



KUZEY KIBRIS TÜRK CUMHURİYETİ

YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**KUZEY KIBRIS'TA BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDEKİ KAN
DONÖRLERİNDE SARS CoV-2 SEROPREVALANSININ
ARAŞTIRILMASI**

DAMLA AKOVALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. H. KAYA SÜER

2021-LEFKOŞA

YDÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürlüğü'ne;

Bu çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji programında yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir. Tez savunması online (çevrim içi) yapılmıştır. Jüri üyeleri onaylarını sözlü olarak vermişlerdir. Tüm süreç elektronik ortamda kayıt altına alınmıştır.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. H. Kaya Süer

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

(Danışman) Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Üye: Doç. Dr. Umut Gazi

Tıbbi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Üye: Yrd. Doç. Dr. Hakan Evren

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Dr. Suat Günsel Girne Üniversitesi Hastanesi, Tıp Fakültesi

ONAY: Bu tez, Yakın Doğu Üniversitesi lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. K. Hüsnü Can Başer

Lisansüstü Eğitim Enstitü Müdürü

BEYAN

‘Kuzey Kıbrıs’ta Kan Donörlerinde SARS CoV-2 Seroprevalansının Araştırılması’ başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

İsim Soyisim: Damla Akovalı

Tarih: 16.06.2021

İmza:

TEŞEKKÜR

Mikrobiyoloji alanında gelişmemde ve akademik kariyerimde çok büyük payı olan, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemedi sonsuz desteğini sunan, her alanda bana yardımda bulunan yüksek lisans danışmanım Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. H. Kaya Süer'e,

Akademik eğitim hayatımda ve yüksek lisans tez çalışmalarımda benden desteğini ve yardımını hiç esirgemeyen, ışığından yararlanmama izin veren, eğitici ve öğretici donanımını sunmaktan hiçbir zaman çekinmeyen Doç. Dr. Aslı Aykaç'a,

Bana her zaman yol gösterici olan, her konuda bilgisini aktarmaktan hiç çekinmeyen, zaman kavramını unutarak çalışmanın ne kadar büyük bir zevk verdiğini ispatlayan, bunu bana ve tüm öğrencilerine aktaran gerek eğitim gerekse akademik projelerde her zaman yardımına koşan hocam Dr. Emrah Güler'e,

Bana güvenini hiçbir zaman esirgemeyen, en zor anlarda bile bana güç verecek yolları gösteren, eğitim ve akademik kariyer yolumda benden sonuz desteğini hiç esirgemeyen Yakın Doğu Üniversitesi Kan Bankası Laborantı eşim Mehmet Konyalı'ya,

Eğitim hayatımda, yüksek lisans tez çalışmalarımda, numunelerin toplanması ve çalışılması aşamasında bana her zaman yardımcı olan Yakın Doğu Üniversitesi Kan Bankası Sorumlusu Suat Keskin'e ve başta Uzm. Hemşire Berkem Korbay ve Uzm. Hemşire Ercüment Yolaç olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Çalışmamıza destek veren Abbott firmasına teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
	No
ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	2
1.GİRİŞ ve AMAÇ	3
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.COVID-19 Tarihçesi	4
2.2. Dünya’da ve Türkiye’de COVID-19	4
2.3.Kuzey Kıbrıs’ta COVID-19	11
2.4.Etiyoloji	12
2.4.1.SARS CoV-2 Etkeninin Ortaya Çıkışı	12
2.4.2.İnsanlara Bulaş	13
2.4.3.SARS CoV-2 ve En Yakın Akrabaları	14
2.4.3.1.SARS-CoV	14
2.4.3.2.MERS-CoV	16
2.5.SARS CoV-2 ile Diğer Koronavirüsler Arasındaki Benzerlikler ve Farklılıklar	18
2.6.Koronavirüslerin Kökeni ve Çeşitliliği	20
2.7.Virüsün Konak Hücreye Girişi	25
2.7.1.ACE2’nin Önemi	26
2.7.2.Doğal Bağışıklık Tepkileri	26
2.7.3.Adaptif Bağışıklık Tepkileri	28
2.7.4.Humoral Bağışıklık Tepkileri	29
2.8.Epidemiyoloji	30
2.9.Korunma ve Kontrol	34
2.10.Klinikte COVID-19 Seyri	36
2.11.COVID-19 Tanı Yöntemleri ve Teşhisi	40

2.11.1.Laboratuvar Bulguları	40
2.11.2.Radyolojik Bulgular	40
2.11.3.Teşhis	41
2.12.COVID-19 Tedavisi	44
2.12.1.Klorokin ve Hidroksiklorokin	45
2.12.2.Umifenovir (UMF)	45
2.12.3.Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	45
2.12.4.Favipravir	46
2.12.5.Remdesivir	46
2.12.6.Ribavirin	46
2.12.7.İnterferonlar (INF- α , INF- β)	47
2.12.8.Tosilizumab	47
2.12.9.Kortikosteroidler	48
2.12.10.Nitazoksanid	48
2.12.11.İvermektin	48
2.12.12.İmmün (Konvalesan) Plazma Tedavisi	48
2.12.13.COVID-19 Aşısı Manzarası	51
3.GEREÇ ve YÖNTEM	54
3.1.Çalışmanın Tasarımı	54
3.2.Veri Toplama Formları	55
3.3.Antikor Testi	56
3.4.İstatistiksel Analiz	57
4.BULGULAR	58
5.TARTIŞMA ve SONUÇ	60
6.KAYNAKLAR	71
7.ÖZGEÇMİŞ	86

KISALTMALAR LİSTESİ

2019-nCoV:	2019 novel coronavirus/2019 yeni koronavirüs
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACE 2:	Angiotensin-Converting Enzyme/Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
ADE:	Antibody-Dependent Enhancement
AKI:	Acute Kidney Injury/Akut Böbrek Hasarı
ALT:	Alanin Aminotransferaz
APCs:	Antigen-Presenting Cells/Antijen Sunucu Hücreler
AST:	Aspartat Aminotransferaz
AZLB:	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical
BAL:	Bronkoalveolar lavaj
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CDC:	Centers for Disease and Control Prevention/Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri
cDNA:	Complementary DNA/ komplementer DNA
CFR:	Case Fatality Rate/Vaka Ölüm Oranı
CIGB:	Center for Genetic Engineering and Biotechnology
CMIA:	Chemiluminescence Mikroparticle Immunoassay/Kemilüminesan Mikropartikül İmmünoassay
CoV:	Coronavirus/Koronavirüs
COVID-19:	Coronavirus Disease-2019/Koronavirüs Hastalığı-2019
CRP:	C-reaktif protein
CTLs:	Cytotoxic T Lymphocytes/Sitotoksik T Lenfositleri
CXR:	Chest X-ray/Göğüs röntgeni
DCs:	Dendritic Cells/Dentritik Hücreler
DG:	Direkt Grafi
DNA:	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
dsRNA:	Double stranded RNA/Çift Zincirli RNA
E protein:	Envelope Protein/Zarf Protein

ESR:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDA:	U.S. Food and Drug Administration/Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
H-CoV:	Human coronavirus/insan koronavirüsü
HE Protein:	Hemaglutinin-Esteraz Protein
HK:	Hidroksiklorokin
ICs:	Ion channels/İyon Kanalları
ICTV:	International Committee on Taxonomy of Viruses/Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi
IDSA:	Infection Diseases Society of America/Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
IFR:	Infection Fatality Rate/ Enfeksiyon Fatalite Oranı
Ig:	İmmunoglobülin
IL-6:	İnterlökin 6
IRF:	Interferon Regulatory Factor/İnterferon Regülasyon Faktör
KKTC:	Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti
M Protein:	Membran Protein
MERS:	Middle East Respiratory Syndrome/Orta Doğu Solunum Sendromu
MERS-CoV:	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus/Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü
N Protein:	Nükleokapsit Protein
NCIP:	Novel Coronavirus-Infected Pneumonia/Yeni Koronavirüs ile Enfekte Pnömoni
NIH:	National Institutes of Health/Ulusal Sağlık Enstitüleri
NSAIDs:	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs/Non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar
NSP:	Non-Structural Protein/Yapısal Olmayan Protein
ONS:	Office for National Statistics/Ulusal İstatistik Ofisi
ORF:	Open Reading Frame/Açık Okuma Çerçevesi
PAMPs:	Pathogen-Associated Molecular Patterns/Patojene Bağlı Moleküler Paternler
PCR:	Polymerase Chain Reaction/Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PRRs:	Pattern Recognition Receptors/Patern Tanıma Reseptörleri

RAAS:	Renin-Angiotensin-Aldosterone System/Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RBD:	Receptor-Binding Domain/Reseptöre Bağlanma Bölgesi
RdRp:	RNA dependent RNA polymerase
RNA:	Ribo Nükleik Asit
R₀:	The Basic Reproductive Number/Temel Üreme Sayısı
RTC:	Replication-Transcription Complex/Replikasyon-Transkripsiyon Kompleksi
S Protein:	Spike Protein
SARS CoV-2:	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2/Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü-2
SARS:	Severe Acute Respiratory Syndrome/Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu
SARS-CoV:	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus/Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü
ssRNA:	Single Strand RNA/Tek Zincirli RNA
Th:	Helper T Cell/Yardımcı T Hücre
TLRs:	Toll-Like Receptors/Toll Benzeri Reseptörler
TMPRSS2:	Transmembrane Protease, Serine 2/Transmembran Serin Proteazı 2
WHO:	World Health Organization
Yarasa-SL:	Yarasa-SARS Like/Yarasa-SARS benzeri
α-CoV:	alfa-koronavirüs
β-CoV:	beta-koronavirüs
γ-CoV:	gama-koronavirüs
δ-CoV:	delta-koronavirüs

TABLolar DİZİNİ	Sayfa No
Tablo 1: COVID-19 vaka sayılarına göre ülkelerin sıralaması	7
Tablo 2: Ülkeler ve COVID-19 ölüm sayıları	8
Tablo 3: Temmuz 2020-Şubat 2021 tarihleri arasında SARS CoV-2 spesifik IgG antikorlarının ölçülmesi	59
Tablo 4: Çalışmadaki donörlerin anket yanıtları ile seropozitiflik oranı arasındaki istatistiksel analiz sonuçları	59
Tablo 5: Kan bağışçılarında serolojik tarama çalışması yapan beş ülkenin güncel nüfusları, COVID-19 vaka sayıları ve seropozitiflik oranları	64

ŞEKİLLER DİZİNİ	Sayfa No
Şekil 1: Dünya genelinde aylara göre COVID-19 vaka dağılımı	5
Şekil 2: Dünya genelinde COVID-19 sebebiyle yaşanan ölümlerin aylara göre dağılımı	6
Şekil 3: Bölgelerin COVID-19 vaka sayıları	6
Şekil 4: <i>Coronaviridae</i> taksonomisinin şematik temsili	21
Şekil 5: Koronavirüs şeması	23
Şekil 6: S proteini S1 ve S2 ilmekleri ve reseptör bağlanma bölgelerine afinitelerinin şematik görüntüsü	23
Şekil 7: COVID-19 aşısı adaylarının faz aşamaları	51

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa

No

Resim 1: Abbott ARCHITECTplus cihazı

56

Resim 2: SARS CoV-2 IgG antikor kiti

57

Kuzey Kıbrıs'ta bir üniversite hastanesindeki kan donörlerinde SARS CoV-2 seroprevalansının araştırılması

Öğrencinin Adı: Damla Akovalı
Danışmanı: Prof. Dr. H. Kaya Süer
Anabilim Dalı: Tıbbi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Mevcut pandemi COVID-19'un etkeni olan SARS CoV-2 dünya çapında yayılım göstermektedir. Belki de ilk kez tüm dünyanın bu boyutta etkilenmesine sebep olan pandemi 28 Mayıs 2020 itibarıyla 168 509 636 vaka ve 3 505 534 ölüme ulaşmıştır. İnsandan insana kolaylıkla bulaşan SARS CoV-2'nin yayılım zincirinin kırılması, semptomlu ve semptomsuz olarak enfekte olan tüm vakaların tespit ve izolasyonları ile önemli ölçüde ilişkilidir. Bu çalışmada Kuzey Kıbrıs'taki kan ve aferez trombosit bağışçılarının SARS CoV-2 seropozitifliği için taranması ve olası asemptomatik enfeksiyon oranının belirlenmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi Kan Bankası'na başvuran 400 kan ve aferez trombosit bağışçısı çalışmaya dahil edildi. Tüm bireyler bağış kriterlerine uygundu ve hiçbirinin bağışı engelleyecek sağlık problemleri bulunmuyordu. Donörlerden toplanan 400 serum örneği çalışmanın yapılacağı zamana kadar -80°C'de bekletildi. Daha sonra serumlardan Abbott ARCHITECTplus ci4100 cihazında (kemilüminesan mikropartikül immünoassay) CMA yöntemiyle SARS CoV-2 spesifik IgG taraması yapıldı. **Bulgular:** Kuzey Kıbrıs'ta kan ve aferez trombosit bağışçılarının SARS CoV-2 spesifik IgG antikorları %1,5 (n:6) oranında pozitif bulunmuştur. Seropozitiflik oranı ile demografik özellikler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak vaka ve test sayılarının arttığı dönemde asemptomatik vakalarda da artış gözlemlenmiştir. **Sonuçlar:** Tüm dünyada vaka sayılarının tespit edilenden daha fazla olduğu düşünülmektedir. Çünkü asemptomatik ve semptomatik vakaların viral yayılımında benzer rolleri vardır. Pandemi zincirindeki bu sessiz enfeksiyonları önlemek için de daha fazla tarama çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: SARS CoV-2, seroprevalans, asemptomatik, kan donörleri, Kuzey Kıbrıs.

Investigation of SARS CoV-2 IgG Seroprevalence Among Blood Donors in a University Hospital in Northern Cyprus

ABSTRACT

Introduction: SARS CoV-2, the causative agent of the current pandemic COVID-19, is spreading worldwide. Perhaps for the first time, the pandemic that caused the whole world to be affected to this extent caused 168 509 636 cases and 3 505 534 deaths as of 28 May 2021. Breaking the spreading chain of SARS CoV-2, which is easily transmitted from person to the person, is significantly associated with the detection and isolation of all cases infected with and without symptoms. In this study, it was aimed to screen blood and apheresis donors in Northern Cyprus for SARS CoV-2 seropositivity and to determine the rate of possible asymptomatic infection. **Material and Method:** Four hundred blood and apheresis platelet donors who applied to the Near East University Hospital Blood Bank were included in the study. All individuals met the donation criteria and none had health problems that would prevent donation. Serum samples collected from donors were kept at -80°C until the time of the study. Afterwards, SARS CoV-2 specific IgG scanning was performed using the (chemiluminescence microparticle immunoassay) CMIA method in Abbott ARCHITECTplus ci4100 device. **Results:** SARS CoV-2 specific IgG antibodies of blood and apheresis platelet donors in Northern Cyprus were found to be 1,5% (n:6) positive. There was no significant relationship between seropositivity rate and demographic characteristics. However, in the period when the number of cases and tests increased, an increase was observed in asymptomatic cases. **Discussion:** It is thought that the number of cases is higher than detected all over the world. Because asymptomatic and symptomatic cases have similar roles in viral spread. More screening studies are needed to prevent these silent infections in the pandemic chain.

Keywords: SARS CoV-2, seroprevalence, asymptomatic, blood donor, Northern Cyprus.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya; bir yılı aşkın süredir yeni bir bulaşıcı hastalıkla mücadele etmektedir. İlk olarak 2019 yılının son çeyreğinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne Çin'in Hubei eyaleti Wuhan şehrinde sebebi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmiştir (Lu ve ark., 2020). Bilimsel bir ekip tarafından yapılan etiyolojik araştırmalar yeni bir koronavirüs türünün viral pnömoniye neden olduğu gösterilmiştir (<http://www.xinhuanet.com>, Erişim tarihi: 28 Mayıs 2021). Son derece bulaşıcı olan ve solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olan bu tür şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2; SARS CoV-2) olarak isimlendirilmiş olup enfeksiyon hastalığının adı da COVID-19 olarak belirlenmiştir (<https://www.who.int/>, Erişim tarihi: 28 Mayıs 2021).

Tüm dünyayı ciddi boyutlarda etkisi altına alan COVID-19 etkeni SARS CoV-2, yüzyılın üçüncü zoonotik insan koronavirüsüdür ve geçmişte benzer salgınlara sebep olan şiddetli akut solunum yolu sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome; SARS) ve Orta Doğu solunum sendromu (Middle East Respiratory Syndrome; MERS) koronavirüsleri ile aynı aileye aittir. Bu virüslerin genom yapılarının, bulaş mekanizmalarının veya enfekte olan hastaların klinik semptomlarının benzer özellikler taşıdıkları gösterilmiştir (Gralinski ve Menachery, 2020). Ancak SARS vakaları arasında asemptomatik enfeksiyonlar daha nadir iken COVID-19'da bu durumun daha yaygın olduğu düşünülmektedir. Tespit edilemeyen çok sayıda asemptomatik taşıyıcının toplum içindeki potansiyel bulaş kaynağı olmaları pandemi sürecinde önem arz etmektedir (Yu ve Yang, 2020). Pandemi yaygınlığının %24'ünün asemptomatik enfeksiyonlardan kaynaklandığı varsayılmaktadır. Dolayısıyla bu bireylerin erken tespit edilmeleri ve izolasyonlarının sağlanması için daha fazla tarama testi yapılması gerekmektedir (Johansson ve ark, 2021).

Bu çalışmada, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti (KKTC)'ndeki Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi'ndeki kan ve aferez trombosit donörlerinde SARS CoV-2 seroprevalansının araştırılması amaçlanmıştır. Bağışı yapan sağlıklı donörlerin kan

örneklerinden SARS CoV-2 spesifik antikor taraması yaparak, KKTC’de yaşayan bireyler arasında asemptomatik taşıyıcılık hakkında veri elde etmek ve salgını kontrol altına alma çalışmalarına katkı sağlamak hedeflerimiz arasındadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.COVID-19 Tarihçesi

2019 Aralık ayında Çin’in Hubei eyaleti Wuhan şehrinden Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi ve Wuhan şehri sağlık otoriteleri tarafından DSÖ’ne çok sayıda kişiyi etkileyen sebebi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmiştir (Memikoğlu ve Genç, 2020). Vakaların artması ve enfeksiyonun yayılması hız kazanırken enfeksiyona koronavirüs ailesine ait yeni bir türün sebep olduğu belirlenmiştir (<http://www.xinhuanet.com>, Erişim tarihi: 28 Mayıs 2021).

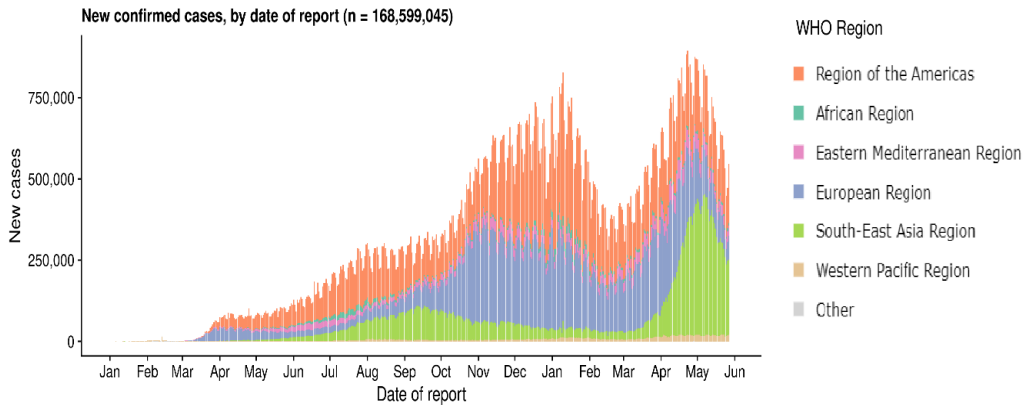
Virüs, geçmişte atlatılan SARS ve MERS salgınlarının etkenleri SARS-CoV ve MERS-CoV ile olan benzerliklerinden dolayı 12 Ocak 2020’de DSÖ tarafından geçici olarak 2019 yeni koronavirüs (2019 novel coronavirus; 2019-nCoV) olarak isimlendirildi. 30 Ocak 2020’de yeni virüsün neden olduğu solunum yolu hastalığı ‘salgın’ olarak nitelendirilerek uluslararası boyutta acil durum ilan edildi. Genetik yapı ve klinik özellikler başta olmak üzere daha birçok özellik bakımından farklılıklar keşfedilmesiyle birlikte 11 Şubat 2020’de Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (International Committee on Taxonomy of Viruses; ICTV) koronavirüs çalışma grubu hastalık etkeninin adını SARS CoV-2 olarak değiştirdi. Aynı gün DSÖ hastalığın adını resmi olarak koronavirüs hastalığı-2019 (CORONAVIRUS DISEASE-2019; COVID-19) olarak belirledi. 11 Mart 2020’de ise COVID-19 resmi olarak pandemi ilan edildi. (<https://www.who.int/>, Erişim tarihi: 11 Mart 2020). İlk vakalarının incelenmeye başlandığı aralık ayının ardından geçen üç ay kadar kısa bir sürede COVID-19 çok sayıda ülkeye yayılarak 4 000’den fazla kişinin ölümüne sebep olmuştur (Park, 2020).

2020 yılının ilk aylarından itibaren tüm dünyada vaka ve ölüm sayılarındaki artış her geçen gün hız kazanmaya devam ederken 11 Mart 2020’de Türkiye’de, 10 Mart 2020’de ise KKTC’de ilk vaka bildirilmiştir (<https://tr.euronews.com/>, Erişim tarihi: 11 Mart 2020).

2.2.Dünya’da ve Türkiye’de COVID-19

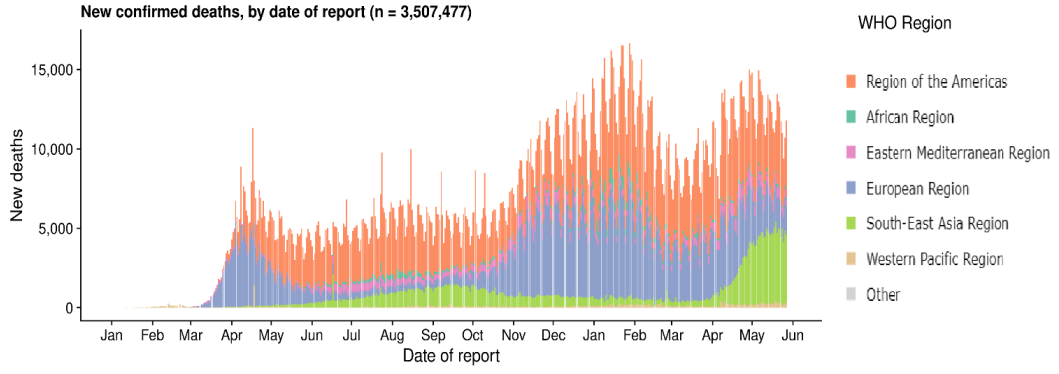
Dünya’da ilk COVID-19 vakasının Çin’de görülmesinin ardından 31 Ocak 2020’ye kadar geçen ilk birkaç ay içinde alınmaya çalışılan tüm önlemlere rağmen virüs dünya çapında yaklaşık 10 000 kişiye bulaşarak 213 kişinin ölümüne sebep olmuştur. Vaka ve ölümlerin çoğunun Çin’de olması ile beraber en az 19 ülkeye daha virüsün yayıldığı bildirilmiştir (Mahase, 2020). Enfeksiyon nedeniyle dünya çapında acil durum ilan edilmesi ile birlikte virüsün yayılmasını önlemek üzere daha güçlü önlemler alınması için çalışmalar başlatılmıştır.

Geldiğimiz noktada ise 28 Mayıs 2021 tarihinde alınan verilere göre, dünya genelinde onaylanmış 168 509 636 COVID-19 vakası varken hastalıktan dolayı hayatını kaybeden kişi sayısı 3 505 534’tür (<https://covid19.who.int/>, Erişim tarihi: 28 Mayıs 2021). Türkiye’de 5 212 123 onaylanmış vaka ve 46 787 ölüm (<https://covid19.who.int/region/euro/country/tr>, Erişim tarihi: 28 Mayıs 2021), KKTC’de ise 7 139 onaylanmış vaka ve 33 ölüm kaydedilmiştir. (<https://saglik.gov.ct.tr/>, Erişim tarihi: 28 Mayıs 2021). COVID-19’un sebep olduğu bu sonuçların dünyadaki dağılımları Şekil 1 ve Şekil 2’deki gibidir (<https://www.who.int/>, Erişim tarihi: 28 Mayıs 2021).



Şekil 1: Dünya genelinde aylara göre COVID-19 vaka dağılımı

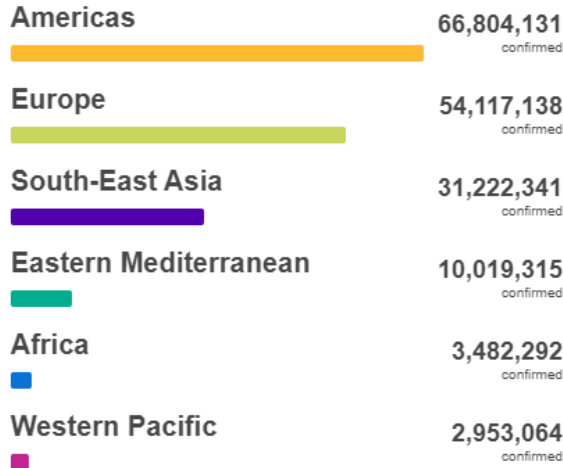
(<https://worldhealthorg.shinyapps.io/covid/>, Erişim tarihi: 28 Mayıs 2021)



Şekil 2: Dünya genelinde COVID-19 sebebiyle yaşanan ölümlerin aylara göre dağılımı (<https://worldhealthorg.shinyapps.io/covid/>, Erişim tarihi: 28 Mayıs 2021)

Analizler doğrultusunda Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ilk sırada olmak üzere Avrupa ve Asya ülkelerinin salgının en çok etkilediği bölgeler olduğu söylenebilir (Şekil 3).

Situation by WHO Region



Source: World Health Organization
 Data may be incomplete for the current day or week.

Şekil 3: Bölgelerin COVID-19 vaka sayıları (<https://covid19.who.int/>, Erişim tarihi: 28 Mayıs 2021)

COVID-19 vaka ve ölümlerinin ülkelere göre sıralaması ise Tablo 1 ve Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 1: COVID-19 vaka sayılarına göre ülkelerin sıralaması
(<https://covid19.who.int/>, Erişim tarihi: 28 Mayıs 2021)

Ülkeler	Toplam Vaka Sayısı
ABD	32,869,009
Hindistan	27,555,457
Brezilya	16,274,695
Fransa	5,535,701
Türkiye	5,220,549
Rusya	5,044,459
Birleşik Krallık	4,473,681
İtalya	4,205,970
Almanya	3,669,870
İspanya	3,663,176
Arjantin	3,622,135
Kolombiya	3,294,101
İran	2,875,858
Meksika	2,402,722
Çin	109,693

Tablo 2: Ülkeler ve COVID-19 ölüm sayıları (<https://covid19.who.int/>, Erişim tarihi:
28 Mayıs 2021)

Ülkeler	Toplam Ölüm Sayısı
ABD	586,890
Brezilya	454,429
Hindistan	318,895
Meksika	222,232
Birleşik Krallık	127,758
İtalya	125,793
Rusya	120,406
Fransa	108,354
Almanya	88,187
Kolombiya	86,180
İspanya	79,888
İran	79,384
Arjantin	75,588
Türkiye	46,970
Çin	4.905

ABD'nin vaka ve ölüm sıralamalarında ilk sırada yer almasının nedenleri arasında, nüfusun çok kalabalık olması ve virüsün yayılmasını önlemek adına atılmış adımlarda yetersiz kalmasının etkili olduğu düşünülmektedir (Erişim tarihi: <https://covid19.who.int/>, 28 Mayıs 2021). Özellikle 35 yaş ve üstü bireylerde COVID-19 önde gelen ölüm nedenleri arasında yer almaktadır (Woolf ve ark., 2021).

Nüfus yoğunluğu ve yapılan test sayısı onaylanmış vaka sayılarını etkileyen temel belirteçler arasında yer almaktadır. Yapılan artışa bağlı olarak hafif semptomlu veya asemptomatik vakaların tespit edilme olasılığı da artabilir. Test sayısının artırılması ile hastalığın yayılması önlenebileceği gibi yaşanan ölüm oranında azalma sağlanabilir. Oldukça kalabalık bir nüfusa sahip olan Hindistan'ın dünyada vaka sayılarında 2. sırada yer alması bu düşünceleri doğrulayabilir.

İtalya, vaka sayılarında hızlı artış gösteren ülkeler arasındadır. Yetkililer virüsün uzun zaman önce ülkeye taşındığını ancak geç tespit edildiğini belirtmişlerdir (<https://time.com/5799586/italy-coronavirus-outbreak/>, Erişim tarihi: 10 Mart 2020). Başlangıçta yalnızca vakaların görüldüğü bölgelerin karantina alınması İtalya için yeterli olmamıştır. Kısa sürede ülkenin geri kalanına yayılan virüsün sebep olduğu vaka sayılarındaki artışı kontrol etmek adına daha sıkı önlemler alınmaya başlanmıştır (Riccardo ve ark., 2020).

İspanya bu analizlerde vaka sayısı sıralamasında 10. sırada, ölüm oranında ise 11. sıradadır. Fakat salgının başlangıcında koronavirüse maruz kalan kişi sayısındaki artış hızında Çin ve İtalya'yı geride bırakmış durumdaydı. İlk vakanın görüldüğü Şubat 2020'nin ilk günlerinden sonra geçen bir aydan fazla sürede hiçbir kısıtlama getirilmeden sosyal toplantılara, spor kutlamalarına veya bireysel aktivitelere devam eden İspanya'da önlemlerin çok geç alınmaya başlanması salgının oldukça büyük bir hızla yayılmasına sebep olmuştur (Perez-Bermejo ve Murillo-Llorente, 2020).

İngiltere salgının başladığı ilk aylarda 'toplum bağışıklığını sağlama' yaklaşımını tercih etmiştir. Avrupa ülkeleri sıkı tedbirler almaya başladığında İngiltere normal hayata devam edilmesini gerektiğini önermiştir. Virüsün doğal yayılımının toplum bağışıklığı sağlayacağı, bu sayede salgının gelecekteki olası tekrarlamalarından zarar görülmeyeceği iddia edilmiştir. Ancak artan vaka sayıları ile bu yaklaşımda virüsle enfekte olacak kişi sayısının çok daha yüksek olacağı, kritik durumda olan ve/veya belirli yaş üstü hasta kişiler için sağlık sisteminin yetersiz kalma olasılığı öngörülebilir olmuştur. Öte yandan, asemptomatik enfeksiyonların da bulaştırıcı olduğuna yönelik bulgular, salgının yayılma potansiyeline dikkat çekmiştir. Daha sonra bu yaklaşım ile sağlık sisteminin yetersiz kalacağı ihtimalleri ile İngiltere, toplumun ve özellikle risk grubundaki bireylerin korunması için sıkı önlemler almaya karar vermiştir (<https://t24.com.tr/yazarlar/sibel-sakarya>, Erişim tarihi: 22 Mart 2021). İngiltere'nin dünya genelinde vaka sayılarında 7. sırada, kaybedilen hasta sayısı sıralamasında 5. sırada olması, COVID-19'a karşı farklı stratejiler uygulamayı tercih etmesinden kaynaklı olabilir. İngiltere'yi salgınla mücadele için strateji değiştirmeye yönlendiren asemptomatik bulguların önemi Aralık/2020'de Güneydoğu İngiltere TwinsUK kohortunda yapılan bir tarama

çalışmasıyla da vurgulanmıştır. Seroprevelans taramasına dahil edilen 431 birey arasında SARS CoV-2 seropozitiflik oranı %12 olarak bulunmuştur. Öte yandan, klinik seyri takip edilen 48 seropozitif bireyin 9'unun (%19) asemptomatik olduğu ve takip süresince semptom geliştirmedikleri kaydedilmiştir. Sonuçlar, çalışma ile eş zamanlı olarak Birleşik Krallık Ulusal İstatistik Ofisi (ONS; Office for National Statistics) tarafından tahmin edilen %6,3'lük enfeksiyon oranının, daha yüksek olabileceğini düşündürmüştür. Asemptomatik bireyler, tespit edilemedikleri için enfeksiyonu daha uzun süre bulaştırabilme riski taşımaktadırlar ve dolayısıyla hastalığın yayılım gücünü arttırmaktadırlar (Wells ve ark., 2020).

Tablo 1 ve 2 incelendiğinde salgının başlangıç yeri olan Çin'in COVID-19 vaka ve ölüm oranı sıralamasında oldukça geri olduğu görülmektedir. Bu durum erken dönemde en çok vakanın görüldüğü bölge olan Çin'de herkesin virüse karşı iş birliği içinde olduğunu düşündürmektedir (Zhong ve ark., 2020). Önlemlerin en üst düzeyde alınmış olması, sağlık hizmetlerinin en etkili şekilde sürdürülmesi veya bireysel olarak maske kullanımı gibi basit uygulamalarla kişilerin kendilerini ve çevreyi korumaya çalışması vaka ve ölüm sayılarındaki azalmanın bir göstergesi olarak sıralanabilir.

Ülkelerin nüfus yoğunluğu, mevcut nüfusun yaş ortalaması, kişilerin var olan kronik rahatsızlıkları, test yapılma oranları, tedavi edici sağlık hizmetlerinin kapasitesi veya nitelikleri gibi birçok etken vaka ve ölüm sayılarını etkileyebilmektedir. Örneğin; Türkiye'de 65 yaş üstü bireylerin toplam nüfusun %9,1'ini oluşturuyor olmasının (<https://data.tuik.gov.tr/>, Erişim tarihi: 18 Mart 2020) ülkenin enfeksiyon tablosunu etkilediği düşünülmektedir (Memikoğlu ve Genç, 2020).

Türkiye'de ilk vaka 11 Mart 2020'de (<https://www.aa.com.tr/tr/koronavirüs>, Erişim tarihi: 11 Mart 2020), ilk ölüm ise 18 Mart 2020'de bildirilmiştir (<https://www.ntv.com.tr/turkiye/>, Erişim tarihi: 18 Mart 2020). Diğer ülkelere göre daha geç sayılabilecek bir tarihte virüs saptanması önlem alabilmek için zaman kazandırmış olsa da devam eden aylarda vaka ve ölüm sayılarında hızlı bir artış gözlenmiştir. Türkiye 28 Mayıs 2021 verilerine göre Tablo 1 ve Tablo 2'de

görüldüğü gibi vaka sayılarında 5. sırada, ölüm sıralamasında 14. sırada bulunmaktadır.

2.3.Kuzey Kıbrıs'ta COVID-19

KKTC'de ilk vaka 10 Mart 2020 tarihinde bildirilmiştir. 8 Mart'ta ülkeye gelen Alman bir turistin COVID-19 testinin pozitif çıkmasının ardından turistin temasta olduğu kişiler ve kendisiyle aynı uçakta gelen diğer yolcular karantina altına alınmıştır (<http://arsiv.saglik.gov.ct.tr/>, Erişim tarihi: 10 Mart 2020). İlk vakanın görülmesiyle birlikte KKTC'de çok sıkı güvenlik önlemleri alınmış, eğlence yerleri kapatılmış, sosyal topluluk faaliyetleri durdurulmuş, zorunlu haller dışında sokağa çıkmama duyurusu yapılmıştır (<http://arsiv.saglik.gov.ct.tr/>, Erişim tarihi: 14 Mart 2020).

KKTC'de ilk vakanın tespit edilmesinin ardından, virüsün potansiyel dolaşımının olup olmadığını tespit edebilmek adına Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi'nde geçmişe yönelik bir tarama yapılmıştır. 1 Eylül 2019-15 Mart 2020 tarihleri arasında solunum yolu şikayetleri (ateş, öksürük, boğaz ağrısı) ile hastaneye başvuran hastalardan alınan 172 nazofarenjial örnek SARS CoV-2 RNA için test edilmiştir. Çalışmada test edilen örneklerden 17 yaşında bir erkek hastanın numunesi ise 3 farklı RT-PCR kiti ile doğrulanarak SARS CoV-2 pozitif olarak tespit edilmiştir. Bu vaka, resmi olarak ilk vakanın açıklandığı tarihten (10 Mart 2020) 1 gün sonra hastaneye başvurmuştur. Dolayısıyla bu sonuç, SARS CoV-2'nin 10 Mart 2020'den önce ülkede var olduğunu, yerel bulaşın Alman turist grubunun gelmesinden önce başladığını göstermektedir (Baddal ve ark., 2021).

Güncel olarak ise 28 Mayıs 2021 tarihinde Kuzey Kıbrıs'ta 7 139 onaylanmış vaka ve 33 ölüm kaydedilmiştir. Aynı tarihlere kadar ise yapılan toplam test sayısı 1 184 994'tür (<https://saglik.gov.ct.tr/>, Erişim tarihi: 28 Mayıs 2021). Ülke nüfusunun KKTC vatandaşları ve burada yaşamalarına izin verilen bireylerle birlikte yaklaşık 375 bin olması (<https://www.gundemkibris.com/kibris/baybars-kktc-nufusu>, Erişim tarihi: 26 Mart 2019) vaka ve ölüm oranlarının diğer ülkelere göre nispeten az oluşunu açıklayabilir. Öte yandan bireysel olarak pandemi ciddiyetinde olmak, toplum sağlığını düşünerek önlemler almak ve tarama testlerine önem vermek konusunda KKTC'nin oldukça başarılı adımlar attığı söylenebilir.

2.4.Etiyoloji

Bugün COVID-19 olarak adlandırılmış olan viral solunum yolu hastalığı ilk ortaya çıktığı dönemde ‘sebebi bilinmeyen pnömoni salgını’ olarak biliniyordu. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi başta olmak üzere dünya çapında araştırmalara katılan otoriteler hastalığın etiyolojik ajanını koronavirüs ailesine ait yeni bir tür olarak belirlemiştir (Casella ve ark., 2021).

Koronavirüsler, tek sarmallı pozitif polariteli boyutları 26 kb ve 32 kb arasında değişen oldukça büyük genom yapısına sahip olan RNA virüsleridir (Naqvi ve ark., 2020). Filogenetik sıralamada CoV’ler; *Nidovirales* takımı, *Coronaviridae* ailesi, *Coronavirinae* alt ailesi içindedir. *Coronavirinae* alt ailesi *Alfakoronavirüs*, *Betakoronavirüs*, *Gamakoronavirüs* ve *Deltakoronavirüs* olarak isimlendirilmiş dört farklı cinsi içermektedir. Bu cinsler arasından alfakoronavirüsleri ve betakoronavirüslerinin memeli türlerini enfekte ettiği bilinmektedir. COVID-19 etkeni olan SARS CoV-2 de betakoronavirüs cinsine ait olan yeni bir türdür ve soğuk algınlığından daha şiddetli hastalıklara kadar birçok enfeksiyona sebep olabilmektedir (Memikoğlu ve Genç, 2020; <https://www.who.int/csr/don/>, Erişim tarihi: 16 Ocak 2020).

2.4.1.SARS CoV-2 Etkeninin Ortaya Çıkışı

Yeni koronavirüs ile enfekte olmuş pnömoni (novel coronavirus-infected pneumonia; NCIP) vakaları ilk olarak Çin’in Hubei eyaleti Wuhan kentinden bildirilmiş olup doğrulanmış ilk 4 NCIP vakasının Huanan (Southern China, Güney Çin) Deniz Ürünleri Pazarı ile bağlantılı olduğu bilinmektedir (Li ve ark., 2020). Çıkış noktası olarak bir canlı hayvan pazarı gösterilse de virüsün daha sonra bu pazarla ilişkisi olmayan bireylerde görülmesi ve önlenemez bir şekilde yayılması, başka ara konakçıların da olabileceğini düşündürmektedir. Virüsün ana rezervuarını gösteren henüz kesin bir kanıt olmamakla birlikte, bir evrimsel analizde bu yeni

koronavirüsün yarasa koronavirüsleri ile çok benzer genetik bilgiye sahip oldukları gösterilmiştir (Ji ve ark., 2020). Benzer bir çalışma pangolin koronavirüsleri ile yapılmış ve SARS CoV-2 genomu ile Pangolin-CoV genomu arasında %90'dan fazla benzerlik tespit edilmiştir. Ancak bu sonuçlar pangolinlerin SARS CoV-2 için orijin olup olmadığı konusunda bir kesinlik göstermemektedir (Zhang ve ark., 2020).

2.4.2.İnsanlara Bulaş

Koronavirüsler yarasalar, yılanlar, develer, fareler, kediler ve köpekler gibi birçok hayvan türlerinde solunum yolu enfeksiyonları başta olmak üzere çeşitli hastalıklara sebep olabilmektedirler (Sharma ve ark., 2021). Bugüne kadar çeşitli adaptasyonlar sonucu insanları da enfekte edebilen yedi koronavirüs tanımlanmıştır. HCoV-229E, HCoV-OC43 SARS CoV, HCoV-HKU1, HCoV-NL63 ve MERS CoV ve SARS CoV-2; farklı klinik seyirler göstererek insanlarda enfeksiyonlara sebep olduğu bilinen koronavirüslerdir. En yakın pnömoni salgını etkenleri olan SARS-CoV ve MERS-CoV ile mevcut salgının etkeni SARS CoV-2, yarasalardan elde edilen koronavirüslerle yüksek oranda benzerlik taşımaktadır (To ve ark., 2013; Sharma ve ark., 2021).

Yarasaların doğal yaşamları, genetik ve immünolojik farklılıkları çeşitli patojenler için onları doğal rezervuar haline getirmektedir. Neredeyse tüm dünyada yaygın olarak bulunan yarasalar benzersiz göç yetenekleriyle de taşıdıkları çok sayıda patojeni insanlara veya hayvanlara bulaştırabilmektedirler (Chan ve ark., 2013).

Geçmiş yıllardaki salgınların bir hayvan rezervuar ile bağlantılı olması ve COVID-19 salgınının başlangıcında ilk vakaların Wuhan'daki deniz ürünleri ve canlı hayvan pazarlarıyla doğrudan ilişkili olması bu salgın için de bulaşın hayvandan insana olabileceğini düşündürmüştür (Chan ve ark., 2020). SARS CoV-2 genomunun 2013 yılında yarasalardan izole edilen bir betakoronavirüs genomu ile %96 oranında benzerlik göstermesi de bu yöndeki araştırmaları doğrular niteliktedir (Salian ve ark., 2021).

Yarasalar SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS CoV-2 için en muhtemel rezervuar olarak görülmektedir. Öte yandan mevcut veriler doğrultusunda insanlardan ve bazı hayvanlardan elde edilen koronavirüsler arasında yüksek oranda benzerlik bulunması, viral etkenlerin olası ara konakçılarla insanlara taşınmış olabileceğini göstermektedir. Genetik çalışmalara göre SARS-CoV için Himalaya misk kedileri, MERS-CoV için tek hörgüçlü develer ara konakçı olarak kabul edilmektedir. SARS CoV-2 için ise pangolinlerin ara konakçı olduğunu düşündüren çalışmalar bulunmaktadır (Hu ve ark., 2020).

Genetik analizler, koronavirüslerin hayvanlar arasında ve sonrasında insanlara bulaşmasında virüslerin rekombinasyon mekanizmasının önemini vurgulamaktadır. Virüs çeşitliliğine katkı sağlayan bu mekanizmanın insanlarda patojenik olan suşları oluşturuyor olması yıllar içinde halk sağlığı için olumsuz sonuçlar doğurmuştur. Gelecekte de başta yarasalar olmak üzere çeşitli hayvan rezervuarlarından insan patojenlerinin ortaya çıkması, yayılması ve ölümcül sonuçlar doğurması olasıdır. Mevcut salgın ve geçmiş salgınların sebep olduğu şiddetli akut solunum sendromları ile ilişkili koronavirüslerin yaygınlığını belirlemek ve insanı enfekte edebilecek olan suşları tespit edebilmek için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır (V'kovski ve ark., 2020).

2.4.3.SARS CoV-2 ve En Yakın Akrabaları

Halen atlatılmamış olan 2019 pandemisi, hayvan pazarlarının zoonotik virüslerin çoğalması ve insan dahil birçok konakçıya aktarılması için elverişli ortamlar olduğunun bir göstergesidir. SARS CoV-2 için ana rezervuarın ne olduğu henüz tespit edilebilmiş değil iken geçmiş yıllardaki salgınlar için de benzer durum söz konusuydu. SARS CoV-2 etkenini tanımlamaktan pandeminin nasıl atlatılacağına kadar birçok basamakta aynı aileye ait diğer türler ile ilgili elde edilen veriler yol gösterici olmaktadır (Gralinski ve Menachery, 2020).

2.4.3.1.SARS-CoV

21. yüzyılın ilk pandemisi olan SARS koronavirüs ailesine ait yeni bir türün sebep olduğu viral solunum yolu hastalığıdır. İlk olarak 2002 yılının Kasım ayında Çin'in Guangdong eyaletinde sebebi bilinmeyen atipik pnömoni vakalarıyla ortaya

çıkıştır. 2003 Şubat ve mart aylarında Hong Kong, Vietnam ve Kanada'da da benzer vakaların teşhis edilmesinin ardından DSÖ, SARS'ın küresel bir salgın olduğunu duyurmuştur (Rota ve ark., 2003).

SARS-CoV, ortaya çıkışının ardından geçen aylar içerisinde çok sayıda ülkeye yayılarak 8 500'e yakın kişiye bulaşmıştır ve 810'dan fazla insanın ölümüne sebep olmuştur (<https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr56/en/>, Erişim tarihi: 5 Mart 2021).

Koronavirüsler insanları ve çok sayıda memeli türlerini enfekte edebilen oldukça geniş bir virüs ailesidir. Solunum yolu ve enterik enfeksiyonların dışında hepatik ve nörolojik hastalıklara da sebep olabilmektedirler (Marra ve ark., 2003). 2002-2003 yıllarında meydana gelen SARS salgının etkeni olan SARS-CoV, bu aileye ait yeni bir tür olarak tanımlanmıştır (Drosten ve ark., 2003).

SARS salgınına kadar bu etkenin insanlarda varlığının herhangi bir serolojik kanıtı bulunmamaktaydı. Bu durum, virüsün kaynağının muhtemelen yakın geçmişte, insandan insana bulaşmaya adapte olmuş bir hayvan virüsü olabileceğini düşündürmekteydi (Nicholls ve ark., 2003). Bu düşünceyi destekleyecek şekilde Guangdong'daki erken dönem ortaya çıkmış vakaların vahşi memeli hayvanları yiyecek olarak kullanan restoran işçilerinde meydana gelmesi ile birlikte Shenzhen'de bir canlı hayvan pazarında incelemeler yapıldı. Kunduz (*Castor lifi*), Çin gelinciği-porsuğu (*Melogale moschata*), Çin tavşanı (*Lepus sinensis*), Çin munçağı (*Muntiacus reevesi*), evcil kedi (*Felis catus*), domuz porsuğu (*Arctonyx collaris*), Himalaya misk kedisi (*Paguma larvata*) ve rakun köpeği (*Nyctereutes procyonoides*) koronavirüslerinin genetik analizleri yapıldı. Rakun köpeği ve Himalaya misk kedisinden SARS-CoV benzeri virüsler izole edildi. Çalışma sonuçlarıyla ana bulaş kaynağının bu hayvanlar olduğu tam olarak doğrulanamasa da hayvanların, henüz bilinmeyen başka bir rezervuardan enfekte olma ihtimalini bildirmektedir. Ayrıca çalışma sonuçları, Çin'deki canlı hayvan pazarlarının olası bir enfeksiyonun hayvandan hayvana ve insanlar da dahil olmak üzere yeni konakçılara aktarılmasını kolaylaştıran alanlar olduğunu bir kez daha vurgulamamıştır (Guan ve ark., 2003).

Virüsü insanlara bulaştıran ana rezervuarı bulmaya yönelik başka bir çalışma kafeslenmemiş vahşi hayvanlar üzerinde yapılmıştır. Farklı tarihlerde toplanan Çin at

nalı yarasalarının (*Rhinolophus sinicus*) örneklerinden yarasa-SARS-CoV genom dizilimleri analiz edildi. Sonuçlar yarasa-SARS-CoV'larının insanlardan ve misk kedilerinden alınan SARS-CoV ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (Lau ve ark., 2005).

2004 yılının ocak ayında misk kedileri ve şüpheli olabilecek hayvanlar pazardan kaldırıldıktan sonra insanlarda doğal enfeksiyon rapor edilmemiştir. Virüsü insanlara aktaran rezervuarın misk kedileri, rakunlar, tilkiler, posuklar veya henüz tanımlanmamış başka bir hayvan olabileceği düşünülmekteydi. Hayvan pazarlarında zoolojik çeşitliliğin çok fazla oluşu herhangi bir patojenin yayılması için elverişli bir ortam sağladığı sonucu kaçınılmazdı (Kan ve ark., 2005).

2013 yılında ise Çin at nalı yarasalarından elde edilen yeni koronavirüsler rapor edilmiştir. Bu yeni yarasa koronavirüslerinin tam genom dizileri SARS-CoV ile daha önce tanımlanmış olanlara göre çok daha yakından ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar, Çin at nalı yarasalarının SARS-CoV için doğal rezervuarlar olduklarına ve bazı yarasa koronavirüslerinin insanda hastalık yapmak için ara konakçılara gerek duymadıklarına dair en güçlü kanıt olma niteliğindedir (Ge ve ark., 2013).

SARS-CoV'un sebep olduğu pandemide tarama, izolasyon ve karantina çalışmaları ile birlikte iki yıla ulaşmayan bir zaman içerisinde virüsün insandan insana bulaşma zinciri kırıldığı bildirilmiştir. Bu durum virüsün tamamen yok olmasından ziyade küresel boyutta kontrol altına alındığını ifade etmektedir (<https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr56/en/>, Erişim tarihi: 5 Mart 2021).

Dünya çapındaki bu açıklamanın ardından Aralık/2003 ve Ocak/2004 arasında Çin'in Guangzhou kentinde 4 bireyin SARS-CoV ile enfekte olduğu kaydedilmiştir fakat vakalar herhangi bir bulaşa sebep olmamışlardır ve hiçbiri ölümcül sonuçlanmamıştır (Liang ve ark., 2004).

2.4.3.2.MERS-CoV

MERS daha önce insanlarda tanımlanmayan bir koronavirüsün sebep olduğu viral bir solunum yolu hastalığıdır ([https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)), Erişim tarihi: 10 Mart 2021).

Hastalığın etkeni MERS-CoV ilk olarak SARS pandemisinden on yıl sonra Haziran/2012'de Suudi Arabistan'ın Cidde kentinde akut pnömoni öyküsü olan 60 yaşında erkek bir hastanın balgamından izole edilmiştir (Zaki ve ark., 2012). Ardından Eylül/2012'de ağır solunum yolu hastalığı sebebiyle Orta Doğu'dan Londra'ya nakledilen 49 yaşındaki erkek bir hastada tespit edilmiştir. Tespit edilen bu ikinci vakanın Ağustos/2012'de Suudi Arabistan'ı ziyareti sırasında hafif bir solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği bilinmektedir (Bermingham ve ark., 2012). Öte yandan aynı yılın Nisan ayında da Ürdün'ün Zarqa şehrinde bir devlet hastanesinde nedeni belirlenemeyen akut solunum yolu enfeksiyon salgını meydana gelmiştir. Salgına maruz kalan 11 kişiden 8'inin sağlık çalışanı olduğu ve ayrıca hayatını kaybeden 2 kişiden 1'inin sağlık çalışanı olduğu kaydedilmiştir. Eylül ayında MERS-CoV'un insanlarda izole edilmesinin ardından, nisan ayındaki salgında ölen iki hastanın saklanmış solunum yolu ve serum örneklerinde yapılan incelemeler ile her iki hastada da aynı virüsün var olduğu tespit edilmiştir (Hijawi ve ark., 2013).

Söz konusu virüsün insanlarda yeni görülüyor olması ve semptomların kişiden kişiye farklılık göstermesi MERS-CoV taşıyan hastaları erken dönemde veya test yapmadan teşhis etmek mümkün değildi. Virüs tespit edilen hastaların yakın temaslıları izlendiğinde, aile üyeleri arasında veya dolaylı yoldan sağlık personelleri arasında MERS-CoV enfeksiyonunun geliştiği gözlemlendi. Ayrıca semptom geliştiren bireyler ile birlikte çok sayıda laboratuvar onaylı asemptomatik hasta da MERS-CoV enfeksiyonu için pozitif olarak kaydedilmiştir. Fakat tüm sonuçlar MERS-CoV salgınının pandemi potansiyelinde olmadığı yönündeydi. Vakalar ve temaslılarının enfeksiyon öyküleri, korunma önlemleri alındığı takdirde virüsün bulaşma potansiyelinin çok yüksek olmadığını doğruluyordu (Memish ve ark., 2013; Assiri ve ark., 2013; Breban ve ark., 2013; DSÖ MERS-CoV Araştırma Grubu, 2013; [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)), Erişim tarihi: 10 Mart 2021).

Pandemi potansiyelinde olmamasına rağmen DSÖ'nün MERS-CoV raporuna göre bu viral enfeksiyon sebebiyle hastaların %34,4'ü hayatını kaybetmiştir. 2019 yılının Eylül ayı sonuna kadar dünya çapında 2 468 MERS-CoV enfeksiyonu rapor edilmiştir. Vakaların çoğunun Suudi Arabistan'da görülmesiyle birlikte dünya çapında 25'den fazla ülkede MERS-CoV nedeniyle hayatını kaybeden hasta sayısı

851'dir (<https://applications.emro.who.int/docs/EMROPub>, Erişim tarihi: Eylül 2019). Ayrıca Türkiye'de görülen ilk MERS CoV vakası da 11 Ekim 2014'te hayatını kaybetmiştir (https://www.who.int/csr/don/archive/disease/coronavirus_infections/en/, Erişim tarihi: 10 Mart 2021).

Avusturya, Almanya, İngiltere, Fransa, İtalya, Çin, Kore ve Türkiye de dahil olmak üzere çok sayıda ülkede görülen MERS-CoV vakaları direkt veya dolaylı olarak Suudi Arabistan, Ürdün, Katar, Birleşik Arap Emirlikleri, Kuveyt ve Umman'ın da dahil olduğu Orta Doğu bölgeleriyle bağlantılıdır. İnsanlarda yeni görülmeye başlanan bu yeni koronavirüse ismini veren Orta Doğu bölgelerinde, virüsün çok yüksek bulaşma potansiyelinde olmaması, birincil rezervuarın hayvanlar olduğunu düşündürmüştür. Yapılan araştırmaların MERS-CoV taşıyan hastaların ağırlıkta olarak bu bölgelerde tek hörgüçlü develerle veya çiftlik hayvanlarıyla temas etmiş olmalarını göstermesi, bu düşüncüyü desteklemiştir. Kaynağı kesin olarak bilinmeyen bu yeni zoonotik koronavirüsün genom analizleri virüsün yarasalarda ortaya çıktığını ve uzak geçmişte develere bulaştığını gösterir niteliktedir. Bu yeni koronavirüsün deve popülasyonlarına ne zaman bulaştığı bilinemese de salgına yol açan MERS-CoV enfeksiyonlarının insanlarda ve tek hörgüçlü develerde aynı anda meydana geldiğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Ayrıca develerden MERS-CoV nötralize edici antikorların tespit edilmesi de bu virüsün insanlara develerden geçmiş olabileceğini desteklemektedir (Reusken ve ark., 2013; Cauchemez ve ark., 2013; Haagmans ve ark., 2014; Cotten ve ark., 2013; Azhar ve ark., 2014; https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers - tab=tab_1, Erişim tarihi: 10 Mart 2021; [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)), Erişim tarihi: 10 Mart 2021).

2.5.SARS CoV-2 ile Diğer Koronavirüsler Arasındaki Benzerlikler ve Farklılıklar

Koronavirüsler pozitif polariteli ve tek iplikçikli (single strand RNA) ssRNA'ya sahip olan ve diğer RNA virüslerine göre oldukça büyük genom yapıları

olan geniş bir virüs ailesidir. İnsanları ve çok sayıda memeliyi enfekte edebilmektedirler. Kendilerine türler arası daha geniş yayılım ayrıcalığı ve konakçı savunmasından kaçabilme avantajı sağlayan eşsiz genomik özelliğe sahiptirler. Solunum yolu hastalıklarının önemli etkenleri haline gelen koronavirüsler için ne yazık ki etkili ve kalıcı bir tedavi bulunmamaktadır (Salian ve ark., 2021).

COVID-19 salgınına kadar insanları enfekte ettiği bilinen 6 koronavirüs türünün varlığı bilinmekteydi. Bu koronavirüslerden dördü (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HKU1) yalnızca soğuk algınlığı ve hafif üst solunum yolu hastalıklarına sebep olurken nadiren immünespresif bireylerde, bebek ve çocuklarda veya yaşlılarda ciddi enfeksiyonlara sebep olabilmektedirler. Diğer iki koronavirüs SARS-CoV ve MERS-CoV ise daha geniş yayılım potansiyelinde, insanlarda ciddi enfeksiyonlara sebep olan ve COVID-19'a en yakın iki pnömoni salgınının etkenleri olan virüslerdir. İnsanı enfekte eden yedinci koronavirüs olan SARS CoV-2 de SARS-CoV ve MERS-CoV gibi zoonotik kökenli olup insanlarda genellikle ateş ve öksürükle başlayan semptomlarla karakterizedir. Yaş ve var olan komorbiditeler gibi başka birçok faktörle ilişkili olarak alt solunum yollarını enfekte ederek daha ciddi klinik sonuçlar meydana getirebilirler. DSÖ tarafından SARS salgınında 30'a yakın ülkeden 8 000'den fazla vaka ve %9,6'lık vaka ölüm oranı (case fatality rate; CFR) rapor edilmiştir. MERS salgını ise 27 ülkede 2 500'e yakın onaylanmış vaka ile %34,4'lük CFR'den sorumludur. SARS CoV-2 için ne yazık ki durum daha ağırdır. Çin'de 2020 Şubat ayında yalnızca 44 672 onaylanmış vaka arasında %2,3 olarak buluna CFR'nin, tespit edilemeyen asemptomatik veya hafif semptomlu vakaların tespit edilememesi nedeniyle aslında bu oranın daha yüksek olduğu yönündeydi. Güncel olarak SARS CoV-2 diğer iki salgının etkenlerine göre çok daha hızlı yayılmış, daha yüksek vaka ve ölüm oranına sebep olmuş durumdadır (Salian ve ark., 2021; Wu ve McGoogan, 2020).

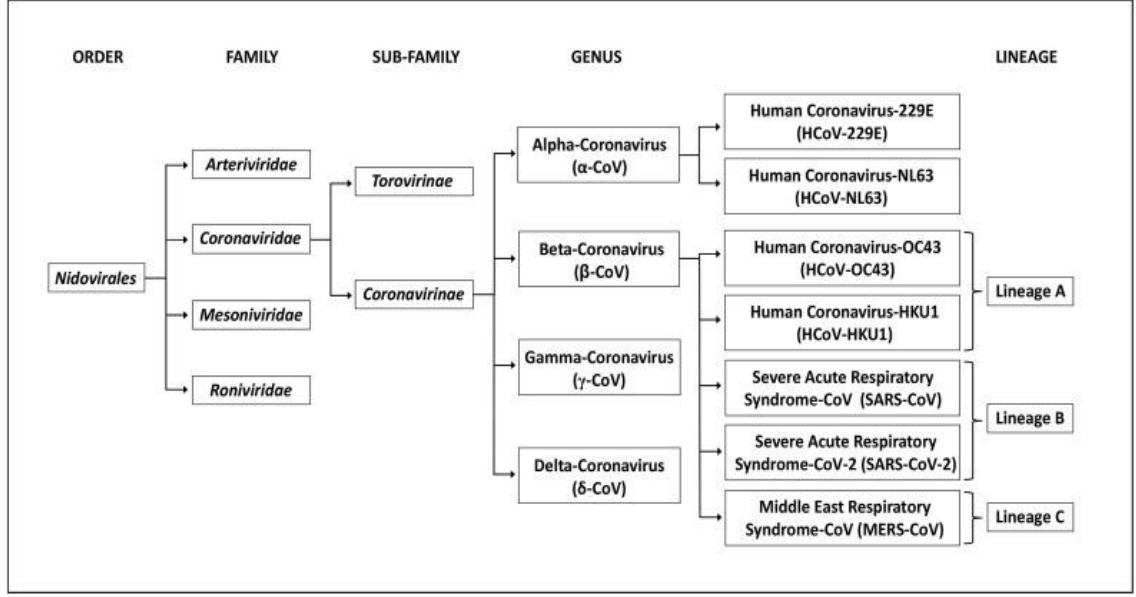
Onaylanmış COVID-19 vakalarından izole edilen viral RNA ve viral proteinlerin yayılma ve replikasyonu güçlendiren farklılıkları ile benzersiz genom yapısına sahip yeni bir koronavirüsün bu salgına sebep olduğu tespit edilmiştir. SARS-CoV ve MERS-CoV'a benzer şekilde yarasa koronavirüsleri ile filogenetik ilişkili olan SARS CoV-2, genel olarak SARS-CoV ile daha yüksek benzerlik göstermektedir. Örneğin; viral tutunmayı sağlayan (spike; S) S proteininin aminoasit

sekansı SARS-CoV ve SARS CoV-2 arasında %76 benzerlik bulunmaktadır (Kadam ve ark., 2021; Chen ve ark., 2020).

Koronavirüsler en büyük genom uzunluğuna sahip (~30 kb) RNA virüsleridir. RNA virüslerinin mutasyon oranları DNA virüslerinden çok daha yüksek olduğu için RNA virüslerinin genom uzunluğu genellikle 10 kb'dan azdır. Koronavirüsler için istisnai olan bu özelliğin, replikasyon-transkripsiyon komplekslerinin (replication-transcription complex; RTC) virüse özgü bir düzeltme işlevine bağlı olduğu düşünülmektedir. CoV suşları arasında da çeşitli mutasyonlar sonucu yayılım dinamikleri ve konakta çoğalma becerileri değişiklik göstermektedir. Örneğin; S proteininin reseptöre bağlanma bölgesi (receptor-binding domain; RBD) patogenez için konakçı seçiminde önemli rol oynar. SARS-CoV ve SARS CoV-2'nin RBD benzerlik oranı %74 olarak bilinmektedir ve bu oran SARS CoV-2'yi SARS ve diğer koronavirüslerden büyük ölçüde ayırmaktadır. Bu ayırım, SARS CoV-2 S proteininin yapısal stabilitesini ve konak seçimini etkilediği gibi diğer suşlara karşı oluşturulan antikolların virüse bağlanmasını da zayıflatabilmektedir. Dolayısıyla bu yeni koronavirüsün daha fazla izole edilmesi ve incelenmesi tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde fayda sağlayabilir (Kadam ve ark., 2021; Chen ve ark., 2020).

2.6.Koronavirüslerin Kökeni ve Çeşitliliği

Koronavirüsler *Nidovirales* takımı *Coronaviridae* ailesine ait türlerdir. Dış yüzeylerinde taç benzeri sivri çıkıntılara sahip oldukları için isimlerini Latincece taç anlamına gelen 'Korona' teriminden alırlar (Memikoğlu ve Genç, 2020).



Şekil 4: *Coronaviridae* taksonomisinin şematik temsili (Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi'ne göre) (Muralidar ve ark., 2020).

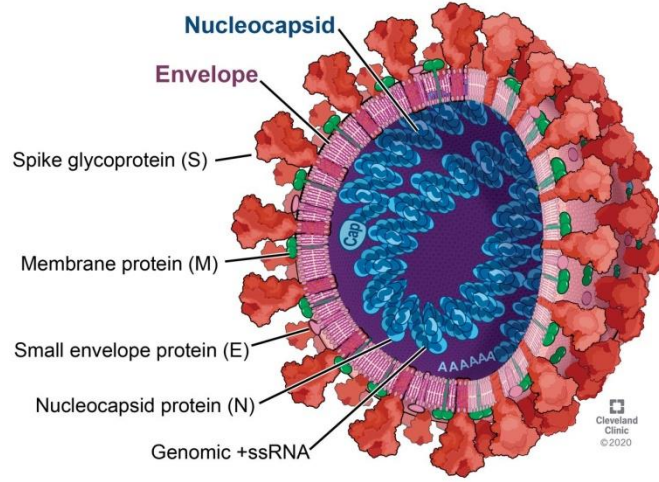
CoV'ler, *Coronavirinae* alt ailesine ait alfa-koronavirüs (α -CoV), beta-koronavirüs (β -CoV), gama-koronavirüs (γ -CoV) ve delta-koronavirüs (δ -CoV) olarak 4 ayrı cinse ayrılırlar (Şekil 4). Bu cinslerin genetik yapı benzerlikleri %50'den fazla olsa da yapısal olmayan protein yapılarının belirgin şekilde farklılık gösteriyor olması, cinslerin farklı konaklara adapte olmasını sağlamaktadır (İskit ve ark., 2021). Alfa-CoV'ler ve β -CoV'ler çok çeşitli memelileri (yarasalar, evcil hayvanlar, çiftlik hayvanları) ve insanları enfekte ederken γ -CoV'ler ve δ -CoV'ler kuşları ve nadiren memeli hayvanları enfekte ederler. En yakın pnömoni salgını etkenleri olan SARS-CoV ve MERS-CoV ile birlikte COVID-19 salgını etkeni SARS CoV-2 de β -CoV cinsine ait olarak sınıflandırılmıştır. Ayrıca β -CoV'lere ait yeni keşfedilen koronavirüsler genom dizilerine göre farklı soylara ayrılmıştır. Genom yapısı daha önce bilinen hiçbir virüs ile tamamen eşleşmediği için ilk ortaya çıktığında 'novel (ing; yeni)' anlamına gelen 'n' kısaltmasıyla 2019-nCoV adını alan SARS CoV-2 virüsü, SARS-CoV ile birlikte soy B'ye aittir. Genel olarak soy B 200'e yakın virüs dizisine sahipken MERS-CoV'u içeren soy C 500'den fazla viral diziyeye sahiptir. Buna karşılık bugüne kadar insanı enfekte eden 7 insan koronavirüsü (human coronavirus/H-CoV) tanımlanmıştır. Bu H-CoV'leri de en temel şekilde patojenitesi yüksek (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS CoV-2) ve patojenitesi düşük

(H-CoV 229E, NL63, OC43, HKU1) olan koronavirüsler olarak ayrılabilirler (Letko ve ark., 2020; Kadam ve ark., 2021; Muralidar ve ark., 2020; Mishra ve Tripathi, 2021).

CoV'ler, zarflı, tek iplikçikli, pozitif polariteli, segmentsiz ve yaklaşık 30 kb uzunluğunda oldukça büyük genom yapısına sahip pleomorfik RNA virüsleridir. Büyük genom yapısına sahip olmaları CoV'lere replikasyonları sırasında konak hücreye daha az bağımlı olma avantajı sağlamaktadır. Ayrıca pozitif polariteli genom yapısı sayesinde kendi genomu kalıp olarak kullanabilen virüsler, yapısal ve yapısal olmayan proteinleri kodlayabilmektedir. Genom dizilerinin analizlerine göre SARS CoV-2 genomu Yarasa-SARS benzeri (SARS-Like; SL)-ZC45 ve yarasa-SL ZXC21 ile daha büyük benzerliğe sahip olmasıyla SARS-CoV'dan ayrılmaktadır (Memikoğlu ve Genç, 2020; Troyano-Hernández ve ark., 2021).

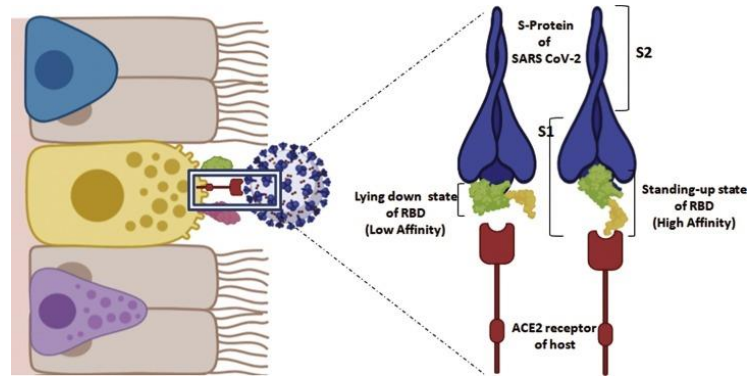
Tipik bir koronavirüs genomu en az 6 açık okuma çerçevesi (open reading frame; ORF) içerir. Genomik RNA'dan ilk olarak sentezlenen ORF1a ve ORF1b viral RNA'nın 5'-cap ucunda bulunur ve genomun neredeyse üçte ikisini oluşturur. Daha sonra bu bölgeden, viral RNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonunda rol oynayan 16 yapısal olmayan protein (non-structural protein; NSP) kodlanır. Genomun 3'poly-A ucunda bulunan ve genomun geriye kalan üçte birini oluşturan ORF bölgelerinden de en az 4 yapısal protein kodlanır; S protein, zarf-envelope (E) protein, membran (M) protein ve nükleokapsit (N) protein. Temel yapısal proteinlerin yeni viriyon (tam virüs partikülü) oluşmasında ve viral patogeneze basamaklarında oldukça önemli rolleri vardır. Dört yapısal proteinin yanı sıra bazı koronavirüslerde o virüse spesifik olarak hemagglütinin-esteraz (HE) proteini, 3a/b ve 4a/b proteini gibi yapısal ve aksesuar proteinler de kodlanır. Tüm proteinlerin işlevleri önceden bilinen koronavirüslerin proteinleri temel alınarak açıklanabilmektedir ancak bazılarının rolleri henüz tanımlanamamıştır. Bilinen tüm CoV genomları incelendiğinde yapısal proteinlerin kodlandığı bölgelerde %43, yapısal olmayan proteinlerin kodlandığı bölgelerde %58, tüm genom düzeyinde ise %54 oranında benzerlik olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla, yapısal olmayan proteinlerin daha fazla korunan bölgeler olduğu ve farklı konakçılara adapte

olabilmeyi sağlayan yapısal proteinlerin de daha çeşitli olduğu düşünülebilir (Memikoğlu ve Genç, 2020; Kadam ve ark., 2021; Chen ve ark., 2020). Koronavirüsün şematik görüntüsü Şekil 5'teki gibidir.



Şekil 5: Koronavirüs şeması (Cleveland Clinic, 2020)

S proteini: Virüsün zarf yapısının üzerinde bulunur ve uygun reseptöre bağlanmayı sağlar. Konak hücre tropizmini yani virüsün enfekte edeceği konak aralığını belirleyen proteinlerdir. S proteini S1 ve S2 ilmeklerinden oluşur (Şekil 6).



Şekil 6: S proteini S1 ve S2 ilmekleri ve reseptör bağlanma bölgelerine afiniteleri şematik görüntüsü (Varghese ve ark., 2020)

S1 proteini, konak hücredeki reseptöre bağlanmayı sağlarken uygun eşleşmeden sonra virüsün membran füzyonu yani penetrasyonundan da S2 proteini sorumludur. SARS-CoV ve SARS CoV-2'nin her ikisinde de S1 proteinlerinde 50 adet korunmuş protein bulunmaktadır. Bu benzerlik ile yeni koronavirüsün SARS-CoV'da olduğu gibi anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2; ACE 2)'yi reseptör olarak kullanabilmesi düşünülmüştür. S1 bölgesindeki proteinler reseptör bağlanma alanının (Receptor Binding Domain, RBD) yapısal konformasyonunu etkileyerek ACE 2 reseptörüne bağlanma afinitesini değiştirebilir; iki farklı yapısal değişiklik görülebilir. RBD'de daha düşük bağlanma potansiyelinde olan 'yatma durumu', daha yüksek bağlanma potansiyelinde olan 'ayakta durma durumundan' daha sık görülmektedir. Bunun sebebinin SARS CoV-2'nin bağışıklıktan kaçınma stratejisi olabileceği düşünülmektedir. Ancak yine de SARS CoV-2 S proteininin ACE2'ye bağlanma afinitesi SARS-CoV ile karşılaştırıldığında 10-20 kat daha yüksek bulunmuştur ve bu durumun COVID-19'un çok hızlı yayılmasında önemli bir etken olduğu düşünülmektedir (Varghese ve ark., 2020).

M proteini: Membran proteini ve nükleokapsit proteini ile birlikte yeni viriyonların şekillendirilmelerini ve salınmalarını sağlayan zarf proteinleridir. Öte yandan N proteininin stabilizasyonuna yardım ederek nükleokapsit-RNA kompleksinin oluşumunda ve davamlılığında rol oynar. Ayrıca reseptör bağımlı mekanizmaları ile konak hücrenin virüse karşı daha duyarlı olmasında etkilidir (Memikoğlu ve Genç, 2020).

E proteini: Viral patogenezin önemli bir basamağı olan yeni oluşan virüs partiküllerinin bir araya getirilmesi ve virüsün salınması sırasında önemli rol oynayan zarf proteini. Virüs salınımında etkili olmasından dolayı aynı zamanda önemli bir virülans faktörüdür ve virüsün E proteini olmadığında konakta viral yükün daha düşük olduğu gösterilmiştir. Yapısal proteinlerin en küçüğü olan E proteininin rolü tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Ancak son araştırmalara göre E proteinleri, ORF3a ve ORF8a gibi bazı proteinler gibi kendi kendine birleşerek iyon kanalları (ion channels; ICs) oluşturabilmektedir. Hatta SARS CoV-2 E proteinleri 3a ve 8a kanallarına göre daha yüksek iyon geçirgenliğine sahiptir. Küçük boyutları ve

hidrofobik oluşları sayesinde E proteinleri SARS CoV-2 virüsünün viroporinleri olarak düşünülebilmektedirler. Esas olarak RNA virüslerinde yaygın olarak bulunan viroporinler iyon taşınımında (örneğin Ca^{+2}) görev alırlar. Aynı zamanda konak hücredeki kanallar veya gözeneklerle birleşerek konağın geçirgenliğini arttırlar ve virüs partiküllerinin geçişini kolaylaştırırlar. Dolayısıyla E protein kanallarının bloke edilmesi virüs patogenezi için önemli ölçüde etkileyebilir. Bununla birlikte iyon kanallarının genel olarak ilaçların hedef noktası olduğu düşünüldüğünde SARS CoV-2'nin E proteinlerinin silinmesi virülansın azalmasına da sebep olabilir. Dolayısıyla E proteinini hedef alan herhangi bir kanal bloke edici ajan ya da inhibitör COVID-19' a karşı aşı adayı olabilir (Memikoğlu ve Genç, 2020; Cao ve ark., 2021; Kadam ve ark., 2021).

N proteini: Nükleokapsit proteindir ve membran proteinleri ile birlikte yeni viriyon oluşumu ve salınımlarında görev alır. Viral genomun RTC'ne bağlanması için NSP 3'e bağlanarak yeni viriyon oluşumuna yardım eder. Ayrıca virüsün konakçı immun sistemi tarafından baskılanmasını engelleyecek şekilde bir interferon antagonisti olarak da iş görür (Chen ve ark., 2020).

HE protein: Hemaglütinin Esteraz Proteini özel olarak β -CoV'lerde bulunan ve sialik asit içeren reseptörlere tutunmayı sağlayan zarf proteindir (Hussain ve ark., 2020).

2.7. Virüsün Konak Hücreye Girişi

SARS CoV-2 virüsünün konak hücre içine girebildiği en önemli mekanizma SARS-CoV'a benzer şekilde ACE2 reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirdiği membran füzyonudur. Virüs S proteini ile ACE2'ye bağlanarak plazma membranı ile birleşir. Viral tutunmanın ardından, virüsün hücreye girişinin tamamlanması ve patogenezi basamaklarını gerçekleştirebilmesi için S proteini, proteaz adı verilen bir enzime ihtiyaç duyar. Virüs aktivasyonu için hücresel tip II transmembran serin proteazı (transmembrane protease, serine 2; TMPRSS2) kullanarak konakçıya girişini tamamlar. TMPRSS2; tükürük bezlerinde, midede, prostat ve kolonda yüksek oranda eksprese edilen bir proteindir ve viral enfeksiyon patogeneziinde belirgin bir

role sahiptir. Dolayısıyla SARS CoV-2'nin konak hücreye girişinin tamamlanması ve yaşam döngüsünü sürdürebilmesi için ACE2 ve TMPRSS2 proteinlerinin sinerjik etkisi gerekmektedir. Patogenezin başlamasının ardından da viral cisimcikler konak hücre içine girer, pozitif polariteli ss-RNA genomu sitoplazmada serbest kalır, pozitif polariteli olduğu için virüs kendi genomunu mRNA kalıbı olarak kullanarak ribozomlarda yeni virüs partiküllerinin transkripsiyonu ve translasyonunu başlatır (Kadam ve ark., 2021; Mousavizadeh ve Ghasemi, 2021).

2.7.1.ACE2'nin Önemi

SARS CoV-2 enfeksiyonu ile birlikte hava yolu epitel hücrelerindeki ACE2 seviyelerinde azalma meydana gelir. ACE2, hücre membranlarına bağlı bir enzimdir ve en çok akciğerlerde bulunuyor olsa da nazal-oral mukozada, damar sistemlerinde, böbrek, kalp, pankreas, gastrointestinal sistem ve beyinde de ekspresyonu gerçekleşir. ACE2, sıvı ve elektrolit dengesini için ve kan basıncını düzenleyen renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (renin-angiotensin-aldosterone system; RAAS) düzenlenmesi için önemlidir. SARS CoV-2 enfeksiyonu ile ACE2 ekspresyonu yapan çok sayıda hücre ve organ zarar görmektedir. Bu zararlar da COVID-19 vakalarındaki semptomlarla ilişkilidir. Enfeksiyondan dolayı azalan ACE2 seviyelerini yükseltmek, doku ve organ hasarını hafifletmeye ve dolayısıyla iyileştirmeye yardımcı olacaktır (Ashraf ve ark., 2021).

2.7.2.Doğal Bağışıklık Tepkileri

Herhangi bir patojen vücuda girdiğinde ilk savunma hattı olarak konak hücrenin doğal bağışıklık sistemi patojene bağlı moleküler paternler (pathogen-associated molecular patterns; PAMPs) patern tanıma reseptörleri (pattern recognition receptors; PRRs) ile tespit eder. Toll benzeri reseptörler (Toll-like receptors; TLRs) bu PRR'ler arasındadır ve vücuda giren patojenin lipid, lipoprotein ve nükleik ait formundaki PAMP yapılarını tanıyarak doğal immun yanıtı oluştururlar. Koronavirüs S proteinlerinin TLR4, ssRNA'nın TLR7/8 ve dsRNA'nın TLR3 tarafından tanındığı düşünülmektedir. TLR3 ve TLR4'ün, interferon

regülasyon faktör 3 (interferon regulatory factor 3; IFR3)'ü indüklemesiyle IFR3 çekirdeğe gider ve interferon (IFR) sentezini başlatır. TLR7/8 ve TLR4 ise pro-inflamatuvar sitokin ve kemokin sentezini başlatacak olan diğer yolları indükler (Lei ve ark., 2020; Li ve ark., 2020; İskit ve ark., 2021).

Sitokinler ve kemokinler bağışıklık sistemi hücreleri tarafından salgılanan, aynı zamanda bağışıklık yanıtı belirleyen ve düzenleyen proteinlerdir. Sitokinler esas olarak antijen sunucu hücrelerden (antigen-presenting cells; APCs) ve T lenfositlerinden üretilmiş olanlara göre gruplandırılırlar (sitotoksik, humoral, hücre aracılı, alerjik veya immunsupresif-düzenleyici-sitokinler). Sitokin ailesine ait olan interferonlar viral enfeksiyonlara yanıt olarak salınan proteinlerdir ve isimlerini bu özelliklerinden alırlar. İnterferonların antiviral yetenekleri doğuştan ve edilmiş bağışıklık mekanizmalarının indüklenmesi ve düzenlenmesi ile gerçekleşir. İnterferonların koruyuculuğunun viral bağlanmanın engellenmesi, yeni viriyon salınımının baskılanması, transkripsiyon ve translasyonun bozulması, viral mRNA hasarı gibi etkileri olabilmektedir. Kemokinler ise nötrofiller, monositler ve lenfositler gibi çok sayıda hücrede kemotaksiyi indükleyen proteinlerdir. Önceleri enfeksiyon ve yaralanma bölgelerinde proinflamatuvar uyarıcılara yanıt olarak üretilen proteinler olarak tanımlansa da daha başka rolleri de (örn; homeostatik fonksiyonlar) bulunmaktadır. Özetle; patojenin vücuda girmesiyle hücre kendi içindeki yabancı veya hasarlı molekülü algılayarak bağışıklık sistemi hücrelerine uyarılar gönderir ve bu aşamadaki tüm hücreyel yollar doğal bağışıklık sisteminin parçalarıdır (Commins ve ark., 2010; Bandurska ve ark., 2014; İskit ve ark., 2021).

Öte yandan SARS-CoV ve diğer koronavirüsler interferonlara duyarlı olan yüksek patojeniteye sahip virüsler olmalarına rağmen N proteinlerinin, konakçı interferon tepkisinin antagonisti olarak iş gören immün kaçış proteini olduğu da bilinmektedir. Ancak yine de özellikle viral enfeksiyonlarda önemli bir mekanizma olan INF'lar ve tüm doğal bağışıklık sistemi yolları enfeksiyonlarla mücadelede oldukça önemli basamaklardır (Li ve ark., 2020).

2.7.3. Adaptif Bağışıklık Tepkileri

Edinilmiş bağışıklık; APC'ler ile B ve T lenfositleri arasında dñzenlenmiř etkileşimi içerir. Patojene zgñ immñnolojik etki yolaklarını, immonolojik hafıza oluşumunu ve konakçı immñn homeostazını dñzenleyen sistemdir (Bonilla ve Oettgen, 2010).

Tñm enfeksiyonlar gibi SARS CoV-2 için de doğal ve adaptif bağışıklığın koordinasyonu, viral patogenez için oldukça önemlidir. Doğal immun yanıt makrofajlar, nötrofiller veya dentritik hñcreler (dendritic cells; DCs) gibi doğal fagositik hñcreler tarafından oluşturulur ve ardından B ve T lenfositlerini içeren adaptif immñn yanıt tetiklenir (Toor ve ark., 2021).

SARS CoV-2'ye karşı bu tetiklenme ile yardımcı T hñcreleri (helper T cells; Th) ve sitotoksik T lenfositleri (cytotoxic T lymphocytes; CTLs) aracılığıyla gñl antiviral immun yanıt başlatılabilir. Bununla birlikte, doğal ve adaptif yanıtlar arasındaki geçiş hastalık sonuçları ile ilişkilidir. Erken bağışıklık tepkileri koruyucu olabilirken sonrasında hastalığın seyrini olumsuz etkileyen dñzensiz ve/veya şiddetli immun yanıtta neden olabilir. Lenfopeni (kan dolaşımındaki lenfosit sayısının normalden dñřük olması), T hñcresinde azalma veya iltihaplanma veya doğal bağışıklık sistemi hñcrelerinin aşırı aktivasyonu ve aşırı sitokin salınımı bozulmuş bağışıklık tepkilerindedir ve hastalarda ktñ sonuçlar yaratabilirler. Örneğin; SARS-CoV hastalarında akciğeri infiltre eden hñcrelerin %80'ini CD4⁺ T hñcrelerinin oluşturduğu grñlmüřtñr (Toor ve ark., 2021; İskit ve ark., 2021).

Genel olarak doğal immun yanıt ile birlikte Th hñcreleri B lenfositlerini uyarırken CTL'leri de virñsle enfekte olan hñcrelere saldırır. CD4⁺ T hñcreleri virñse zgñ antikor üretimi için B hñcrelerini ve virñsñn enfekte ettiği hñcreleri yok etmek için sitotoksik CD8⁺ T hñcrelerini tetikler. CD8 proteinin sitotoksik aktivitesi dikkate alındığında CTL'lerinin uygun antiviral yanıt oluşturmak için CD8 ekspresyonunu

arttırdığı düşünülmektedir. SARS CoV-2'ye özgü CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerinin COVID-19 semptomlarının başlamasının ardındaki iki hafta içerisinde periferik kanda var olduğu gösterilmiştir. Hafif seyirli COVID-19 vakalarında T hücreleri yükselir ve güçlü antiviral bağışıklık tepkisi oluşur. Özellikle CD8⁺ T hücreleri enfekte hücreleri yok etmek için yüksek sitotoksik molekül ekspresyonu yapar. Ciddi enfeksiyon vakalarında ise CTL'lerin azalmasıyla sitotoksik moleküller, CD4⁺, CD8⁺ T, B ve toplam lenfosit sayısı daha düşük tespit edilmiştir. Dolayısıyla T hücrelerindeki azalma veya herhangi bir bozulma, tüm sistemi etkileyebilir, inflamasyonu tetikleyebilir ve antiviral savunmada güçsüzlük meydana getirebilmektedir (De Candia ve ark., 2021; İskit ve ark., 2021; Toor ve ark., 2021).

Hem özgül hem de doğal direncin diğer bir parçası kompleman sistemidir. Kompleman sisteminin kemotaktik faktörlerinden biri olan C5a doğal immun sistemin fagositik hücrelerini aktive eder ve enflamatuvar sitokinlerin uyarılmasını sağlar. C5a, APC'lerde bulunan bir reseptör (C5aR) ile etkinleşir. C5aR; CD4⁺ T hücrelerinin proliferasyonu ve differansiyasyonu ile CD8⁺ T hücrelerinin aktivasyonunda görev alır. Kontrol edilemeyen kompleman sistem aşırı C5a salınımı ile sitokin uyarımını arttırabilir ve sitokin fırtınasına sebep olabilir. Bu nedenle, kompleman sistem doğal ve edinilmiş bağışıklık sisteminde önemli bir yer tutmaktadır (İskit ve ark., 2021).

2.7.4. Humoral Bağışıklık Tepkileri

Vücudun bir diğer savunma hattı olan humoral bağışıklık sistemi, doğal ve edinilmiş bağışıklık ile koordinasyon içindedir. Humoral bağışıklığın yapı taşları olan immunoglobulinler konakçıda yeniden enfeksiyona karşı savunma hattı oluşturan antikorlardır. SARS-CoV enfeksiyonunda hastalığın başlangıcından 4 ay sonra, 2 yıl süre ile kandaki antikor seviyesinin zirve değerinde olduğu tespit edilmiştir. Antikor yanıtın gelişmesi ile hastalıktan iyileşme süreci birbirine paralel süreçlerdir. Öte yandan, hücresel ve humoral bağışıklığında kooperasyonlu çalışması, güçlü antiviral yanıtın gelişmesinde önemlidir. İyileşen COVID-19 hastalarında, nötralize edici antikor titreleri ile önemli ölçüde ilişkili olarak SARS CoV-2'ye özgü

T hücrelerinin geliştiği tespit edilmiştir. Nötraliz edici antikorların varlığı iyileşmenin önemli bir göstergesi sayılabilmektedir (Liu ve ark., 2020).

Dünyada enfekte olan ilk 349 semptomlu vaka ile yapılmış serolojik çalışmada, hastalığın ilk 6 ayı içerisinde viral S ve N proteinlerine spesifik oluşan IgM ve IgG antikor titrelerinin yüksek olduğu ve IgG-S antikorlarının nötraliz edici aktivitesinin mevcut olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde semptomların başlamasından sonraki 8. günde çok sayıda hastada viral S proteininin reseptör bağlanma bölgesine (receptor binding domain; RBD) karşı gelişen RBD-spesifik antikorlar saptanmıştır. İyileşme dönemindeki hasta plazmalarında S proteinine karşı RBD-spesifik IgG antikorların nötraliz edici aktivitelerinin yüksek olduğunun tespiti, humoral bağışıklığın oldukça önemli bir savunma hattı olduğunu göstermiştir (İskit ve ark., 2021; Wu ve ark., 2020).

SARS CoV-2'ye özgü ilk humoral yanıt genellikle IgA antikorlarıdır. Semptomların başlamasından kısa süre sonra artan IgA titreleri yaklaşık bir ay sonra belirgin şekilde azalmaktadır (Combadière, 2020). Öte yandan, hastalığın başlangıcından sonra hastaların yaklaşık %40'ının ilk hafta içinde antikor geliştirdiği; IgM oluşumu için ortalama sürenin 12 gün, IgG için ise 14 gün olduğu tespit edilmiştir. İki haftanın ardından, antikor seviyelerinde daha belirgin artışlar saptanmıştır (İskit ve ark., 2021).

2.8.Epidemiyoloji

Mevcut salgın COVID-19, ilk olarak 2019 Aralık ayında Çin'in Hubei eyaleti Wuhan kentinde 'etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları' olarak tanımlanmıştır. Hastaların solunum yolu örneklerinden bu salgına neden olan yeni bir koronavirüs tespit edilmiştir. Daha sonra da bu yeni koronavirüs SARS CoV-2 olarak adlandırılmıştır (Memikoğlu ve Genç, 2020).

COVID-19 pandemisi 28 Mayıs 2021 itibariyle dünya çapında 168 509 636 vaka ve 3 505 534 ölüm sayısına ulaşmıştır (<https://covid19.who.int/>, Erişim tarihi: 28 Mayıs 2021). Hastalığın erkeklerde kadınlara göre daha ağır bir tablo ile seyrettiği ve bu yüzden erkek vakaların daha yüksek ölüm riskine sahip oldukları

bilinmektedir. Çin sağlık otoriteleri 2 442 ölen COVID-19 hastalarının büyük çoğunluğunun yaşlı ve üçte ikisinin de erkek olduğunu duyurmuştur (Jin ve ark., 2020). COVID-19'un morbidite ve mortalite oranlarında cinsiyete göre farklılaşma görülmesi muhtemel çok sayıda değişkene bağlı bir sonuçtur. Yaşlanma, genetik, hormonal, psikolojik veya davranışsal tüm farklılıklar hastalığa yakalanma riskini, hastalığın şiddetini veya sonuçlarını etkileyebilmektedir (Haitao ve ark., 2020; Bienvenu ve ark., 2020).

İlginçtir ki; erkeklerin daha yüksek risk grubunda oldukları kabul ediliyor olmasına rağmen, toplumda salgın sonrasında davranış şekillerini analiz eden bir çalışma erkeklerin maske kullanımına ve kişisel tedbirlere (ellerin yüz ile sık teması) kadınlara kıyasla daha az dikkat ettiğini göstermiştir (Barber ve Kim, 2020).

Çok sayıda bilinmezlikle birlikte ilk defa insanlarda görülen bu yeni koronavirüs enfeksiyonu için ilk vakalardan yapılan araştırmalara göre SARS CoV-2 etkenin sebep olduğu bu yeni salgının ateş, öksürük, akciğer rahatsızlıkları ve nefes darlığı gibi pnömoniye işaret eden semptomları vardır. Bu klinik seyir, SARS ve MERS salgınlarından çok farklı değildir. Benzer şekilde filogenetik analizler de SARS CoV-2 etkeninin genom yapısı olarak SARS-CoV ile %79, MERS CoV ile %51,8 oranında benzerlik taşıdığını göstermektedir (Ren ve ark., 2020).

Salgının başlangıcında ilk vakalarda gözlemlenen başka bir ortak nokta da, SARS CoV ile enfekte olan çoğu vakanın Wuhan'daki canlı hayvan pazarı ile bağlantılı olmasıdır. Deniz canlılarının dışında kümes hayvanlarından yabani hayat hayvanlarına kadar çok sayıda canlı hayvan satışının olduğu bu pazarda çalışan veya burayı ziyaret eden çok sayıda kişinin enfekte olması, COVID-19'un da zoonotik kökenli bir enfeksiyon olma ihtimalini öne sürmüştür. Bugüne kadarki araştırmalara göre SARS CoV-2 için en muhtemel rezervuar yarasalardır. Pangolin veya başka bir hayvanın da viral taşınımında ara konakçı olduğu düşünülmektedir (Muralidar ve ark., 2020).

SARS CoV-2 esas olarak konuşma, öksürme veya hapşırma ile ağızdan dağılan damlacıklar yoluyla yayılmaktadır. Enfekte kişilerden havaya yayılan aerosollerde saatlerce canlı kalabilen virüs partikülleri farklı yüzeylerde de birikebilir, canlı ve bulaşıcı kalabilmektedir. Virüs kişiden kişiye yakın temas sırasında direkt olarak solunum yollarından alınabileceği gibi damlacıkların asılı kaldığı yüzeylere dokunulduğunda ellerden ağıza, buruna veya göze temas ile virüse indirekt olarak da maruz kalınabilir (Van Doremalen ve ark., 2020; İskit ve ark., 2021). Öte yandan SARS CoV-2 solunum sekresyonları haricinde gaita, semen ve kan örneklerinde de tespit edilmiştir. Ancak izole edilen viral partiküllerin yayılım üzerindeki etkileri henüz net değildir (İskit ve ark., 2021). Kan örneklerinden elde edilen SARS CoV-2 RNA'larının viral enfeksiyona sebep olacak düzeyde olmadığı gösterilmiştir (Andersson ve ark., 2020).

Başlangıçta salgının SARS ve MERS ile karşılaştırıldığında insandan insana daha düşük oranda bulaşabildiği düşünülse de kısa süre içinde ortaya çıkan vakalar ile birlikte bu bilginin doğru olmadığı görülmüştür (Gralinski ve Menachery, 2020). Zamanla vaka sayılarında ve ölüm oranlarındaki hızlı artış ve enfeksiyonun Çin dışında da görülmesi, enfekte olan insan sayısının, klinik semptom gösterdiği için tespit edilen hasta sayısından çok daha fazla olabileceğini göstermiştir. Bu durum geçmiş salgınlara benzer şekilde COVID-19 vakalarının sadece klinik semptomu olan kişiler ile sınırlanmayacağı düşüncesini desteklemektedir. Enfekte olan ve hiçbir klinik belirti göstermeyen asemptomatik vakalar, salgının hızla kontrol altına alınmasını engelleyici olduğu gibi hastalığın yayılmasında çok önemli bir etken olduğu görülmektedir (Gralinski ve Menachery, 2020).

Asemptomatik olguların varlığı önemli bir noktayı daha etkilemektedir. Enfeksiyon fatalite oranı (Infection Fatality Rate; IFR) tüm enfekte bireylerde ölüm oranını ifade etmektedir. Tespit edilememiş asemptomatik ve hafif semptomlu vakaların varlığı IFR'nin doğru bir şekilde hesaplanmasını etkilemektedir. Öte yandan doğrulanmış vakalardaki ölüm oranını ifade eden vaka fatalite oranı (Case Fatality Rate; CFR) hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır (İskit ve ark., 2021). Bir araştırma; ileri yaş ve obezitenin yüksek CFR ile, kırsal kesimde yaşamının ve yüksek yatak kapasitesine sahip hastanelerin varlığının da düşük CFR ile ilişkili

olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, COVID-19 pandemisinde komorbiditelerin ne kadar önemli olduğunu ve hastane kapasitelerinin artırılması gerektiğini göstermiştir (Ergönül ve ark., 2021). Ülkeler arasında farklılık gösteren CFR için çok sayıda çalışma ile çok farklı değerler elde edilmektedir ve asemptomatik olguların varlığı bu değerlerin de doğru hesaplanmasını etkileyebilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz çalışmasına göre de COVID-19'un asemptomatik enfeksiyon oranı %46, bu oran dikkate alındığında ise CFR'nin %2,72-%95 CI (%1,29-%4,16)- olduğu tahmin edilmektedir (He ve ark., 2020).

Asemptomatik vakalar hiç semptom göstermeden hastalığı atlatabilirler veya daha sonra semptomlar geliştiren 'presemptomatik vakalar' olarak tanımlanabilirler. SARS CoV-2 enfeksiyonunu asemptomatik, hafif ve orta şiddetli enfeksiyondan şiddetli hastalık veya pnömونيye kadar çok değişken klinik seyirlerde var olabilir (İskit ve ark., 2021). COVID-19 için tipik semptomlar arasında yorgunluk, ateş, öksürük ve nefes darlığı bulunurken baş ağrısı, boğaz ağrısı, balgam üretimi, hemoptizi, göğüs ağrısı, iştahsızlık, mide bulatısı ve ishal nadir görülen semptomlar arasında yer almaktadır (Carlos ve ark., 2020; Hu ve ark., 2020).

Hastalığın klinik semptomları vakalar arasında farklı gösterebileceği gibi semptomların inkübasyon süreleri de vakalar arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Doğrulanmış 425 COVID-19 vakası ile yapılan bir çalışmada ortalama inkübasyon süresi 5,2 gün (%95 güven aralığı (CI), 4,1 ila 7,0) olarak bulunmuştur (Li ve ark., 2020). Salgının erken dönemlerinde Çin sağlık otoritelerine göre 1-14 gün arasında değişebilen inkübasyon süresinin ortalama 7 gün olduğu belirtilmiştir (Adhikari ve ark., 2020). 43 araştırma sonucunun dahil edildiği bir meta-analiz çalışmasının sonuçlarına göre ortalama inkübasyon süresi 5,68 gün (%99 CI; 4,78-6,59) olarak bulunmuştur (Halili ve ark., 2020). Benzer çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde COVID-19 için inkübasyon süresi ortalama 4-6 gün olarak ifade edilmektedir (Memikoğlu ve Genç, 2020).

İnkübasyon döneminin ardından kendini gösteren enfeksiyon seyrinde virüsün bulaşıcılık süresi birçok dengeyi etkileyebilmektedir. Viral dinamikleri ve viral bulaşmayı içeren çok sayıda araştırma ile yakın zamanda (2021, Ocak) yapılmış bir meta-analiz çalışmasının sonuçlarına göre; SARS CoV-2 etkeninin viral saçılım

süresi ortalama değerler ile üst yolunum yollarında 17 gün (maksimum 83 gün), alt solunum yollarında 14,6 gün (maksimum 59 gün), gaitada 17,2 gün (maksimum 126 gün) ve serum örneklerinde 16,6 gün (maksimum 60 gün) olarak bulunmuştur. Uzun süren viral yayılımın aksine 9. günden sonra hiçbir çalışmada canlı virüs tespit edilememiştir. Öte yandan SARS-CoV ve MERS-CoV'nün aksine SARS CoV-2 viral yükünün hastalığın ilk haftasında çok yüksek olduğu bulunmuştur. Hastalığın başlangıcının ardından 5. güne kadar yüksek viral yük değerleri tespit edilmiştir. Bu sonuç COVID-19'un diğer salgınlara göre daha hızlı yayılıyor olmasını doğrular niteliktedir. Ayrıca, asemptomatik ve semptomatik vakalarda benzer viral yükler olduğunu gösteren çalışmalar da bulaşıcılığın her iki vaka grubunda da benzer potansiyelde olduğunu göstermektedir (Çevik ve ark., 2021).

Bir hastalığın enfekte edebilme dönemi ne kadar uzun olursa enfeksiyonun duyarlı popülasyonda o kadar fazla kişiye bulaşma ihtimali olduğu düşünülebilir. SARS CoV-2 enfeksiyonunu semptomlu veya semptomsuz olarak taşıyan bireylerin enfeksiyonu bulaştırma kapasiteleri, COVID-19 pandemisinin epidemiyolojik analizleri açısından önemli bir noktadır. Temel bulaşıcılık katsayısı veya temel üreme (reproductive) sayısı diye adlandırılan R_0 (R-naught) değeri; semptomlu veya semptomsuz olarak enfekte olmuş tüm bireylerin duyarlı popülasyonda hastalığı bulaştırdığı kişi sayısını ifade etmektedir. Li ve ark'nın (2020) 425 COVID-19 vakası ile yaptıkları çalışmada R_0 değerinin 2.2 olduğu tahmin edilmiştir (<https://www.bbc.com/turkce/haberler-dunya-52197229>, Erişim tarihi: 20 Mart 2021; Li ve ark., 2020). Mevcut pandeminin başladığı günden bugüne kadar çok sayıda araştırmada SARS CoV-2 çoğalma katsayısı hesaplanmıştır ve bu R_0 değerinin 2 ile 14,8 arasında değişebildiği bilinmektedir. Bir enfeksiyonun R_0 değerinin 1'in üzerinde olması durumun tehlikeli olduğunu ve yayılımın artacağını göstermektedir. COVID-19 için bu sonuçlar olumlu yönde olmamakla beraber salgının yayılma zincirini kırarak her türlü tedbirin alınması ile tüm dünyada bu değerin 1'in altına düşürülmesi için çalışmalar sürdürülmektedir (Memikoğlu ve Genç, 2020; İskit ve ark., 2021).

2.9.Korunma ve Kontrol

Enfeksiyon hastalıklarını önlemek için temelde iki önemli yaklaşımdan söz edilmektedir; baskılama ve hafifletme (azaltma). Toplumlarda baskılama stratejisi ile virüsün bulaşıcılık katsayısının (R_0) 1'in altına düşürülerek insandan insana bulaşın ve dolayısıyla vaka sayılarının azaltılması hedeflenmektedir. Hafifletme yaklaşımında ise amaç, toplum bağışıklığı oluşturularak salgının etkilerini azaltmaktır. Pandeminin uzun süreli etkilerini azaltmanın en iyi yolunun virüsün doğal yayılımına izin vermek olduğu görüşüne dayanarak İngiltere, hafifletme stratejisi tercih ederek sıkı karantina uygulamaları yerine normal yaşama devam etmeyi önermiştir. Fakat, sonrasında vaka sayılarındaki artış ve hastaların tedavi süreçlerinde aksaklıklar doğabileceği endişesi ile İngiltere de baskılama stratejisini uygulamaya karar vermiştir (<https://t24.com.tr/yazarlar/sibel-sakarya/kovid-19-pandemisi-toplum-bagisikligi-yaklasimi-ve-kanita-dayali-politika-uzerine-kisa-bir-degerlendirme,25928>, Erişim tarihi: 22 Mart 2021).

COVID-19'un yayılmasını önleme ve korunma mücadelesi içinde virüsün yüksek bulaşıcılık kapasitesinde olması sebebiyle kişisel veya toplumsal olarak alınacak tedbirler önem taşımaktadır. Enfekte bireylerden kolaylıkla yayılan damlacıklardan korunmak için en temel ve en basit yöntemler maske kullanmak, sosyal mesafe kurallarına uymak ve sık el yıkamak olarak sıralanabilir. Özellikle halka açık yerlerde bulunduktan sonra veya insanlarla temas edilmesi durumunda el temizliği büyük önem taşımaktadır. Su ve sabun ile el yıkamak mümkün değilse %60 alkol içeren dezenfektanların kullanılması önerilmektedir. Öte yandan maske kullanımı enfeksiyonun yayılma zincirini kırabilecek potansiyelde bir kişisel korunma yöntemidir. Maske kullanımı ile toplum içinde 1-2 metre olması gereken sosyal mesafe kurallarına uyulması, ortak kullanımda olan kapı kolları vb. yüzeylerin sık temizlenmesi ve kapalı alanların düzenli olarak havalandırılması, korunma için daha etkili olabilmektedir. Sosyal mesafe kuralları gereğince dünya genelinde insanların birlikte bulunduğu kafe, restoran gibi çok sayıda yerin kapatılmasına, sokağa çıkma yasaklarına, zorunlu haller dışında şehirler ve ülkeler arası ulaşımın durdurulmasına ve karantina uygulamalarına gerek duyulmaktadır. Mevcut durumda enfeksiyonun yaygınlığını önlemek ve sağlıklı bireyleri korumak adına ülkeler bu uygulamaları sürdürmektedirler (Memikoğlu ve Genç, 2020; Howard ve ark., 2021).

Ek olarak, enfekte olan bireylerin izole edilmesi ve temaslı kişilerin takip edilmesi ve gerekirse izolasyonlarının sağlanması da salgının yayılmasını önlemek veya korunmak için oldukça önemlidir. Vakaların büyük çoğunluğunun asemptomatik veya hafif semptomlu olduğu dikkate alındığında daha fazla tarama testi yapılarak olası vakaların en erken sürede tespit edilebilmektedir (Memikoğlu ve Genç, 2020; Howard ve ark., 2021).

2.10.Klinikte COVID-19 Seyri

COVID-19 en temel şekilde ağız veya burundan havaya yayılan damlacıklar yoluyla bulaşan ve bulaştıktan sonra enfekte olan kişide inkübasyon süresi 4-6 gün arasında değişebilen (2-14 gün) viral solunum yolu hastalığıdır (İskit ve ark., 2021). Hastalığın klinik seyri ile ilgili araştırmalar yapılmaya devam edilmektedir. Her yaş grubunun enfeksiyona duyarlı olduğu ancak klinik belirtilerin yaşa göre farklılık gösterdiği bilinmektedir. Genel olarak yaşlı ve erkek bireylerin, özellikle altta yatan kronik rahatsızlıkları da varsa, COVID-19'a yakalanma eğilimlerinin daha yüksek olduğu ve daha şiddetli semptomlar gösterdikleri söylenebilir (Hu ve ark., 2020).

Hastalığın klinik seyri asemptomatik, hafif, orta, kritik ve ciddi semptomlu olarak 5 gruba ayrılmış olup vakaların %94,1'nin asemptomatik, hafif veya orta şiddetli semptomlar gösterdiği saptanmıştır. Çocuklar dikkate alındığında çoğunlukla hastalığın asemptomatik olarak veya hafif semptomlarla seyrettiği söylenebilir. Ancak kronik rahatsızlıkları veya immünsüpresif durumları olan çocuklarda yetişkinlere benzer şekilde ağır tablolar görülebilmektedir (Çokuğraş ve Önal, 2020).

COVID-19 olgularının %40 ila %45'ini asemptomatik enfeksiyonların oluşturduğu söylenebilmektedir. Bu sessiz enfeksiyonlar SARS CoV-2 etkenini belki de 14 günden daha uzun süre bulaştırabilmektedir. Virüse maruz kalan kişi hiçbir zaman semptom göstermeyerek asemptomatik olarak kalabilir, daha sonra semptom geliştiren presemptomatik vaka olarak değerlendirilebilir. Bu süreçte kişinin bulaştırıcılığı kendisi ve temasta olduğu diğer kişiler için risk oluşturmaktadır. Asemptomatik taşıyıcılığın virüsün yayılım zincirinde önemli rolü olması nedeniyle

tarama testlerinin semptomsuz kişilere de yapılması gerektiğini vurgulanmaktadır (Oran ve Topol, 2020). Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin 72 314 vaka ile hazırlanmış olduğu rapora göre; vakaların %1'ini (889 olgu) asemptomatik enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Öte yandan vakaların %81'i hafif, %14'ü şiddetli ve %5'i kritik semptomlu olarak sınıflandırılmıştır (Wu ve McGoogan, 2020).

New York'ta 1 000 COVID-19 vakası ile yapılan bir çalışmada vakaların 614'ü gözetim altına alınırken 236'sı yoğun bakım ünitelerine yatırılmıştır. Özellikle, yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda diyabet, hipertansiyon gibi komorbiditeler bulunmaktadır. Erkek ve yaşlı bireylerin daha şiddetli semptom geliştirdiğini gösteren çalışmalara benzer şekilde bu incelemede de yoğun bakım ünitelerindeki hastalar daha yaşlıdır ve çoğunluğu erkektir. Hastalar arasında en sık görülen semptomlar ise öksürük, ateş ve nefes darlığıdır (Argenziano ve ark., 2020). Semptomlar, komorbiditeler ile de ilişkilidir. Herhangi bir komorbiditesi olan hastalar olmayanlara göre daha kötü semptomlar gösterirken birden fazla komorbidite daha kötü klinik tablo oluşturabilmektedir. Çin'de 1 590 COVID-19 vakası ile yapılan bir araştırmada hipertansiyon ve diyabet en çok görülen komorbiditelerdir. Aynı çalışmaya göre hastalarda görülen en yaygın semptomlar (%88) ateş ve (%70,2) kuru öksürüktür. Yorgunluk (%42,8) nispeten daha az görülen semptomdur. Ayrıca hastaların %70'inden fazlasında en az bir anormal göğüs BT (bilgisayarlı tomografi) belirtisi kaydedilmiştir (Guan ve ark., 2020).

Bir meta-analiz çalışmasına göre tipik COVID-19 hastasında ateş (%88,7), öksürük (%57,6) ve nefes darlığı (%45,6) en yaygın görülen semptomlardır (Rodriguez-Morales ve ark., 2020). Nazal akıntı, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı ile tat-koku kaybı da yaygın semptomlar arasındadır. Geniş kapsamlı bir çalışmada 1 754 vakada (%87) koku kaybı, 1 136 vakada ise (%56) tat alma bozukluğu bildirilmiştir (Lechien ve ark., 2020; İskit ve ark., 2021).

COVID-19 pandemisinde temel solunum solunum sistemi semptomlarının yanı sıra vücudun diğer sistemlerini etkileyen semptomlar da bulunmaktadır. Örneğin; kas ve iskelet sistemini etkileyen miyalji, halsizlik ve baş ağrısı sık görülen semptomlar arasındadır. COVID-19 hastalarının %11 ila %34'ünde baş ağrısı görülmüştür. Ağrıların genellikle ani başlangıçlı, progresif yükselen ve analjeziklere

cevap vermeyen nitelikte olduğu kaydedilmiştir (Chen ve ark., 2020; Bolay ve ark., 2020).

Gastrointestinal sistem bozukluklarından karın ağrısı, mide bulantısı, kusma ve ishal, COVID-19 vakalarından bildirilen diğer semptomlar arasındadır. Dört bin iki yüz kırk üç COVID-19 vakası ile yapılan geniş çaplı bir meta-analiz çalışmasında GIS semptomlarının toplam prevalansı %17,6 olarak bulunmuştur. En sık görülen GIS semptomları iştahsızlık (%26,8), ishal (%12,5), mide bulantısı-kusma (%10,2) ve karın ağrısı (%9,2) olarak bulunmuştur. Çalışmanın diğer önemli sonuçları; hastaların %48,1'inin enfeksiyon sırasındaki dışkı örneklerinin viral RNA için pozitif test edilmiş olması ve hastaların %70'den fazlasının negatif solunum yolu örneklerine sahip olduklarında bile dışkı viral RNA'larının pozitif bulunmuş olmasıdır (Cheung ve ark., 2020). Öte yandan karaciğer, safra yolları veya pankreas da virüsten etkilenebilmektedir. Direkt olarak hepatoksisiteye veya akut pankreatite sebep olmasa da kronik rahatsızlıkları olan (örn; siroz) vakalarda klinik tablo daha şiddetli olabilmektedir (Hunt ve ark., 2020). SARS CoV-2'nin karaciğeri dolaylı yoldan immun sistem ile bağlantılı olarak etkilediği düşünülmektedir. Ancak hastaların önemli bir kısmında karaciğer enzimleri alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST)'nin yüksek olduğu kaydedilmiştir. Benzer şekilde 2 273 pozitif vakanın dahil edildiği bir çalışmada ALT seviyelerinin yüksek olduğu ve hastaların %45'inin hafif, %21'inin orta ve %6,4'ünün şiddetli karaciğer hasarına sahip olduğu bildirilmiştir (Phipps ve ark., 2020).

COVID-19 semptomları kişiden kişiye değişkenlik göstermektedir ve kardiyovasküler hastalıklar bu değişkenliğin bir sebebi olarak sayılabilir. Tüm komorbiditelerde olduğu gibi kardiyovasküler rahatsızlıkları ve bununla ilişkili risk faktörleri olan kişilerde SARS CoV-2 enfeksiyonunun etkisi daha şiddetli olabilmektedir (Azevedo ve ark., 2020). Çin'de yapılan bir araştırmaya göre SARS CoV-2 enfeksiyonu ile hastaneye kabul edilen hastaların %40'ının önceden kardiyovasküler hastalığı olduğu kaydedilmiştir. Öte yandan, COVID-19 vakalarının %5 ila %25'inde miyokardiyal hasarın bir belirteci olarak Troponin değerlerinde artış olduğu bilinmektedir. Akut miyokardiyal hasarı olan hastaların da önceden var

olan kardiyovasküler hastalık prevalanslarının yüksek olduğu ve hastaların genellikle daha yaşlı oldukları ve yoğun bakım ünitesine yatırılma olasılıkları daha yüksek olabileceği gösterilmiştir. Sonuç olarak COVID-19 kardiyovasküler sistem üzerinde de doğrudan veya dolaylı olarak bir etkiye sahip olabilmektedir ve dolayısıyla diğer komorbiditeler gibi ileri yaş ve kardiyovasküler problemler de COVID-19 için risk faktörü olarak sayılabilmektedir (Wei ve ark., 2020; Tajbakhsh ve ark., 2020).

COVID-19 enfeksiyonunun nörolojik, psikolojik ve nöropsikolojik etkileri olduğu bilinmektedir. Baş ağrısı ve baş dönmesi en yaygın santral sinir sistemi belirtileri arasındadır. Diğer taraftan iskelet kası hasarı (miyopati) ve dolayısıyla miyalji, yorgunluk ve halsizlik virüsün periferik sinir sistemi tutulumlarına da yol açabildiğini göstermektedir. Topluları psikolojik olarak da ne yazık ki önemli ölçüde etkilemiş olan bu COVID-19 salgını sırasında sağlık çalışanlarının yaklaşık %50'sinin psikolojik desteğe ihtiyaç duyduğu kaydedilmiştir. Toplumlarda anksiyete, depresyon, uyku bozukluğu ve stres sorunları artmaya başlamıştır. SARS CoV-2 salgınının nörolojik belirtileri oldukça çeşitli olup hafif tablolardan şiddetli klinik belirtilere kadar değişkenlik göstermektedir. Enfeksiyonların bazı otoimmün nöromusküler hastalıkları ortaya çıkardığı veya şiddetlendirdiği bilindiğinden, SARS CoV-2 'nin nörolojik komorbiditesi olan hastaları nasıl etkilediği muhtemelen uzun bir süre daha araştırılacaktır (Roy ve ark., 2020).

Araştırmalar COVID-19'un akut böbrek hasarı (Acute Kidney Injury; AKI) ve diğer böbrek anormallikleri ile de ilişkili olduğunu göstermiştir. Hastanede yatan 3 993 COVID-19 vakasından 1 835'inde (%46) AKI meydana geldiği ve bunların 347'sinin de (%19) diyaliz gerektirdiği gösterilmiştir. Yoğun bakım ünitesine kabul edilen hastaların da (976) %76'sında (745 vakada) AKI gelişmiştir. AKI gelişen hastalarda mortalite oranı olmayan hastalara göre oldukça yüksek bulunmuştur (Chan ve ark., 2021).

COVID-19'un şişlik, kaşınma, döküntü veya morarma şeklinde dermatolojik bulguları da görülmüştür. Hastalardaki cilt bozulmalarının kesin olarak SARS CoV-2 sebebi ile oluşmuş olduğu söylenemese de lezyonların damar endotel hücrelerinin

enfiamasyonu, mikrotrombus oluşumu gibi sebeplerle oluşabileceği düşünülmektedir (İskit ve ark., 2021).

COVID-19 ve etkeni SARS CoV-2 ile ilişkili spesifik ve/veya nonspesifik olabilen çok sayıda klinik bulgu tespit edilmiştir. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Bölümü'nün düzenlediği morbidite/mortalite toplantılarında bu değişkenliği gösteren bir vaka tartışılmıştır. Hasta 6 ay arayla iki defa COVID-19 geçirmiştir. İki farklı kanseri ve diyabeti olmasına ve düzenli diyaliz almasına rağmen hastanın COVID-19 enfeksiyonunu hafif şekilde atlattığı olması bu vakayı özel kılmıştır. Mevcut salgını her yönüyle tanımlayabilmek ve bilinmezlikleri giderebilmek için çok sayıda araştırmaya daha ihtiyaç vardır ve dolayısıyla daha fazla tarama testine ihtiyaç duyulmaktadır (İskit ve ark., 2021).

2.11.COVID-19 Tanı Yöntemleri ve Teşhisi

2.11.1.Laboratuvar Bulguları

COVID-19 klinik belirtileri spesifik olmamakla birlikte birçok viral enfeksiyonla benzerlik göstermektedir. Fiziksel muayene ile birlikte laboratuvar parametreleri ve radyolojik bulgular hastalığın teşhisine yardımcı olabilmektedir. Hastalığın erken aşamalarında tam kan hücre sayımı normal olabilmektedir. Fakat yaygın anormal bulgular arasında lenfopeni (%63), lökopeni (%9-25), lökositoz (%24-30) ve trombositopeni (%36) sayılabilmektedir. Bazı hastaların karaciğer enzimleri, laktat dehidrogenaz, kreatin kinaz ve myoglobin seviyeleri yükselebilmektedir. Çoğu hastada C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) değerleri yüksek olabilirken prokalsitonin seviyeleri genellikle normal aralıklarda seyretmektedir. Kritik vakalarda troponin, total bilirubin ve D-dimer yüksekliği ile periferik kanda lökosit sayısı düşüklüğü gözlenebilmektedir (Memikoğlu ve Genç, 2020; İskit ve ark., 2021; Salian ve ark., 2021).

2.11.2.Radyolojik Bulgular

Görüntüleme yöntemleri COVID-19 için temel tanı yöntemlerinden biri değildir. Fakat tanı ve komplikasyonların değerlendirilmesi amacıyla direkt grafi (DG) ve BT bulguları yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastaların yaklaşık %50'sinde özellikle erken dönemde normal göğüs röntgeni (chest X-ray, CXR) bulgusu gözlenmektedir. Öte yandan erken dönem veya pnömoni geliştiren hastaların CXR bulguları bilateral periferik düzensiz opasiteler gösterebilmektedir. Periferik zonlarda veya alt loblarda baskınlığı olan düzensiz buzlu cam opasiteleri ve yaygın infiltratlar gelişebilmektedir (Memikoğlu ve Genç, 2020; İskit ve ark., 2021; Salian ve ark., 2021).

Radyolojik bulgular akut akciğer hasarı veya pnömoniyeye sebep olan birçok hastalık ile benzerlik göstermesi COVID-19 değerlendirmesini karmaşık hale getirmektedir. COVID-19 pnömonisinin BT bulguları yüksek duyarlılıkta ancak yeterli spesifiteye sahip değildir. Ayrıca radyasyon maruziyeti ve görüntüleme ünitelerinin hastalığın yayılmasına katkı sağlayabilme ihtimali önemli dezavantajlar arasındadır. Bu nedenle, görüntüleme yöntemlerinin hastalığın kliniğini değerlendirmek için tercih edilmesi önerilmektedir (Memikoğlu ve Genç, 2020; İskit ve ark., 2021; Salian ve ark., 2021).

2.11.3. Teşhis

Hastalığın tıbbi öyküsü, kliniği, laboratuvar bulguları ve radyolojik özelliklerine ek olarak klinik örneklerde SARS CoV-2 RNA varlığının doğrulanmasıyla mikrobiyolojik yöntemlerle kesin tanı konulması gerekmektedir (Salian ve ark., 2021).

Tanı aşamasında kullanılan yöntemleri moleküler ve immünolojik yöntemler olarak iki temel gruba ayırmak mümkündür (İskit ve ark., 2021). COVID-19 moleküler tanısında en yaygın kullanılan ve altın standart olarak belirlenen laboratuvar yöntemi gerçek zamanlı-polimeraz zincir reaksiyonu (real time-polymerase chain reaction; RT-PCR)'dur (Goudouris, 2021). PCR, hedef nükleik asit bölgesinin tespit edilebilecek kadar yüksek konsantrasyonlarda çoğaltılması yöntemidir. PCR yöntemiyle çoğaltılan gen bölgelerine bağlı olarak artan floresan

sinyalin ölçülmesi RT-PCR veya diğer adıyla kantitatif PCR (quantitative PCR; qPCR) analizleri ile yapılmaktadır. Analiz; özel boyalar ile işaretli problemlerin, çoğaltılması hedeflenen bölgelere bağlanması ve hedef bölge çoğaldıkça meydana gelen floresan ışımının qPCR tarafından algılanması esasına dayanmaktadır. SARS CoV-2 virüsü bir RNA virüsü olduğundan ters transkripsiyon (reverse transcription; RT) reaksiyonu ile genetik materyalin komplementer DNA (complementary DNA; cDNA)'ya dönüştürülmesi gerekmektedir. RT-qPCR yönteminde, viral RNA transkripsiyonu sonucu ortaya çıkan cDNA'nın qPCR amplifikasyonunda şablon olarak kullanılmasıyla hedef bölgenin çoğaltılması ve ölçülmesi mümkün olmaktadır (İskit ve ark., 2021; Smith ve Osborn, 2009).

İlk yayınlarda RT-qPCR yöntemi ile SARS CoV-2 S proteinini kodlayan gen bölgelerinin hedeflendiği gösterilmiştir. Ancak daha sonraki çalışmalarda ORF1ab bölgesindeki RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RNA dependent RNA polymerase; RdRp), N proteini ve E proteini kodlayan genler de dahil olmak üzere virüse spesifik diğer problemlerin kullanılmasıyla bu teknik daha da geliştirilmiştir. Çalışılmakta olan tüm hedef genler arasında RdRp gen, en yüksek hassasiyete sahip olmasıyla en uygun hedef bölge konumundadır. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) tarafından önerilen testler nükleokapsit proteinlerine (N1-N2) dayanırken DSÖ, ilk basamak tarama testi olarak E protein gen testini, doğrulayıcı test olarak da RdRp gen testini önermektedir (Mohamadian ve ark., 2021; Peñarrubia ve ark., 2020). Genel olarak, tüm RT-qPCR yöntemleri COVID-19 teşhisi için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmasıyla altın standart kabul edilmektedir. RT-qPCR ile semptomlu hastaların doğrulayıcı tanısı yapılabildiği gibi asemptomatik vakaların, temaslı veya risk grubundaki kişilerin taramalarını da yapmak mümkündür (Peñarrubia ve ark., 2020).

RT-qPCR analizleri için solunum yolu örneklerinin alınması gerekmektedir. Virüsün üst solunum yollarında yüksek replikasyon özelliğinde olmasından dolayı bu bölgeden alınacak örneğin kalitesi, analizi etkileyebilmektedir. Numunelerin nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü veya nazofaringeal yıkama örnekleri gibi üst solunum yollarından alınması önerilmektedir. Ayrıca balgam, bronkoalveolar lavaj

(BAL) sıvısı ve trakeal aspiratlardan da alt solunum yolu örnekleri alınabilmektedir (Memikoğlu ve Genç, 2020; Taleghani ve Taghipour, 2021). Materyelin toplanma ve saklama prosedürü, virüsün kendisi, kişideki viral yük veya genomdaki mutasyonlar gibi daha birçok faktör, test sonuçları etkileyebilmektedir. RT-PCR kitlerinin duyarlılığı %100 değildir, ancak analizlerin yaklaşık %70 duyarlılık ve %95 özgüllükte yapılması RT-PCR yöntemini COVID-19 teşhisi için en temel yöntem haline getirmektedir (Goudouris, 2021).

COVID-19 tanısında kullanılan diğer bir yöntem immünolojik testlerdir. İmmünolojik testlerde özgül antijenler veya antikorlar kullanılarak spesifik bir biyobelirtecin varlığı ve konsantrasyonu ölçülebilmektedir. Enfeksiyon tanısında veya moleküler yöntemleri doğrulamak amacıyla COVID-19'a karşı immünolojik testler yaygın olarak kullanılmaktadır (Mohamadian ve ark., 2021; Taleghani ve Taghipour, 2021).

Antijen varlığının araştırıldığı testlerde aktif SARS CoV-2 enfeksiyonunun olup olmadığı saptanabilmektedir. Kart testi olarak da bilinen bu yöntem hasta-başı testi olarak kullanılabilir potansiyelindedir. Antijen testleri yüksek duyarlılığa sahip olmadıklarından düşük viral yüke sahip enfeksiyonların tespitini mümkün kılmamaktadır (İskit ve ark., 2021).

Antikor testleri ise; SARS CoV-2'ye karşı oluşan spesifik antikorların kandaki varlığının ve seviyelerinin ölçülmesi söz konusudur. Bu seroloji testlerinde çoğunlukla immunoglobulin M (IgM) ve immunoglobulin G (IgG) tip antikorlar ölçülmektedir. Ancak immunoglobulin A (IgA)'da serolojik değerlendirmelerde kullanılabilir. IgA solunum ve sindirim yollarındaki mukozal zarlarda, tükürükte, gözyaşı ve kanda bulunabilen bir antikordur ve enfeksiyonlarda antikor aracılı mekanizmaları uyararak patojen inhibisyonunu başlatabilmektedir. IgM; patojene karşı bağışıklığın ilk tepkisi olarak üretilen antikordur ve vücutta yeni başlayan veya aktif olarak bulunan enfeksiyonu ifade etmektedir. IgG ise; bağışıklık sistemi tarafından daha spesifik bir tepki olarak üretilen antikordur ve gelişimi daha uzun sürebilmektedir. Esas olarak IgM ve IgG'nin tespit edilmesi ön planda iken antikorların tek tek saptanmasına yönelik test kitleri de kullanılabilir. Mevcut

durumda COVID-19 için çok sayıda serolojik test bulunmaktadır ve çok sayıda faktör testlerin duyarlılığını etkileyebilmektedir. Özellikle hafif enfeksiyonu olan hastaların antikorları tespit edilebilir düzeyde olmayabilir. Kişi enfeksiyona karşı hücrel immün tepkisi geliştirmiş ancak antikor seviyesi ölçülebilir düzeye ulaşmamış olabilir. Buna karşılık, antikorların var olması da kişinin bulaştırıcılığını kaybettiği anlamına gelmemektedir (Taleghani ve Taghipour, 2021; Mohamadian ve ark., 2021; Goudouris, 2021). Asemptomatik veya hafif semptomlu olarak enfekte olan kişiler antikor geliştirebilirler bile enfeksiyonu bulaştırabilmektedirler. Dolayısıyla SARS CoV-2 spesifik antikor taramaları, olası enfeksiyonları tespit etme ve salgının yayılmasını önleme çalışmalarına katkı sağlamaktadır (Gao ve ark., 2021).

Mevcut verilere göre serolojik testlerin COVID-19 tanısında rutin kullanılması ve vakaların kliniğinde antikor sonuçlarının da değerlendirilmesi önerilmektedir. Antikor testleri pandemi sürecine yön verebilecek çok sayıda analizde kullanılmaktadır. SARS CoV-2 ile enfekte olma durumu, salgının hızı, yayılma dinamikleri veya aşılama sonrası bağışıklık tepkilerinin belirlenmesi gibi çok sayıda çalışma için antikor testlerine başvurulmaktadır. Ayrıca immün plazma bağıışı için donör ve alıcının antikor titreleri işlemin öncesinde ve sonrasında kontrol edilmesi gerekmektedir (İskit ve ark., 2021).

2.12.COVID-19 Tedavisi

COVID-19 vakalarının büyük çoğunluğu hafif seyreden klinik seyirle hastalığı tedavi gerektirmeden atlattıklarıdır. Vakaların %20'si hastaneye yatmayı gerektiren klinik tablo geliştirirken bu hastaların %10'unda ciddi sonuçlar gözlemlenmektedir. Mevcut antiviral ilaçların kesin olarak bilinmeyen etkinlikleri sebebiyle özellikle asemptomatik veya hafif semptomlu enfeksiyonu olan vakaların izole edilmeleri ve yakın takibe alınmaları gerekmektedir. İzolasyon ve destek tedaviler, tıbbi yaklaşımın temel basamağı olarak görülmektedir (İskit ve ark., 2021; Saliyan ve ark., 2021).

COVID-19 tedavisi ve/veya önlenmesi için çok sayıda ülkede ilaç ve aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Klinik deneylerde kullanılan antiviral ve

kemoterapötik ajanlar ile konak hücrelerde SARS CoV-2 patogenezinin engellenmesi amaçlanmaktadır. Viral çoğalmayı durdurarak hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak, dolayısıyla semptomları azaltmak ve iyileştirmek hedeflenmektedir. Öte yandan hücre bazlı terapi ve konvalesan (immün) plazma tedavisi ile bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi ve enflamasyon sürecinin baskılanması da COVID-19 tedavi seçenekleri arasındadır (Chung ve ark., 2020). COVID-19 tedavisinde acil durum devreye girmiş olup başka alanlarda veya *in vitro* çalışmalarda etkinlikleri bilinen ve bu sebeple fayda sağlayacağı düşünülen ilaçlar kullanılmaktadır:

2.12.1.Klorokin ve Hidroksiklorokin

SARS-CoV ve MERS-CoV üzerinde *in vitro* etkinliği daha önce gösterilmiş olan klorokin (K), SARS CoV-2 *in vitro* çalışmalarında da olumlu etki göstermiştir ve klinikte kullanılmaya başlanmıştır. Her iki ilacın da *in vitro* SARS CoV-2'yi inhibe edici etkisi tespit edilmiştir. İlaçların antitrombotik ve bağışıklık sistemini düzenlemeye yönelik immünmodülatör etkileri erken dönemde tedavide yer almalarını sağlamıştır. Ancak kalp rahatsızlıkları olan hastalarda kardiyak yan etki endişesi ile K kullanımı sınırlandırılmış, daha iyi tolere edilebilen ve daha uzun kullanılabilen hidroksiklorokin (HK) kullanımı ön plana çıkmıştır. Retinal toksisite, Azitromisin ile birlikte kullanılmaya başlanan H/HK kombinasyonunun başka bir yan etkisi olarak tespit edilmiştir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration; FDA) Haziran 2020'de, toksik etkilerinden ve klinik olarak fayda sağlamadığından dolayı kritik hastalar için bu ajanların acil kullanım yetkilerini iptal ederek kullanılmamalarını önermiştir (Memikoğlu ve Genç, 2020; İskit ve ark., 2021; Salian ve ark., 2021).

2.12.2.Umifenovir (UMF)

UMF, Rusya kökeni olan ve solunum yolu enfeksiyonlarında lisanslı olarak kullanılan geniş spektrumlu oral bir antiviral ilaçtır. Virüsün yaşam döngüsünde

direkt olarak virüsidal etki göstermesi ve sonrasında SARS-CoV üzerinde *in vitro* etkisinin gösterilmesiyle COVID-19 tedavisinde denenilen ilaçlar arasında yer almıştır. UMF etkisi için daha çok veriye ihtiyaç duyulmaktadır (Memikoğlu ve Genç, 2020; İskit ve ark., 2021; Salian ve ark., 2021).

2.12.3.Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

LPV/r; ritonavir ile güçlendirilmiş, esas olarak HIV-1 tedavisinde kullanılan kombine bir proteaz inhibitörüdür. Tedavide beklenen etki, SARS CoV-2 proteazının inhibe edilerek viral çoğalmanın önlenmesidir. LPV/r, *in vitro* SARS-CoV ve MERS-CoV için hayvan çalışmalarında etkinliği olmasından dolayı ve ayrıca gebe COVID-19 hastalarının erken dönem tedavilerinde kullanılabilir olmasından dolayı, çok sayıda hasta grubunda denenmiştir. Ancak tedavide yetersiz olmasından dolayı Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infection Diseases Society of America; IDSA) ve Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health; NIH) yatan hastalarda LPV/r kullanılmasını önermemektedir (Memikoğlu ve Genç, 2020; İskit ve ark., 2021; Salian ve ark., 2021).

2.12.4.Favipravir

Favipravir; influenza A, Ebola ve Batı Nil Virüsü gibi bazı virüslerde etkinliği gösterilmiş, RNA-bağımlı RNA polimeraz (RNA-dependent RNA polymerase; RdRP) inhibisyonu sağlayan bir antiviraldir. İlaç etkileşimleri olabileceğine ve gebelikte kullanılmasının önerilmemesine dikkat çekilen Favipravinin, az sayıda ve hafif düzeyde yan etkileri olmasından dolayı daha güvenilir olabileceği düşünülmektedir (Memikoğlu ve Genç, 2020; İskit ve ark., 2021; Salian ve ark., 2021).

2.12.5.Remdesivir

Diğer koronavirüsler üzerinde ve pek çok farklı virüs aileis üzerinde etkinliği kanıtlanmış olan Remdesivir monofosfat öncü ilaçtır. Metabolize olmasıyla aktif C-

adenozin trifosfat analoguna dönüşür ve virüsün RNA polimerazını inhibe ederek etkisini gösterir. Klinikte ilk olarak Ebola tedavisinde kullanılan bu ajanın COVID-19 tedavisinde olumlu sonuçlar alınan vaka bildirimleri vardır. Remdesivir; 12 yaş ve üzerindeki çocuk ve yetişkinlerde FDA onaylıdır, aynı zamanda IDSA ve NIH, hastanede yatan ve oksijen gereksinimi olan hastalarda kullanılmasını önermektedir (Memikoğlu ve Genç, 2020; İskit ve ark., 2021; Salian ve ark., 2021).

2.12.6.Ribavirin

Ribavirin, bir nükleozid analogu olan ve genellikle interferonlarla birlikte kullanılan bir antiviraldir. Kırım Kongo kanamalı ateşi gibi bazı enfeksiyonların tedavilerinde kullanılan bu antiviral MERS-CoV için olumlu sonuçlar vermiş olsa da SARS-CoV için *in vitro* etkisinin sınırlı olduğu bilinmektedir. SARS CoV-2 için ise yeterli veri bulunmamaktadır. Ciddi yan etkileri olmasından dolayı COVID-19 için uygun bir ajan olmadığı düşünülmektedir (Memikoğlu ve Genç, 2020; İskit ve ark., 2021; Salian ve ark., 2021).

2.12.7.İnterferonlar (INF- α , INF- β)

MERS-CoV üzerinde *in vitro* etkinlikleri bilindiğinden dolayı SARS CoV-2 tedavisinde faydalı olacağı düşünülen interferonların genellikle ribavirin ve LPV/r ile kombine olarak kullanılmıştır. Ancak interferonların özellikle ribavirin kombinasyonları ile sitopeni ve hepatotoksisite gibi ciddi yan etkileri olabileceği vurgulanmaktadır. Dolayısıyla *in vitro* çalışmalarındaki bu çelişkiler ve klinik çalışmalarda yetersizlikler sebebiyle SARS CoV-2 tedavisi için kullanımları önerilmemektedir (Memikoğlu ve Genç, 2020; İskit ve ark., 2021; Salian ve ark., 2021).

2.12.8.Tosilizumab

Bir monoklonal antikor olan tosilizumab, membrana bağlı veya çözüner interlökin-6 reseptörlerini (rIL-6) inhibisyonunda rol oynar ve esas olarak romatoid artrit tedavisinde kullanılmaktadır. Çin'in COVID-19 tedavi kılavuzunda IL-6 seviyesi yüksek olan ciddi vakalarda kullanımını önerilmektedir. Viral enfeksiyonda meydana gelebilecek olan sitokin fırtınası ve beraberinde gelen ağır klinik tablonun engellenebileceği düşünölmektedir ve herhangi bir yan etki görölməsi beklenmemektedir (Memikoğlu ve Genç, 2020; İskit ve ark., 2021; Salian ve ark., 2021).

2.12.9.Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin etkileri için yapılan çalışmalar çoğunlukla retrospektif ve gözlemsel olup ağır hastaları içermektedir. İlaçların türü ve başlanma süreleri ile uygulama dozları değişkendir. SARS-CoV ve MERS-CoV salgınlarında kortikosteroidlerin viral krilensi geciktirdiği görölmüştür. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; NSAIDs) ACE2 reseptör seviyelerini etkileyerek potansiyel olarak viral enfeksiyonu arttırdığı kabul edilmiştir fakat tüm NSAID'ların aynı potansiyelde olup olmadıkları bilinmemektedir. Verilerin tutarsızlığına bağlı olarak kortikosteroidlerin kullanımında her hasta için ayrı karar verilmesi, zorunlu durumlarda yalnızca belirli dozlarda uygulanması önerilmektedir (Memikoğlu ve Genç, 2020; İskit ve ark., 2021; Salian ve ark., 2021).

2.12.10.Nitazoksanid

Viral replikaasyon sırasında daha çok konağa ait yolaklar üzerinden etkili olan ve SARS CoV-2 için in vitro etkisi olduğu gösterilen antiparaziter ve antiviral bir ajandır. COVID-19 tedavisinde klinik yararının var olup olmadığının anlaşılması için

daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Memikoğlu ve Genç, 2020; İskit ve ark., 2021; Salian ve ark., 2021).

2.12.11.İvermektin

Avustralya’da yapılan bir SARS CoV-2 in vitro çalışmasında FDA onaylı antiparaziter bir ilaç olan ivermektinin virüsün replikasyonunu inhibe ettiği görülmüştür ve bu etkinin klinikteki sonuçlarının görülmesi için çalışmalar yapılması önerilmiştir (Memikoğlu ve Genç, 2020; İskit ve ark., 2021; Salian ve ark., 2021).

2.12.12.İmmün (konvalesan) plazma tedavisi

İmmün (konvalesan) plazma, hiperimmün plazma ya da immüoglobulin tedavisi olarak farklı şekillerde ifade edilebilen bu yardımcı tedavi yöntemi, temel olarak spesifik bir patojene karşı bağışıklık kazanmış hastaların plazmalarının transfüzyonudur. ‘Konvalesan’ kelime olarak ‘iyileşen, güçlenen’ anlamına gelmektedir. Herhangi bir patojenle enfekte olan ve iyileşen canlının plazmasında da bu antijene karşı gelişmiş olan, iyileştiren nötralizan antikorların bulunduğu esası ile konvalesan plazma tedavisi uygulanmaktadır. Nötralizan antikorlar immün plazma içerisinde patojene spesifik olarak oluşurlar ve antijenin farklı yapılarına bağlanabilirler. IgA, IgM ve IgG yapısında olabilen bu antikorlar patojenin konak hücreye girişini, hücre içinde çoğalmasını veya hücreden çıkışını bloke ederek etkilerini gösterebilirler (Memikoğlu ve Genç, 2020; İskit ve ark., 2021).

Temeli 19. Yüzyılın sonlarına dayanan bu yöntem ilk olarak difteri toksini ile test edilerek yöntemin tedavi edici olabileceği görülmüştür. Sonraki yıllarda kızamık, kabakulak veya İspanyol gribi gibi çok sayıda viral enfeksiyonun tedavisinde başvurulan bu yöntemin ölüm riskini azaltıcı etkisi olabileceği de öne sürülmüştür (Marson ve ark., 2020). Daha yakın zamanda ise SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonlarında tercih edilen tedavi yöntemlerinden biri olan immün plazma tedavisinin genel olarak güvenli olduğu düşünülmektedir. Özellikle erken dönem uygulamalarda viral yükte düşüş ve hastalığın seyrinde iyileşme gibi olumlu etkileri görülebilmektedir (Mair-Jenkins ve ark., 2015).

İmmün plazma bağışı için uygun donör seçiminde bazı kriterler sorgulanmaktadır:

- COVID-19 geçiren kişinin iyileştiğini gösteren serolojik bir kanıt olması veya polimeraz zincir reaksiyonu PCR test sonucunun negatif olması
- Eğer semptomatik enfeksiyon geçirdiyse semptomların düzelmesinin ardından en az 14 gün geçmiş olması
- Ölçülebiliyorsa; donörlerin nötralizan antikör titrelerinin 1/320 olması durumunda donörler plazma bağışı için kabul edilebilmektedirler. Sonrasında COVID-19 destek tedavisi için bu şartları sağlayan bireylerin evrensel kan bağış kriterlerine uygunlukları da dikkate alınmaktadır. Kan yoluyla bulaşabilecek hastalıklar açısından serolojik ve moleküler testlerin yapılması, aktif enfeksiyonların kontrolü veya fiziksel muayene gibi uygunlukları sağlayan donörlerden aferez yöntemiyle veya normal kan bağışından sonra plazmanın ayrılması yoluyla immün plazma toplanabilmektedir.

Yaklaşık 200 ml'lik özel kan torbalarında toplanan immün plazmalar direkt kullanılabilir veya dondurularak taze donmuş plazma haline getirilebilir özelliktedir. İki yöntem ile de alıcıya verilmeden önce ürüne olası patojen inaktivasyonu işlemleri (örn; UV ışığı) uygulanmaktadır. Alıcının immünolojik durumu, maruz kaldığı viral yük veya donör plazmasındaki nötralizan antikör düzeyleri, tranfüzyondan sonraki durumunu etkileyebilmektedir. Dolayısıyla immün plazma transfüzyonu bir ünite olarak uygulanmakta olup gerektiğinde tekrar edilmektedir (Kumar ve ark., 2020; İskit ve ark., 2021; <https://www.fda.gov/>, Erişim tarihi: 11 Şubat 2021).

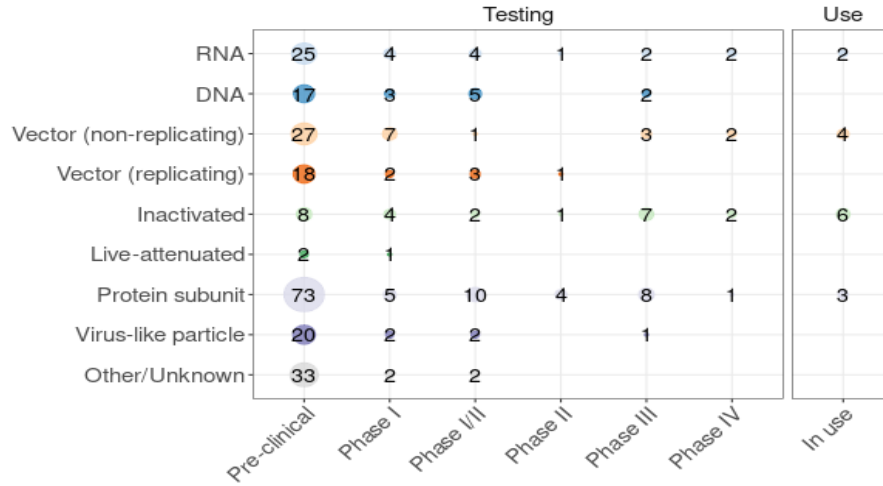
Uzun yıllardır tercih edilen immün plazma transfüzyonu hem profilaksi hem de tedavi amacıyla kullanılabilir (Marson ve ark., 2020). Kuduz, tetanoz veya kızamık gibi enfeksiyonlarda da pasif antikörlerin verilmesi yöntemiyle uygulanan profilaksi, COVID-19 için de mümkün görünmektedir. Risk gruplarına veya sağlık çalışanlarına profilaksi amaçlı immün plazma verilerek tedaviye göre daha başarılı sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir. Mevcut pandemide yüksek hasta

sayısına sahip randomize kontrollü çalışmalar ile immün plazmaların özellikle erken dönemde (en fazla 7 gün içinde) kullanımlarının daha verimli olduğu gösterilmiştir (İskit ve ark., 2021). Ancak ilerleyen dönemlerde de bu tedavi başarısız sayılmamaktadır. Hastalık başlangıcından 16,5 gün sonra immün plazma tedavisi alan 10 ağır COVID-19 vakası ile yapılan bir çalışma tedavinin geç dönemde de etkili olduğunu savunur niteliktedir. Hastalara antiviral ajan ve destek tedaviler ile birlikte nötralizan antikor titresi $>1/160$ olarak ölçülen immün plazma transfüzyonu yapılmıştır. Sonraki 3 gün içerisinde hastalarda klinik olarak belirgin iyileşme ve serolojik değerlerinde düzelme gözlemlenirken 7 gün içerisinde de akciğerdeki radyolojik bulgularda normalleşme kaydedilmiştir (Duan ve ark., 2020).

İmmün plazma tedavisi, standart kan transfüzyon risklerine benzer riskler (alerjik reaksiyonlar vb.) veya enfeksiyonun antikora bağlı olarak şiddetlenmesi (antibody-dependent enhancement; ADE) gibi riskler de taşımaktadır. Ancak SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonuna karşı kullanılan immün plazma tedavileri dikkate alındığında SARS CoV-2 enfeksiyonu için bu tedavilerin güvenli olduğuna inanılmaktadır. Her açıdan dikkatle ve tedbirle uygulandığında immün plazma tedavisinin etkili ve güvenli olduğu söylenebilmektedir (Memikoğlu ve Genç, 2020; Mair-Jenkins ve ark., 2015; Duan ve ark., 2020).

2.12.13.COVID-19 Aşı Manzarası

COVID-19'a karşı etkili ve güvenli aşı geliştirme çalışmaları çok sayıda ülkede başlamış durumdadır. Aralık 2020 itibariyle DSÖ tarafından 300'den fazla aşı adayı belgelenmiştir. Bu adaylardan 96'sı klinik değerlendirme, 23'ü faz III deneme aşamasında iken 15'i kullanılmak üzere kabul görmüştür (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>, https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/, Erişim tarihi: 19 Mayıs 2021). Tüm aşı adaylarının güncel olarak hangi aşamalarda olduğu Şekil 7'deki gibidir.



Şekil 7: COVID-19 aşı adaylarının faz aşamaları (https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/, Erişim tarihi: 19 Mayıs 2021)

Önceki viral enfeksiyonlara en çok da SARS-CoV etkenine dayanarak geliştirilmekte olan çok sayıda aşı adayı arasından en ümit verici gruplar; protein alt birim aşıları, inaktif aşılar, viral vektör aşıları ve gen aşıları olarak sayılabilmektedir (Salian ve ark., 2021). Bunlardan protein alt birim aşıları; tüm patojen yerine patojenin konak bağışıklık sistemini aktive edecek saflaştırılmış bir parçasını içeren aşılardır. Saflaştırılmış bu viral proteinler veya peptitler lipozomlar, virozomlar veya polimerik nanopartiküller olabilmektedir, bağışıklık tepkisi de kullanılan bu antijenlere göre farklılık göstermektedir (Vartak ve Sucheck, 2016). Virozomlar daha önce SARS-CoV ve MERS-CoV enfeksiyonuna karşı aşı geliştirme çalışmalarında kullanılmış olup mevcut pandemide de virozomlar ve lipozomlar daha yaygın olarak kullanılmaktadır (Salian ve ark., 2021). Son verilere göre deneme aşamasında olan 101 protein alt birim aşısı bulunmaktadır. EpiVacCorona (Vector Institute), ZF2001 (Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical; AZLB) ve CIGB-66/Abdala (Center for Genetic Engineering and Biotechnology; CIGB) aşıları ise şu an kullanımda olan 3 farklı protein alt birim aşılarıdır (https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/, Erişim tarihi: 19 Mayıs 2021).

İnaktif aşılar, patojenlerin ışık ve radyasyon gibi fiziksel veya farklı kimyasal yöntemler yardımıyla etkisizleştirilmesi esasına dayanarak formüle edilmektedir.

İnaktif halde konak hücrede çoğalamayan patojenler yalnızca bağışıklık tepkisi uyarmaktadır. Ancak uzun süreli bağışıklık sağlayamadıkları için takviye doz uygulamaları gerekmektedir (Salian ve ark., 2021; Vartak ve Sucheck, 2016). İlk inaktif COVID-19 aşısı ise Çin Ulusal İlaç Grubuna (Sinopharm) Wuhan Biyolojik Ürünler Enstitüsü tarafından geliştirilmiştir. Faz I/II denemelerinde bu aşının düşük oranda yan etki profili sergilediği ve tüm katılımcılarda antikor ürettiği kaydedilmiştir (Xia ve ark., 2020). Wuhan/Sinopharm aşısı Mayıs/2021 verilerine göre kullanımda olan 6 inaktif aşıdan bir tanesidir (https://vacc-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/, Erişim tarihi: 19 Mayıs 2021). Eski adı PiCoVacc olan CoronaVac aşısı da Çin Sinovac Biotech Ltd. tarafından geliştirilen ve kullanılmakta olan diğer bir inaktif aşıdır. CoronaVac aşısı için SARS CoV-2 suşları, virüs ile enfekte olan vakaların bronkoalveolar lavaj sıvısı örneklerinden izole edilerek etkisizleştirilmiştir (Gao ve ark., 2020). Haziran/2020’de faz I/II denemelerinde ciddi yan etkileri bulunmadığı açıklanan Sinovac aşısı için Çin hükümeti bir sonraki ay acil kullanım onayı vermiştir. Faz III denemelerinde güvenli olduğunu gösteren sonuçlar alan Sinovac’ın etkinliği Türk yetkililer tarafından %91,25 olarak belirtilmiştir (<https://www.nytimes.com/interactive/2020/health/sinovac-covid-19-vaccine.html>, Erişim tarihi: 7 Mayıs 2021). Ocak/2021’de uygulanmaya başlanmasının ardından Türkiye’de 11 839 079 kişinin <https://covid19asi.saglik.gov.tr/>, Erişim tarihi: 21 Mayıs 2021), KKTC’de ise 51 434 kişinin iki doz aşı uygulaması tamamlanmış durumdadır (<https://asibilgisistemi.com/>, Erişim tarihi: 21 Mayıs 2021).

Viral vektör aşıları, patojenin antijenik bir yapısını kodlayan genlerin viral bir vektöre eklenmesiyle geliştirilmektedir. COVID-19 için konak hücrede replike olabilen veya olmayan adenovirüsler viral vektör olarak kullanılabilir. SARS CoV-2 S proteinini kodlayan genler ise çoğunlukla ana hedef bölgeleri olarak seçilmektedir. Şu an kullanılmakta olan 4 aşı da antijenin S protein kodlayan gen bölgelerini taşıyan, replike olmayan viral vektör aşılardır. Oxford Üniversitesi ve AstraZeneca firmasının geliştirdiği ChAdOx1-S aşısı Şubat/2021’de DSÖ tarafından acil kullanım onayı almıştır. Janssen İlaç Firması tarafından Ad26.COVS.S aşısı, CanSino Biologics, Pekin Biyoteknoloji Enstitüsü Ad5-nCoV ve Rusya Gamaleya

Araştırma Enstitüsü Gam-COVID-Vac/Sputnik V aşıları, kullanımda olan diğer viral vektör aşılarıdır. https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/, Erişim tarihi: 19 Mayıs 2021; Dai ve Gao, 2020).

Gen aşıları ise antijenik molekülün doğrudan konak hücreye uygulanması esasına dayanmaktadır. Konak hücrede sentezlenmesi istenen molekülün genetik kodunu taşıyan DNA plazmidi veya hedef proteinin sentezini başlatacak mRNA molekülleri konak hücreye gönderilir. SARS CoV-2'ye karşı geliştirilen gen aşılarında hedef alınan bölge, viral vektör aşılara benzer şekilde çoğunlukla S proteinidir. Aşı uygulanmasından sonra konakta S protein antijenlerinin üretilmesi ve bağışık yanıtın oluşması beklenmektedir. Gen aşıları potansiyel olarak diğer aşılara göre daha avantajlı ve daha güvenli sayılabilmektedir; enfeksiyon söz konusu olmadığından immun sistemi baskılanmış hastalarda kullanılabilirler. Sentetik DNA aşıları daha kısa sürede ve daha büyük miktarlarda geliştirilebildikleri gibi sıcaklığa da mRNA aşılarına göre daha dayanıklıdır. Ancak hücre içine girişleri ve çekirdeğe erişimleri daha zordur. DNA aşılardan Inovio; INO-4800 ve AnGes; AG0302-COVID-19 için çalışmalar hala devam etmektedir. DNA aşılarına benzer şekilde hızlı ve büyük ölçekte üretilebilen mRNA aşıları ise sitozolde etki gösterdikleri için nükleer zarı aşmaları gerekmemektedir. Öte yandan RNA aşılarının bağışıklık sisteminde daha kuvvetli hafıza oluşturduğu ve dolayısıyla DNA aşılarına göre daha düşük dozlar gerektirdiği bilinmektedir. Ancak RNA aşıları daha narin moleküler yapıda olduklarından kolay bozulabilmektedirler ve özel saklama koşullarına gerek duymaktadırlar. BioNTech/Pfizer; BNT162b2 aşısının -60°C ila -80°C'de, Moderna; mRNA-1273 aşısının ise -15°C ila -25°C'de muhafaza edilmeleri gerekmektedir ve bu durum bazı ülkeler için depolama ve lojistik açısından sorun yaratabilmektedir. Şu an kullanımda olan BioNTech/Pfizer; BNT162b2 aşısı 31 Aralık 2020'de, Moderna; mRNA-1273 aşısı ise 30 Nisan 2021'de WHO tarafından çok sayıda ülkede tam ve acil kullanım izni alan mRNA aşılarıdır (<https://sarkac.org/92020/12/asi-teknolojileri/>, Erişim tarihi: 24 Aralık 2020; https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/, Erişim tarihi: 19 Mayıs 2021; Salian ve ark., 2021).

COVID-19 etkenini daha iyi tanımlamak, virüsün yayılım zincirini kırmak ve enfeksiyonu önleyebilmek adına önceki SARS-CoV ve MERS-CoV salgınları çalışmalarına bir zemin oluştursa da aşuların hızla geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Etkenin potansiyel mutasyonları ve tekrar enfeksiyonlar, alınması gereken önlemleri işaret etmektedir. Mevcut durumda da çok daha fazla sayıda aşı geliştirme çalışması devam etmektedir; aşı adaylarının kolay üretilebilmesi, formülasyonlarının uzun süreli taşıma ve depolamaya uygun olması ve dünya çapında hızla uygulanabilmesi odaklanılması gereken önemli noktalardır (Park ve ark., 2021).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Çalışmanın Tasarımı

Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi Kan Bankası'na Temmuz 2020-Şubat 2021 tarihleri arasında kan ve aferez trombosit bağışı yapmak üzere başvuran 400 donör çalışmamıza dahil edilmiştir.

Kan ve aferez trombosit bağışı yapacak olan tüm donörlerin kan bağış kriterlerine uygunluğu aşağıdaki parametreler ile değerlendirilmiştir (World Health Organization, Blood Donor Selection; Guidelines on assessing donor suitability for blood donation. 2012.).

- Yaş (18-65 yaş arasında)
- Vücut ağırlığı (en az 50 kg)
- Nabız (düzenli ve 60-100/dk)
- Vücut sıcaklığı (en çok 37,5°C)
- Hemoglobin değeri (kadınlarda en az 12,5 g/dL, erkeklerde ise en az 13,5 g/dL)
- Sistolik kan basıncı (100-140 mmHg), diastolik kan basıncı (60-90 mmHg)

Yukarıda belirtilen kriterlere sahip bireyden kan veya aferez trombosit bağışı kabul edilmiştir. COVID-19 öyküsü olan ve/veya COVID-19 ile ilişkili semptomları

(öksürük, ateş, titreme, boğaz ağrısı, baş ağrısı, vb.) bulunan katılımcılar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahi edilen donör adayların tamamına; kişisel bilgilerini, ilaç kullanımlarını, akut ve/veya kronik rahatsızlıkları olup olmadığını, tıbbi müdahale geçmişleri hakkında bilgilerin edinileceği soruları içeren standart onam formu sunulmuştur. Sağlık durumlarında kan bağıışı için engel oluşturacak bir durum olmayan adaylara flebotomi işlemi uygulanmıştır.

3.2.Veri Toplama Formları

Çalışmaya başlamadan önce Yakın Doğu Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan yazılı izinler alınmıştır (NEU/2020/81-1139). Verilerin toplanması aşamasında çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul etmiş donörlere çalışma hakkında bilgi verildikten sonra sözel onamları alınmıştır. Bilgi toplama formu; yaş, cinsiyet gibi sosyo-demografik özellikler, kronik rahatsızlıklar, sigara kullanımı, sağlık personeli olup olmama durumu, Kasım 2019'dan sonraki seyahat öyküsü ve KKTC'de ilk COVID-19 vakasının tespit edildiği 10 Mart 2020 sonrasında ateşli hastalık geçirip geçirmediği sorgulayan önceden hazırlanmış sorulardan oluşmaktaydı.

3.3.Antikor Testi

Donörlerden toplanan serum örnekleri çalışmanın yapılacağı süreye kadar - 80°C'de saklanmıştır. Serum örneklerinde Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Abbott ARCHITECTplus ci4100 cihazında SARS CoV-2 spesifik IgG antikor taraması yapılmıştır.



Resim 1: Abboott ARCHITECTplus cihazı (Yakın Doğu Üniversite Hastanesi Laboratuvarı)

Serum örneklerinden SARS-CoV-2 IgG antikorunu (Abbott Ireland Diagnostics Division, Finisklin Business Park, Sligo, Ireland) kemilüminesans mikropartikül immunoassay (CMIA) yöntemiyle bakılmıştır.



Resim 2: SARS CoV-2 IgG antikor kiti (Yakın Doğu Üniversite Hastanesi Laboratuvarı)

SARS-CoV-2 IgG antikorlarının referans aralığı $<1,4$ S/CO Negatif ve $\geq 1,4$ S/CO Pozitif olarak belirtilmektedir. SARS-CoV-2 IgG testi pozitif saptanan serumlarda SARS-CoV-2 IgM (Abbott Ireland Diagnostics Division, Finisklin

Business Park, Sligo, Ireland) testi CMIA yöntemiyle ve üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmıştır. Üretici firmanın tarafından duyarlılığı > 99% olarak belirtildiği testin endeks değeri cutoff 1,0, IgM için kullanıldı.

3.4.İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi (Statistical Package of the Social Sciences) Demo Ver 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı ile yapıldı. Verilerin analizinde öncelikli olarak frekans ve yüzde dağılımları yapılmış ardından normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testiyle incelenmiştir. Donörlerin sosyodemografik verileri ve anket sorularına verdikleri yanıtlarının değerlendirilmesinde Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ olarak değerlendirilmiştir.

4.BULGULAR

Kan ve aferez trombosit bağıışı yapan 400 donörün dahil edildiği çalışmamızda, donörlerin yaş ortalaması $35,08 \pm 9,50$ (18-63 arasında) idi. Sosyodemografik özelliklerinden cinsiyete göre dahilimi değerlendirdiğimizde, donörlerin 376 (%94)'sinin erkek, 24 (%6)'ü ise kadın olduğunu belirledik. Çalışmamıza katılan donörlerin 144 (%36)'ü Türkiye (TC), 240 (%60)'ı KKTC ve 16 (%4)'sı ise yabancı uyruklu kişilerden oluşmaktaydı.

SARS-CoV-2 IgG antikorları %1,5 (n: 6) oranında pozitif bulunmuştur. Pozitif IgG sonuçlarının ortalaması $4,72 \pm 2,05$ (1,44-7,06) idi. SARS-CoV-2 IgG testi pozitif bulunan kişilerin 5 (%83,3)'i erkek, 1 (%16,7)'i ise kadın olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda cinsiyet ile SARS-CoV-2 IgG pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,312$). IgG antikoru pozitif saptanan 6 kişinin yaş ortalaması $38,33 \pm 12,23$ (27-57 arasında) idi. SARS-CoV-2 IgG pozitif ve negatif kişilerin yaş ortalamaları arasında bir fark görülmedi ($p=0,400$) (Tablo 3).

TC vatandaşı 1 (%0,7), KKTC vatandaşı 5 (%2,1) kişinin IgG antikorları pozitif iken, hiçbir yabancı uyruklu kişide SARS-CoV-2 IgG pozitifliği tespit edilmemiştir. Uyruklar ile SARS-CoV-2 IgG pozitifliği arasında istatistiksel olarak herhangi bir ilişki bulunmadı ($p=0,489$) (Tablo 3).

Temmuz 2020-Şubat 2021 tarihleri arasında toplanan serumlarda SARS-CoV-2 IgG pozitifliği en sık (4/6, %36,4) şubat ayında tespit edilmiştir. Şubat ayı içerisinde tespit edilen IgG pozitifliğinin diğer aylarda toplanan serumlardaki pozitiflik oranına göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir ($p=0,000$) (Tablo 3).

Tablo 3: Temmuz 2020-Şubat 2021 tarihleri arasında SARS CoV-2 spesifik IgG antikorlarının ölçülmesi

	Temmuz	Ağustos	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık	Ocak	Şubat	p
IgG Pozitif (n, %)	0, 0	2, 2	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	0, 0	4, 36.4	0.000
IgG Negatif (n, %)	22, 100	98, 98	103, 100	88, 100	56, 100	15, 100	5, 100	7, 63.6	

Çalışmaya katılan kişilerin 230 (%57,5)'u sigara kullandığını ifade ederken, 170 (%42,5)'i sigara kullanmadığını belirtmiştir. SARS-CoV-2 IgG pozitifliği ile sigara alışkanlığı arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,052$). Ayrıca, kronik hastalık, yurt dışı öyküsü, ateşli hastalık öyküsü ve sağlık personeli olup olmama durumları ile SARS-CoV-2 IgG pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmemiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Çalışmadaki donörlerin anket yanıtları ile seropozitiflik oranı arasındaki istatistiksel analiz sonuçları

	SARS-CoV-2 IgG negatif	SARS-CoV-2 IgG pozitif	P
Sigara kullanıyor musunuz?			
Evet	229/394 (99.6)	1/6 (0.4)	0.052
Hayır	165/394 (97.1)	5/6 (2.9)	
Kronik hastalığınız var mı?			
Evet	29/394 (96.7)	1/6 (3.3)	0.376
Hayır	365/394 (98.6)	5/6 (1.4)	
Yurt dışı öykünüz var mı?			
Evet	98/394 (99.0)	1/6 (1.0)	0.539
Hayır	296/394 (98.3)	5/6 (1.7)	
Ateşli hastalık öykünüz var mı?			
Evet	27/394 (96.4)	1/6 (3.6)	0.355
Hayır	367/394 (98.7)	5/6 (1.3)	
Sağlık personeli misiniz?			
Evet	20/394 (95.2)	1/6 (4.8)	0.278
Hayır	374/394 (98.7)	5/6 (1.3)	

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

COVID-19'un gerçek etkisi ölçmek, bulaşma potansiyelini takip edebilmek ve bu salgının yayılmasını kontrol edebilmek için asemptomatik vakaların tespit edilmesi büyük önem taşımaktadır (Day, 2020). 2020 yılının şubat ayında Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nden yayınlanan en büyük vaka raporuna göre 72 314 vakanın 889'u (%1'i) asemptomatikti (Wu ve McGoogan, 2020). 1 439 323 776 nüfusa sahip olan Çin'de toplam vaka sayısı 91 061, toplam ölüm sayısı 4 636'dır. Çin nüfusunun oldukça kalabalık olması göz önüne alındığında serolojik testlerin artırılması ile daha fazla vakanın tespit edilebilmesi olasıdır (<https://www.worldometers.info/coronavirus/#news>, Erişim tarihi: 29 Mayıs 2021). Yine Şubat 2020'de Princess Cruises'ın Diamond Princess adlı gemisi bir yolcunun SARS CoV-2 etkenine maruz kalmasının ardından karantinaya alındı. İki hafta karantina süresinden sonra PCR testi uygulanan 3 063 kişi arasından 634 kişi SARS

CoV-2 için pozitif olarak tespit edildi. Doğrulanmış 634 COVID-19 vakasının ise 328'i asemptomatikti. Asemptomatik vakaların yüzdesi günden güne arttı. Daha sonra semptom gösteren veya hiç semptom göstermeyen vakalar dikkate alındığında ise gemideki toplam yolcu ve mürettebat sayısı için asemptomatik COVID-19 vakalarının tahmini oranı %17,9 olarak raporlandı (Mizumoto ve ark., 2020).

Şubat 2020'nin başında Çin'in Wuhan kentinden tahliye edilen Japonya vatandaşları arasında, vaka sayılarındaki artış göz önüne alınarak olası asemptomatik COVID-19 vakalarını için tarama yapılmıştır. Tahliye edilen 565 vatandaşın %30,8'inin semptomsuz olarak SARS CoV-2 etkenini taşıdığı tahmin edilmiştir (Nishiura ve ark., 2020). Benzer şekilde Çin'in Jiangsu eyaleti Nanjing şehrinde COVID-19 hastalarının yakın temaslılarına yönelik bir taramada asemptomatik olarak SARS CoV-2 ile enfekte olduğu doğrulanan 24 vaka tespit edilmiştir. Hastanede yatış süresince bu 24 hastanın 7'si (%29,2) hiçbir semptom geliştirmemiştir (Hu ve ark., 2020). Başka bir raporda Çin'in Anyang bölgesinde 5'i COVID-19 hastası olan 6 kişilik bir aile kaydedilmiştir. Ailenin 5 üyesini COVID-19 için pozitif RT-PCR test sonuçlarına sahipken Wuhan'a seyahat öyküsü olan diğer 1 kişi yalnızca kısa bir süre için pozitif olarak kalmış ve sonra negatif olarak test edilmiştir. Ayrıca negatif sonucu olan aile üyesi enfekte durumda iken hiçbir semptom göstermemiştir. Diğer aile bireylerinden ise üçü orta derecede enfeksiyon geçirirken ikisinde şiddetli zatürre gelişmiştir. Bu aile raporunda koronavirüsün, seyahat eden asemptomatik birey tarafından aileye taşınmış olabileceği düşünülmektedir (Bai ve ark., 2020). Dünya çapında gerçek vaka sayısının tespit edilenden daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Henüz tanı almamış asemptomatik enfeksiyonların saptandığı çalışmalar da bu düşüncüyü destekler niteliktedir (İskit ve ark., 2021).

İspanya; 46 771 294 nüfuslu bir ülkedir ve ülke genelinde 3 668 658 kişinin enfekte olduğu, 79 905 kişinin ise hayatını kaybettiği kaydedilmiştir (<https://www.worldometers.info/coronavirus/#news>, Erişim tarihi: 29 Mayıs 2021). COVID-19 pandemisinden en çok etkilenen Avrupa ülkelerinden biri olarak kabul edilen İspanya'da 2020'nin ilk yarısında salgının gerçek boyutunu değerlendirmek

için serolojik tanı testlerinin ve asemptomatik taşıyıcılığın önemini vurgulayan bir araştırma yapılmıştır. Bu araştırmanın sonuçlarına göre seroloji ile belirlenen COVID-19 enfeksiyonlarının en az üçte biri asemptomatiktir. Diğer çalışmalara benzer şekilde bu sonuçlar da toplum sağlığı için alınan koruyucu önlemlerin sürdürülmesini desteklemektedir. Öte yandan sağlıklı bireylerin de COVID-19 tanı yöntemleri ile olası sessiz enfeksiyona karşı kontrol edilmelerinin hasta bireylerin izole edilmesi kadar yararlı olacağını düşündürmektedir (Pollán ve ark., 2020).

İspanya'dan daha kalabalık bir Avrupa ülkesi olan İtalya; 60 380 707 nüfusa sahiptir. Pandemi süresince ülkede 4 213 054 vaka, 126 002 ölüm rapor edilmiştir (<https://www.worldometers.info/coronavirus/#news>, Erişim tarihi: 29 Mayıs 2021). İtalya'da Şubat 2020'de COVID-19 sebebiyle ilk ölümün Vo kasabasında gerçekleşmesinin ardından bölgede 14 gün kapanma kararı verilmiştir. Kasabanın 3 275 sakininin neredeyse tamamına, kapanmanın öncesinde ve sonrasında tarama testi yapılmıştır. Doğrulanmış SARS CoV-2 enfeksiyonlarının %42,5'inin asemptomatik olduğu, sonrasında da bu bireylerde hiçbir semptom gelişiminin görülmediği kaydedilmiştir. Çalışmanın önemli bir sonucu da; RT-PCR analizlerinden elde edilen verilere göre semptomatik ve asemptomatik COVID-19 vakalarının viral yüklerinin farklılık göstermemesidir. Tek başına bu sonuç bile sessiz enfeksiyonların salgının yayılmasına nasıl yardımcı olduğunu düşündürmektedir (Lavezzo ve ark., 2020).

Öte yandan Kalifornia; ABD'nin batısında yer alan 39,5 milyondan fazla insanın yaşadığı nüfus yoğunluğu en yüksek eyalettir (<https://data.census.gov/cedsci/>, Erişim 21 Şubat 2021). Mevcut pandemide Kuzey Kalifornia'nın Santa Clara bölgesinde yüksek sayıda COVID-19 vakası tespit edilmiştir. Doğrulanmış vaka sayılarında artış devam ederken viral yayılmada asemptomatik bulaşıcılığın da etkisi olabileceği ve serolojik tanı yöntemlerinin de yapılması gerektiği düşünülerek bu bölgede bir tarama yapılmıştır. 612'si çocuk 3 300 kişi ile yapılan taramada popülasyon demografisi göz önüne alınarak SARS CoV-2 için spesifik antikor seroprevalansı %2,8 olarak tahmin edilmiştir (Bendavid ve ark., 2020).

COVID-19 pandemisi ile ilgili olarak diğerk bir önemli nokta çocuklardaki tablodur. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından yayınlanan vaka raporuna göre 44 672 vakanın %1'inden azının (416 vaka) 10 yaşın altında olduğu kaydedilmiştir (Wu ve McGoogan, 2020). Wuhan'da da 16 yaş altındaki COVID-19 hastalarını tedavi eden Wuhan Çocuk Hastanesi'nde çocukların yetişkinlerin aksine daha hafif klinik belirtiler gösterdiği rapor edilmiştir. Aynı raporda SARS CoV-2 enfeksiyonu doğrulanmış 171 vakadan 27'sinde (%15,8) herhangi bir semptom veya radyolojik bulgu saptanmamıştır. Tarama sonucu tespit edilen asemptomatik hastaların oranı, asemptomatik taşıyıcılığın önemini, erken tespit edilebilmeleri için tarama testlerinin gerekliliğini göstermektedir (Lu ve ark., 2020).

Toplumlarda benzer seroprevalans çalışmalarına büyük ölçüde ihtiyaç vardır. Çünkü salgının önüne geçilebilmesi için yalnızca tanı almış vakaların izole edilmesi ve tedavi edilmesi yeterli değildir. Yayılımın yarısından fazlasının semptomu olmayan kişilerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Fakat bu asemptomatik olguların tespit edilebilmesi son derece zordur. Farklı ülkelerde veya farklı yaş aralıklarında birçok değişkene bağlı olabilirler. Bu sebeple farklı popülasyonlarda daha fazla serolojik taramanın yapılması salgının gerçek boyutu hakkında daha doğru bilgiler verecektir (Johansson ve ark., 2021; Oran ve Topol, 2020). Örneğin; Almanya'nın küçük bir kasabasında gerçekleştirilen karnaval şenliklerinin ardından bölgede SARS CoV-2 taraması amacıyla ve aynı zamanda olası asemptomatik taşıyıcıları tespit edebilmek adına SARS CoV-2 IgG spesifik antikor taraması yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre bu topluluktaki vaka sayısı resmi olarak bildirilen vaka sayısından neredeyse 5 kat daha fazladır ve SARS CoV-2 taşıdığı tespit edilen bireylerin %22,2'si asemptomatiktir (Streeck ve ark., 2020). Türkiye'de acil servise başvuran hastalarda tesadüfen teşhis edilen COVID-19 vakaları bildirilmiştir. 1 Mart 2020-1 Mayıs 2020 tarihleri arasında COVID-19 semptomları olmayan, travmatik yaralanmalar sebebiyle acil servise başvuran hastaların 81'inde COVID-19 pnömonisi tespit edilmiştir. Asemptomatik enfeksiyonu olan vakaların en erken sürede tanı alması ve izole edilmesi, hastalığın yayılma oranını azaltabilecek etkiye sahiptir. Öte yandan tesadüfen tespit edilen vakalar COVID-19 tarama testlerinin arttırılması gerektiğini vurgulamaktadır (Kurt ve Güneş, 2021). Asemptomatik enfeksiyonlar semptomsuz bir şekilde iyileşebilirler veya daha sonra semptom

geliştiren pre-septomatik vakalara dönüşebilirler. Her iki durumda da virüsün enfekte kişiden bulaşabilme potansiyeli benzerdir. Dolayısıyla asemptomatik vakalar pandemi zincirinde önemli risk faktörleridir (Johansson ve ark., 2021).

COVID-19 yayılımının önüne geçebilmek için kan donörlerinde serolojik taramaların yapılması anlamlı sonuçlar verecek bir adım olabilir. Kan bağışı yapan bireyler arasındaki olası asemptomatik vakalar tespit edilebilir ve bu kişilerin bulaştırıcılık riskleri ortadan kaldırılabilir. Ayrıca ülkelerin nüfus yoğunluklarına göre gerçek vaka sayıları da tahmin edilebilir. Almanya’da üç farklı eyalet ile birlikte yürütülen bir çalışmada, kan bağışı yapan 3 186 donörün 29’unda (%0,91) SARS CoV-2 IgG seroprevalansı tespit edilmiştir. Saptanan seropozitif vakalar toplumda tanı almamış daha fazla vaka olabileceğini göstermektedir (Fischer ve ark., 2020). Aynı çalışmada, resmi olarak Haziran/2020’ye kadar Alman vatandaşların sadece %0,2’sinin enfekte olduğu belirtilmiştir (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Fallzahlen.html, Erişim tarihi: 17 Haziran 2020). Fakat 84 028 088 nüfusa sahip bir ülke olan Almanya’da vaka sayısının tespit edilenden daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (<https://www.worldometers.info/coronavirus/#news>, Erişim tarihi: 29 Mayıs 2021; Fischer ve ark., 2020). Kan bağışçıları ile seroprevalans çalışmaları yapan ülkeler ile ilgili güncel rakamlar Tablo 5’de yer almaktadır.

Tablo 5: Kan bağışçılarında serolojik tarama çalışması yapan beş ülkenin güncel nüfusları, COVID-19 vaka sayıları ve seropozitiflik oranları (<https://www.worldometers.info/coronavirus/#news>, Erişim tarihi: 29 Mayıs 2021; Mahallawi ve Al-Zalabani, 2021; Filho ve ark., 2020; Erikstrup ve ark., 2021; Slot ve ark., 2020; Uyoga ve ark., 2021; Fischer ve ark., 2020).

Ülke	Nüfus	Toplam Vaka	Seropozitif
Suudi Arabistan	35 306 179	448 284	%19,31

Brezilya	213 934 926	16 471 600	%3,3
Danimarka	5 810 789	279 434	%1,9
Hollanda	17 169 432	1 644 699	%2,7
Kenya	54 844 522	170 485	%4,3
Almanya	84 028 088	3 684 672	%0,91

2020'nin Mayıs-Temmuz ayları arasında Suudi Arabistan'ın Medine kentinde kan donörleri arasında serolojik tarama yapılmıştır. Kan bağışı yapan sağlıklı 1 212 erkek bireyin 234'ü seropozitif olup, SARS CoV-2 spesifik antikor seroprevalansı %19,31 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre Suudi Arabistan'da eş zamanlı olarak tespit edilmiş vaka sayısının daha yüksek olabileceği tahmin edilmektedir (Mahallawi ve Al-Zalabani, 2021).

Brezilya'nın Rio de Janeiro eyaletinde 2 857 kan bağışçısının katılımı ile gerçekleştirilen bir çalışmada SARS CoV-2 seroprevalansı %3,3 (Filho ve ark., 2020), Danimarka'da 20 640 kan bağışçısı ile yapılan bir çalışmada %1,9 (Erikstrup ve ark., 2021), Hollanda'da 7 361 kan bağışçısı ile yapılan başka bir çalışmada ise %2,7 bulunmuştur (Slot ve ark., 2020). Kenya'da toplumdaki SARS CoV-2 yayılımını belirlemek amacıyla 2020 yılının Nisan-Haziran ayları arasında 3 098 kan bağışçısından alınan örneklerin taranması sonucu SARS CoV-2 için seroprevalans %4,3 olarak bulunmuştur (Uyoga ve ark., 2021).

Farklı ülkelerdeki kan bağışçılarından belirlenen SARS CoV-2 seropozitiflik oranları ile tespit edilemeyen asemptomatik vakaların belirlenmesi, ülkelerin nüfusları ve onaylanmış vaka sayıları dikkate alındığında gerçek vaka sayılarının belirlenenden daha yüksek olduğu yönündeki tahminleri doğrular niteliktedir.

YDÜ Hastanesi Kan Bankası'na kan ve aferez trombosit bağışı yapmak üzere başvuran 400 donör ile yaptığımız bu çalışmada SARS CoV-2 spesifik antikor seroprevalansı %1,5 bulundu. Benzer çalışmalarda olduğu gibi bu sonuç, herhangi

bir belirti göstermediği için tespit edilemeyen vakaların önemini vurguladı. Bu bireyler enfeksiyonu çok sayıda insana aktarmış ve/veya ciddi enfeksiyonlara sebep olmuş olabilirler. Kuzey Kıbrıs'ta kan ve aferez donörlerinde yaptığımız bu çalışmada seropozitiflik oranı diğer ülkeler ile karşılaştırıldığında (Almanya hariç) düşük bulundu. Bunun nedeni KKTC nüfusu ve ülkedeki mevcut enfeksiyon tablosu olabilir. Ancak yüzdeleri ne olursa olsun asemptomatik vakalar enfeksiyonun sessiz taşıyıcıları olarak nitelendirilebilir. Dolayısıyla sağlıklı olduğunu düşünen bireylerin de SARS CoV-2 tanı yöntemleri ile test edilmelerinin salgının yayılmasını önlemek adına faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Güncel veriler ile Kıbrıs'taki toplam vaka sayısı 72 363 iken kaybedilen hasta sayısı 360'tır (<https://www.worldometers.info/coronavirus/#news>, Erişim tarihi: 29 Mayıs 2021). KKTC'de ise toplam vaka sayısı 7 139 iken kaybedilen hasta sayısı 33'tür (<https://saglik.gov.ct.tr/>, Erişim tarihi: 28 Mayıs 2021). Kıbrıs Cumhuriyeti'nde salgının görülmeye başlandığı Mart/2020 ile Mayıs/2020 tarihleri arasında COVID-19 tanısı alan pozitif olguların %30,8'inin asemptomatik olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç ile bireysel ve toplumsal olarak koruyucu sağlık önlemlerinin erken ve kapsamlı olarak uygulandığı gösterilmektedir. Ülke genelinde alınan karantina kararları, temaslı bireylerin kontrolü ve geniş ölçüde tarama testlerinin yapılması gibi önemli uygulamalar Kıbrıs Cumhuriyeti'ndeki COVID-19 salgınını kontrol etmek için etkili olmaktadır ancak salgın süresince devamlılığına ihtiyaç duyulmaktadır (Quattrocchi ve ark., 2020).

Kıbrıs, Akdeniz'deki en büyük üçüncü ada olma özelliğine sahip bir ada ülkesidir. Bir yarısı Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti diğer yarısı Güney Kıbrıs Rum Kesimi diye adlandırılan adanın toplam nüfusu yaklaşık 876 bindir. Ada, ilk vakanın görülmesinin ardından sıkı önlemler alarak, seyahat kısıtlamaları ve kapanma uygulamalarına başlamıştır. Bireysel olarak sosyal mesafe ve doğru hijyen kurallarına uyulması ile birlikte salgının kontrol altına alınmasında başarılı olmuştur. Yılın ikinci yarısına doğru kapanma uygulamalarında esneklikler yapılması, hava-deniz yolu ulaşımının kontrollü olarak açılması, eğitimin devam ettirilmesi ve muhtemelen başka birçok faktörün bir araya gelmesiyle vaka sayılarında artış

görülmeye başlanmıştır. 2020 yılının ağustos ayında vaka sayısı temmuz ayındaki vaka sayısının iki katından daha fazla olarak kaydedilmiştir. Bu durum, Ada'nın pandeminin ikinci dalgasından etkilenmiş olduğunu göstermektedir. Ayrıca, bu aylar arasında vaka sayısında artış gözlenmesinin nedeninin, yapılan test sayılarının neredeyse iki katına çıkartılmış olmasından kaynaklandığı da düşünülmektedir. Ne kadar tarama yapılırsa o kadar fazla enfeksiyonun tespit edilmesi olasıdır (Sultanoğlu ve ark., 2020; Quattrocchi ve ark., 2020; Kakoullis ve ark., 2021).

COVID-19, Kıbrıs gibi diğer ada ülkelerini de etkilemiş durumdadır. Adaların kara ile sınırlarının olmaması, nüfus yoğunluklarının nispeten daha az olması gibi faktörler pandeminin ilk dalgasında etkiyi azaltsa da zaman ilerledikçe durdurmaya yetmemiştir. Avrupa'nın diğer ada ülkeleri Malta ve İzlanda'da pandemi etkisi Kıbrıs'a benzer şekilde görülmüştür. 514 564 nüfuslu Malta, 364 134 nüfuslu İzlanda ve Kıbrıs'a göre, muhtemelen nüfus yoğunluğu ile ilişkili olarak daha geniş viral yayılım yaşanmıştır. Pandemi dalgalanmalarının ardından Malta'da tedbirlerin uygulanmaması veya yetersiz kalmasından dolayı yüksek viral yayılım söz konusudur. Öte yandan nüfus dağılımlarına göre değerlendirildiğinde İzlanda, önemli enfeksiyon oranıyla mücadele etmektedir. Bu üç ada ülkesi içinde yalnızca Kıbrıs'ın viral yayılımı etkin bir şekilde kontrol edebildiği görülmektedir (Cuschieri ve ark., 2020). Öte yandan Tayvan; 23 856 074 nüfuslu bir Doğu Asya ada ülkesidir. Adada doğrulanmış vaka sayısı 7 916 iken 99 ölüm kaydedilmiştir (<https://www.worldometers.info/coronavirus/#news>, Erişim tarihi: 29 Mayıs 2021). 15 Ocak-18 Mart 2020 arasında adada onaylanmış ilk 100 COVID-19 hastası ve yakın temaslıları arasında bir çalışma yapılmıştır. Sonuçlarına göre ise 100 hastanın 9'unun asemptomatik olduğu ve bunların daha sonra da hiç semptom geçirmediği gözlemlenmiştir. Enfekte bireylerle temaslı olan 2 761 kişiden de (4'ü asemptomatik) 22 kişinin hastalandığı tespit edilmiştir. Nüfus yoğunluğu düşünüldüğünde çalışmanın sonuçları vaka sayılarının tespit edilenden daha fazla olduğunu göstermektedir. Ayrıca pandemi kontrolü için daha fazla serolojik tarama yapılmasının ve olası enfeksiyonların erken tespit edilebilmesinin faydalı olacağı düşünülmektedir (Cheng ve ark., 2020; Steinbrook, 2020).

Son olarak Japonya ise 126 123 057 nüfusu olan ve çok sayıda adadan oluşan oldukça büyük bir takımadadır. Japonya'dan bugüne kadar 738 075 onaylanmış vaka ve 12 819 ölüm bildirilmiştir (<https://www.worldometers.info/coronavirus/#news>, Erişim tarihi: 29 Mayıs 2021). Erken pandemi döneminde (Şubat-Mart 2020 arasında) asemptomatik hastaların belirlenmesinin, enfeksiyonun yayılmasını önlemek için kritik öneme sahip olduğunu gösteren bir çalışma yapılmıştır. COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan 112 vakanın 38'i (%33,9) asemptomatik bulunmuştur. Hasta sayısının az olmasına rağmen elde edilen sonuçlar viral yayılım için vaka tespitinin önemini göstermektedir (Imai ve ark., 2020).

COVID-19 süresi boyunca yapılan çok sayıda çalışma bazı parametreler ile SARS CoV-2 spesifik antikor seroprevalansı arasında ilişkiler de ortaya çıkarmaktadır. Örneğin; Shenzen'de 55 asemptomatik COVID-19 hastası bireyde 18-29 yaş arası genç bireylerde asemptomatik taşıyıcılığın nadir görüldüğü saptanmıştır (Wang ve ark., 2020). Farklı olarak Brezilya Rio de Janeiro kentinde kan donörleri ile yapılan çalışmada genç bireylerde SARS CoV-2 spesifik antikor seroprevalansı daha yüksek oranda tespit edilirken cinsiyet farklılığı ile seroprevalans arasında bir ilişki bulunmamıştır (Filho ve ark., 2020). Benzer şekilde Hollanda'da ve Kenya'da kan bağışçıları ile yapılan çalışmalarda genç donörlerde seroprevalans oranı daha yüksek bulunurken cinsiyet ile seroprevalans arasında bir ilişki bulunmamıştır (Slot ve ark., 2020; Uyoga ve ark., 2021). Almanya, Suudi Arabistan, İspanya ve İtalya'da da yaş dağılımlarının veya farklı cinsiyetlerin SARS CoV-2 spesifik antikor seroprevalansı arasında herhangi bir ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalar yapılmıştır (Streeck ve ark., 2020; Fischer ve ark., 2020; Mahallawi ve Al-Zalabani, 2021; Pollán ve ark., 2020; Lavezzo ve ark., 2020). Bu çalışmanın sonuçları da seroprevalansın yaş ve cinsiyet ile ilişkili olmadığı yönündeki bulguları destekler niteliktedir.

Yapılan bazı seroprevalans çalışmalarının sonuçları araştırmanın yapıldığı bölgenin coğrafik konumu ile ilişkilendirilmiştir. İspanya'da merkezi bölgelerde kıyı bölgelere oranla seroprevalans daha yüksek bulunmuştur (Pollán ve ark., 2020). Danimarka başkent bölgesindeki seroprevalans oranının diğer bölgelerin toplam

oranlarından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Erikstrup ve ark., 2021). Hollanda ve Kenya’da da kan donörleri ile ilgili çalışmalarda bölgesel olarak daha yüksek seropozitif oranlar elde edilmiştir (Slot ve ark., 2020; Uyoga ve ark., 2021). Buna karşılık Almaya ve Brezilya’da kan bağışçılarının ikamet ettikleri bölgeler ve bölgelerin coğrafik konumları arasında bir ilişki bulunmamıştır (Fischer ve ark., 2020; Filho ve ark., 2020). KKTC’de yapılan bu çalışmada da kan bağışçılarının ikamet ettikleri bölgeler veya bireylerin uyrukları ile seropozitiflik arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuç başka birçok parametre ile bağlantılı olabilir. Dünya genelinde sokağa çıkma yasağı uygulansa bile hayati ihtiyaçların giderilmesi için özel izinlerle çalışan meslek dallarındaki bireyler, sağlık personelleri, uluslararası ticareti sağlayan ulaşım kolları çalışmaya devam etmektedirler. Kuzey Kıbrıs da diğer ülkeler gibi sağlık, eğitim ve beslenme gibi temel ihtiyaçları karşılamak için kısıtlı bir şekilde de olsa hava ve deniz ulaşımına devam etmek durumunda olan bir ülkedir. Bu sebepten çalışmamızda sağlık çalışanları, yakın zamanda yurt dışı öyküsü olan KKTC, TC ve yabancı uyruklu bireyler, COVID-19 hastası ile temas öyküsü olan bireyler de bulunmaktadır. Sonuçlarımız sağlık çalışanları ve SARS CoV-2 seropozitifliği arasında bir ilişki göstermemektedir. Fakat İspanya’da doğrulamış COVID-19 vakalarının %24’ünün sağlık çalışanları olduğunu gösteren çalışma yapılmıştır. Çin’in Nanjing bölgesinde ise hastalığa yakalanmış bireylerin yakın temaslılarının test edilmesi ile 24 bireyin asemptomatik COVID-19 taşıyıcısı olduğu tespit edilmiştir. Bu yüzdendir ki özellikle sağlık personellerinin ve SARS CoV-2 enfeksiyonu geçiren kişilerle temas öyküleri olan bireylerin sağlıklı olduklarını düşünseler de olası asemptomatik taşıyıcılığı tespit edebilmek adına COVID-19 için test yaptırılmaları kritik öneme sahiptir (Hu ve ark., 2020).

Bu parametrelerin dışında; kişilerin sahip olduğu kronik rahatsızlıklar ve immün sistemi baskılayan olası herhangi bir durumun COVID-19 ile ilişkisi hakkında çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Çalışmalar COVID-19’un diabet, hipertansiyon, solunum yolu hastalıkları, kalp rahatsızlıkları gibi komorbiditelerde hastalığın kötü klinik tablo ile seyretmesine yatkınlık sağladığını göstermektedir (Ejaz ve ark., 2020; Guan ve ark., 2020). Çin’in Shenzen şehrinde asemptomatik 55 COVID-19 vakası arasında hipertansiyon, hipotiroid, kronik farenjit ve astım öyküsü

olan bireyler rapor edilmiştir. Takibi yapılan bu asemptomatik vakaların %3,6'sının ise klinik seyrinin kötüleştiği kaydedilmiştir (Wang ve ark., 2020). Bu çalışmada donörlerin var olan kronik rahatsızlıkları ile SARS CoV-2 seroprevalansı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Sonuçlarımızın; donörlerin semptomsuz olarak SARS CoV-2'ye maruz kalmış olmaları ve dolayısıyla COVID-19'u herhangi bir tıbbi müdahale gerekmeden atlattığı olmaları ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Öte yandan sigara kullanımının da COVID-19'a yakalanma eğilimi ve hastalığın seyri için olumsuz etkisi olduğu yönünde çalışmalar mevcuttur. Tütün ve tütün ürünlerinin kullanılmasıyla nikotin ile beraber başta karbon monoksit olmak üzere çok sayıda kimyasal da vücuda alınır. Dolayısıyla kalp, akciğer, kan damarları ile birlikte vücudun çeşitli organ ve sistemlerinin işlevleri bozulmaya başlar. Bu durum birçok kronik rahatsızlığa yakalanma eğilimi veya hastalıkların klinik tablolarında kötüleşmeye sebep olabilir (van Zyl-Smith ve ark., 2020; Russo ve ark., 2020; Olds ve Kabbani, 2020). Bir meta analiz çalışmasının sonuçlarına göre ise; aktif olarak sigara kullanımının COVID-19 şiddeti ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı gösterilmiştir (Lippi ve Henry., 2020). Bu çalışmada da sigara kullanım ile SARS CoV-2 seroprevalansı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Son olarak; çalışmamız Temmuz 2020-Şubat 2021 arasında yapılmıştır ve SARS CoV-2 spesifik antikor seroprevalansı 2021 yılının ocak ve şubat aylarında daha yüksek olarak bulunmuştur. Aynı aylarda KKTC COVID-19 vakalarındaki artış sebebiyle yeni kararlar alınmış, sıkı karantina uygulamaları sürdürülmüştür (<https://www.kibrisgazetesi.com/>, Erişim tarihi: 11 Ocak 2021). Brezilya'da kan donörlerinde yapılan seroprevalans araştırmasına benzer şekilde vaka sayılarında artış görülen dönemlerde asemptomatik vaka sayılarının da artması tahmin edilebilir (Filho ve ark., 2020).

Tüm dünyada COVID-19 salgınınun bulaşma dinamiğini kırabilmek için sağlıklı olduklarını düşünen bireylere de tanı testlerinin uygulanması son derece önemlidir. Bu tür çalışmalar ile hastalığı daha geniş ölçüde takip edebilmek, SARS CoV-2 ile enfekte olan bireyleri erken safhada teşhis etmek mümkün olacaktır. COVID-19'un gerçek insidansını saptamak için semptomlu bireyler ile birlikte

herhangi bir semptom göstermeden hastalık etkenini taşıyan bireylerin belirlenmesine de ihtiyaç vardır. Ayrıca COVID-19 hastalarının tedavisi için gerekli olan plazma bağışını yapabilecek daha çok sayıda birey bu tarama çalışmaları ile tespit edilebilecektir (Pollán ve ark., 2020; Koopmans ve Haagmans, 2020).

6.KAYNAKLAR

Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infectious diseases of poverty*. 2020;9(1):1-12.

Andersson M, Arancibia-Carcamo CV, Auckland K, Baillie JK, Barnes E, Beneke T et al. SARS-CoV-2 RNA detected in blood samples from patients with COVID-19 is not associated with infectious virus. 2020. medRxiv.

Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, Tiao JR, Baldwin MR, Barr RG et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *Bmj*. 2020;369:m1996.

Ashraf UM, Abokor AA, Edwards JM, Waigi EW, Royfman RS, Hasan SAM et al. SARS-CoV-2, ACE2 expression, and systemic organ invasion. *Physiological genomics*. 2021;53(2):51-60.

Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, Al Rabeeah AA, Cummings DA et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(5):407-416.

Azevedo RB, Botelho BG, de Hollanda JVG, Ferreira LVL, de Andrade LZJ, Oei SSML et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *Journal of human hypertension*. 2020;1-8.

Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, Hassan AM, Al-Saeed MS, Hashem AM et al. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(26):2499-2505.

Baddal B, Bostancı A, Süer K, Şanlıdağ T. SARS-CoV-2 was already in circulation in Northern Cyprus in the prepandemic period. *The Journal of Infection*. 2021.

Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D, Chen L et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020;323(14):1406-1407.

Bandurska K, Krol I, Myga-Nowak M. Interferons: between structure and function. *Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)*. 2014;68:428-440.

Barber SJ, Kim H. COVID-19 worries and behavior changes in older and younger men and women. *The Journals of Gerontology: Series B*. 2021;76(2):e17-e23.

Bendavid E, Mulaney B, Sood N, Shah S, Ling E, Bromley-Dulfano R et al. COVID-19 Antibody Seroprevalence in Santa Clara County, California. *medRxiv*. 2020.

Bermingham A, Chand MA, Brown CS, Aarons E, Tong C, Langrish C et al. Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the

United Kingdom from the Middle East, September 2012. *Eurosurveillance*. 2012;17(40):20290.

Bienvenu LA, Noonan J, Wang X, Peter K. Higher mortality of COVID-19 in males: sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. *Cardiovascular Research*. 2020;116(14):2197-2206.

Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2020;60(7):1415-1421.

Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2):S33-S40.

Breban R, Riou J, Fontanet A. Interhuman transmissibility of Middle East respiratory syndrome coronavirus: estimation of pandemic risk. *The Lancet*. 2013;382(9893):694-699.

Cao Y, Yang R, Lee I, Zhang W, Sun J, Wang W et al. Characterization of the SARS-CoV-2 E Protein: Sequence, Structure, Viroporin, and Inhibitors. *Protein Science*. 2021;30(6):1114-1130.

Carlos WG, Dela Cruz CS, Cao B, Pasnick S, Jamil S. COVID-19 disease due to SARS-CoV-2 (novel coronavirus). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;201(4):P7-P8.

Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn S, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. 2021.

Cauchemez S, Van Kerkhove MD, Riley S, Donnelly CA, Fraser C, Ferguson NM. Transmission scenarios for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) and how to tell them apart. *Eurosurveillance*. 2013;18(24):20503.

Chan JFW, To KKW, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends in microbiology*. 2013;21(10):544-555.

Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. 2020;395(10223):514-523.

Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2021;32(1):151-160.

Chen R, Liang W, Jiang M, Guan W, Zhan C, Wang T et al. Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China. *Chest*. 2020;158(1):97-105.

Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of medical virology*. 2020;92(4):418-423.

Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(9):1156-1163.

Cheung KS, Hung IF, Chan PP, Lung KC, Tso E, Liu R et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;159(1):81-95.

Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Advanced Drug delivery Reviews*. 2021;170:1-25.

Combadière B. Immunité adaptative contre le virus SARS-CoV-2. *Médecine/Sciences*. 2020;36(10):908-913.

Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *Journal of Allergy and Clinical immunology*. 2010;125(2):S53-S72.

Cotten M, Watson SJ, Kellam P, Al-Rabeeh AA, Makhdoom HQ, Assiri A et al. Transmission and evolution of the Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive genomic study. *The Lancet*. 2013;382(9909):1993-2002.

Çevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Microbe*. 2021;2(1):e13-e22.

Çokuğraş H, Önal P. Çocuklarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu. *Turkish Archives of Pediatrics*. 2020;55(2).

Dai L, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nature Reviews Immunology*. 2020;1-10.

Day M. Covid-19: Identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village. *BMJ*. 2020;368:m1165.

De Candia P, Prattichizzo F, Garavelli S, Matarese G. T Cells: Warriors of SARS-CoV-2 Infection. *Trends in immunology*. 2021;42(1):18-30.

Drosten C, Günther S, Preiser W, Van Der Werf S, Brodt HR, Becker S et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *New England journal of medicine*. 2003;348(20):1967-1976.

Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020;117(17):9490-9496.

Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *Journal of Infection and Public Health*. 2020;13(12):1833-1839.

Ergönül Ö, Akyol M, Tanrıöver C, Tiemeier H, Petersen E, Petrosillo N et al. National case fatality rates of the COVID-19 pandemic. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(1):118-124.

Erikstrup C, Hother CE, Pedersen OBV, Mølbak K, Skov RL, Holm DK et al. Estimation of SARS-CoV-2 Infection Fatality rate by Real-time Antibody Screening of Blood Donors. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(2):249-253.

Filho LA, Szwarcwald CL, Mateos SOG, Ponce de Leon ACM, Medronho RA,

Veloso VG et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 among blood donors in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Saude Publica*. 2020;54:69.

Fischer B, Knabbe C, Vollmer T. SARS-CoV-2 IgG seroprevalence in blood donors located in three different federal states, Germany, March to June 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(28):2001285.

Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*. 2020;369(6499):77-81.

Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2021;54(1):12-16.

Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*. 2013;503(7477):535-538.

Goudouris ES. Laboratory diagnosis of COVID-19. *Jornal de pediatria*. 2021;97(1):7-12.

Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020;12(2):135.

Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *European Respiratory Journal*. 2020;55(5):2000547.

Guan Y, Zheng B J, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science*. 2003;302(5643):276-278.

Haagmans BL, Al Dhahiry SH, Reusken CB, Raj VS, Galiano M, Myers R et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation. *The Lancet infectious diseases*. 2014;14(2):140-145.

Haitao T, Vermunt J, Abeykoon J, Ghamrawi R, Gunaratne M, Jayachandran M et al. COVID-19 and sex differences: mechanisms and biomarkers. In Mayo Clinic Proceedings. Elsevier. 2020;95(10):2189-2203.

He W, Yi GY, Zhu Y. Estimation of the basic reproduction number, average incubation time, asymptomatic infection rate, and case fatality rate for COVID-19: Meta-analysis and sensitivity analysis. Journal of medical virology. 2020;92(11):2543-2550.

Hijawi B, Abdallat M, Sayaydeh A, Alqasrawi S, Haddadin A, Jaarour N. Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: epidemiological findings from a retrospective investigation. EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal. 2013;19(supp. 1):S12-S18.

Howard J, Huang A, Li Z, Tüfekçi Z, Zdimal V, van der Westhuizen HM et al. An evidence review of face masks against COVID-19. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2021;118(4).

Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nature Reviews Microbiology. 2020;1-14.

Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. Science China Life Sciences. 2020;(63):706-711.

Hunt RH, East JE, Lanas A, Malfertheiner P, Satsangi J, Scarpignato C et al. COVID-19 and Gastrointestinal Disease: Implications for the Gastroenterologist. Digestive Diseases. 2021;39(2):119-139.

Hussain A, Kaler J, Tabrez E, Tabrez S, Tabrez SS. Novel COVID-19: A comprehensive review of transmission, manifestation, and pathogenesis. Cureus. 2020;12(5).

Imai K, Tabata S, Ikeda M, Noguchi S, Kitagawa Y, Matuoka M et al. Clinical evaluation of an immunochromatographic IgM/IgG antibody assay and chest computed tomography for the diagnosis of COVID-19. Journal of clinical virology. 2020;128:104393.

İskit AT, Tanrıöver MD, Uzun Ö. COVID-19 Pandemi Raporu (20 MART-20 KASIM). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hacettepe İç Hastalıkları Derneği, Ankara, 2021.

Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(4):433-440.

Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM et al. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Frontiers in public health*. 2020;8:152.

Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, Prasad PV, Steele M, Brooks JT et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA network open*. 2021;4(1):e2035057-e2035057.

Kadam SB, Sukhramani GS, Bishnoi P, Pable AA, Barvkar VT. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *Journal of Basic Microbiology*. 2021;61(3):180-202.

Kakoullis L, Eliades E, Papachristodoulou E, Parperis K, Chra P, Constantinidou A et al. Response to COVID-19 in Cyprus: Policy changes and epidemic trends. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(4):e13944.

Kan B, Wang M, Jing H, Xu H, Jiang X, Yan M et al. Molecular evolution analysis and geographic investigation of severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in palm civets at an animal market and on farms. *Journal of virology*. 2005;79(18):11892.

Khalili M, Karamouzian M, Nasiri N, Javadi S, Mirzazadeh A, Sharifi, H. Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology & Infection*. 2020;148.

Koopmans M, Haagmans B. Assessing the extent of SARS CoV-2 circulation through serological studies. *Nature Medicine*. 2020;26(8):1171-1172.

Kumar P, Sah AK, Tripathi G, Kashyap A, Tripathi A, Rao R et al. Role of ACE2 receptor and the landscape of treatment options from convalescent plasma therapy to the drug repurposing in COVID-19. *Molecular and cellular biochemistry*. 2020;1-22.

Kurt NG, Güneş C. Retrospective analysis of asymptomatic COVID-19 patients presenting to emergency department. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(2):e13913.

Lau SK, Woo PC, Li KS, Huang Y, Tsoi HW, Wong BH et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(39):14040-14045.

Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo-Dannenburg G, Barzon L, Del Vecchio C et al. Suppression of a SARS CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. *Nature*. 2020;(584):425-429.

Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, Barillari MR, Jouffe L, Saussez S. Loss of smell and taste in 2013 European patients with mild to moderate COVID-19. *Annals of internal medicine*. 2020;173(8):672-675.

Lei X, Dong X, Ma R, Wang W, Xiao X, Tian Z et al. Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2. *Nature communications*. 2020;11(1):1-12.

Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature microbiology*. 2020;5(4):562-569.

Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P et al. Coronavirus infections and immune responses. *Journal of medical virology*. 2020;92(4):424-432.

Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia. *New England journal of medicine*. 2020;382(13):1199-1207.

Liang G, Chen Q, Xu J, Liu Y, Lim W, Peiris JSM et al. Laboratory diagnosis of four recent sporadic cases of community-acquired SARS, Guangdong Province, China. *Emerging infectious diseases*. 2004;10(10):1774.

- Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *European Journal of Internal Medicine*. 2020;75:107-108.
- Liu A, Li Y, Peng J, Huang Y, Xu D. Antibody responses against SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. *Journal of medical virology*. 2021;93(1):144-148.
- Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. *Journal of medical virology*. 2020;92(4):401-402.
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J et al. SARS-CoV-2 infection in children. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(17):1663-1665.
- Mahallawi WH, Al-Zalabani AH. The seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG antibodies among asymptomatic blood donors in Saudi Arabia. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2021;28(3):1697-1701.
- Mahase, E. China coronavirus: WHO declares international emergency as death toll exceeds 200. *BMJ: British Medical Journal (Online)*. 2020;368.
- Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *The Journal of infectious diseases*. 2015;211(1):80-90.
- Marra MA, Jones SJ, Astell CR, Holt RA, Brooks-Wilson A, Butterfield YS et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science*. 2003;300(5624):1399-1404.
- Marson P, Cozza A, De Silvestro G. The true historical origin of convalescent plasma therapy. *Transfusion and Apheresis Science*. 2020;59(5):102847.
- Memikoğlu O, Genç V. COVID-19. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi. Ankara Üniversitesi Basımevi (E-Kitap). 2020.

Memish ZA, Zumla AI, Al-Hakeem RF, Al-Rabeeh AA, Stephens GM. Family cluster of Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(26):2487-2494.

Mishra SK, Tripathi T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? *Acta tropica*. 2021;214:105778.

Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance*. 2020;(25):10.

Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmailzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *The Journal of Gene Medicine*. 2021;23(2):e3303.

Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020;54(2):159-163.

Muralidar S, Ambi SV, Sekaran S, Krishnan UM. The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2. *Biochimie*. 2020;179:85-100.

Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2020;165878.

Nicholls J, Dong XP, Jiang G, Peiris M. SARS: clinical virology and pathogenesis. *Respirology*. 2003;8:S6-S8.

Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Yuan B, Akhmetzhanov AR, Linton NM et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;(94):154-155.

Olds JL, Kabbani N. Is nicotine exposure linked to cardiopulmonary vulnerability to COVID-19 in the general population? . *The FEBS Journal*. 2020;287(17):3651-3655.

Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *Annals of internal medicine*. 2020;173(5):362-367.

Park KS, Sun X, Aikins ME, Moon JJ. Non-viral COVID-19 vaccine delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2021;169:137-151.

Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clinical and experimental pediatrics*. 2020;63(4):119.

Peñarrubia L, Ruiz M, Porco R, Rao SN, Juanola-Falgarona M, Manissero D et al. Multiple assays in a real-time RT-PCR SARS-CoV-2 panel can mitigate the risk of loss of sensitivity by new genomic variants during the COVID-19 outbreak. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;97:225-229.

Perez-Bermejo M, Murillo-Llorente MT. The fast territorial expansion of the Covid-19 in Spain. *Journal of epidemiology*. 2020;JE20200123.

Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, Sobieszczyk ME, Pereira MR, Zheng EX et al. Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large U.S. Cohort. *Hepatology*. 2020;72(3):807-817.

Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *The Lancet*. 2020;396(10250):535-544.

Quattrocchi A, Mamais I, Tsioutis C, Christaki E, Constantinou C, Koliou M, et al. Extensive Testing and Public Health Interventions for the Control of COVID-19 in the Republic of Cyprus between March and May 2020. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(11):3598.

Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chinese medical journal*. 2020;133(9):1015-1024.

Reusken CB, Haagmans BL, Müller MA, Gutierrez C, Godeke GJ, Meyer B et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in

dromedary camels: a comparative serological study. *The Lancet infectious diseases*. 2013;13(10):859-866.

Riccardo F, Ajelli M, Andrianou X, Bella A, Del Manso M, Fabiani M et al. Epidemiological characteristics of COVID-19 cases in Italy and estimates of the reproductive numbers one month into the epidemic. *Medrxiv*. 2020.

Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel medicine and infectious disease*. 2020;34:101623.

Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle JP et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science*. 2003;300(5624):1394-1399.

Roy D, Ghosh R, Dubey S, Dubey MJ, Benito-León J, Ray BK. Neurological and neuropsychiatric impacts of COVID-19 pandemic. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2020;1-16.

Russo P, Bonassi S, Giacconi R, Malavolta M, Tomino C, Maggi F. COVID-19 and smoking: is nicotine the hidden link? . *European Respiratory Journal*. 2020;55(6):2001116.

Salian VS, Wright JA, Vedell PT, Nair S, Li C, Kandimalla M et al. COVID-19 transmission, current treatment, and future therapeutic strategies. *Molecular pharmaceutics*. 2021;18(3):754-771.

Sharma A, Ahmad Farou, I, Lal SK. COVID-19: A review on the novel coronavirus disease evolution, transmission, detection, control and prevention. *Viruses*. 2021;13(2);202.

Slot E, Hogema BM, Reusken CB, Reimerink JH, Molier M, Karregat JH et al. Herd immunity is not a realistic exit strategy during a COVID-19 outbreak. *Nature portfolio*. 2020.

Smith CJ, Osborn AM. Advantages and limitations of quantitative PCR (Q-PCR)-based approaches in microbial ecology. *FEMS Microbiology Ecology*. 2009;67(1):6-20.

Steinbrook R. Contact Tracing, Testing, and Control of COVID-19-Learning From Taiwan. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(9):1163-1164.

Streeck H, Schulte B, Kuemmerer B, Richter E, Höller T, Fuhrmann C et al. Infection fatality rate of SARS-CoV-2 infection in a German community with a super-spreading event. *Medrxiv*. 2020.

Sultanoğlu N, Baddal B, Süer K, Şanlıdağ T. Current situation of COVID-19 in northern Cyprus. *East Mediterr Health J*. 2020;26(6):641-645.

Tajbakhsh A, Gheibi Hayat SM, Taghizadeh H, Akbari A, Inabadi M, Savardashtaki A et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2020;19(3):345-357.

Taleghani N, Taghipour F. Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art. *Biosensors and Bioelectronics*. 2021;174:112830.

To KK, Hung IF, Chan JF, Yuen KY. From SARS coronavirus to novel animal and human coronaviruses. *Journal of thoracic disease*. 2013;5(Suppl 2):S103.

Toor SM, Saleh R, Sasidharan Nair V, Taha RZ, Elkord E. T-cell responses and therapies against SARS-CoV-2 infection. *Immunology*. 2021;162(1):30-43.

Troyano-Hernández P, Reinoso R, Holguín Á. Evolution of SARS-CoV-2 Envelope, Membrane, Nucleocapsid, and Spike Structural Proteins from the Beginning of the Pandemic to September 2020: A Global and Regional Approach by Epidemiological Week. *Viruses*. 2021;13(2):243.

Uyoga S, Adetifa IM, Karanja HK, Nyagwange J, Tuju J, Wanjiku P et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Kenyan blood donors. *Science*. 2021;371(6524):79-82.

- V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*. 2020;19(3):155-170.
- Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England journal of medicine*. 2020;382(16):1564-1567.
- van Zyl-Smit RN, Richards G, Leone FT. Tobacco smoking and COVID-19 infection. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(7):664-665.
- Varghese PM, Tsolaki AG, Yasmin H, Shastri A, Ferluga J, Vatish M et al. Host-pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies. *Immunobiology*. 2020;225(6):152008.
- Vartak A, Sucheck SJ. Recent advances in subunit vaccine carriers. *Vaccines*. 2016;4(2):12.
- Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Lou N, Li L. Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020;221(11):1770-1774.
- Wei JF, Huang FY, Xiong TY, Liu Q, Chen H, Wang H et al. Acute myocardial injury is common in patients with COVID-19 and impairs their prognosis. *Heart*. 2020;106(15):1154-1159.
- Wells PM, Doores KJ, Couvreur S, Nunez RM, Seow J, Graham C. Et al. Estimates of the rate of infection and asymptomatic COVID-19 disease in a population sample from SE England. *Journal of Infection*. 2020;81(6):931-936.
- WHO MERS-CoV Research Group. State of knowledge and data gaps of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in humans. *PLoS currents*. 2013;5.
- Woolf SH, Chapman DA, Lee JH. COVID-19 as the leading cause of death in the United States. *Jama*. 2021;325(2):123-124.

World Health Organization, Blood Donor Selection; Guidelines on assessing donor suitability for blood donation. 2012.

Wu J, Liang B, Chen C, Wang H, Fang Y, Shen S et al. SARS-CoV-2 infection induces sustained humoral immune responses in convalescent patients following symptomatic COVID-19. *Nature communications*. 2021;12(1):1-9.

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;323(13):1239-1242.

Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z et al. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials. *Jama*. 2020;324(10):951-960.

Yu X, Yang R. COVID-19 transmission through asymptomatic carriers is a challenge to containment. *Influenza and other respiratory viruses*. 2020;14(4):474-475.

Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(19):1814-1820.

Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Current biology*. 2020;30(7):1346-1351.

Zhong BL, Luo W, Li HM, Zhang QQ, Liu XG, Li WT et al. Knowledge, attitudes, and practices towards COVID-19 among Chinese residents during the rapid rise period of the COVID-19 outbreak: a quick online cross-sectional survey. *International journal of biological sciences*. 2020;16(10):1745.

7.ÖZGEÇMİŞ

Adı	Damla	Soyadı	Akovalı
Doğum Yeri	İzmir	Doğum Tarihi	04.04.1989
Uyruğu	TC	İş Tel	0392 675 10 00
E-mail	damla.akovali@neu.edu.tr	Cep Tel	0548 834 82 89

Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Yakın Doğu Üniversitesi	2021
Lisans	Ege Üniversitesi	2013
Lise	İzmir Nevvar Salih İşgören Anadolu Lisesi	2007

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Stajyer	Vedat Özünlü Laboratuvarı	2016 (3 ay)
Biyolog	Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesi	2017-halen

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	8	7	6

Yabancı Dil Sınav Notu#								
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	70,41952	72,30570	67,03730

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Word	Çok iyi
Excel	Çok iyi
SPSS	İyi

*Çok iyi, İyi, Orta, Zayıf olarak değerlendiriniz.