

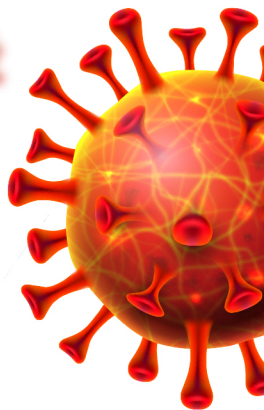
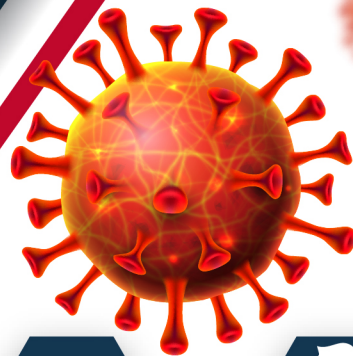
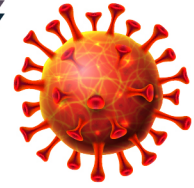


# Eurasian Journal of Health Sciences

## Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi

Cilt (Volume): 3 Özel Sayı (Special Issue): COVID-19 Yıl(Year): 2020

ISSN 2651 - 3501



# **AVRASYA SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ**

**EURASIAN JOURNAL OF HEALTH SCIENCES**

**ISSN 2651-3501**

**Cilt/Volume:3**

**Özel Sayı (Special Issue): COVID-19**

**Yıl/Year:2020**



**This journal is published three times a year by Health Science  
Faculty of Çankırı Karatekin University**

**Bu dergi Çankırı Karatekin Üniversitesi Sağlık Bilimleri  
Fakültesi tarafından yılda üç defa yayımlanmaktadır**

**Address for Correspondence /Yazışma Adresi**

Çankırı Karatekin University, Health Science Faculty, 18200 Çankırı, Turkey.

Çankırı Karatekin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, 18200 Çankırı, Turkey.

**Tel:** (0376) 213 84 02-3154, **Fax:** (0376) 212 00 75

**e-mail:** [eurasianjhs@gmail.com](mailto:eurasianjhs@gmail.com), [eurasianjhs@karatekin.edu.tr](mailto:eurasianjhs@karatekin.edu.tr)

**Electronic Press and Online Article Submission  
Elektronik Baskı ve Online Makale Gönderme  
<http://dergipark.gov.tr/avrasyasbd>**

**SAHİBİ / OWNER**

Çankırı Karatekin Üniversitesi Rektörü / Rector of Çankırı Karatekin University  
Prof. Dr. Hasan AYRANCI

**BAŞ EDİTÖR / EDITOR IN CHIEF**

Prof. Dr. Tünay KONTAŞ AŞKAR

**EDİTÖRLER / EDITORS**

Dr. Öğr. Üyesi Güzin Yasemin TUNCAY

Doç. Dr. Şinasi AŞKAR

Doç. Dr. İlknur GÖL

Dr. Öğr. Üyesi Nazan KAYTEZ

Dr. Öğr. Üyesi Seher GÖNEN ŞENTÜRK

**DANISMA KURULU / ADVISORY BOARD**

Asst. Prof. Dr. Waheeba Mohammed AHMED (Alzaiem Alazahri University)

Prof. Dr. Gülcan AVCI (Afyon Kocatepe University)

Doç. Dr. Meryem BULUT (Ankara University)

Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU (Gazi University)

Prof. Dr. Murat GÜZEL (Ondokuz Mayıs University)

Prof. Dr. Abide GÜNGÖR AYTAR (Gazi University)

Prof. Dr. Tülay İLERİ BÜYÜKOĞLU (Mehmet Akif Ersoy University)

Dr. Elham KHALID (Alzeiem Alazahri University)

Prof. Dr. Khalid RAHMAN (Liverpool John Moores University)

Prof. Dr. Berrin SALMANOĞLU (Ankara University)

Prof. Dr. Tevhide SEL (Ankara University)

Dr. Jan S. SUCHODOLSKI (Texas ASM University USA)

Prof. Dr. Kumar SUDESH (University Sains Malaysia)

Prof. Dr. Umut TEKİN (Kırıkkale Üniversitesi)

Prof. Dr. Hamdi UYSAL (Ankara University)

**Etik Editörü (Ethics Editor)**

Prof. Dr. Nesrin COBANOĞLU (Gazi Üniversitesi)

**Biyoistatistik Editörü (Biostatistics Editor)**

Dr. Öğr. Üyesi Haydar KOÇ (Çankırı Karatekin University)

**İngilizce Editörü (English Editor)**

Dr. Öğr. Üyesi Olga BUYUKLEBLEBİCİ

**Mizanpaj Editörleri / Layout EditorS**

Araş. Gör. Şeyma Nur DEVEBOYNU

Araş. Gör. Safiye MUTLU

**Kapak Tasarım / Cover Design**

Öğr. Gör. Sezen TUNCKAFA



**Eurasian Journal of Health Sciences**  
Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi



## The Changing Lives and Our Social Values with the COVID-19 Pandemic

Nesrin ÇOBANOĞLU

Medical History and Ethics Department, Gazi University Faculty of Medicine, Public Administration and Political Scientists, Ankara,  
TURKEY

ORCID: 0000-0001-5080-0987

### ABSTRACT

Our world has been having hard times with the Covid-19 pandemic. The Covid-19 pandemic, novel coronavirus (nCoV) is a viral disease transmitting so quickly and can be fatal. When the rate of spread in the society cannot be slowed down by the measures taken, doctors have to make difficult decisions in terms of medical ethics in countries where the health capacity is exceeded due to the increase of the number of patients rapidly. In addition to sick individuals' treatment, public health is also discussed. On our planet where is quickly polluted, the Covid-19 pandemic can be a fatal warning or a last opportunity for humankind to reconsider their own priorities while some kinds of life forms are rapidly going extinct. The Covid-19 pandemic has been a traumatic and educational process leading to a review of individual, professional, social and political ethics as humanity. By realizing that process well, the lessons must be taken from the past to the future. If we discuss about the Covid-19 process through the semantic inquiry of philosophy with the help of What, Why, How ... questions, it will be needed to review our individual, social and political ethical responsibilities. There are some following points needed to be learned from this process; public health is supposed to be a public priority and it should be crucial to develop health and social rights that will be able to be achieved through further democracy and equality beyond the own individual responsibilities in terms of health. On the other side, legal regulations to prevent all kinds of discrimination such as environmental impact, racism and sexism, etc. on a global scale should be carried out promptly.

**Key words:** Bioethics, Covid-19 pandemic, Environmental ethics, Medical ethics.

## COVID-19 Pandemisi ile Değişen Yaşamlar ve Toplumsal Değerlerimiz

### ÖZET

Dünyamız Covid-19 pandemisi ile zor zamanlar geçirmektedir. Yeni tip bir coronavirüs hastalığı olan Covid-19 pandemisi, çok hızlı bulaşan ve ölümcül olabilen virütik bir hastalıktır. Toplumda yayılma hızı alınan önlemlerle yavaşlatılmadığında, hasta sayısının hızla artarak elimizdeki sağlık kapasitesinin üzerine çıktığı ülkelerde, hekimler tıp etiği açısından zor kararlar almak zorunda kalmaktadır. Hasta bireylerin tedavisi yanı sıra, toplum sağlığı söz konusudur. Covid-19 pandemisi hızla kirlettiğimiz gezegenimizde, yaşam formlarının bazı türleri hızla yok olurken, insanlığın önceliklerinin ne olduğunu tekrar gözden geçirmesi için ölümcül bir uyarı ya da son bir fırsat olabilir. Covid-19 pandemisi, insanlık olarak bireysel, profesyonel, toplumsal ve siyasal etiğin yeniden gözden geçirilmesine yol açan sarsıcı ve eğitici bir süreç olmaktadır. Bu süreci iyi anlayarak, geçmişten geleceğe dersler çıkarılmalıdır. Covid-19 sürecini felsefenin anlam bilgisel sorgulamasıyla Ne, Neden, Nasıl... sorularıyla tartışırsak, bireysel, toplumsal ve siyasal etik sorumluluklarımızı yeniden gözden geçirmek gerekecektir. Bu süreçten öğrenilmesi gerekenler; sağlık açısından bireysel sorumluluklarının ötesinde, toplum sağlığının kamusal öncelik olması, daha fazla demokrasi ve eşitlik ile sağlanabilecek sağlık ve sosyal hakların geliştirilmesinin önemi olmalıdır. Ayrıca, küresel ölçekte çevreye saygı, ırkçılık, cinsiyetçilik... gibi her türden ayrımcılığı önleyecek yasal düzenlemeler hızla hayata geçirilmelidir.

**Anahtar kelimeler:** Biyoetik, Covid-19 pandemisi, Çevre etiği, Tıp etiği.

## COVID-19 PANDEMİSİ VE ETİK

Önceden bilinmeyen ve ölümcül olabilen yeni bir coronavirüs etkisiyle oluşan Covid-19 pandemisinde insanlık yepyeni değer sorunlarıyla da yüzleşti. Küreselleşmenin önemli bileşenleri ulaşım ve iletişimin kolaylaşarak hızlanmasıdır. Ölümcül olabilen ve önceden bilinmeyen bir virüsle oluşan Covid-19 pandemisi küreselleşmenin bu özelliği nedeniyle görülmedik bir hızla yayıldı.

Çevresel Biyoetik bakış açısıyla hızla kirlettiğimiz gezegenimiz ve insan dışı yaşam formlarının bazı türlerinin hızla yok edildiği dünyamızda, insanlığın önceliklerinin ne olduğunu tekrar gözden geçirmesi için ölümcül bir uyarı ya da son bir fırsat olabilir.

Bilimin ve bilimsel yöntemin gerçek yol göstericiliğini ve güvenilirliğini yeniden test edip gördüğümüz bu kritik Covid-19 pandemi günlerinde, insanlık olarak bireysel, profesyonel, toplumsal ve siyasal etiğin yeniden gözden geçirilmesine yol açan sarsıcı ve eğitici bir süreç yaşıyoruz.

Hastalığa karşı hayatını tehlikeye atarak tanıyan ve eldeki olanaklarla tedavi etmeye çalışan hekimler, bulaşıcı hastalığı kontrol algoritmaları geliştiren yöneticiler, bilimsel çalışmaları ile aşı - ilaç geliştirmek için uğraşan bilim insanları olarak hep birlikte küresel bir müttefik olarak bir araya geldik. Covid-19 pandemisi nedeniyle Küba'lı doktorların İtalya'ya yardıma gitmesi önemli bir dayanışma örneğidir. Dayanışma vurgusu yapan Dünya Sağlık Örgütü DSÖ Başkanı, "Uluslararası toplumlar arasında dayanışma, sağlık çalışanları arasında dayanışma, hepimiz arasındaki dayanışma Covid-19 pandemisini durdurmanın tek yolu dayanışma" dedi.

Bulaşıcılık açısından ayırım yapmadan herkese bulaşan ama yaşlıları daha çok öldüren virüs, toplumsal ayrımcılıklara da ayna tutarak gözler önüne serdi. Özellikle sağlık ve sosyal eşitsizliklerin olağan karşılandığı kapitalist sistemlerde virüs nedeniyle yoksullar, siyahlar ve daha çok siyah yoksul yaşlılar öldüler. Virüs nedeniyle ortaya çıkan ekonomik ve sosyal kayıplar en çok bu kesimleri vurdu.

### GÜNÜMÜZ DÜNYASINDA ÇEVRESEL BİYOETİK BAKIŞ AÇISIYLA COVID-19

İklim değişikliği, kirlilik gibi nedenlerle yaşam formlarının hızla yok edildiği dünyamızda, insanlığın önceliklerinin ne olduğunu tekrar gözden geçirmesi açısından Covid-19, ölümcül bir uyarı

ya da son bir fırsat olabilir.

Virüsün ortaya çıkış sürecinin kökeni incelendiğinde, vahşi yaşam alanlarının insan tarafından istilasının olasılığı kuvvetli bir sebep olarak belirmektedir.

Çevre Etiği ve Biyoetik açısından baktığımızda, insanların kitlesel ölümüne yol açan virüs nedeniyle evlere kapandığımız günlerde hava kirliliğinin azalması, kentsel teması yoğun olan suların kirliliğinin azalması ve bu sularla yaşamın canlanması gibi çevre etiği açısından dikkat çeken ve düşündürülen olumlu yansımalar yaşadık. Kadın liderlerin yönetimindeki ülkelerin coronavirüs ile baş etme stratejilerinin belirgin biçimde daha iyi olması ise ayrıca araştırılması gereken önemli bir durum olarak dikkat çekici bir sonuçtu.

Çevre sorunlarının küresel ölçekte arttığı ve coronavirüsün ortaya çıkışındaki göz ardı edilemez etkisi düşünülürken, çevre etiği açısından sorumluluk taşımadığını iddia eden liderler ile daha pek çok önemli küresel sorunlar yaşayacağımızı öngörmek geçmişten geleceğe çevresel biyoetik sorumluluklarımız anlamında bizleri kaygılandırmaktadır.

### TIP ETİĞİ AÇISINDAN COVID-19

Sağlıkla ilgili olduğunu savlayan ve bilim dışı önerilerde bulunan insanların medya aracılığıyla etki gücünü artırdığı bir dönemde, Covid-19 pandemisiyle bilimin vazgeçilmez olduğunu gördük. Bilimin ve bilimsel yöntemin gerçek yol göstericiliğini ve güvenilirliğini yeniden test edip gördüğümüz bu kritik Covid-19 pandemi günlerinde, insanlık olarak bireysel, profesyonel, toplumsal ve siyasal etiğin yeniden gözden geçirilmesine yol açan sarsıcı ve eğitici bir süreç yaşıyoruz.

Hastalıktan çok etkilendikleri için 65 yaş üzerindeki insanlara sokağa çıkma yasağı konulduğunda, yaşlıları hastalığın kendisi gibi algılayıp dışlayan ya da aşağılayıcı tavırlar sergileyenler olduğunu üzüntüyle gördük. Bununla birlikte, bazı gençler yalnız yaşayan yaşlıların alışverişini üstlenerek destek verdiler. Irk, dil, din, cinsiyet ve kültür ayrımı yapmadan bulaşan bu virüsün yaptığı bir ayrımcılık var. Yaşlıları daha çok öldürüyor. Ayrımcılığın her türünün yarattığı etik ve ahlaki sorunlar vardır. Gençlerin, çocukların hastalığı çok hafif ya da hiç belirti vermeden geçirmesi 70 yaş üzerindeki için ise ölümcül olması çarpıcı etik ikilemlere yol açtı. Bazı ülkelerde hastalığın kendilerini etkilemediğini düşünen gençler, pandemiye karşı umursamaz, yaşlılara karşı

aşağılayıcı davranışlar sergilemeye başladılar. DSÖ Başkanı Dr. Ghebreyesus bu tür davranışların Avrupa'da yaygınlaşması üzerine, "Gençler Yenilmez Değilsiniz! Sizler de hastalanabilir, haftalarca hastanede kalabilir ve ölebilirsiniz." açıklamasıyla, bu durumu eleştirdi. İspanya'da huzurevlerinde ölüme terk edilip, bakım hizmeti verilmeyen hastalanmış yaşlıların bulunması ve bunların çoğunun yataklarında ölü bulunması yürek burktu... İyi ve kötü arasındaki ayırım, yani etik, hastalık pandemisinde virüsü etkilemese de, pandemi ile savaşta önemli bir toplumsal fark yaratıyor.

İtalya'da hekimlik yapan Türk bir arkadaşım telefonda şöyle diyordu; solunum cihazına ihtiyacı olan çok sayıda hasta arasından birini seçmek hayatımın en güç kararı oluyor. Ölümcül olabilen ve çok hızlı yayılan bir pandemide en korkutucu olan durum, sağlık hizmeti sunum kapasitesinin çok üzerinde hasta olmasıdır. Tanı ve tedavi süreçlerinde sıkıntı yaşanır. Burada etik açısından en önemli konu adalet ilkesi kapsamında, sınırlı kaynakların hakkaniyete uygun paylaşılmasıdır. Hekimin bizzat kendisi de sınırlı kaynaktır. Hastaların sayısı artınca ve eldeki olanaklar yetersiz kaldığında, tıp etiği açısından sınırlı kaynakların paylaşılması olgusu, kimin öleceğine karar verme ikilemine dönüşebiliyor.

Henüz bir aşı ya da tamamen yok edici bir ilacın bulunmadığı Covid-19 Pandemisinde öncelikle korunma önlemleri alınmalı ve bulaş engellenmelidir. İnsandan insana damlacık yoluyla geçen ve çok hızlı yayılan bu hastalıkta toplum sağlığı açısından sosyal izolasyon ve hijyen önemlidir. Böylece salgının hızını yavaşlatarak, sağlık sisteminin kapasitesini aşmamaya çalışmalıyız. Bu tip pandemilerde önleme, korunma ve tedavi süreçlerinde yararlılık ilkesi ön plandadır. Hekimin bilgi ve becerisi doğrultusunda toplum ve hasta bireyler için tıbbi olarak en iyi eylemi düşünmesi ve yapması beklenir.

Olağan durumlarda önemli bir etik ilke olan, özerkliğe saygı ilkesinin gereği aydınlatılmış onam alınması önemli bir değerdir. Fakat pandemilerde toplum sağlığı tehdit altında olduğundan, bireyin özerkliğini sınırlayan önlemler almak zorunda kalabiliriz. Toplum sağlığını korumak ve hastalığın yayılımını engellemek amacıyla zorunlu karantina uygulaması yapılması gerekir.

Bilinmeyen bir virüsten kaynaklanan yeni bir hastalıkla ilk

karşılaştığımızda, hastalığı tanımak, hasta bireyleri tedavi etmek oldukça güçtür. Hekim kendisini ve toplumu korumaya çalışırken aynı zamanda hastalığı dikkatle gözlemek ve araştırmak sorumluluğunu da birlikte taşımaktadır. Bu nedenle bir yandan da araştırmalar yapılmalıdır. Pandemilerde yapılan araştırma sırasında, hastanın kendi hastalığının doğal seyrinden kaynaklanan zararlar dışında, zarar görmemesi için uygun koşullar sağlanmaya çalışılmalıdır. Ayrıca yararlılık ilkesi açısından hekim kimliğimizle her zamankinden farklı olarak iki konuyu düşünmeliyiz; birisi her zamanki gibi tedavi etmekte olduğumuz hastanın sağlığı, ikincisi ise toplum sağlığıdır. Araştırmalarımızda da birey-toplum ilişkisi açısından, bireyin tedavisini kesintisiz sürdürmeye çalışırken toplum sağlığını gözetecek önlemleri alma sorumluluğunu da taşıyarak tedavileri sürdürmeye çalışmalı ve bilinmeyeni çözmek için araştırmalarımızı planlamalıyız.

Hasta hakları açısından hem toplum sağlığı, hem de bireyin sağlığı söz konusudur. Burada hem toplumun sağlığının korunması, hem de hasta olan bireyin de yeniden sağlığına kavuşturulması önemlidir. Hastanın izole edilmesi gereklidir. Özerkliğe saygı ilkesinin bu durumda göz ardı edilmesi gerekir, yani hasta olan birey ya da riskli gruplar izole edilmek istemezse de bunun yapılması toplum sağlığı açısından şarttır. Ancak bu süreçte hastanın tedavisinin yapılması ve onurunun da gözetilmesi gerekir. Hastaya, herkese sağlanan sağlık olanakları sağlanmalıdır. Sınırlı kaynakların kullanımı sırasında adalet ilkesi gereği hakkaniyete uyulmalıdır. Tıp alanında hekimlerin en zorlandıkları kararlarından birisi, sınırlı bir kaynağı kullanırken hekimin kimi seçeceğine karar vermek zorunda kalmasıdır. Covid-19 hızlı yayılan bir virütik hastalıktır. Toplumda yayılma hızı alınan önlemlerle yavaşlatılmazsa, çok yüksek olursa ve hasta sayısı hızla artarak elimizdeki sağlık kapasitesinin üzerine çıkarsa, zor kararlar almak zorunda kalacağız. Covid-19 ve benzeri salgın hastalıklarda tanı kiti, solunum cihazı, iyi geldiği düşünülen etken maddeler ve hatta hekimin kendisi bile sınırlı kaynaklardır.

### COVID-19 PANDEMİSİNİN TOPLUMSAL ETKİLERİ

Dünya Sağlık Örgütü, pandemi yönetiminde şeffaflık ve toplum katılımının önemine dikkat çekmektedir.

Bilim kurulunun önerileri doğrultusunda alınan siyasi kararlarla pandemi kontrolünü sağlamaya, ülkemizde hastalığın yayılmasını yavaşlatmaya çalıştık. Bu konuda aldığımız

önlemler ve uyguladığımız tedavilerle pek çok ülke arasında iyi durumda olmayı başardık. Türkiye’de öncelikle hastalık bize gelmeden, ama dünyada hızla yayılmaya başladığında, hemen ilgili uzmanlarla bilim kurulu oluşturuldu. Bu çok doğru bir adımdı. Hastalığın ülkemize girişinin engellenmesi için bilim kurulunun önerisiyle İran’la sınır kapılarının kapatılması, bazı ülkelere uçuşların sınırlandırılması gibi önlemler hemen alındı. Hastalık ülkemize girdiğinde, siyasal erk tarafından alınan kamusal önlemler ile okullar kapatıldı, 65 yaş üzerindeki bireylerin sokağa çıkması yasaklandı. Kısmi sokağa çıkma yasakları getirildi. AVM’ler kapatıldı. Türkiye olarak çok sıkı hazırlandık, defalarca bilgilendirme toplantıları yapıldı. Fakat yurtdışından gelenlere onam formu imzalatmak koşuluyla özerkliğe saygı göstererek evlerinde karantinaya almak, zorunlu karantina uygulamamak hastalığın yayılımını artırdı. Herkesin kendi olağanüstü halini ilan etmesi istendi. Mahremiyete saygı göstermeyi unutmadan, hastalığın izlenmesi önemlidir. Hasta bireylerin isimleri açıklanmadan, hastalığın izlenmesi için sayıların şeffaf olarak açıklanması ve hastalığın toplumsal seyrinin takibi önemlidir. Bu rakamlar sadece toplam vaka, günlük test, yeni hasta sayısı, ölüm ve iyileşen hasta sayısının ötesinde bilim insanlarının hastalığın seyrini izlemesini kolaylaştıracak filyasyon çalışmalarında toplanan verilerin kategorize edilerek sunulması, örneğin hangi davranış biçimlerinin hastalığı daha çok yaydığı gibi davranışlarımızın toplumsal yönlerine de açıklık getiren verilerin yayınlanması bizlerin hastalığı ve toplumsal etkilerini anlayıp, süreci daha iyi yönetmemizi kolaylaştıracaktır.

Tüm dünyada salgının etkisiyle ekonomik durum bozuldu. Hızla yükselen ve özellikle alt gelir grubundaki bireyleri daha çok etkileyen işsizlik, gelir kaybı gibi ekonomik nedenlerle, tüm dünya ülkelerinde Haziran ayı ile birlikte normalleşme sürecine girdik. Bu süreçte kısıtlamalar azaltıldı veya kaldırıldı. Yeni önlemler alınarak AVM, lokantalar, kahvehaneler açıldı. Bunun sonucunda bazı ülkelerde 2. dalga gelirken, bizde giderek istikrarlı biçimde azalan yeni vaka sayılarında, son günlerde bir kabarma olduğunu gözlüyoruz.

Pandemilerde küresel ölçekte şeffaflık son derece önemlidir. Bireylerin mahremiyeti zedelenmeden, her bir hasta birey ve hastalığının durumu dikkatle takip edilmeli ve sayılar bildirilmelidir. Türkiye bilinmeyen yeni ve ölümcül olabilen virüs nedeniyle oluşan pandemide şimdiye kadar genel olarak süreci son derece başarılı biçimde yönetmiştir. Bu dönemde

yapılacak araştırmalar ve bunların bilimsel kalitesi de son derece önemlidir. Türkiye, özensiz yapılan araştırmalar ile yayınlanan ve birbirini tutmayan verilerin yer aldığı çalışmalar nedeniyle, uluslararası Covid-19 izleme programlarının bazılarında (örn. John Hopkins Üniversitesi) Çin gibi bazı ülkelerle birlikte verileri güvenilirmez ülke statüsünde değerlendirilmeye başlanmıştır. Bu aşamada Sağlık Bakanlığı devreye girerek, Sağlık Bakanlığından onay alınmadan Covid-19 hastalığı ile ilgili araştırmaların yapılmasını yasaklamıştır. Olağanüstü koşullardan kaynaklanan bu durumun bir an önce düzeltilmesini umut ederek, bu konuda bilimsel etik kurulların önemi ve işlevine dikkat çekmek istiyorum.

### **AMERİKA BİRLEŞİK DEVLETLERİNDE YAŞANAN TOPLUMSAL ÇATIŞMALAR**

Kapitalizmin kalesi sayılan Amerika Birleşik Devletlerinde, virüs nedeniyle yaşanan ekonomik sorunların ırkçılıkla birleşerek en yoksulları vurmalarıyla toplumsal çatışmalar yaşanmaya başladı. Kapitalist bir ülke olan bu refah devletinde, sağlık ve sosyal hizmetler alanında yetersizlikler ve eşitsizlikler hep vardı. Fakat ölümcül olabilen bir virüs bulaşırken ayırım yapmasa da, eşitsizlikler coronavirüs ile bulaşı ve bulaştan ölümleri yoksullar aleyhine çok artırdı. İşsizlik kayıtlı verilere göre katlanarak arttı %3’lerden %14,5’lara fırladı. Özellikle en yoksul kesimlerin kayıtlı olmayan, yarı zamanlı günlük işlerde çalıştığı düşünülürse durumun vehameti daha çok anlaşılacaktır. Toplumsal destek programlarının güçlü olmadığı kapitalist sistemde birçok insan işsizlik, barınma ve açlık sorunlarıyla yüzleşti. ırkçılıkla birleşik yansıyan umursamaz politikalar insanları sokağa döktü. Trump sert söylemleriyle “ezmek” “haydutlar”, “hırsız yapmacılar” gibi söylemleriyle ateşe benzin dökerken, kendini destekleyen kesimlerde oyunu katlayacağını düşünüyor olmalı. Bununla birlikte Amerikan Kamu Yönetiminin yerel ve federal unsurlarıyla sağduyulu ve toplumu dengeleyecek yapısal değişim, dönüşümlerle bu gerginliği azaltacağını umut ediyoruz.

Bu bağlamda, demokratik toplumlarda adalet, güvenlik ve sağlık ile eğitimin devletin görevi olmasının önemi bir kez daha ortaya çıkıyor. Gelişmiş kapitalist bir ülkede, topluma yönelik önleyici ve tedavi edici sağlık hizmetinin olmaması, sağlığın bireysel bir sorumluluk olarak algılanmasının yıkıcı sonuçlarını gördük. Eşitsizliklerin sarsıcı etkileri, bulaşıcı bir virüsün

ölümcül olabilen hastalığı ile derinleşerek, ekonomik kayıplar, işsizlik, açlık, barınma sorunu gibi toplumsal dinamikler ile yakından ilişkili ırkçılık nedeniyle yaşanan olaylar patlamış ve toplumsal çatışmaya dönüşmüştür. Türkiye’de toplumsal bir sorun olarak görülen halk sağlığı anlayışı ve bu konuda iyi yetişmiş başarılı sağlık çalışanları ile ölümcül olabilen virüsün kontrolü ve tedavisi daha iyi yürütülmüştür. Tüm gezegen için insanlık olarak önceliklerimizi yeniden gözden geçirmemiz ve aşırı kâr hırsının insanlığı felakete sürüklediği, çevresel biyoetik sorunların bazen çok küçük bir virüs biçiminde yıkıcı büyük felaketler olarak yansıyabileceğini görmemiz gerekiyor. İnsanlığın geleceği açısından toplumsal, siyasal ve bireysel etik sorumluluklarımızı tekrar değerlendirmemiz önemlidir. Virüsün ortaya çıkış nedenleri arasında çevresel biyoetik sorunlarını görmezden gelerek, günlük politika üretmenin yol açtığı çözümsüzlük, dünyanın en güçlü ülkesinde toplumsal çatışmaya yol açmıştır. Çevreye saygılı politikalar benimseyerek, ötekinin yaşam hakkına saygı gösteren değer sistemi ile oluşturulacak biyopolitikalarla, iklim değişikliği gibi öngörülen birçok çevresel felaketlerin yol açacağı yıkıcı sonuçlar önlenmelidir.

Amerika’da bu toplumsal çatışma ortamı demokrasi ile işleyen kurumlar uygun yönetilerek ve yeni sosyal politikalar uygulanarak aşılabacaktır.

### GEÇMİŞTEN GELECEĞE COVID-19 İLE DEĞİŞEN DÜNYAMIZ

Yaşadığımız bu süreci iyi anlayarak, geçmişten geleceğe dersler çıkarıp ilerleyeceğimizi umut ediyorum. Covid-19 sürecini felsefenin anlam bilgisel sorgulamasıyla Ne, Neden, Nasıl... sorularıyla tartışırsak, bireysel, toplumsal ve siyasal etik sorumluluklarımızı yeniden gözden geçirmekle bir yerlere varacağımıza inanıyorum. Bu süreçten öğrenmemiz gerekenler; sağlık açısından bireysel sorumluluklarımızın ötesinde, toplum sağlığı açısından önceliklerimizin olması, daha fazla demokrasi ile sosyal hakların geliştirilmesi, çevreye saygı, ırkçılık, cinsiyetçilik... gibi her türden ayrımcılığı önleyecek yasal yapılanmalar geliştirilmesi, evden çalışmanın ve genel olarak iş tanımlarının geliştirilmesi gereklidir. Bu bağlamda, yapay zekânın kullanım olanaklarının artırılmasıyla, daha az çalışıp, daha çok insani yönlerimizi sanat, felsefe, etik yanı sıra aile ve dayanışma gibi toplumsal değerlerimizi geliştirmemiz gerektiğini görmemiz gerekiyor.

Bu konuda dünya örneklerine bakıldığında ülkemiz pek çok

yönden iyi bir sınav vermiştir. Ülkemizde ‘şu anda’ toplumsal sağlık açısından önerilecek ve uyulması gerekli en önemli eylem, maske, mesafe, temizlik ile birlikte mümkün olduğunca #evdekaltürkiye!

## Etiology of New Coronavirus Disease

Nilgün ÜNAL

Department of Pharmaceutical Microbiology, University of Health Sciences, Gülhane Faculty of Pharmacy, Ankara, TURKEY.  
ORCID: 0000-0002-0490-976X

### ABSTRACT

The new Coronavirus (COVID-19) infection first appeared in Wuhan, China in Hubei province in December 2019. Virus isolation, PCR and genome sequencing studies were carried out with samples from patients with pneumonia. According to these studies, isolated virus was determined to be 96% similar to bat Coronavirus (BatCoV) RaTG13 and 80% to SARS-CoV. This new zoonotic betacoronavirus, which infects humans and can be transmitted from person to person, has been named SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome - Coronavirus-2 / SARS-CoV-2) due to its close resemblance to SARS CoV.

**Key words:** Coronavirus, COVID-19, Etiology, SARS-CoV-2.

## Yeni Koronavirüs Hastalığının Etiyolojisi

### ÖZET

Yeni Koronavirüs (COVID-19) enfeksiyonu ilk olarak, Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinde Wuhan şehrinde ortaya çıkmıştır. Pnömonili hastalardan alınan örneklerde yapılan, virüs izolasyonu PCR ve genom sekans çalışmaları ile etkenin %96 oranında yarası *coronavirus* (BatCoV) RaTG13 ve %80 oranında da SARS-CoV'a benzediği ortaya konmuştur. İnsanları enfekte eden ve insandan insana bulaşabilen bu yeni zoonoz betacoronavirüse SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2/ SARS-CoV-2) adı verilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, Etiyoloji, Koronavirüs, SARS-CoV-2.



## GİRİŞ

Virüs, Latince "zehir" anlamına gelmektedir. Virüsler, ışık mikroskobu ile görülmeyecek kadar küçük (nanometre), basit yapıda ve konakçı oldukları hücreler (hayvan, bitki ve bakteri hücreleri) dışında çoğalamayan, insan, hayvan ve bitkilerde enfeksiyonlara neden olabilen mikroorganizmalardır. İlk olarak 1892 yılında Dimitri Iwanowski, bitkilerde hastalık yapan Tütün Mozaik Hastalığı etkeninin filtrelerden geçebilen bir mikroorganizma olduğunu göstermiştir (Tortora ve ark. 2013, Wagner 2020,).

Virüsler, bakteri (prokaryotik), insan ve hayvan (ökaryotik) hücrelerinin aksine nükleik asitlerin sadece birini taşırlar (DNA ya da RNA). Bu nükleik asidin etrafı kapsid adı verilen bir protein kılıfı ile sarılıdır. Bazı virüslerde kapsid dışında lipid, protein ve karbonhidratların oluşturduğu bir zar da bulunmaktadır. Sadece konak olabildikleri hücrelerin içerisinde, ya çekirdekte ya da sitoplazmada hücreye ait sentez makinalarını kullanarak çoğalabilirler. Hücre içerisinde çoğalan virüsler, çeşitli mekanizmalarla (hücrelerin parçalanması ya da patojenik değişiklikler) yeni hücreleri enfekte edebilecek şekilde hücreyi terk ederler (Tortora ve ark. 2013).

### Coronavirus Sınıflandırılması

*Coronavirus*'lar zarlı, yüzeylelerinde çubuksu uzantıları olan bir yapıya sahiptirler. En dışta bulunan bu çıkıntıların Latince'deki ismi "corona", yani "taç" anlamından yola çıkılarak bu virüslere *Coronavirus* (taçlı virüs) adı verilmiştir (Masters ve Perlman 2013).

*Coronavirus*'lar (CoVs), 50–200 nm aralığında ortalama 60–120 nm boyutlarındadırlar. *Nidovirales* takımında, nükleik asit olarak tek zincirli, pozitif polariteli, 26–32 kb büyüklüğünde RNA taşıyan *Coronaviridae* ailesi *Orthocoronavirinae* alt ailesi içerisinde sınıflandırılmışlardır. *Orthocoronavirinae* alt ailesinde, *Alfacoronavirus* ( $\alpha$ -CoV), *Betacoronavirus* ( $\beta$ -CoV), *Gamacoronavirus* ( $\gamma$ -CoV) ve *Deltacoronavirus* ( $\delta$ -CoV) olmak üzere dört cins ve bu cinslerin altında da çok sayıda alt cins yer alır (Li ve ark. 2020). Pozitif polariteli RNA'ya sahip oldukları için bu virüslerin hücre içerisinde çoğalmak için negatif polariteli virüslerde bulunması şart olan RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimine ihtiyaçları yoktur. Ancak genomlarında bu enzimi kodlarlar (Masters ve Perlman 2013).

Dizi analizleri sonucu *Betacoronavirus*'lar Adan D'ye kadar isimlendirilen 4 soya (alt cins) ayrılırlar. A soyun da (*Embecovirus* alt cinsi), insanlarda bulunan HCoV-OC43 ve HCoV-HKU1 (çeşitli türler) suşları içermektedir. B soyunda (*Sargencovirus* alt cins), SARS-CoV, SARS-CoV-2 ve Bat SL-CoV-WIV1 gibi suşları içermektedir ve yayınlanmış yaklaşık 200 viral dizi vardır. C soyu (*Mergencovirus* alt türü) içerisinde *Tylonycteris* yarasa koronavirüsü HKU4 (BtCoV-HKU4), *Pipistrellus* yarasa koronavirüsü HKU5 (BtCoV-HKU5) ve Orta Doğu Solunum Sendromu ile ilgili olan koronavirüs (MERS-CoV) yer alır ve günümüze kadar 500'den fazla viral dizisi yayınlanmıştır (Letko ve ark. 2020). D soyunda (*Nobecovirus* alt türü), Roussetus yarasa koronavirüsü HKU9u (BtCoV-HKU9) bulunmaktadır (ECDC 2014).

### Coronavirus'ların Orjini

*Coronavirus*'lar insan, yarasa, domuz, kedi, köpek, kemirgen ve kanatlılarda bulunabilirler (evcil ve yabani hayvanlarda). Alfa ve Betacoronavirusler esas olarak, yarasalarda bulunurlar, ancak insan, kedi, köpek, deve gibi diğer türlere de bulaşabilirler (Li ve ark. 2005, Lau ve ark. 2012, Masters ve Perlman 2013).

*Betacoronavirus*'lar insanlarda ilk olarak, Kasım 2002'de Güney Çin (Guangdong eyaleti) de ortaya çıkmıştır. Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) hastalığı olarak adlandırılan enfeksiyon global bir sorun olarak Haziran 2003 tarihine kadar devam etmiştir. Etkenin doğal konağı Asya misk kedileri (*Paguma larvata*) olmasına rağmen etken insanlara yeni koronavirüs enfeksiyonuna (COVID-19) benzer bir şekilde canlı hayvan satış pazarında yarasadan bulaşmıştır (Anderson ve ark. 2004). Kısa süre sonra, Çin'de at nalı yarasalarında (*Rhinolophus sinicus*) genetik olarak yakın ilişkili birkaç virüs tespit edilmiştir. Aynı zamanda, yeni nesil dizileme teknolojisindeki gelişmeler sonucu Dünya'da insanlarda bulunmayan ancak genetik olarak insanlarda bulunan koronavirüslere benzer binlerce koronavirüs vahşi hayvanlarda belirlenmiştir.

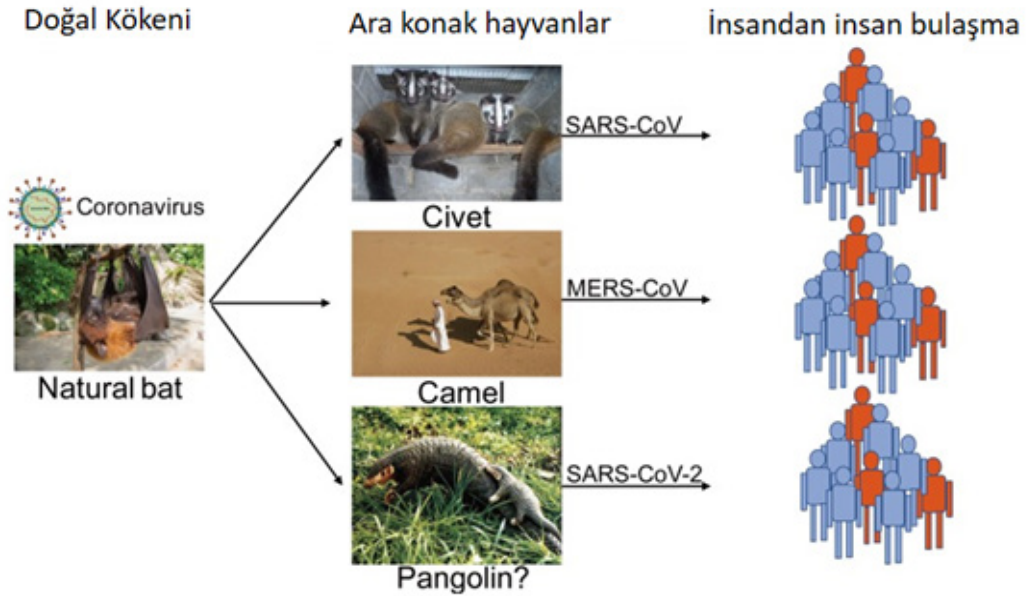
SARS salgınından sonra, Suudi Arabistan'da 2012 yılında tek hörgüçlü deve (*Camelus dromedarius*)den insana bulaşan Coronavirus, Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) hastalığına neden olup salgın 2016 yılına kadar devam etmiştir (Peeri ve ark. 2020).

Yeni Koronavirüs (COVID-19) enfeksiyonu ilk olarak, Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinde Wuhan şehrinde ortaya çıkmıştır. Şehrin merkezine yer alan deniz ürünleri pazarını ziyaret geçmişi olan bir grup insanda tanımlanamayan viral pnömoni vakaları bildirilmiştir. Daha sonra enfekte insanlardan alınan bronkoalveoler lavaj sıvısı ve biyolojik örneklerinden hücre kültürü ile virüs izolasyonu, PCR ve sekans çalışmaları yapılmış ve virüsün Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) etkeni MERS-CoV'u ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) etkeni SARS-CoV'u gibi Betacoronavirus cinsinde yer aldığı ortaya konmuştur (Zhu ve ark. 2020). İlk hastalardan alınan örneklerden elde edilen virüs genomunun sekans çalışmalarında etkenin %96 oranında yarasa coronavirus (BatCoV) RaTG13 ve %80 oranında da SARS-CoV'a benzediği ortaya konmuştur (Zhou ve ark. 2020). İnsanlarda görülen bu yeni virüse SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2/ SARS-CoV-2) ve hastalığa da Coronavirus Diseases- 2019 (COVID-19) adı verilmiştir (Li ve ark. 2020, T.C. Sağlık Bakanlığı 2020, WHO 2020). COVID-19 insandan insana yakın temasla bulaşarak hızla tüm kıtalarda

görölmeye başlamış ve Dünya Sağlık Örgütü, 1 Şubat 2020 tarihinde hastalığı uluslararası endişe verici bir halk sağlığı problemi pandemik bir enfeksiyon olarak ilan etmiştir.

Bu yeni salgının kontrol edilebilmesi için SARS-CoV-2'nin orijinin belirlenmesi son derece önemli olmuştur. Zhang ve ark. (2020), karıncayiyen (Pangolin) türlerinde SARS-CoV-2-benzeri CoV'ları tespit etmişlerdir. Yaptıkları çalışmada, ölü Malayan karıncayiyenlerinden izole ettikleri SARS-CoV-2-benzeri CoV'lar (Karıncayiyen Koronavirüsleri), yarasalardan izole edilen BatCoV RaTG13 virüsü ve SARS-CoV-2 suşlarını tüm genom düzeyinde karşılaştırmışlar ve karıncayiyen CoV'ları ile % 91.02 yarasalardan BatCoV RaTG13 virüsü ile de % 90.55 benzer bulunmuştur. Karıncayiyenlerin bu virüslerin doğal rezervuarı olduklarını bildirmişler.

Benzer viral enfeksiyonlara (SARS, MERS ve COVID-19) neden olan *Betacoronavirus*'lar zoonoz özellikte olup, hayvanlardan insanlara bulaşabilir. COVID-19 enfeksiyonunun risk faktörleri ile ilgili hala sınırlı bilgi mevcuttur. Virüsün insanlara kontamine canlı hayvanlarla (misk kedisi, yılan ) temas yoluyla bulaştığı düşünülmektedir (Peeri ve ark. 2020).



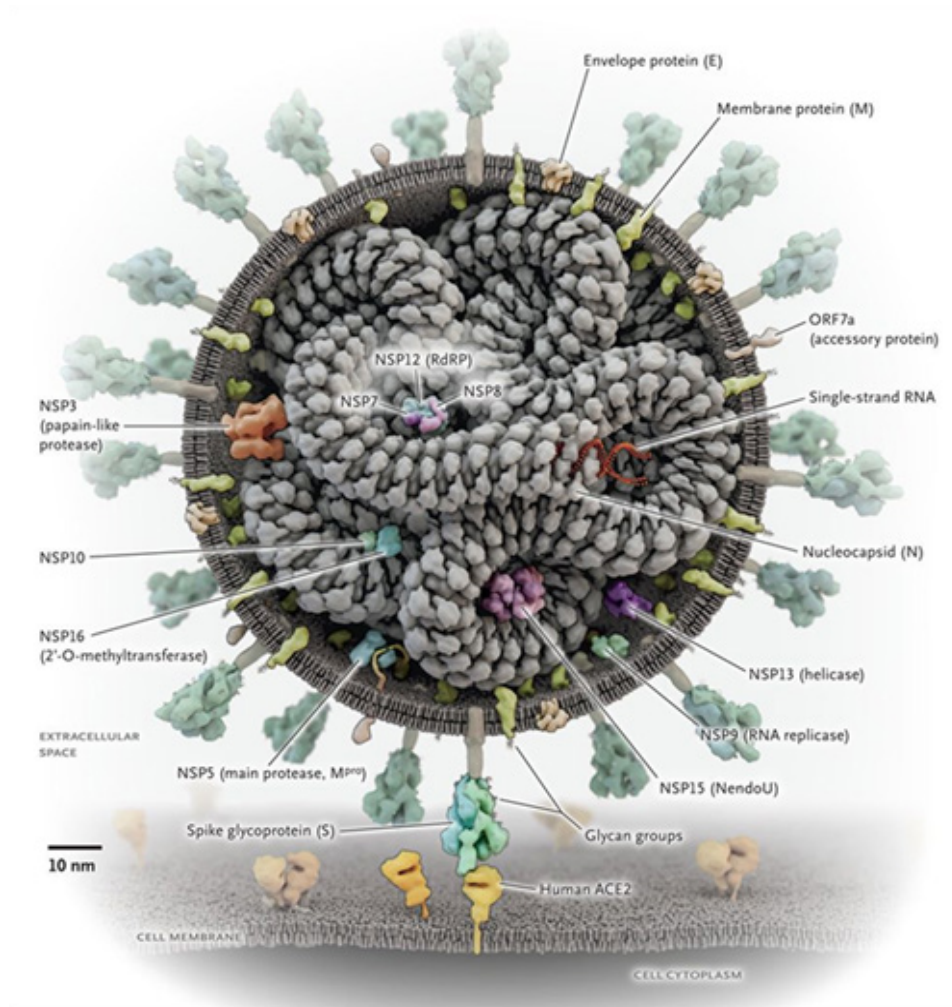
**Şekil 1:** Kökenleri yarasa olan koronavirüslerin ekolojisi, yarasalarda bulunan SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2'nin yarasalardan misk, deve ve karıncayiyen (pangolin) konakçalarına ve sonra insana bulaşarak, enfeksiyonlarına neden olurlar (Jin ve ark. 2020).

### SARS-CoV-2'nin yapısı:

Virüsün çapı 60-100 nm olup yuvarlak veya oval şeklindedir. CoV'lerin fizikokimyasal özellikleri hakkındaki bilgilerin çoğu SARS-CoV ve MERS-CoV'den gelir. SARS-CoV-2, UV ile inaktive edilebilir veya 56 °C 30 dakikada ısıtılabilir ve ayrıca dietil eter, % 75 etanol, klor, perasetik asit ve kloroform gibi çoğu dezenfektana duyarlıdır (Jin ve ark. 2020).

SARS-CoV-2 genomu, insanları enfekte etmek ve çoğalmak için, yaklaşık 25 protein kodlamaktadırlar. Bunlar arasında Spike (S) proteini, Membran proteini (M), Zar proteini (E ) ve Nükleokapsid (N) olmak üzere 4 yapısal proteindir (Parks ve ark. 2020).

Bunlar arasında en çok bilineni insanlarda Anjiyotensin Converting (dönültürücü) Enzim-2 (ACE-2) reseptörüne bağlanan S glikoproteinidir. S proteinin yaklaşık 150 kDa molekül ağırlığında olup, N-terminal ünitesi (Spike HR2 domain) ve membrana bağlı C-terminal alt ünitesi (Spike transmembrane domain-S2) olmak üzere iki alt birimi vardır. Virüs yüzeyinde bulunan S glikoproteini insan hücrelerini enfekte etmede anahtar rol oynayan bir proteazdır. SARS-CoV-2'nin başak proteini, pangolin ve yarası CoV'lerine % 90'dan fazla amino asit benzerliği gösterir. Spike proteininin ACE-2'ye bağlanması bu proteini transmembran proteaz serin 2 ve diğer hücrel proteazlar ile bölünmesini sağlar (proteazlar ve spike bağlantısı gerçekleşebilir), füzyon



**Şekil 2:** Dört yapısal protein vardır: Spike (S/Başak ) yüzey glikoproteini; membran (M) proteini (turuncu); Nükleokapsid (N) proteini; ve zarf (E) proteini. Genomik RNA, N proteininde gösterilmiştir. (B) SARSCoV-2 genomu 5 sırayla düzenlenmiştir -replikaz (ORF1a / b) -yapısal proteinler [başak (S) - zarf (E) -membran (M) -nükleokapsid (N)] - 3 (Parks ve ark. 2020)

ve endositozu başlatılır. Spike proteininin enfektivitede temel rolü, aşı gelişimi, antikorlarla bloke edici tedavi ve teşhiste kullanılmak için antijen olarak önemli bir hedef olduğunu düşündürmektedir (Pillay 2020, Walls ve ark. 2020). Membran proteini (M), viral zarfa şekil verir, en bol bulunan yapısal proteindir ve 25-40 kDa ağırlığındadır. Virüsün hücre füzyonunu takiben konakçı hücre içine girişine ve hücresel süreçlerde etkileşime yardımcı olan bir proteindir. E proteini (~8-12 kDa) ana yapısal proteinlerin en küçüğüdür. Bu membranda bulunan proteinin bir amino ucu (N-terminal) dışarda bulunan kısmı ve iyon kanalı aktivitesine sahip bir Karboksil ucu (C-terminal) içerde kalan kısmı vardır. Protein viral bağlanma ve tomurcuklanmada önemlidir. Nükleokapsid (N) proteini, RNA'ya bağlanan tek protein N proteindir. Protein bir N-terminal ve bir C-terminal olmak üzere iki parçası vardır. Virüs füzyonunu takiben konakçı

hücre girişine ve hücresel süreçlerde etkileşime yardımcı olan bir ribonükleo-protein çekirdeği oluşturmak için viral RNA'ya bağlandığı bilinmektedir (Satarker ve Nampoothiri 2020).

Yapısal proteinlerden farklı olarak virüsün ORF1a ve ORF1ab bölgelerinde kodlanan ve viral transkripsiyon ve translasyonu kolaylaştıran, yapısal olmayan proteinleri (Nonstructural Proteins (NSPs) vardır. Bunlar arasında; viral replikasyon ve translasyonda çok önemli olan viral RNA sentezinde görevli NSP12 olarak bilinen RNA-bağlı RNA polimeraz (RdRp) ve kofaktör olarak rol alan NSP7 ve NSP8 vardır. Ayrıca virus, NSP3, NSP5 (main protease, M<sup>pro</sup>), NSP9 (RNA replikaz), NSP10, NSP13 (helikaz), NSP15 (endoribonükleaz), NSP16 (2'-O-metiltransferaz) gibi yapısal olmayan proteinleri de bulundurmaktadır (Şekil 2) (Gao ve ark. 2020, Parks ve ark. 2020).



**Şekil 3:** SARS-CoV-2 genomunun 5' ve 3' terminal dizileri. Gen sırası 5p-replikaz ORF1ab-S-zarf (E) -membran (M) -N-3p'dir. ORF3ab, ORF6, ORF7ab, ORF8, ORF9ab ve ORF10, resimde gösterilen tahmini konumlarda bulunur. Resimdeki 1a, 1b, 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8, 9a, 9b, 10 farklı ORF genlerini temsil eder (Jin ve ark. 2020).

### Genomik varyasyon:

COVID-19 hastalarından elde edilen ilk SARS-CoV-2 virüslerinin nükleik asit sekans analizleri karşılaştırıldığında suşlar son derece benzerdi (% 99,98) bu da çok fazla varyasyon olmadığını gösteriyordu (Lu ve ark. 2020). Tang ve ark. (2020) SARS-CoV-2'nin 103 genomun analizlerine dayanarak iki ana L ve S tipi belirlemişler ve L tipinin daha agresif ve daha hızlı yayılabilirken, S tipinin ise nispeten daha hafif olduğunu bildirmişlerdir (Tang ve ark. 2020). RNA virüslerinin çok kolay mutasyonel değişiklikler geçirebileceğini belirten araştırmacılar SARS-CoV-2'nin insanlarda veya hayvanlarda sürekli izlenmesi gerekliliğini vurgulamışlardır (Jin ve ark. 2020).

### SONUÇ ve ÖNERİLER

Coronavirus'lardan SARS-CoV-2 virüsünün tüm dünyayı etkilemesi ve binlerce insanın ölümüne neden olması;

Coronavirus'ların ve zoonoz özellikteki tüm mikroorganizmaların; genel özellikleri, sekans çalışmaları ile tüm genom analizleri,

virüs suşlarının epidemiyolojik olarak türler arasında ve dünyada dağılımı,

virüslerin konakçı hücrelere bağlanma, hücre içerisine giriş, viral replikasyon ve hücreden çıkış mekanizmaları,

virüslerin geçirdikleri mutasyonlar ile bu mutasyonların virüslerde yaptığı değişiklikler, virüslerin, bulaş yolları, ana ve ara konakları hakkında,

viral enfeksiyonların patogenezi,

viral enfeksiyonlara karşı korunmada en önemli yollardan birisi olan aşılardan geliştirilmesi,

viral enfeksiyonlarda tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi için, tek sağlık kavramı ile pek çok bilim dalından araştırmacının katılımı ile gerçekleştirilecek projelere ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

- Anderson RM, Fraser C, Ghani AC, Donnelly CA, Riley S, Ferguson NM, Leung GM, Lam TH, Hedley AJ, (2004). Epidemiology, trans-mission dynamics and control of SARS: the 2002-2003 epidemic. *Philosophical Transactions of the Royal Society B* 359, 1091-105.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (2020). Rapid Risk Assessment - Severe respiratory disease associated with a novel coronavirus . Erişim Adresi: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/novel-coronavirus-rapid-risk-assessment-update.pdf> Erişim Tarihi: 22.04.2014.
- Gao Y, Yan L, Huang Y, Liu F, Zhao Y, Cao L, Wang T, Sun Q, Ming Z, Zhang L, Ge J, Zheng L, Zhang Y, Wang H, Zhu Y, Zhu C, Hu T, Hua T, Zhang B, Yang X, Li J, Yang H, Liu Z, Xu W, Guddat LW, Wang Q, Lou Z, Rao Z, (2020). Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science*, 368, 779-782.
- Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan D. (2020). Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 12, 372. DOI: 10.3390/v12040372.
- Lau SK, Woo PC, Yip CC, Fan RY, Huang Y, Wang M, Guo R, Lam CS, Tsang AK, Lai KK, Chan KH, Che XY, Zheng BJ, Yuen KY, (2012). Isolation and characterization of a novel Betacoronavirus subgroup A coronavirus, rabbit coronavirus HKU14, from domestic rabbits. *Journal of Virology*. 86 (10): 5481-96. DOI:10.1128/JVI.06927-11.
- Letko M, Marzi A, Munster V, (2020). Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature Microbiology*, 5; 562-569.
- Li H, Liua SM, Yub XH, Tang SL, Tang CK, (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55, 105951.
- Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein J, Wang H, Cramer G, Hu Z, Zhang H, Zhang J, McEachern J, Field H, Daszak P, Eaton B, Zhang S, Wang L. (2005) Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses, *Science*, 310 (5748), 676-679.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, ve ark. (2020) Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (Lond. Engl)*, 95,565-574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- Masters PS, Perlman S, (2013). Coronaviridae. In: *Field Virology* (Ed), 6th ed., 825, Knipe DM, Howley PM. by Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia, PA 19103 USA.
- Parks JM, Smith JC, (2020). How to discover antiviral drugs quickly. *The New England Journal of Medicine*, DOI: 10.1056/NEJMcibr2007042.
- Peeri NC, Shrestha N, Rahman S, Zaki R, Tan Z, Bibi S, Baghbanzadeh M, Aghamohammadi N, Zhang W, Haque U, (2020). *International Journal of Epidemiology*, 1-10. DOI: 10.1093/ije/dyaa033.
- Pillay TH. (2020). Gene of the Month: The 2019-nCoV/ SARS-CoV-2 Novel Coronavirus Spike Protein. *Journal of Clinical Pathology*, 73; 366-369. DOI: 10.1136/jclinpath-2020-206658.
- Satarker S, Nampootheri M, (2020). Structural Proteins in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2. *Medical Research Archives*, DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.05.012.
- Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X. Duan Y, Zhang H, Wang Y, Qian Z, ve ark. (2020). On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review*, 7(6): 1012-1023. DOI: 10.1093/nsr/nwaa036.
- Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (2020). Covid-19 Rehberi (Sars-Cov-2 Enfeksiyonu) Erişim Adresi: [https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19\\_REHBERI\\_GENEL\\_BILGILER\\_EPIDEMIOLOJI\\_VE\\_TANI.pdf](https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/covid-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_GENEL_BILGILER_EPIDEMIOLOJI_VE_TANI.pdf) Erişim Tarihi: 01.06.2020
- Tortora GJ, Funke BR. Case CL, (2013). *Viruses, Viroids, and Prions In: Microbiology An Introduction*. (Ed), 11th ed., 369, Pearson Education, Inc., USA.
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D, (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 180, 281-292. DOI:org/10.1016/j.cell.2020.02.058.
- Wagner RR. (2020). Erişim Adresi: <https://academic.elsevier.com/levels/collegiate/article/virus/106000?opensearch=sars%20covid-19%20virus#32739.toc>. Erişim tarihi: 09.06.2020
- World Health Organisation (WHO) (2020). Disease Outbreak News. Erişim Adresi: <https://www.who.int/csr/don/en/> Erişim Tarihi: 15.05.2020
- Zhang T, Wu O, Zhang Z, (2020). Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current Biology* 30, 1346-1351.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZH. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798): 270-273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F et al., for the China Novel Coronavirus Investigating and Research Team (2020) A

novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. The New England Journal of Medicine 382:727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.



## The Important Coronavirus Infections of Domestic Animals

Emre ÖZAN<sup>1</sup>, Cüneyt TAMER<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Laboratory Animals, Faculty of Veterinary Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, TURKEY

<sup>2</sup>Department of Virology, Faculty of Veterinary Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, TURKEY

ORCID: <sup>1</sup>0000-0001-9872-8152 <sup>2</sup>0000-0003-3240-8425

### ABSTRACT

Mankind faced a viral pandemic that made its impact felt all over the world almost a century later. The new human epidemic known as severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2), which has been detected in China in December 2019, has reached the pandemic level in a few months. As a light of the studies, it was understood that SARS-CoV2 showed high similarity with bat and pangolin coronaviruses. Three new coronaviruses have been identified in the last twenty years, which originated from bats, infecting humans and causing serious disease including the ongoing SARS-CoV2 pandemic. Although how these zoonotic coronaviruses, acquire transmission between species characteristics still remain mysterious, there is a significant amount of knowledge in terms of infections caused by coronaviruses in animals, clinical symptoms, vaccine applications, prevention and control methods. Since all countries are more or less affected by the disease and even the health systems and economies of some countries have come to the point of collapse, other coronaviruses that cause infections in humans and animals have become the most important agenda item in the world. This review aims to provide general information about viruses in the Coronaviridae family, as well as the host spectrum of coronaviruses and coronavirus infections in animals. In this way, it is considered that SARS-CoV2 will be better understood.

**Key words:** Bat, Coronavirus, Domestic animals, SARS.

## Evcil Hayvanların Önemli Coronavirüs Enfeksiyonları

### ÖZET

İnsanoğlu yaklaşık bir asır sonra etkisini tüm dünyada hissettiren viral bir pandemi ile karşı karşıya kalmıştır. Çin'de 2019 yılı Aralık ayında varlığı tespit edilen ve son olarak Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2) olarak adlandırılan yeni insan coronavirüs salgını, birkaç ay gibi kısa bir sürede pandemi seviyesine ulaşmıştır. Yapılan çalışmalar ışığında SARS-CoV2'nin yarasa ve pangolin coronavirüsleriyle yüksek benzerlik gösterdiğinin ortaya konulması ile SARS-CoV2, son yirmi yıl içerisinde yarasalardan köken alarak insanlara bulaşan ve salgınlara neden olan üçüncü yeni coronavirüs olarak kayıtlara geçmiştir. Zoonotik özellikteki bu coronavirüslerin türler arası geçiş özelliklerini nasıl kazandıkları hala gizemini korumasına rağmen, coronavirüslerin hayvanlarda yaptığı enfeksiyonlar, ortaya çıkardıkları klinik belirtiler, aşı uygulamaları, korunma ve mücadele yöntemleri açısından ciddi bir bilgi birikimi bulunmaktadır. Tüm ülkelerin hastalıktan az veya çok etkilenmesi ve hatta bazı ülkelerin sağlık sistemlerinin ve ekonomilerinin çökme noktasına gelmesinden dolayı SARS-CoV2 ile birlikte insan ve hayvanlarda enfeksiyon meydana getiren diğer coronavirüsler de dünyanın en önemli gündem maddesi haline gelmiştir. Bu derleme ile Coronaviridae ailesinde bulunan virüsler hakkında genel bilgilerin yanı sıra coronavirüslelerin konakçı spektrumu ve hayvanlarda görülen coronavirüs enfeksiyonları hakkında bilgi verilmesi amaçlanmaktadır. Bu sayede SARS-CoV2'nin daha iyi anlaşılacağı düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Coronavirüs, Evcil hayvanlar, SARS, Yarasa.

## GİRİŞ

Coronavirüsler, insan ve birçok hayvan türünde subklinik veya orta şiddetli enfeksiyonlardan ölümle sonuçlanan ciddi salgınlara kadar değişen tarzda enfeksiyonlara neden olabilmektedirler (Brownlie ve Whittaker 2017). Bilinen ilk coronavirüs izolasyonu, 1937 yılında tavuk embriyolarında yapılan *Infectious Bronchitis Virus* (IBV) izolasyonudur. Son yirmi yıla kadar, insan ve hayvanlarda enfeksiyonlara neden olan çok sayıda coronavirüs varlığının tespit edilmesine rağmen meydana getirdikleri hastalıkların şiddeti ve yaygınlığı göz önüne alındığında, coronavirüslerin hayvan sağlığı açısından önemli viral etkenler olduğu düşünülürken, 2002-2003 yılında Çin'de meydana gelen *Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus* (SARS-CoV veya SARS-CoV1) salgını ile halk sağlığı açısından da ne kadar önemli oldukları anlaşılmıştır (Wang ve ark. 2015).

Coronavirüsler, Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi (International Committee on Taxonomy of Viruses, ICTV) tarafından *Nidovirales* takımı içerisinde bulunan *Coronaviridae* ailesinde sınıflandırılmaktadır. *Coronaviridae* ailesinde, amfibianlar için önemli olan *Letovirinae* alt ailesinin yanı sıra, insan ve hayvanlarda önemli enfeksiyonlara neden olan viral etkenlerin bulunduğu *Orthocoronavirinae* alt ailesi de yer almaktadır (ICTV 2020).

*Coronaviridae* ailesinde bulunan virüsler genel olarak zarlı, 80-220 nm büyüklüğünde, pleomorfik veya sferikal yapıda olup genetik materyal olarak RNA'ya sahiplerdir (Akın 2013; Brownlie ve Whittaker 2017). Tüm RNA virüsleri arasında ikinci en büyük genoma sahip olan coronavirüslerin nükleik asitleri 27-32 kb uzunluğundadır (Fan ve ark. 2019). Diğer RNA virüslerinde olduğu gibi coronavirüslerin de yüksek mutasyon oranlarına sahip olmaları ve genomlarının alışılmışın dışında büyük olması sebebiyle yeni konakçılara uyum sağlamasına izin veren yeni özelliklere sahip coronavirüslerin ortaya çıktığı ve coronavirüs çeşitliliğinin arttığı düşünülmektedir (Zaki ve ark. 2012; Brownlie ve Whittaker 2017).

*Orthocoronavirinae* alt ailesinde bulunan virüsler, filogenetik ilişkileri ve genomik farklılıklarına göre *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* ve *Gammacoronavirus* olarak dört virüs cinsine ayrılmaktadır (Cui ve ark 2019). Bu virüs cinsleri içerisinde 25 alt cins ve 45'den fazla coronavirüs türü bulunmaktadır (ICTV 2020). Coronavirüs ve coronavirüs

benzeri enfeksiyonlar insan, sığır, at, kedi, köpek, domuz, kuşlar, rat, yarasa, tavşan, vizon, dağ gelinciği ve çeşitli yabani hayvan türlerinde tanımlanmıştır (Brownlie ve Whittaker 2017). *Alphacoronavirüsler* ve *Betacoronavirüsler* sadece memelilerde enfeksiyon meydana getirirken, *Deltacoronavirüsler* ve *Gammacoronavirüsler* ise kuşlar ve birkaç memeli türünde enfeksiyon meydana getirmektedir (Cui ve ark. 2019).

Coronavirüsler geniş konakçı spektrumunun yanı sıra duyarlı canlı türlerinde başta solunum ve sindirim sistemi hastalıkları olmak üzere hepatit, üreme bozuklukları, ensefalomiyelit, nefrit gibi çeşitli bozuklara neden olabilmektedir (Brownlie ve Whittaker 2017). Günümüze kadar Alphacoronavirüsler ve Betacoronavirüsler içerisinde yer alan 7 virüsün insanlarda enfeksiyon meydana getirdiği tespit edilmiştir. İnsan coronavirüslerinin bazıları immun sistemi baskılanmış bireylerde orta şiddetli solunum sistemi enfeksiyonlarına neden olurken (*Human coronavirus* 229E; HCoV-229E, *Human coronavirus* NL63; HCoV-NL63, *Human coronavirus* OC43; HCoV-OC43, *Human coronavirus* HKU1; HCoV-HKU1) diğerleri şiddetli pnömoni ile seyreden ve yüksek mortalite oranına sahip epidemiy hatta pandemilere neden olabilmektedir (*Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus*; SARS-CoV1, *Middle East Respiratory Syndrome-Related Coronavirus*; MERS-CoV, *Coronavirus disease* 2019, 2019 *novel coronavirus* veya *SARS coronavirus* 2; COVID-19, 2019-nCoV veya SARS-CoV2) (Decaro ve Lorusso 2020). İnsanlarda enfeksiyon meydana getiren tüm bu coronavirüslerin mevcut sekans verileri incelendiğinde hayvan orijinli olduğu anlaşılmaktadır. Bu virüslerden SARS-CoV1, MERS-CoV, SARS-CoV2, HCoV-229E ve HCoV-NL63'in yarasalardan köken aldığı düşünülürken, HCoV43 ve HCoV-HKU1'in ise rodent orijinli olduğu düşünülmektedir (Cui ve ark. 2019; Zhou ve ark. 2020). Ayrıca misk kedisi, deve ve alpaka gibi hayvanların coronavirüslerin yarasa ve rodentler gibi doğal konakçılarından insanlara bulaşmasını sağlayan ara konakçı olarak önemli rollerinin olduğu varsayılmaktadır (Cui ve ark. 2019).

Özellikle SARS-CoV1 epidemisinde yarasaların doğal konakçı ve misk kedisinin de ara konak olduğu ve benzer şekilde MERS-CoV epidemisinde de yine yarasaların doğal konakçı ve tek hörgüçlü develerin ise ara konakçı olduğu düşünülmektedir (Cui ve ark. 2019; Decara ve Lorusso 2020).

Günümüzde şu an için dokuz milyondan fazla insanı etkileyen ve her geçen gün etkisini arttıran SARS-CoV2 pandemisinde ise doğal konakçısı olarak yarasalar ve pangolinlerin olduğunu düşündüren önemli veriler bulunmaktadır. Ancak SARS-CoV2'nin orijini ile ilgili araştırmalar devam etmektedir (WHO 2020; Zhang ve ark. 2020; Zhou ve ark. 2020).

Evcil hayvanlar, coronavirüslerin doğadaki sirkülasyonun ve artan virülans ile virüsün insanlara adaptasyonundaki rollerinin yanı sıra coronavirüs enfeksiyonlarının neden olduğu ciddi hastalık tabloları ile de karşı karşıya kalmaktadırlar. Coronavirüsler tarafından hayvanlarda meydana getirilen hastalıklar yaklaşık yüz yıldır veteriner hekimler tarafından bilinmektedir. Veteriner hekimler tarafından hayvanlarda önemli olan coronavirüslere karşı etkili aşı ve antiviral tedavi çalışmaları yapılmaktadır. Bu mevcut bilgi birikiminin, günümüzde görülen SARS-COV2 pandemisi ile mücadele noktasında ve gelecekte karşılaşmamız olası yeni coronavirüs salgınlarına karşı profilaktik ve terapötik stratejiler oluşturmak için faydalı olabileceği düşünülmektedir (Decora ve Lorusso 2020).

Bu derlemenin amacı, geniş bir virüs ailesi olan *Coronaviridae* içerisinde sınıflandırılan, hayvanlarda enfeksiyon yapan önemli coronavirüsler hakkında bilgiler sunmak ve bu bilgiler ışığında mevcut SARS-CoV2 pandemisini daha anlamamıza yardımcı olmasının yanı sıra gelecekte karşılaşmamız muhtemel yeni coronavirüs salgınlarının olası semptomları hakkında fikir sahibi olmamızı sağlamaktadır.

## ALPHACORONAVİRÜSLER

*Coronaviridae* virüs ailesi içerisinde en fazla virüs türününün (19'dan fazla) bulunduğu cins olan Alphacoronavirüsler 14 alt cins içermekte ve bu virüsler sadece memeli canlılarda enfeksiyon meydana getirmektedir (Cui ve ark. 2019; ICTV 2020). Alphacoronavirüsler, genellikle insanlarda solunum yolu bozukları meydana getirmelerine rağmen hayvanlarda daha çok sindirim sistemi bozuklukları yapmaktadır (Cui ve ark. 2019). Evcil hayvanlarda önemli enfeksiyonlara neden olan alphacoronavirüsler, *Pedacovirus*, *Rhinacovirus* ve *Tegacovirus* alt cinsleri içerisinde bulunmaktadır (ICTV 2020). *Pedacovirus* alt cinsinde bulunan *Porcine Epidemic Diarrhea Virus* (PEDV), *Rhinacovirus* alt cinsinde bulunan *Severe Acute Diarrhea Syndorme-coronavirus* (SADS-CoV) ile *Tegacovirus* alt cinsinde bulunan *Transmissible Gastroenteritis Virus*

(TGEV) ve *Porcine Respiratory Coronavirus* (PRCoV) domuzlarda enfeksiyon meydana getirirken, kediler için önemli olan *Feline Coronavirus* (FCoV) ve köpekler için önemli olan *Canine Coronavirus*'da (CCoV) *Tegacovirus* alt cinsinde sınıflandırılmaktadır (Decora ve Lorusso 2020). İnsan ve hayvanlarda enfeksiyon meydana getiren Alphacoronavirüslere ait bilgiler Tablo.1'de verilmiştir.

## **Feline Coronavirus (FCoV) Enfeksiyonları**

FCoV enfeksiyonlarının varlığı ilk olarak Nepal'da 1940'lı yıllarda bildirilmiştir. Virüs başta evcil kediler olmak üzere *Felidae* ailesinde bulunan birçok hayvan türünde benzer klinik belirtilerle seyreden enfeksiyonlar meydana getirmektedir (Akın 2013). Serotip 1 ve 2 olarak tanımlanmış iki serotipi bulunan FCoV'ların, evcil veya yabani kedilerin sindirim kanalında apatojen olarak bulunan *Feline Enterik Coronavirus* (FECV) ve hayvanlarda ölümcül klinik hastalık tablosunu meydana getiren *Feline Infectious Peritonitis Virus* (FIPV) olmak üzere iki biotip/patotipi bulunmaktadır. Sporadik olarak görülen FIPV enfeksiyonları, FECV ile doğal enfekte kedilerde virüsün mutasyona uğraması ile meydana gelmektedir (Brownlie ve Whittaker 2017).

FECV'ların bulaşmasında fekal-oral yol önemlidir. Hem FECV ile hem de FIPV ile enfekte kedilerin virüs saçabildikleri kabul edilmesine rağmen FIPV enfeksiyonlarının mutasyonla meydana geldiği ve sağlıklı kedilerde hastalık için predispoze faktörler olmadan FIPV'nin kediler arasında bulaşmadığı kabul edilmektedir (Akın 2013; Brownlie ve Whittaker 2017).

Ülkemizde de varlığı bilinen FIPV enfeksiyonları, evcil veya yabani kedilerde ölümle sonuçlanan hastalıklara neden olmaktadır. Hastalığın başlangıcında ateş, durgunluk, iştahsızlık ve kilo kaybı görülür. Hastalığın yaş (effusive) ve kuru (non-effusive) olmak üzere iki formu bulunmaktadır (Brownlie ve Whittaker 2017). Yaş form daha çok iki yaş altı hayvanlarda meydana gelirken kuru form ise 10 üstü hayvanlarda görülmektedir. Yaş formda peritoneal ve pleval boşluklarda akışkan sıvı toplanması tipiktir. Abdomen şiş olup perküsyonda sıvı hareketi belirgindir. Pleval boşlukta sıvı birikmesine bağlı olarak hırıltılı solunum veya nefes alma güçlüğü görülebilir. Yavru kedilerde hepatit şekillenebilir (Akın 2013). Hastalık hızlı bir şekilde ilerler ve bir iki hafta içinde ölüm şekillenir (Brownlie ve Whittaker 2017). Kuru form ise çeşitli organlarda pyogranülatöz lezyonlarla

**Tablo 1.** Alphacoronavirus cinsinde yer alan virüslere ait bilgiler (Cui ve ark. 2019; Fan ve ark. 2019; ICTV 2020).

Alt cins	Tür/Alt tür	Rezervuar konakçılar	Klinik hastalık tablosu görülen canlı türü
<i>Colacovirus</i>	<i>Bat coronavirus CDPHE15</i>	Yarasa	--
<i>Decacovirus</i>	<i>Bat coronavirus HKU10</i>	Yarasa	--
	<i>Rhinolophus ferrumequinum alphacoronavirus HuB-2013</i>	Yarasa	--
<i>Duvinacovirus</i>	<i>Human coronavirus 229E</i>	Yarasa, alpaka, teh hörgüçlü ve insan	İnsan
<i>Luchacovirus</i>	<i>Lucheng Rn rat coronavirus</i>	Rat	---
<i>Minacovirus</i>	<i>Mink coronavirus 1</i>	Dağ gelinciği Vizon	Dağ gelinciği Vizon
	<i>Ferret coronavirus</i> <i>Mink coronavirus 1</i>		
<i>Minunacovirus</i>	<i>Miniopterus bat coronavirus 1</i>	Yarasa	--
	<i>Miniopterus bat coronavirus HKU8</i>	Yarasa	--
<i>Myotacovirus</i>	<i>Myotis ricketti alphacoronavirus Sax-2011</i>	Yarasa	--
<i>Nyctacovirus</i>	<i>Nyctalus velutinus alphacoronavirus SC-2013</i>	Yarasa	--
	<i>Pipistrellus kuhlii coronavirus 3398</i>	Yarasa	--
<i>Pedacovirus</i>	<i>Porcine epidemic diarrhea virus</i>	Domuz	Domuz
	<i>Scotophilus bat coronavirus 512</i>	Yarasa	--
<i>Rhinacovirus</i>	<i>Rhinolophus bat coronavirus HKU2</i>	Yarasa ve domuz	Domuz
<i>Setracovirus</i>	<i>Human coronavirus NL63</i>	Yarasa ve insan	İnsan
	<i>NL63-related bat coronavirus strain BtKYNL63-9b</i>	Yarasa	--
<i>Soracovirus</i>	<i>Sorex araneus coronavirus T14</i>	Sivri burunlu fare	--
<i>Sunacovirus</i>	<i>Suncus murinus coronavirus X74</i>	Asya sivri faresi	--
<i>Tegacovirus</i>	<i>Alphacoronavirus 1</i>	Domuz Domuz Köpek Kedi	Domuz Domuz Köpek Kedi
	<i>Transmissible gastroenteritis virus</i>		
	<i>Porcine respiratory coronavirus</i>		
	<i>Canine coronavirus</i> <i>Feline coronavirus</i>		

karakterizedir. Ayrıca ülseratif kolit kuru form için tipiktir. Hastalığa yakalanan hayvanlarda üveitis ve korioerentise bağlı olarak iriste meydana genel renk değişiklikleri önemlidir. 2 yaş altı hayvanlarda görülebilen kuru form ise genellikle merkezi sinir sistemi bulguları görülmektedir (Akin 2013). Hastalığın tanısında laboratuvar testleri tek başına yeterli olmamakta ve klinik belirtiler ile desteklenmesi gerekmektedir (Akin 2013; Brownlie ve Whittaker 2017).

### **Canine Coronavirus (CCoV) Enfeksiyonları**

CCoV enfeksiyonları ilk olarak 1971 yılında orta şiddetli gastroenterit tablosu gösteren bir köpekte tanımlanmıştır. Ülkemizde de varlığı bilinen CCoV enfeksiyonları, evcil ve yabani köpeklerin dünya genelinde yaygın olarak görülen bir enfeksiyondur (Yeşilbağ ve ark. 2004; Brownlie ve Whittaker 2017). Hastalığın bulaşmasında fekal-oral yol önemlidir. Ayrıca, asemptomatik köpeklerin klinik belirti göstermeden virüsün

uzun süreli saçılımına neden olabileceği düşünülmektedir (Yeşilbağ ve ark. 2004).

CCoV enfeksiyonları genel olarak köpek yavrularının bir enfeksiyonu olmakla birlikte genellikle orta şiddetli gastroenterit tablosu meydana getirmektedir. Diğer patojenlerle birlikte seyreden enfeksiyonlarda ishal, kusma, dehidrasyon, hemoraji ve kilo kaybı şekillenebilmektedir. Ölüm genellikle nadir olarak meydana gelir (Yeşilbağ ve ark. 2004; Decora ve Lorusso 2020).

### **Transmissible Gastroenteritis Virus (TGEV) Enfeksiyonları**

Domuzlarda bilinen en eski koronavirüs enfeksiyonu olan TGEV, dünya genelinde yaygın olarak görülmektedir. Ancak TGEV ile ilgili ülkemizde sınırlı sayıda çalışma bulunmakta olup, yapılan serolojik incelemeler de domuzlarda TGEV antikoları tespit edilememiştir (Albayrak ve ark. 2013; Brownlie ve Whittaker 2017).

TGEV enfeksiyonları her yaşta domuzlarda görülmekle birlikte yavru domuzlarda hastalık tablosu daha şiddetli seyredebilmektedir. TGEV enfeksiyonları yetişkin domuzlarda tipik olarak asemptomatik olmakla birlikte, bazı salgınlarda klinik belirtiler ve hatta yüksek ölüm oranları görülebilmektedir. TGEV enfeksiyonlarında klinik belirtiler kusma, hızlı kilo kaybı, sarı renkli ishal, dehidrasyon ile karakterizedir. Köpek ve kedilerin deneysel olarak TGEV ile enfekte oldukları ve yapılan çalışmalarda TGEV'nin FCoV ve CCoV ile genetik olarak yakın ilişkili olduğu görülmüştür. TGEV'nin olası atasal orijinin CCoV olabileceği kabul gören bir durumdur (Brownlie ve Whittaker 2017; Decora ve Lorusso 2020).

### **Porcine Epidemic Diarrhoea Virüs (PEDV) Enfeksiyonları**

Domuzlarda gastroenterit yapan coronavirüsler arasında bulunan PEDV enfeksiyonları daha çok yavru domuzlarda görülmektedir. PEDV enfeksiyonlarının klinik belirtileri TGEV enfeksiyonlarına benzerlik göstermesine rağmen bazı salgınlarda ölüm oranı %80'lere ulaşabilmektedir (Brownlie ve Whittaker 2017). PEDV'nin atasal orijinin TGEV'nin aksine yarasa kökenli olduğu düşünülmektedir (Decora ve Lorusso 2020).

### **Severe Acute Diarrhoea Syndrome-Coronavirus (SADS-CoV) Enfeksiyonları**

Domuzlarda gastroenterit yapan virüslerden biri de SADS-CoV'dur. Etken yarasa orijinli olup *Rhinolophus bat coronavirus* HKU2 (HKU2-CoV) ile % 96-98 oranında nükleotid benzerliği sergilemektedir. ICTV tarafından yapılan son düzenlemeler sonucu ile SADS-CoV ile HKU2-CoV aynı virüs türü içinde sınıflandırılmaktadır (Brownlie ve Whittaker 2020).

### **Porcine Respiratory Coronavirus (PRCoV) Enfeksiyonları**

Alphacoronavirüsler içerisinde bulunan ve domuzlarda gastroenterit tablosu oluşturan diğer virüs türlerinin aksine PRCoV enfeksiyonları solunum sistemi bozukları meydana getirmektedir (Decaro ve Lorusso 2020). PRCoV'nin atasal orijinin TGEV olduğu kabul edilmekte olup yapılan araştırmalar sonucunda TGEV'nin spike geninde meydana gelen delesyon mutasyonu sonucu ile virüsün enterik tropizmini kaybettiği tespit edilmiştir (Brownlie ve Whittaker 2017).

Dünya genelinde yaygın olarak PRCoV enfeksiyonları ile ilgili ülkemizde yapılan sınırlı sayıda çalışmada enfeksiyonun varlığına ait bir kanıt bulunamamıştır (Albayrak ve ark.

2013; Decaro ve Lorusso 2020). PRCoV enfeksiyonları her yaş grubundaki domuzlarda subklinik veya orta şiddetli enfeksiyonlara neden olurken, hastalığın klinik belirtileri arasında ateş, değişik derecelerde solunum güçlüğü ve iştahsızlık dikkat çekicidir (Brownlie ve Whittaker 2017).

## **BETACORONAVİRÜSLER**

Betacoronavirüsler 5 alt cins içermekte olup, genel olarak memeli hayvanlarda enfeksiyon meydana getirmektedir (Cui ve ark. 2019; ICTV 2020). Bu virüs cinsi içerisinde yer alan viral etkenler hem evcil ve yabani hayvan türlerinde ciddi enfeksiyonlar şekillendirilirken, hem de insanlarda epidemiy hatta pandemilere neden olabilmektedirler (Decaro ve Lorusso 2020). Önemli hayvan patojenleri olan *Bovine Coronavirus* (BCoV), *Equine Coronavirus* (ECoV) ve *Porcine Hemagglutinating Encephalomyelitis Virus* (PHEV) Embecovirus alt cinsinde yer alırken, insanlarda önemli salgınlara neden olmuş SARS-CoV1 ve SARS-CoV2 Sarbecovirus alt cinsinde, MERS-CoV ise *Merbecovirus* alt cinsinde yer almaktadır (Decaro ve Lorusso 2020; ICTV 2020). İnsan ve hayvanlarda enfeksiyon meydana getiren betacoronavirüslere ait bilgiler Tablo. 2'de verilmiştir.

### **Bovine Coronavirus (BCoV) Enfeksiyonları**

Siğirlerde önemli sindirim ve solunum sistemi enfeksiyonlarına neden olan BCoV ilk olarak 1973 yılında Amerika'da ishalleri bir buzağıda tespit edilmiştir (Brownlie ve Whittaker 2017). Dünya genelinde yaygın olarak görülmekte olan BCoV enfeksiyonlarının ülkemizde de varlığı bilinmekte ve buzağı ölümlerinin en önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Gumusova ve ark. 2007; Brownlie ve Whittaker 2017). Hastalığın en önemli bulaşma yollarının fekal-oral ve havayolu olduğu kabul edilmekte olup asemptomatik taşıyıcı siğirlerin de bulaşmada önemli rol oynadıkları vurgulanmaktadır (Amer 2018).

BCoV enfeksiyonları siğirlerde üç farklı hastalık tablosu meydana getirebilmektedir. Özellikle üç haftalık yaşta olan buzağılarda ishalleri karakterize hastalık tablosunda bağırsak villusları yıkılanmakta ve çoğu zaman kanlı şiddetli ishal, dehidrasyon ve ölüm meydana gelmektedir. Ayrıca hastalık yüksek mortalite ile seyretmektedir. Kış dizanterisi olarak adlandırılan ve yetişkin sağmal siğirlerde gözlenen diğer hastalık tablosunda süt veriminde meydana gelen dramatik düşüş ile enterit dikkat çekicidir. BCoV tarafından meydana



**Tablo 2.** Betacoronavirus cinsinde yer alan virüslere ait bilgiler (Han ve ark. 2006; Brownlie ve Whittaker 2017; Cui ve ark. 2019; Fan ve ark. 2019; Decaro ve Lorusso 2020; ICTV 2020; Zhang ve ark. 2020; Zhou ve ark. 2020).

Alt cins	Tür/Alt tür	Rezervuar konakçılar	Klinik hastalık tablosu görülen canlı türü
Embecovirus	<i>Betacoronavirus 1</i> <i>Human enteric coronavirus</i> <i>Human coronavirus OC43</i> <i>*Bovine coronavirus</i> <i>Equine coronavirus</i> <i>Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus</i>	İnsan İnsan, sığır Sığır Tek tırnaklılar Domuz	İnsan İnsan Sığır Tek tırnaklılar Domuz
	<i>China Rattus coronavirus HKU24</i>	Rat	--
	<i>Human coronavirus HKU1</i>	İnsan	İnsan
	<i>Murine coronavirus</i> <i>Murine hepatitis virus</i> <i>Rat coronavirus</i>	Fare Rat	Fare Rat
	<i>Myodes coronavirus 2JL14</i>	Kızıl sırtlı tarla faresi	--
<i>Hibecovirus</i>	<i>Bat Hp-beta coronavirus Zhejiang2013</i>	Yarasa	--
<i>Merbecovirus</i>	<i>Hedgehog coronavirus 1</i>	Kirpi	--
	<i>Middle East respiratory syndrome-related coronavirus</i>	Yarasa, tek hörgüçlü deve ve insan	İnsan ve tek hörgüçlü deve
	<i>Pipistrellus bat coronavirus HKU5</i>	Yarasa	--
	<i>Tylonycteris bat coronavirus HKU4</i>	Yarasa	--
<i>Nobecovirus</i>	<i>Eidolon bat coronavirus</i>	Yarasa	--
	<i>Rousettus bat coronavirus GCCDC1</i>	Yarasa	--
	<i>Rousettus bat coronavirus HKU9</i>	Yarasa	--
<i>Sarbecovirus</i>	<i>Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus</i>	Yarasa, misk kedisi ve insan	İnsan
	<i>Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2</i>	Yarasa, pangolin ve insan	İnsan

\*BCoV-benzeri koronavirüsler evcil ve yabani birçok ruminant türünde tespit edilmiştir. Ancak ICTV kayıtlarında bulunmadığı için tabloda yer verilememiştir. Bu virüsler evcil veya yabani ruminant türlerinde sindirim ve/veya solunum sistemini ilgili hastalık tablosu meydana getirmektedir (Decaro ve Lorusso 2020).

getirilen bir diğer hastalık tablosunda da tüm yaştaki sığırlarda solunum sistemi bozukları şekillenmekte ve shipping fever olarak adlandırılmaktadır (Amer 2018).

Sığırlarda görülen BCoV enfeksiyonlarına benzer hastalıklar evcil ve yabani birçok ruminant türünde de tespit edilmiştir. BCoV-benzeri koronavirüsler olarak adlandırılan bu viral etkenlerin antijenik ve genetik olarak benzerliklerinden dolayı atasal orijinlerinin BCoV olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca BCoV'un *China Rattus coronavirus HKU24* ve HCoV-OC43 ile olan benzerlikleri dikkat çekicidir (Brownlie ve Whittaker 2017; Amer 2018). BCoV ve BCoV-benzeri koronavirüsler arasında konakçı ve doku tropizm değişkenliğini açıklayan birkaç sekans farklılıkları bulunmaktadır (Brownlie ve Whittaker 2017).

#### **Equine Coronavirus (ECoV) Enfeksiyonları**

Atlarda şimdiye kadar bilinen tek koronavirüs olan ECoV'un BCoV kökenli olduğu kabul edilmektedir. İlk başlarda hastalığın sadece tayları etkilediği düşünülmeye rağmen ilerleyen

yıllarda yetişkin atlar ve eşeklerde de enfeksiyonlar tespit edilmiştir (Decaro ve Lorusso 2020).

#### **Porcine Hemagglutinating Encephalomyelitis Virüs (PHEV) Enfeksiyonları**

PHEV enfeksiyonları ilk olarak 1957 yılında ensefalomyelitisi bir domuzda tespit edilmiştir (Decaro ve Lorusso 2020). Hastalığın özellikle solunum yolu ile yayıldığı kabul edilmekle olup kusma ile karakterize hastalık tablosu özellikle immun sistemi gelişmemiş üç haftalık yaşa kadar domuz yavrularında görülmektedir. Nörolojik bozukluklar ise diğer yaş gruplarındaki domuzlar da meydana gelmektedir (Brownlie ve Whittaker 2017). PHEV'un atasal orijinin BCoV olduğu düşünülmektedir (Decaro ve Lorusso 2020).

#### **Middle East Respiratory Syndrome-Related Coronavirus (MERS-CoV) Enfeksiyonları**

MERS-CoV enfeksiyonları ilk olarak 2012 yılında Suudi Arabistan'da tespit edilmiş olup zoonotik karakterli olan



MERS-CoV, insanlarda asemptomatik, orta şiddetli üst solunum yolları enfeksiyonu veya ölümlü sonuçlanan şiddetli solunum bozukluklarına neden olurken tek hörgüçlü develer de asemptomatik veya burun/göz yaşı akıntısı, öksürük, ateş, iştah kaybı ile seyreden orta şiddetli üst solunum yolları enfeksiyonlarına neden olabilmektedir (Killerby ve ark. 2020).

### DELTACORONAVİRÜSLER VE GAMMACORONAVİRÜSLER

Deltacoronavirüsler içerisinde *Andecovirus*, *Buldecovirus* ve *Herdecovirus* alt cinsleri yer almaktadır. *Buldecovirus* alt cinsinde yer almakta olan bir virüs türü domuzlarda enfeksiyon meydana getirirken, diğer virüs türleri kuşlarda enfeksiyon

oluşturmaktadır (Cui ve ark. 2019; ICTV 2020).

*Coronaviridae* ailesinde sınıflandırılmasına rağmen bir deniz memelisinde enfeksiyon meydana getiren *Beluga whale coronavirus* SW1'inde içerisinde yer aldığı gammacoronavirüsün diğer üyeleri kuşlarda enfeksiyon oluşturmaktadır. Bu türler arasında özellikle yetiştiriciliği yapılan kanatlı türleri için önemli *Infectious Bronchitis Virus* (IBV) ve *Turkey Coronavirus*'ta (TCoV) bulunmaktadır (Cavanagh 2005; Cui ve ark. 2019; ICTV 2020). Gammacoronavirüsler içerisinde üç alt cins bulunmakta ve kapsadıkları virüslere ait bilgiler Tablo. 3'de verilmiştir.

### *Infectious Bronchitis Virus* (IBV) Enfeksiyonları

**Tablo 3.** Gammacoronavirus cinsinde yer alan virüslere ait bilgiler (Cavanagh 2005; Fan ve ark. 2019; Decaro ve Lorusso 2020; ICTV 2020).

Alt cins	Tür/Alt tür	Rezervuar konakçılar	Klinik hastalık tablosu görülen canlı türü
<i>Brangacovirus</i>	<i>Goose coronavirus</i> CB17	Kaz	--
<i>Cegacovirus</i>	<i>Beluga whale coronavirus</i> SW1	Balina	Balina
<i>Igacovirus</i>	<i>Avian coronavirus</i>		
	<i>Infectious bronchitis virus</i>	Tavuk ve diğer kuşlar	Tavuk ve diğer kuşlar
	<i>Turkey coronavirus</i>	Hindi	Hindi
	<i>Pheasant coronavirus</i>	Sülün	Sülün
	<i>Duck coronavirus</i>	Ördek	--
	<i>Goose coronavirus</i>	Kaz	--
	<i>Pigeon coronavirus</i>	Güvercin	Güvercin
	<i>Avian coronavirus</i> 9203	Tavuk	--
	<i>Duck coronavirus</i> 2714	Ördek	--

Kanatlı hayvan sektörü açısından önemli olan ve yaklaşık bir asırdır varlığı bilinen IBV enfeksiyonlarının geniş bir coğrafyayı içine alan birçok ülke de görülebmesinin nedeni olarak, virüsün geniş antijenik varyasyona sahip olması ile ilişkilendirilmektedir (Cavanagh 2005).

Hastalığın bulaşmasında havayolu ve dışkı ile bulaşık yemlerin rol oynadığı düşünülmektedir (Brownlie ve Whittaker 2017). Bütün IBV'ları primer olarak solunum sistemi mukozalarında yaygın hasarlara neden olmasına rağmen bazı IBV'lerin enterotropizm gösterdiği de gözlenmiştir (Cavanagh 2005; Decaro ve Lorusso 2020). IBV, özellikle dört haftalık yaşta küçük hayvanlarda şiddetli solunum sistemi bozuklukları, nefes darlığı, öksürük gibi belirtileri takiben ortalama %25-30 civarında (bazen %75'lere varabilen) ölümler meydana getirebilmektedir. Daha az virülansa sahip virüsler tarafından meydana getirilen salgınlarda orta şiddetli solunum bozukluklarının yanı sıra daha az ölüm oranları da görülebilmektedir. Özellikle dişi civcivlerin etkilendiği bazı vakalarda ovidukta meydana gelen kalıcı hipoplazi nedeniyle yumurta veriminde ve kalitesinde azalma

görülebilmektedir (Brownlie ve Whittaker 2017). Bazı vakalarda da IBV'un böbreklerde çoğaldığı ve çeşitli hasarlara neden olduğu bilinmektedir. IBV enfeksiyonlarına bazen sekonder bakteriyel enfeksiyonlarda eşlik etmektedir. Bu durumda daha şiddetli enfeksiyon ve ölümler görülebilmektedir (Cavanagh 2005).

### *Turkey Coronavirus* (TCoV) Enfeksiyonları

Yüksek genetik benzerliğinin bulunduğu IBV'un tavuklarda özellikle solunum sistemi bozuklukları yapmasının aksine hindilerde görülen TCoV enfeksiyonlarına ait klinik belirtiler sindirim sisteminde görülmektedir. TCoV'a tüm yaş grubu hindiler duyarlı olmasına rağmen şiddetli enterik bozukluklar beş haftalık yaşa kadar olan hindilerde görülmektedir. Hastalıkta görülen iştah kaybı, sulu ishal, dehidrasyon, hipotermi, zayıflama sonucunda özellikle genç hayvanlarda ölüm meydana gelebilmektedir (Brownlie ve Whittaker 2017).

## SONUÇ

2019 yılı sonlarında ortaya çıkan ve hemen hemen tüm dünyayı

içine alan SARS-CoV2 pandemisi nedeniyle coronavirüsler dünyanın en önemli gündem maddesi haline gelmiştir. Bilim dünyası, bir yandan hasta insanların tedavi sürecini hızlandıracak ve daha etkili tedavi seçenekleri sunabilecek antiviral ajanların geliştirilmesine ve diğer yanda da koruyucu amaçla uygulanabilecek bir aşının geliştirilmesi gibi mevcut pandeminin etkisini azaltacak çalışmalara yoğunlaşmış durumdadır. Uzun süredir hayvanlarda enfeksiyon meydana getiren bazı coronavirüslere karşı uygulanan ve başarılı sonuçların alındığı aşıların varlığı, SARS-CoV2 için yürütülen bu aşı çalışmalarının başarı ile sonuçlanacağına olan inancımızı arttırmaktadır.

Geçmişten günümüze gelen coronavirüsler hakkındaki bilgi birikimi sayesinde coronavirüslerin yeni doku tropizmi kazanma ve türler arası bariyerleri atlayarak yeni konakçılarda enfeksiyon yapabilme kabiliyetleri olduğunu doğrulamaktadır (Amer 2018). Özellikle yarasa ve rodent coronavirüslerinin evcil veya yabani hayvanları ara konakçı olarak kullanarak daha sonra insan enfeksiyonları yaptığını ve hatta bu enfeksiyonların pandemilere neden olabildiğini üzüntü verici bir şekilde insanoğlu öğrenmiş bulunmaktadır (Cui ve ark. 2019; Decaro ve Lorusso 2020). Coronavirüsler, köken aldıkları atasal orijinleri açısından incelendiğinde birçok coronavirüsün farklı bir hayvan türünde enfeksiyon yapan bir coronavirüsten köken aldığı anlaşılmaktadır. Bu durum SARS-CoV1, MERS-CoV ve SARS-CoV2 gibi insan patojenlerinin yanı sıra hayvan enfeksiyonlarına neden olan coronavirüsler içinde geçerlidir. Şöyle ki, sığırlarda enfeksiyon meydana getiren BCoV'dan, diğer evcil ve yabani ruminant türlerinde enfeksiyon meydana getiren BCoV-benzeri coronavirüslerin yanı sıra domuzlarda enfeksiyon yapan PHEV, köpeklerde enfeksiyon yapan *canine respiratory coronavirus*, atlarda enfeksiyon yapan ECoV ve hatta insanlarda görülen HCoV-OC43'ün köken aldığı düşünülmektedir. BCoV sığırlarda özellikle sindirim sistemi bozuklukları meydana getirirken ECoV atlarda sindirim sistemi bozuklukları, HCoV-OC43 insanlarda ve *canine respiratory coronavirus* ise köpeklerde primer olarak solunum sistemi enfeksiyonları meydana getirmektedir. Ayrıca domuzlardaki PHEV enfeksiyonlarında çoğu coronavirüs enfeksiyonunda görülen klinik tablonun aksine nörolojik belirtilerde görülebilmektedir (Decaro ve Lorusso 2020). Bu durum coronavirüslerin türler arası bariyeri aşması ve aynı zamanda değişen doku tropizmine örnek olarak verilebilir. Bu kabiliyetleri kazanmalarının en önemli sebepleri olarak

ise viral RNA polimerazın özelliğinden kaynaklanan yüksek mutasyon oranları ve RNA replikasyonu sırasında rastgele template değişimi ile homolog rekombinasyona yönelik istisnai eğilimleri sayılabilmektedir (Amer 2019). Coronavirüslerin konakçı spektrumu veya doku tropizmi üzerine, spike proteininde meydana gelen mutasyonların etkisinin olduğu bilinmektedir (Brownlie ve Whittaker 2017). Bu bilgiler ışığında gelecek yıllarda insan veya hayvanlarda önemli salgınlara neden olabilecek yeni coronavirüslerin ortaya çıkabileceği düşüncesi gerçekçi bir tahmin olarak kabul edilebilir. Hem mevcut SARS-CoV2 ile olan mücadele noktasında hem de ortaya çıkabilecek yeni coronavirüslerle mücadele için evcil ve yabani hayvanlarda enfeksiyon yapan coronavirüslerin iyi anlaşılması ve gözlenmesi gerektiği düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

- Akın H. (2013). Türkiye'de evcil kedilerde feline coronavirus enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve moleküler karakterizasyonu. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Doktora Tezi, 2-28.
- Albayrak H, Ozan E, Cavunt A. (2013). A serological survey of selected pathogens in wild boar (*Sus scrofa*) in northern Turkey. *Eur J Wildl Res*, 59:893-897.
- Amer HM. (2018). Bovine-like coronaviruses in domestic and wild ruminants. *Anim Health Res Rev*, 19:113-124.
- Brownlie J, Whittaker G. (2017). Coronaviridae. In; Fenner's veterinary virology, MacLachlan NJ and Dubovi EJ (Ed), 5th ed., 435-461, Elsevier Inc, United Kingdom.
- Cavanagh D. (2005). Coronaviruses In poultry and other birds. *Avian Pathol*, 34(6): 439-448.
- Cui J, Li F, Shi ZL. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 17 (3): 181-192.
- Decaro N, Lorusso A. (2020). Novel human coronavirus (SARS-CoV-2): A lesson from animal coronaviruses. *Vet Microbiol*, 244: 1-18.
- Fan Y, Zhao K, Shi ZL, Zhou P. (2019). Bat coronaviruses in China. *Viruses*, 11(3): 210.
- Gumusova S, Yazıcı Z, Albayrak H, Meral Y. (2007). Rotavirus and coronavirus prevalence in healthy calves and calves with diarrhoea. *Med Weter*, 63(1): 62-64.

- Han MG, Cheon DS, Zhang X, Saif LJ. (2006). Cross-protection against a human enteric coronavirus and a virulent enteric coronavirus in gnotobiotic calves. *J Virol*, 88(24): 12350-12356.
- ICTV. (2020). International Committee on Taxonomy of Viruses. Available at <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>, Accessed 12 June 2020.
- Killerby ME, Biggs HM, Midgley CM, Gerber SI, Watson JT. (2020). Middle East respiratory syndrome coronavirus transmission. *Emerg Infect Dis*, 26(2): 191-198.
- Wang W, Lin XD, Guo WP, Zhou RH, Wang MR, Wang CQ, Ge S, Mei SH, Li MH, Shi M, Holmes EC, Zhang YZ. (2015). Discovery, diversity and evolution of novel coronaviruses sampled from rodents in China. *Virology*, 474: 19-27.
- WHO. (2020). World Health Organization, WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Available at <https://covid19.who.int/>, Accessed 16 June 2020.
- Yeşilbağ K, Yılmaz Z, Torun S, Pratelli A. (2004). Canine coronavirus infection in Turkish dog population. *J Vet Med*, B 51; 353-355.
- Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. (2012). Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*, 367 (19): 1814-1820.
- Zhang T, Wu Q, Zhang Z. (2020). Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol*, 30; 1346-1351.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579: 270-273.

## Laboratory Diagnosis Methods of Today's Pandemic COVID-19

Dilek DÜLGER<sup>1</sup>, Seda EKİCİ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology, Karabük University Faculty of Medicine, Karabük, TURKEY

<sup>2</sup>Veterinary Control Central Research Institute, Ankara, TURKEY

ORCID: <sup>1</sup>0000-0003-3640-5686 <sup>2</sup>0000-0002-7982-5261

### ABSTRACT

This review is based on the laboratory diagnostic methods of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Disease 19 (Covid-19) caused by a new type of corona virus (SARS-CoV-2) in Wuhan, Hubei province, China, causing a pandemic in a short time. It is prepared to provide relevant information. In order to prevent the Covid-19 pandemic, which causes a serious global destruction, the development of sensitive and specific laboratory diagnostic methods is crucial to identify cases quickly and reliably. Molecular and serological tests are used for the diagnosis of Covid-19 as in the diagnosis of all viral diseases. For accurate and reliable test results, it is decided which test should be done by considering the serological response and the stage of the disease. The virus reaches its peak concentration on the 5th day after infection begins. Therefore, the virus can be easily detected in the samples from the nasopharynx up to seven days after the onset of the disease by PCR testing. In our country, real-time PCR-based analysis method targeting RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) gene fragment is routinely used to diagnose Covid-19 disease. For the diagnosis of Covid-19; ideal samples for PCR-based analysis procedures are; swab samples taken from the nasopharynx and / or oropharynx and bronchoalveolar lavage fluid and sputum samples in patients with pneumonia. Besides, for the serological diagnose of Covid-19; ELISA kits that provide detection of spike proteins and recombinant nucleocapsid protein and rapid diagnostic kits have been developed to detect the antibodies or viral components in nasopharyngeal secretions The World Health Organization (WHO) recommends the use of rapid antigen and antibody tests for the diagnosis of Covid-19 for surveillance studies.

**Key words:** Covid-19, Molecular, SARS-Cov-2, Serological.

## Günümüz Pandemi COVID-19'un Laboratuvar Tanı Yöntemleri

### ÖZET

Bu derleme, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde yeni bir korona virüs türünden (SARS-CoV-2) kaynaklanan ve kısa bir süre içinde pandemiye sebep olan, Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs Hastalığı 19 (Covid-19) un laboratuvar teşhis metotları ile ilgili bilgi vermek amacıyla hazırlanmıştır. Global olarak ciddi bir tahribata yol açan Covid-19 pandemisini önleyebilmek adına, hassas ve spesifik laboratuvar teşhis metotlarının geliştirilmesi, vakaların hızlı ve güvenilir şekilde tanımlanabilmesi için oldukça önemlidir. Tüm viral hastalıkların tanısında olduğu gibi Covid-19'un tanısı için de moleküler ve serolojik testler kullanılmaktadır. Doğru ve güvenilir test sonuçları için, serolojik yanıt ve hastalığın evresi göz önünde bulundurularak, hangi testin yapılması gerektiğine karar verilmektedir. Virüs pik konsantrasyonuna enfeksiyon başladıktan sonraki 5. günde ulaşmaktadır. Bu nedenle virüs, hastalığın başlangıcından sonraki yedi güne kadar nazofarenksten alınan örneklerde, PCR testi ile kolayca tespit edilebilir. Ülkemizde RNA'ya bağlı RNA polimeraz (RdRp) gen fragmanını hedefleyen gerçek zamanlı PCR tabanlı analiz metodu, Covid-19 hastalığını teşhis etmek üzere rutin olarak kullanılmaktadır. Covid-19 tanısına yönelik PCR tabanlı analiz işlemleri için ideal numuneler; nazofarenks ve/veya orofarenksten alınan sürüntü örnekleri ve pnömonili hastalarda bronkoalveolar lavaj sıvısı ile balgam örnekleridir. Ayrıca, Covid-19'un serolojik olarak teşhis edilebilmesi için spike proteinlerinin ve rekombinant nükleokapsid proteini tespitini sağlayan ELISA kitleri ve nazofarengeal sekresyonlardaki antiikorların ya da viral bileşenlerin tespiti amacıyla geliştirilen hızlı tanı kitleri kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Covid-19 tanısında hızlı antijen ve antikor testlerinin kullanımını sürveyans çalışmaları için tavsiye etmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Covid-19, Moleküler, SARS-Cov-2, Serolojik.

## GİRİŞ

Çin'in Wuhan şehrinde canlı hayvan pazarında ortaya çıktığı düşünülen Koronavirüs hastalığı-19 (Covid-19), insanlarda ciddi mortalite ve morbiditeyle seyreden bulaşıcılığı oldukça yüksek bir hastalıktır. Yeni bir virüsten kaynaklanan bu salgın 30 Ocak 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "uluslararası boyutta halk sağlığı acil durumu" olarak ilan edilmiştir (Wang ve ark. 2020). Virüsün kısa sürede ve hızlı bir şekilde dünya geneline yayılmasının ardından, 11 Mart 2020 tarihinde bu durum pandemi olarak tanımlanmıştır (Lauer ve ark. 2020). Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi (ICTV) tarafından bu yeni virüs SARS-CoV-2 ve sebep olduğu hastalık da Covid-19 olarak adlandırılmıştır (Gorbalenya ve ark. 2020).

Yeni bir virüsten kaynaklı Covid-19 için henüz spesifik bir tedavi veya aşı bulunmamaktadır. Hastalığın seyri için zamanında gerçekleştirilen hızlı ve doğru teşhis ile şüpheli ve pozitif vakalarda izolasyon uygulanması toplum sağlığı açısından oldukça önemlidir. SARS-CoV-2'nin kesin teşhisi için, spesifik bir gen dizilimini çoğaltmayı amaçlayan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tabanlı analizler önerilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü 19 Mart 2020 tarihinde şüpheli Covid-19 vakaların teşhisi için geçici bir rehber yayınlamıştır (WHO 2020).

Covid-19 tarama testlerinde, tüm viral etkenlerde olduğu gibi tanı için iki temel prensip mevcuttur. Bu prensiplerden birincisinde virüsün kendisi, ikincisinde ise konak canlının virüse verdiği yanıt belirlenmeye çalışılmaktadır (Bruning ve ark. 2017; Patel ve ark. 2020; Hodinka 2020). Serolojik tabanlı antikor ve antijen tespitine yönelik analizlerde çapraz reaksiyon nedeniyle hatalı pozitif sonuçlar meydana gelebilir (Park ve ark. 2020). Bu nedenle, gerçek zamanlı ters transkriptaz (real time reverse transkriptaz) polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) temeline dayalı metod, dünya genelinde Covid-19 tanısı için en etkili laboratuvar tanı testi olmayı sürdürmektedir (Zou ve ark. 2020).

### COVID-19 Tanısında Kullanılan Laboratuvar Testleri

#### 1. Moleküler testler

Covid-19 tanısı için PCR tabanlı metodlar ve virüs genomunu tespit etmeye yönelik dizileme metodları kullanılan mevcut moleküler testlerin temelini oluşturur. SARS-CoV-2' ye ait tam genom, hastalık başlangıcından kısa bir süre sonra bilim dünyası ile paylaşılmıştır (Zou ve ark. 2020). Ardından,

Alman bilim insanları tarafından geliştirilen ve bir hastanın burun ve boğaz sürüntü örnekleri ile çalışılan PCR tabanlı ilk Covid-19 tanı protokolü Dünya Sağlık Örgütü tarafından tavsiye edilmiştir (WHO 2020). Covid-19'un tanısı için kullanılan bu mevcut protokole, SARS-CoV-2 ile aynı aileden olan SARS virüsü arasındaki benzer genetik özellikler göz önünde bulundurulmuş ve bu genomik veriler ışığında SARS-CoV-2'nin sahip olduğu E geni ile RNA'ya bağlı RNA polimeraz enzim geninin tespit edilmesi hedeflenmiştir. Elde edilen bu protokolün ardından, ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), virüsün kapsid yapısında yer alan N genindeki üç ayrı genomik dizi ile RNA'ya bağımlı RNA polimeraz genini tespit etmeye yönelik bir başka test protokolünü geliştirmiştir.

Covid-19 vakalarının tanımlanması, nükleik asit dizilemesi ile doğrulanan, gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (rRT-PCR) gibi virüse ait nükleik asit dizilerinin saptanması esasına dayanır (Gorbalenya ve ark. 2020). Bu PCR tabanlı tanı metodlarında, pozitif kontrolün sentetik gen olarak kullanılması testin sonucunun güvenilirliği açısından tavsiye edilir (Wang ve ark. 2020; Winichakoon ve ark. 2020). Yapılan çalışmalarda N, E ve S genlerini hedefleyen moleküler teknikler için farklı protokoller yayınlanmış olsa da, SARS-CoV-2'deki tek bir tanımlayıcı genin amplifikasyonunu hedefleyen rRT-PCR analizinin doğrulama için yeterli olacağı bildirilmektedir. Ülkemizde buyaklaşım kapsamında T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı tarafından yetkilendirilmiş laboratuvarlarda yapılan testler; RdRp gen fragmanını hedefleyen gerçek zamanlı PCR (qPCR) (RT-qPCR) analizlerini kapsamaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2020).

PCR tabanlı analiz işlemlerinde Covid-19 için ideal numuneler; nazofarenks ve/veya orofarenksten alınan sürüntü örnekleri ve pnömoni hastalarda bronkoalveolar lavaj sıvısı ile balgam örnekleridir. Wang ve ark. (2020), Covid-19 pozitif 205 hasta ile yaptıkları çalışmada, elde ettikleri 1070 numunede SARS-CoV-2 virüsünün RNA' sını en yoğun şekilde alt solunum yolu numunelerinde belirlemişlerdir. Covid-19 hastalarıyla yapılan bir başka çalışmada, SARS-CoV-2 konsantrasyonunun 5. günden önce pik noktasına ulaştığı ve boğaz sürüntüsünden elde edilen numunelerde canlı virüs izolasyonunun kolaylıkla yapılabildiği gösterilmiştir. Hastalık semptomlarının genellikle ilk haftanın sonuna doğru azaldığı, ancak boğaz sürüntüsü numunelerinde ikinci haftaya kadar SARS-



CoV-2'nin saptandığı gözlenmiştir. Bu klinik çalışmada, üç hafta boyunca altı pozitif vakanın (n=9) dışkı ve balgam örneklerinde viral RNA tespit edilmiş, ancak klinik semptom gözlenmemiştir (Wölfel ve ark. 2020). Wu ve ark. (2020)'nin, dışkı örneklerinde SARS-CoV-2 RNA'sını saptamaya yönelik çalışmasında % 55 oranında pozitif sonuç elde edilmiş, ayrıca hastalarda ilk belirtilerin görünmesinin ardından SARS-CoV-2 virüsünün solunum yolu örneklerinde ortalama 16.7 gün, dışkı örneklerinde ise ortalama 27.9 gün boyunca tespit edildiği belirlenmiştir. Toplum sağlığı açısından, SARS-CoV-2'nin balgam ve dışkı yoluyla uzun süreli saçılım yapabilmesi göz önünde bulundurulması gereken önemli bir durumdur (Pan ve ark. 2020).

Covid-19'un tanımlanması ve doğrulanması için en uygun standart yöntem nükleik asit amplifikasyon testi ile sekanslama analizidir ve PCR tabanlı tanı testinin yaygınlaştırılması gerekmektedir (DSÖ 2020). Güvenilirliği yüksek Covid-19 tanı testleri salgının kontrol altına alınabilmesi için kritik bir öneme sahiptir (European Commission 2020).

## 2. Serolojik Testler

Mevcut test stratejisi ECDC ve DSÖ'nun da önerdiği gibi Covid-19 tanısında SARS-CoV-2 RNA'sını saptamaya yönelik moleküler tanımlamaları içerir. Ancak, moleküler testlerin donanımlı laboratuvarlar, kalifiye çalışanlar gibi birçok özel durum gerektirmesi sebebiyle, konakçının SARS-CoV-2'ye karşı geliştirdiği antikorları belirlenebilmesi için serolojik tabanlı, güvenilir ve hızlı testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Hızlı antijen ve antikor testleri, virüs yayılımının izlenmesi ve kontrol altına alınabilmesi açısından oldukça önemlidir. Serolojik testler, enfeksiyon kontrol stratejilerini desteklemekle birlikte semptom gösteren ve daha da önemlisi virüsü yayma potansiyeline sahip asemptomatik vakaların da tanımlanabilmesini hızlı bir şekilde sağlar (Health BSoP 2020).

Mevcut veriler ışığında Dünya Sağlık Örgütü, hastalığın sürveyansı ve epidemiyolojik araştırmaları için antikor testlerinin faydasını ortaya koyan çalışmaların sürdürülmesini önermektedir (WHO 2020).

Pandeminin ortaya çıkmasıyla, araştırma ve geliştirme çalışmaları yürüten ticari firmalar tanı kiti üretimine ağırlık vermiş durumdadır. SARS-CoV-2'ye karşı oluşan antikorların belirlenmesi testlerdeki önemli hedeflerden biridir. SARS-

CoV-2 antikor tespitinde, rekombinant nükleokapsid proteini ve spike proteinini hedefleyen ELISA tabanlı metodlar kullanılmaktadır. Viral yüzeyde bulunan ve konakçı hücreye girişi sağlayan spike proteini, hastalarda nötralize edici antikorların gelişmesini sağlayan ana antijendir. Bundan dolayı, antikor tespitinde SARS-CoV-2 spike proteininin hedeflenecek en uygun bölge olduğu düşünülür (Guo ve ark. 2020). Ayrıca, Covid-19 için kullanılan hızlı tanı testleri SARS-CoV-2'ye karşı oluşan IgG ve IgM antikorlarını kalitatif olarak kan, serum ya da plazma örneklerinde belirleyebilir (Li ve ark. 2020). SARS-CoV-2 virüsüne karşı hastalarda oluşan humoral immün yanıt ile ilgili yapılan ilk çalışmada, oluşan humoral yanıtın tüm Covid-19 vakalarının tanısında yardımcı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Yapılan bu kapsamlı çalışmada, doğrulanmış 82 ve olası 58 Covid-19 vakasından elde edilen 208 plazma örneği enzim bağımlı immunosorbent (ELISA) yöntemi (rekombinant viral nükleokapsid proteininin kullanıldığı) ile çalışılmış ve bu örneklerde IgA, IgM ve IgG yanıtları incelenmiştir. Ortaya çıkan sonuçlara göre; IgM ve IgA antikorlarının saptanma süresi ortalama 5 gün, IgG antikorlarının saptanmasının semptom başladıktan 14 gün sonra tespit edildikleri sonucuna ulaşılmıştır (Guo ve ark. 2020).

Zhao ve ark. (2020), yaptıkları bir çalışmada 173 SARS-CoV-2 pozitif hastada hastalığın seyrinde antikor seviyelerini belirlemeye çalışmışlardır. Hastalardan hastaneye yatış sırasında alınan örneklerde (n = 535), SARS-CoV-2'ye karşı oluşan toplam antikorlar (Ab), IgM ve IgG antikorları açısından test edildiğinde; 173 hastanın %93.1 Ab, %82.7 IgM ve %64.7 IgG serokonversiyon oranlarının olduğu belirlenmiştir. Ab, IgM ve IgG antikorları için medyan serokonversiyon zamanları 11., 12. ve 14. günler olarak saptanmıştır (Zhou ve ark. 2020). Antikorların hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkması sebebiyle, akut hastalığın acil teşhisi için antikor tayinine yönelik analizler yararlı bulunmamaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı 2020). Mevcut bilgiler ışığında, SARS-CoV-2 pozitif bireylerin kısmen ya da tamamen iyileşme durumunda bağışıklık kazanıp kazanmadığı, bağışıklık kazanılması halinde bağışıklık süresi hakkında henüz kesin bir bilgi mevcut değildir.



## SONUÇ

Covid-19 pandemisinde vakaların ulusal rehberlere uygun biçimde doğrulanması ve pozitif vakalara yönelik izolasyonunun etkili bir şekilde gerçekleştirilmesi, yapılan moleküler ve serolojik tanı testleri ile mümkündür. Doğru ve güvenilir test sonuçları hastalığın önlenmesini, hızlı bir şekilde kontrol altına alınabilmesini ve hastaya gereken desteğin zamanında sağlanmasını mümkün kılar. Covid-19 gibi küresel pandemilerde tanı testlerinin uygunlukları, uygulanacak kişiler ve uygulama zamanı ulusal sağlık otoriteleri tarafından dikkatle belirlenmelidir. SARS-CoV-2 tanısı için belirlenen testler numune tipi, test metodu ve virüsün potansiyel mutasyonuna bağlı olarak değişkenlik gösterir ve mevcut veriler güvenilirlik analizleri yapılmalıdır. Numune tipi ve numunenin alınma zamanı test duyarlılığını ve özgüllüğünü etkileyebilme potansiyeline sahiptir. Covid-19 gibi pandemiye sebebiyet veren yeni bir virüs için tanı testi optimizasyonunun sağlanması, ciddi anlamda klinik ve laboratuvar tecrübesi gerektirir ve çok aşamalı işlemler içermesi nedeniyle oldukça zordur. Toplumun ve özellikle de pandemi sürecinde en ön saflarda yer alan sağlık çalışanlarının enfeksiyona maruziyetinin saptanabilmesi ve gereken önlemlerin bir an önce alınabilmesi için, geliştirilmekte olan hızlı hasta başı testlerinin kullanımın yaygınlaşması pandemi sürecinde oldukça önemlidir. Tanıda kullanılan PCR tabanlı testler için SARS-CoV-2'de oluşabilecek potansiyel mutasyonlar ciddi bir sorun teşkil edebilir ve tanı testlerinde hatalı sonuçlara neden olabilir. Bunu nedenle, düzenli olarak pozitif vakalardan izole edilen virüsün tüm genom sekansı yapılmalı ve PCR tabanlı testlerde kullanılan primer ve prob sekanslarının uygunluğu incelenmelidir. Günümüzde teknolojisi ile bu çalışmaların teorik olarak yürütülmesi mümkün olsa da, acil durumlarda ortaya çıkan zaman kısıtlaması ciddi bir sorun teşkil eder. Test sayısının artırılması ve test sonuç verme süresinin kısılması, hastalar ve sağlık çalışanları açısından sürecin daha iyi yönetilmesine olanak tanır. Ancak, laboratuvarların moleküler test kapasitelerinin kısıtlı olması, serolojik tabanlı hızlı testlerin dezavantajları ve tanı kiti geliştirecek üreticilerin yetersiz olması diğer sorunlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Covid-19 gibi küresel boyutta pandemiye neden olan etkenlerin tanısının yapılarak hastalığın kontrol altına alınabilmesi için, hızlı, doğruluk payı yüksek ve ekonomik test kitleri geliştirilmeli ve kullanımının

yaygınlaştırılmalıdır. Bu amaçla, bilim camiası ile endüstri işbirliği hayati öneme sahiptir.

## KAYNAKLAR

- Bruning AHL, Lee ang MMG, Vos JMBW, Spijker R, de Jong MD, Wolthers KC, Pajkrt D. (2017). Rapid Tests for Influenza, Respiratory Syncytial Virus, and Other Respiratory Viruses: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(6), 1026-32.
- CDC (2020). 'CDC 2019–Novel Coronavirus (2019–nCoV) Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel.' CDC-006-00019, Revision: 02. Erişim Adresi: <https://www.fda.gov/media/134922/download>. Erişim tarihi: 28 Nisan 2020.
- European Commission (2020): 'EU Recommendations for testing strategies 2020. Erişim Adresi: [https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/covid19\\_eu\\_recommendations\\_on\\_testing\\_strategies\\_v2.pdf](https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/covid19_eu_recommendations_on_testing_strategies_v2.pdf) [https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/covid19\\_eu\\_recommendations\\_on\\_testing\\_strategies\\_v2.pdf](https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/covid19_eu_recommendations_on_testing_strategies_v2.pdf) Erişim tarihi: 28 Nisan 2020.
- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, Haagmans BL, Lauber C, Leontovich AM, Neuman BW, Penzar D, Perlman S, Poon L, Samborskiy D, Sidorov IA, Solá GI, Ziebuhr J. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 5: 536-544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, Dela Cruz CS, Wang Y, Wu C, Xiao Y. (2020). Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*: ciaa310.
- Health BSOP. (2020). Serology testing for COVID-19' Johns Hopkins Center for Health Security. Erişim Adresi: <https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/COVID-19-fact-sheets/200228-Serology-testing-COVID.pdf>. Erişim tarihi: 28 Mart 2020.
- Hodinka RL. (2020). Point: is the era of viral culture over in the clinical microbiology laboratory? *J Clin Microbiol*. 2013;51(1):2-4.
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. (2020). The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*, 172(9): 577-582.
- Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, Sun R, Wang Y, Hu B, Chen W, Zhang Y, Wang J, Huang B, Lin Y, Yang J, Cai W, Sun K, Pan W, Zhan Z, Chen L, YE F. (2020). Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol*, 10.1002/jmv.25727.
- Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. (2020). Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*,

20:411-412.

- Park WB, Kwon NJ., Choi SJ, Kang CK, Choe PG, Kim JY, Yun J, Lee G-W, Seong MW, Kim NJ, Seo JS, Oh M. (2020). Virus Isolation from the First Patient with SARS-CoV-2 in Korea. *J Korean Med Sci*, 35(7):e84.
- Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, St George K, Smith TC, Bertuzzi S. (2020). Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio*, 26:11(2). pii: e00722-20.
- T.C. Sağlık Bakanlığı (2020). COVID-19 Rehberi. [https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19\\_Rehberi.pdf](https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf) Erişim tarihi: 28 Nisan 2020.
- Wang C, Horby P, Hayden FG, Gao F. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*, 395:470-473.
- Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*, e203786.
- Winichakoon P, Chaiwarith R, Liwsrisakun C, Salee P, Goonna A, Limsukon A. (2020). Negative nasopharyngeal and oropharyngeal swab does not rule out COVID-19. *Journal of Clinical Microbiology*, 58 (5): e00297-20.
- World Health Organization (WHO) (2020). Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329> Erişim tarihi: 28 Nisan 2020.
- World Health Organization (2020). Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>. Erişim tarihi: 28 Nisan 2020.
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 10.1038/s41586-020-2196-x.
- Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X. (2020). Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 5,434-435.
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y. ve diğerleri (2020). Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019, *Clin Infect Dis.*, 28;ciaa344.
- Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z. ve diğerleri (2020). SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.*, 382:1177-1179.

## The Pandemic of Covid-19 and It's Effects On Surgical Perspective

Özgür ALBUZ<sup>1</sup>, Murat ULUDAĞ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Keçiören Training and Research Hospital, Ankara, TURKEY

<sup>2</sup>29 Mayıs State Hospital, Ankara, TURKEY

ORCID: '0000-0002-8534-1781 '0000-0001-6356-7563

### ABSTRACT

Covid-19 is a disease caused by a new coronavirus strain.CO stands for "corona", virus means "VI", and the term D stands for disease. This virus was normally known to date as a zoonosis. Unfortunately, in 2019, it has become a virus that has gained human-to-human transmission. The other problematic situation was that at first the effects of the virus on new hosts "human" had been unknown. Experience collected from day to day cases showed that this virus can be transmitted through contact, infectious material (such as respiratory droplets) or objects or surfaces contaminated by the causative virus. It is also characterized by fever, cough and shortness of breath, and has a more pronounced mortality risk in patients 65 years and older as a result of pneumonia and respiratory failure. Considering surgical site infections and hospital infections, it is essential to take separate measures and approaches in the surgical departments for Covid-19, and now we will take a brief look at them.

**Key words:** Covid-19, Surgery, Pandemia.

## Covid-19 Salgını ve Cerrahi Perspektivite Üzerindeki Etkileri

### ÖZET

Covid-19, yeni bir koronavirüs suşunun neden olduğu bir hastalıktır ve CO, "korona" anlamına gelir, virüs "VI" anlamına gelir ve D terimi ise hastalık terimi anlamına gelir. Bu virüs normalde bugüne kadar bir zoonoz olarak bilinirdi. Ne yazık ki 2019 'da artık insandan insan bulaş özelliği kazanmış bir virüs haline geldi. Öteki sıkıntılı durumsa başlarda hiçbir şekilde virüsün yeni konak olana insana ve konak konumundaki insanın birbirlerine olan etkilerini tam kestirilmesinin ne olduğunun bilinmemesiydi. Gün ve gün olgulardan toplanan deneyimler, bu virüsün neden olduğu hafif ile şiddetli solunum yolu hastalığı, bulaşıcı materyal (solunum damlacıkları gibi) veya nedensel virüs tarafından kontamine olan nesnelere veya yüzeylerle temas yoluyla bulaşabildiğini gösterdi. Ayrıca özellikle ateş, öksürük ve nefes darlığı ile karakterizedir ve zatürree ve solunum yetmezliği sonucu 65 yaş ve üzeri hastalarda daha belirgin bir mortalite yapma riskine sahiptir. Cerrahi alan enfeksiyonları ve hastane enfeksiyonları göz önüne alındığında Covid-19 için cerrahi departmanlarda ayrı önlem ve yaklaşımların alınması elzem olup bu derlemede bu konuda bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Cerrahi, Covid-19, Pandemi.

## GİRİŞ

2019 yılında tüm dünyayı bir çok açıdan etkileyerek farklı değişim ve farkındalıklara yol açan Covid -19 pandemisi hastaların cerrahi süreçleri üzerinde de farklı etkilerde bulunmuştur.

Bu etkileri ana başlıklar altında toplarsak;

A) Sosyal izolasyon kuralları çerçevesinde klinik ve poliklinik cerrahi hizmetler üzerine etkileri

B) Cerrahi müdahale ve cerrahi klinik süreçleri sürmek zorunda olan risk gruplarına yaklaşım prensipleri

C) Cerrahi hastalık mortalite ve morbidite faktörlerine Covid-19 pandemisinin etkileri şeklindedir.

### **A) Sosyal izolasyon kurallarının klinik ve poliklinik cerrahi hizmetler üzerine etkileri;**

Covid-19 pandemisinde önerilen sosyal izolasyon kavramı; bireyler arası minimum mesafenin ortalama olarak 1,5 metre olması gerekmektedir. Öte yandan son güncel yayınlarda kişiler arası 2 metrelik bir mesafenin ancak günlük yaşam aktivitelerinde herkesin yüz maskesi takması durumunda etkili bir koruma olarak kabul edildiği vurgulanmıştır (Setti 2020).

Bu durum diğer servislerde olduğu gibi özellikle hastayla yakın teması gerektiren cerrahi branşlarda, ameliyathaneler, klinikler ve poliklinikler de yeni düzenleme ve işleyiş konumlandırma arayışlarına sebep olmuştur. Muhakkak ki Covid-19 pandemisi atlatılacaktır. Bununla birlikte 2. ve 3. basamak hastanelerdeki hasta başvurularının mutlaka doktorların triaj ve yönlendirmeleri çerçevesinde olması, özellikle aile hekimliği müessesinde doktorun tıbbi onayı alındıktan sonra poliklinik müracaatlarının endikasyonlar çerçevesinde yapılabilmesinin sağlanması daha ön plana çıkacaktır.

Arka planda Covid-19'un tetiklediği ve belki de başka benzer pandemilerin daha da agresif seyreceği bir senaryoya hazırlıklı olmak açısından; özellikle cerrahi branş alanlarında bundan sonra ameliyat bölümleri arasında yeniden yapılanma ve iletişim planlaması, hastane içi triajının gözden geçirilmesi ve multidisipliner yaklaşımların belirli bir algoritma haline getirilmesi elzem hale gelmiştir (Brethauer, 2020)

### **B) Cerrahi müdahale ve cerrahi klinik süreçleri sürmek zorunda olan risk gruplarına yaklaşım prensipleri;**

Bu başlık altında incelenecek temel prensipler; Hem hastanın hem de hastane personelinin gerekli biçimde korunmasını ve bu korunmanın sağlanmasında cerrahi personelin ve Covid-19 'la enfekte olan yetişkinlerin acil veya elektif cerrahi prosedürler uygulanırken ki cerrahi personel ve Covid-19 ile enfekte olmuş yetişkine hazırlanmasında destek olacak enfeksiyon kontrol tedbirlerini ve optimum düzeyde hasta bakımını sağlamayı içerir.

*Ameliyat öncesi, ameliyat esnası ve ameliyat sonrasında uygulanması gereken temel kaideler;*

-Ameliyat öncesi acil veya elektif olan tüm ameliyat hazırlıklarında mümkün olan şartlar çerçevesinde maksimum düzeyde hızlı tanı testi uygulanarak Covid-19 olan olguların tespit edilmesi gerekir.

-Ameliyat öncesi anestezi ve diğer cerrahi klinikler arası iletişim mümkün mertebe elektronik ve dijital sistem üzerinden sürdürülmelidir.

-Ameliyathanede gereksiz personel bulunmamalıdır.

-Covid-19 ile enfekte olmamış hastalarla Covid-19 ile enfekte hastaların temasının önlenmesi, hareket ve faaliyetlerinin sınırlandırılması (Covid-19 negatif olan başka hastalık gruplarının, Covid-19 ile enfekte kişilerle karşılaşma riskini azalttığı için bu hastaların enfekte olma ihtimalini azaltacaktır).

- Bölgesel olarak Covid-19 pozitif olan olgular için kullanılan ameliyat salonları ve sarf malzemelerinin, Covid -19 negatif hastalarda kullanılmaması gerekir.

- Covid-19 pozitif olan hastaların tıbbi bakımı ve lojistik desteğini sağlayan ve bir şekilde hastaların yaşam alanlarında hizmet sunan hastane doktor, hemşire, hasta bakıcı veya diğer yardımcı hastane personelleri, Covid 19 negatif olan hastaların yaşam alanlarına girmemeleri gerekir.

- Covid -19 pozitif hastalara hizmet sunan cerrahi kliniklerindeki personel koruyucu teçhizat, periodik kontrollere tabi tutulmalı ve hizmet içi eğitimlerle Covid-19 bulaş yolları üzerindeki farkındalık ve bilgilendirmeler süreklilik arz ederek canlı tutulmalıdır.

-Ameliyathanede kullanılan giysilerin, araç ve gereçlerin

kiyafetlerin muhafazası ve toplanarak atılması ve sterilizasyona gönderilmesi için ayrı bir bölge hazırlanmalıdır.

-Yukarıda uygulanacak olan kuralları (Daithi 2020) ve Covid-19 hastaların bulunduğu preoperatif ameliyat hazırlıklarının yapıldığı sahaların-operatif sahaların ve postoperatif bakım alanlarını gösterir krokilerin personelin sürekli görebileceği biçimde uygun bir panoya yerleştirilerek hem farkındalığın hem de personelin dikkatinin sürekliliği sağlanır (Coccolini 2020).

Sonuç itibarıyla cerrahi departmanların global olarak Covid-19 pandemisi sürecinde hızlı bir şekilde yukarıda bahsi geçen önlem ve düzenlemelere benzer biçimde aldıkları önlemler neticesinde geliştirilen altyapılar hem hastanedeki diğer klinikler arasında hem de hastane personeli arasında güven ortamını teşkil ederek cerrahi hasta bakımının bu süreçteki değişmez prensiplerini oluşturacaktır

### **C) Cerrahi hastalık mortalite ve morbidite faktörlerine Covid-19 pandemisinin etkileri;**

Covid-19 denilince akla ilk olarak gelen terimlerden biri bağışıklık sistemi ve yaş olmaktadır. Bağışıklık sisteminin baskılanma durumu da cerrahi hastalarda, özellikle transplantasyon hastalarında doku reddinin önüne geçmek için uygulanan bir enstrümandır. Bu bakımdan bakıldığında transplantasyon hastalarının Covid-19 sonucu mortalite ve morbidite bakımından etkilenimlerine literatürler yardımıyla göz atarsak;

Wuhan'dan bildirilen bir çalışmada böbrek nakli alıcılarının genel popülasyondan daha şiddetli Covid-19 pnömonisi geçirdiği belirtilmiş bununla beraber çoğunun uzun süreli klinik takipten sonra iyileştiği vurgulanarak bu vaka serisi bildiriminden elde edilen bulguların, immün sistemi baskılanmış popülasyonlarda Covid-19 pnömonisinin tedavisi için önemli ipuçları olabileceği belirtilmiştir (Zhu 2020). Bu noktada uzun bir zaman diliminde immüniteyi baskılayan ajanları kullanmak zorunda kalmaları sebebiyle bağışıklık cevabı baskılanan popülasyonlara baktığımızda özellikle T hücre cevabının bu özellikli popülasyonlarda baskılandığını (Zhu 2020) ve bu durumun da Covid-19'un virülans etkisini rölatif olarak arttıracığı söylenebilir. Öte yandan hastane enfeksiyonları arasında pnömoninin de ayrı bir yeri olup, özellikle Covid-19 pnömonisinin klinik sınıflandırması hafif,

şiddetli kritik olarak sınıflandırılabilir (ChinaNHCo. 2020, Wu ve McGoogan 2020). Enterasan biçimde Covid-19 klinik olgularının ve hatta immünsüprese olan hastaların tedavisinde bağışıklık sistemini baskılayan kortikosteroidlerin de ayrı bir önemi vardır. Her ne kadar ilk başta bir zitlık gibi gelse de, aslında Covid-19 enfeksiyonu sonrası kardiovasküler sistemde doku hasarının önüne geçilebilmesinin ana enstrümanlarından biri olması kortikosteroidlere bu özelliği verir. Ayrıca nakil hastalarında hastanede kalış süresi, SARS-COV-2 ile enfekte diğer aile üyelerine nazaran virüs negatifliği için çok daha uzun süre beklemeleri gerekmektedir. Transplant hastaları, genel popülasyona göre daha şiddetli Covid-19 pnömonisi ve daha zor iyileşme yaşayabilir. Solid organlarda InfluenzaA/H1N1 rehberinde transplantasyon uygulanan hastalarda immünsupresyonda azaltma yapılması önerilmektedir (ChinaNHCo. 2020, Wu ve McGoogan, 2020). Bu bakış açısı Covid-19 mortaliteye gidişatı azaltması veya durdurması açısından önemli bir yeri olmasına rağmen, zamanlama da ayrı bir öneme sahiptir. Covid-19 pnömoni tedavisinde, düşük orta dozda kortikosteroid dozları (7 için 0.5-1 mg / kg / gün) tavsiye edilir (Shang 2020). Cerrahide, özellikle transplant hastalarında immünsüpresyon iki ucu keskin bir kılıç gibi olup zamanlama ve doz ayarlamasının iyi planlanması lazımdır. Çünkü immünsüpresyon Covid-19 'la enfekte hastalarda iki karşıt etki oluşturabilir;

a) Hastalığın erken seyrini daha uzun bir periyoda yayarak virüs yayılımını arttırıp hastalığı taşıyarak daha şiddetli ve uzun sürmesine o yol açabilir.

b) Diğer yandan oluşan aşırı immün yanıtın bu ağır inflamatuvar süreçte akciğerler başta olmak üzere ağır hasarlara yol açmasının önü alınarak hiperimmüniteye bağlı pnömonik hasarın sınırlı kalmasını sağlayabilir (Zhu 2020). Güncel literatürler yayınlandıkça bu konuda daha net bilgiler ulaşılabilecektir.

### **SONUÇ**

Covid-19 gibi pandemiler cerrahi branşlar başta olmak üzere tüm sağlık alanlarındaki tıp branşlarındaki hizmet sunumlarında köklü değişikliklere yol açmış ve tüm prosedürler adım adım yeniden değerlendirilmeye başlanmıştır.



**KAYNAKLAR**

- China NHC. (2020) New corona virus pneumonia prevention and control program (7th). Erişim Adresi: <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf>.
- Coccolini F, Perrone G, Chiarugi M, et al. (2020). Surgery in COVID-19 patients: Operational directives. *World J Emerg Surg.* 7;15(1):25. <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00307-2>.
- Daithi S. Heffernan, Heather L. Evans, Jared M. Huston et al. (2020). Reviews. Surgical Infection Society Guidance for Operative and Peri-Operative Care of Adult Patients Infected by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Surgical Infections.* 21(4) . DOI: 10.1089/sur.2020.101.
- Lan Zhu, Nianqiao Gong, Bin Liu et al. (2020). Corona virus Disease 2019 Pneumonia in Immunosuppressed Renal Transplant Recipients: A Summary of 10 Confirmed Cases in Wuhan, China. *EurUrol.* 77(6): 748-754. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.03.039.
- Setti L. Passarini F. , De Gennaro G. et al. (2020). Airborne Transmission Route of COVID-19: Why 2 Meters/6 Feet of Inter-Personal. Distance Could Not Be Enough. *Int. J. Environ. Res. Public Health*,17(8), 2932. DOI: 10.3390/ijerph17082932.
- Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. (2020). On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*;395:683-684. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30361-5.
- Stacy A Brethauer, Benjamin K Poulouse, Bradley J Needleman et al. (2020). Redesigning a Department of Surgery during the COVID-19 Pandemic. *J Gastrointest Surg*28;1-8. DOI: 10.1007/s11605-020-04608-4.
- Wu Z. , McGoogan J.M. (2020). Characteristics of and important lessons from the corona virus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Journal of American Medical Association (JAMA)*. DOI:10.1001/jama.2020.2648.

## Some Drugs Used in the Treatment of COVID-19 and Pharmacological Evaluation

Hüsamettin EKİCİ<sup>1</sup>, Ender YARSAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, TURKEY

<sup>2</sup>Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Ankara University, Ankara, TURKEY

ORCIDS: <sup>1</sup>0000-0001-6403-737X <sup>2</sup>0000-0002-3008-9240

### ABSTRACT

Coronaviruses are factors that affect the respiratory tract of mammals, including humans, leading to mild or severe respiratory infections. The disease caused by coronavirus-2, which is characterized as severe acute respiratory syndrome, COVID-19 epidemic has affected the whole world. It increases its severity day by day. Drugs or vaccines with proven efficacy have emerged as an urgent need to treat or prevent human coronavirus infection. Researches are being carried out all over the world and remedies are sought. In this review, the items to be qualified as potential therapeutic agents are briefly mentioned. Since the effects of these substances for the Covid-19 outbreak are generally examined in vitro, research is needed on the reactions to be given when they are given to the living organism. In order to show the effectiveness of the drug, it must be absorbed from the application site and reach the target point. Likewise, the negative effects on the living organism should be minimal. This can be demonstrated by the efficacy, safety and pharmacokinetic studies to be performed. More clinical studies are needed to confirm the efficacy and safety of these substances in the treatment of COVID-19.

**Key words:** Antiviral, COVID-19, Drug, Pharmacology, Therapeutics, Virus.

## COVID-19 Tedavisinde Kullanılan Bazı İlaçlar ve Farmakolojik Değerlendirme

### ÖZET

Koronavirüsler, insanlar dahil memelilerin solunum yollarını etkileyen, hafif yada şiddetli solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan etkenlerdir. Şiddetli akut solunum sendromu olarak nitelenen ve koronavirüs-2'nin neden olduğu hastalık Covid-19 salgını tüm dünyayı etkisi altına almıştır. Günden güne de ciddiyetini arttırmaktadır. İnsan koronavirüs enfeksiyonunu tedavi etmek veya önlemek için etkinliği kanıtlanmış ilaçlar veya aşılar acil bir ihtiyaç olarak gündeme gelmiştir. Dünya genelinde devamlı olarak araştırmalar yapılmakta olup hastalığa çare aranmaktadır. Bu derlemede potansiyel terapötik ilaç olarak nitelendirilecek maddelerden kısaca bahsedilmiştir. Bu maddelerin Covid-19 salgını için genelde in vitro ortamlarda etkilerinin incelenmesinden dolayı, canlı organizmaya verildiğinde göstereceği reaksiyonlar üzerine araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. İlaç etkinliğini gösterebilmesi için uygulama yerinden emilmesi ve hedef noktaya ulaşması gerekir. Aynı şekilde canlı organizma üzerinde de olumsuz etkilerinin en az düzeyde olması gerekir. Bu durum yapılacak etkinlik, güvenlik ve farmakokinetik çalışmalar ile ortaya konulabilir. Bu maddelerin COVID-19'un tedavisindeki etkinliğinin ve güvenliğinin doğrulanması için daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Antiviral, COVID-19, Farmakoloji, Terapötik maddeler, İlaç, Virüs.

## GİRİŞ

Günümüze kadar insanlığı etkileyen tüm afetlerin en önemlilerini salgın hastalıklar (çiçek, veba, AIDS, kuş gribi, domuz gribi vb.) oluşturmaktadır. Bu türden hastalıkların toplumda insanlar arasında geniş ölçekte yayılması, bunların pandemiye dönüşmesiyle sonuçlanmıştır. Salgın hastalıklar dünyada olduğu gibi ülkemizde de baş göstermiştir. Bu şekilde değerlendirildiğinde günümüzde bu pandemilerin önemlisi ilk olarak Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde bildirilen ve 2019-nCoV / SARS-CoV-2 (2019 yeni koronavirüs, COVID-19) olarak isimlendirilen salgındır (Erdemir ve ark. 2011; Şenol ve Birsal 2020). Dünya genelini etkileyen COVID-19 salgınının ülkemizde bildirilen ilk vakası Sağlık Bakanlığı tarafından 10 Mart 2020'de açıklanmıştır.

Koronavirüsler (CoV'ler) insanlar dahil memelilerin solunum yollarını etkileyen, hafif yada şiddetli solunum yolu enfeksiyonlarına yol açan etkenlerdir. Son yıllarda, hayvan popülasyonlarından kaynaklanan ciddi akut solunum sendromu koronavirüs (SARS-CoV) ve Ortadoğu solunum sendromu koronavirüs (MERS-CoV)de dahil olmak üzere iki patojenik insan CoV'si (HCoV) önemli salgınlara yol açmıştır (Zhou ve ark. 2020).

Virüs, diğer koronavirüs ailesi gibi, konakçı hücrelere girmek için yüksek glikosile edilmiş Spike proteinini (S proteini) kullanır. Spike proteini hedef hücrelerde, SARS veya MERS korona virüslerinden 10-20 kat daha yüksek afiniteye sahip anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerine bağlanır. Bu durum da insan hücreleri arasında ve ayrıca Dünya çapında güvenlik için salgın tehdidini oluşturur. Proteinin reseptöre, yani spike proteinin ana hedefi olan ve solunum sistemindeki hücrelerde yaygın bulunan ACE2 adı verilen bir proteine bağlanması için konformasyonel bir değişikliğe uğradığı da düşünülmektedir (Dayer 2020; Liu ve ark. 2004; Lu ve ark; Walls ve ark 2020, Wrapp ve ark. 2020).

### Koronavirusta Tedavi Yaklaşımları

Günümüzde, insan koronavirüsü (COV) için aşı veya antiviral tedavi yoktur. Virüs hücresi reseptör etkileşimi içindeki anahtar rolü nedeniyle, spike glikoproteinlerinin yüzey yapısı antivirallerin gelişimi için özellikle önemlidir. Bu tür şiddetli influenza tedavisi hala birçok zorluk getirmektedir. İnsan patojen koronavirüsü için potansiyel bir antiviral tedaviyi

araştırmada kullanılacak birkaç genel yöntem vardır (Lu 2020).

Birinci yöntem, diğer viral enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan mevcut geniş spektrumlu antiviral ilaçların standart analizler kullanılarak test edilmesidir. Bu yöntemlerle söz konusu ilaçların canlı hücrelerde veya psödocoronavirüslerin sitopati, viral üretimi ve plak oluşumu üzerindeki etkileri ölçülebilir. Bu yöntem kullanılarak tanımlanan ilaçların örnekleri arasında interferon I (IFN-alfa, beta, kappa, lamda, epsilon, vb.) ve interferon II (interferon gama, vb.) bulunur. Bu ilaçların belirgin avantajları, bilinen farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, yan etkileri ve ilaç rejimleri vardır. Bununla birlikte, spesifik bir anti-koronavirüs etkisi yoktur ve ciddi yan reaksiyonlarla ilişkili olabilir (Kim ve ark. 2016a; Lu 2020).

İkinci yöntem, farklı hücre hatlarındaki transkripsiyon karakteristikleri hakkındaki bilgiler de dahil olmak üzere birçok mevcut bileşik veya veri tabanı içeren bir kimyasal kütüphanenin taranmasını içerir. Bu yöntem, kolayca elde edilebilen birçok bileşiği hızlı ve yüksek verimli bir şekilde tarayabilir ve daha sonra bunları antiviral analiz ile değerlendirebilir. Bu türden ilaç yeniden kullanım programlarında; nörotransmitter regülasyonunu, östrojen reseptörünü, kinaz sinyal transdüksiyonunu, lipid veya sterol metabolizmasını, protein kullanımı ve DNA sentezini veya onarımını etkilemek gibi önemli fizyolojik veya immünolojik etkileri olan birçok ilaç tanımlanmıştır (Channappanavar ve ark. 2017; Lu 2020).

Üçüncü yöntem ise, bireysel koronavirüslerin genomu ve biyofizik anlayışına dayanan yeni spesifik ilaçların yeniden geliştirilmesini içerir. Örnekler arasında, viral replikasyon döngüsünde yer alan spesifik viral enzimleri hedefleyen siRNA molekülleri veya inhibitörleri, monoklonal antikor (mAb) hedefli konak reseptörü, konak hücre proteaz inhibitörü, konak hücre endositoz virüsünün inhibitörü, insan kaynaklı veya insan için uyarlanmış mAb hedefli S1 RBD ve antiviral peptid hedefli S2 yer alır. Bu ilaçların çoğunun in vitro veya in vivo anti-koronavirüs aktivitesine sahip olmasına rağmen, bunların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ve yan etkileri henüz hayvan ve insan çalışmalarında değerlendirilmemiştir. Ek olarak, bu ilaçların geliştirilmesi ilaçların klinik olarak yararlı tedavi seçenekleri haline gelmesine izin verebilir, ancak hastalar

için güvenilir tedavi sağlamak genellikle birkaç yıl alır. Bu yaklaşımın ana dezavantajı, tanımlanmış ilaçların çoğunun in vitro anti-koronavirüs aktivitesi göstermesine rağmen, bunların çoğu klinik olarak yararlı değildir (Lu 2020; Zumla ve ark. 2016).

### Antiviral İlaçlar

Bakteri, mantar, protozoa, böcek ve helmintleri etkileyen ilaçların çeşidi ve sayısı dikkate alındığında, virüslere etkili ilaçların sayısı son derece azdır. Bunun başlıca sebebi; antiviral ilaçlarla ilgili araştırma ve geliştirme çalışmalarının son derece zor olması ve memeli hücreleri ile virüsler arasında ayırım göstermeksizin genellikle aynı derecede etkili olmalarıdır; dolayısıyla, bu ilaçlar sağaltım güvenliği de son derece dar olan maddelerdir. Antiviral ilaçların geliştirilmesinin zor olması birçok sebebe dayanır. Çünkü virüslerin çoğalması ve metabolizması tamamıyla içinde buldukları konakçı hücrelerine bağımlıdır. İlaçların etki noktasını teşkil edebilecek kendilerine özel çok az sayıda hücre-içi yapı vardır; virüslerin hücre içinde yaşamaları sebebiyle, ilaçların etkili olabilmeleri için de hücreye etkili olabilecek miktarlarda girebilmeleri gerekir. Virüsler ile denemeler yapmak için, bakterilerde olduğu gibi, kolay, uygulanabilir ve ucuz metotlar yoktur. Ayrıca, virüslerde ilaca karşı vücut-dışı ve vücut-içi duyarlılık

bakımlarından genellikle aynı yönde bir ilişki de yoktur (Kaya 2007).

İlaçların çoğu virüslere vücut dışında etkili iken, bazıları ise vücut görevlerini de etkilerler; böylece, istenmeyen etkileri mevcuttur. Canlı yapıda etkili ilaçların etki spektrumu dardır; hedefi de çoğu kez viral protein sentezine giren polimeraz, transkriptaz gibi özel bir enzimdir. Klinik olarak etkinlik veya yararlılık, özellikle virüsle enfekte hücre içinde olmak üzere, etki yerinde sağlanan ilaç yoğunluğuna bağlıdır (Kaya 2007).

İlaçların etkinliği için bağışıklık sisteminin desteği de gerekir; ilaca duyarlı virüslerin yol açtıkları hastalıklarda başarısızlığın temel sebebi esasta bağışıklık sisteminin yetmezliği veya baskı altına alınmış olmasıdır (Kaya 2007).

Yapılan literatür taramalarında COVID-19 tedavisi için kullanılabilecek onlarca ilaçtan bahsedilmektedir (Tablo 1 ve Tablo 2). Alfa interferon, lopinavir/ritonavir, ribavirin, klorokin fosfat ve arbidol Çin'in yayınladığı COVID-19 Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda yer almaktadır. Ülkemizde ise teşhis konulmuş hastanın klinik durumuna göre hidroklorokin, azitromisin, oseltamivir, lopinavir, ribavirin, ritonavir ve favipiravir kullanıldığı ifade edilmektedir (Dong ve ark. 2020; T.C. Sağlık Bakanlığı 2020a).

**Tablo 1.** COVID-19 tedavisinde araştırılan antiviral ilaçlar (Şimşek Yavuz ve Ünal 2020).

Grup	İlaç	Etki mekanizması	Doz
Viral RNA polimeraz / RNA sentezi inhibitörleri	Remdesivir	Adenozin nükleotid analogu, ön ilaç, RdRp inhibitörü	Gün 1: 200 mg, IV Gün 2-5 (yada 10): 100 mg/gün, IV
	Favipiravir	Guanosin nükleotid analogu, ön ilaç, RdRp inhibitörü	Gün 1: 2X1600 mg Gün 2-7 (yada 10): 2 x 600 mg/gün
Viral protein sentezi inhibitörleri	Lopinavir/ritonavir	Lopinavir/ritonavir	Gün 1-10 (yada 14): 400 mg/100 mg x 2/gün, ağız yoluyla
Virüse girişi engelleyenler	Hidroksiklorokin	Virüsün hücre fonksiyonları için gerekli endozomal pH ı artırır, ayrıca SARS-CoV (ACE-2)ün hücresele reseptörlerinin glikosilasyonu	Gün 1-5: 2 x 200 mg/gün, ağız yoluyla
	Klorokin		Gün 1-5 (yada 10): 2 x 500 mg/gün, ağız yoluyla
Immunmodulatörler	Nitazoksanid	Viral replikasyonda konakçı tarafından düzenlenen yollarla etkileşim, sitoplazmik RNA duyarlılığını ve tip I IFN yollarını amplifiye etmek	
	İvermektin	Importin 1 heterodimerinin inhibisyonu yoluyla konakçı ve viral proteinlerin nükleer importunun inhibisyonu	

**Tablo 2.** COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlar ve klinik denemeleri (Gul ve ark. 2020).

İlaç tedavisi	Doz	Güvenlik, yan etkiler	COVID-19 dışındaki virüslerde klinik çalışmalar	COVID-19'da klinik çalışmaları
Klorokin fosfat / HCQ	Tanımlanmış optimal doz yok. Klorokin Günde 500 mg oral (Güney Kore) 5-10 gün, HCQ günlük 600 mg 5-10 gün, HCQ 5 gün boyunca günde 400 mg	İshal, QT uzaması, özellikle azitromisin ile kombine edildiğinde QT uzaması ve kardiyovasküler etkiler. Uzun süreli ve yüksek doz kullanımında nadiren retinopati. HCQ, klorokin fosfatın daha az toksik şeklidir.	HIV-1 üzerine yapılan iki klinik çalışmada 800 mg/gün dozunda HCQ kullanılması sonucu viral yük ve IL6'da azalma tespit edilmiş; HIV-1 hastalarında yapılan bir başka klinik denemede ise HCQ'nin 400 mg/gün dozu, viral yükü azaltmamış ve bağışıklık aktivasyonunu azaltmamıştır.	RCT 30 hastada, HCQ + konvansiyonel tedaviye karşı geleneksel tedavi değerlendirilmiş sonuçta nazofaringeal viral taşınmasında fark görülmemiştir (7. günde %87'ye karşılık % 93). 62 hastada HCQ'ya karşı kontrol ile yapılan RCT çalışmada, HCQ grubunda klinik iyileşme süresinin kısalması ve pnömoninin zayıflaması (%80,6'ya karşı %54,8) meydana gelmiştir.
Favipiravir	Ağız yoluyla 1. günde günde iki kez 1600 mg, 2. günden başlayarak günde iki kez 600 mg. Süre: 4-7 gün	İyi tolere edilir, gastrointestinal yan etkileri, transaminitis, ürik asit artışı, psikiyatrik semptomlar.	Ebola virüsüyle enfekte hastalarda randomize edilmemiş klinik bir çalışmada, yüksek viremili hastalarda düşük etkinlik göstermiş; bununla birlikte, nispeten düşük viral yükü olan hastalarda yararlı olabileceği ifade edilmiştir.	240 hasta üzerinde yapılan randomize bir klinik çalışma (hakemler tarafından değerlendirilmemiş yayınlanmamış sonuçlar), 7 günde klinik iyileşme ve arbidole kıyasla ateş ve öksürük insidansında daha etkili bir azalma olduğunu göstermektedir; bununla birlikte, oksijen gereksiniminde veya non-invaziv ventilasyon hızında fark olmadığı ifade edilmiştir.
Remdesivir	İlk gün 200 mg IV, ardından 100 mg Süre: 5-10 gün	Gastrointestinal yan etki riski; bulantı, kusma, ishal ve artmış transaminazlar.	Ebola enfeksiyonunda yapılan randomize klinik bir çalışmada, mortalite yönüyle herhangi bir yararı görülmemiştir.	Remdesivirin 61 hastada kullanımı sonucunda hastaların %68'inde klinik bir düzleme gözlenmiştir. RCT sonuçları beklenmektedir.
Lopinavir/ Ritonavir	Günde iki kez 400/100 mg oral (HIV dozu)	İshal, gastrointestinal bozukluklar, döküntü	SARS-COV-1 hastaları üzerinde randomize olmayan bir klinik çalışmada olumlu klinik yanıt alınmıştır.	Randomize klinik çalışmadan elde edilen veriler herhangi bir yarar sağlamadığını göstermiştir.
INF- $\alpha$ -2a ve Ribavirin	Peg INF-alfa-2a; 2 hafta boyunca haftada 180 $\mu$ g deri altı, Ribavirin 2000 mg oral yükleme dozu daha sonra her 8 saatte bir 1200 mg 4 gün, sonra 4-6 gün boyunca her 8 saatte bir 600 mg PO (MERS için kullanılan doz).	Olumsuz yan etki profili: önemli depresif belirtiler (% 21-58), anemi (% 34), grip benzeri belirtiler (% 22) ve gastrointestinal belirtiler (% 19.4).	Çok merkezli gözlemsel bir çalışmada kritik 349 MERS hastasında, interferon ve ribavirin kombinasyonu mortalite veya viral klerens açısından herhangi bir fayda göstermemiştir. 32 MERS hastası ile yapılan retrospektif gözlemsel bir çalışmada, interferon $\alpha$ 2a ile mortalite %85 iken interferon $\alpha$ 1a ile %64 olarak tespit edilmiştir.	Klinik araştırma verisi mevcut değildir.
Kortikosteroidler	-	Olumsuz yan etki profili. Hipertansiyon, hiperglisemi.	SARS-COV-1'deki sistemik incelemeler, kortikosteroidlerle ilişkili problemler olarak, gecikmiş viral klerens (RCT), psikoz, diyabet ve avasküler nekrozu bildirmiştir. MERS-CoV enfeksiyonunda kortikosteroid kullanımı, viral RNA'nın gecikmiş klerensi ile ilgilidir.	Başka nedenler belirtilmedikçe COVID-19 pnömonisinde kullanılması önerilmektedir.
Tocilizumab	50-60 kg: 400 mg tek intravenöz infüzyon şeklinde; 60-85 kg: 600 mg tek intravenöz infüzyon şeklinde; 85 kg: 800 mg tek intravenöz infüzyon şeklinde. Herhangi bir iyileşme gözlenmezse doz 12 saat içinde tekrarlanmalıdır.	Artmış karaciğer enzimleri	Randomize klinik çalışma mevcut değildir.	20 hastanın retrospektif gözlemsel çalışmasında; Hastaların %75'inde oksijen gereksinimi düzelmiş, hastaların % 90,5'inde CT taramasında radyolojik düzleme görülmüş, CRP önemli ölçüde azalmış ve lenfosit sayısı da başlangıçta azalmıştır.

**Not:** ARDS, akut solunum sıkıntısı sendromu; COVID-19, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2; CRP, C-reaktif protein; CT, bilgisayarlı tomografi; HCQ, hidroksiklorokin; HIV-1, insan immün yetmezlik virüsü-1; IL-6, interlökin 6; INF-  $\alpha$ -2a, interferon-alfa-2a; MERS, Orta Doğu solunum sendromu; RCT, randomize klinik çalışma; SARS-COV-1, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 1.



## Klorokin ve Hidroksiklorokin

Klorokin (CQ) ve hidroksiklorokin (HCQ) çok uzun süredir sıtma ve otoimmün hastalıklarının tedavisinde kullanılan aminokinolindir. Bu iki ilaç zayıf diprotik bazlardır ve hücreye viral füzyonu önleyen endozomun pH'ını yükseltebilir. COVID-19'da CQ ve HCQ'nun etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için yapılan çalışmalarda, klorokin klinik iyileşmede kontrol grubuna göre daha üstün olduğunu, virüs-negatif dönüşümü ve hastalık seyrini kısalttığı ifade edilmektedir. Yapılan bir çalışmada, HCQ grubu, HCQ ile birlikte azitromisin (süperenfeksiyonu önlemek için) grubu ve normal standart bakım uygulanan grup karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda iyileşme oranının HCQ ile birlikte azitromisin uygulanan grupta, diğer gruplara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Her ne kadar bu çalışma umut verici sonuçlar ifade etse de, COVID-19'da tek başına veya azitromisin ile kombinasyon halinde HCQ'nun etkinliğini ve güvenilirliğini doğrulamak için yeterli değildir ve daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (Lu ve ark. 2020; Mackenzie 1983; Savarino ve ark. 2006; Vincent ve ark. 2005).

## Favipiravir

Favipiravir (T-705; 6-floro-3-hidroksi-2-pirazinkarboksamid, FPV), RNA virüslerinin RNA'ya bağlı RNA polimerazı (RdRp) seçici ve güçlü bir şekilde inhibe eden antiviral bir ilaçtır. Aynı zamanda influenza tedavisi için onaylanmış bir guanin analogudur. Favipiravir, aktif forma dönüşecek şekilde hücre içi fosforibosilasyona uğrar, RdRp tarafından bir substrat olarak tanınan ve RNA polimeraz aktivitesini inhibe eden favipiravir ribofuranosil-5B-trifosfat (favipiravir-RTP) oluşur. RdRp'nin katalitik etkisinden kaynaklanacak şekilde bu etki mekanizması, favipiravirin etki alanını ve aktivitesini genişletir. Favipiravir-RTP, influenza virüsünün RdRp'sini 0.022 µg/mL IC50 ile inhibe eder, ancak insan DNA polimerazları  $\alpha, \beta, \gamma$  alt birimlerini 100 µg/mL'ye kadar etkilemez. İnfluenza virüsünün inhibisyonuna ek olarak, favipiravir, hemorajik ateşlere neden olan arena-, bunya-, flavi- ve filovirüsler gibi çok çeşitli RNA virüsleri üzerinde inhibe edici etkiler gösterir. İnfluenza ve bir ölçüde Ebola virüsü hastalığının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. 2019-nCoV'nin genom dizilimi, SARS-CoV ve MERS-CoV'dekine benzer RdRp geni ile tek sarmallı bir RNA beta-koronavirüs olarak tanımlandı. Bu nedenle, favipiravir COVID-19 için potansiyel adaylardan biri

olarak kabul edilir, ancak in vitro olarak teyit edilir ve klinik öncesi hayvan çalışmaları henüz mevcut değildir. Bir in vitro çalışmada SARS-CoV-2, Vero E6 hücrelerinde favipiravir tarafından 61.88 µMol EC50 ile inhibe edilmiştir. Ancak başka bir çalışmada, favipiravir, SARS-CoV-2 virüsüne karşı 100 µM'nin altındaki konsantrasyonlarda hiçbir belirgin antiviral etki göstermemiştir (Lu ve ark. 2020). Şu anda COVID-19 tedavisinde favipiravir önermek için mevcut bilgi yeterli değildir ve ek çalışmalara ihtiyaç vardır (Şimşek Yavuz ve Ünal 2020).

## Lopinavir / ritonavir

Lopinavir / ritonavir (LPV / RTV), 2000 yılından beri insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunun tedavisi için kombine halde kullanılan antiretroviral proteaz inhibitörleridir. RTV, sitokrom P450'nin inhibisyonu yoluyla LPV yarı ömrünü arttırmak için LPV ile birlikte kullanılmıştır ve sadece farmakokinetik etkisini arttırmak için işlev gördüğü ifade edilmektedir. LPV, viral 3-kimotripsin benzeri proteaza karşı etki etmektedir ve daha önce karşılaşılan SARS-CoV-1 ve MERS-CoV'ye karşı umut verici sonuçlar bildirilmiştir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu için oral LPV / RTV'nin etkinliğini ve güvenliğini araştırmak için Çin'de yapılan bir çalışmada, ciddi COVID-19 tanısı ile hastaneye yatırılan 199 yetişkin hastada standart tedavinin ötesinde LPV / RTV tedavisi ile hiçbir fayda gözlenmediği sonucuna varmıştır (Cao ve ark. 2020; Chan ve ark. 2015; Chu ve ark. 2004; Cvetkovic ve Goa 2003; Kim ve ark. 2016b; Lu ve ark. 2020).

## Remdesivir

Remdesivir (RDV), başlangıçta Ebola virüsü hastalığı ve Marburg virüsü enfeksiyonlarının tedavisi için Gilead Sciences tarafından geliştirilen yeni bir antiviral ilaçtır. RDV, RNA'ya bağlı RNA polimerazların (RdRps) inhibitörü olarak işlev gören geniş spektrumlu antiviral aktiviteye sahip bir adenosin nükleotit analogudur. RDV, RNA transkripsiyonunun erken sonlandırılması yoluyla viral replikasyonu inhibe eder ve MERS-CoV ile enfekte farelerde akciğer fonksiyonunu iyileştirdiği ve akciğer viral yüklerini azalttığı gösterilmiştir. Yapılan bir in vitro çalışmada RDV'nin Vero E6 hücrelerinde SARS-CoV-2'yi (EC50 = 0.77 µM) güçlü bir şekilde inhibe ettiği vurgulanmıştır. COVID-19'lu hastalarda RDV'nin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek için yürütülmekte olan çok az kontrol çalışması yapılmaktadır. ABD'de COVID-19'lu bir

vakanın tedavisinde RDV kullandıktan sonra klinik iyileşme olduğu bildirilmiştir (Brown ve ark. 2019; Holshue ve ark. 2020; Lu ve ark. 2020; Sheahan ve ark. 2020; Wang ve ark. 2020).

### Ribavirin

Ribavirin geniş spektrumlu bir antiviral ajan ile bir guanozin analogudur. Son derece geniş spektrumlu bir maddedir; ilaca, özellikle paramikrovirüsler olmak üzere, aralarında miksovirusler, arenovirusler, bunyavirusler, retrovirusler, herpesvirusler, adenovirusler, poksoviruslerin de bulunduğu, çok sayıda DNA ve RNA virüsü duyarlıdır. Kronik hepatit C'nin tedavisi için interferon ile birlikte kullanılmaktadır. Ribavirin, LPV / RTV ile kombine halde, LPV / RTV kullanılan hasta popülasyonundan daha düşük akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve ölüm riski olan SARS-CoV-1 enfeksiyonunu tedavi etmek için kullanılmıştır. Bununla birlikte, yakın zamanda yapılan in vitro bir çalışmada, ribavirinin SARS-CoV-2'ye karşı yüksek etkili konsantrasyona (EC50 = 109.50 µM) ihtiyaç duyduğu ortaya çıkarılmıştır. Çin'de SARS-CoV-2 enfeksiyonu için ribavirin, LPV / RTV veya ribavirin ile LPV / RTV'yi kombine halinde kullanılan interferon-alfa'nın etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren çalışmalar yapılmaktadır (Lu ve ark. 2020).

### Oseltamivir

Oseltamivir, influenza A ve B'nin tedavisi için onaylanmış bir ilaçtır. Oseltamivir, influenza virüsünün insan vücudunda yayılmasını önlemek için influenza virüsünün yüzeyinde dağıtılan nöraminidazı hedefler. Wuhan'da yapılan bir çalışmada, oseltamivir ile antiviral tedavi uygulandıktan sonra hiçbir pozitif sonuç gözlenmediğini bildirmiştir. Birkaç klinik çalışma, oseltamivirin SARS-CoV-2 enfeksiyonunun tedavisinde etkinliğini halen değerlendirmektedir. Oseltamivir ayrıca klinik çalışmalarda klorokin ve favipiravir gibi çeşitli kombinasyonlarda kullanılır. Sağlık bakanlığı Oseltamiviri COVID-19 tedavisi için önermemektedir. Ancak, influenzayla uyumlu klinik bulguları olan hastalarda kullanılabileceğini ifade etmektedirler (T.C. Sağlık Bakanlığı 2020b, Wu ve ark. 2020).

### Azitromisin

Azitromisin, solunum yolu enfeksiyonları, cilt enfeksiyonları ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar gibi duyarlı bakterilerin neden olduğu birçok farklı enfeksiyon türüyle mücadelede kullanılabilecek bir antibiyotiktir. Dahası, Zika ve Ebola

virüslerine karşı in vitro olarak aktif olduğu ve viral enfeksiyon geçiren hastalara tedavi edildiğinde ciddi solunum yolu enfeksiyonlarını önlediği kanıtlanmıştır. Etki mekanizması olarak, azitromisin, protein sentezlerini inhibe ederek bakterilerin gelişmesini önler. Bakteriyel ribozomun 50S alt birimine bağlanır, böylece mRNA'nın translasyonunu engeller. Daha önce azitromisin, bazı viral solunum yolu enfeksiyonlarının (örn. İnfluenza) tedavisinde antibakteriyel kapsama alanı ve potansiyel immün-modülatör ve anti-enflamatuar etkileri için yardımcı tedavi ajanı olarak kullanılmıştır. Şu anda, birçok çalışma, SARS-CoV-2 olan kişilerde hidroklorokin ile azitromisin kombinasyonunun hastalık seyri üzerindeki etkisini araştırmaktadır. Mevcut veriler COVID-19 hastalarında azitromisinin olası klinik faydalarını değerlendirmek için yetersizdir. Ayrıca, hidroklorokin ve azitromisin ilave kardiyak toksisitesi de düşünülmelidir (Gul ve ark. 2020). Yaygın olarak kullanılan antibiyotik azitromisin QT uzamasına, ciddi aritmi ve ani ölüm riski meydana getirebileceği ifade edilmektedir. İleri yaşlı ve cinsiyetleri kadın olan hastalar riskli grup olarak gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, azitromisin polimorfik ventriküler taşikardiye de provoke edebildiği söylenmektedir. Temel elektrofizyolojik çalışmalar, HCQ ve azitromisinin proaritmii provoke edebileceğini göstermektedir. Bu ajanların kombinasyonunun QT veya aritmi riski üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Kombinasyon tedavisinin güvenliğini değerlendiren çok sınırlı veri vardır (Aromolaran ve ark. 2018; Capel ve ark. 2015; Choi ve ark. 2018; Kauthale ve ark. 2015; Mosholder ve ark. 2013; Ray ve ark. 2012; Roden ve ark. 2020; Sears ve ark. 2016; Zhang ve ark. 2017).

### İnterferon

İnterferon (INF)lar virüslerle bulaşık (bakteriler, lektinler, mantar özütleri, nükleik asitler gibi maddelere karşı da oluşurlar) memeli hücreleri tarafından sentezlenen ve salgılanan küçük glikoprotein yapılarıdır; virüsle bulaşık hücrelerde, viral nükleik asitin ribozomlara bağlanması INF sentezini başlatır. Hücrenin enfekte olmasını takiben birkaç saat içinde salgılanmaya başlar ve miktarı birkaç günde en yüksek düzeye ulaşır. Hazırlanıp salgılandıkları hücrelerde etkili değildirler; canlıda virüsle bulaşık olmayan hücreleri korurlar. INF'lar hücrelerde esasta yabancı nükleik asitlerin şekillenmesini engellerler (Kaya 2007).

INF'un INF- $\alpha$ , INF- $\beta$  ve INF- $\gamma$  diye 3 tipi vardır; bunlardan ilk ikisi viral hastalıklar sırasında çoğu hücreler (akyuvarlar, fibroblastlar, diğer çekirdekli hücreler) tarafından hazırlanırken, üçüncüsü Th1-lenfositleri, Tc-hücreleri (CD8-hücreleri) ve NK-hücreleri tarafından üretilir. İnterferon, toll-like reseptörlerle (TLR) etkileşime giren ve viral replikasyonu inhibe eden geniş spektrumlu antiviral bir ajandır. İnterferon-alfa ve beta, in vitro olarak anti-SARS-CoV-1 aktivitesi göstermiştir. İnterferon-beta, MERS-CoV replikasyonunu azaltmada güçlü etki açığa çıkarmıştır (EC50 = 1.37-17 IU / mL)(Lu ve ark. 2020).

### İnterlökin

İnterlökin (IL)-6'nın SARS ve MERS hastalarında önemli ölçüde salındığı bildirilmiştir ve bu hastalıkların patogeneğinde rol oynayabildiği düşünülmektedir. COVID-19 hastalarının klinik belirtileri hakkında yakın tarihli bir raporda yoğun bakım ünitesi hastalarında daha yüksek plazma sitokin seviyeleri bulunduğu ifade edilmektedir (Aromolaran ve ark. 2018; Lu ve ark. 2020).

### Tocilizumab

Tocilizumab, IL-6 reseptör antagonisti olarak işlev gören ve olan romatoid artrit ve sistemik juvenil idiyopatik artrit tedavisinde kullanılan bir monoklonal antikordur. IL-6, otoimmün hastalıklar, multipl miyelom ve prostat kanseri gibi birçok hastalığın patogeneğinde ve bağışıklık sisteminde rol alan önemli bir sitokindir. Çin Ulusal Sağlık Komisyonu, koronavirüs (COVID-19) tedavi protokolüne bu etken maddenin kullanımını da eklemiştir (Lu ve ark. 2020).

### Nitazoksanid

Nitazoksanid ve aktif metaboliti tizoksanid, 2.50  $\mu$ M ve 0.92  $\mu$ M EC50 değerine sahip Vero E6 hücrelerinde SARS CoV-2 ve MERS CoV'ye karşı güçlü in vitro aktivite göstermiştir. Ayrıca korona virüslere ek olarak influenza, solunum sinsityal virüsü, parainfluenza, rotavirüs ve norovirüse karşı geniş spektrumlu in vitro antiviral aktivite gösterir. Bu geniş spektrumlu antiviral aktivitenin, etki mekanizmasının virüse özgü yollardan ziyade viral replikasyonda yer alan konakçı tarafından düzenlenen yollarla etkileşime dayandığı gerçeğine inanılmaktadır. Nitazoksanid, sitoplazmik RNA algılamasını ve tip I IFN yollarını geniş ölçüde artırarak doğal antiviral mekanizmaları düzenler. Geniş spektrumlu antiviral aktivitesinden dolayı, nitazoksanid, influenza ve diğer akut solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisi için randomize kontrollü olanlar da dahil olmak üzere

linik çalışmalarda araştırılmaktadır, ancak sonuçlar henüz umut verici değildir. SARS-CoV-2'ye karşı nitazoksanidin in vitro aktivitesi gösterilmiş olsa da, COVID-19'un yönetimindeki rolünü belirlemek için açıkça daha fazla veriye ihtiyaç vardır (Şimşek Yavuz ve Ünal 2020).

### İvermektin

İvermektin veteriner hekimlikte iç ve dış parazitlerle mücadelede yaygın şekilde kullanılan bir ilaçtır. Antiparaziter bir ilaç niteliğindedir. Hayvan türleri arasında sığır, koyun, at, köpek, kanatlılarda yerleşmiş olan etkenlere karşı uygulama alanı bulur. Bugün için ülkemizde ivermektin içeren 40 dan fazla müstahzar bulunmaktadır (Kaya 2007, Yarsan 2018).

Avermektin tanımı Strep. avermitilis kültürlerinden elde edilmiş makrosiklik lakton yapılı (16-üyelı halkalı yapı) bir grup bileşiğin genel adıdır; söz konusu mantarın gelişme ortamından A1a, A2a, B1a ve B2a olarak işaretlenen 4 ana türev elde edilmiştir. İvermektin ismiyle bilinen B türevlerinin etkinliği daha fazladır. Avermektinler parazitlerin hareketini önlerler. Parazitlerde GABA'nın salıverilmesine yol açarlar; bu madde sinaps ve kavşaklarda uyarı geçişini engelleyen bir nöromediyatördür. İlacın etkisi altında kalan nematotlar ve kan emici dış parazitler yumuşak şekilde felç olur ve bu şekilde vücudu terk ederler (Kaya 2007).

Collie ırkı köpekler hariç memelilerin kan-beyin engelini zor geçerler; bu sebeple, memeliler için son derece güvenlidir; sağaltım indeksi son derece büyüktür. Collilerde kan-beyin engeli genetik noksanlık sonucu bu ilacın beyine girişini engelleyemediğinden, ilaç, küçük dozlarda verilmiş olsa bile, beyine kolay girer ve yüksek yoğunlukta bulunur. Benzeri duyarlılık Murray Gray ırkı sığırlar için de söz konusudur. Doz aşımı ve zehirlenme hallerinde GABA antagonisti etkileri olan maddeler (pikrotoksin, pentilentetrazol gibi) kullanılabilir (Kaya 2007).

İvermektin, balıklar ve suda yaşayan diğer canlılar için toksik olduğundan, kullanılmış ilaç şişelerinin sulara karışmamasına dikkat edilir. Doz aşımında, mydriasis, çeşitli derecelerde depresyon, kaslarda gevşeme, parezis, ataksi, dil ve dudak tonusu azalması, salya akıntısı, yerde boylu boyunca uzanmış halde yatma, koma hali gibi merkezi sinir sistemi ile ilgili semptomlar görülebilir (Kaya 2007).

İvermektin öncelikli olarak hayvan sağlığı alanında antiparaziter ilaç olarak kullanılmaktadır. Bununla beraber insanlarda da doktor kontrolünde olacak şekilde kısmen uygulama alanı söz konusudur. Bugün için ivermektinle ilgili invitro yapılan bir çalışmada Covit 19'a karşı etkinliği de araştırılmıştır. Melbourne şehrindeki Monash Üniversitesi'nde laboratuvar ortamında yapılan çalışmada in vitro ortamdaki deneylerde ivermektinin 24 saat içerisinde Covid 19'a ait RNA virüslerini büyük ölçüde azalttığı ve 48 saatte de tamamen yok ettiği ifade edilmiştir. Daha önce geniş spektrumlu in vitro antiviral aktiviteye sahip olduğu FDA onaylı bir anti-paraziter olan ivermektin'in, VerohSLAM hücrelerine tek doz uygulanması SARS-CoV-2 için bir inhibitör olabileceği ifade edilmektedir. İvermektinin nükleer taşınmasını engelleyici etkinliğinin SARS-CoV-2'ye karşı etkili olabileceğini düşündürmektedir. İvermektin üzerinde yapılan in-vitro araştırmalar doğrultusunda SARS-CoV-2'ye karşı antiviral etkinliğe sahip olabileceği ifade edilmektedir. Bunu da importin (IMP)  $\alpha/\beta 1$  aracılı konakçı hücre bölünmesini etkileyebilecek potansiyele sahip olmasıyla açıklamışlardır (Caly ve ark. 2020; Lundberg ve ark. 2013; Tay ve ark. 2013).

### Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2 Reseptörleri

Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörü, COVID-19 patogeneğinde önemli bir hedef olarak kabul edilmektedir. SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin ACE2 reseptörleri ile etkileşim yoluyla insan hücrelerine bağlandığı düşünülmektedir. Renin-anjiyotensin sistemindeki ACE ve ACE2'nin karşıt fizyolojik etkileri, ACE2 inhibitörlerinin veya blokörlerinin terapötik etkinliğini belirlemek için gözden geçirilir. Hipertansif hastalarda, losartan, lisinopril veya olmesartan gibi anjiyotensin II tip 1 reseptör (AT1R) antagonistleri ile yapılan kronik tedavi, bazı in vivo çalışmalara göre kardiyak ve renal ACE2 aşırı ekspresyonunu kolaylaştırmıştır. Aksine, solunum epitel hücrelerine girişten sonra SAR viral RNA, ACE2'nin aktivitesini aşağı doğru düzenler, böylece anjiyotensin 2 seviyelerini arttırır. Bu, potansiyel olarak ciddi akciğer hasarına neden olabilir. Bu ilaçlarla devam eden tedavi, alveoler kılcal damarlarda ilerleyen COVID-19 enfeksiyonunun kardiyak stresini hafifletmek ve anjiyotensin 2'nin vazokonstriksiyonunu ve profibrotik etkilerini sınırlamak için hayatta kalmak için gerekli olabilir (Gul ve ark. 2020).

### Kolşisin

Kolşisin, gut hastalığı ve benzer patofizyolojiyi paylaşan diğer

durumlar için yaygın olarak kullanılan bir anti-enflamatuvar ilaçtır. Nötrofillerin yangı bölgelerine göçüne önleyerek ve hem nötrofiller hem de monositlerde yangı kompleksini bloke ederek ve böylece IL-1 beta aktivasyonunu azaltarak etki eder. Kolşisin ayrıca makrofajlar üzerinde inhibe edici etkilere sahiptir. Yine kolşisinin antifibrotik aktivitelerine bağlı olarak endotel fonksiyonu üzerinde de yararlı etkileri söz konusudur. Miyopatiler bulunan bazı COVID-19 hastalarında kolşisinin kardiyak miyositlerdeki yangıyı azalttığı gösterilmiştir. Sitokin fırtınası için kolşisinin araştırıldığı çalışmalar da ayrıca bulunmaktadır (Gul ve ark. 2020).

### Geleneksel Bitkisel İlaçlar

Geleneksel bitkisel ilaçlar geçmişte SARS ve H1N1 gibi salgınlar da dahil olmak üzere salgın hastalıkları kontrol ve tedavi etmek için kullanılmıştır. Çin ve Güney Kore bugüne kadar COVID-19'un önlenmesi ve tedavisi için geleneksel tıbbi tedavi kılavuzları yayınlamıştır. Çin'deki SARS-CoV-2 ile enfekte hastaların % 85'inden fazlasının bazı Geleneksel Çin Tıbbi tedavileri aldığı bildirilmektedir. SARS-CoV'ye benzer şekilde SARSCoV-2, hücresel giriş için konak reseptörü ACE2'yi kullanır; bazı geleneksel ilaçların ACE2'yi hedefleme kapasitesine sahip olabileceği ve bunların SARS-CoV-2 enfeksiyonunu önleme konusunda etkili olabileceği düşünülmektedir. COVID-19 hastalarını tedavi etmek için Çin'deki en yaygın kullanılan bitkisel ürünler arasında *Astragalus membranaceus*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Saposhnikovia divaricata*, *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae*, *Lonicerae Japonicae Flos*, *Fructus forsythia*, *Atractylodisshassis*, *Radyotis*, *Radythis*, *Radythis*, *Radythis* ve *Radythis fortunei* J. Sm sayılabilir (Wu ve ark. 2020).

### SONUÇ

Onaylanmış vakalar 19 Haziran 2020'ye kadar 8,242,999'u aştığı için COVID-19'un yayılması hızlı bir şekilde devam etmektedir. Etkili tedaviyi veya profilaktik ajanları belirleyerek bu pandemiye durdurmaya yönelik önlemler çok önemlidir. Yayımlanan literatürlerde birkaç ajan insanlarda COVID-19'a bir miktar etkinlik gösterdiği, ancak bu yayınların çoğunlukla vaka takdimi veya yetersiz örneklem büyüklüğüne sahip klinik çalışmaların ön verileri olduğu görülmüştür. Aynı zamanda, bu çalışmalarda elde edilen sonuçları doğrulamak için halen devam eden birçok randomize kontrollü çalışma yürütülmektedir. Tüm bilim camiasının ortak çabasıyla, COVID-19'u kontrol altına alabilmek için yeni verilerin kısa süre içinde



ortaya çıkması beklenmektedir. Bununla birlikte denenecek tüm farmakolojik ajanların klinik yararlarının yanında önemli yan etkilere yol açabileceği de akılda tutulmalıdır.

### KAYNAKLAR

- Aromolaran AS, Srivastava U, Ali A, Chahine M, Lazaro D, El-Sherif N, Capecchi PL, Laghi-Pasini F, Lazzerini PE, Boutjdir M. (2018) Interleukin-6 inhibition of hERG underlies risk for acquired long QT in cardiac and systemic inflammation. *PloS One*.13:e0208321.
- Brown AJ, Won JJ, Graham RL, Dinnon KH, Sims AC, Feng JY, Cihlar T, Denison MR, Baric RS, Sheahan TP. (2019) Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral research*, 169, 104541.
- Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. (2020) The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral research*, 104787.
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. (2020) A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*, 382(19): 1787-1799.
- Capel RA, Herring N, Kalla M, Yavari A, Mirams GR, Douglas G, Bub G, Channon K, Paterson DJ, Terrar DA, et al. (2015) Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolarization-activated current *I<sub>f</sub>*: novel electrophysiological insights and therapeutic potential. *Heart Rhythm*, 12: 2186-2194.
- Channappanavar R, Fett C, Mack M, Ten Eyck PP, Meyerholz DK, Perlman S. (2017) Sex-Based Differences in Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *J Immunol*, 198: 4046-4053.
- Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, Li F, Xiao C, Gao H, Yu P, Cai JP, Chu H, Zhou J, Chen H, Qin C, Yuen KY. (2015) Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- $\beta$ 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis*, 212: 1904-13.
- Choi Y, Lim H-S, Chung D, Choi J-G, Yoon D. (2018) Risk evaluation of azithromycin-induced QT prolongation in real-world practice. *BioMed Research International*, 1574806. Doi: 10.1155/2018/1574806.
- Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, Kao RYT, Poon LLM, Wong CLP, Guan Y, Peiris JSM, Yuen KY. (2004) Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*, 59: 252-6.
- Cvetkovic RS, Goa KL. (2003) Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*, 63:769-802.
- Dayer MR. (2020) Coronavirus (2019-nCoV) Deactivation via Spike Glycoprotein Shielding by Old Drugs, *Bioinformatic Study*. Doi:10.20944/preprints202005.0020.v1.
- Dong L, Hu S, Gao J. (2020) Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discoveries & Therapeutics*, 14(1): 58-60.
- Erdemir F, Uysal G, Akman A, Çırlak A. (2011) Yeni ve Yeniden Tanımlanan Enfeksiyonlar ve Enfeksiyon Kontrolü II 21. Yüzyılda Yeniden Tanımlanan Enfeksiyonlar ve Enfeksiyon Kontrolü. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi*, 27(1): 61-75.
- Gul MH, Htun ZM, Shaukat N, Imran M, Khan A. (2020) Potential specific therapies in COVID-19. *Therapeutic advances in respiratory disease*, 14: 1-12.
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. (2020) First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*, 382: 929-36.
- Kauthale RR, Dadarkar SS, Husain R, Karande VV, Gatne MM. (2015) Assessment of temperature-induced hERG channel blockade variation by drugs. *J Appl Toxicol*. 35: 799-805.
- Kaya S (2007). *Avermektinler*. In: *Veteriner Farmakoloji II*, Kaya S (Ed), 4th, Medisan, Ankara, S: 489-545.
- Kim Y, Liu H, Galasiti Kankanamalage AC, Weerasekara S, Hua DH, Groutas WC, Chang KO, Pedersen NC. (2016a) Reversal of the Progression of Fatal Coronavirus Infection in Cats by a Broad-Spectrum Coronavirus Protease Inhibitor. *PLoS pathogens*. 12(3): 1-18.
- Kim UJ, Won EJ, Kee SJ, Jung SI, Jang HC. (2016b) Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- $\alpha$  for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther*, 21: 455-9.
- Liu S, Xiao G, Chen Y, He Y, Niu J, Escalante CR, Xiong H, Farmar J, Debnath AK, Tien P, Jiang S. (2004) Interaction between heptad repeat 1 and 2 regions in spike protein of SARS-associated coronavirus: implications for virus fusogenic mechanism and identification of fusion inhibitors. *Lancet* 363(9413): 938-47.
- Lu L, Liu Q, Zhu Y, Chan KH, Qin L, Li Y, Wang Q, Chan JF, Du L, Yu F, Ma C, Ye S, Yuen KY, Zhang R, Jiang S. (2014) Structure-based discovery of Middle East respiratory syndrome coronavirus fusion inhibitor. *Nat. Commun*. 5:3067.
- Lu H. (2020) Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Bioscience trends*, 14(1): 69-71.
- Lu CC, Chen MY, Chang YL. (2020) Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *Journal of the Chinese Medical Association*. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000318>.
- Lundberg L, Pinkham C, Baer A, Amaya M, Narayanan A, Wagstaff KM, Jans DA, Kehn-Hall K. (2013) Nuclear import



- and export inhibitors alter capsid protein distribution in mammalian cells and reduce Venezuelan Equine Encephalitis Virus replication. *Antiviral Res*, 100(3): 662-72.
- Mackenzie AH. (1983) Dose refinements in long-term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *The American journal of medicine*, 75(1): 40-45.
- Mosholder AD, Mathew J, Alexander JJ, Smith H., Nambiar S. (2013) Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. *N Engl J Med*, 368:1665-1668.
- Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. (2012) Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*, 366:1881-1890.
- Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. (2020) Considerations for drug interactions on QTc in exploratory COVID-19 (coronavirus disease 2019) treatment. *Circulation*. 141 (24): e906-e907. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047521>.
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, Montgomery SA, Hogg, A, Babusis D, Clarke, MO, Spahn JE, Bauer L, Sellers S, Porter D, Feng JY, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS. (2020) Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*, 11:222.
- Savarino A, Di Trani L, Donatelli I, Cauda R, Cassone A. (2006) New insights into the antiviral effects of chloroquine. *The Lancet infectious diseases*, 6(2): 67-69.
- Sears SP, Getz TW, Austin CO, Palmer WC, Boyd EA, Stancampiano FF. (2016) Incidence of sustained ventricular tachycardia in patients with prolonged QTc after the administration of azithromycin: a retrospective study. *Drugs Real World Outcomes*, 3:99-105.
- Şenol C, Bilsel A. (2020) Türkiye'de Covid-19 (Coronavirüs) Pandemisinin Durumu ve Algoritmik Hesaplama Göre Gelecekteki Durum Analizi. *Journal of Social, Humanities and Administrative Sciences*, 6(25):535-546.
- Şimşek Yavuz S, Ünal S. (2020). Antiviral treatment of COVID-19. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50: 611-619.
- Tay MYF, Fraser, JE, Chana WKK, Moreland NJ, Rathore AP, Wang C, Vasudevan SG, Jans DA. (2013) Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor ivermectin. *Antiviral Res*, 99(3): 301-6.
- T.C. Sağlık Bakanlığı (2020a) COVID-19 Erişkin Hasta Yönetimi ve Tedavisi. Güncellenme Erişim Tarihi: 14.04.2020. Erişim adresi: <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/tedavi/COVID19-EriskinHastaTedavisi.pdf>.
- T.C. Sağlık Bakanlığı (2020b) COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Tedavisinde Kullanılacak İlaçlara İlişkin Bilgiler ( Oseltamivir 75 mg Sert Kapsül). Erişim Tarihi: 14.04.2020. Erişim adresi: [https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/tedavi/ilac/OSELTAMIVIR\\_75\\_MG\\_SERT\\_KAPSUL.pdf](https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/tedavi/ilac/OSELTAMIVIR_75_MG_SERT_KAPSUL.pdf).
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. (2020) Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 180: 1-12.
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu, Z, Zhong W, Xiao G. (2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*, 30: 269-71.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham B, McLellan JS. (2020) Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483): 1260-1263.
- Wu R, Wang L, Kuo HCD, Shannar A, Peter R, Chou PJ, Li S, Hudlikar R, Liu X, Liu Z, Poiani GJ, Amorosa L, Brunetti L, Kong A (2020). An update on current therapeutic drugs treating COVID-19. *Current Pharmacology Reports*, 6:56-70. <https://doi.org/10.1007/s40495-020-00216-7>
- Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, Nichol ST. (2005) Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology journal*, 2(1), 69.
- Yarsan E (2018). *Veteriner İlaç Rehberi 2018-2019*. Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara.
- Zhang M, Xie M, Li S, Gao Y, Xue S, Huang H, Chen K, Liu F, Chen L. (2017) Electrophysiologic studies on the risks and potential mechanism underlying the proarrhythmic nature of azithromycin. *Cardiovasc Toxicol*, 17:434-440.
- Zhou Y, Hou Y, Shen J, Huang Y, Martin W, Cheng F. (2020) Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell discovery*, 6(1): 1-18.
- Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. (2016) Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov*, 15: 327-47.

## Pulmoner Rehabilitation After COVID-19 Infection

Nihal YILMAZ

Physical Medicine and Rehabilitation Clinic, Uşak Training and Research Hospital, Uşak, TURKEY  
ORCID: 0000-0002-7308-0510

### ABSTRACT

On March 11, 2020, the World Health Organization (WHO) declared Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) as a pandemic. Fever (83-99%), cough (59-82%), fatigue (44-70%), anorexia (40-84%), shortness of breath (31-40%), myalgia (11-35) occurs in most cases. Most cases with COVID-19 develop only mild (40%) or moderate (40%) disease, while about 15% develop serious illness that requires oxygen support, and 5% have respiratory failure, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), acute kidney damage, sepsis, septic shock, thromboembolism and / or multiorgan failure may develop. In a recent study, it was shown that residual abnormalities in chest CT scans and residual glass opacities were the most common pattern in patients with discharge from COVID-19 pneumonia. Liu et al. in a randomized controlled study conducted with 76 patients over 65 years old with a diagnosis of covidia, 76 showed that pulmonary rehabilitation improved significantly after 6 weeks of pulmonary rehabilitation. It is not clear how much damage or sequelae will remain in patients, since there is not yet sufficient information about the long-term outcomes after the active period of the disease. Pulmonary rehabilitation interventions will be required in the appropriate patient at the appropriate time.

**Key words:** Covid-19, Exercise, Pulmonary rehabilitation.

## COVID-19 Enfeksiyonu Sonrası Pulmoner Rehabilitasyon

### ÖZET

11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Coronavirus Hastalığı 2019'u (COVID-19) bir salgın olarak ilan etti. Çoğu olguda ateş (%83-99), öksürük (%59-82), yorgunluk (%44-70), anoreksiya (%40-84), nefes darlığı (%31-40), miyalji (11-35) görülür. COVID-19 olan çoğu olguda sadece hafif (%40) veya orta (%40) hastalık geliştirirken, olguların yaklaşık %15'inde oksijen desteği gerektiren ciddi hastalık gelişir ve %5'inde solunum yetmezliği, Akut Respiratuvar Distress Sendromu (ARDS), akut böbrek hasarı, sepsis, septik şok, tromboembolizm ve/veya multiorgan yetmezliği gelişebilir. Yakın tarihli bir çalışmada, COVID-19 pnömonisi geçirmiş taburcu olmuş olgularda göğüs BT taramalarında rezidüel anormalliklerin olduğunu ve zeminde cam opasitelerin en yaygın patern olduğu gösterilmiştir. Liu ve ark. 76 covid tanısı almış 65 yaş üstü olgu ile yaptıkları randomize kontrollü çalışmada 6 haftalık pulmoner rehabilitasyon sonrasında solunum fonksiyonlarının anlamlı olarak geliştiğini göstermiştir. Hastalığın aktif döneminden sonra, henüz uzun dönem sonuçlarına ilişkin yeterli bilgiye sahip olunmadığı için, hastalarda ne ölçüde hasar veya sekel kalacağı net değildir. Uygun hastada, uygun zamanda pulmoner rehabilitasyon girişimleri mutlaka gerekecektir.

**Anahtar kelimeler:** Covid-19, Egzersiz, Pulmoner rehabilitasyon.

## GİRİŞ

Koronavirüsler insan ve hayvan için önemli patojenlerdir. 2019'un sonunda, Çin'in bir şehri olan Wuhan'da yeni bir koronavirüs insanlarda pnömoni nedeni olarak tanımlanmıştır. Enfeksiyon hızla yayılarak salgına dönüşmüş ve bunu dünyanın diğer ülkelerinde artan sayıda vakalar izlemiştir (McIntosh 2020). 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Coronavirus Hastalığı 2019'u (COVID-19) bir salgın olarak ilan etmiştir (Mo 2020).

Klinik olarak çoğu hastada ateş (%83-99), öksürük (%59-82), yorgunluk (% 44-70), iştahsızlık (% 40-84), nefes darlığı (% 31-40), miyalji (11-35) görülür. Boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı, baş ağrısı, ishal, bulantı ve kusma gibi spesifik olmayan diğer semptomlar da görülebilir. Solunum semptomlarının başlamasından önce koku kaybı (anosmi) veya tat kaybı (ageusia) da bildirilmiştir (WHO 2020). Öncelikle ateş, öksürük, nefes darlığı ve akciğer görüntülemesinde bilateral infiltrasyonun eşlik ettiği pnömoni hastalığın en sık görülen ciddi belirtisidir. COVID-19'u diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarından güvenilir bir şekilde ayırabilen spesifik bir klinik özellik yoktur (McIntosh 2020).

COVID-19, çoğu olguda sadece hafif (%40) veya orta (%40) hastalık geliştirirken, olguların yaklaşık %15'inde oksijen desteği gerektiren ciddi hastalık görülür. %5'inde ise Akut Respiratuvar Distress Sendromu (ARDS), akut böbrek hasarı, sepsis, septik şok, tromboembolizm ve/veya çoklu organ yetmezliği gibi hastalıklar geliştirebilir (WHO 2020).

Dünya sağlık örgütü, COVID-19 klinik seyrini; hafif hastalık, pnömoni, ciddi pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu, sepsis ve septik şoka kadar gidebilen bir spektruma ayırmıştır (WHO 2020).

Hafif hastalık; üst solunum yolu viral enfeksiyonu komplike olmamıştır. Ateş, yorgunluk, öksürük (balgam üretimi ile veya balgamsız), iştahsızlık, hâlsizlik, kas ağrısı, boğaz ağrısı, nefes darlığı, burun tıkanıklığı gibi semptomlar görülebilir. Nadiren hastalar ishal, bulantı ve kusma ile de başvuruabilirler.

Pnömoni; destek oksijen tedavisine ihtiyaç duyulmayan pnömoni durumudur.

Ciddi Pnömoni; beraberinde ciddi bulguların olduğu pnömoni tablosudur. (solunum hızı >30/dk; ciddi respiratuvar distres; veya oda havasında SpO2 ≤%93 ).

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS - Acute Respiratory Distress Syndrome); bir hafta içinde yeni veya kötüleşen respiratuvar semptomların görülmesi olarak tanımlanabilir. Hafif orta ve ağır olmak üzere üç klinik tabloya ayrılır.

Sepsis; hastalarda şüpheli veya kanıtlanmış enfeksiyona karşı konak yanıtının disregülasyonu ve bu duumun neden olduğu hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu gözlenmesidir.

Septik şok; hastada sıvı desteğine rağmen devam eden hipotansiyon görülmesi ve vazopresörlerin ortalama arteriyel basıncı ≥65 mmHg ve serum laktat seviyesini >2 mmol/L tutmasını gerektirir (WHO 2020).

## COVID-19 Enfeksiyonunda Pulmoner Rehabilitasyon

Yakın tarihli bir çalışmada, COVID-19 pnömonisi geçirip taburcu olmuş olgularda göğüs BT taramalarında rezidüel anormalliklerin olduğu ve zeminde cam opasitelerin en yaygın tutulum olduğu gösterildi (Whang 2020). Diğer koronavirüs pnömonisi (şiddetli akut solunum sendromu / SARS ve orta doğu solunum sendromu / MERS) ile iyileşip hayatta kalanlarda ise solunum fonksiyon ve kalıcı egzersiz bozukluğunun aylarca hatta yıllarca sürdüğü bilinmektedir (Mo 2020). Hasar ve sekel açısından hastalığın uzun dönem sonuçları net değildir. Uygun hastada, uygun zamanda pulmoner rehabilitasyon girişimleri mutlaka gerekecektir (Aytür 2020). COVID-19 ile ilgili yaygın olarak belgelenmiş akciğer yaralanmaları ışığında, taburcu edilen hastalarda akciğer hasarının değerlendirilmesine ilişkin endişeler ortaya çıkmaktadır (Mo 2020). Liu (2020), 76 covid tanısı almış 65 yaş üstü hasta ile yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, 6 haftalık pulmoner rehabilitasyon sonrasında solunum fonksiyonlarının anlamlı olarak geliştiğini göstermiştir.

COVID-19'da pulmoner rehabilitasyon konusunda çeşitli merkezlerden yayımlanmış öneriler bulunmaktadır (Aytür 2020, Liu 2020, Yang 2020). Bu öneriler şu şekilde özetlenebilir:

Solunum rehabilitasyonu değerlendirmesi ve tedavisi için hastalarla yakın temasta bulunan tüm çalışanlar, işe başlamadan önce enfeksiyon kontrol eğitimi ve muayenesini geçmelidir. Solunum rehabilitasyon seansları yüksek bulaş riski taşır. Bu sebeple izolasyon ve korunma dikkat gerektirir. Aynı sebeple, programın tek seans eğitim, görsel materyaller, tele-rehabilitasyon, ev programı vb. uygulamalar

ile yapılması tavsiye edilir. Solunum rehabilitasyonu hastaya özel planlanmalıdır (Liu 2020).

Hafif Klinik tablosu olan ve pnömonisi olmayan hastalara öneriler; hastalara pulmoner rehabilitasyon önerilmez. İzolasyon önemlidir. Bununla birlikte, izolasyon hastaların aktivitesini sınırlandırabilir. Oturma ve uzanma süresi artabilir. Bu sebeple kas gücü kaybı, balgam çıkarmada zorluk çekme, derin ven trombozu riskinde artma görülebilir. Bunlara ek olarak anksiyete, depresyon ve egzersiz intoleransı da görülebilir. Bu grup hastalara günde 30-45 dk süren egzersizler 2 seans olarak ve yemekten 1 saat sonra yapılmak üzere (nefes egzersizi, tai chi egzersizleri ya da dans etmek, ev içinde yerinde adımlama ve eklem hareket açıklığı egzersizleri gibi fiziksel aktiviteler) önerilir. Hafif hastalık döneminde, sigara, fazla kilo gibi ek problemler çözümlenmelidir (Aytür 2020, Liu 2020).

### **Hafif ve Pnömonisi olan Hastada Pulmoner Rehabilitasyon Önerileri**

Hastalık kısa zamanda ilerleme gösterebildiği için: >38.0 °C ateş, dispne, kontrol göğüs BT taramalarda 24-48 saat içinde >% 50 ilerleme gösteren, kan oksijen saturasyonu ≤ 95 olan, dinlenme kan basıncı <90/60 mmHg veya > 140/90 mmHg olan hastaların rehabilitasyon programına alınmaması önerilmiştir (Liu 2020).

Rehabilitasyon seansı esnasında aşağıdaki durumlardan biri gelişirse program sonlandırılmalıdır. Dispne indeksiinde artış: Borg dispne skoru > 3 (toplam skor: 10 puan); göğüs sıkışması, baş dönmesi, baş ağrısı, bulanık görme, kalp çarpıntısı, aşırı terleme ve denge bozukluğu (Liu 2020). Solunum rehabilitasyonu için ilk önce hava yolu açıklığını sağlama, fiziksel aktivite ve egzersiz önerilir (Vitacca 2020).

Hava yolu açıklığı: Derin nefes egzersizi sırasında hava yolunda genişleme balgam çıkarma işlemine yardım edebilir (Liu 2020, Vitacca 2020). (Öksürürken kapalı bir plastik torbaya öksürmek kontaminasyonu önleyebilir.)

Solunum kontrolü: Uygun Pozisyon Verilmesi: Genellikle dik oturma önerilir. Dispne varlığında hastaların öne eğilmesi önerilir. Manevralar: Hastaya eğitim verirken, omuz ve boynun kasları gevşetilir ve nefesini burundan alıp ağızdan verir. Bu sırada diyaframın (alt göğsün) genişlemesi gereklidir (Liu 2020, Vitacca 2020).

Fiziksel aktivite ve egzersiz önerileri:

Yoğunluk: Önerilen egzersiz yoğunluğu dinlenme ve hafif egzersiz arasında olmalıdır. Sıklık: Egzersiz günde iki kez, yemekten 1 saat sonra yapılır;

Süre: Her seans 15-45 dakika sürer hastaya göre ayarlanabilir. Egzersiz türü: nefes egzersizleri, step, Tai chi ve trombozu önlemek için önerilen egzersizler önerilir. Sınırlı lokomotor kapasitesi olan hastalar için, ağır hastalar ile aynı program yapılır (Liu 2020, Vitacca 2020).

### **Ciddi Pnömonisi /Kritik Hastalar için Solunum Rehabilitasyon Önerileri**

Ağır ve kritik hastalığı olan hastalar, doğrulanan vaka sayısının % 15,7'sini oluşturmaktadır. Solunum rehabilitasyonu en uygun zamanda başlatılır. Rehabilitasyon deliryum ve mekanik ventilasyon süresini kısaltabilir. Ağır ve kritik hastalığı olan hastalarda rehabilitasyona başlamadan önce hastanın bilişsel durumu, solunum fonksiyonu, kardiyovasküler fonksiyonları ve kas-iskelet fonksiyonları sistemik olarak kapsamlı bir değerlendirme gerektirir. Rehabilitasyon sırasında olumsuz olaylar meydana gelirse, rehabilitasyon derhal kesilmelidir. Genel durumunun uygun hale gelmesi ve virüs yükünün azalması sonrasında solunum rehabilitasyonu başlayabilir (Liu 2020). COVID-19 ARDS döneminde pozisyonlama, pasif eklem hareket açıklığı egzersizleri ve salgı yönetimi dışında kapsamlı pulmoner rehabilitasyon önerilmez (Aytür2020).

### **Hastanın Taburcu Olmasından Sonra Uygulanacak Yaklaşımlar**

Taburculuk sonrasında fiziksel, bilişsel, psikososyal kayıplar değerlendirilerek rehabilitasyon programı düzenlenir (Aytür 2020, Liu 2020).

### **Hastanın Taburcu Olmasından Sonra Hafif Hastalar**

Hastaların kademeli olarak enfeksiyon öncesi fiziksel durumuna geri dönüşü planlanır. Progresif aerobik egzersizler seçilebilir (Aytür 2020, Liu 2020).

### **Hastanın Taburcu Olmasından Sonra Ağır / Kritik hastalar**

Taburcu sonrası solunum ve / veya ekstremiteler fonksiyon bozukluğu olan ciddi / kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarına solunum rehabilitasyonu yapılmalıdır. Taburcu SARS ve MERS hastalarının bulguları ve ARDS hastalarında taburculuk sonrası rehabilitasyon ile ilgili klinik deneyime dayanarak,

COVID-19 hastalarında, efor sonrası nefes darlığı, kas atrofisi ve travma sonrası stres bozukluğu olabileceği söylenebilir. Hastalarda solunum rehabilitasyon tedavisine başlamadan önce pulmoner hipertansiyon, miyokardit, konjestif kalp yetmezliği, derin ven trombozu gibi komorbiditeler varsa uzmanlara danışılmalıdır (Liu 2020).

COVID-19 pandemi ilan edildikten sonra ABD'deki birçok hastane bulaşma riskini en aza indirmek için yüz yüze hasta randevularını sınırlamış veya iptal etmiştir. Bazı merkezler kronik pulmoner rehabilitasyon ve kalp hastalıkları için tele-sağlık rehabilitasyonu sağlamaya devam etmiştir. Programda da hastalar tabletler, akıllı telefonlar veya bilgisayarlar kullanarak evlerinden görüşmek istedikleri kişiyle (örn. terapist, kardiyolog) sanal muayene yoluyla bakımlarını gerçekleştirmektedir. Ciddi bilişsel bozuklukları olmayan, bilgisayarı ve e-postayı kullanabilen veya onlara yardımcı olacak bir aile üyesine sahip olan hastalarda Tele-sağlık kullanılabilir (Bryant 2020).

## SONUÇ

Covid-19 diğer üst solunum yolu enfeksiyonları gibi kişisel semptomlar gösteren ve hastanın hikayesine göre değişen şiddet ve sürede seyreden küresel bir salgın hastalıktır. Hastalığın aktif döneminden sonra, henüz uzun dönem sonuçlarına ilişkin yeterli bilgiye sahip olunmadığı için, hastalarda ne ölçüde hasar veya sekel kalacağı net değildir. Uygun hastada, uygun zamanda pulmoner rehabilitasyon girişimleri mutlaka gerekecektir. Konuyla ilgili randomize kontrollü çalışma sayısı oldukça az olup ileri araştırmalar gereklidir.

## KAYNAKLAR

- Aytür YK, Köseoğlu BF, Taşkıran Ö, Gökçaya NK, Delioğlu SÜ, Tur BS, Sarıkaya S, Şirazi H, Tiftik TT, Alemdaroğlu E, Ayhan FF, Çakıt BD, Genç A, Gündoğdu İ, Güzel R, Kabayel DD, Kaya BB, Öken Ö, Özdemir H, Soyupek F, Tıkız C. (2020). SARS-CoV-2 (COVID-19) Sonrası Pulmoner Rehabilitasyon Prensipleri: Akut ve Subakut Sürecin Yönetimi İçin Rehber. *J PMR*. 23(2):111-28.
- Bryant MS, Fedson SE, Sharafkaneh A. (2020). Using Telehealth Cardiopulmonary Rehabilitation during the COVID-19 Pandemic. *Journal of Medical Systems*. 44:12.
- Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. (2020) Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 39:101166.

McIntosh K. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Clinical features and diagnosis. [https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-features?search=covid19&topicRef=128404&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-clinical-features?search=covid19&topicRef=128404&source=see_link).

Mo X, Jian W, Su Z, Chen M. (2020). Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. (in press) DOI: 10.1183/13993003.01217-2020.

Vitacca M, Carone M, Clini EM, Lazzeri M, Lanza A, Privitera E, Pasqua F, Gigliotti F, Castellana G, Banfi P, Guffanti E, Santus P, Ambrosino N. (2020). Joint Statement on the Role of Respiratory Rehabilitation in the COVID-19 Crisis: The Italian Position Paper. *Respiration*. 19:1-7. DOI: 10.1159/000508399.

Wang YH, Dong CJ, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, Shi H, Zhou M. (2020). Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*. *Radiology*. (In press) doi: 10.1148/radiol.2020200843.

World Health Organization (WHO) (2020). Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected Interim guidance. WHO; p.9.

Yang L, Yang T. (2020) Pulmonary rehabilitation for patients with coronavirus disease 2019. *Chronic diseases and translational medicine*. *KeAi*. 6 : (2) p 79-86.



## Evaluation of The COVID-19 Pandemic Process In Terms of Health Management

Banuecek YÜCESAN<sup>1</sup>, Özcan ÖZKAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Health Management, Faculty of Health Sciences, Çankırı Karatekin University, Çankırı, TURKEY

<sup>2</sup>Faculty of Health Sciences, Çankırı Karatekin University, Çankırı, TURKEY

ORCID: <sup>1</sup>0000 0001 7051 3045 <sup>2</sup>0000 0002 5216 8361

### ABSTRACT

Today, COVID 19 has made a serious outbreak in Turkey and all over the world and it has been declared a pandemic by the World Health Organization. For this reason, this virus needs to be handled seriously, especially in health organizations and administrative framework. The effects of pandemic can be reduced by preparing well and giving a quick response to individuals and communities. In these cases, health management units must ensure the organization of all healthcare professionals, follow-up and manage the country's pandemic processes, evaluate and share the results, conduct the necessary warnings and studies, and manage diagnosis, treatment and process control. This study evaluates the processes performed and required during Covid 19 pandemic in terms of health management.

**Key words:** COVID -19, Crisis management, Health care management, Pandemic.

## COVID-19 Pandemi Sürecinin Sağlık Yönetimi Açısından Değerlendirilmesi

### ÖZET

Günümüzde Türkiye'de ve tüm dünyada ciddi bir salgın yapan ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilen COVID 19'un özellikle sağlık örgütleri ve yönetsel çerçevede de ciddi anlamda ele alınması gerekmektedir. Pandemilerin etkileri bireyler ve toplumlar üzerinde iyi hazırlanılarak ve hızlı yanıt verilerek azaltılabilir. Bu durumlarda sağlık yönetimi birimleri tüm sağlık çalışanlarının organizasyonunu, ülkenin pandemi süreçlerinin takibini, yönetilmesini, sonuçlarının değerlendirilerek paylaşılmasını, gerekli uyarıların ve çalışmaların yapılmasını ve planlanmasını, tanı, tedavi ve süreç kontrolünün yönetimini sağlamak zorundadır. Bu çalışma Covid 19 pandemisi sırasında yapılan ve yapılması gereken süreçleri sağlık yönetimi açısından değerlendirmektedir.

**Anahtar kelimeler:** COVID-19, Kriz yönetimi, Pandemi, Sağlık yönetimi.

## GİRİŞ

Çin, Wuhan eyaletinde bilinmeyen bir etkenle oluşan pnömoni vakaları için, 31 Aralık 2019 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) uyarıda bulundu. Bundan bir hafta sonra yeni tipte bir koronavirüsün bu hastalığın etkeni olduğu bildirildi ve bu etken COVID 19 olarak isimlendirildi (Huang ve ark. 2020). Şubat 2020'de ise COVID 19'un insandan insana ve kontamine olmuş çevresel yüzeylerle temas sonucu bulaştığı ve 50'den fazla ülkede yayıldığı bildirildi (Pascarella ve ark. 2020; Wang ve ark. 2020). European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) tarafından yapılan açıklamada bu zaman zarfında hastalığın son derece bulaşıcı olduğu, ölümcül olabileceği ve bazı hastalarda asemptomatik seyrettiğinin görüldüğü açıklandı (ECDC, 2020). COVID 19'un Dünya üzerinde yaygın hale gelmesinde, insandan insana geçen bu enfeksiyonun yayılımı sırasında yeterince karantina önlemleri alınmaması ve globalizasyonun rol oynadığı tespit edilmiştir (Khan ve ark. 2020). Günümüzde tüm dünyada ciddi bir salgın yapan ve DSÖ tarafından pandemi olarak ilan edilen COVID 19'un özellikle sağlık örgütleri ve yönetsel çerçevede de ciddi anlamda ele alınması gerekmektedir. Bu sebeple bu kriz döneminde sağlık yönetiminde uzun, orta ve kısa vadede önlemler alınması gerekliliği söz konusudur. Sağlık sisteminde tüm dünyada beklenmedik bir şekilde meydana gelen bu durum birçok ülkede sağlık sisteminin de çöküşüne neden olmuştur. Çok sayıda hastanın birlikte ve aniden sağlık birimlerine başvurusu bu sıkıntılı süreci doğurmuştur. COVID 19 pandemisi tüm dünyada sağlık uygulamalarında, finansman, personel, kriz yönetimi, ekipman, etik ve operasyonel planlar gibi konularda beklenmedik ihtiyaçlar doğurmuştur (Vaccaro ve ark. 2020)

Henüz tedavi ve aşı süreci tamamlanmamış olan bu virüs için sağlık otoritelerinde alınması gereken önlem süreçleri oldukça fazladır. COVID 19 küresel bir kriz durumudur ve ülkeler bu durumlarda büyük ölçekli davranış değişiklikleri geliştirmek zorundadır (Bavel ve ark. 2020).

Salgın durumlarında hazırlıklı olma ve değişkenleri öngörebilme konuları;

a-Planlama,

b-Hasta sayısındaki artış kapasitesinin tahmin edilebilmesi,

c-İletişim,

d-Eğitim ve öğretim faaliyetleri,

e-Tıbbi yönetim,

f- Gözetim sağlanması, standart operasyon süreçlerinin hazır olması ve organizasyonel olarak da hazırlıklı olma gibi çeşitli başlıklar altında değerlendirilmektedir (Aminzadeh ve ark. 2019). Salgın sırasında veya öncesinde planlama yapılması bütün süreçlerin düzenli yürümesini temin edecektir. Hastane yönetiminin acil eylem hareketi kazanabilmesi için, kliniklerdeki hastaları ve poliklinik müracaatları konusundaki hasta sayıları ile ilgili günlük takipleri yapma zorunlulukları vardır. Sağlık kuruluşu yönetimi olarak iletişim üst düzeyde gerçekleşmeli, gerekirse konu ile ilgili özel gruplar oluşturularak karşılıklı anlık bilgilendirmeler yapılmalıdır. Ayrıca hastane yönetiminin kurum çalışanlarını da yönetim ve hastaların gidişatı ile ilgili ziyadesiyle bilgilendirmesi gerekmektedir. COVID 19 gibi bir pandemi sürecinde eğitim ve öğretim faaliyetleri hızlandırılmalıdır. Her gün yeni ilaçlar, yeni denemeler, yeni gelişmeler olan bu gibi durumlarda, bazen sağlık çalışanlarının yoğun tempoları içinde gündemi yakalamaları zor olabilir. Bu nedenle düzenlenecek eğitim faaliyetleri ile hem yeni bilgiler paylaşılabilir, hem de konsültasyon yapma veya hastaların durumları hakkında karşılıklı görüş alışverişinde bulunma fırsatı doğar. Tıbbi olarak sürecin yönetilmesi operasyonel birimlerin oluşturulması ve bu birimlerin hastane içi aksaklıklar ile ilgili muntazam gözetimler sağlanması olumsuzlukların engellenmesine yardımcı olacaktır.

Pandemilerde en büyük sorumluluğa sahip olan sağlık sektöründe yönetim şu kurallar dahilinde hareket etmelidir (Liang 2020) :

1- Pandemi süreci ile ilgili öngörülü olma, birincil önlemleri alma,

2- Ortaya çıkan veya çıkacak olan durumlarla ilgili hızlı karar verme,

3- Verilen kararları uygulamaya koyma,

4- Sonuçlar üzerinde değerlendirmeler yapma,

5- Değerlendirmeler sonucu ikincil önlem alma ve süreçlerini gerçekleştirme,

6- Normale dönme süreçlerini planlama ve uygulama.

Pandemi süreçleri haftalar, hatta aylar sürebilir. Bu zaman

zarfında en yoğun çalışan ve süreçleri yöneten birimler sağlıkçılardır. Bu dönemde sağlık yönetimi ülkemizdeki durumu açısından aşağıdaki gibi sınıflandırılarak tartışılabilir;

1- Ulusal Sağlık otoritesi

2- 1. Basamak sağlık hizmetleri

3-2. Basamak sağlık hizmetleri ve 3. Basamak sağlık hizmetleri (Hastane yönetimleri) olarak ayrı ayrı düşünülmelidir.

### **Sağlık Otoritesi:**

Sağlık otoritesi ülkenin sağlıkla ilgili politikalarını belirleyen ve yöneten sorumlu birimdir. Pandemi durumlarında sağlık otoritesi tüm sağlık çalışanlarının organizasyonunu, ülkenin pandemi süreçlerinin takibini, yönetilmesini, sonuçlarının değerlendirilerek paylaşılmasını, gerekli uyarıların ve çalışmaların yapılmasını ve planlanmasını, tetkik, tedavi ve süreç kontrolünün yönetimini sağlamakla mükelleftir. Pandemi sırasında oluşabilecek aksaklıklar tüm sistemini, sağlığı ve insan hayatını etkileyeceğinden, sağlık otoritesi tarafından olayın başından itibaren değerlendirilmesi zorunludur. Ulusal otorite pandemi yönetiminde uluslararası kuruluşlar ile bilgi alış verişinde bulunarak ortak eylem planları hazırlamalı ve bunları uygulamaya koymalıdır. Pandemiler koruyucu sağlık hizmetlerinin, temel sağlık hizmetlerinin, tedavi edici sağlık hizmetlerinin, karantina ve tecrit prosedürlerinin hızla yönetilmesi gereken durumlardır. Bu durumlarda maddi kaynakların, alt yapının, personel kaynaklarının çok iyi yönetilmesi gereklidir ki; bu konu da sağlık yönetiminin vazifelerinden birisidir. COVID 19 pandemisi temel sağlık ekipmanları, ilaçlar ve ileri bilgi teknolojileri uygulamaları içi gereksinimler yaratmıştır (Javaid ve ark. 2020). Pandemi durumlarında çok önemli vazifeler edinmiş olan ulusal sağlık otoriteleri, devlet yönetimleri tarafından da en üst düzeyde ekonomik ve siyasi açıdan desteklenmelidir. Bu süreçte politika yapıcılarının karşılaştığı en önemli zorluklar; salgın hazırlığı ve sınırlı kaynaklara sahip karmaşık bir siyasi ortamda müdahalenin finanse edilmesi, büyüyen ve ulusal ve uluslararası aktörler arasındaki müdahale çabalarının koordine edilmesi, ulusal salgın hazırlığının doğru bir şekilde değerlendirilmesi, küresel biyomedikal işgücü ve hem insan hem de maddi kaynakların büyüme kapasitesinin artırılmasıdır (Jain ve ark. 2018). Çünkü hastane, ekipman, teknoloji ve personel ihtiyaçlarının temini

pandeminin olmazsa olmaz süreçleridir. Bu durumlarda teknolojiye doğru ve hızlı erişebiliyor olmak zaruridir. Pandemi sırasında en zor ve önemli görev sağlık çalışanlarına düşmektedir. Tıbbi personelin ve bağlı sağlık çalışanlarının her türlü ihtiyaçlarının ve ruh sağlıklarının korunması ile ilgili vazife de sağlık yöneticilerine düşmektedir (Walton ve ark. 2020). Sağlık otoriteleri kısa, orta ve uzun vadede almaları gereken önlemleri değerlendirmelidir. Kısa vadede salgının yayılımı ve önlenmesi ile ilgili çalışmalar gerekir ki; bunlar salgın sebebine bağlı olarak değişebilmektedir. COVID 19 sürecinde dağılımı önlemek birinci konu idi ve dolayısıyla bulaşı önleyecek faaliyetler (sokağa çıkma yasakları, maske takma zorunluluğu, mesafe uygulaması vb.) yapmak gerekmektedir. Kısa ve orta vadede yine sağlık kuruluşlarının organizasyonunun yapılması zorunludur. Uzun vadede ise aşı ve ilaç çalışmaları, pandemi hastaneleri oluşturulması gibi büyük yatırımlar söz konusu olmaktadır. Ayrıca kısa ve orta vadede alınan kararların devamlılığı sağlanmalı, uzun vadede de bu önlemler devam ettirilmelidir.

Türkiye’de de sağlık otoritesi olarak görev yapan Sağlık Bakanlığı, COVID 19 pandemi sürecinin başlaması ile beraber organize olmuş ve gereken önlemleri almıştır. İlk etapta bu konunun takibi ve süreçlerin yönetilmesi için Sağlık Bakanlığı tarafından “COVID 19 Bilim Kurulu” kurulmuştur. Bu hastalıktan en çok etkilendiği belirlenmiş olan 65 yaş üstü, 20 yaş altı ve kronik hastalığı olan ve bağışıklık sistemi düşük olan tüm vatandaşlara sokağa çıkma kısıtlaması getirilmiştir. Türkiye’de hastalık yayılımının önlenmesi amacıyla yurtdışı seyahat kısıtlaması, yurt içi seyahatler ise bazı illerde kısıtlanmış ve/veya izne tabii olarak sınırlandırılmıştır. Hastalık ile ilgili bilgi alabilmesi için ALO 184 Korona danışma hattı oluşturulmuş, ayrıca acil durumlar için 112 acil hattı da görevlendirilmiştir. Filyasyon ekipleri organize edilmiş ve bu çalışmalar ile hastalık yayılımı engellenmeye çalışılmıştır. Yurt dışından gelen tüm ziyaretçilerin ve vatandaşların karantina süreçleri kontrol altında tutulmuş ve bunun için illerde karantinada kalacak olan vatandaşlar için yurtlar organize edilmiştir. Sokağa çıkma ile ilgili yasaklar ve kısıtlamalar ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Günlük olarak hasta ve pandemi süreçleri güncel verileri Sağlık Bakanlığının sayfasından kamuoyuna sunulmuştur. Hastalığın ülkedeki gidişatı ile ilgili çeşitli ulusal ve uluslararası kuruluşlar ile irtibat ve bilgi paylaşımında bulunulmuştur. Başlangıç aşamasında COVID 19

teşhisi için Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ulusal Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanlığı organize edilmiş ve hastalık tanısı gerçekleştirilmiştir. Daha sonra tüm Türkiye’de COVID 19 laboratuvarları yetkilendirilerek ülke çapında tanı ağı yaygınlaştırılmıştır. Hızlı tanı ve PCR teknikleri ile bu laboratuvarlarda tanının artırılması ve hızlandırılması sağlanmıştır. Sağlık Bakanlığı tarafından kronik hastaların 1 Mart 2020 ve sonrasında süresi dolan ve ilaç alımı için kullandıkların raporların ve reçetelerin ikinci bir duyuruya kadar sürelerinin uzatıldığı bildirilmiştir. Böylece hem zaten riskli olan bu hastaların hastanelere gitmeleri engellenmiş, hem de hastanelerdeki konu ile ilgili yoğunluk azaltılmıştır. Pandemi ile ilgili bilgiler, korunma yöntemleri, broşürler, algoritmalar, sık sorulan sorular vb. birçok bilgi hazırlanmış ve sağlık profesyonelleri ve vatandaşların kullanımına sunulmuştur. Son olarak normalleşme süreci hazırlanmış ve program dahilinde bilim kurulu ile birlikte hastalık takibi yapılarak süreç kontrolü devam ettirilmiştir. Ayrıca Sağlık Bakanlığı bünyesinde görev alan Birinci, İkinci ve Üçüncü Basamak Sağlık Hizmetleri konu ile ilgili organizasyona yönlendirilmiş ve İstanbul’da iki adet pandemi hastanesi inşa hayata geçirilmiştir. Türkiye’de yoğun bakım cihazları üretimi sağlanmış ve hastanelerde kullanıma alınmıştır. Ayrıca Sağlık Bakanlığı tarafından “hayat eve sığar mobil uygulaması” ile vatandaşların COVID 19 ile ilgili bilgilendirilmeleri ve temin edilen kodlar ile ücretsiz maske alabilmeleri sağlanmıştır (Sağlık Bakanlığı (SB) 2020a)

### **Birinci basamak Sağlık Hizmetleri**

COVID 19 hastalarının bir kısmı asemptomatik olarak seyrederken, bir kısmı ateş, öksürük ve nefes darlığı ile ilerleyen ciddi pnömoni bulguları ile görülür. Birinci basamak sağlık hizmetleri, hastalığı ağır olmayan formları için izolasyon kuralları ile uzaktan yönetilebilir. Güvenlik için bu hastaların sıklıkla ve bu sistem tarafından yakın takibi gereklidir ve ağır tabloya gidişte en kısa sürede hastaneye sevk gibi gereken önlemler alınmıştır (Greenhalgh ve ark. 2020).

Türkiye’de Birinci Basamak Sağlık Hizmetleri olarak çalışan birimler Aile Sağlığı Merkezleri’dir (SB. 2020b). Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde COVID19 şüpheli hastalar ile şüpheli olmayanların ayrı alanlara alınarak muayene ve tedavi süreçleri devam ettirilmiştir. Bununla ilgili Aile Sağlığı Merkezlerinde fiziksel alanlar reorganize edilmiş ve bu sayede

bulaşıcılığı konularında önlemler alınmıştır. Sağlık Bakanlığı, Aile Sağlığı Merkezleri için teşhis sevk ve tedavi konularında yönetsel bir algoritma belirlemiştir (SB. 2020c). Bu algoritma paralelinde Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde COVID 19 şüpheli olduğuna kanaat getirilen kişiler izolasyon kurallarına uyularak İkinci ve Üçüncü Basamak Sağlık Birimlerine sevk edilmiştir. Ayrıca konu ile ilgili bilgiler İl ve İlçe Sağlık Müdürlüklerine de iletilmiştir. COVID 19’lu hasta ile herhangi bir temas olduğunda ve/veya kişilerde herhangi bir bulgu görüldüğünde aile hekimleri ile irtibata geçilmiş ve evde izolasyona tabii olan hastaların kontrol ve takipleri de aile hekimleri tarafından yapılmıştır. Ayrıca Birinci Basamak Sağlık Hizmetleri tarafından filyasyon ve sörveyans çalışmalarına da destek verilmiştir (SB. 2020b).

### **İkinci ve Üçüncü Basamak Sağlık Hizmetleri:**

Pandemi süreci içerisinde sağlık yönetimi açısından İkinci ve Üçüncü Basamak Sağlık Hizmetleri çalışmamızda hastane yönetimi olarak değerlendirildiğinden, bu iki yapı birlikte ele alınmıştır. Pandemi süreci içinde hastane yönetiminin, hastanın başlangıçta sağlık otoritesine başvuru basamağından, hastane içi enfeksiyon yönetimine, personel yönetimine, dezenfeksiyon ve atık yönetimine kadar birçok basamakta önemli sorumlulukları vardır. Bu konudaki sorumluluk sağlık yönetimi ile ilgili birimlerin de üzerine düşmektedir. Hastane müracaatlarında alınması gereken yönetsel önlemler, hasta yatışlarının buralarda gerçekleşmesinden dolayı çok daha fazla olmak zorundadır. Bu konuda yapılan işin bir savaş olduğunu ve yönetim bazında iyi komutanlara ihtiyaç olduğunu bilmek gereklidir

Sağlık Bakanlığı tarafından COVID 19 şüpheli hastaların İkinci ve Üçüncü Basamak Sağlık Kuruluşlarına da başvurusu sırasında vaka yönetimi ile ilgili algoritmalar yayınlanmıştır (SB. 2020d). Hastane yönetimi tarafından bu algoritmalar hassasiyetle uygulanmaktadır. Pandemi süreçlerinde hastane içi viral yükün, hasta popülasyonu nedeniyle daha fazla olacağı hiçbir zaman gözden kaçırılmamalıdır. COVID 19 olası tanısı alan hastanın ayrı bir alanda izole edilmesi, teşhis ve tedavi aşamasının da bu bölümlerde gerçekleştirilmesi konusu zorunludur. Bu hastalar ile ilgilenen ve karşılaşan hastane personelinin kişisel koruyucu ekipmanından (KKE), izolasyon alanının ve tedavi alanlarının organizasyonuna kadar bir çok konu yine hastane yönetimi tarafından organize

edilmelidir.

Bu tip enfeksiyonlar sırasında hastane yönetiminin;

1- İzolasyon alan temini ve yönetimi

2- Personel temini ve yönetimi

3- Ekipman temin ve yönetimi

4- Dezenfeksiyon yönetimi ve malzeme temini (Tanı, teşhis ve tedavi alanlarının dezenfeksiyonu vb.)

5-Diğer prosedürler (Ölüm, donör temini için destek, ambulans hizmetleri, güvenlik hizmetleri, dijital destek, acil ihtiyaç teminleri vb) konularında kurumsal destek vermesi gerekmektedir.

Pandemi döneminde hastanelerde sağlık çalışanlarının ve yönetimin, öncelikle gelen hastanın durumuyla ilgili bilgi sahibi olmaları gerekir. Bunun için hastanelerde konu ile ilgili triyaj alanları oluşturulmalı, bu sayede yüksek bulaş riski ortadan kaldırılmalıdır (Ağalar ve Öztürk 2020). Bu sayede izolasyon alanları temin edilmeli ve gerekirse bu alanlara giriş çıkışlar izole edilmelidir. Bu alanlara gidiş için yönlendirme levhaları bulunmalı, bu alanlar içinde KKE kullanım zorunluluğu oluşturulmalıdır. Kontamine olan ve olmayan alanlar, tanı ve tedavi alanları birbirlerinden net çizgilerle ayrılmalıdır. Bu alanlarda hasta yakını bulunmamalıdır. İzolasyon üniteleri şüpheli ve kesin hastalar olmak üzere farklı bölümlere ayrılmalı ve her türlü ihtiyaç karşılanmalıdır.

Pandemi sürecinde personel eksikliği yaşanmasına mahal verilmemelidir. Senecal ve ark. (2020), tarafından bu salgın sırasında tanımlanamayan enfeksiyon belirtileri ile başvuran bir hastanın, COVID 19 virüsünü 10'dan fazla sağlık çalışanına bulaştırdığı bildirilmiştir (Marchand-Senecal 2020). Bu nedenle COVID 19 alanında çalışan tüm sağlık personelinin güvenliği sağlık yöneticileri tarafından garanti altına alınmalı ve rutin tetkiklerinin ve virüs taramalarının yapılması sağlanmalıdır. Hastane içinde çalışan elemanların tamamının ekipler halinde çalışma programları oluşturulmalı ve bu konuda adil davranılmalıdır. Personelin iş çıkışı dezenfeksiyon ile ilgili ihtiyaçlarını karşılayabileceği özel alanlar temin edilmelidir ve yeme içme programları pandemi kurallarına uygun olarak revize edilmelidir. Her hastanede salgın durumları için geliştirilmiş acil eylem planı olmalıdır. Hastane yönetimi tarafından tüm personelin pandemi acil eylem planına göre iş

akış çizelgeleri çıkarılmalı, gerekli durumlarda yeni personel temini ve/veya personel kaydırma ile ihtiyaç alanlarına personel sağlanması gerçekleştirilmelidir.

Pandemi dönemlerinde hastane içinde ekipman eksikliği olmamalıdır. Özellikle KKE (Eldiven, maske, gözlük vb.), temizlik ve dezenfeksiyon malzemeleri açısından maduriyet kesinlikle olmamalıdır. Bu alımlar hızlıca gerçekleştirilmeli ve hastane deposunda acil durum için muhafaza edilmelidir.

Tüm hastane genelinde yer, duvar, yüzey, tıbbi cihaz, sedye, ambulans gibi tüm alanların ve yatak yorgan battaniye, çarşaf vb. tüm malzemelerin dezenfeksiyon işlemlerinin koşullara uygun olarak yapılmasının sağlanması sağlanmalıdır. Tanı, teşhis ve tedavi vb. alanların dezenfeksiyonu özel eğitilmiş personel tarafından ve kurallara uygun olarak yapılmalıdır. Ayrıca tıbbi atıkların bertaraf edilmesi ile ilgili önlemlerin alınması da gerekmektedir. Nihai olarak ölüm durumlarında, salgını önlemek amacıyla, pandemi kurallarına uygun olarak cenaze defin işlemlerinin tamamlanmasını sağlamada da hastane yönetiminin sorumluluğu vardır.

## SONUÇ

21. yüzyılda, yirmi yıldan daha kısa bir süre içinde, dünya zaten çok sayıda büyük salgın veya pandemiye tanık olmuştur (Jain ve ark. 2018). Bugün COVID 19 Türkiye'de ve global dünyada yaşanan önemli bir salgın olarak gündemimizi oluşturmaktadır. Pandemilerin etkileri bireyler ve toplumlar üzerinde iyi hazırlanılarak ve hızlı yanıt verilerek azaltılabilir. Burada ulusal pandemi planları ve politikaları olması işlemi hızlandırabilmektedir. Bu plan ve programlar sağlık yöneticileri tarafından daha önceki süreçlerde yapılmalı ve zaman içerisinde geliştirilmelidir. Karşılaşılan etkene, yayılım derecesine, tedavi süreçlerine vb. konulara göre bu programlar revize edilebilecek şekilde esnek tutulmalıdır. Pandemi sırasında alınan yönetsel önlemler, pandemi hızının düştüğü ve son bulunduğu zamanlarda da devam etmek zorundadır. Bugün görülmüştür ki; insanlık bu tip sağlık sorunları ile bundan sonra da yüz yüze kalabilecektir ve bu süreç sonunda önemli ölçüde küresel konsolidasyona yol açacak şekilde mali çöküşler yaşanabilecektir. Sonuçta COVID 19 sürecinde ülkemizde ve tüm dünyada radikal önlemler alınmış ve alınmaktadır. Bu dönem pandemiden kalıcı sağlık hizmetlerine geçiş aşamasında da yönetsel bir tecrübe sağlayacaktır. Sağlık yönetimi bölümü pandemii sürecinin her



basamağında rol oynadığından gerekli hazırlıkların yapılması ve yürütülmesinde önemli görevlere sahiptir. Bu bağlamda özverili sağlık çalışanları ve iyi yöneticiler ile bu pandeminin de üstesinden gelebileceğimize inancımız tamdır.

### KAYNAKLAR

- Ağalar C, Öztürk Engin D. (2020). Protective measures for COVID-19 for healthcare providers and laboratory personnel. *Turk J Med Sci.*, 50(SI-1): 578-584. DOI: 10.3906/sag-2004-132.
- Aminizadeh M, Farrokhi M, Ebadi A, Masoumi GR, Kolivand P, Khankeh HR. (2019). Hospital management preparedness tools in biological events: A scoping review. *J Educ Health Promot.*, 8:234. DOI: 10.4103/jehp.jehp\_473\_19. eCollection 2019.
- Bavel JJV, Baicker K, Boggio PS, Capraro V, Cichocka A, Cikara M et al. (2020). Using social and behavioural science to support COVID-19 pandemic response. *Nat Hum Behav.*, 4: 460-471. DOI: 10.1038/s41562-020-0884-z.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2020). Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK-sixth update. Stockholm, Sweden: ECDC; 2020.
- Greenhalgh T, Huat Ko GC, Araba J. (2020). Covid-19: A remote assessment in primary care. *BMJ.*, 368:m1182. PMID: 32213507, DOI:10.1136 / bmj.m1182.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395:497-506.
- Jain V, Duse A, Bausch DG. (2018). Planning for Large Epidemics and Pandemics: Challenges From a Policy. *Perspective Curr Opin Infect Dis.*, 31(4):316-324. PMID: 29846209, DOI: 10.1097/QCO.0000000000000462.
- Javaid M, Haleem A, Vaishya R, Bahl S, Suman R, Vaish A. (2020). Industry 4.0 technologies and their applications in fighting COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab Syndr.*, 14(4):419-422. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.032.
- Khan S, Siddique R, Ali A, Xue M, Nabi G. (2020). Novel coronavirus, poor quarantine, and the risk of pandemic. *J Hosp Infect.*, 104(4): 449-450. PMID: 32057788, PMCID: PMC7134529, DOI:10.1016/j.jhin.2020.02.002.
- Liang T. (2020). Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. Erişim Adresi: <https://files.alicdn.com/tpsservice/ee33bb33f3583ea521f1e17e0800357e.pdf?spm=a3c0i.14138300.8102420620.download.6df3647f7wa4Hs&file=ee33bb33f3583ea521f1e17e0800357e.pdf>. Erişim tarihi: 13.05.2020.
- Marchand-Senecal X, Kozak R, Mubareka S, Salt N, Gubbay JB, Eshaghi A, et al. (2020). Diagnosis and management of first case of COVID-19 in Canada: Lessons applied from SARS. *Clin Infect Dis.*, 227. PMID: 32147731, PMCID: PMC7108147, DOI:10.1093/cid/ciaa227.
- Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. (2020). COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.*, Apr 29. DOI: 10.1111/joim.13091.
- T.C. Sağlık Bakanlığı (SB). (2020a). COVID 19 Yeni Koronavirüs Hastalığı. Erişim adresi: <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/> Erişim Tarihi: 13.05.2020.
- T.C. Sağlık Bakanlığı (SB). (2020b). Birinci basamak sağlık hizmetleri . Erişim adresi: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/ailehekimligi/birinci-basamak-sa%C4%9F%C4%B1k-hizmetleri.html>. Erişim tarihi: 13.05.2020.
- T.C. Sağlık Bakanlığı (SB). (2020c). Birinci basamak sağlık hizmetleri algoritması. Erişim adresi: <https://ohsad.org/wp-content/uploads/2020/03/ALGORITMA2.pdf>. Erişim Tarihi: 13.05.2020.
- T.C. Sağlık Bakanlığı (SB). (2020d). İkinci ve üçüncü basamak sağlık hizmetleri algoritması. Erişim adresi: <https://COVID19bilgi.saglik.gov.tr/depo/algoritmalar/ALGORITMA1.pdf>. Erişim Tarihi: 13.05.2020.
- Vaccaro AR, Getz CL, Cohen BE, Cole BJ, Donnally CJ 3rd. (2020). Practice management during the COVID-19 pandemic. *J Am Acad Orthop Surg.* 2020; 28(11): 464-470. PMID: 32287086, PMCID: PMC7197337, DOI:10.5435/JAAOS-D-20-00379.
- Walton M, Murray E, Michael D Christian MD. (2020). Mental health care for medical staff and affiliated healthcare workers during the COVID-19 pandemic. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 28; 2048872620922795. PMID: 32342698, PMCID: PMC7189614, DOI:10.1177/2048872620922795.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11):1061-1069.

## The Effect of Antioxidant Vitamins On Immunity In The COVID-19 Pandemic

Sevinç BAKAN<sup>1</sup>, Şeyma Nur DEVEBOYNU<sup>2</sup>, Fatma TAYHAN KARTAL<sup>3</sup>

Department of Nutrition and Dietetics, Faculty of Health Sciences, Çankırı Karatekin University, 18200, Çankırı, TURKEY

ORCIDS: <sup>1</sup>0000-0002-8660-7756 <sup>2</sup>0000-0002-1533-4973 <sup>3</sup>0000-0001-8524-9048

### ABSTRACT

COVID-19 is a viral disease that affects the whole world, is seriously contagious and affects the respiratory system. The immune system protects the organism against pathogens such as viruses, bacteria, fungi. Although always active, the effectiveness of the immune system increases when the organism meets the pathogen. A number of vitamins and minerals help the immune system to function properly. Molecules called free radicals highly reactive, potentially harmful that are capable of stabilizing molecules are called antioxidants. The ability of antioxidants to reduce the load of excessive free radicals helps maintain the structural integrity of tissues and cells in the immune system as well as other systems in the body. Vitamins A, C, E cannot be synthesized in the body and vitamin D needs sun rays to be synthesized in the body and these have important functions in the full fulfillment of immune function and are essential nutrients with antioxidant properties. Each of these nutrients has its own functions. In this study, it is aimed to give information about the roles of antioxidant vitamins in supporting the immune system in COVID-19 pandemic.

**Key words:** Antioxidant, COVID-19, Immunity, Vitamin.

## COVID-19 Pandemisinde Bağışıklık Üzerine Antioksidan Vitaminlerin Etkisi

### ÖZET

COVID-19 tüm dünyayı etkisi altına almış olan, ciddi şekilde bulaşıcı ve solunum sistemini etkileyen viral bir hastalıktır. Bağışıklık sistemi virüs, bakteri, mantar gibi patojenlere karşı organizmayı korur. Her zaman aktif olmasına rağmen, organizmanın patojen ile karşılaştığında bağışıklık sisteminin etkinliği artar. Bir takım vitamin ve mineraller bağışıklık sisteminin sağlıklı bir şekilde işlemesine yardımcıdır. Serbest radikaller olarak adlandırılan, oldukça reaktif, potansiyel olarak zararlı molekülleri stabilize etmeye yeteneğine sahip moleküllere antioksidan denir. Antioksidanların fazlamiktarda bulunan serbest radikallerin yükünü azaltma özelliği, vücuttaki diğer sistemlerin yanı sıra bağışıklık sistemindeki doku ve hücrelerin de yapısal bütünlüğünü korumaya yardım eder. A, C, E vitaminleri vücutta sentezlenemeyen ve D vitamini ise vücutta sentezlenmesi için güneş ışınlarına ihtiyaç duyan, bağışıklık fonksiyonunun tam olarak yerine getirilmesinde önemli görevleri olan antioksidan özelliğe sahip esansiyel besin öğeleridir. Bu besin öğelerinin her birinin kendine özgü işlevleri vardır. Bu çalışmada COVID-19 pandemisinde bağışıklık sisteminin desteklenmesinde antioksidan vitaminlerin rolleri ile ilgili bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Antioksidan, Bağışıklık, COVID-19, Vitamin.

## GİRİŞ

COVID-19 SARS-CoV-2 olarak adlandırılan yeni tip koronavirüsün neden olduğu dünya geneline yayılan bir solunum sistemi hastalığıdır (Butler ve Barrientos 2020). Çin'in Wuhan şehrinde 2019 yılının Aralık ayında ilk vakaların görüldüğü bu hastalık 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak açıklanmıştır (WHO 2020). Koronavirüsler şiddetli akut solunum sendromu (SARS) ve Orta Doğu solunum sendromu (MERS) gibi çeşitli şiddetteki (orta-şiddetli) nezleyle neden olan geniş bir virüs ailesindedir. Çoğu koronavirüs türü zoonotiktir, yani hayvanlardan insanlara bulaşır (Pant ve ark. 2020). COVID-19 ile ilişkili ilk vakalar Çin'de Wuhan Huanan Deniz Ürünleri Toptan Pazarı ile bağlantılı olduğundan hayvandan insana bulaştığı varsayılmıştır (Casella ve ark. 2020). Salgınlar belirli enlem, sıcaklık ve nem oranlarına göre mevsimsel modeller gösterir (mevsimsel viral solunum yolu enfeksiyonları gibi). COVID-19'un orta enlemdeki (35-50° K) bölgelerde, 5-11 °C sıcaklıklarda ve düşük nem oranına sahip bölgelerde belirgin bir yayılım gösterdiği bildirilmiştir. Koronavirüsler 4 °C'de (üç güne kadar yaşayabilir) oldukça kararlıdır ve -20 °C'de (2 yıla kadar) hayatta kalabilir (Sajadi ve ark. 2020).

COVID-19 ağırlıklı olarak solunum sistemini etkileyen pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromuyla sonuçlanan, mekanik ventilasyon gerektiren durumlar açar (Skalny ve ark. 2020). Solunum yetmezliğinin yanı sıra, kritik COVID-19 hastaları arasında yaygın özellikler hastalığın başlangıcından yaklaşık iki hafta sonra ortaya çıkmakla birlikte, sağlık durumunda ani bozulma, monosit ve makrofajların akciğer lezyonlarına infiltrasyonu, periferik kanda doğal öldürücü hücreler gibi lenfositlerin azalması, proinflamatuvar sitokin fırtınası, dalak ve lenf düğümlerinin atrofisi, hiperkoagülasyon, tromboz ve çoklu organ hasarı gibi sorunlara karşı son derece yüksek inflamatuvar yanıt gözlenmektedir (Zhang ve ark. 2020).

COVID-19'un tedavisi esas olarak hastanın kendi bağışıklık sistemine bağlıdır. Aktive olan bağışıklık sistemi virüsü öldürdüğünde çok sayıda inflamatuvar faktör üretir ve sitokin fırtınasına neden olur. Organ hasarının asıl nedeni IL-2, IL-6, IL-7, TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin neden olduğu virüs kaynaklı sitokin fırtınası olabilir. Ardından akciğer ödemi, ventilasyonun bozulması, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), akut kardiyak hasar ve ölüme yol açabilecek ikincil enfeksiyon

gelişebilir (Atluri ve ark. 2020). COVID-19 hastalarında klinik seyri kötüleştiren sitokin fırtınasının antioksidan ajanlar ile rahatlatılabileceği bildirilmiştir. Bu bilgilere dayanarak immün modülatör ve anti-oksidan özellikleri olan besin öğelerinin COVID-19 tedavisinde etkili olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur. Ek olarak COVID-19 hastalığının tedavisi için yapılan bazı önerilerde IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'yı inhibe edici ilaçlar ve suplemanların hastalığın tedavisinde önemli rol oynadığı vurgulanmıştır (Messina ve ark. 2020; Spoelstra-De Man ve ark. 2018).

COVID-19 toplumdaki tüm grupları etkilerken, yaşlılarda ve alta yatan komorbiditesi (diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve obezite) olanlarda hastalık seyri daha ağır ve mortalite oranları daha yüksektir. Bunun nedeni Ciddi COVID-19 için iki önemli risk faktörü olan obezite ve tip 2 diyabetin bu popülasyonlarda daha fazla görülmesi olabilir (Butler ve Barrientos 2020).

Bu derleme makalenin amacı COVID-19 enfeksiyonunu önleme ve tedavisi açısından bağışıklık sisteminde önemli rolü olduğu bilinen A, C, E ve D vitaminlerinin olası rolünü değerlendirmektir.

## Oksidatif Stres ve Antioksidan Savunma

Biyolojik sistemlerde oksidatif stres, serbest radikallerin üretimi ile vücudun endojen ve ekzojen antioksidanları kullanarak bu reaktif türleri yok etmesi arasındaki dengesizlik ile karakterize karmaşık bir süreçtir (Francenia Santos-Sanchez ve ark. 2019). Serbest radikaller en dış yörüngesinde bir veya birden fazla eşlenmemiş elektron bulduran atom veya moleküllerdir. Endojen ve ekzojen olarak üretilebilirler. Endojen kaynakları; mitokondrial, mikrozomal ve membran elektron transport zinciri, fagositik ve endotel hücreler, katekolamin oksidasyonları ve oksidan enzimler olarak sayılabilir. Ekzojen kaynakları olarak; UV ışınlar, mikrodalga ışınları, sigara dumanı, alkol, temizlik ürünleri, böcek ilaçları gibi kimyasallar, organik maddelerin pişirme sırasında yakılması, karbonmonoksit benzeri hava kirleticiler serbest radikal üretimine neden olabilir (Karabulut ve Gülay 2016). Organizmada kardiyovasküler hastalıklardan kansere kadar birçok hastalık sırasında serbest radikallerin miktarı artar. Biyolojik sistemler, serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesini sağlayan enzimatik ve nonenzimatik antioksidan mekanizmalara sahiptir. Organizma aşırı

reaktif oksijen türlerine (ROS) maruz kaldığında endojen antioksidan sistem (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi enzimler, bilirubin ve albümin) tehlikeye girer ve sonuçta organizmanın tam olarak korunmasını sağlayamaz. Bu antioksidan açığını telafi etmek için vücut gıda, besin takviyeleri veya farmasötikler yoluyla sağlanan ekzojen antioksidanları kullanır (Francenia Santos-Sanchez ve ark. 2019). Dolayısı ile antioksidan vitaminler oksidasyonu engelleyen ve bağışıklık sistemini güçlendiren vitaminlerdir. Antioksidan vitaminler oksidan-antioksidan dengesini sağlamada 6 mekanizmadan en az birini kullanarak etki ederler. Bu mekanizmalar; serbest radikallerin toplanması, serbest radikal reaksiyonlarının baskılanması, serbest radikal reaksiyon zincirinin kırılması, protein, lipid ve DNA moleküllerinin onarımı, hücresel kinaz kayıplarının önlenmesi ve antioksidan enzimler ile enzimatik olmayan antioksidan ürünlerin sentezinin artırılmasıdır (Aslan 2018).

## Antioksidan Vitaminler

### A Vitamini

A vitamini görme işlevini sağlıklı bir şekilde devam ettirmek, büyüme ve gelişmeyi teşvik etmek ve vücuttaki epitel bütünlüğünü korumak için gerekli olan yağda çözünen bir vitamindir (Huang ve ark. 2018). Hayvansal dokularda A vitamini aktivitesi taşıyanlar; retinol, retinal ve retinoik asittir. Bitkisel dokularda ise karotenoidlerdir ve karaciğerde retinole dönüşerek A vitamini etkinliği gösterir. Hayvansal besinlerde en çok karaciğer, süt ve süt yağı, yumurta sarısında, bitkilerde ise karotenoidler sarı, turuncu ve yeşil sebze ve meyvelerde bulunur (Baysal 2011).

A vitamini bağışıklık sisteminin işlevlerinin devamlılığı için gereklidir. A vitamini bağışıklık uyarısına yanıt olarak hücre çoğalması ve farklılaşmasını etkiler. Virüs karşıtı etkinlik gösteren doğal öldürücü hücre düzeyinin korunması, makrofajlarda fagositik aktivitenin artması, antijen sunan dendritik hücreler, inflamasyon başlatıcı interleukin-1 ve diğer sitokinlerin, T ve B lenfositlerin üretimi için gereklidir. Antikor oluşumu ve komplement etkinliklerinde rol alır. Bu nedenle A vitamini, antienfeksiyon vitamin olarak bilinir (Baysal 2011; Raverdeau ve Mills 2014). A vitamini yetersizliğinde nötrofillerin, makrofajların yanı sıra T ve B lenfosit hücrelerinin fonksiyonlarının engellenmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Stephensen 2001). Aynı zamanda A

vitamini organizmanın enfeksiyonla başa çıkmasını sağlama ve bağışıklık sistemini desteklemede antioksidan görevi görür. Ancak tam olarak antioksidan görevi gören A vitamini değil, A vitamini öncüsü olan karotenlerdir. Karotenlerin yaklaşık % 40'ı A vitaminine dönüştürülürken, %60'ı ise tekli oksijen türlerini yakalayıp, güçlü antioksidanlar olarak işlev görür (Alsayed ve ark. 2018).

Vitamin takviyeleri, viral enfeksiyonlarda bağışıklığın artırılması üzerinde olumlu etki göstermektedir. A vitamini takviyesi, pediatrik hastaların influenza aşılmasını takip eden humoral bağışıklığını arttırmaktadır (Patel ve ark. 2019). Doğal ve sentetik retinoidler hepatit B virüsü, sitomegalovirüs, influenza ve norovirüs dahil olmak üzere bir dizi virüsün replikasyonu üzerinde doğrudan inhibitör etkilere sahiptir (Li ve ark. 2018; Trottier ve ark. 2008). Retinoid sinyalizasyonunun aktivasyonunun koronavirüsleri güçlü bir şekilde inhibe edebileceğine dair kanıtlar vardır. Sterol düzenleyici eleman bağlayıcı proteinler aracılı lipojenik yolların bozulması yoluyla SARS-CoV ve MERS-CoV virüslerinin güçlü bir inhibitörü olduğunu göstermiştir (Yuan ve ark. 2019).

A vitamini, patojenlere karşı savunmanın başında yer alan keratinizasyon, tabakalaşma, farklılaşma ve fonksiyonel olgunlaşmada rol oynayan epitel morfolojisi için önemlidir (McCullough ve ark. 1999). Dolayısıyla A vitamini yetersizliğinde epitel dokunun işlevini yapamaması sebebiyle vücuda enfeksiyon girişi kolaylaşmakta ve enfeksiyon hastalıklarına yakalanma olasılığı artmaktadır (Baysal 2011). Ayrıca, düşük A vitamini düzeyine sahip kişilerde, pulmoner epitel lignin ve akciğer parenkimasında histopatolojik değişiklikler göstererek akciğer disfonksiyonu ve solunum hastalığı riskinde artışa neden olur (Timoneda ve ark. 2018). Bu durum COVID-19'un akciğer fonksiyonu üzerine olan etkileri dikkate alındığında özellikle önemlidir (Siddiqi ve Mehra 2020).

### C Vitamini

C vitamini ilk olarak 1932 yılında limon suyundan izole edilmiş ve o dönemde antiskorbütik bir ajan olarak tanımlanmıştır. Daha sonra C vitaminin mono-oksijenaz ve dioksijenaz enzimleri için kofaktör olması ve antioksidan etkisinden dolayı canlı organizmalar için yaşamsal öneme sahip bir besin ögesi olduğu gösterilmiştir. Serbest radikalleri yakalama özelliğinden dolayı DNA, protein ve lipitleri oksidatif hasara

karşı korur (Paciolla ve ark. 2019). İnsanlar C vitaminini kendi metabolizmalarında sentezleyemediği için günlük diyetle yeterli miktarda C vitamini almalıdırlar. C vitamini ya da askorbik asit tüm meyve ve sebzelerde bulunan suda çözünen bir vitamindir. En iyi kaynakları turunçgiller, yeşilbiber, çilekçiller, brokoli, yeşil yapraklılar ve patatestir (Kashiouris ve ark. 2020).

C vitamini antioksidan özelliği ve immün sistemde yer alan bazı enzimler için kofaktör olmasından dolayı, hem doğal bağışıklık hem de kazanılmış bağışıklık için önemli bir vitamindir. Deride epitel bariyeri destekler, immün sistemde serbest radikalleri yakalar ve çevresel oksidatif strese karşı hücreyi korur. Nötrofiller gibi fagositik hücrelerde yoğunlaşır ve kemoktaxis, fagositoz, ROS'ların uzaklaştırılması süreçlerini iyileştirerek mikrop öldürücü etkiyi artırır (Carr ve Maggini 2017). Steroid ve katekolaminlerin sentezinde, immün ve endotel hücre fonksiyonunda, karnitin üretimi ve yara iyileşmesinde rol alır (Nabzdyk ve ark. 2018).

Serbest radikalleri yakalama, proinflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonunu azaltma ve bazı hücre türlerindeki mikrop öldürücü etkisi başta olmak üzere çeşitli fizyolojik özelliklerinden dolayı C vitamini, viral hastalıkların önlenmesi ve şiddetinin azaltılmasında ilgi çekici bir besin ögesidir (Adams ve ark. 2020; Gombart ve ark. 2020). C vitamini eksikliği fagositozu ve solunum fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Enfeksiyon hastalıklarında C vitamini takviyesi nötrofil oluşumunu ve kemoktazisi düzenler (Elmadfa ve Meyer 2019). Ayrıca doğal öldürücü hücreler (Natural Killer: NK), T ve B (T lenfositler kadar güçlü kanıtlar yoktur) lenfositlerin proliferasyonu, farklılaşması ve olgunlaşmasını destekler (Elmadfa ve Meyer 2019; Van Gorkom ve ark. 2018; Wu ve ark. 2020). Enfeksiyonlar C vitamini için metabolik ihtiyacı artırır ve plazma C vitamini seviyelerinin azalmasına neden olur. Bu nedenle enfekte kişiler sağlıklı bireylere göre daha yüksek doz C vitaminine ihtiyaç duyar (Carr ve Maggini 2017). C vitamini eksikliği olan kişiler, pnömoni gibi şiddetli solunum yolu hastalıklarına daha duyarlıdır. Ayrıca yaşlılar ve C vitamini eksikliği olan kişilerde C vitamini takviyesinin solunum yolu hastalıklarının şiddetini azalttığı ve süresini kısalttığını gözlenmiştir (Carr ve Maggini 2017; Calder ve ark. 2020). C vitamininin bahsedilen antiviral özelliklerinden ve eksikliğinde görülen olumsuzluklardan dolayı, mevsimsel grip başta olmak üzere solunum sıkıntılarının neden olan viral enfeksiyonlarda

akciğer hasarını azaltabileceğini bildiren hayvan çalışmaları mevcuttur (Kim ve ark. 2016). Ancak C vitamininin oral alımının viral kökenli grip vb. gibi hastalıkların önlenmesi ve süresini azaltmada yeterince etkili olmadığını bildirilmiştir (Adams ve ark. 2020).

COVID-19 hastalığında oral C vitamininin etkinliğine yönelik çalışmalar yapılmamıştır ancak mevsimsel griplerde bile tedavide beklenen etkiyi sağlamaması özel bir coronavirüs tipi ile bulaşan COVID-19 konusunda da umut vaat etmemektedir (Adams ve ark. 2020). Üst solunum yolu enfeksiyonları bakımından yüksek risk grubunda bulunan kişilerde 1-2 gr/gün C vitamini alımının hastalık süresi ve şiddeti ile hastalığa yakalanma riskini azaltmada faydalı olabileceği bildirilmiştir. Bu doza diyetle alım ile ulaşamayacağı için COVID gibi riskin arttığı durumlarda oral C vitamini suplementasyonu riskli grupta profilaktik olarak faydalı olabileceği ancak sağlıklı kişilerde 200 mg/gün'ün üstündeki takviyelerin ek yarar sağlamadığına dair bulgular vardır (Zabetakis ve ark. 2020). Sağlıklı kişilerde 0.1gr/gün C vitamini alımı plazma C vitamini seviyelerini normal sınırlarda tutmak için yeterli iken kritik hastalarda bu seviyeyi korumak için daha yüksek dozlarda (1-4 gr/ kg/ gün) C vitaminine ihtiyaç vardır (Hemilä ve Chalker 2020). Ancak biyoyararlanımdaki sınırlılıklar nedeniyle oral C vitamini takviyesi ile sepsis, septik şok ve ARDS gibi kritik durumlarda terapötik plazma seviyelerine ulaşmak mümkün değildir. Bu nedenle bu hastalarda yüksek doz intra-venöz C vitamini infüzyonu, oral alım ve düşük doz infüzyona göre daha iyi sonuçları olan [yoğun bakım süresi (%8 azalma) ve mekanik ventilasyon ihtiyacını ve mortaliteyi azaltma] yan etkisi düşük bir tedavi şekli olarak önerilmektedir (Hemilä ve Chalker 2020; Kashiouris ve ark. 2020; Wu ve ark. 2020). Uzun süreli yüksek doz C vitamininin gastrointestinal yakınmalar başta olmak üzere böbrek taşı, prooksidan etki, hipotansiyon vb. yan etkilere neden olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle yüksek doz C vitamini uygulamasının kısa süreli kullanılması, klinik seyir düzelmeye başlayınca nutrisyonel dozlarda C vitamini alımına devam edilmesinin daha güvenli olduğu belirtilmiştir (Adams ve ark. 2020; De Waele ve ark. 2020).

#### **D vitamini**

D vitamini yağda çözünen bir vitamin olup, aktif formu olan 1,25 dihidroksi vitamin D'ye dönüşmesi için daha fazla metabolize olmayı gerektiren, D2 vitamini (ergokalsiferol) ve D3 vitamini



(kolekalsiferol) olarak takviyelerde ve besinlerde bulunan bir vitamindir (NIH 2020). Balık, yumurta, D vitamini ile zenginleştirilmiş süt ve mantar gibi besinsel kaynaklarla bir miktar vücuda alınabileceği gibi, UV ışığı altında kolesterolden ciltte sentezlenebilir. Sırasıyla böbrek ve karaciğer hidrosilasyonlarından sonra oluşan aktif formunun (1,25 dihidroksi vitamin D) kalsiyum homeostazi, dolayısıyla kemik sağlığındaki rolü iyi bilirse de bağışıklık sistemini düzenlediği de gösterilmiştir (Mosekilde 2005). D vitamininin vücutta metabolize olmasını başlıca yaşlanma, şişmanlık ve artmış deri pigmentasyonu etkilemektedir (Holick 2005). COVID-19'da vaka ve ölüm oranlarının yaşla birlikte arttığı düşünüldüğünde yaşlı bireylerde sıklıkla karşılaşılan D vitamini eksikliği önemli bir risk olabilir (Zhonghu 2020).

D vitamini monosit ve hücre aracılı bağışıklık stimülasyonu, lenfosit proliferasyonunun baskılanması, antikor üretimi ve sitokin sentezinde rol alır. İnsan akciğer hücreleri inaktif durumdaki D vitamini (25 (OH) D) aktif D vitaminine (1,25 (OH)<sub>2</sub> D) dönüştürebilir. D vitamininin rennin inhibe edici aktivite ve rennin anjiotensin sisteminin down-regülasyonu gibi yararlı etkileri vardır. Ayrıca D vitamininin anjiotensini baskıladığı ve ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir (Kara ve ark. 2020).

Anjiotensin Dönüştürücü Enzim-2 (ACE-2) bağırsak ve alveolar hücrelere SARS-CoV-2 girişi için konakçı reseptördür. Rennin-anjiotensin sisteminin disregülasyonu ölümcül olabilen ARDS ile sonuçlanan büyük sitokin aktivasyonuna yol açabilir. D vitamini pro-inflamatuar sitokinlerin down-regülasyonunu içeren immünomodülatör özelliklere sahiptir ve anjiotensin-2 sinyal yolu ve renin-anjiotensin yolu üzerindeki etkileri engelleyerek lipopolisakkarit kaynaklı akut akciğer hasarını hafiflettiği gösterilmiştir. Özellikle D vitamini eksikliği olan bireylere düzenli olarak oral D2/D3 takviyesi (2000 IU/gün'e kadar olan dozlarda) güvenli ve akut solunum yolu enfeksiyonlarına karşı koruyucudur (Panarese ve Shahini, 2020). D vitamininin astıma karşı koruyucu bir etkisinin olduğu, düşük D vitamini seviyesi ile akciğer fonksiyon bozukluğu arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Sutherland ve ark. 2010). Güneşe maruziyetin azaldığı kış aylarında grip vakalarının artması, serum D vitamini düzeyinin ve sentezinin azalması bu durumun da bağışıklık fonksiyonunu etkilemesi sonucu ortaya çıktığı varsayılmıştır (Akbulut 2016). COVID-19 salgının da kışın ortaya çıkması nedeniyle, kışın daha fazla

karşılaşılan D vitamini düzeyi düşüklüğünün COVID-19 insidansı ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (Rhodes ve ark. 2020).

Ayrıca D vitamini doğal bağışıklık sistemi (doğuştan gelen bağışıklık sistemi) tarafından uyarılan sitokin fırtınasını azaltarak hücresel bağışıklığı artırır. Doğal bağışıklık sistemi COVID-19 hastalarında görüldüğü gibi, viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar sitokinleri üretir. D vitamini uygulaması ile pro-inflamatuar sitokinlerin salınımı azalır ve makrofajlar tarafından anti-inflamatuar sitokinlerin salınımı artırılır (Grant ve ark. 2020). Bu durumdan D vitamininin antioksidan enzim aktivitelerini arttırarak, TNF- $\alpha$  konsantrasyonlarını azaltarak oksidatif stresi iyileştirmesi olabilir. (Abbasalizad Farhangi ve ark. 2017). Çünkü D vitamini antioksidan özelliklere sahiptir ve aynı zamanda mevcut antioksidanların vücuttaki aktivitelerini güçlendirir (Alsayed ve ark. 2018).

Ayrıca D vitamini mikrobiyel enfeksiyon riskini ve enfeksiyonlardan kaynaklanan ölüm oranını azaltan mekanizmalara (fiziksel bariyer, doğal bağışıklık ve edinilmiş bağışıklık) sahiptir (Rondanelli ve ark. 2018). Doğal bağışıklığı kısmen katelisin, LL-37 gibi antimikrobiyel proteinlerin 1,25 hidroksi vitamin D tarafından indüklenmesi yoluyla artırır (Adams ve ark. 2009). D vitamini katelisinin kısmen düzenlenmesinde rol alır (Tezcan 2012). Katelisin hepatit B, grip, solunum sinsityal virüsü ve muhtemelen COVID-19 gibi zarflı solunum virüslerine karşı doğrudan antiviral aktiviteye sahiptir (Kara ve ark. 2020). Konaktan türetilen bu peptitler istilacı patojenleri hücre zarlarını bozarak öldürür ve endotoksinlerin biyolojik aktivitelerini nötralize edebilir (Agiar ve ark. 2015). Yapılan çalışmalarda D vitamininin viral enfeksiyonların replikasyonunu ve enfeksiyonların sıklığını azalttığı gösterilmiştir (Martínez-Moreno ve ark. 2020; Zhao ve ark. 2019).

### **E Vitamini**

Yağda çözünen bir vitamin olan E vitamini, biyolojik etkinlik gösteren tokol ve tokotrienol türevleridir. Bunların en önemlileri alfa, beta ve gamma tokoferol ile alfa ve beta tokotrienoldür. Standart E vitamini etkinliği gösteren alfa tokoferoldür. Tokoferoller kuvvetli antioksidandır. E vitaminin zengin kaynakları; yeşil yapraklı bitkiler, yağlı tohumlar ve bunlardan elde edilen yağlar, sert kabuklu meyveler, tahıl

taneleri ve kurubaklagillerdir (Moriguchi ve Muraga 2000; Baysal 2011).

E vitaminin büyüme, üreme ve doku bütünlüğünün korunması gibi fonksiyonları bulunmaktadır (Baysal 2011). Hücre membranlarının lipit fazında zincir kıran bir antioksidan ve serbest radikal temizleyicisidir (Niu ve ark. 2017). Çoğunlukla, bir zar veya lipoprotein içindeki E vitamini radikali, plazmadaki C vitamini ile reaksiyona girerek E vitaminine geri indirgenir (Gibney ve ark. 2009). Böylece okside lipitlerin E vitamini/C vitamini sistemi ile devamlı olarak temizlenmesi, membranda birikimlerini ve E vitamininin hızlı tükenmesini önler (Zingg 2007). E vitamini gerçekleşen bu reaksiyonla, lipit serbest radikallerini azaltır ve böylece dokuları serbest radikal saldırısından korur. E vitamininin lipit peroksidasyonunu önlemedeki bu antioksidan aktivitesi, immün yanıtı da arttırmaktadır (Chew 1996). Oksidatif stresi azaltmak için oksijen türlerini atarak immüno-güçlendirici etki göstermektedir (Lee ve Han, 2018). E vitamini alımının artırılması bağışıklık fonksiyonlarına fayda, enfeksiyonlara karşı direnç sağlayabilir ve enfeksiyona bağlı morbiditeyi azaltabilir (Hemilä 2016; Meydani ve ark. 2018). E vitamini eksikliğinde hem humoral hem de hücresele bağışıklık bozulmaktadır (Wu ve ark. 2019). E vitamini, T hücresi fonksiyonunu doğrudan T hücresi membran bütünlüğünü, sinyal iletimini ve hücre bölünmesini etkileyerek ve dolaylı olarak diğer bağışıklık hücrelerinden üretilen inflamatuvar araçları etkileyerek modüle eder (Lewis ve ark. 2019).

C ve E vitaminlerinin bir kombinasyonunun COVID-19'un kardiyak komplikasyonları için yararlı bir antioksidan tedavi olabileceği öne sürülmektedir (Wang ve ark. 2020). Bununla birlikte, COVID-19'a karşı profilaktik bir tedavi edici ajan olarak E vitamininin yararlı olduğuna dair çok az kanıt vardır. E vitamini COVID-19 enfeksiyonuna karşı potansiyel olarak yararlı bir besin ögesi olarak önerilse de şu anda etkili olacak dozla ilgili bilimsel bir veri bulunmamaktadır (Zhang ve Liu 2020).

## SONUÇ

Pandemi olarak kabul edilen COVID-19 salgını tüm dünya için önemli bir tehdit oluşturmaktadır. COVID-19'un tedavisi için şu anda onaylanmış herhangi bir ilaç veya başka bir terapötik madde olmadığından hastalığın şiddetini azaltabilecek potansiyel terapötikler ve önleme stratejileri hayati önem

taşımaktadır. A, C, D ve E vitaminleri COVID-19'un tedavisi ve önlenmesinde umut vericidir. A vitamini bağışıklığı artırıcı etkisi bulunmaktadır. Ayrıca epitel dokudaki fonksiyonları nedeniyle yetersizliğinde enfeksiyonların vücuda girişi kolaylaşmaktadır. Ayrıca COVID-19'un akciğer fonksiyonu üzerine olan etkileri dikkate alındığında A vitamini yetersizliğinde akciğer epitelindeki değişiklikler nedeniyle de özellikle önemlidir.

Enfeksiyon durumunda artan ihtiyaç, besin işleme sırasındaki kayıplar ve biyoyararlanımdaki sınırlılıklar nedeniyle oral alım ile C vitamini için profilaktik ve terapötik dozlara ulaşmak mümkün görünmemektedir. COVID-19 gibi viral enfeksiyonlardan korunmak için riskli gruplarda oral C vitamini suplementasyonu koruyucu olabilir ancak tanı almış kişilerde intra venöz yüksek doz C vitamini uygulaması daha iyi sonuçları olan güvenilir ve ucuz bir tedavi gibi görünmektedir.

Özellikle D vitamini eksikliği olan bireylerde SARS-CoV-2'nin neden olduğu hastalık ve hastalık şiddetini azaltmada D vitamini takviyesi yardımcı olabilir. COVID-19'un yayılımını durdurmak amacıyla alınan önlemler kapsamında eve kapanmak güneş ışığına olan maruziyetin azalmasına ve D vitamini eksikliğine neden olabileceğinden, D vitamini eksikliğinin yaygın olduğu ortamlarda D vitamini durumunu iyileştirebilmek için besin takviyesi gibi halk sağlığı önlemleri alınabilir.

E vitamini bağışıklık fonksiyonlarını düzenlemesinde etkilidir. E vitamini alımının artırılması bağışıklık sistemini güçlendirebilir. E vitamini enfeksiyonlara karşı potansiyel olarak yararlı bir besin ögesi olarak önerilse de şu anda etkili olacak alım miktarıyla ilgili bir görüş bulunmamaktadır.

Sonuç olarak yukarıda sayılan besin ögelerinin hepsi COVID-19'a karşı savaşta destekleyici olarak kullanılabilmeyle birlikte, bu konunun tam olarak anlaşılabilmesi için daha çok çalışma yapılmasına gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

- Abbasalizad Farhangi M, Nameni G, Hajiluian G, Mesgari-Abbasi M. (2017). Cardiac tissue oxidative stress and inflammation after vitamin D administrations in high fat-diet induced obese rats. BMC Cardiovascular Disorders, 17: 161.
- Adams JS, Ren S, Liu PT, Chun RF, Lagishetty V, Gombart AF, Borregaard N, Modlin RL, Hewison M. (2009). Vitamin

- D-Directed Rheostatic Regulation of Monocyte Antibacterial Responses. *The Journal of Immunology*, 182(7): 4289–4295. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803736>.
- Adams, KK, Baker WL, Sobieraj DM. (2020). Myth Busters: Dietary Supplements and COVID-19. *Annals of Pharmacotherapy*, 106002802092805. <https://doi.org/10.1177/1060028020928052>.
- Agier J, Efenberger M, Brzezińska-Blaszczyk E. (2015). Cathelicidin impact on inflammatory cells. In *Central European Journal of Immunology*, 40(2): 225–235. <https://doi.org/10.5114/ceji.2015.51359>.
- Akbulut G. (2016). D Vitamini ve İmmün Sistem. *Türkiye Klinikleri Nutrition and Dietetics – Special Topics*, 2(2): 67–71.
- Alsayed R, Adil H, Al-Hussin A, Hussain Z, Mohammed S, Yousif E. (2018). Antioxidant activity of vitamins against free radicals. *International Journal of Research in Engineering and Innovation (IJREI)*, 2 (3): 249–252.
- Aslan R. (2018). Vitaminler Oksidan Antioksidan Dengeyi Nasıl Etkiliyor? *Göller Bölgesi Aylık Hakemli Ekonomi ve Kültür Dergisi*, 6 (68): 69–73.
- Atluri S, Laxmaiah M, Hirsch J. (2020). Expanded Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UC-MSCs) as a Therapeutic Strategy in Managing Critically Ill COVID-19 Patients: The Case for Compassionate Use. *Pain Physician*, 23(2): E71–E83.
- Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, Nash AA, York IA, Pohl J, Davidson DJ, Donis RO. (2011). Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PLoS ONE*, 6(10): e25333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025333>.
- Baysal A. (2011). *Beslenme* (13. baskı). Hatipoğlu Yayıncılık, Ankara.
- Butler MJ, Barrientos RM. (2020). The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. In *Brain, Behavior, and Immunity*. Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.040>.
- Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. (2020). Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients*, 12(4): 1–10. <https://doi.org/10.3390/nu12041181>.
- Carr AC, Maggini S. (2017). Vitamin C and immune function. *Nutrients*, 9(11): 1–25. <https://doi.org/10.3390/nu9112111>
- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. (2020). Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Chew BP. (1996). Importance of antioxidant vitamins in immunity and health in animals. *Animal Feed Science and Technology*, 59:103–114.
- De Waele E, Malbrain MLNG, Spapen H. (2020). Nutrition in sepsis: A bench-to bedside review. *Nutrients*, 12(2): 1–16. <https://doi.org/10.3390/nu12020395>.
- Elmadfa I, Meyer AL. (2019). The Role of the Status of Selected Micronutrients in Shaping the Immune Function. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 19(8): 1100–1115. <https://doi.org/10.2174/1871530319666190529101816>.
- Francenia Santos-Sánchez N, Salas-Coronado R, Villanueva-Cañongo C, Hernández-Carlos B. (2019). Antioxidant Compounds and Their Antioxidant Mechanism. In; *Antioxidants*, Shalaby E (Ed), 1–28, IntechOpen, London, UK, <https://doi.org/10.5772/intechopen.85270>.
- Gombart AF, Pierre A, Maggini S. (2020). A review of micronutrients and the immune system—working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*, 12(1):236 <https://doi.org/10.3390/nu12010236>.
- Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, & Bhattoa HP. (2020). Evidence that vitamin d supplementation could reduce risk of influenza and covid-19 infections and deaths. In *Nutrients*, 12(4): 988 <https://doi.org/10.3390/nu12040988>.
- Gibney MJ, Lanham-New SA, Cassidy A, Vorster HH. (2009). *Introduction to Human Nutrition*. 2nd Edition, United Kingdom; Wiley-Blackwell.
- Hemilä H. (2016). Vitamin E administration may decrease the incidence of pneumonia in elderly males. *Clinical Interventions in Aging*, 11: 1379–1385. <https://doi.org/10.2147/CIA.S114515>.
- Hemilä H, Chalker E. (2020). Vitamin C as a Possible Therapy for COVID-19. *Infect Chemother*, 52(2): 1–2. <https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.e22>.
- Holick MF. (2005). The Vitamin D Epidemic and its Health Consequences. *The Journal of Nutrition*, 135(11): 2739S–2748S. <https://doi.org/10.1093/jn/135.11.2739S>.
- Huang Z, Liu Y, Qi G, Brand D, Zheng S. (2018). Role of Vitamin A in the Immune System. *Journal of Clinical Medicine*, 7(9): 258. <https://doi.org/10.3390/jcm7090258>.
- Jakovac H. (2020). COVID-19 and vitamin D—Is there a link and an opportunity for intervention? In *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 318 (5): E589. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00138.2020>.
- Kara M, Ekiz T, Ricci V, Kara Ö, Chang KV, Özçakar L. (2020). ‘Scientific Strabismus’ or Two Related Pandemics: COVID-19 & Vitamin D Deficiency. *British Journal of Nutrition*, 1–20. <https://doi.org/10.1017/s0007114520001749>.

- Karabulut H, Gülay MŞ. (2016). Serbest Radikaller. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 4(1): 50-59.
- Kashiouris MG, L'heureux M, Cable CA, Fisher BJ, Leichtle SW, Fowler AA. (2020). The emerging role of vitamin C as a treatment for sepsis. *Nutrients*, 12(2): 1-16. <https://doi.org/10.3390/nu12020292>.
- Kim H, Jang M, Kim Y, Choi J, Jeon J, Kim J, Hwang Y, Kang JS, Lee WJ. (2016). Red ginseng and Vitamin C increase immune cell activity and decrease lung inflammation induced by influenza A virus/H1N1 infection. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 68(3): 406-420. <https://doi.org/10.1111/jphp.12529>.
- Lee GY, Han SN. (2018). The role of vitamin E in immunity. In *Nutrients*, 10(11): 1614 <https://doi.org/10.3390/nu10111614>.
- Lewis ED, Meydani SN, Wu D. (2019). Regulatory role of vitamin E in the immune system and inflammation. *IUBMB Life*, 71(4): 487-494. <https://doi.org/10.1002/iub.1976>.
- Li B, Wang Y, Shen F, Wu M, Li Y, Fang Z, Ye J, Wang L, Gao L, Yuan Z, Chen J. (2018). Identification of retinoic acid receptor agonists as potent hepatitis B virus inhibitors via a drug repurposing screen. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 62(12): e00465-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.00465-18>.
- Martínez-Moreno J, Hernandez JC, Urcuqui-Inchima S. (2020). Effect of high doses of vitamin D supplementation on dengue virus replication, Toll-like receptor expression, and cytokine profiles on dendritic cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 464(1-2): 169-180. <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03658-w>.
- McCullough FSW, Northrop-Clewes CA, Thurnham DI. (1999). The effect of vitamin A on epithelial integrity. *Proceedings of the Nutrition Society*, 58(2): 289-293. <https://doi.org/10.1017/S0029665199000403>.
- Messina G, Polito R, Monda V, Cipolloni L, Di Nunno N, Di Mizio G, Murabito P, Carotenuto M, Messina A, Pisanelli D, Valenzano A, Cibelli G, Scarinci A, Monda M, Sessa F. (2020). Functional role of dietary intervention to improve the outcome of COVID-19: A hypothesis of work. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9): 3104. <https://doi.org/10.3390/ijms21093104>.
- Meydani S, Lewin E, Wu D. (2018). Perspective: Should Vitamin E Recommendations for Older Adults Be Increased? *Advanced in Nutrition*, 9(5): 533-543.
- Moriguchi S, Muraga M. (2000). Vitamin E and immunity. In *Vitamins and Hormones*, 59:305-336. [https://doi.org/10.1016/s0083-6729\(00\)59011-6](https://doi.org/10.1016/s0083-6729(00)59011-6).
- Mosekilde L. (2005). Vitamin D and the elderly. *Clinical Endocrinology*, 62(3): 265-281. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02226.x>.
- Nabzdyk CS, Bittner EA, Nabzdyk CS, Bittner EA. (2018). Vitamin C in the critically ill - indications and controversies. *World Journal of Critical Care Medicine*, 7(5):52-72. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v7.i5.52>.
- National Institutes of Health (NIH). (2020). Vitamin D - Health Professional Fact Sheet. Erişim adresi: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/> Erişim tarihi:12.06.2020.
- Niu ZY, Liu FZ, Yan L, Li WC. (2009). Effects of different levels of vitamin E on growth performance and immune responses of broilers under heat stress. *Poultry Science*, 88:2101- 2107.
- Paciolla C, Fortunato S, Dipierro N, Paradiso A, De Leonardis S, Mastropasqua L, de Pinto MC. (2019). Vitamin C in plants: From functions to biofortification. *Antioxidants*, 8(11):519. <https://doi.org/10.3390/antiox8110519>.
- Panarese A, Shahini E. (2020). Letter: Covid-19, and vitamin D. In *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 51(10):993-995. <https://doi.org/10.1111/apt.15752>.
- Pant S, Singh M, Ravichandiran V, Murty USN, Srivastava HK. (2020). Peptide-like and small-molecule inhibitors against Covid-19. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, 2020:1-10. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1757510>.
- Patel N, Penkert RR, Jones BG, Sealy RE, Surman SL, Sun Y, Tang L, De Beauchamp J, Webb A, Richardson J, Heine R, Dallas RH, Ross AC, Webby R, Hurwitz JL. (2019). Baseline serum Vitamin A and D levels determine benefit of oral Vitamin A&D supplements to humoral immune responses following pediatric influenza vaccination. *Viruses*, 11(10):907. <https://doi.org/10.3390/v11100907>.
- Raverdeau M, Mills KHG. (2014). Modulation of T Cell and Innate Immune Responses by Retinoic Acid. *The Journal of Immunology*, 192(7): 2953-2958. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1303245>.
- Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Anne Kenny R. (2020). Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North - supports vitamin D as a factor determining severity. In *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 51(12):1434. <https://doi.org/10.1111/apt.15777>.
- Rondanelli M, Miccono A, Lamburghini S, Avanzato I, Riva A, Allegrini P, Faliva M, Peroni G, Nichetti M, Perna S. (2018). Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and Echinacea in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved During an Episode of Common Colds- Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in Order to Prevent or Treat Common Colds. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*, 2018: 5813095. <https://doi.org/10.1155/2018/5813095>.



- Sajadi MM, Habibzadeh P, Vintzileos A, Shokouhi S, Miralles-Wilhelm F, Amoroso A. (2020). Temperature and Latitude Analysis to Predict Potential Spread and Seasonality for COVID-19. *JAMA Netw Open*, 3(6): e2011834. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3550308>.
- Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko SI, Svistunov AA, Petrakis D, Spandidos DA, Aaseth J, Tsatsakis A, Tinkov AA. (2020). Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19. *International Journal of Molecular Medicine*, 46(1): 17. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4575>.
- Sharma L. (2020). Dietary management to build adaptive immunity against COVID-19. *Journal of PeerScientist* 2(2): e10000161-6.
- Siddiqi HK, Mehra MR. (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. In *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 39(5): 405-407. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>.
- Spoelstra-De Man AME, Elbers PWG, Oudemans-Van Straaten HM. (2018). Vitamin C: Should we supplement? *Current Opinion in Critical Care*, 24(4): 248-255. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000510>.
- Stephensen CB. (2001). Vitamin A, Infection, and Immune Function. *Annual Review of Nutrition*, 21(1): 167-192. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.21.1.167>.
- Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DYM. (2010). Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 181(7): 699-704. <https://doi.org/10.1164/rccm.200911-17100C>.
- Tezcan İ. (2012). D Vitamini ve İmmün Sistem. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*, 8(2): 66-68.
- Timoneda J, Rodríguez-Fernández L, Zaragoza R, Marín MP, Cabezuelo MT, Torres L, Viña JR, Barber T. (2018). Vitamin A deficiency and the lung. *Nutrients*, 10(9):1132. <https://doi.org/10.3390/nu10091132>.
- Trottier C, Chabot S, Mann KK, Colombo M, Chatterjee A, Miller WH, Ward BJ. (2008). Retinoids inhibit measles virus in vitro via nuclear retinoid receptor signaling pathways. *Antiviral Research*, 80(1): 45-53. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2008.04.003>.
- Van Gorkom GNY, Klein Wolterink RGJ, Van Elssen CHMJ, Wieten L, Germeraad WTV, Bos GMJ. (2018). Influence of Vitamin C on lymphocytes: An overview. *Antioxidants*, 7(3): 1-14. <https://doi.org/10.3390/ANTIOX7030041>.
- Wang JZ, Zhang RY, Bai J. (2020). An anti-oxidative therapy for ameliorating cardiac injuries of critically ill COVID-19-infected patients. *International Journal of Cardiology*, 312:137. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.04.009>.
- WHO. (2020). Coronavirus disease 2019. Events as they happen. Erişim adresi: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen> Erişim tarihi:12.06.2020.
- Wu R, Wang L, Kuo HCD, Shannar A, Peter R, Chou PJ, Li S, Hudlikar R, Liu X, Liu Z, Poiani GJ, Amorosa L, Brunetti L, Kong AN. (2020). An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Current Pharmacology Reports*, 6; 56-70 <https://doi.org/10.1007/s40495-020-00216-7>.
- Yuan S, Chu H, Chan JF, Ye ZW, Wen L, Yan B, Lai PM, Tee KM, Huang J, Chen D, Li C, Zhao X, Yang D, Chiu MC, Yip C, Poon VKM, Chan CCS, Sze KH, Zhou J, Chan IHY, Kok KH, To KKW, Kao RYT, Lau JY, Jin DY, Perlman S, Yuen KY. (2019). SREBP-dependent lipidomic reprogramming as a broad-spectrum antiviral target. *Nat Commun*, 10(1):120. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08015-x>.
- Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. (2020). COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. *Nutrients*, 12(5): 1466. <https://doi.org/10.3390/nu12051466>.
- Zhang L, Liu Y. (2020). Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. In *Journal of Medical Virology*, 92(5):479-490. <https://doi.org/10.1002/jmv.25707>.
- Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, Wang J, Qin Y, Zhang X, Yan X, Zeng X, Zhang S. (2020). The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. In *Clinical Immunology*, 214:108393. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>.
- Zhao Y, Ran Z, Jiang Q, Hu N, Yu B, Zhu L, Shen L, Zhang S, Chen L, Chen H, Jiang J, Chen D. (2019). Vitamin D Alleviates Rotavirus Infection through a MicroRNA-155-5p Mediated Regulation of the TBK1/IRF3 Signaling Pathway In Vivo and In Vitro. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(14): 3562. <https://doi.org/10.3390/ijms20143562>.
- Zhonghu L. (2020). [The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) in China]. *Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention*, 41(2): 145-151. <https://doi.org/10.3760/cma.j.isn.0254-6450.2020.02.003>.
- Zingg JM. (2007). Vitamin E: An overview of major research directions. *Molecular Aspects of Medicine*, 28:400-422.



## Suggestions about Healthy Nutrition and Physical Fitness Exercise During COVID-19 Pandemic

Alper KARTAL<sup>1a</sup>, Esin ERGİN<sup>1b</sup>, Hande Dilan KANMIŞ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Sport Sciences, Aydın Adnan Menderes University, Aydın, TURKEY

<sup>2</sup>Institute of Health Sciences, Aydın Adnan Menderes University, Aydın, TURKEY

ORCID: <sup>1a</sup>0000-0001-5209-5134 <sup>1b</sup>0000-0002-9645-1863 <sup>2</sup>0000-0001-5667-7537

### ABSTRACT

According to the definition of the World Health Organization (WHO), health is considered not only as a protection from diseases but also as a physical, spiritual and social well-being. From past to present new diseases have emerged or disappeared and the definition of health has become more solid. According to the age we are in, there are social and social well-being states among the items added to health. With the current pandemic, there are very difficult periods in the world especially in terms of physics and sociability. There is a linear relationship between the physical activity insufficiency and obesity, which are the common diseases of our age. Physical activity insufficiency and obesity due to unbalanced nutrition, which are among the leading causes of deaths worldwide, have become an even more serious risk factor in the last period we live. During the quarantine stay at home, it is very important to protect our health by not only staying away from microbes but by doing physical activity and eating a balanced diet. The aim of this study is to recommend healthy nutrition and physical activity to improve the quality of life during the Covid-19 pandemic.

**Key words:** Covid-19, Healthy nutrition, Pandemic, Physical activity.

## COVID-19 Pandemik Salgın Döneminde Yaşam Kalitesini Arttırmaya Yönelik Sağlıklı Beslenme ve Fiziksel Aktivite Önerileri

### ÖZET

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tanımına göre sağlık sadece hastalıklardan korunma değil aynı zamanda fiziki, ruhi ve sosyal açıdan tam bir iyilik hali olarak ele alınmaktadır. Geçmişten günümüze yeni hastalıklar ortaya çıkmış veya yok olmuştur ve sağlığın tanımı daha da sağlamlaşmıştır. İçinde bulunduğumuz çağa göre ise sağlığa eklenen maddeler arasında toplumsal ve sosyal iyilik halleri de vardır. Şu an yaşanan pandemi ile birlikte Dünya'da özellikle fizik açıdan ve sosyallik açısından oldukça zor dönemler yaşanmaktadır. Çağımızın önemli sorunlarından olan obezite ve yetersiz fiziksel aktivite arasında bir ilişki vardır. Dünya çapında ölümlerin önde gelen nedenlerinden olan fiziksel aktivite yetersizliği ve dengesiz beslenmeye bağlı obezite özellikle yaşadığımız son dönemde daha da ciddi risk faktörü olmuştur. Evde kalınan karantina döneminde sadece mikroplardan uzak kalarak ancak fiziksel aktivite yaparak ve dengeli beslenerek sağlığımızı korumak oldukça büyük önem gerektirmektedir. Bu çalışmanın amacı Covid-19 pandemi döneminde yaşam kalitesini arttırmaya yönelik sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite önerileri sunmaktır.

**Anahtar kelimeler:** Covid-19, Fiziksel aktivite, Pandemi, Sağlıklı beslenme.

## GİRİŞ

### 1. Covid-19

İlk kez Çin'in Wuhan kentinde Aralık 2019' un sonlarında, SARS Covid-19 olarak bilinen koronavirüs salgını küresel bir tehlike olarak bildirilmiştir. World Healthy Organizastion (W.H.O) tarafından 2019-nCov olarak adlandırılan yeni nesil koronavirüsün SARS benzeri bir virüs olması nedeniyle SARS gibi yarasalardan kaynaklandığı düşünölmektedir. Muhtemel kanıtlar yarasa ile insanlar arasında bir ara konak olduğu ve bu konağın pangolin olarak adlandırılan nesli tükenmekte olan bir hayvan olduğu yönündedir (Del Rio ve ark. 2020).

Solunum yolundan yayılan virüs, hastalık merkez üssü ile bağlantısı olmayan vakalarda dahil olmak üzere çok hızlı bir yayılma göstermektedir. Ve gün geçtikçe daha fazla ölkede artan vaka sayıları bu virüsün toplulukla temas ile bulaşıcı olduğunu açıklamaktadır (Adalja ve ark. 2020). Şubat sonunda Covid-19 kaynaklı ölümlerin sayısı 2800 (yaklaşık %95'i Çin'de) olarak saptanmıştır. Mart sonunda ise yaklaşık 49 ölkede vaka bildirmiştir. Araştırmacılar ilk kez karşılaşılan bu virüsün biyolojisi, epidemiyolojisi ve klinik özelliklerine yönelik araştırmalar gerçekleştirmektedir. Aynı zamanda asemptomatik ilerleyişı, aşı ve terapötikler ve yayılma hızına yönelik çalışmalarda hız kesmeden gerçekleşmektedir

Çalışmalar Covid-19'un kuluçka süresinin 1-14 gün olduğu yönündedir fakat son gözlemlere göre bu süre 24 güne kadar çıkabilmektedir. Ek olarak büyük damlacıklar yoluyla bulaştığı bilinen SARS-CoV-2' nin son gözlemlerde dışkı yoluyla da bulaşıcı olabileceği görölmüştür (Zhang ve ark. 2020).

Covid-19 pnömonisinin ilerlemesine neden olan çeşitli faktörler tanımlanmıştır. Hastalık şiddeti ve mortalitenin artmasındaki en büyük etken Covid-19'a eşlik eden karaciğer, böbrek ve kardiovasküler hastalıklar olarak bildirilmiştir. Ek olarak sigara kullanma durumu hastalık şiddeti ve Covid-19 kaynaklı mortalityi arttırmaktadır (Caccialanza ve ark. 2019). Covid-19 sıklıkla erkeklerde görölmektedir bu durumun nedeninin erkeklerin daha yüksek oranda sigara içmesi olduğunu dile getiren kaynaklar bulunmaktadır. Hastalık şiddeti ve mortalitesini arttıran bir diğer neden ise yaşıdır. Covid-19'un vaka ölüm oranının yaşlı yetişkinlerde %8-15 olduğu düşünölmektedir. Ek olarak komorbid hastalıklar ölüm oranını arttırmaktadır. Wuhan kentinde hastanede yatan

hastaların izlem çalışmalarında hastaların çoğunlukla 50 yaş üstü ve erkek olduğu tespit edilmiştir. Bu hastaların yaklaşık %25'inde yoğun bakım gerektiren ciddi bir seyir vardır ve yaklaşık %10'u mekanik ventilasyona ihtiyaç duymaktadır (Chang ve ark. 2020)

Bu dönemde Covid-19'a karşı onaylanmış bir tedavi olmadığından önleme faaliyetleri oldukça önemlidir. Spesifik olmayan semptomlar, asemptomatik insanlardan bulaşlar, inkübasyon dönemindeki vakaların semptom göstermeden enfeksiyon yayma gücünün yüksek olması gibi çeşitli nedenler önleyici müdahaleleri zorlaştırmaktadır (Singhal 2020).

Yapılan halk sağlığı müdahalelerinin amacı yayılma hızını ve salgının oluşturduğu eğriyi düşürmektir. Yayılmayı azaltan en büyük etkili sağlık müdahalesi vakaların hızlı teşhisi ve izolasyonudur. Hastalığın belirli bir ilerleyişı sonunda herkesi izlemek çok mümkün olmadığından risk altında olan ve semptom gösteren vakaları izlemek müdahaleyi kolaylaştıracaktır. Vakalara yapılan müdahalelere ek olarak toplumda hastalığın yayılmasını önlemek amacıyla 'sosyal mesafe' önlemleri alınması oldukça önemlidir (Adalja ve ark. 2020). Ek olarak diğer önerilen önlemler arasında;

- Doğrulanmış hafif semptom gösteren ve şüpheli vakaların sosyal izolasyona alınması
- Bireylerin 15- 20 dk'da bir el hijyenine dikkat ederek ellerini yıkaması
- Solunum semptomu olan hastalardan cerrahi maske kullanması (Singhal 2020)
- Büyük organizasyonların iptal edilmesi, okulları kapatılması, uzaktan çalışma yöntemlerinin uygulanması
- Öksürük ve hapşırımların ne şekilde yapılması gerektiği eğitimlilerinin yapılması gibi öneriler bulunmaktadır (Adalia ve ark. 2020).

Covid-19 enfeksiyonu olmayan hastalar toplumsal korkulardaki artışlar, sosyal ve ekonomik faaliyetlerdeki düşüşler gibi etkenler sebebiyle psikolojik olarak etkilenmektedir. Depresyon, korku, suçluluk ve öfke gibi durumlar görölebilmektedir. Günümüze kadar görölen pandemilere bakıldığında birçok kişinin pandemi sonrasında psikiyatrik bakıma ihtiyacı artabilmektedir. Bu nedenle pandemi sonrasında uzman bir sağlık çalışanından psikolojik

destek alınması önerilmektedir (Kim ve Su 2020).

Bu alışma bedensel, psikolojik, sosyolojik ve tıbbi açıdan insanları zorlayan karantina döneminde yaşam kalitesini arttırmaya yönelik sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite önerilerini incelemeyi ve sunmayı amaçlamaktadır.

## 2. Covid-19 ve Beslenme İlişkisi

Yapılan izlem çalışmalarıyla elde edilen sonuçlar SARS-CoV-2'nin yaşlı, komorbid ve hipoalbuminemi hastalarda daha büyük problemler oluşturduğunu göstermektedir. Dolaylı sonuçlar ele alındığında Covid-19'dan korunma ve tedavide beslenmenin oldukça önemli olduğunu vurgulanmaktadır. Sarkopeni ve yukseک vücut kitle indeksi Covid-19'lu vakalarda kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Ek olarak yetersiz beslenmede negatif prognostik faktörlerdendir (Laviano ve ark. 2020). Vaka izlem çalışmalarında yetersiz beslenmenin göstergelerinden olan plazma prealbumin düzeyinin duřuکلuėunun SARS-CoV-2'li hastalarda solunum yetmezliği ve mekanik ventilasyona geçiş süresini hızlandırdığı goruلمuřtur (Caccialanza 2020).

Bütün viral enfeksiyonlar gibi Covid-19 da bağışıklık sistemi duřuکل olan bireylerde daha sık goruلمektedir. Bağışıklık yanıtının duřuکل olması viral enfeksiyonlar gibi diyabet, kanser vb. hastalıklar içinde davetiye niteliğindedir (Beck 2007). Protein ve enerjiden yoksun beslenme (PEYB) düzeni hastalıklara karşı bağışıklığı düşürmekte ve bulaşıcı hastalık riskini arttırmaktadır. Bununla birlikte yapılan bir çalışmada PEYB sonucunda Influenza enfeksiyonuna yanıt olarak artan yaşla birlikte artan bir mortalite goruلمuřtur. Bu durumun sebebinin duřuکل vücut ağırlığı nedeniyle yeterli bağışıklık enerjisi ve bağışıklık sisteminin yeterli guce sahip olmaması duřunuلمektedir (Ritz ve Gardner 2006).

Yapılan alışmalarda Se ve/veya E vitamini eksiklerinin artmış viral yuکه ve bozulmuş bağışıklık yanıtlarına neden olduğu goruلمuřtur. Ek olarak eksiklikleri durumunda viral mutasyonlar ve iyi huylu virüslerin patojen virüslere donuştuğu goruلمuřtur. Bu nedenle beslenme durumunun, yeni viral patojenlerin ya da bilinen virüslerin patojenik etkilerini ortaya çıkarabileceği duřunuلمektedir (Beck 2007).

Bitkisel gıdalar bağışıklık sisteminin %85'ini oluşturan bağışsak mikrobiyotasının sağlığını geliştirmesine ve arttırmasına yardımcı olmaktadır. Bulaşıcı olan ve olmayan

birçok hastalıktan korunmak iyi bir bağışıklık sistemine bağlıdır. Yeterli miktarda yeşil yapraklı sebze, lif bakımından zengin olan baklagil ve tahılların tüketimi bağışıklık sistemini güçlendirmektedir (Restrepo 2020).

## 3. Sağlıklı Beslenme

Mevcut Covid-19 tedavileri sadece semptomatik tedaviyi ve komplikasyonların önlenmesini içermektedir. Bu nedenle en önemli strateji önleme stratejileridir. Bu stratejiler maruziyeti azaltmak ve bağışıklığı güçlendirmek amaçlı tasarlanmaktadır. alışmalar sağlıklı beslenmenin, bağışıklık sistemini olumlu etkilediğini göstermiştir (Kim ve Su 2020).

Sağlıklı beslenme, yetersiz beslenmenin önlenmesine ek olarak diyabet, inme, kardiovasküler hastalıklar gibi bulaşıcı olmayan hastalıklara karşı korunmanın sağlanması yardımcı olmaktadır. Sağlıklı beslenme erken yaşta anne sütü alımıyla başlamakta ve anne sütü bilişsel gelişimi ve bağışıklığı arttırmaktadır. Bebeklik süresi sonrasında sağlıklı beslenmeye devam etmek obezite ve diğer bulaşıcı olan ve olmayan hastalıkların gelişim riskini azaltarak uzun vadeli sağlık yararları oluşturmaktadır (WHO 2020).

- Sağlıklı ve dengeli bir diyet yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite, yaşam şartları vb. birçok etkene göre değişiklik göstermektedir. Fakat sağlıklı beslenmenin ilkeleri durum ne olursa olmasın aynı kalmaktadır. Sağlıklı beslenme ilkelerinin bazı önerileri aşağıda sıralandığı gibidir (WHO 2020).
- Enerji alımı ve harcanması dengeli olmalıdır.
- Toplam yağ alımının toplam enerji alımının %30 unu geçememesi, doymuş yağ alımının %10 dan az olması ve trans yağların toplam enerji alımının %1'ini geçmemesi gereklidir.
- Rafine seker alımının toplam enerji alımının %10'undan az olması, ek sağlık yararları için bu oranın %5'e kadar duřuruلمesi gereklidir.
- Tuz alımının günde 5 g'dan az tutulmalıdır.
- Ek olarak yetişkinler en az günde 400 gr veya 5 porsiyon sebze (patates gibi nişastalı kökler hariç) ve meyve tüketmelidir.
- Bebek ve kuuk çocuklar için ise ilk 6 ay yalnızca anne sütü tuکهilmesi, surduruکهbilirliėi var ise 2 yaşına kadar anne sütü alımına devam etmesi ve 6. ay itibariyle tuz ve şeker eklenmemiş tamamlayıcı gıdalarında beslenmeye eklenmesi önerilmektedir (WHO 2020).

## **1) Evde Kendisine Karantina Uygulayan (Non-SARS-CoV-2) Çocuklar ve Ebeveynlerine Yönelik Sağlıklı Beslenme Önerileri**

Günlük menülerin çocuklarında buna dahil olarak planlanması, çocukların hayal gücünü arttırmaya yardımcı olmaktadır.

Normal yaşamdaki yoğunluklar aile yemeklerini zorlaştırabilmektedir. Fakat bu dönemdeki fırsatı değerlendirerek aile yemeklerinin artırılması önerilmektedir. Araştırmalar, daha sık aile yemeklerinin, çocukluk çağı obezite riskini azalttığı ve çocuklarda sağlıklı beslenme, iyilik hali, dil bilimsel ve akademik performansı arttırdığı göstermektedir.

Çocukların dahil ederek yemek pişirilmesi çocuklarda gıda kabulünü arttırmaktadır. Aynı zamanda malzemeler hakkında bilgi birikimi ve ince motor becerilerini geliştirmektedir.

Ebeveynlerle aynı yiyeceklerin tüketilmesi çocuklarda yemekleri yeme ve deneyimleme olasılığını arttırmaktadır.

Öncesinde fazla zaman ayırlamayan sunumlar yerine bu dönemde çocuklara yemekleri eğlenceli şekillerde sunmak besinlerin keşfini arttırmaktadır. Örneğin pancarın renginden faydalanmak, farklı şekillerde sebze ve meyveleri doğramak, tabaklarda hayvan şekilleri gibi şekiller oluşturmak görsel zekayı ve besin tüketimini arttırmaktadır.

Çocukların çeşitli sebze ve meyveleri evde yetiştirmesi büyümesini gözlemlemesinde hem yaratıcılığını hem de besin tüketimini arttırmaktadır (Eduja 2020).

## **2) Evde Kendisine Karantina Uygulayan (Covid-19) Kişilere Yönelik Sağlıklı Beslenme Önerileri**

Ülkelerin Covid-19'un yayılmasını kontrol altına almak amacıyla uyguladıkları farklı stratejiler bulunmaktadır. Alınan güçlü önlemlerden; bireysel karantinaların uygulanması, çeşitli yemek işletmelerinin kapatılması, restoran ve paket servis uygulamalarının sınırlandırılması beslenmeyi oldukça etkilemektedir (WHO 2020).

Virüsün yayılımını azaltan karantina genellikle maruz kalan kişiler için pek hoş bir deneyim olarak nitelenmemektedir. Sevdiklerinden ayrılma, özgürlük kaybı, hastalık durumundaki belirsizlik, finansal kaygı karantinadaki kişilerde dramatik etkiler bırakmaktadır (Mattioli ve ark. 2020). İnsanların ekonomik kaygı yaşadıkları, gittikleri marketlerde boş raflarla karşılaştıkları ve zamanlarını evde geçirdikleri karantina

dönemi stres ve stres kaynaklı besin alımını arttırmaktadır. Akut stres zamanlarında kortizol salgılanması artmaktadır ve bu dönemde yaşanan uzun süreli stres kortizölü arttırarak açlık duygusunu da arttırmaktadır. Uzun süreli stres vücutta gerginliğe sebep olarak atıştırma ve aşırı yemeyi tetiklemektedir (Daswani 2020).

Özellikle bu dönemde bağışıklık sistemini güçlü tutmak amacıyla sağlıklı beslenme daha önemli hale gelmiştir. Fakat besinlerin bulunabilirliğinin azalmasıyla sağlıksız ve hazır paketli gıdaların tüketimi artmaktadır. Buna karşın az ve sınırlı sayıda bir erişimle bile sağlıklı beslenmeye devam edilmesi mümkündür (Mattioli ve ark. 2020)

Çeşitli otoritelerce sağlıklı beslenme önerileri yapılmaktadır. Sağlıksız yağlar içeren atıştırmalıklar yerine protein içeriği ve sağlıklı yağ içeriği yüksek yağlı tohumlar, sebze cipsleri, kurutulmuş etlerin tüketilmelidir. Alışveriş yapma sıklığını arttırmak yerine evde var olan besinler, konserve ve dondurulmuş gıdalara yönelimin arttırılmalıdır (Daswani 2020).

Gıda israfının önüne geçmek ve daha çok ihtiyacı olan başka kişileri zor durumda bırakmamak için gerçekten ihtiyaç olan yiyecekler satın alınmalıdır. Öncelikle taze ürünleri ve kısa raf ömrü olan ürünleri kullanılması ve kalan yemekleri başka yemek için dondurma yolu tercih edilmelidir. Güvenli gıda işleme ve pişirme adımlarını takip edilmeli ve hijyen önlemlerini alınmalıdır. Örneğin el ve mutfak temizliği ve çiğ ve pişmiş yiyeceklerin temas etmemesine özen gösterilmelidir (WHO 2020).

Evinizde olan besinin aslında ağzınızda olması' yani sağlıksız besinlerin satın alınmasının iradeyi zorlaması sebebiyle doğru besinleri satın alınması, gereksiz istiflerin yapılmaması gereklidir. Paketli gıdalardan daha ekonomik ve sağlıklı olması nedeniyle alışveriş yapılacağı zaman ilk olarak sebze ve meyve alınmalıdır (Daswani 2020).

Bu dönem içerisinde market alışverişi yapmak kolay olmadığından uzun ömürlü olan sebze ve meyve satın alımları yapılmalıdır. Örneğin sebzelerden havuç, pancar, kereviz, salatalık, lahana, brokoli, kabak; meyvelerden avakado, muz, armut, limon, portakal, dondurulmuş sebze ve meyveler doğru koşullarda saklandığında taze ürünle benzer hatta bazen daha fazla antioksidan ve besin maddesi içeriğine sahiptir.

Bu nedenle bu dönemde dondurulmuş sebze ve meyvelere yönelmek daha sağlıklı olacaktır.

Porsiyon kontrolünün sağlanmalıdır, fermente gıdaların ve lifli gıdaların tüketimi artırılmalıdır, su tüketimi artırılmalıdır, tuz alımını sınırlandırılmalıdır. Bu dönemde sıklıkla tercih edilen konserve gıdaları durulamak tuz alımını sınırlandırmada yardımcı olmaktadır. Yağ alımını sınırlandırılmalı ve kızartma gibi bir pişirme yöntemi seçmek yerine buharda pişirme, ızgara veya soteleme gibi daha az yağ gerektiren veya hiç yağ gerektirmeyen pişirme yöntemlerini tercih edilmelidir. Çok miktarda kahve, çay ve enerji içeceği tüketmekten kaçınılmalıdır. Bu içecekler dehidrasyona neden olabilmekte ve uyku düzenini bozabilmektedir. Alkol tüketiminden kaçınılmalı veya en aza indirilmelidir. Alkol bağışıklık sistemini zayıflatan bir maddedir bu nedenle Covid-19 dahil bulaşıcı hastalıklarla başa çıkma yeteneğini zayıflatır (Dashwani 2020).

Günde en az 400 gr ya da 5 porsiyon sebze meyve tüketimini önerilmektedir. Uzun ömürlü sebze ve meyveler: narenciye meyveleri, muz, elma; havuç pancar gibi kök sebzeler; lahana, brokoli, soğan, sarımsak, zencefil gibidir. Yüksek seviyede lif ve vitamin içermektedirler. Aynı zamanda hazırlaması daha pratik yiyecek seçenekleridir. Fasulye, nohut gibi bakliyatlar bitkisel protein, lif ve mineral kaynaklarıdır. Ve çok yönlü kullanıma elverişlidir. Yulaf, karabuğday, kinoa ve diğer rafine edilmemiş tahıllar raf ömrü uzun olduğu için kolayca hazırlanmakta ve lif alımını desteklemektedir. Ekmekler daha sonra kullanılmak ve tazeliğini arttırmak için kolaylıkla dondurularak saklanabilmektedir. Tuzsuz ve şekersiz formlarda satın alınan kuru meyve ve yağlı tohumlar sağlıklı birer atıştırmalık olarak kullanılabilir. İyi bir protein ve besin kaynağıdır. Yağlı pişirme yöntemleri yerine haşlama yöntemi ile pişirilerek tüketilmesi sağlığa yararını arttırmaktadır. Taze ye dondurulmuş seçenekler daha iyi bir tercih olmasına rağmen yeterli sebze alımını sağlamak için uzun raf ömürlü olması sebebiyle konserve sebzeler iyi bir alternatiftir. Satın alımda dikkat edilmesi gereken nokta düşük tuz içeren ya da hiç tuz içermeyen seçeneklerin tercih edilmesidir. Konserve balıklar iyi bir protein ve sağlıklı yağ kaynaklarıdır. Satın alımda dikkat edilmesi gereken nokta yağ ve tuzlu suda hazırlanan konserveler yerine suda hazırlanan seçeneklerin tercih edilmesidir. Süt ve süt ürünleri uygun maliyetli bir seçenek olmasına ek olarak iyi bir protein ve diğer besin kaynaklarını sağlamaktadır (WHO 2020).

### 3) Diyabetik Bireylerin Covid-19'dan Korunmasına Yönelik Öneriler

Diyabetli bireyler enfeksiyon hastalıklarına karşı risk altındadır. Diyabet; SARS, MERS, Covid-19 ve H1N1 ile enfekte hastalarda mortalite riskini önemli oranda arttırmaktadır. Fakat iyi bir glisemik kontrol riski ortadan kaldırmaya da riskin azalmasına yarar sağlamaktadır. Ek olarak diyabetik bireylerde Covid-19 enfeksiyonunu önlemeye yönelik öneriler yapılmaktadır. Bu öneriler aşağıda görüldüğü gibidir;

- İyi bir glisemik kontrol sağlanmalıdır ve plazma glikoz düzeyleri sık sık izlenmelidir.
- Kalp ve böbrek fonksiyonlarını stabilize etmek için özel bir çaba göstermelidir.
- Vitamin ve mineral eksikliği bulunuyor ise eksiklik giderilmelidir
- Protein içeriği yeterli sağlıklı bir beslenme programı uygulamalıdır.
- Kalabalık alanlar dışında yapılabilecek egzersizler günlük hayata entegre edilmelidir.
- Senelik olarak influenza ve zatürre aşılı yapılmalıdır (mevcut salgındaki etkileri tam olarak belirlenmemiştir).
- Gereksinim halinde çinko takviyesi kullanılmalıdır. Çinkonun H1N1 viral yükü üzerinde engelleyici etkileri olduğu gösterilmiştir, ancak COVID-19'daki etkileri henüz bilinmemektedir.
- Alkol bazlı dezenfektanlar kullanılmalı ve eller su ve sabun ile yıkanmalıdır.
- Öksürme veya hapşırma sırasında ağız ve burun kıvrılmış dirsek veya peçete ile kapatılmalıdır.
- Ağız, burun ve gözlere dokunmaktan kaçınılmalıdır.
- Enfeksiyonun yayılmasını kısıtlamak için etkilenen lokasyonlara zorunlu olmayan seyahatlerden kaçınılmalıdır (Gupta ve ark. 2020).

### 4. Covid-19 ve Fiziksel Aktivite İlişkisi

Covid-19 çok sayıda enfekte vaka ve ölüm ile küresel bir pandemi haline gelmiştir. Virüs yayılma hızını kontrol altına almak amacıyla hükümetler, sosyal etkinlikler ve açık hava etkinliklerinde kısıtlamalar hatta toplumsal



izolasyonlar uygulamaktadır. Enfeksiyon hastalıklarındaki riskin azaltılmasında en önemli sosyal izolasyon tavsiyesi evde karantina uygulanmasıdır (Barazoni ve ark. 2020). Bu izolasyonlar kardiovasküler hastalıklar ve sağlıksız yaşam tarzı gibi uzun vadeli etkiler bırakabilmektedir. Bu nedenle karantina uygulamasının potansiyel faydası ve kardiovasküler hastalık riskindeki uzun dönemli olumsuz etkilerinin karşılaştırılmasının iyi yapılması gerekmektedir (Mattioli ve ark. 2020).

Karantinanın ana sonucu fiziksel aktivite düzeylerini azaltmasıdır (Mattioli ve Ballerini Puviani. 2020). Evde uzun süre zaman geçirmek hareketsiz davranışların artmasına ve enerji harcamasındaki azalmayla birlikte kronik hastalıkların oluşumu ve/veya ilerlemesi, kas gücü ve kitlesinde kayba neden olmaktadır. Ek olarak bağışıklık kaybı oluşturarak ve viral potansiyel riski arttırmaktadır (Barazoni ve ark. 2020).

Fiziksel aktivitenin tokluk hormonlarının konsantrasyonunu arttırdığı, açlık hormonlarından olan ghrelinin ise konsantrasyonunu azalttığı saptanmıştır. Fakat egzersizin türü, süresi ve şiddetine bağlı olarak açlık tokluk hormonlarının konsantrasyonunun etkilendiğinin unutulmaması gerekmektedir (Yücel 2019).

Fiziksel aktivitenin diyabet, obezite gibi bulaşıcı olmayan hastalıklara karşı koruyucu ve tedavi edici etkileri kanıtlanmıştır. Ek olarak yaşam kalitesi ve refahı arttırmaktadır. Fiziksel aktivite yürüyüş, bisiklete binme ve aktif rekreasyon şekilleri (dans, yoga) gibi birçok farklı şekilde gerçekleştirilebilmektedir. Fakat Covid-19'un yayılmasının önüne geçmek amacıyla hükümetler tarafından bu etkinliklerin çoğu yasaklanmıştır bu durum yetersiz fiziksel aktiviteye neden olmaktadır (Mattioli ve ark. 2020).

Evde güvenle uygulanabilecek güç, denge, kontrol egzersizleri veya kombinasyonları sağlık için oldukça fayda sağlamaktadır. Ev egzersizlerine örnek olarak yürümek, eşyaları taşımak ve/veya yerini değiştirmek, merdiven çıkmak, sınav ve mekik çekmek örnek verilebilir. Ek olarak çok az alan ve ekipmana ihtiyaç duyulan yoga egzersizleri de öneriler arasında bulunmaktadır. Mobil teknolojilerde fiziksel ve zihinsel sağlığı korumak amaçlı birçok egzersiz videosunu erişime açmıştır. Aynı zamanda özel önlemler (mesafeyi korumak, maske kullanmak) olarak bahçede izole bir şekilde yapılan sporlarda (badminton gibi) önerilmektedir (Barazoni ve ark. 2020).

Egzersizlerin etkinliğini arttırmak ve devamlılığını sağlamak amacıyla çeşitli öneriler yapılmaktadır. Bu önerilere örnek olarak aşağıdaki maddeler verilebilir (Akyol ve ark. 2008).

- Fiziksel aktivite sağlıklı ve dengeli bir beslenme düzeni ile desteklenmelidir.
- Egzersiz öncesi, sırası ve sonrasında sıvı alımı arttırılmalıdır.
- Aşırı açlık ya da tokluk halinde iken egzersize başlanmaması gereklidir.
- Egzersiz öncesinde basit karbonhidrat ve yüksek yağ içeren öğünler tüketilmemelidir.
- Herhangi bir aktiviteyi gerçekleştirirken yarım saatten uzun süre oturur pozisyonda kalınmamalıdır.
- Yapmaktan hoşlanılan ve yaşam şekline uygun bir aktivite tercih edilmelidir.
- Egzersizi yapılmadığında suçluluk duygusu hissetmek yerine egzersizin devamlılığını sağlamanın yollarını aranmalıdır (Akyol ve ark. 2008).

## SONUÇ

Beslenme sağlığın kilit parçalarından biridir. Akut, kronik ve bulaşıcı hastalıklarda dahil olmak üzere birçok hastalıkta beslenme tedavisi önerilmektedir. Ebola virüs salgınında destekleyici beslenme tedavisinin vaka ölüm oranını azalttığı gözlenmiştir. Aynı durumun SARS-CoV-2 içinde geçerli olduğu düşünölmektedir. Bu nedenle karantina dönemlerinde ve normal zamanlarda sağlıklı beslenme ilkelerine uyum göstermek oldukça önemlidir. Aynı şekilde karantina dönemlerinde ve normal zamanlarda fiziksel aktiviteyi arttırmanın sağlıklı kalmak ve vücut bağışıklılığını arttırmak için çok önemli olduğunu dile getirmektedir. Evde güvenle uygulanabilecek güç, denge, kontrol egzersizleri veya kombinasyonları sağlık için oldukça fayda sağlamaktadır.

## KAYNAKLAR

- Adalja AA, Toner E, Inglesby TV. (2020). Priorities for the US health community responding to COVID-19. JAMA. 323(14): 1343-1344.
- Akyol AGA, Bilgiç AGP, Ersoy G. (2008). Fiziksel Aktivite, Beslenme ve Sağlıklı Yaşam. Baskı. Ankara: Klasmat Matbaacılık.
- Barazoni R, Bischoff SC, Krznaric Z, Pirlich M, Singer P. (2020). Expert Statements and Practical Guidance for

- Nutritional Management of Individuals With SARS-CoV-2 Infection. *Clinical Nutrition*, 4(20)301-400.
- Beck MA. (2007). Selenium and vitamin E status: impact on Viral Pathogenicity. *The Journal of Nutrition*, 137(5), 1338-1340.
- Caccialanza R, Laviano A, Lobascio F, Montagna E, Bruno R, Ludovisi S, Iacona I. (2020). Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol. *Nutrition*, 110-835.
- Chang D, Lin M, Wei L. (2020). Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections of Involving 13 Patients Outside Wuhan. *JAMA*. 323(11): 1092-1093.
- Daswani K. (2020) "20 easy ways to manage stress eating during quarantine" Erişim adresi: <https://www.latimes.com/lifestyle/story/2020-04-03/stress-eating-during-coronavirus-quarantine> Erişim Tarihi: 03.04.2020.
- Del Rio C, Malani PN. (2020). COVID-19—New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. *JAMA*. 323(14). 1339-1340.
- Edulja "Edulia presents: Quality Food Time In Quarantine" Erişim Tarihi: 2.04.2020. <https://edulia.eu/edulia-presents-quality-food-time-in-quarantine/>.
- Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. (2020). Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(3), 211.
- Kim SW, Su KP. (2020). Using psychoneuroimmunity against COVID-19. *Brain, Behavior, and Immunity Journal*, 2:1-2.
- Laviano A, Koverech A, Zanetti M. (2020). Nutrition support in the time of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Nutrition*, 74:1-2. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110834>.
- Mattioli AV, Ballerini Puviani M. (2020). Lifestyle at Time of COVID-19: How Could Quarantine Affect Cardiovascular Risk. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 14(3):240-242.
- Restrepo M. (2020). Health Status and the Role of Nutrition on SARS-CoV/Covid-19. Erişim Adresi: <https://nakedfoodmagazine.com/health-status-covid-19/> Erişim tarihi: 6.05.2020.
- Ritz BW, Gardner EM. (2006). Malnutrition and energy restriction differentially affect viral immunity. *The Journal of Nutrition*, 136(5), 1141-1144.
- Singhal T. (2020). A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*, 87(4):281-286.
- WHO (2020). "Food and Nutrition Tips During Self-quarantine", Erişim Tarihi: 2. 5.2020. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/technical-guidance/food-and-nutrition-tips-during-self-quarantine>.
- Yücel EB. (2019). Fiziksel Aktivitenin Yeme Davranışı Ve İştah Üzerine Etkisi. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi-BÜSBİD*, 4(1).
- Zhang W, Du RH, Li B. (2020). Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 9(1): 386-389.

## An Overview of COVID-19 Infection

Abdurrahman YILMAZ

Emergency Medicine, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Uşak University, Uşak, TURKEY

ORCID: 0000-0001-8024-8951

### ABSTRACT

The coronavirus outbreak, which is the single-stranded envelope Rna virus with human and animal pathogen that started in Wuhan, China's Hubei Province, stands before us as a pandemic today. The total number of patients has exceeded 8 million in the world and 180 thousand has been reached in our country. While the number of deaths from COVID-19 has been 438 thousand all over the world, 4842 people have died in our country so far. While applying different treatment modalities in the world, treatment schemes have been determined with the recommendations of the ministry of health science committee in our country. Viral spreading starts 1-2 days before the onset of symptoms. The viral load rises in the throat swabs during the emergence of symptoms. Social rules and isolation also play a substantial role in preventing the transmission of the condition. In particular, the use of masks significantly reduces the transmission rate of the disease. Although there have been changes in the treatment schemes since the outbreak started, important progress has been made in fighting the epidemic, and serious reductions in mortality rates and intensive care hospitalization times have been achieved.

**Key words:** Coronavirus, Covid-19, Pandemic, Treatment and approach.

## COVID-19 Enfeksiyonuna Genel Bir Bakış

### ÖZET

İnsan ve hayvan patojeni olan koronavirüs tek sarmallı zarflı bir RNA virüsüdür. Çinin Hubei Eyaleti Wuhan kentinde başlayan koronavirüs salgını, bugün bir pandemi haline gelmiştir. Toplam vaka sayısı tüm dünyada 12 milyonu geçmiş ve ülkemizde ise 210 bin rakamına ulaşmıştır. Bu vakaların büyük çoğunluğu Amerika, Brezilya ve Hindistanda görülmektedir. Özellikle Amerika Birleşik Devletleri şu anda salgının merkez üssü haline gelmiştir. Covid-19'dan ölenlerin sayısı tüm dünyada 540 bin civarındadır ve ülkemizde bugüne kadar 5260 kişi hayatını kaybetmiştir. Dünyada farklı tedavi modelleri uygulanırken, ülkemizde Sağlık bakanlığının bilim kurulunun tavsiyeleri ile tedavi şemaları belirlenmiş ve uygulanmaktadır. Koronavirüs enfeksiyonunda viral saçılım semptomların başlamasından 1-2 gün önce başlamakta ve semptomların ortaya çıkış döneminde viral yük boğaz sürüntülerinde doruğa çıkmaktadır. Sosyal mesafe kurallarına uyulması, el hijyenine dikkat edilmesi yine hastalığın yayılmasını engellemek için önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle maske kullanımı hastalığın bulaş oranını ciddi anlamda düşürmektedir. Salgının ilk başladığı günden günümüze kadar tedavi şemalarında değişiklikler olsa da salgınla mücadelede önemli yol kat edilmiş, mortalite oranlarında ve yoğun bakım yatış sürelerinde ciddi azalmalar sağlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Coronavirus, Covid-19, Pandemi, Tedavi ve yaklaşım.

## GİRİŞ

Koronavirüsler 2019 Aralık ayında Çin'in Wuhan eyaletinde ortaya çıkan ve ardından dünyaya yayılan, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Mart 2020'de pandemi olarak kabul edilen Covid-19'a neden olan zoonotik enfeksiyon etkenidir (WHO 2020). Bu yeni tip koronavirüsler SARS-Co-V'a benzerliği nedeniyle SARS CoV-2 olarak adlandırılmıştır (TC Sağlık Bakanlığı 2020). Ülkemizde ise ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde görülmüştür. İlk ölüm 17 Mart tarihinde 89 yaşında bir hastanın kaybedilmesiyle gerçekleşmiştir. Dünyada salgın önce Çin'de başlayıp daha sonra İtalya ve Fransa'da salgına neden olmasına rağmen, bugünkü verilerle Amerika, Brezilya ve Hindistan salgının merkez üssü haline gelmiştir. Toplam vaka sayısı tüm dünyada 12 milyonu geçmiştir ve ülkemizde ise 210 bin rakamına ulaşılmıştır. Covid-19'dan ölenlerin sayısı tüm dünyada 540 bin olurken, ülkemizde bugüne kadar 5260 kişi hayatını kaybetmiştir.

### COVID 19 HASTALIĞININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Covid-19'a yol açan koronavirüs tek zincirli, pozitif polariteye sahip, zarflı RNA virüsleridir. Yüzeylerinde çubuksu uzantıları vardır. Bu çubuksu uzantılara Latince taç anlamından yola çıkılarak koronavirüs olarak adlandırılmıştır. Covid-19 enfeksiyonuna neden olan koronavirüs SARS CoV ve SARS CoV ile aynı virüs ailesinde yer almaktadır (TC Sağlık Bakanlığı 2020).

Koronavirüsler, dış ortama dayanıksız, ortam neminden, sıcaklıktan ve kontamine ettiği yüzeyin yapısından etkilenen ve cansız ortamda birkaç saat aktif kalabilen virüslerdir (TC Sağlık Bakanlığı, 2020). Enfeksiyona ait semptomlar virüs yayılmaya başlamadan bir-iki gün içinde ortaya çıkar ve bu dönemde viral yük nazofarengeal sürüntü örneklerinde pik yapar (TC Sağlık Bakanlığı 2020). İnkübasyon periyodu maruziyetten sonra 14 gün içinde olmaktadır fakat çoğu vaka yaklaşık olarak 5 gün içinde ortaya çıkmaktadır (Li 2020; Guan 2020; Chan 2020). Yapılan 1099 kişilik bir çalışmada inkübasyon periyodu 4 gün olarak tespit edilmiştir (Guan 2020). Semptomatik vakalarda, asemptomatik vakalarda veya minimal semptomatik vakalarda viral yüklerin benzer bulunması asemptomatik taşıyıcıların da bulaşmada rollerinin olduğunu göstermektedir (TC Sağlık Bakanlığı 2020). Çoğu vaka hafif seyretmekle beraber ciddi solunum yetmezliği bulgularıyla da karşımıza çıkmaktadır (Bajema 2020; Chan

2020; Yang 2020). Kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, hipertansiyon, kronik akciğer rahatsızlıkları, kanser, kronik böbrek yetmezliği, obezite ve sigara içme öyküsü mortalite ile ilişkili risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır (Liang 2020; Petrili 2020; Phou 2020). Yaşlı insanlarda viral yük çoktur; viral yük hastalığın şiddeti ve prognoz açısından çok önemlidir (TC Sağlık Bakanlığı 2020). Yaş bu hastalıkta mortaliteyle ilişkili bir faktördür (Onder 2020; Richardson 2020; Wu 2020).

Laboratuvar bulgularının özellikleri de kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Lenfopeni, karaciğer enzimlerinin yüksekliği, yüksek laktat dehidrogenaz (LDH), yüksek inflamasyon belirteçleri, yüksek D-Dimer, yüksek protrombin zamanı, yüksek troponin, yüksek fosfokinaz, akut böbrek hasarı mortalite lehine bulgulardır (Shi 2020; Wu 2020; Zhou 2020).

Ateş, yorgunluk, kuru öksürük, iştahsızlık, miyalji, dispne, balgam, koku ve tat duyusu kaybı, bulantı, kusma ve ishal, burun akıntısı ve konjonktivit gibi şikayetlerle hastalar başvurmaktadır. Enfeksiyonun yaygın görülen semptomları ateş, öksürük ve dispnedir (Goyal 2020; Huang 2020; Wang 2020). Hastalığı asemptomatik geçirmekle birlikte ciddi vakalarda, ağır akut solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni, böbrek yetmezliği ve hatta ölüm gerçekleşebilmektedir (TC Sağlık Bakanlığı 2020). Ülkemizde ölüm hızı Mayıs 2020 itibariyle % 2,6 olarak iken, DSÖ'nün Çin Halk Cumhuriyeti Covid-19 raporuna göre fatalite hızı % 3,8 olarak bildirilmiştir (TC Sağlık Bakanlığı 2020).

Her ne kadar şu ana kadar moleküler testler için farklı protokoller yayınlanmış olsa da, rRT-PCR ile tanı yapmak yeterlidir. Negatif sonuç elde edilse bile, klinik korelasyon, laboratuvar ve radyoloji bulgularıyla tanı desteklenmelidir (Braynt 2020). Pozitif gelen sonuçlar kesin vaka olarak kabul edilmektedir. Pozitif saptanmayan fakat klinik ve laboratuvar bulgularıyla birlikte şüpheli kabul edilen vakalar olası vaka olarak değerlendirilmelidir (TC Sağlık Bakanlığı 2020).

Bilgisayarlı Toraks Görüntülemesinde (BT), PCR testi negatif Covid-19 hastalarında erken dönemde efektif bir tanısal yaklaşımdır. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için önerilmemektedir (2). Buzlu cam opasiteleri %83, buzlu cam opasiteleri ile mix konsolide alanlar %58, plevral kalınlaşma %52, interlobüler septal kalınlaşma %48, hava bronkogramları %46 oranında tomografi bulguları olarak

karşımıza çıkmaktadır (Bao 2020). Tomografi bulguları bilateral ve alt loblarda sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (Ai 2020).

### ŞÜPHELİ COVID-19 HASTALARINA GENEL YAKLAŞIM

Hastalar maske takılarak mümkünse tek kişilik oda şartlarında sık havalandırma yöntemiyle izole edilmelidir ve aralıklı ateş, solunum sayısı, nabız ve kalp hızı takip edilmelidir (TC Sağlık Bakanlığı 2020). Hemogram, CRP, renal ve karaciğer fonksiyon testleri, kardiyak belirteçler, LDH, protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin sayısı, fibrinojen, d-dimer, prokalsitonin, ferritin, kan gazı, laktat düzeyi bakılmalı ve akciğer grafisi çekilmelidir. Semptomların ciddiyetine kan veya balgam kültürü alınabilir. Sıvı açığı hesaplanarak replasman yapılmalıdır. Ciddi pnömoni, akut solunum sıkıntısı, hipoksemi veya anormal vital bulgular varlığında hastalara oksijen saturasyonu >%92-95 olacak şekilde düşük veya yüksek akımla oksijen uygulanmalıdır (TC Sağlık Bakanlığı 2020). Ciddi enfeksiyon bulguları olan hastalarda profilaktik antibiyoterapi hastanın klinik tablosuna göre başlanmalıdır ve atipik pnömoni nedenleri de akılda tutulmalıdır. Nebülizatör ile verilecek ilaçlar için uygun dozlar kullanılmalıdır (TC Sağlık Bakanlığı 2020).

### COVID 19 TEDAVİ ALGORİTMASI

50 yaşından genç ve ılımlı bulgular gösteren hastalar ev izolasyonu önerileriyle hastane yatışı olmadan takip edilebilir. Hasta için uygun tedavi ilgili doktor tarafından takip sonuçlarına göre belirlenir (TC Sağlık Bakanlığı 2020).

Hastane yatışı gereken Covid-19 hastaları;

- 50 yaşından büyük hastalar,
- Komorbiditesi olanlar (kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon (HT), malignite, kronik obstruktif akciğer hastalığı, diabetes mellitus (DM) ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar),
- Ciddi pnömoni (mental durum değişikliği veya kardiyak hız >125/dk) veya
- Nefes darlığı, respiratuar hızda artış (>30/dk), kan basıncı <90/60 mmHg, oksijen saturasyonu <%92 veya akciğer grafisinde bilateral tutulum,
- Kardiyomyopati, bradikardi, taşikardi, akut böbrek yetmezliği, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, sepsis veya

septik şok.

- Laboratuvar parametrelerinde kötü prognoz belirteçleri: (lenfosit sayısı <800/μl veya CRP>40 mg/l veya ferritin >500ng/ml veya d-dimer >1000 ng/ml) tespit edilenler,
  - Akciğerde infiltrasyon tespit edilen hastalarda etyoloji ayırt edilemiyorsa (bakteriyel veya viral)(TC Sağlık Bakanlığı 2020).
- Hafif pnömonisi olan olası veya kesin Covid-19 hastalarında ilaç olarak hidrosiklorokin 200 mg günde iki kez beş gün boyunca önerilmektedir (TC Sağlık Bakanlığı 2020).

**Tablo 1.** Hastaneye yatışı yapılan Covid-19 hastalarında tedavi algoritması (TC Sağlık Bakanlığı 2020).

	24 saatlik doz ve uygulama yolu	Süre (gün)
Komplike olmayan olası veya kesin tanısı olan Covid-19 hastaları için; Hidroksiklorokin 200 mg -/+ Azitromisin	2x200 mg tablet, oral İlk gün 500 mg tablet, Ardından 4 gün 250 mg/gün	5 gün
İlimli pnömonisi olan olası veya kesin Covid-19 hastaları için; Hidroksiklorokin 200 mg -/+ Azitromisin	2x400 mg yükleme dozu 2x200 mg tablet, oral İlk gün 500 mg tablet Ardından 4 gün 250 mg/gün	
Ağır pnömonisi olan kesin veya olası Covid-19 hastaları için; Hidroksiklorokin 200 mg tablet +/- Favipiravir 200 mg tablet + Azitromisin	2x400 mg yükleme dozu Ardından 2x200 mg tablet, oral 2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame İlk gün 500 mg tablet Ardından 4 gün 250 mg / gün	5 gün
Hidroksiklorokin tedavisi altında kliniği kötüleşen veya ciddi pnömoni bulguları ortaya çıkan hastalar için; Favipiravir 200 mg tablet (Hidroksiklorokin 10 gün)	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün
Covid-19 kesin tanıli gebeler için tedavi; Hidroksiklorokin 200 mg tablet veya, Lopinavir 200 mg/ritonavir 50 mg tablet	2x200 mg tablet, oral 2x2 tablet	5 gün 10- 14 gün



Covid-19 enfeksiyonu hafif, ılımlı veya ciddi klinik tablolara sebep olabilir. Ciddi alt solunum yolu enfeksiyonu (şiddetli pnömoni), akut respiratuar distres sendromu, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, sepsis, şok, miyokard tutulumu, taşikardi-bradikardi, metabolik asidoz, koagülopati ve multipl organ disfonksiyonu ortaya çıkabilir. Hipoksemi sık görülen bir bulgu olsada hiperkapnik solunum yetmezliği de görülebilir. Kalp yetmezliği, miyokard tutulumu, disritmi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı akut alevlenmesi veya akut böbrek yetmezliği gelişen hastalar için klinik tablonun ciddiyetine göre yoğun bakım yatışı gerekebilir. Ciddi hastalık görülme sıklığı erkeklerde 2 kat daha fazladır. İleri yaş, eşlik eden hastalıklardan en sık hipertansiyon veya diabetes mellitus varlığı artmış morbidite ve mortalite açısından iyi bilinen risklerdir (TC Sağlık Bakanlığı, 2020).

Covid-19 hastalarına, yüksek akımla oksijen uygulamasının yol açacağı aerosol nedeniyle negatif basınç odalarında ve tek hastaya uygulanabilecek şekilde veya tek hastanın yatacağı uygun ortam sağlanamıyorsa kişisel koruyucu ekipman desteğiyle yüksek nazal akımlı nazal oksijen verilmelidir (TC Sağlık Bakanlığı 2020).

Hastaneye yatan ve konsolide alanları olan hastalar tolere edebilirse dört saatte bir prone pozisyona getirilmeli, eğer bu pozisyonu tolere edemezse sağ veya sol yana çevrilerek hipoksi azaltılmaya çalışılmalıdır. Oksijen tedavisine rağmen respiratuar hız artışı, dispne, takipne, paradoks solunum veya hipokseminin artması durumunda hastanın mekanik ventilatöre ihtiyacı olduğu göz ardı edilmemelidir. Hızlı entübasyon düşünülmemen hastalara, yüz maskesi eşliğinde non-invaziv mekanik ventilasyon uygulanabilir ve hipoksemi takip edilebilir. Entübasyon ihtiyacı mevcut olan hastalara deneyimli kişiler tarafından yapılmalıdır ve entübe hastalarda derin hipoksemi devam ediyorsa ekstrakorporeal destek düşünülmelidir; ilgili merkezde olmaması halinde üst merkeze hasta nakli daha uygundur (TC Sağlık Bakanlığı 2020).

Rekürren ateş, serumda artmış CRP, ferritin ve d-dimer, düşük lenfosit ve platelet sayısı, bozulmuş karaciğer-böbrek fonksiyonları, azalmış fibrinojen ve hipertrigliseridemi makrofaj aktivasyon sendromunun (MAS) ortaya çıktığını göstermektedir. CRP, ferritin, d-dimer takiplerinde artma veya platelet ve lenfosit sayısındaki azalma bu sendromun takip altındaki hastalarda hızla tespit edilmesini sağlar.

İnflamatuvar belirteçlerden prokalsitonin takibi ikincil bir enfeksiyonu dışlamada önemlidir. Tosilizumab, MAS gelişen Covid-19 hastalarında 8 mg/kg dozda başlanmalıdır. Başlangıç dozu 400 mg olup yakın laboratuvar takibi ile 12-24 saat içinde 200-400 mg olacak şekilde dozlar tekrar edilebilir. Tosilizumab veya Anakinra, MAS tablosu ortaya çıkan hasta grubunda artmış inflamatuvar yanıtı kontrol altına almak için dikkatle kullanılması gereken biyolojik ajanlardır ve bu anti-sitokin ajanlar tedaviye yanıtız Covid-19 hastalarda kullanım için uygun değildir. Biyolojik ajan kullanan hastalar ikincil bir enfeksiyon gelişebileceğinden yakın takibe alınmalıdır (TC Sağlık Bakanlığı 2020).

Covid-19'un tromboemboliye yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir. Çin'de Wuhan'dan bildirilen deneyimlerde ve kendi klinik deneyimlerimizde koagülopati ortaya çıkan hastalar arasında mortalite oranı yüksektir. Tromboz profilaksisinde düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) önerilmektedir (TC Sağlık Bakanlığı 2020).

## SONUÇ

2019 yılı sonlarında Çin'in Wuhan eyaletinde ortaya çıkan Covid-19 tüm dünyada halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. İnkübasyon süresi 14 gün olmasına rağmen yapılan bazı çalışmalarda semptomların başlangıcı dördüncü veya beşinci günlerde olabilmektedir. Ateş, halsizlik, öksürük ve solunum sıkıntısı gibi bulgularla karşımıza çıkabileceği gibi ciddi solunum yetmezliği ile kendini gösteren akut akciğer hasarına neden olmaktadır. Genç hastalar komorbid hastalık durumlarına göre asemptomatik olarak geçirseler de, yaşlı hastalarda mortalite ciddi oranda artmaktadır. Sınırlı test kapasitesine rağmen klinik bulguları olan her hastadan örnek alınmalıdır. Klinik şüphe, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle Covid-19 şüpheli olgular hastaneye yatırılarak tedavi edilip tedavi mutlaka başlanmalıdır. Toplumsal olarak sosyal mesafeye ve el yıkamaya mutlaka dikkat edilmelidir. Maske kullanımı da salgınla mücadelede önemli yer teşkil etmektedir. Hastalığın kontrol altına alınabilmesi için kurallara uymak son derece önem arz etmektedir.

## KAYNAKLAR

Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020; :200642.

Bajema KL, Oster AM, McGovern OL, et al. Persons Evaluated

- for 2019 Novel Coronavirus - United States, January 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:166.
- Bao C, Liu X, Zhang H, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol* 2020; 17:701.
- Bryant JE, Azman AS, Ferrari MJ, et al. Serology for SARS-CoV-2: Apprehensions, opportunities,. *Sci Immunol* 2020.
- CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:382.
- 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; 395:514.
- Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1763.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708.
- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497.
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382:1199.
- Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis* 2020.
- Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020; 21:335.
- Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA* 2020.
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020.
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369:m1966.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020.
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020.
- TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü COVID-19 (SARS-CoV-2 enfeksiyonu) Ağır Pnömoni, Ards, Sepsis ve Septik Şok Yönetimi Bilimsel Danışma Kurulu Çalışma Rehberi, 01 Haziran 2020 <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/tr/covid-19-rehberi.html>.
- T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bilimsel Kurul COVID-19 Çalışma Rehberi, 01 Haziran 2019.
- 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.
- World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020).
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020.
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020.
- Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8:475.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054.



# **Eurasian Journal of Health Sciences** **Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi**

Cilt (Volume): 3 Özel Sayı (Special Issue): COVID-19 Yıl(Year): 2020

**ISSN 2651 - 3501**