



Coronavirus: Genel Özellikler ve Güncel Yaklaşım

Coronavirus: General Features and Current Approach

Sevim Meşe¹ , Ali Ağaçfıdan² 

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Viroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Viroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID: S.M. 0000-0001-5944-0180;
A.A. 0000-0002-5470-296X

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Ali Ağaçfıdan, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Viroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: agacfidan@hotmail.com

Başvuru/Submitted: 20.04.2020

Kabul/Accepted: 06.05.2020

Atıf/Citation: Meşe S, Ağaçfıdan A. Coronavirus: General Features and Current Approach. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi 2020; 3(Suppl.1): S14-S23.
<https://doi.org/10.26650/JARHS2020-S1-0002>

ÖZ

İlk defa Aralık 2019'da Çin'in Wuhan Şehrinde ortaya çıkan pnömoni vakalarından izole edilen ve Coronaviridae ailesinden olduğu belirlenen virus "severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; SARS-CoV-2" olarak adlandırılmıştır. Diğer coronaviruslar gibi zoonotik kaynaklı olan SARS-CoV-2'nin genetik analizleri, yarası coronavirus popülasyonları ile aynı kökene sahip olduğunu göstermektedir. İnsanlar ve yarasalar arasında genellikle sınırlı bir temas olduğundan, virüsün insanlara bulaşmasının, insanlar ile temas olasılığı daha fazla olan başka bir hayvan türü yoluyla gerçekleşmesi daha olasıdır. Bu ara konak, evcil bir hayvan, vahşi bir hayvan veya evcilleştirilmiş bir vahşi hayvan olabilir, ancak henüz tanımlanmamıştır. Bu makalede coronavirusların yapısal ve epidemiyolojik özellikleri incelenerek tüm dünyayı etkisi altına alan SARS-CoV-2'ye dair güncel gelişmeler değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Coronavirus, SARS-CoV-2, epidemiyoloji ve yapısal özellikler

ABSTRACT

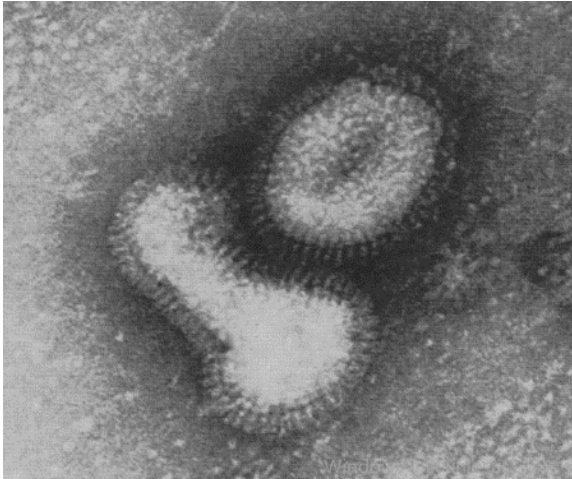
The virus, which was isolated from the pneumonia cases in Wuhan City in Hubei Province of China for the first time in December 2019 and determined to be from the Coronaviridae family, was called severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Genetic analysis of SARS-CoV-2, originating from zoonotic like other coronaviruses, indicates that it has the same origin as bat coronavirus populations. Since there is usually limited contact between humans and bats, the transmission of the virus to humans is more likely to occur through another animal species that is more likely to be contacted. This intermediate host can be a pet, a wild animal or a domesticated wild animal, but has not yet been identified. In this article, structural and epidemiological features of coronaviruses are examined and current developments about SARS-CoV-2, which take over the world, are evaluated.

Keywords: Coronavirus, SARS-CoV-2, epidemiology ve morphological features



Tarihçe

Human coronavirus'ların tarihçesi ilk olarak 1960 yıllarının başlarında Tyrell ve Boyne tarafından üst solunum yolu enfeksiyonlu çocuklardan izole edilen ve B184 olarak adlandırılan virus ile başlamıştır. Aynı dönemlerde Hamre ve Procknow soğuk algınlığı olan Tıp Fakültesi öğrencilerinin örneklerinden izole ettikleri yeni bir virüsü, hemaglutinasyon testi ile tanımlamışlardır. Hamre'nin tanımladığı virus ve B184 virüsü 229E olarak adlandırılmıştır. Tyrell'in öncülük ettiği virologların devam eden çalışmaları ile 1960 yıllarının sonlarına doğru bu yeni virus grubunun bilinen myxo/paramyxoviruslar ile ilişkili olmadığı ve elektron mikroskopik (EM) görüntülerinin tavuklarda bronşiolit yapan virüsler ile benzerlik gösterdiği bulunmuştur. EM görüntüleri (Şekil 1) ile yüzeyinde "TAÇ BENZERİ" çıkıntılar taşıdığı belir-

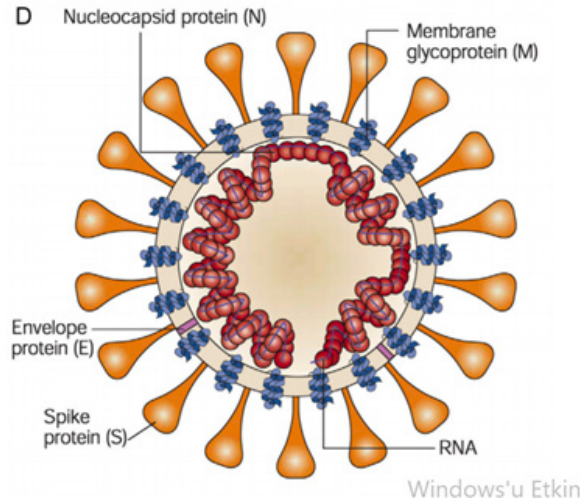


Şekil 1. CoV'un EM görüntüsü (2)

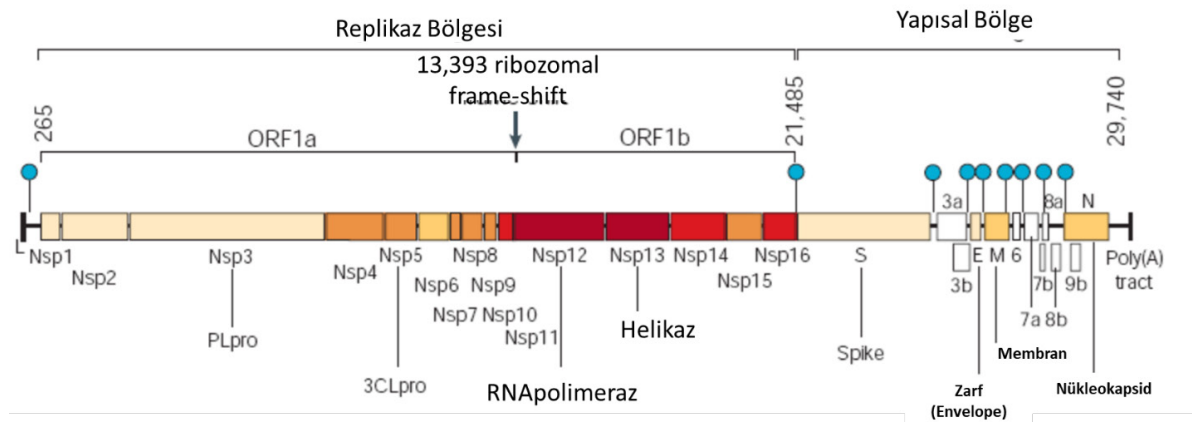
lenen bu virus grubuna, latince taç anlamına gelen "CORONA" kelimesinden esinlenerek "CORONA-VIRUS; CoV" adı verilmiştir (1, 2, 3, 4).

Genel Yapı ve Moleküler Biyolojik Özellikleri

Pleomorfik veya küresel morfolojik özellik gösteren coronavirusların büyüklüğü 80-220 nm arasında değişmektedir. Üzerinde peplomer çıkıntıları olan lipid yapıda geniş bir zarfa sahiptir (Şekil 2). Yaklaşık 27-32 kb uzunluğunda olan genomu, helikal simetrik tübüler bir nükleokapsid çevrelemektedir. Tek sarmal, pozitif anlamlı RNA genomunun 5' ucu başlıklı (cap) ve 3' ucu poliadeniledir. Genomun 5'ucu translasyona uğramamış bölge (UTR) içerir ve yaklaşık 20 kb'lık ORF1a ve 1b bölgesi replikaz ve yapısal olmayan proteinleri (Nsp) kodlar. Yapısal ve yardımcı proteinleri ise 3' ucuna yakın 10 kb'lık genom



Şekil 2. CoV'un şematik yapısı (5)

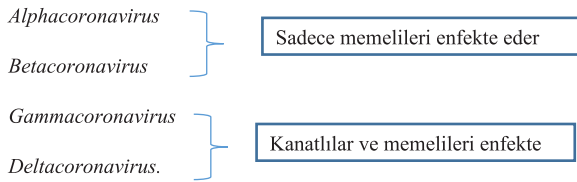


Şekil 3. CoV genom yapısı (Kaynak 6' dan uyarlanmıştır)

bölgesi ile kodlanır. CoV genomunun organizasyonu, içine serpiştirilmiş aksesuar genleri olan 5'--UTR-Replikaz-S (Spike) –E (Zarf) -M (Membran) -N (Nükleokapsid) -3' UTR-poli (A) kuyruğu genomun 3' ucundaki yapısal genlerden oluşur (Şekil 3). Aksesuar proteinler replikasyon için tamamen gerekli değildir; ancak bazılarının viral patogeneze önemli rolleri olduğu gösterilmiştir (5, 6, 7).

Sınıflandırma

Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi (ICTV)'ne göre Nidovirales takımında olan Coronaviridae familyası, Coronavirinea ve Torivirinea olmak üzere iki subfamilya içermektedir. Torivirinea subfamilyasına ait viruslar at, kedi, domuz ve keçilerde enterik enfeksiyonlara neden olmasına rağmen insanlarda henüz enfeksiyona yol açtıklarına dair bilgi yoktur. Coronavirinae subfamilyasının üyeleri dört cins olarak sınıflandırmıştır (Şekil 4).



Şekil 4. CoV alt tipleri

Çin Halk Cumhuriyeti'nin Whuan kentinde, Kasım 2019'da ortaya çıkan ve daha sonra ICTV tarafından "severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; SARS-CoV-2" olarak adlandırılan yeni coronavirus ile birlikte insanlarda enfeksiyona neden olan coronavirus tür sayısı yedi olmuştur. Bu viruslardan HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 kış aylarında dolaşıma girerek yetişkinlerde ve çocuklarda hafif-orta derecede solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. SARS-CoV ve "Middle East respiratory syndrome; MERS"-CoV'dan sonra SARS-CoV-2 şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonları ile salgın yapan üçüncü coronavirus olmuştur (8) (Şekil 5).

1. Human coronavirus 229E (HCoV-229E) → Alphacoronavirus
2. Human coronavirus OC43 (HCoV-OC43) → Betacoronavirus
3. SARS-CoV → Betacoronavirus
4. Human coronavirus NL63 (HCoV-NL63) → Alphacoronavirus
5. Human coronavirus HKU1 → Betacoronavirus
6. MERS-CoV → Betacoronavirus
7. SARS-CoV2 → Betacoronavirus

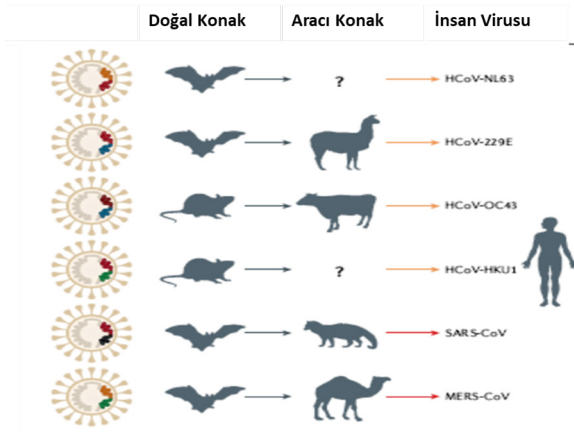
Şekil 5. İnsanlarda enfeksiyon yapan coronavirus türleri

SARS-CoV: Kasım 2002'de ilk defa Çin'in Guangdong eyaletinde ortaya çıkan SARS-CoV salgını, Mart 2003 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından küresel bir tehdit olarak kabul edilmiştir. Bu salgın, 26 ülkede 8098 doğrulanmış vaka ve 774 ölüm (%9,6) ile Temmuz 2003 tarihine kadar devam etmiştir. Ülkemiz SARS-CoV salgınından etkilenmemiştir. Himalaya maskeli palmiye misk kedisi, Çin yaban gelinciği porsuğu ve rakun köpeği gibi bazı vahşi hayvanların SARS-CoV için rezervuar kaynak olabileceklerine dair kanıtlar bulunmuştur. Hong Kong'daki Amoy Gardens apartmanında yaşayan evcil kedilerin de SARS-CoV ile enfekte olduğu ileri sürülmüştür (9) (Şekil 6).

MERS-CoV: DSÖ verilerine göre Eylül 2012 yılında Suudi Arabistan'da ortaya çıktıktan sonra, günümüze kadar 27 ülkeden laboratuvar testi ile doğrulanmış 2494 vaka ve 858 ölüm (%35) bildirilmiştir. Ülkemizde 17 Ekim 2014 tarihinde doğrulanmış tek bir vakanın Suudi Arabistan'a ziyaret sonrasında geliştiği bildirilmiştir. MERS-CoV'un insandan insana bulaşımı sınırlıdır ve Arap yarımadası dışındaki vakaların tümü ya bu bölgedeki ülkelerde bulunmuş ya da bu ülkelerden gelen MERS-CoV enfekte hastalar ile yakın teması olan kişilerdir. Klinik bulguları SARS'a benzer şekilde öksürük, ateş, ağır solunum yetmezliği ve gastrointestinal semptomlarının yanı sıra böbrek yetmezliği, perikardit ve yaygın damar içi pıhtılaşma bulguları da bildirilmiştir. Tek hörgüçlü develerin MERS-CoV'un doğadaki rezervuarı olabileceğine dair kanıtlar bulunmakla birlikte enfeksiyonun develerden insanlara nasıl bulaştığı tam olarak bilinmemektedir (10,11).

Yeni Coronavirus Hastalığı (Coronavirus Disease-2019; COVID-19)

Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'da 31 Aralık 2019 tarihinde etiyojisi bilinmeyen bir pnömoni vaka kümesi bildirilmiştir. Pnömoni vaka kümesindeki



Şekil 6. İnsan coronaviruslarının köken aldıkları hayvanlar (Kaynak 2'den uyarlanmıştır)

hastaların deniz ürünleri toptancı pazarında çalıştığı ya da bu pazarda buldukları belirlenmiştir. Çin Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi 9 Ocak 2020'de salgına neden olan virusun yeni bir coronavirus (2019-nCoV) olduğunu ve *Betacoronavirus* cinsi içerisinde sınıflandırıldığını açıklamıştır. Daha sonra 13-14 Ocak 2020'de Tayland ve Japonya'dan bildirilen iki vakanın Wuhan Bölgesine ziyaret öyküsü belirlenirken, Vietnam ve Almanya'da saptanan iki vakanın ise sadece bölgeye ziyaret eden kişilerle temas öyküsüne sahip olması ile virusun insandan insan bulaşma özelliği doğrulanmıştır (12, 13). Damlacık yolu ile bulaşan yeni coronavirusun insanlar arasında yayılımı değişkenlik göstermektedir. Yayılma sayısı olarak bilinen R0 değerinin yeni coronavirus için 1,4-3,8 arasında olduğuna dair yapılan bildirimler, MERS-CoV ve SARS-CoV için tahmin edilen R0 değerlerinden oldukça yüksektir (14, 15). Hızla yayılım gösteren yeni coronavirus için 20 Ocak 2020 tarihinde DSÖ örgütü tarafından acil durum ilan edildikten sonra ilk defa 2 Şubat 2020 tarihinde Çin dışı bir ülkede (Filipin'de) ölüm bildirildi (16).

Kronolojik sıralamaya göre 8 Şubat'ta Çin Ulusal Sağlık Komisyonu, hastalığı geçici olarak "yeni koronavirus pnömonisi" olarak adlandırmaya karar verirken, 11 Şubat 2020 tarihinde DSÖ tarafından hastalığın resmi adı, "Coronavirus Disease-2019; COVID-19" olarak açıklanmıştır. Bu adlandırmayı "yeni insan enfeksiyon hastalıklarının isimlendirilmesinde en iyi uygulamalar" kılavuzuna göre yapan DSÖ yetkilileri, gelecek yıllarda ortaya çıkabilecek

yeni coronavirus hastalıklarının adlandırılması için de bir bir format oluşumunu sağlamışlardır (17). DSÖ'nün COVID-19 açıklamasından kısa bir süre sonra, hastalığa neden olan virus ICTV tarafından SARS-CoV-2 olarak adlandırılırken, virusun 2003 yılında tanımlanan SARS-CoV'a benzerliği dikkate alınmıştır (8).

İnsanlardan bugüne kadar izole edilen tüm SARS-CoV-2 genetik olarak yarası popülasyonlarından, özellikle *Rhinolophus* cinsi yarasalardan izole edilen coronaviruslarla yakından ilişkilidir. *Rhinolophus* cinsindeki yarasalar Asya, Afrika, Orta Doğu ve Avrupa'da bulunur. İnsanlar ve yarasalar arasında genellikle çok sınırlı bir temas olduğundan, SARS-CoV-2'nin insanlara bulaşmasının bir ara konaktan, yani insanlar ile daha çok temas etme olasılığı olan başka bir hayvan türünden gerçekleşmesi daha olasıdır. Bu ara konakçı hayvan henüz tanımlanmamış olmakla birlikte evcil bir hayvan, vahşi bir hayvan veya evcilleştirilmiş bir vahşi hayvan olabilir Ancak SARS-CoV-2'nin çiftlik veya evcil hayvanlarda bulunan diğer bilinen coronaviruslar ile genetik olarak bir ilişkisi yoktur. Virus genom sekanslarının analizi SARS-CoV-2'nin insan hücresi reseptörlerine çok iyi adapte olduğunu gösterir, bu da insan hücrelerini istila etmesini ve insanları kolayca enfekte etmesini sağlar. İnsan vakalarından izole edilen SARS-CoV-2'nin yayınlanmış tüm genetik sekansları arasındaki yakın benzerlik, virüsün ilk kez Wuhan'dan bildirildiği süre zarfında insan popülasyonunda tek bir noktadan kaynaklandığını gösterir. Yayınlanan genetik dizilerin analizleri ayrıca bir hayvan kaynağından insanlara yayılmanın 2019'un son çeyreğinde gerçekleştiğini göstermektedir (18).

SARS-CoV-2 için damlacık yolu ve direkt temas belirlenen ana bulaş yollarıdır. Enfekte pnömonili hastalar başlıca enfeksiyon kaynağı olmakla birlikte bulaş sürecinde kritik rol oynayabilecek asemptomatik olgulara da önem vermek gerekir. Son zamanlarda, Wuhan, Shenzhen ve hatta Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kesin tanı almış hastaların dışkınsında yeni koronavirus tespit edilmesi, virüsün sindirim sisteminde var olduğunu ve dışkı-oral bulaşma olasılığını düşündürdüğünü göstermektedir. Ancak

gastrointestinal sistem ile bulaşın gerçekleştiğini ispatlayan bir kanıt yoktur. Dışkıdaki virüslerin, aerosol oluşumu ile yeniden bulaşabileceğine dair hipotezler için daha fazla araştırma yapılması gerektiği yönünde görüşler ileri sürülmüştür. Ayrıca DSÖ, virusun aerosol ile bulaşma olasılığını değerlendirmek için daha fazla kanıtın gerekli olduğuna inanmaktadır (19). Anfinrud ve arkadaşları lazer deneylerinde konuşma ve nefes alma sırasında daha küçük ve oldukça fazla sayıda aerosol partikül parçacıklarının saçıldığını göstermişlerdir (20).

Avrupa Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (European Centre for Disease Prevention and Control; ECDC) tarafından 31 Aralık 2019-05 Mayıs 2020 tarihleri arasında etkilenen ülkelerdeki uygulanan vaka tanımları ve test stratejileri uyarınca 250.977 ölüm dahil olmak üzere toplam 3.544.222 COVID-19 vakası olduğu bildirilmiştir (21). Vaka ve ölümlerin bölgelere göre dağılımı (Şekil 7).

Afrika: En fazla vaka bildirimini yapan beş ülke; Güney Afrika (7.220), Mısır (6.813), Morokko (5.043), Cezayir (4.648) ve Nijeria (2.802) ile birlikte toplam 47.124 vaka bildirilmiştir. Bunlardan sırası ile en çok ölüm bildiren beş ülke; Cezayir (465), Morocco (179), Güney Afrika (138) ve Nijeria (93) ile birlikte toplam 1.845 ölüm bildirilmiştir.

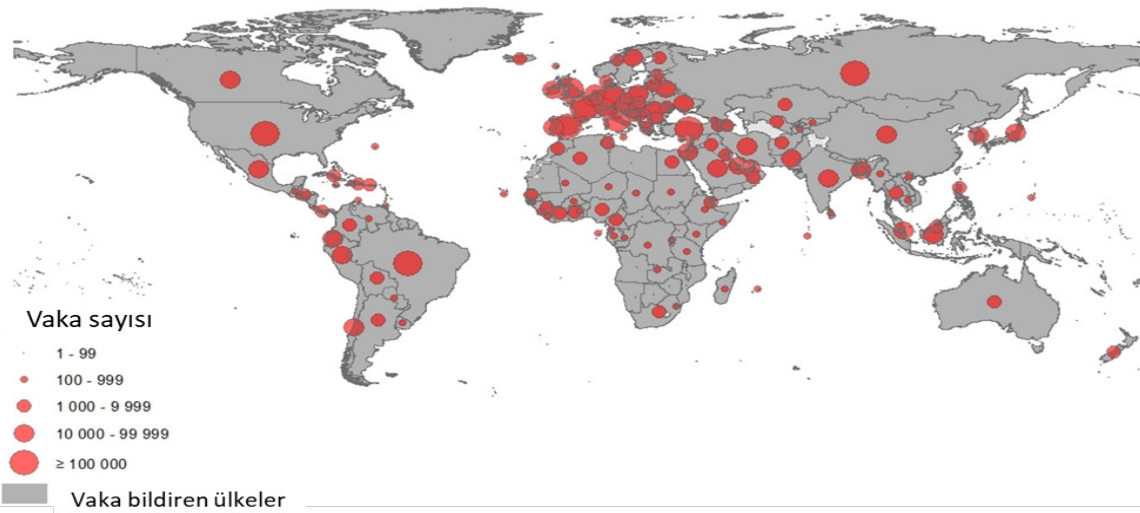
Asya: En fazla vaka bildirimini yapan beş ülke; Türkiye (127.659), İran (98.647), Çin (83.966) Hindistan

(46.433) ve Sudi Arabistan (28.656) ile birlikte toplam 567.862 vaka bildirilmiştir. Bunlardan en çok ölüm bildiren beş ülke; İran (6.277), Çin (4637), Türkiye (3.461), Hindistan (1.568) ve Endonezya (864) ile birlikte toplam ölüm sayısı 19.991 olarak bildirilmiştir.

Avrupa: En fazla vaka bildirimini yapan beş ülke; İspanya (218.011), İtalya (211.938), İngiltere (190.584), Almanya (163.860) ve Rusya (145.268) ile birlikte toplam 1.406.385 vaka bildirilmiştir. Bunlardan en çok ölüm bildiren beş ülke; İtalya (29.079), İngiltere (28.734), İspanya (25.428), Fransa (25.201) ve Belçika (7.924) ile toplam ölüm sayısı **141.780** olarak bildirilmiştir.

Amerika: En fazla vaka bildirimini yapan beş ülke; Amerika Birleşik Devletleri (1.180.634), Brezilya (107.780), Kanada (60.772), Peru (47.372) ve Ekvator (31.881) ile birlikte toplam 1.513.928 vaka bildirilmiştir. Bunlardan en çok ölüm bildiren beş ülke; Birleşik Devletleri (68.934), Brezilya (7.321), Kanada (3.854), Meksika (2.271) ve Ekvator (1.569) ile birlikte toplam ölüm sayısı 87.232 olarak bildirilmiştir.

Okyanusya: En fazla vaka bildirimini yapan beş ülke; Avustralya (6.825), Yeni Zelanda (1.137), Guam (149), Fransız Polinezyası (58) ve Fiji (18) olmak üzere toplam 8.227 vaka bildirilmiştir. Bunlardan en çok ölüm bildiren beş ülke; Avustralya (95), Yeni Zelanda (20), Guam (5), Kuzey Mariana Adaları (2) ve Fiji (0) ile toplam ölüm sayısı 122 olarak bildirilmiştir.



Şekil 7. COVID-19 vakalarının dünya çapında, 19 Nisan 2020 itibarıyla coğrafik dağılımı (21)

Diğer: Japonya'daki uluslararası bölgeden 696 vaka ve 7 ölüm bildirilmiştir.

Klinik Bulgular: COVID-19'un inkübasyon süresi 2-14 gün arasında değişmekle birlikte ortalama 5,1 gün içerisinde semptomlar ortaya çıkmakta ve bu dönemde bulaştırıcılık devam etmektedir. Ev içi bulaşlarında virusa maruz kaldıktan 3-7 gün sonra ateş ve solunum sıkıntısı semptomları ortaya çıkar. Ateş, kuru öksürük ve yorgunluk daha sık bildirilirken, burun tıkanıklığı, rinore, boğaz ağrısı ve kas ağrısı nispeten nadirdir. Bazen çarpıntı, ishal veya baş ağrısı gibi solunum dışı semptomlar, solunum semptomlarından önce görülebilir. Bazı hastalarda başlangıçta ateş olmayabilir. Klinik seyir asemptomatik enfeksiyonlardan ağır pnömoni, böbrek yetmezliği veya çoklu organ yetmezliği ile ölüme kadar varabilen geniş bir spektrum arasında değişmektedir (22).

Çin Ulusal Raporlama Sistemine dayanan verilere göre, doğrulanmış vakaların median yaşı 51 (2 gün-100 yaş) olup, bunların %77.8'inde yaş aralığı 30-69 yaş ve %51.1 erkek olarak bildirilmiştir. Doğrulanmış vakaların %80'i pnömonisiz veya hafif ila orta derecede pnömoni; yaklaşık %15'i şiddetli pnömoni geçirdiği, yaklaşık %6'sının ise solunum yetmezliği, şok

web sayfasından (<https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/>) günlük olarak ulaşmak mümkündür (24).

Şiddetli pnömoni veya ölüm risk faktörleri arasında 60 yaş/üstü ve hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık kronik böbrek yetmezliği, kronik pulmoner hastalık veya malignite gibi tıbbi komorbidite bulunur. Ayrıca immün yetmezliği olan veya immün süpressif tedavi alan hastalar, kemik iliği/solid organ trasplantasyonu yapılan hastalar, sigara içenler, obez kişiler de risk grubu içerindedir. Doğrulanmış COVID-19 vakalarının laboratuvar testlerinde lökopeni, lenfopeni, hafif yüksek C reaktif protein görülmüştür. Ancak şiddetli pnömonisi olan hastalarda lökositler, nötrofiller ve kreatinin kinazda yükselmeler olabilir. Bilgisayarlı tomografide, her iki akciğer alanında buzlu cam görünümü, interstisyel infiltrasyon veya multipl yamalı konsolidasyonlar saptanır (23).

Laboratuvar Tanısı

COVID-19'un laboratuvar tanısı, real-time revers-transkriptaz (rRT)-PCR yöntemi kullanılarak virusun RNA'sının saptanmasına dayanır. SARS-CoV-2 gen bölgelerinden (N, RdRP, ORF1ab, Spike) en az birinin hedeflendiği protokoller ile in-house

Tablo 1. Farklı gen bölgelerini hedefleyen protokoller

Enstitü	Gen Bölgesi
Hastalıkları Koruma ve Kontrol Merkezi (CDC), Çin	ORF1a ve N
Pastör Enstitüsü, Fransa	RdRP gen bölgesinde 2 hedef
CDC, Amerika	N gen bölgesinde 3 hedef
Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü, Japonya	Pancorona, multiple hedef ve Spike
Charité-Universitätsmedizin Berlin Viroloji Enstitüsü	RdRP, E, N
HKU, Hong Kong SAR	ORF1b-nsp14, N
Ulusal sağlık enstitüsü, Tayland	N

veya çoklu organ yetmezliği nedeniyle yoğun bakıma alındığı bildirilmiştir. Çin'de COVID-19'un ölüm oranını %3.8 iken Wuhan Şehrindeki ölüm oranı %5.8 olarak açıklanmıştır (23). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın 04.05.2020 verilerine göre toplam test sayısı 1.171.138, toplam vaka sayısı 127.659, toplam vefat sayısı 3.461, toplam toplam iyileşen hasta sayısı 68.166'dır. Sağlık Bakanlığı tarafından aynı tarihteki günlük veriler ise sırasıyla 35.771, 1.614, 64, 5.015 olarak açıklanmıştır. Türkiye'deki verilere Sağlık Bakanlığının

olarak saptanabilir. Farklı gen bölgelerini hedefleyen protokoller Tablo-1'de özetlenmiştir (25).

Bu ilk protokollerden sonra çok sayıda rRT-PCR testi dünyanın farklı bölgelerinde araştırma enstitüleri ve şirketleri tarafından geliştirilmiştir. DSÖ'nün web sayfasından ticari kitler halinde geliştirilen rRT-PCR test bilgilerine ulaşmak mümkündür. (25). Ülkemizde COVID-19 vakalarının tanısı için Sağlık Bakanlığı tarafından yetkilendirilmiş 119 tanı laboratuvarı mevcuttur. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Viroloji ve Temel İmmunoloji Bilim Dalı olarak yetkilendirilen laboratuvarlar arasında yer almaktayız (24).

COVID-19 tanısı için endotrakeal aspirat, bronkoalveolar lavaj gibi alt solunum yolu örnekleri tercih edilmekle birlikte nazaofarengeal veya orafarengeal sürüntü örneklerinde de çalışılabilir. Nazal sürüntü örnekleri tek başına tanı için yeterli değildir, orofarengeal örnekler ile birlikte değerlendirilmelidir. Sürüntü örnekleri mutlaka viral transport besiyeri (VTB) içerisinde laboratuvara iletilmelidir. Klinik örneklerin, laboratuvarlara gönderilmesi "İl Sağlık Müdürlüğü" aracılığı ile gerçekleştirilir. Gönderim işlemi için klinik örneklerin mutlaka sızdırmaz üçlü taşıma kaplarının içerisinde olması gerekir. Klinik örnek test çalışılincaya kadar geçen 48 saatlik süre (VTB içerisindeki sürüntü örnekleri 5 gün) boyunca +4 °C'de saklanmalıdır, daha uzun süreli bekleme durumunda -70 °C'de saklanmalıdır (26).

COVID-19'un laboratuvar tanısı için günümüz koşullarında rRT-PCR altın standart olarak kullanılsa da potansiyel preanalitik ve analitik sorunları göz ardı edilemez. Pandemi döneminde vakaların ekspansiyel artışı, yüksek iş yükü ile birlikte laboratuvar hatalarının risklerine de önemli ölçüde neden olur. Bu anlamda rRT-PCR için pre-analitik hataları; örneklerin uygunsuz veya yetersiz miktarda alınmış olması, örneğin yanlış tanımlanması, taşıma ve saklama koşullarının uygun olmaması, örneğin inhibitör içermesi ve kontaminasyonu olarak özetlenebilir. Testin diagnostik tanı aralığının dışında uygulanması, viral rekombinasyon, validasyonu yeterli olmayan testlerin kullanılması, testin uygun olmayan malzemeler ile yapılması, spesifik olmayan PCR bağlanmaları ve testin yanlış yorumlanması analitik dönemden sık meydana gelen hatalardır (27).

Moleküler testlere ek olarak, CoVID-19'un laboratuvar tanısında serolojik testlerin kullanımına yönelik ilgi artmaktadır. Moleküler testlerden farklı olarak virusa karşı humoral bağışık yanıtı saptayan serolojik testler, dolaylı bir enfeksiyon belirteçidir. Bu nedenle güvenli hasta bakım standartlarını korumak ve devam eden halk sağlığı çabalarını desteklemek için, klinik ve epidemiyolojik ihtiyaçları karşılayabilen güvenli serolojik testlerin geliştirilmesi esastır.

Gıda ve İlaç İdaresi (FDA)'ne, ticari kullanım için valide edilmiş 91'den fazla serolojik testler sunulmuştur ve dört ürün öncelikli acil durum kullanma (EUA) izni almıştır. Ancak önceki halk sağlığı acillerinden farklı olarak FDA, EUA'nın ticari olarak satılan veya laboratuvarında geliştirilen SARS-CoV-2 serolojik testlerinin dağıtımını veya kullanımını için gerekli olmadığını belirtmiştir. Serolojik testlerdeki bu gözetim eksikliği neticesinde, immunokromatografik, kemilüminesan ve ELİSA gibi çeşitli formatlarda ticari serolojik test üretilmiştir. Bu testlerin tasarımında SARS-CoV-2'nin farklı antijen bölgeleri (örn., rekombinant nükleokapsid protein [NP], alt birim 1 Spike glikoproteini [S1], Spike glikoprotein reseptör bağlanma domeni [RBD], vb.) kullanılmıştır. Testlerin serum, plazma, tam kan, parmak ucu gibi farklı örneklerde uygulanabilir olduğu görülmektedir. Test formatı ve tasarımındaki bu farklılıklar nedeni ile SARS-CoV-2 için serolojik test düşünen laboratuvarların analitik performans ve klinik doğruluğu sağlamak üzere titiz bir verifikasyon çalışması yapması önemlidir (28).

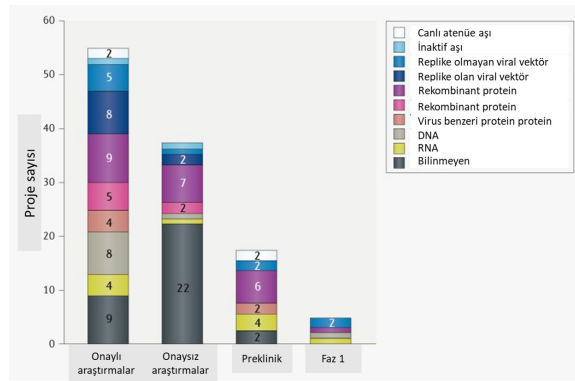
Korunma

SARS-CoV-2'ye maruz kalmayı ve bulaşmayı azaltmaya yönelik standart önerileri aşağıdaki gibidir (29):

- Ellerin sabun ile en az 20 saniye yıkanması veya en az %60 alkol bazlı dezenfektan ile silinmesi. Ellerin yıkanmadan ağız, burun ve göze temasından kaçınılmalıdır.
- Hasta kişiler ile yakın temastan kaçınılmalı ve mümkün olduğunca evde kalınmalıdır. Asemptomatik kişilerin virüs yayabileceği düşünülerek kişiler arasında uzak mesafe korunmalıdır.
- Herkes, ihtiyaçlarını almak için market gibi halka açık yerlere gitmek zorunluluğunda maske takılmalıdır.
- Eğer maskeniz yoksa, hapşırma, öksürük sırasında ağız ve burnun mendil ile kapatılması, sonra mendilin atılıp elin yıkanması gereklidir.
- Sık dokunulan yüzeyleri her gün temizleyip dezenfekte edin.

COVID-19 hastalığından korunmak için henüz klinik deneyimleri tamamlanmış olan bir aşı mevcut

değildir. Ancak SARS-CoV-2'nin genetik sekansının 11 Ocak 2020'de yayınlanmasından sonra aşı geliştirilmesinde küresel Ar-Ge faaliyetleri yoğunluk kazanmıştır. Küresel Ar-Ge kapsamında, 78'i aktif olarak onaylanan 115 aşı adayı bulunmaktadır. Bunlar arasında en gelişmiş adaylar arasında Moderna'dan mRNA-1273, CanSino Biologicals'dan Ad5-nCoV, Inovio'dan INO-4800 ve Shenzhen Geno-Immune Medical Institute'tan LV-SMENP-DC ve patojene özgü aAPC sayılabilir. Kullanılan teknoloji platformuna göre COVID-19 aşı adayları Şekil 8'de gruplandırılmıştır (30).



Şekil 8. Teknoloji platformuna göre COVID-19 aşı adayları (Kaynak 29'dan uyarlanmıştır)

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- A.A., S.M.; Veri Toplama- S.M.; Veri Analizi/ Yorumlama- A.A., S.M.; Yazı Taslağı- S.M.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- S.S.A., H.S.B., H.B.; Son Onay ve Sorumluluk- A.A., S.M.

Author Contributions: Conception/Design of Study- A.A., S.M.; Data Acquisition- S.M.; Data Analysis/Interpretation- A.A., S.M.; Drafting Manuscript- S.M.; Critical Revision of Manuscript- S.S.A., H.S.B., H.B., E.Y.; Final Approval and Accountability- A.A., S.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR

- Almeida JD and Tyrell DAJ. The Morphology of Three Previously Uncharacterized Human Respiratory Viruses that Grow in Organ Culture. *J. Gen. Virol* 1967;1:175-8.
- Khan JS and McIntosh K. History and Recent Advances in Coronavirus Discovery. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:223-7.
- Hamre D, Procknow JJ. A New Virus Isolated from the Human Respiratory Tract. Downloaded from ebm. sage. pubcom at Univ California San Diego on August 27,2015.
- Cui J, Li F and Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews/ Microbiology* 2019;17:181-7.
- Christopher J. Burrell, Colin R. Howard and Frederick A. Murphy, editors. Fenner and White's Medical Virology. 5th Edition. Academic Press; 2017.
- Stadler K, Maignani V, Eickmann M, Becker S et al. SARS — beginning to understand a new virus. *Nature Reviews Microbiology* volume 1, pages209-218(2003). DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-375156-0.00031-X>.
- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92:418-23.
- International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Taxonomic Information. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>. Erişim: 02.02.2020.
- WHO guidelines for the global surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS). Updated recommendations October 2004. https://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_CSR_ARO_2004_1.pdf?ua=1. Erişim: 02.02.2020
- Berry M, Gamielien J and Fielding BC. Identification of New Respiratory Viruses in the New Millennium. *Viruses* 2015;7:996-1019. DOI:10.3390/v7030996.

11. WHO, Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/> Erişim: 02.02.2020
12. Qun Li, M.Med., Xuhua Guan and at all. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
13. ECDC, Novel coronavirus. <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china>. Erişim: 02.02.2020.
14. Riou J and Althaus LC. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro Surveill.* 2020; 25(4): 2000058. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058.
15. Kwok OK, Thank A, Wei WIV et all. Epidemic Models of Contact Tracing: Systematic Review of Transmission Studies of Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 2019;17:186–194.
16. WHO, Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 33. Erişim: 02.02.2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
17. World Health Organization Best Practices for the Naming of New Human Infectious Diseases May 2015. Erişim: 22.02.2019. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/163636/WHO_HSE_FOS_15.1_eng. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0285>.
18. WHO, Origin of SARS-CoV-2 (26 March 2020). <https://www.who.int/health-topics/coronavirus/who-recommendations-to-reduce-risk-of-transmission-of-emerging-pathogens-from-animals-to-humans-in-live-animal-markets>. Erişim: 19.04.2020.
19. Di Wu, Tiantian Wu, Qun Liu, Zhicong Yang. The SARS-CoV-2 Outbreak: What We Know. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.004>.
20. Anfinrud P, Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A. Visualizing speech-generated oral fluid droplets with laser light scattering. *N Engl J Med.* DOI: 10.1056/NEJMc2007800.
21. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Situation update worldwide, as of 19 April 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>. Erişim: 19.04.2020.
22. Chih-Cheng Lai, Tzu-Ping Shih, Wen-Chien Ko, Hung-Jen Tang et all. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020;55(3):105924.
23. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr.* 2020;63(4):119-124. doi: 10.3345/cep.2020.00493. Epub 2020 Apr 2.
24. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 Yeni Coronavirus Hastalığı. <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/> Erişim: 19.04.2020
25. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance> Erişim: 19.04.2019
26. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2019-nCoV Hastalığı Rehberi (Bilim Kurulu Çalışması). https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf?type=file Erişim: 19.04.2020
27. Lippi G, Simundica AM ve Plebania M. Potential Preanalytical and Analytical Vulnerabilities in the Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med* 2020; aop. DOI:
28. Theel ES, Slev P, Wheeler S, Couturier MR, Wong JS, Kadkhoda K. The Role of Antibody Testing for SARS-CoV-2: Is There One? *J. Clin. Microbiol.* DOI:10.1128/JCM.00797-20.
29. CDC, Prevention and Treatment. Erişim: 19.04.2020 <https://www.cdc.gov/coronavirus/about/prevention.html>

30. Tung Thanh Le, Zacharias Andreadakis, Arun Kumar, Raúl Gómez Román, Stig Tollefsen, Melanie Saville & Stephen Mayhew. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nature Reviews Drug Discovery*, 09 April 2020. Erişim: 29.04.2020. <https://www.nature.com/articles/d41573-020-00073-5>.