

YENİ CORONAVİRÜS 2019 ENFEKSİYONLARI GÜNCEL DURUM

Novel Coronavirus 2019 Infections Current Status

Edanur Yeşil (0000-0002-8926-9959), Mustafa Hacımustafaoğlu (0000-0003-4646-660X)

ÖZ

Coronavirüsler zarflı, adlarını yüzeylerindeki dikensi çıkıntılardan (Corona; Taç) alan RNA virüsleridir. İnsan ve hayvanlarda, respiratuar, enterik, hepatik ve nörolojik hastalıklara neden olabilirler. İnsanlarda genellikle Alfa ve Beta tipleri görülür. İnsan Coronavirüsleri (HCoV) ilk defa 1960'lı yıllarda tanımlanmıştır, ve bunlar genellikle 229E, NL63, OC43 ve HKU1 Coronavirüsleri olup insanlarda tipik hafif/orta solunum yolu hastalıklarına sebep olmaktadır. Ayrıca zaman zaman salgınlar yapan ve ağır seyirli Coronavirüs enfeksiyonları da (MERS-CoV, SARS-CoV) bildirilmiştir. Bunlardan farklı olarak Aralık 2019 da Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinden başlayıp tüm dünyaya yayılma eğilimi gösteren yeni (novel) Coronavirüs enfeksiyonları (2019-nCoV, daha yeni tanımlarıyla SARS-CoV-2 veya COVID-19) bildirilmiştir. Bu derlemede bu yeni Coronavirüs enfeksiyonlarının epidemiyolojik seyri, genetik faktörleri, bulaş mekanizmaları, erişkin ve çocuk olgularda kliniği, tanı, tedavi, korunma yöntemleri ve ülkemizdeki durum ile ilgili güncel bilgilerin sunulması amaçlanmıştır.

Dünya'da 12 Şubat itibariyle 45,171 kanıtlı vaka bildirilmiş olup 25 farklı ülke bu salgından etkilenmiştir. COVID-19 enfeksiyonunun ortalama inkübasyon süresi 5,2 gün (1-14 gün), fatalite hızı tüm olgularda ortalama %2,5, ancak yatan hastalarda ise %4,3-15 bildirilmiştir. Erişkin olgularda klinik olarak ateş, öksürük, halsizlik gibi non-spesifik üst solunum yolu enfeksiyonu benzeri bulgularla başlar. Ağır olgularda günler içerisinde pnömoni, ağır solunum yetersizliği gibi bulgular gelişir. Laboratuvar bulgularında; lenfopeninin dikkat çektiği, yatan/ağır olgularda, akciğer tutulumunun hemen tüm olgularda bilateral ve multilobuler ve/veya subsegmental konsolidasyon şeklinde olduğu gözlenmiştir. Çocuk olgularda genellikle asemptomatik ya da çok hafif üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde seyredip pnömoni nadir görülmüştür. Çocuk olgularda fatalite bildirilmemiştir. Korunmada damlacık izolasyon önlemleri ve el hijyeni önemli yere sahiptir. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin titizlikle uygulanmasının epidemiyoloji ve pandemilerin gücünün kırılmasında yararı olması beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Coronavirüs, COVID-19, Çin, pandemi, SARS-CoV-2, 2019-nCoV.

1 Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Bursa

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Edanur Yeşil: Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Bursa - Türkiye,

E-mail: eda_hacettepe@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 14.02.2020

Kabul tarihi/Accepted: 10.03.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Güncel Pediatri 2020;18(1):134-139

ABSTRACT

Coronaviruses are enveloped RNA viruses that take their name from the thorny protrusions (Corona; Crown) on their surface in electron microscopy. They can cause respiratory, enteric, hepatic, and neurological diseases in humans and animals. Human infections are usually caused by Alpha and Beta types. Human Coronaviruses (HCoV) were first described in the 1960s, and these are mainly 229E, NL63, OC43 and HKU1 Coronaviruses, causing typical mild/moderate respiratory diseases in humans. In addition, occasional outbreaks of different severe Coronavirus infections (MERS-CoV, SARS-CoV) have been reported. Apart from these, new (novel) Coronavirus infections (2019-nCoV, SARS-CoV-2 or COVID-19) have been reported which started in Wuhan, Hubei, China in December 2019 and tend to spread all over the world. In this review, it is aimed to present the epidemiological course, genetic factors, transmission, prevention of this novel Coronavirus infections with the clinical findings in adults and children, diagnosis, treatment, prevention methods and current information in our country. As of February 12, 2020, 45,171 proven cases have been reported in the world and 25 different countries have been affected by this epidemic. The average incubation period of COVID-19 infection was 5.2 days (1-14 days). The fatality rate was 2.5% on average in all cases, but 4.3-15% in severe or hospitalized patients. In adult cases, it begins clinically with non-specific upper respiratory tract infections such as fever, cough and weakness. In severe cases, symptoms such as pneumonia and severe respiratory failure develop within days. In laboratory findings; lymphopenia was observed in hospitalized patients, lung involvement was in almost all cases with bilateral and multilobular and/or subsegmental consolidation. Pediatric cases were usually asymptomatic or with mild upper respiratory tract infection findings. Pneumonia has been rarely seen. Mortality has not been reported in pediatric cases. Treatment of COVID-19 mainly consists of supportive therapy. Droplet isolation measures and hand hygiene play an important role in protection. Rigorous application of infection control measures is expected to be helpful in breaking the epidemics and pandemics.

Key words: China, Coronavirus, COVID-19, pandemic, SARS-CoV-2, 2019-nCoV

GİRİŞ

Coronavirüsler:

Coronavirüsler zarflı en büyük genoma sahip RNA virüsleridir. Yüzeylerindeki dikensi çıkıntılar nedeniyle, “Corona” yani Latince “taç” anlamına gelen taçlı virüs olarak adlandırılırlar. İnsan, yaras, domuz, kedi, köpek, kemirgen ve kanatlılar gibi evcil ve yabani hayvanlarda bulunabilirler. Başlıca Alfa, Beta, Gama ve Delta Coronavirüsler olmak üzere dört türü vardır 1.

Coronavirüsler insan ve hayvanlarda respiratuar, enterik, hepatik ve nörolojik hastalıklara neden olabilirler. İnsan Coronavirüsleri (HCoV) ilk defa 1960’lı yıllarda tanımlanmış olup, insanlarda hastalık yaptığı bilinen 7 Coronavirüs vardır. İnsan Coronavirüslerinden 229E (alfa Coronavirüs), NL63 (alfa Coronavirüs), OC43 (betacoronavirüs) ve HKU1 (betacoronavirüs) insanlarda tipik hafif/orta solunum yolu hastalıklarına sebep olmaktadır. İnsan Coronavirüsü OC43 ve NL63’ün çocuklarda daha sık görüldüğü, kış aylarında epidemiyoloji yaptığı, 229E’nin nadir görüldüğü bilinmektedir. Bir çalışmada 5 yaş altı çocuklarda 1.5/1000 oranında alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir. İnsan Coronavirüsleri asemptomatik olan bebek ve çocuklarda solunum yollarında gösterilebilir, rhinovirüsler gibi koenfeksiyona neden olabilirler ve patojeniteleri düşüktür 2.

Yukarıda belirtilen ve genellikle hafif orta üst solunum yolu enfeksiyonuna yol açan insan Coronavirüsleri dışında zaman zaman salgınlar yapan ve ağır seyirli Coronavirüs enfeksiyonları da (MERS-CoV, SARS-CoV) bildirilmiştir. MERS-CoV (betacoronavirüs) ilk defa Eylül 2012’de Suudi Arabistan’da tespit edilmiş olup 27 ülkeyi etkilemiş, kanıtı 2494 olgu MERS-CoV ile enfekte olmuş ve 858’i (%34) kaybedilmiştir. SARS-CoV (betacoronavirüs) ise ilk defa Şubat 2003’te Asya’da görülmüş olup kanıtı 8096 vaka bildirilmiş ve 774’ü (%9.6) kaybedilmiştir. 2019-nCoV de betacoronavirüs olup yaras betacoronavirüsü ile yakın benzerliği olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu Coronavirüsün neden olduğu pnömoniye “Novel Coronavirüs ile Enfekte Pnömoni (NCIP)” denmiştir 3-7. Dünya Sağlık Örgütü tarafından bu Yeni Coronavirüs’e 2019-nCoV denilmekte iken 11 Şubat 2020 itibarıyla bazı genetik ve klinik benzerlikleri nedeniyle SARS-CoV-2 adı verilmiştir 8. Ayrıca aynı tarihte “Nature” haber bülteninde DSÖ’nün önerisiyle 2019-nCoV’ün yol açtığı hastalığa “2019 yılındaki Coronavirüs Hastalığı” anlamındaki COVID-19 (Coronavirus disease-2019) teriminin kullanılacağı açıklanmıştır 9. Bu yazımızda kullandığımız COVID-19, SARS-CoV-2 ve 2019-nCoV aynı anlamda düşünülmelidir. Aslında hastalığa COVID-19, hastalık etkenine SARS-CoV-2 demek daha uygun olacaktır.

COVID-19’un Genetik Özellikleri:

COVID-19’un genomik ve epidemiyolojik özelliklerini araştırmak için yapılan bir çalışmada COVID-19’un %86-89 oranında iki bat (yaras) SARS benzeri Coronavirüs izolatu bat-SL-CoVZC45 ile yakın ilişkili olduğu, SARS-CoV ile %79, MERS-CoV ile yaklaşık %50 benzerliğe sahip olduğu bildirilmiştir 1, 10, 11. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda da Rhinolophus affinis (intermediate

horseshoe bat) adlı yarası türünde bulunan yarası CoV RaTG13 izolatı genomuna da %96 oranında benzerliği dikkat çekmiştir 12. Filogenetik analiz, COVID-19'un betaCoronavirus türünün Sarbecovirus alt türünden olduğu, SARS-CoV ile genetik olarak farklı da olsa benzer bir reseptör (anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörü) bağlanma alanı yapısına sahip olduğu bu nedenle de SARS-CoV'e benzer klinik bulgulara yol açtığı ortaya koyulmuştur. Filogenetik analiz, yarasaların bu virüsün orijinal konakçısı olabileceğini düşündürse de, Wuhan'daki deniz ürünleri pazarında satılan bir hayvan (Pangolin; bir tür karınca yiyen), virüsün insanlarda ortaya çıkmasını kolaylaştıran bir ara konakçı olabilir 3, 11, 13, 14.

SARS ve MERS Coronavirusler gibi COVID-19'un da zoonotik (hayvandan insana) geçiş yoluyla bulaşmış olabileceği düşünülmektedir. SARS-CoV'ün doğal konağının misk kedileri olduğu tespit edilmiştir 15. MERS-CoV'de ise develerden insanlara geçiş gösterilmiş olup asıl konağının yine yarası olduğu gösterilmiştir 16. 2019 yılında yapılan bir çalışmada da yarasaların bundan sonra gelişebilecek Coronavirus epidemisi/pandemilerinden sorumlu olabileceği öngörülmüştür 17. COVID-19 için de genetik yapısal benzerlikleri nedeniyle orijinin yarası olduğu düşünülmektedir 12.

COVID-19 Epidemiyolojisi:

Coronaviruslar daha önceden de var olduğu bilinen, genellikle hafif-orta solunum yolu hastalıklarına neden olan virüslerdir. Tarihsel akışta Coronaviruslar 2003 yılında SARS-Coronavirus (Şiddetli Akut Solunum Sendromu) ve 2012 yılında MERS-Coronavirus (Orta Doğu Solunum Sendromu) ile önem kazanmıştır.

COVID-19 in 2019 Aralık ayının son günlerinde Çin Halk Cumhuriyeti'nin Hubei eyaletinin başkenti olan Wuhan şehrinde etyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları şeklinde başladığı ve bunların önemli bir kısmının Huanan deniz ürünleri pazarı ile bağlantısı olduğu tespit edilmiştir. 31 Aralık 2019'da ise bu kümelene Dünya Sağlık Örgütü Çin Ülke Ofisi'ne bildirilmiş ve 1 Ocak 2020'de marketin kapatılması sağlanmıştır. 7 Ocak 2020'de ise bu yeni ve ilk kez görülen etken tespit edilip Novel yani Yeni Coronavirus (2019-nCoV) olarak adlandırılmıştır. 10 Ocak 2020'de ise Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2019-nCoV adıyla bir rehber yayınlanarak ülkelerin önlem alması tavsiyelerinde bulunmuştur. 12 Ocak 2020'de Çin COVID-19'un genetik sekansını, tanısal kit'lerin geliştirilebilmesi için tüm dünya ile paylaşmıştır. 23 Ocak 2020'de Wuhan şehrinde şehir dışı çıkış ve tüm uçuşlar iptal edilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri yönetimi, vatandaşlarına Çin seyahatlerini ertelemelerini tavsiye etmiş ve British Airways Çin seferlerini durdurmuştur. 30 Ocak 2020'de DSÖ COVID-19 hakkında acil durum ilan etmiş ve başta Çin olmak üzere tüm dünyanın verilerini paylaşmasını ve kendi ülkelerinde oluşacak bir salgın durumunda hazırlıklı olmasını istemiştir. Ardından Google, İkea, Starbucks gibi uluslararası firmalar Çin'deki mağazalarını kapatmıştır 18, 19. 11 Şubat 2020'de Nature haber bülteni DSÖ'nün önerisiyle 2019-nCoV'ün yol açtığı hastalığa "2019 yılındaki Coronavirus Hastalığı" anlamındaki COVID-19 teriminin kullanılacağını açıklamıştır 9. Yine aynı tarihte "online" olarak yayınlanan bir makalede, Dünyada Coronaviridae ailesi virüslerinin takson

isimlerinin (taksonomisinin) resmi sınıflandırmasını geliştirmekten sorumlu olan Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi'nin Coronavirus Çalışma Grubu, filogenetik, taksonomik ve klinik bulgularına dayanarak, 2019-nCoV ve SARS-CoV'lerini kardeş SARS-CoV'ler olarak tanımlayıp, 2019-nCoV'e COVID-19 adını vermiştir 8.

Bulaş yolu:

Epidemiyolojik olarak olguların %66'sının Huanan deniz ürünleri marketi ile ilişkili olduğu görülmekle birlikte, ilk fatal olgunun eşinin de market ile bir teması olmamasına rağmen hastalık bulgularının ortaya çıkması enfeksiyonun insandan insana bulaştığını düşündürmüştür. Şu an için yayınlanan seri olgu çalışmalarında çoğunlukla enfekte insandan insana bulaş söz konusudur. Fakat COVID-19 ile enfekte olmuş kişiler önemli semptomlar göstermeden önce de (inkübasyon döneminde) veya asemptomatik kişilerden de bulaşıcı olabilir 20. Mevcut verilere dayanarak, şu anda çoğunlukla semptomları olan insanlardan virüs yayılımı olduğu söylenebilir. Bulaş damlacık yolu ve yakın temas ile olabilir. Anneden bebeğe vertikal olarak ya da anne sütü ile bulaş durumu, 12 Şubat 2020'de Lancet'te yayınlanan bir yazıda 9 gebe kadında değerlendirilmiştir. Bu çalışmada influenzanın aksine gebelikte klinik bulguların alevlenmediği gebe olmayan erişkinlere benzer şekilde seyrettiği gözlenmiş, ayrıca amniyon sıvısı, kord kanı, yenidoğan boğaz kültürü ve anne sütünde COVID-19 gösterilmemiştir. Bu kısıtlı sayıda olgu ile yapılan çalışmada intrauterin enfeksiyon ve vertikal geçişin şu ana kadar olmadığı söylenebilir 21.

Esas olarak ağır solunum yolu hastalığına sahip bireyler hastaneye başvurduğu için, Yeni Coronavirus'ün (COVID-19) hafif veya orta solunum yolu hastalığına da neden olmuş olabileceği fakat bu kişilerin hastaneye başvurmadığı ve tanı almadan için yurt içi/dışı seyahat ile hastalığı yaymaya devam ettikleri ve bu nedenle hastalığın SARS ve MERS'e oranla daha hızlı yayıldığı düşünülebilir.

COVID-19 ile enfekte kişilerden nozokomiyal bulaşlar sağlık personeli ve diğer temaslı hastalarda görülmeye başlanmış ve Wuhan'da bir sağlık personeli Dr. Lian Wudong hayatını kaybetmiştir. Çin'de SARS benzeri bir virüs salgını olduğunu farkedip hastalığın sosyal medya aracılığıyla meslektaşlarına duyuran Dr. Li Wenliang da hayatını kaybeden bir diğer sağlık personelidir. Sağlık personeline bulaş ve sağlık personelinden yayılım bazı olgu sunumlarında bahsedilmiştir 22. SARS-CoV-2 ile akraba olduğu düşünülen diğer ciddi coronavirus enfeksiyonlarından olan SARS ve MERS'te nozokomiyal bulaş oldukça sık görülmüş ve vakaların önemli bir kısmını oluşturduğu görülmüştür 23.

Temel vaka üreme sayısı (R0=Basic reproduction number):

Temel üreme sayısı (R0; Basic reproduction number) bir bulaşıcı hastalığın duyarlı bir toplumda bulaştırıcılık değerini gösterir ve indeks vakanın ortalama kaç kişiye hastalık bulaştırabileceğini gösterir. COVID-19'un temel vaka üreme sayısı (R0 değeri) kaynaktan kaynağa değişmekle beraber 1.4-2.5 arasında olduğu düşünülmektedir. Yani hasta bir kişinin sağlıklı 1.4-2.5 kişiyi enfekte ettiği

tahmin edilebilir 24-26. SARS-CoV'te R0 2-5, MERS-CoV'te ise sıfırın altında olarak verilmiştir²⁶. Ayrıca COVID-19 salgınında SARS ve MERS'e göre daha az sayıda sağlık çalışının etkilendiği düşünülmektedir²⁷.

İnkübasyon süresi:

COVID-19 inkübasyon süresi ortalama 5,2 gün (1-12,5 gün aralığında) olarak tahmin edilmektedir. İnkübasyon süresinin 14 güne kadar uzayabileceği düşünülmektedir. Vaka ikiye katlanma hızı 7,4 gün olarak bulunmuştur²⁷. Ön bilgiler virüsün cansız yüzeyde birkaç saat hayatta kalabileceğini düşündürse de, COVID-19'un yüzeylerde ne kadar süre hayatta kaldığı hala bilinmemektedir. Basit dezenfektanlar virüsü öldürebilir²⁸.

Fatalite hızı:

12 Şubat 2020 tarihi itibarıyla COVID-19'un fatalite hızı genel olarak %2.5'tir (1115/45171). Ancak yatan olgularda pnömoniye bağlı olarak fatalite %4.3-15 gibi daha yüksek oranlarda da görülebilmektedir^{29, 22}. Ölüm genellikle altta yatan kronik hastalığı olan erişkin olgularda görülmektedir. Geçmişte sorun oluşturan salgınlar yapan diğer viral enfeksiyonlardan H7N9 kuş gribi enfeksiyonunda fatalite hızı %39, SARS-CoV pandemisinde %9.6, MERS-CoV'de %34.4, Ebola virüs (Batı Afrika) enfeksiyonunda %63, H1N1 enfeksiyonunda %0.02-0.4 saptanmıştır³⁻⁷.

Bunlardan MERS-CoV pandemisi Eylül 2012'de başlamış olup Türkiye'de ilk vaka 17 Ekim 2014'te görülmüştür³⁰. SARS-CoV Şubat 2003'te görülmeye başlanmış, ancak Türkiye'de görülmemiştir.

Dünya'da durum raporları:

Dünya Sağlık Örgütü 21 Ocak 2020 tarihinden itibaren günlük global COVID-19 durum raporu yayınlamaktadır. Buna göre 21 Ocak 2020 tarihinde toplam vaka sayısı 282 (%98,6's Çin'de) olarak belirtilmişken 12 Şubat 2020 itibarıyla bu rakam global olarak 45,171 (%99'u Çin'de olmak üzere) vakayı bulmuştur. 21 Ocak tarihinde Çin ve çevresindeki 4 ülkeyi etkilenmiş iken, 12 Şubat tarihinde Çin ve 24 farklı ülke bu pandemiden etkilenmiştir. Toplam mortalite ise 6'dan 1115'e yükselmiştir. Çin dışında sadece Filipinler'de bir olgu kaybedilmiş olup, vakaların da ölümlerin de önemli çoğunluğu Çin'de görülmüştür. COVID-19 Çin'in her bölgesine yayılmış olup Çin nüfusunun tamamı risk altındadır. Enfeksiyonun günlük seyrinde 21-26 Ocak tarihleri arasında günlük bir önceki güne göre %11-%85 aralığında artış hızı varken, 26-31 Ocak arası günlük artış hızı %12-64 olarak hesaplanmıştır. Daha sonraki haftalarda artış hızı tedrici olarak azalmış, relatif artış hızı 1-8 Şubat arası %11-22, 8-12 Şubat aralığında ise %5-8 oranında günlük artış göstermiştir ve üst düzey önlemlere rağmen artmaya devam etmektedir⁷.

26 Ocak 2020 tarihli durumda, kanıtli COVID-19 olgu sayısı 2014 olup bunun 1985'i (%99) Çin menşelidir (Hong Kong, Tapei, Macau gibi özel idari bölgeleri dahil). Ekspote 29 vakanın ise 26'sının Wuhan şehrine seyahat öyküsünün bulunduğu bilinmektedir. Üç olgunun ise direkt olarak bu şehirle bir bağlantısı olmayıp ikisinin kesin tanıli olgularla temas öyküsü bulunmaktadır. Bu sonuç, COVID-19 enfeksiyonun insandan insana bulaştığının bir göstergesidir. Çin menşelili özel idari

bölgeleri dışındaki 1975 olgunun 324'ünde (%16,4) şiddetli hastalık (nefes darlığı, takipne, hipoksemi, ilk 24-48 saatte %50'den fazla progrese olan multilober pulmoner infiltrasyon) bulgularının olduğu 56 (%3) olgunun kaybedildiği öğrenilmiştir. DSÖ tarafından 12 Şubat 2020 itibarıyla tüm dünyada Çin dahil 25 farklı ülkede 45,171 kanıtli vaka bildirilmiştir. Çin'de 8204'ü (%18) ağır olmak üzere 44730 kanıtli vaka mevcut olup 1114 olgu kaybedilmiştir. Çin dışında görülen olgulardan yalnız birinin kaybedildiği bildirilmiştir 7.

COVID-19 Kliniği (Olgu Sunumlarına Dayanarak)

COVID-19 yeni bir enfeksiyon olduğu için klasik olarak belirlenmiş klinik bulguları henüz yoktur. İlk olgunun bildirilmesinden sonra yaklaşık iki ay içerisinde bildirilen ve kliniğin değerlendirildiği çalışma veriler aşağıda sunulmaktadır.

Huang ve arkadaşları Çin'in Wuhan şehrinde görülen 2019 COVID-19 enfeksiyonunun ilk kez epidemiyolojik, klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerini hastaneye yatan 41 hastada incelemiş ve Lancet dergisinde 24 Ocak 2020'de yayınlamıştır 29. Aynı gün DSÖ'nün bildirdiği 846 kanıtli olgu mevcut olup 830'u (%98) Çin menşelidir. Bu yayında hastanede yatan 41 kanıtli erişkin vakanın %73'ü erkek olup medyan yaşları 49 (IQR 41-58) saptanmış olup makalenin değerlendirilmesinde minimum yaşın 18 olduğu görülmüştür. Vakaların %32'sinin komorbid hastalığı saptanmıştır. Tüm hastalarda pnömoni kliniği görülmüştür. Yatan 41 olgunun %32'si (n=13) yoğun bakım ünitesinde izlenmiş ve 6'sı (%15) kaybedilmiştir. Solunum örneklerinden RT-PCR ve yeni nesil sekanslama yöntemi ile yeni virüs tespit edilmiş ve virüs 2019-nCoV olarak isimlendirilmiştir. Virüsün genomu uluslararası olarak tüm dünya ile paylaşılmıştır. Olgulara destek tedavisi verilmiş ve solunum izolasyonu ile takip edilmiştir. Olgularda dikkati çeken semptomlar yüksek ateş (%98), öksürük (%76), myalji/halsizlik (%44) ve özellikle semptomların başlamasından medyan 8 gün sonra oluşan dispne (%55) iken daha nadir olarak baş ağrısı, hemoptizi ve diyare görülmüştür. Olguların %63'ünde lenfopeni, %25'inde lökopeni görülmüş, genellikle lökosit, hemoglobin, trombosit, CK ve prokalsitonin seviyeleri normal izlenmiştir. Olguların %98'inde akciğerde bilateral tutulum gözlenmiş olup tipik akciğer tomografisi bulgularını bilateral multiple lobuler ve subsegmental konsolidasyon oluşturmuştur. Sık görülen komplikasyonlar ARDS, akut kardiyak hasar ve sekonder enfeksiyondur. Olguların %30'unda solunum sıkıntısı gelişmiş olup %10'una mekanik ventilasyon gerekmiştir. Olgular genellikle destek tedavisi ile takip edilip, inflamasyona bağlı akciğer hasarını önlemek için bazı olgulara steroid kullanılmıştır 29.

24 Ocak 2020'de Lancet dergisinde, 2019-nCoV (SARS-CoV-2/COVID-19) enfeksiyonunun bir ailede ateş ve solunum semptomlarının etkene maruziyetten 3-6 gün sonra geliştiği bildirilmiştir 13.

29 Ocak 2020'de DSÖ tarafından kanıtli 6065 vaka bildirilmiş olup, o gün yayınlanan bir makalede Wuhan şehrinde Aralık 2019-Ocak 2020 tarihlerinde takip edilen kanıtli 2019-nCoV ile enfekte 425 NCIP (Novel Coronavirus Infected Pneumonia) olgu değerlendirilmiştir. Bu çalışmada NCIP vaka tanımını; ateş, radyolojik olarak kanıtlanmış pnömoni, düşük/normal lökosit veya düşük lenfosit

sayısı, 3-5 gün antimikrobiyal tedaviye rağmen semptomların gerilememesi, Huanan Deniz Ürünleri Pazarı ile epidemiyolojik bağlantı ya da benzer semptomlara sahip bireyle temas olarak 4 kriterden oluşturmuşlardır. Daha sonra bu epidemiyolojik kriter, Wuhan'a seyahat öyküsü veya hastalığın başlamasından önceki 14 gün içinde ateş veya solunum yolu semptomları olan Wuhan hastalarıyla doğrudan temas olarak olarak genişletilmiştir. 2019-nCoV tanısı solunum yolu örneklerinden, virüsün direk izolasyonu, gerçek zamanlı ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ve 2019-nCoV ile genetik sekansın eşleşmesi durumunda konulmuştur. Olguların medyan yaşı 59 (15-89) ve %56'sı erkek olduğu, %55'inin Huanan Deniz Ürünleri pazarı ile bağlantılı olduğu görülmüştür. Ortalama inkübasyon süresi 5,2 gün (95.persentil 12,5 gün) olup vaka ikiye katlanma hızı 7,4 gün olarak bulunmuştur. Özellikle yakın temashılarda insandan insana geçiş gösterilmiştir 27. 7 Şubat 2020'de DSÖ verilerine göre 31481 kanıtlı 2019-nCoV vakası olup Çin dışında 24 farklı ülke bu salgından etkilenmiş ve 638 (%2) olgu kaybedilmiştir 7. Aynı tarihte JAMA'da yayınlanan bir çalışmada Wuhan'da hastanede yatırılarak takip edilen yaşları 22-92 (medyan yaş 56) arasında değişen 138 NCIP olgusunun klinik bulguları değerlendirilmiştir. Olguların %41'inde bulaş nozokomiyal kaynaklı olup %29'u hastane personeli, %12.3'ü ise hastanede yatmakta olan diğer hastalar olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada en sık görülen semptomlar ateş (%98.6), halsizlik (%69.6), kuru öksürük (%59.4) olup, laboratuvar bulgularında olguların %70.3'ünde lenfopeni (ortalama 800, 600-1100/mm³ aralığında), %58'inde uzamış protrombin zamanı (ortalama 13 sn, 12.3-13.7 sn aralığında), %39.9'unda laktat dehidrogenazda yükselme (ortalama 261, 182-403 U/L aralığında) görülmüştür. Tüm hastalarda bilgisayarlı tomografide bilateral yama tarzı infiltrasyonlar görülüp hastaların %26'sı ARDS, aritmi ve şok nedeniyle yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir. İlk semptomdan solunum sıkıntısı gelişene kadar geçen medyan süre 5 gün, hospitalizasyonda 7 gün, ARDS'de ise 8 gün saptanmıştır. Yoğun bakımda izlenen olguların daha yaşlı (medyan yaş 66'ya 51), daha kaşektik olduğu ve daha fazla komorbiditelerinin olduğu belirtilmiştir. Mortalite %4.3 (6/138) görülmüş olup ortalama hastane yatışı 10 gün olarak kaydedilmiştir 22.

Özetle; 2019-nCoV enfeksiyonunun klinik çalışmalarının değerlendirildiği kısıtlı sayıda çalışmada, inkübasyon süresinin kabaca ortalama 4-6 gün olduğu, genel olarak tüm olgularda ateş, öksürük gibi non-spesifik viral üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularının olduğu, hastaneye yatan olgularda yüksek ateş, öksürük, myalji, halsizlik, dispne ve ağır pnömoni görüldüğü, lenfopeninin dikkat çektiği, prokalsitoninin normal saptandığı, akciğer tutulumunun olguların hemen tamamında bilateral ve multiple lobuler ve/veya subsegmental konsolidasyon şeklinde olduğu, antimikrobiyal tedaviye yanıtın olmadığı ve %4.3-15 mortalite ile seyrettiği söylenebilir.

Çocuklarda COVID-19 Enfeksiyonu

Wuhan, Çin Halk Cumhuriyeti'nin altıncı büyük şehri olup yaklaşık 10 milyon nüfusa sahiptir. 15 yaş altı çocuk grubu tüm Çin nüfusunun %18'ini oluşturur. Hastalıktan daha fazla etkilenen 15-64 yaş grubu ise popülasyonun %70'ini oluşturmaktadır 31. Ancak 2019-nCoV (COVID-19) saptanan

olgularında çocuk nüfusa kıyasla da çok daha az çocuk vaka (tüm olguların <math><1\%</math>’i gibi) bildirilmiştir. Çocuklarda COVID-19 enfeksiyonunun neden daha az görüldüğü veya çocuklarda neden daha az ağır olgular olduğuna dair literatürde henüz bir veri yoktur. Çocukların sık solunum yolu enfeksiyonu geçirmesi, toplumda sık görülen 229E, NL63, OC43 ve HKU1 suşlarından biri ile erişkinlere göre daha yakın zamanda enfekte olmuş olması ve olası koruyucu antikör taşımaları COVID-19 enfeksiyonundan koruduğunu düşündürebilir. Çocuklarda hastalığın hafif seyirli veya subklinik olması saptanabilir vakanın az olmasına yol açabilir 10. Hastalık erişkin ve komorbiditesi olan grupta daha şiddetli seyretmektedir, çocuklarda eşlik eden komorbidite durumunun erişkine göre daha az olması ağır olguların daha görülmesinin bir nedeni olabilir. Çocuklarda mortalite bildirilmemiştir.

02 Şubat 2020’de DSÖ tarafından kanıtli 14557 olgu olduğu bunların 305’inin (%2) kaybedildiği bilgisine ulaşıldı. Aynı tarihte World Journal of Pediatrics tarafından kabul edilen bir makalede yaşları 112 gün ile 17 yaş arasında değişen 20’nin üzerinde çocuk olgular değerlendirilmiştir. Buna göre çocuklarda COVID-19 ateş, burun akıntısı, halsizlik, balgamli öksürük, diyare, baş ağrısı gibi bulgularla başvurabilir. Ateş hafif ve orta düzeyde olabileceği gibi hiç ateşsiz de görülebilir. Genellikle hastalığın 1. haftasından sonra progrese olan olgularda sistemik toksik semptomlar (dispne, siyanoz, iştahsızlık, beslenememe, ciddi yorgunluk, aktivitede azalma gibi) görülür. Takiben 1-3 gün içinde solunum yetersizliğine ilerleyebilir. Septik şok, metabolik asidoz ve koagülopatiyeye bağlı kanamalar yapabilir. Olgularında CRP’nin normal veya yüksek olabileceği, prokalsitoninin de genellikle normal olduğu söylenmiştir. Akciğer görüntülemelerinde bilateral küçük yama tarzı infiltrasyonlar ve interstisyel görünüm dikkat çekmiştir. Akciğer tomografide buzlu cam opasiteleri ve özellikle akciğerin periferinde bilateral segmental konsolidasyon görünümü gösterilmiştir. Olgular genel olarak destek tedaviler ile gözlenmiştir. Şu anda çocuklar için etkili bir antiviral ilaç olmasa da ağır vakalar için interferon- α 2b nebulizasyon ve lopinavir/ritonavir kombinasyonu denenmiştir. Bu çalışmada çocuk olgularda hasta kaybı görülmemiştir 10. Ancak çocuk vakaların popülasyondaki sıklığı, ağır seyir/hastaneye yatış gereken olguların oranı, fatalite oranı konusunda henüz yeterli veri yoktur.

30 Ocak 2020 tarihinde Çin Halk Cumhuriyeti’nde 9692 kanıtli, 15238 şüpheli vaka olup 1527’sinde şiddetli hastalık bulguları gözlenmiştir. Bu tarihte Çin’de kanıtli bildirilen toplam 28 çocuk olgu (%0,3) olup bu olguların COVID-19 tanı, tedavi ve önlenmesi hakkında derleme yayınlanmıştır. Bu çalışmada 28 çocuk olgunun yaşları 1 ay ile 17 yaş arasında değişmektedir 32. Olgularında üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları olup genellikle iyi seyirli olduğu gözlenmiştir. %1’den az olguda pnömoni gelişmiştir. Genellikle enfeksiyonun aile fertlerinden bulaştığı, enfekte bazı çocukların asemptomatik olduğu ya da hafif üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularının olduğu görülmüştür. Olguların çoğu 1-2 hafta içerisinde iyileşmiştir. Çocuklarda fatalite saptanmamıştır. Laboratuvar değerlerinde erken dönemlerde normal ya da düşük lökosit sayısı, lenfopeni, karaciğer ve kas enzimlerinde artış, myohemoglobinde artış gözlenmiştir. Olguların çoğunda CRP ve sedimentasyon artarken prokalsitonin normal saptanmıştır. Bazı olgularda D-dimer seviyelerinde artış ve progresif lenfopeni

görülmüştür. Olgulara boğaz kültürü, nazofarengeal aspirat kültürü, balgam, gaita ya da serum aracılığıyla, PCR ya da genetik sekanslama yolu ile COVID-19 enfeksiyonu tanısı konulmuştur. Olgulara semptomatik tedaviler ve destek tedavileri uygulanmış olup erken dönemde Interferon- α kullanımının viral yükü düşürerek faydalı olacağına dikkat çekilmiştir. Antibiyotik ve antifungal tedaviler, gerektiği zaman ve koenfeksiyon varsa tercih edilmiştir. Şiddetli semptomatik vakalarda sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, dispne ve akciğer görüntülemelerinde hızlı progresyonu olan olgularda 3-5 gün glukokortikoidler denenmiştir. Ayrıca bu çalışmada Geleneksel Çin Tıbbi tedavilerine de yer verilmiştir. Fakat etkinliği ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Sık el yıkama, damlacık ve temas önlemlerine dikkat etme, kalabalık ortamlardan kaçınma, oyuncakların 30 dakika 56 °C'de ısıtılarak ya da % 75 alkol veya klor içeren dezenfektanlar veya ultraviyole ışınları ile düzenli olarak dezenfekte edilmesi önerilmiştir 32.

Çocuk olguların değerlendirildiği bu derlemede, COVID-19 vaka tanımlaması yapılmıştır 32. Epidemiyolojik (Son 14 gün içerisinde Wuhan'a ya da komşu bölgelere seyahat/ikamet eden; bu bölgelerden gelen ve bulgular başlamadan son 14 gün içerisinde solunum yolu semptomu olan kişi ile temas eden; COVID-19 enfekte vakalarla teması olan çocuklar; COVID-19 enfekte annelerden doğan yenidoğanlar) olarak en az bir, klinik (ateş, yorgunluk, kuru öksürük gibi semptomların olması; erken dönemde akciğer periferine yerleşimli multipl küçük plak tarzı, interstiyel akciğer görünümü, ilerleyen dönemlerde bilateral buzlu cam opasiteleri gibi akciğer görüntüleme bulgularının olması; lökosit sayısı normal/azalmış ve lenfopenik olması; klinik olarak başka mikroorganizma ile bu durumun açıklanamaması) olarak en az iki tanı kriteri olan olguların solunum yolu/kan örneklerinde RT-PCR ya da genetik sekanslama ile COVID-19 tanısı alması durumunda kesin tanı kabul edilmektedir 32.

14 Şubat 2020'de JAMA'da yayınlanan bir makalede 06 Şubat 2020 tarihi itibarıyla COVID-19 saptanan tüm infantil olgular (9 infant) değerlendirilmiştir. Yedisi (%64) kız olan olguların yaşları 1-11 ay arasında değişmekte olup, bu olguların en az bir aile üyesinde de infantlara bulaş öncesinde var olan COVID-19 pozitifliği saptanmıştır. Olguların dördünde ateş, ikisinde hafif solunum yolu enfeksiyonu semptomları mevcut olup bir olgunun asemptomatik olduğu gözlenmiştir. İki olguda semptomlar hakkında bilgi alınamamıştır. Hiç bir olguda mekanik ventilasyon ya da yoğun bakım desteği gerekmemiş olup ciddi komplikasyon görülmemiştir. Bu makale ile COVID-19'un özellikle 15 yaş ve üzerini etkilediği, infant dahil çocuk olgularda daha hafif belirti ve bulgulara sebep olduğu gösterilmiştir. COVID-19 olan aile üyelerinin ev izolasyonunda mutlaka cerrahi maske takmalarına, el yıkamalarına ve oyuncakların düzenli aralıklarla dezenfekte edilmesine dikkat edilmelidir 33.

Özetle; COVID-19 çocuk olgu sayısı erişkinlere göre çok daha azdır (yaklaşık %0.3). Genellikle erişkinden daha hafif ve üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile seyretmektedir ve çok az olguda pnömoni gelişmiştir. Lenfopeni, karaciğer ve kas enzimlerinde artış yapabilir, prokalsitonin değerleri normal olup CRP ile sedimentasyonda artış ile seyredebilir. Fatalitenin saptanmadığı görülmektedir.

Enfeksiyonun influenza gibi virüslerin aksine esas olarak erişkinden çocuğa ve muhtemel ev içi temas ile bulaştığı öngörülebilir. Ancak çocuk vakaların artmasıyla daha net bilgiler oluşacaktır.

Korunma Yöntemleri

Sağlık kurumuna başvuran hastalarda hastalığın yayılımını kontrol altında tutmaya yönelik olarak olguların mümkün oldukça hastanede ayrı alanlara başvurmaları sağlanmalı, ayrı personel tarafından sağlık hizmeti verilmeli, tetkiklerde öncelik verilmesi sağlanmalı, semptomatik hastalar ayrı bekleme alanında izlenmelidir 1.

Hastaların hastanede izlemi sırasında standart, damlacık ve temas izolasyon önlemlerine dikkat edilmelidir. Bir metreden yakın mesafede temas edecek sağlık personelinin, eldiven, sıvı geçirmez uzun kol önlük, tıbbi maske, yüz koruyucu ve gözlük kullanmaları, damlacık/aerosolizasyona neden olan işlem sırasında N95/FFP2 maske kullanmaları önerilmektedir 1. Hastalar tek kişilik, mümkünse negatif basınçlı odada takip edilmelidir. Kullanılacak tıbbi malzemeler oda dışına çıkarılmamalıdır. Korunma önlemlerinin uygulanmasına hasta asemptomatik hale gelene kadar devam edilmelidir. Vakaların ölümü halinde standart defin işlemi uygulanmalıdır 1.

Vaka görülen ülkelere seyahat durumunda ise ateş, öksürük gibi solunum yolu enfeksiyonu bulguları olan kişilerden en az 1 metre mesafe uzakta bulunulmalı, kalabalık ortamlardan uzak durup, gereği dışında sağlık merkezlerine başvurmamaları, sabun-su ya da alkol bazlı el dezenfektanı (ortalama %70 alkol içeren) ile el hijyenine dikkat edilmeli, çiğ süt ve hayvansal ürünler tüketilmemeli, yabani ve evcil hayvanlarla temastan kaçınılmalıdır 28. SARS-CoV ve MERS-CoV döneminde yapılan çalışmalardan yola çıkılarak COVID-19'un ortalama %70 ve üzeri alkol bazlı dezenfektanlara, %1 iyot solüsyonlarına, klor içeren dezenfektanlara, peroksiasetik asit ve kloroforma duyarlı olduğu, klorheksidine daha az duyarlı olduğu düşünölmektedir 10.

Ölkemizde Durum

Türkiye'de vaka tanımı 2019-nCoV Hastalığı Sağlık Çalışanları Rehberi'nde detaylıca tanımlanmıştır. Buna göre olası/kesin vaka tanımlandıktan sonra, vakaların yönetimi Vaka Takip Algoritması'na göre yapılmalıdır 1.

Buna göre son 14 gün içerisinde Çin Halk Cumhuriyeti'ne ziyarette bulunan, 2019-nCoV kanıtlı kişiyle teması olan, 2019-nCoV hastalarının tedavisi olduğu hastanede bulunan, hastane ilişkili 2019-nCoV enfeksiyonu bildirilen bir ülkede sağlık tesisinde bulunan ve her hangi bir şiddette solunum yolu hastalığı bulguları bulunan olgular "olası vaka" olarak tanımlanmalıdır. Yatan olguların standart, damlacık ve temas izolasyon önlemleri alınmalı, tek kişilik odada izole edilmeli, bildirim yapıldıktan sonra uygun numune (balgam, trakeal aspirat, bronkoskopik örnek) Viral Tansport Besiyeri aracılığıyla Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal Viroloji Laboratuvarı'na en kısa sürede ulaştırılmalıdır. Olası vaka tanımına uyan olgulardan moleküler yöntemlerle 2019-nCoV saptananlar "kesin vaka" olarak adlandırılır 1. Yatış gerektirmeyen olgularda ise ev içinde damlacık önlemlerinin alınması ve el hijyenine özen gösterilmesi önerilir.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Ulusal Viroloji Referans Laboratuvarı'nda MERS-CoV döneminden beri Pan-Coronavirüs PCR primerleri mevcuttur. Pan-Coronavirüs RT-PCR ve SYBR®Green RT-PCR ile Coronavirüs etkeni saptanıp, sekans analizi ile COVID-19 tanısı konulabilmektedir. Bu amaçla pozitif kontrol örneği ülkemize getirilmiştir. Ayrıca hızlı tanı konulması amacıyla COVID-19 hızlı tanı kiti aynı laboratuvara gelmiş olup gerektiği durumlarda çalışılacaktır.

COVID-19 Enfeksiyonunun Tedavisi

Coronavirüs enfeksiyonlarının kesin bir antiviral tedavisi olmayıp, SARS-CoV enfeksiyonlarında lopinavir ve ritonavir tedavisinin klinik yarar sağladığı bilinmektedir, COVID-19'un da SARS-CoV klinik ve genetik benzerliği nedeniyle tedavide fayda sağlayacağı düşünölmekte ve bu nedenle bir randomize kontrollü çalışma planlanmaktadır 29. Klorokinin potent antiviral aktivitesi nedeniyle in vitro SARS-CoV'e etkili olabileceği düşünölmüştür fakat insan üzerinde etkinliği hiç gösterilmemiştir 34. İnterferon düşük moleküler ağırlıklı bir glikoprotein olup konakta antiviral etki gösterebileceği düşünölerek bazı olgulara denenmiş fakat etkinliğinin daha fazla araştırılmaya ihtiyacı vardır 35. Bildirilen çalışmalarda hastaneye yatan ağır vakalarda destek tedavisi başta gelen tedavi yöntemi olup antibiyotik kullanımının yararı bildirilmemiştir. Yatan olgularda solunum sıkıntısı olunca 2-3 gün glukortikoid verilmiş olup etkinliği konusunda yeterli veri yoktur. Halen semptomatik yaklaşım ön plandadır. Değişik çalışmalarda bazı bitkisel tedaviler denenmiştir ancak etkinliğine yönelik sağlıklı veri yoktur.

Bulaşmayı önlemede el yıkama, enfekte nazal sekresyonların dikkatli yok edilmesi, klorheksidinli el dezenfektanlarının kullanılması, temas ve damlacık izolasyon önlemlerine uyulması önerilmektedir.

Sonuç olarak; Coronavirüs örneğindeki virüsler mutasyon ile yapısını büyük ölçüde değiştirerek yeni bir ajan olarak salgınlar yapabilir. Halk sağlığı riski oluşturabilir. Enfeksiyon kontrol önlemlerinin titizlikle uygulanmasının epidemi ve pandemilerin gücünün kırılmasında yararı olması beklenmektedir.

Çıkar çatışması: yoktur

Finansman desteği: yoktur

KAYNAKLAR

- 1.T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2019-nCoV Hastalığı Sağlık Çalışanları Rehberi. 30 Ocak 2020. Ankara.
- 2.Heimdal I, Moe N, Krokstad S, et al. Human Coronavirus in Hospitalized Children With Respiratory Tract Infections: A 9-Year Population-Based Study From Norway. *J Infect Dis.* 2019;219:8:1198-206.
- 3.Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020.
- 4.Center for Disease Control and Prevention. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). <https://www.cdc.gov/sars/index.html>. Erişim Tarihi: 30 Ocak 2020.
- 5.Center for Disease Control and Prevention. Middle East Respiratory Syndrome (MERS), <https://www.cdc.gov/Coronavirus/mers/index.html>. Erişim Tarihi: 30 Ocak 2020.
- 6.Center for Disease Control and Prevention. 2019 Novel Coronavirus, <https://www.cdc.gov/Coronavirus/index.html>. Erişim Tarihi: 30 Ocak 2020.
- 7.World Health Organization. Novel Coronavirus Situation Reports. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-Coronavirus-2019/situation-reports>. Erişim Tarihi: 03 Şubat 2020.
- 8.Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related Coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group bioRxiv. 2020;937862.
- 9.Coronavirus latest: WHO officially names disease COVID-19. <https://www.nature.com/> Erişim Tarihi: 12.02.2020.
- 10.Chen ZM, Fu JF, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel Coronavirus. *World J Pediatr.* 2020.
- 11.Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel Coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020.
- 12.Malik YS, Sircar S, Bhat S, et al. Emerging novel Coronavirus (2019-nCoV) - Current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *Vet Q.* 2020: 1-12.
- 13.Chan JF, Yuan S, Kok KH, 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.
14. Wong CM, Cregeen SJJ, Ajami NJ, Petrosino JF. Evidence of recombination in coronaviruses implicating pangolin origins of nCoV-2019. bioRxiv. 2020:937862.
- 15.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;302:5643:276-8.
- 16.Alagaili AN, Briese T, Mishra N, et al. Middle East respiratory syndrome Coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia. *mBio.* 2014;5:2:884-14.

- 17.Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic Coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019;17(3):181-92.
- 18.World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel Coronavirus (2019-nCoV). [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-Coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-Coronavirus-(2019-ncov)). Erişim Tarihi: 01 Şubat 2020.
- 19.Timeline of the Coronavirus outbreak's key events. <https://www.id-hub.com/2020/01/06/pneumonia-unknown-etiology-causing-cases-china/>. Erişim Tarihi: 08 Şubat 2020.
- 20.Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. N Engl J Med. 2020.
- 21.Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. www.thelancet.com. 2020.
- 22.Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020.
- 23.Chowell G, Abdirizak F, Lee S, et al. Transmission characteristics of MERS and SARS in the healthcare setting: a comparative study. BMC Med. 2015;13:210.
- 24.Zhao S, Musa SS, Lin Q, et al. Estimating the Unreported Number of Novel Coronavirus (2019-nCoV) Cases in China in the First Half of January 2020: A Data-Driven Modelling Analysis of the Early Outbreak. J Clin Med. 2020;9:2.
- 25.Tuite AR, Fisman DN. Reporting, Epidemic Growth, and Reproduction Numbers for the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Epidemic. Ann Intern Med. 2020.
- 26.Mahase E. China Coronavirus: what do we know so far? BMJ. 2020;368:308.
- 27.Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med. 2020.
- 28.World Health Organization. Questions & Answers On Coronavirus. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-Coronavirus-2019>. Erişim Tarihi: 08.02.2020.
- 29.Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel Coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020.
- 30.World Health Organization. Middle East respiratory syndrome Coronavirus, Turkey. <https://www.who.int/csr/don/24-october-2014-mers/en/>. Erişim Tarihi: 08.02.2020.
- 31.China Demographics. <https://www.worldometers.info/demographics/china-demographics/> - [broad-age](https://www.worldometers.info/demographics/china-demographics/). Erişim Tarihi: 08.02.2020.

32. Shen K, Yang Y, Wang T, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel Coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr.* 2020.
33. Wei M, Yuan J, Liu Y, et al. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. *JAMA.* 2020.
34. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Van Ranst M. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome Coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;323:1: 264-8.
35. Shen KL, Yang YH. Diagnosis and treatment of 2019 novel Coronavirus infection in children: a pressing issue. *World J Pediatr.* 2020.