack S. *Understanding Ebola: the 2014 epidemic*. Global Health 2016;12(1):53.
42. Kobres PY, Chretien JP, Johansson MA, Morgan JJ, Whung PY, Mukundan H, et al. *A systematic review and evaluation of Zika virus forecasting and prediction research during a public health emergency of international concern*. PLoS Negl Trop Dis 2019;13(10):e0007451.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Ahmet Görkem ER
 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Enfeksiyon Hastalıkları ve
 Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
 Ankara-Türkiye
 E-posta: ahmetgorkemer@gmail.com