

## SARS-Corona Virüsüne Genel Bakış

Büşra YÜCEL<sup>1</sup>, Arzu GÖRMEZ<sup>1\*</sup>

*1,2 Erzurum Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Erzurum, TÜRKİYE*

### MAKALE BİLGİSİ / ARTICLE INFO

Geliş Tarihi / Received: 18.05.2018

Kabul Tarihi / Accepted: 15.01.2019

Anahtar Kelimeler:

SARS-CoV

Epidemi

Patogenez

ORF

### ÖZET

Sars-Corona Virüsü (SARS-CoV), 2003 yılının Şubat ayında ilk kez Çin'de görülen ve şiddetli akut solunum yetmezliğine neden olan bir korona virüsdür. İnsanlarda enfeksiyonlara neden olan korona virüsleri Alfa ve Beta korona virüs cinsleri içerisinde yer almakta ve özellikle hayvanlardan insanlara bulaşarak, enfekte ettiği kişilerde yüksek ateş, öksürük, kas ağrısı, ishal, zor nefes alma şeklinde semptomlara neden olmaktadır. Virüs özellikle yakın temas sonucunda epidemik salgınlar oluşturabilmektedir. Bu nedenle enfeksiyondan korunmak için koruyucu tedbirler büyük önem arz etmektedir. SARS-CoV insan ve hayvanlarda epitel hücreler, lökositler ve tümör hücreleri gibi çeşitli dokularda bulunan ve hücre yüzeyinde sergilenen bir adhezyon molekülü olarak bilinen CEACAM1 (Carcino embryonic antigen-related cell adhesion molecule 1) reseptörlerine bağlanarak hücreye giriş yapmakta ve akabinde hücre içerisinde S (Spike), E (Zarf), M (Membran), N (Nükleokapsid) gibi yapısal proteinleri ve yardımcı proteinleri aracılığıyla yeni virüs partikülleri oluşturulmaktadır. Konak hücre içerisinde oluşturulan virüs, ekzositoz yoluyla konakçıdan dışarı salınarak yeni enfeksiyonlara neden olmaktadır. Virüsün teşhisinde çeşitli immünolojik testler ve spesifik genleri hedef alarak yapılan PCR çalışmaları büyük önem arz etmektedir. Son yıllarda SARS-CoV salgınları görülmediğinden tedavi amaçlı spesifik ilaçlar ve aşılar ile ilgili çalışmalar azalsa da virüs salgınlarmının yeniden oluşabileceği göz önüne alınarak ihmal edilmemesi gerekmektedir.

## SARS-Corona Virus Overview

### ABSTRACT

Sars-Corona Virus (SARS-CoV) is a coronavirus that was first seen in China in February 2003 and causes severe acute respiratory failure. Corona viruses that cause infections in humans are found in Alfa and Beta corona viruses and cause symptoms such as high fever, cough, muscle aches, diarrhea and difficult breathing in infected people, especially when infected by animals. The virus can create epidemic outbreaks, especially as a result of close contact and for this reason, it is of great importance to take preventive precautions to protect against infectious diseases. Especially close contact with the virus can lead to epidemic outbreaks, and protective measures are therefore of great importance to protect against infections. SARS-CoV enters cells by binding to CEACAM1 (carcino embryonic antigen-related cell adhesion molecule 1) receptors known as an adhesion molecule displayed in various tissues such as epithelial cells, leukocytes and tumor cells in humans and animals and then new virus particles are formed by helper proteins and structural proteins such as S (Spike), E (Envelope), M (Membrane), N (Nucleocapsid) in the cell. Virus formed in the host cell is released from the host via exocytosis, causing new infections. In the diagnosis of the virus, various immunological tests and PCR studies targeting specific genes are of great importance. Since SARS-CoV outbreaks have not been observed in recent years, studies on specific medicines and vaccines for treatment should not be avoided, even though virus epidemics may recur.

Keywords:

SARS-CoV

Epidemic

Patogenesis

ORF

\*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: arzugormez@gmail.com

## 1. Sars (Severe Acute Respiratory Sendrome) Corona Virüsü

Sars-Corona Virüsü (SARS-CoV), 2003 yılının Şubat ayında ilk kez Çin'de görülen ve şiddetli akut solunum yetmezliğine neden olan bir korona virüstür (Anonymous, 2018a; Kuru ve Asrat, 2004). Nidovirales takımı, Coronaviridae familyası, Coronavirinae alt familyası ve Coronavirus cinsine ait olan virüs, zarflı (sarmal nükleokapsid), 100-130 nm çapında, doğrusal, pozitif duyarlı ve tek sarmallı RNA'ya sahip olup genom büyüklüğü 29,727 nükleotid uzunluğundadır (Anonymous, 2018b).

Korona virüsler tipik olarak dar konakçı aralığına sahiptirler ve pek çok hayvanda ciddi hastalıklara neden olabilirler; bulaşıcı bronşit virüsü, kedi enfeksiyöz peritonit virüsü ve bulaşıcı gastroenterit virüsü bunlar içerisinde en önemli patojen virüslerdir. Söz konusu virüsler hayvanlardan insanlara da bulaşmakta ve ciddi hastalıklara yol açmaktadır (Kuru ve Asrat, 2004).

Korona virüsler farklı gruplar içerisinde incelenmekte ve bu grupların ayırımında virüsün genomik organizasyon farklılıkları ve konak hücre ile olan antijenik ilişkileri önem arz etmektedir. Grup 1 ve grup 2 korona virüsler memeli virüslerini içermektedir. İnsanlarda üst solunum yolu hastalıklarının %30'undan sorumlu olan korona virüsler, grup 1 (HCoV-229E) ve grup 2 (HCoV-OC43) içerisinde yer almaktadır (Kuru ve Asrat, 2004; Rota ve ark., 2003). Yapılan çalışmalar sonucunda, HCoV-NL63 ve HKU1 olarak adlandırılan 2 farklı korona virüsün de insanlarda hastalık oluşturduğu bilinmektedir. 2012 Eylül ayında ölümlü sonuçlanan bir vakada yeni bir korona virüs daha tespit edilmiş olup üzerinde çalışmalar hala devam etmektedir. Ancak, insan popülasyonlarında yaygın olarak görülen ve bilinen korona virüsler HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1'dir (McBride ve Fielding, 2012). Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (ICTV) önceleri gruplara ayrılan korona virüslerden Coronavirinae alt familyasını, Alfa, Beta, Gamma ve Delta korona virüsleri olarak 4 cins ayırmış olup, insan korona virüslerini de Alfa ve Beta korona virüs cinsi içerisinde sınıflandırmıştır (McBride ve Fielding, 2012; Anonymous, 2018c).

## 2. Sars-Cov'un Epidemiyolojisi ve Patogenezi

İnsan korona virüsünün neden olduğu ağır akut solunum yolu sendromu (SARS) vakası ilk olarak 2002 yılının ikinci yarısında Uzak Doğu Asya'da görülmüş ve gribal bir enfeksiyon olarak kayıt altına alınmıştır. Ancak, sonraları ağır semptom gösteren hastalarda solunum yetmezliği nedeniyle ölüm vakaları görülmeye başlanmış ve bu nedenle hastalık sert akut solunum sendromu anlamına gelen "Acute Respiratory Sendrome" olarak isimlendirilmiştir (Madigan ve ark., 2016). SARS virüsünün, ilk olarak tespit edildiği 2002 yılında hızla 29 ülkeye, 4 ay içinde de dünyaya yayıldığı ve dünya çapında 37 ülkede görüldüğü bilinmektedir (Al-Hazmi, 2016; Kuru ve Asrat, 2004).

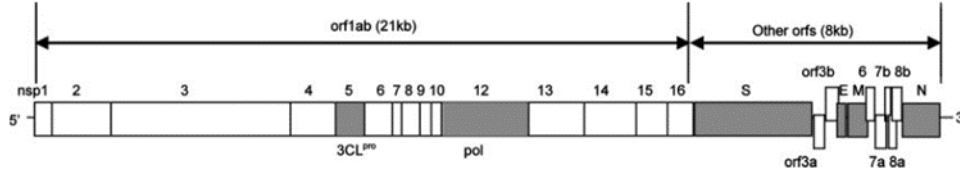
SARS-CoV'un 8500 vakada %10'a yaklaşan genel bir mortalite oranıyla 800'den fazla ölüme yol açtığı, 65 yaşın üzerindeki kişilerde de %50'ye yaklaşan mortalite oranı ile önemli bir insan patojeni olarak virülens özelliğe sahip olduğu rapor edilmektedir (Cameron ve ark., 2012). SARS-CoV genelde hayvanlarda hastalık oluşturmaktadır. İnsanlarda görülen SARS-CoV'un büyük ihtimalle yarasalardan orijinini aldığı ve tesadüfen insanları enfekte ettiği tahmin edilmektedir. Çoğu nezle virüsü gibi SARS-CoV'da nispeten dayanıklı ve oldukça bulaşıcı bir RNA virüsüdür. Kişiden kişiye solunum yoluyla, kontamine fomitler, vücut sıvıları ya da dışkı ile temas sonucunda yayılmaktadır. Enfeksiyonların yaklaşık %20'sinin sağlık çalışanlarında olması, virüsün yüksek enfektivitesini göstermektedir. Özellikle bulaşmada yakın temas (hasta bakımı, hasta ile birlikte yaşama, şüpheli olgunun sekresyonları ve/veya vücut sıvılarıyla direkt temas) önem arz etmektedir (Madigan ve ark., 2016).

SARS-CoV insan ve hayvanlarda epitel hücreler, lökositler ve tümör hücreleri gibi çeşitli dokularda bulunan ve hücre yüzeyinde sergilenen bir adhezyon molekülü olarak bilinen CEACAM1 reseptörlerine bağlanarak virüse ait genom konak hücre içine giriş yapmaktadır (Yang ve ark., 2004).

Viral hücre yüzeyinde glikoprotein yapıda olan S proteini, virüsün tutunması ve konak hücreye girişinde önem arz eden yapısal bir protein olup aynı zamanda konak seçimi ve doku tropizminde de rol oynamaktadır. S proteinlerinin genetik varyasyonunun, korona virüslerin virülanslığı üzerine de etkisi olduğu aynı zamanda antikor ve anti viral peptidlerin nötralize edilmesi için de ana hedef konumunda yer aldığı bilinmektedir (Cheng ve ark., 2007). Konak hücrede yapısal proteinler olarak bilinen S, M ve N proteinleri bir araya gelerek endoplazmik retikulum (ER) aracılığı ile golgi ara bölmesine yerleştirilmekte ve golgi aygıtından geçen kompleks genetik materyal olan RNA ve yardımcı diğer proteinler ile birleştirilerek yeni SARS-CoV'u oluşturmaktadır. Viriyonun birleştirilmesinde yapısal proteinler ile Orf7a ve Orf7b yardımcı proteinlerinin beraber görev yaptığı bilinmektedir. Böylelikle konak hücrede oluşan

virüs, ekzositoz yoluyla konakçıdan dışarı salınarak enfeksiyonlara neden olmaktadır (Rota ve ark., 2003; Cheng ve ark., 2007; Marra ve ark., 2003).

SARS-CoV oldukça büyük bir genomu sahip olup yaklaşık 30 kb uzunluğundadır. Genomun 14 fonksiyonel açık okuma çerçevesine (ORF) sahip olduğu bilinmektedir. Bunlardan ORF 1a ve 1b replikaz ve yapısal proteinleri kodlarken, yapısal genler arasında yer alan ORF 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8a, 8b ve 9b bölgeleri homologları olmayan aksesuar proteinleri kodlamaktadır. Diğer 4 bölge ise; ORF 2'de S, ORF 4'de E, ORF 5'de M ve ORF 9'da N olarak bilinen majör yapısal proteinleri kodlamaktadır. Bunun yanında ORF 1 bölgesinde toplam 16 NSP (non- structural proteins; nsp1-16) proteini yer almaktadır (Cheng ve ark., 2007). SARS-CoV'un genom dizi haritası Şekil 1'de verilmiştir.



**Şekil 1.** SARS-CoV'un genom düzenlemesi (Cheng ve ark., 2007). (Gri kutular 3CL proteaz (3CLpro), polimeraz (pol), spike (S), zarf (E), membran (M) ve nükleokapsid (N) genlerini göstermektedir.)

Genomda 5' -terminal uçta yer alan ORF 1a ve 1b, virüs genomunun yaklaşık 21.2 kb'sini kaplamakta ve büyük bir poliprotein proteolitik bölünmesiyle üretilen bir dizi proteini kodlamaktadır. Bu bölge genomun replikasyonu ve transkripsiyonun da önemli rol oynamaktadır (Cheng ve ark., 2007). Viral genomun replikasyonunda ve transkripsiyonunda işlev gören proteinler, virionun yapısal proteinleri ile enfeksiyona yardımcı olan veya modüle eden yardımcı proteinleri kodlamaktadır. Bu yardımcı proteinler normal olarak hücresel süreçleri engelleyerek veya organizma seviyesinde virüs-konakçı etkileşimlerini düzenleyerek etkilerini göstermektedirler. SARS-CoV, genomun 3' ucunda 8 yardımcı gen bulundurmaktadır. Bunlardan 2 tanesi (ORF 3a ve ORF 3b) S ve E genleri arasında, 5 tanesi (ORF 6, ORF 7a, ORF 7b, ORF 8a, ORF 8b) M ve N genleri arasında, 1 tanesi de (ORF 9b) N geninde yer almaktadır (Marra ve ark., 2003; Narayanan, 2008).

Bu genlerin çoğunun dizileri farklı türler/bireyler arasında korunmakta ve bu genlerden eksprese edilen yardımcı proteinlerin amino asit dizilerinin de viral veya hücre proteinleri arasında önemli bir benzerliğinin olmadığı bilinmektedir (Narayanan, 2008). Misk kedisi, yarasa ve insanlarda ki SARS-CoV genom dizilerinin analizi sonucunda ORF 2'de kodlanan S protein, ORF 3, ORF 8 ve ORF 1 bölgesinde yer alan nsp2, nsp3, ve nsp4 gen bölgelerinin nükleotid homolojisinin % 90'dan daha az ve oldukça değişken olduğu görülmektedir. Bu bölgelerin dışında yer alan ORF 1b bölgesi oldukça korunduğundan dolayı klinik tanı testleri için moleküler hedef olarak tercih edilmektedir (Cheng ve ark., 2007).

SARS-CoV genomunda ORF 3a bölgesinden ifade edilen ve 274 amino asit uzunluğunda olan 3a proteini, aksesuar proteinlerinin en büyüğüdür (Narayanan, 2008). ORF 3a, viral hücrelerin tomurcuklanma ve salınmasında rol oynayan muhtemel bir iyon kanalı proteindir (Cheng ve ark., 2007). 154 amino asit uzunluğunda olan ORF 3b proteininin ise immün yanıtın temel bileşenleri olan interferon (IFN) üretimi ve sinyallemesini inhibe ettiği bilinmektedir (Cheng ve ark., 2007; Narayanan, 2008). Ancak, bu proteininin etki mekanizması belirsizliğini korumaktadır (Kopecky-Bromberg ve ark., 2007).

SARS-CoV'un ORF 6 proteini, 63 amino asitli ve membrana bağlı bir proteindir (Narayanan, 2008). Virüsle enfekteli hücrelerde bu proteinin, IFN sentezini ve sinyallemeyi inhibe ederek STAT1 ile aktive edilen genlerin ifadesini de bloke ettiği bilinmektedir (Cheng ve ark., 2007).

ORF 7a ve ORF 7b aksesuar proteinleri, SARS-CoV'un bisistronik alt-genomik RNA'sından üretilmektedir (Narayanan, 2008; Marra ve ark., 2003; Rota ve ark., 2003). 122 aminoasitten oluşan ve tip I transmembran proteini olan SARS-CoV 7a proteini, S ve N proteinleri ile birlikte eksprese edildiğinde viral partikül oluşumu için gerekli olan M ve E proteinleri ile etkileşime girmekte ve viral yapıyı oluşturmaktadır (Cheng ve ark., 2007). Yapılan çalışmalarda ORF 7a'nın kaspaz bağımlı bir yol ile bazı hücre hatlarında apoptoza yol açtığı (Tan ve ark., 2004; Narayanan, 2008), hücre protein sentezini inhibe ettiği, p38 MAP kinazı (mitogen-activated protein kinase) aktive ederek apoptozu tetiklediği (Kopecky-

Bromberg ve ark., 2006; Narayanan, 2008) ve G0 / G1 fazında hücre döngüsünü durdurduğu bilinmektedir (Yuan ve ark., 2006; Narayanan, 2008).

Yine 7a proteinin ekspresyonu sonucunda A549 hücrelerinde NF- $\kappa$ B ve JNK aktivasyonu yoluyla pro-inflamatuar sitokin üretimini de arttırdığı rapor edilmiştir (Kanzawa ve ark., 2006; Narayanan, 2008). Virüs enfeksiyonunda 7a proteininin benzer işlevleri yerine getirip getirmediği hala net değildir (Narayanan, 2008). 7b proteini, SARS-CoV ile enfekteli hücrelerde eksprese olan, 44 aminoasitten oluşan integral bir membran proteindir. 7b proteini hücre içi virüs partikülleri ve saflaştırılmış virion ile ilişkilendirilmiş olup mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (Schaecher ve ark., 2007; Narayanan, 2008).

ORF 8a ve 8b proteinleri, konformasyonel olarak ORF 8 proteininden farklıdır (Keng ve ark., 2006; Narayanan, 2008). Ekspresyon çalışmalarında, 8a proteini S proteini ile etkileşirken, 8b proteini M, E, 3a ve 7a proteinleri ile etkileşir. ORF 8 proteini ise S, 3a ve 7a proteinleri ile etkileşir (Narayanan, 2008). ORF 8a'nın mitokondride lokalize olduğu ve aşırı ekspresyonu sonucunda viral replikasyonun artarak mitokondriyal transmembran potansiyeli, reaktif oksijen türü üretimi, kaspaz-3 aktivitesi ve hücrel apoptozda artışa neden olduğu bilinmektedir (Cheng ve ark., 2007). ORF 8b'nin E genini mRNA seviyesinde etkilemediği ancak, 8b protein ekspresyonunun E protein seviyesini önemli ölçüde düşürdüğü bildirilmiştir (Keng ve ark., 2006; Narayanan, 2008).

ORF 9, nükleokapsid proteinini kodlayan gen bölgesi olup, virionun birleştirilmesinde yani viral RNA'nın bağlanması ve paketlenmesinde görev yapmaktadır (Cheng ve ark., 2007). ORF 9b, 98 amino asitten oluşan aksesuar genleri olup, yarasalar, misk kedileri, rakun köpekleri ve insanlardan izole edilen SARS-CoV'larda tespit edilmiştir (McBride ve Fielding, 2012). SARS-CoV 9b proteini, N genindeki bir ORF bölgesinden ifade edilir (Narayanan, 2008). ORF 9b'nin kristal yapısının membran bağlanmasında ve hücre içi kesecikler ile birleşerek, virionun oluşumunda rol oynayabildiği belirtilmiştir (Cheng ve ark., 2007).

9b proteininin işlevi, N proteini gibi diğer viral proteinler için bir bağlanma noktası olarak, virüs oluşumuna katkıda bulunabileceği önerilse de görevi hala anlaşılamamıştır (Meier ark., 2006; Narayanan, 2008). Son çalışmalarda, ORF 9b'nin, hem saflaştırılmış virionlara hem de VLP'lere dahil edilen yapısal bir protein olduğu, viral yapısal proteinler olan E ve M'nin ortak ifadesine de etkin bir şekilde dahil olduğu bildirilmiştir (Cheng ve ark., 2007).

### 3. Sars-Cov'un Viral ve Hücrel Faktörler Arasındaki Etkileşimi

SARS-CoV'un hücre, doku ve organlarda oluşturduğu hasarın mekanizması hala tam olarak anlaşılamamıştır. SARS-CoV, etkin şekilde replikasyon yapmak ve çoğalmak için konakçı hücrelerin immün sisteminden kendisini korumak zorundadır. Virüs, enfekte ettiği canlının doğal bağışıklık hücrelerinden kaçarak, nsp1 proteinleri aracılığıyla konak hücrenin mRNA'sını olumsuz etkilemekte ve nsp3 proteinleri ile de konakçının ubikütinasyon yolağını modüle ederek konak hücrenin metabolizmasını ele geçirmektedir. Konak hücrede viral replikasyon gerçekleştikten sonra viral kaynaklı sitoliz veya immünopatoloji ile hücre hasarı oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda SARS hastalarının bağırsak biyopsi örneklerinde, elektron mikroskopisi ile gözle görülür viral etmenler ve bunun yanında küçük sitopatik etki veya inflamasyonlar tespit edilmiştir (Cheng ve ark., 2007).

Enfekteli Caco-2 epitel hücrelerinin transkriptom profillerinde, güçlü immünsüpresif sitokin transformasyon büyüme faktörü  $\beta$ 'nin ve antiapoptotik konakçı hücrel yanıtın belirgin bir artışı gözlemlenmiştir. Yine enfekteli canlılardan alınan örneklerde de (non-inflamatuar salgılar, diyare ve dışkı) çok miktarda viral etmen tespit edilmiştir. Konak hücrenin organlarındaki veya dokularındaki klinik veya histopatolojik bulguların, sadece ilgili reseptör ve çekirdek alıcıların varlığına veya viral yük tarafından yansıtılan viral verimliliğe bağlı olmadığı, virüsün tetiklediği hücrenin inflammatuar ve apoptotik yanıtları ile enfekteli organın yenilenme gücü veya fonksiyonel rezervinin, bulgular ve enfeksiyon sonucunun belirlenmesinde aynı derecede önemli olabildiği bildirilmiştir (Cheng ve ark., 2007).

Yapılan bir çalışmada insan akciğer epitelyal A549 hücrelerindeki nsp1 ekspresyonunun, NF- $\kappa$ B yolağında kemokinlerin (IP10, CCL3 ve CCL5) ekspresyonunu artırabildiği belirtilmiştir. Pnömositler üzerinde eksprese edilen kemokinlerden IP10'un; aktif sitotoksik T lenfositleri, doğal öldürücü hücreler ve monositler için güçlü bir kemoatraktan olduğu ve SARS hastalarının akciğerlerinde interstisyum ve alveollerde infiltrasyonlara neden olduğu gözlemlenmiştir (Law ve ark., 2007).

SARS-CoV'un, tip 2 pnömositlerdeki IFN- $\beta$  /  $\alpha$ 'nın doğal immün yanıtı ve IFN ile uyarılan genleri aktive etmeden bastırması ve dolayısıyla hücrelerde kontrolsüz bir viral replikasyon gerçekleştirmesi durumunda da proinflatuvar kemokinler ve sitokinlerin eş zamanlı aktivasyonu ile akciğerlerde SARS'ın hâkim konuma geçtiği ve ölümcül olabildiği bildirilmiştir (Cheng ve ark., 2007). Yine yapılan başka bir çalışmada da, IP-10 ve IL-2'nin erken indüksiyonunun yanı sıra IL-6'nın aşırı üretimi ve IL-10 üretiminin eksikliğinin, SARS'taki akciğer hasarına bağlı immüno patolojik süreçlere katkıda bulunduğu tespit edilmiştir (Chien ve ark., 2006). Bu nedenlerle enfekteli organlar tarafından üretilen kemokinlerin adaptif bağışıklıkta düzensizlikler ile akciğerlerdeki immün hücre infiltrasyonlarına neden olduğu pek çok çalışmada bilinen bir gerçektir (Thiel ve Weber, 2008).

#### 4. Sars-Cov'un Semptomları ve Teşhisi

Hastalıkta ilk belirti genellikle ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ) yüksek ateş olmaktadır (Kuru ve Asrat, 2004). Bunun yanında huzursuzluk hissi, titreme, boğaz yanması, öksürük, kas ağrısı, pnömoni, ishal (% 10-20), solunum derinliğinin kısılması veya zor nefes alma en fazla gözlenen belirtiler arasında sayılmaktadır (Al-Hazmi, 2016).

Hastalığın erken dönemlerinde radyolojik bulgular normal görüntü verirken, ilerleyen dönemlerde çekilen akciğer röntgenlerinde fokal interstisiyal infiltratlara bağlı konsolide sahalar tespit edilmektedir (Al-Hazmi, 2016). Hastalarda lökopeni görülmekte, lenfosit sayılarında azalma dikkat çekerken laktat dehidrogenaz, kreatin fosfokinaz ve transaminaz seviyeleri yükselebilmektedir. İlerleyen dönemlerde bu bulgulara ilaveten çoğu hastalarda trombositopeni tablosu gelişmekte yani kandaki trombosit sayısı azalabilmektedir.

Hastalık bazı insanlarda subklinik seyredebileceği gibi bağışıklığı zayıflamış kişilerde, çocuk ve yaşlılarda veya diyabetik kişilerde ağır ve öldürücü formda olabilmektedir. Yine hepatit gibi komplikasyonları olan kişiler de ciddi komplikasyonlar açısından daha fazla risk altında bulunmaktadır (Cheng ve ark., 2007; Stainsby ve ark., 2011)

SARS-COV'un teşhisi için hastalardan alınan kan örnekleri, burun/boğaz kültürleri, dışkı ve bazen idrar veya doku örnekleri testlerinin biyogüvenlik seviyesi 3 (BSL-3) olan laboratuvarlarda çalışılması gerekmektedir (Cheng ve ark., 2007). Bu amaçla alınan örneklerden hücre kültüründe virüslerin çoğaltılması ve virüsün yaşam döngüsünde yer alan çeşitli viral proteinlerin araştırılması amaçlanmaktadır. Özellikle korona virüslere özgül ORF 1b veya nükleoprotein geni hedef alınarak revers transkriptazlarla yapılan PCR testleri (RT-PCR), monoklonal antikorlar ya da N proteinine karşı monospesifik poliklonal antikor ile yapılacak antijen testleri ve poliklonal antikorların floresan boyalarla gösterilmesi amacıyla yapılan çeşitli serolojik ve immünofloresan testler laboratuvarda teşhis için kullanılan temel testlerdir (Cheng ve ark., 2017). Teşhis amacıyla kullanılan immünojenik testler, RT-PCR' a göre daha az duyarlı olmakla beraber her iki yöntemde oldukça hassas ve özgün testler olarak bilinmektedir (Cheng ve ark., 2007). İmmünofloresan olarak yapılan antikor (IFA) testlerinin en büyük dezavantajı, hastalığın başlangıç safhasında yanlış sonuçlar verebilmesidir. Ancak, yine de bu testler özellikle enfeksiyonun 5. gününden sonra oldukça etkin ve hızlı sonuç veren tarama testleri olarak kullanılmaktadır (Cheng ve ark., 2007; Al-Hazmi, 2016).

#### 5. Sars-Cov'un Tedavi Yöntemleri

SARS-CoV'un tedavisinde immün modülatör tedavi yöntemi olarak bilinen tüm vücudu etkileyen ve çok güçlü bir etkiye sahip olup anti-inflatuvar ve immünsupresif etkiler gösteren kortikolesteroidler, ateşin erken düzelmesini ve radyografik sızıntıların daha zararsız olmasını sağlamaktadır. Tedavide kullanılan ve nükleozid analogu olan ribavirin ise, en sık uygulanan, pek çok DNA ve RNA virüsüne karşı antiviral aktiviteye sahip bir ajan olarak bilinmektedir. Ribavirin, viral replikaz poliproteininin blok işlemi gerçekleştirmekte ve RNA replikasyonunu durdurmaktadır. SARS-CoV'un tedavisinde kullanılan bir diğer yöntem ise proteaz inhibitörüdür (Chu ve ark., 2004).

HIV enfeksiyonunun tedavisinde de kullanılan Lopinavir-ritonavir ortak formülasyonu hastalığın ilk evrelerinde ribavirin ile birlikte kullanılarak antiviral tedaviye yardımcı olabilmektedir (Chu ve ark., 2004). Ancak, immün aracılı akciğer hasarlarının tedavisinde interferon ve genel steroidlerin kullanımı yanında ek antiviral tedaviler, RNA susturma yöntemleri, anti-monoklonal antikor, anti-viral peptidler ve aşılarda gibi yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için ek araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Al-Hazmi, 2016).

## 6. Sars-Cov'un Önlenmesi Ve Kontrolü

SARS-CoV, viral etmene karşı genel popülasyonda koruyucu bağışıklığın yanında etkin antiviraller veya aşuların bulunmaması nedeniyle, fiziksel olarak oldukça istikrarlı bir virüs konumundadır. SARS'a karşı enfeksiyonların kontrolü ne yazık ki özellikle kişiden kişiye bulaşmayı önleyememe gibi nedenlerden dolayı günümüzde mümkün olamamaktadır. Enfeksiyonun önlenmesinde karantina önlemleri oldukça önemlidir (Cheng ve ark., 2007). Şüpheli vakaların uluslararası sınır ve hava limanlarında taranması yaygın olarak salgın sırasında yapılmış olsa da sürekliliği olmadığından tek başına bir önlem olarak yetersiz görülmektedir.

Özellikle laboratuvar enfeksiyonlarını önlemek için SARS-CoV'u ile çalışan tüm laboratuvarların, biyogüvenlik seviyesi 3 olmalı ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO: World Health Organization) tarafından belirlenen standartlara kesinlikle uymalıdır (Cheng ve ark., 2007).

WHO tarafından SARS-COV' un önlenmesi için yapılması gerekenler;

1. Hastalığın oluşmasını önlemek için, eller düzenli olarak dezenfektan veya alkol bazlı sterilizasyon solüsyonu ve ılık suyla temizlenmeli,
2. SARS hastasıyla aynı ortamda bulunulması durumunda, burun ve ağız kapatmak için cerrahi maske kullanılmalı,
3. Enfekte olmuş bir kişinin vücut sıvıları veya dışkıları ile teması sonucu tek kullanımlık eldivenler kullanılmalı,
4. SARS hastası olan kişilerin kişisel eşyaları kullanılmamalı,
5. Şüpheli tüm vakalar bağımsız havalandırılmı odalarda izole edilmeli,
6. Personel koruyucu ekipman giyinmeli,
7. Bir hastanın diğer sağlık kuruluşlarına taşınması durumunda hastalar için gerekli tedbirler alınmalı,
8. Hasta tamamen iyileşse bile tüm enfeksiyon kontrol önlemleri en az on gün takip edilip hastalığın semptomlarının görülüp görülmediğine bakılmalıdır (Kuru ve Asrat, 2004).

SARS tedavisinde çeşitli aşı türleri üzerinde hala çalışılmakta olup, bu aşuların insanlarda test edilmesi için onaylanma sürecinin tamamlanması gerekmektedir (Al-Hazmi, 2016, Anonymous, 2018a).

## 7. Sonuç

SARS-COV'un tüm genomu dizilenmiş olduğundan hızlı ve doğru tanı araçları ve yöntemlerinin geliştirilmesi mümkün olabilmektedir. Özellikle viral proteinlerin tespiti neticesinde etmen çok daha hızlı bir şekilde tanılanabilmektedir. Genomu bilinmesine rağmen virüsün fiziksel stabilitesi ve bulaşabilirliğinin moleküler temelleri, insanlardaki hastalık patogenezinin moleküler ve immünolojik temelleri, erken veya kriptik SARS vakaları için tarama testleri, enfeksiyon kontrol prosedürleri gibi pek çok noktada hala boşluklar bulunmaktadır (Cheng ve ark., 2007). Virüs ile ilgili bildiklerimiz varsa da etmenin bulaşma yolları, etkili bir tedavi yöntemi ve aşılama çalışmalarının hızlandırılması büyük önem arz etmektedir. Bununla birlikte, söz konusu viral enfeksiyonların tedavisini için spesifik ilaçlar ve aşular için hala araştırmalar devam etmektedir. Her ne kadar son yıllarda virüs enfeksiyonu gözlenirse de doğada varlığı ciddi bir risk olarak görülen veya hayvanlardan/laboratuvarlardan bulaşabilen SARS ve diğer yeni virüslerin tekrar ortaya çıkma ihtimali ve bu nedenle hazırlık ihtiyacı asla göz ardı edilmemelidir (Cheng ve ark., 2007). Bu amaçla, derlenen bu çalışma da virüs salgınlarının yeniden oluşabileceği göz önüne alınarak özellikle profilaktik tedbirlerle aşular veya tedavi amaçlı spesifik ilaçlar ile ilgili çalışmaların ihmal edilmemesi gerektiğine dikkat çekilmesi amaçlanmaktadır.

## Kaynaklar

- Al-Hazmi, A., 2016. Challenges presented by MERS corona virus, and SARS corona virus to global health. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 23(4): 507-511.
- Anonymous, 2018a. Centers of Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/sars/guidance/core/app1.html> (Erişim tarihi: 14.05.2018).
- Anonymous, 2018b. International Committee on Taxonomy of Viruses ICTV. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (Erişim tarihi: 14.05.2018).
- Anonymous, 2018c. Virus Taxonomy: 2017 Release. <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (Erişim tarihi: 14.05.2018).
- Cameron, M.J., Kelvin, A.A., Leon, A.J., Cameron, C.M., Ran, L., Xu, L., Chu, Y.K., Danesh, A., Fang, Y., Li, Q., Anderson, A., Couch, R.C., Paquette, S.G., Fomukong, N.G., Kistner, O., Lauchart, M., Rowe, T., Harrod, K.S.,

- Jonsson, C.B., Kelvin, D.J., 2012. Lack of Innate Interferon Responses during SARS Coronavirus Infection in a Vaccination and Reinfection Ferret Model. *Plos One*, 7(9): e45842.
- Cheng, V.C.C., Lau, S.K.P., Woo, P.C.Y., Yuen, K.Y., 2007. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus as an Agent of Emerging and Reemerging Infection. *Clinical microbiology reviews*, 20(4): 660-694.
- Chu, C.M., Cheng, V.C., Hung, I.F., Wong, M.M., Chan, K.H., Chan, K.S., Kao, R.Y., Poon, L.L., Wong, C.L., Guan, Y., Peiris, J.S., Yuen, K.Y., 2004. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*, 59(3): 252-256.
- Chien, J.Y., Hsueh, P.R., Cheng, W.C., Yu, C.J., Yang, P.C., 2006. Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome. *Respirology*, 11(6): 715-22.
- Kanzawa, N., Nishigaki, K., Hayashi, T., Ishii, Y., Furukawa, S., Niino, A., Yasui, F., Kohara, M., Morita, K., Matsushima, K., Le, M.Q., Masuda, T., Kannagi, M., 2006. Augmentation of chemokine production by severe acute respiratory syndrome coronavirus 3a/X1 and 7a/X4 proteins through NF-kappaB activation. *FEBS Lett*, 580(30): 6807-6812.
- Keng, C.T., Choi, Y.W., Welkers, M.R., Chan, D.Z., Shen, S., Gee, Lim. S., Hong, W., Tan, YJ., 2006. The human severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) 8b protein is distinct from its counterpart in animal SARS-CoV and down-regulates the expression of the envelope protein in infected cells. *Virology*, 354(1): 132-142.
- Kilianski, A., Baker, S.C., 2014. Cell-based antiviral screening against coronaviruses: Developing virus-specific and broad-spectrum inhibitors. *Antiviral research*, 101: 105-112.
- Kopecky-Bromberg, S.A., Martinez-Sobrido, L., Palese, P., 2006. 7a protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus inhibits cellular protein synthesis and activates p38 mitogen-activated protein kinase. *Journal of Virology*, 80(2): 785-793.
- Kopecky-Bromberg, S.A., Martinez-Sobrido, L., Frieman, M., Baric, R.A., Palese, P., 2007. Severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame (ORF) 3b, ORF 6, and nucleocapsid proteins function as interferon antagonists. *Journal of Virology*, 81(2): 548-557.
- Kuru, T., Asrat, D., 2004. Update on virological, epidemiological and diagnostic aspects of Sars-Corona Virus (SARS-CoV): A newly emerging virus. *Ethiopian Journal of Health Development*, 18(1): 52-54.
- Law, A.H.Y., Lee, D.C.W., Cheung, B.K.W. Yim, H.C.H., Lau, A.S.Y., 2007. Role for Nonstructural Protein 1 of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus in Chemokine Dysregulation. *Journal of Virology*, 81(1): 416-422.
- Madigan, M., Martinko, J., Bender, K., Buckley, D., Stahly, D., 2016. Brock Mikroorganizmaların Biyolojisi (Ed: Prof. Dr. Cumhuriyet Çökmüş), *Epidemiyoloji, Palme Yayınları, Ankara*, s.834.
- Marra, M.A., Jones, S.J.M., Astell, C.R., Holt, R.A., Brooks-Wilson, A., Butterfield, Y.S.N., Khattra, J., Asano, J.K., Barber, S.A., Chan, S.Y., Cloutier, A., Coughlin, S.M., Freeman, D., Girm, N., Griffith, O.L., Leach, S.R., Mayo, M., McDonald, H., Montgomery, S.B., Pandoh, P.K., Petrescu, A.S., Robertson, A.G., Schein, J.E., Siddiqui, A., Smailus, D.E., Stott, J.M., Yang, G.S., Plummer, F., Andonov, A., Artsob, H., Bastien, N., Bernard, K., Booth, T.F., Bowness, D., Czub M., Drebot, M., Fernando, L., Flick, R., Garbutt, M., Gray, M., Grolla, A., Jones, S., Feldmann, H., Meyers, A., Kabani, A., Li, Y., Normand, S., Stroher, U., Tipples, G.A., Tyler, S., Vogrig, R., Ward, D., Watson, B., Brunham, R.C., Krajden, M., Petric, M., Skowronski, D.M., Upton, C., Roper, R.L., 2003. The genome sequence of the SARS-associated Coronavirus. *Science*, 300(5624): 1399-1404.
- McBride, R., Fielding, B.C., 2012. The role of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Coronavirus accessory proteins in virus pathogenesis. *Viruses*, 4, 2902-2923.
- Meier, C., Aricescu, A.R., Assenberg, R., Aplin, R.T., Gilbert, R.J., Grimes, J.M., Stuart, D.I., 2006. The crystal structure of ORF-9b, a lipid binding protein from the SARS coronavirus. *Structure*, 14(7): 1157-1165.
- Narayanan, K., Huang, C., Makino S., 2008. SARS coronavirus accessory proteins. *Virus Research*, 133(1): 113-121.
- Rota, P.A., Oberste, M.S., Monroe, S.S., Nix, W.A., Campagnoli, R., Icenogle, J.P., Penaranda, S., Bankamp, B., Maher, K., Chen, M., Tong, S., Tamin, A., Lowe, L., Frace, M., Derisi, J.N., Chen, Q., Wang, D., Erdman, D.D., Peret, T.C.T., Burns, C., Ksiazek, T.G., Rollin, P.E., Sanchez, A., Liffick, S., Holloway, B., Limor, J., McCaustland, K., Olsen-Rasmussen, M., Fouchier, R., Günther, S., Osterhaus, A.D.M.E., Drosten, C., Pallansch, M.A., Anderson, L.J., Bellini, W.J., 2003. Characterization of a novel Coronavirus associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Science*, 300(5624): 1394-1399.
- Schaecher, S.R., Mackenzie, J.M., Pekosz, A., 2007. The ORF7b protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) is expressed in virus-infected cells and incorporated into SARS-CoV particles. *Journal of Virology*, 81(2): 718-731.
- Stainsby, B., Howitt, S., Porr, J., 2011. Neuromusculoskeletal disorders following SARS: a case series. *The journal of the canadian chiropractic association*, 55(1): 32-39.
- Tan, Y.J., Fielding, B.C., Goh, P.Y., Shen, S., Tan, T.H., Lim, S.G., Hong, W., 2004. Overexpression of 7a, a protein specifically encoded by the severe acute respiratory syndrome coronavirus, induces apoptosis via a caspase-dependent pathway. *Journal of Virology*, 78(24): 14043-14047.

- Thiel, V., Weber, F., 2008. Interferon and cytokine responses to SARS-coronavirus infection. *Cytokine Growth Factor*, 19(2): 121-132.
- Yang, M., Li, C.K., Li, K., Hon, K.L., Ng, M.H., Chan, P.K., Fok, T.F., 2004. Hematological findings in SARS patients and possible mechanisms. *International Journal of Molecular Medicine*, 14(2): 311-315.
- Yuan, X., Wu, J., Shan, Y., Yao, Z., Dong, B., Chen, B., Zhao, Z., Wang, S., Chen, J., Cong, Y., 2006. SARS coronavirus 7a protein blocks cell cycle progression at G0/G1 phase via the cyclin D3/pRb pathway. *Virology*, 346(1): 74-85.