

## CORONAVİRUS HASTALIĞI 2019 (COVID-19): BİR LİTERATÜR İNCELEMESİ

### CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19): A LITERATURE REVIEW

Bashar Ibrahim<sup>1</sup>, Ebru Önem<sup>2</sup>

#### ÖZET

Aralık 2019'un başlarında, Çin'in Hubei eyaleti, Wuhan şehrinde yeni bir ciddi akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu bir koronavirüs 2019 (COVID-19) salgını meydana gelmiştir. 30 Ocak 2020'de salgını Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Halk Sağlığı acil durum ilan etmiş ve 23.03.2021 itibarıyla dünya çapında laboratuvar onaylı 123,097,155 vaka ve 2,716,151 ölüm bildirilmiştir. Algılanan hastalık riski, birçok ülkenin çeşitli kontrol önlemleri almalarına yol açmıştır. Ortaya çıkan genetik ve klinik kanıtlar SARS ve MERS'le benzer bir yol önermektedir. Şu anda değerlendirilmekte olan potansiyel terapötik stratejiler, ağırlıklı olarak Covid-19 tedavisi ile ilgili önceki deneyimlerden kaynaklanmaktadır. COVID-19 her ne kadar hayvan ve in vitro modellerde SARS ve MERS ile çeşitli potansiyel tedaviler tanımlanmış olsa da, insan klinik araştırmaları hala eksiktir ve bu potansiyel önlemlerin ilerlemesini engellemektedir.

Bu derlemede, üç büyük ölümcül Koronavirüs hakkında genel bir bakış sağlamak ve gelecekteki hazırlık planlarının iyileştirilmesi için alanların belirlenmesi ile ilk iki ölümcül koronavirüs salgınından öğrenilen derslerden yararlanarak yayılmalarını durdurmak için risk faktörleri uygulanabilir derslerin değerlendirmesi gerekmektedir. Salgın hala devam etmekle birlikte, yayılmasından kaynaklanan ilk dersler, halk sağlığı yetkililerini ve tıp pratisyenlerini ilerlemesi ile mücadele çabalarında bilgilendirmeye yardımcı olabilmektedir. Ayrıca bu derlemede hastalığın patogenezi, epidemiyolojisi, tanısı, tedavisi ve aşı stratejileri gözden geçirilmektedir.

**Anahtar sözcükler:** COVID-19, SARS, MERS, Patogenez, Epidemiyoloji, Tanı, Tedavi stratejileri, Aşı

#### ABSTRACT

In early December 2019, an outbreak of coronavirus 2019 (COVID-19) caused by a novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) occurred in Wuhan, China's Hubei province. On 30 January 2020, the World Health Organization and International Public Health declared the outbreak an emergency, and as of 23.03.2021, laboratory-approved 123,097,155 cases and 2,716,151 deaths were reported worldwide. The perceived risk of disease has led many countries to adopt various control measures. Emerging genetic and clinical evidence suggests a pathway similar to SARS and MERS. Potential therapeutic strategies that are currently being evaluated derive mainly from previous experience with Covid-19 treatment. Although several potential treatments for COVID-19 with SARS and MERS have been identified in animal and in vitro models, human clinical trials are still lacking, which hinders the progress of potential measures. This review requires an overview of the three major deadly coronaviruses and an assessment of risk factors applicable lessons to stop their spread by leveraging lessons learned from the first two deadly coronavirus outbreaks by identifying areas for improvement in future preparedness plans. The first lessons from the persistence and spread of the outbreak can help inform public health officials and medical practitioners in their efforts to combat its progress. Also, in this review, the pathogenesis, epidemiology, diagnosis, treatment, and vaccine strategies of the disease are reviewed.

**Keywords:** COVID-19, SARS, MERS, Pathogenesis, Epidemiology, Diagnosis, Treatment strategies, Vaccine

#### 1. GİRİŞ

Coronavirüs hastalığı 2019'un (COVID-19) Aralık 2019'un sonlarında ortaya çıkmasından bu yana, dünya çapında 200'den fazla ülke ve bölgeye önemli zararlar ve zorlukları

da beraberinde getirdi (Gao, vd. 2021:12). Koronavirüsler (CoV) 'ler, soğuk algınlığından ölümcül hastalıklara kadar çeşitli klinik tablolara yol açarak geniş bir konakçı yelpazesine sahip bulaşan virüslerdir. İlk veriler, Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı ile Covid-19 arasında, 1

<sup>1</sup> Suleyman Demirel University, Faculty of Pharmacy, Pharmaceutical Microbiology, Isparta, Turkey; <https://orcid.org/0000-0003-3086-0995>, basharibrahim@sdu.edu.tr

<sup>2</sup> Suleyman Demirel University, Faculty of Pharmacy, Pharmaceutical Microbiology, Isparta, Turkey; <https://orcid.org/0000-0002-7770-7958>, ebruonem@sdu.edu.tr

rapor 41 vakanın 27'siyle ve başka bir rapor 47 vakanın 26'sı ile piyasaya epidemiyolojik bağlantıları olan, 1 Ocak 2020'de pazarın kapanmasına yol açan bir ilişki olduğunu ortaya koydu (Huang, vd. 2020: 498; Li, vd. 2020: 1200).

Covid-19 ciddi bir küresel sağlık sorunudur ve tüm dünyadaki bilim insanları sorunun önlenmesi ve kesin tedaviyi i bulmak için yoğun çalışmalar sürdürmektedir. Pandemi başlangıcından bu yana COVID-19 salgını durdurmak için dünyada ve Türkiye'de geliştirilen mevcut aşı çalışmaları devam etmekle beraber hafif enfeksiyonlarda semptomatik tedavinin ve kritik vakalarda oksijen tedavisinin etkili olduğu görülmüştür (Liu, vd. 2020: 322; Ayoğlu, vd. 2020: 186). Bu derlemede, ortaya çıkan 2019-nCoV'un biyolojik özellikleri, viroloji ve kökeni, epidemiyolojisi, klinik belirtileri, patolojisi, yapılan aşı çalışmaları ve uygulamada olan tedavi protokolleri dahil olmak üzere güncel bilgiler kapsamlı olarak özetlenmektedir.

Sonuç olarak, 2019-nCoV'un biyolojik özellikleri ve bu virüsle mücadele deneyimleri zamanında güncellenmeli, kontrol önlemleri optimize edilmeli ve terapötik kararlar almaya yardımcı olmak için kapsamlı bir şekilde özetlenmelidir. Ayrıca, 2019-nCoV, filogenetik analiz, klinik bulgular ve patolojik bulgularda SARS-CoV ve MERS-CoV ile kısmi benzerlik gösterdiği için SARS ve MERS salgınlarından kaynaklanan bilimsel ilerlemeler, mevcut pandeminin hızlı anlaşılması ve kontrol önlemleri hakkında değerli bilgiler sağlayabilmektedir ( Xie-Chen 2020: 119).

## 2. VİRÜS: SINIFLANDIRMA VE KÖKENİ

Koronavirüsler (CoV), yaklaşık 26–32 kb büyüklüğünde, segmentsiz, tek zincirli, zarflı ve pozitif polariteli RNA genomu içeren, yaklaşık 80–120nm çapında ikosahedral simetrik parçacıklardır (Weiss, vd. 2005:638; Nim, vd. 2016: 2). Koronavirüslerin sınıflandırılması dizi benzerliği, viral genom organizasyonu, viral proteinlerin antijenik özelliği, replikasyon yöntemleri, hücre ve doku tropizmi ve patojeni

özelliğine göre yapılmaktadır (Artika, vd. 2020: 16). Koronavirüsler, Nidovirales takımına ait *Coronaviridae* ailesi içinde yer almaktadır (Chen, vd. 2020: 221; Belouzard, vd. 2012:1012). *Orthocoronavirinae* ve *Torovirinae* ile birlikte *Coronaviridae* virüs ailesi *Nidovirales* sınıfını oluşturmaktadır. Bu sınıfın üyeleri benzer genom organizasyonuna sahiptirler. Uluslararası Virus Taxonomi Komitesi (ICTV) *Orthocoronavirinae* alt-familiyasını *Alfacoronavirüs* ( $\alpha$ CoV), *Betacoronavirüs* ( $\beta$ CoV), *Gammacoronavirus* ( $\gamma$ CoV) ve *Deltacoronavirus* ( $\delta$ CoV) olmak üzere koronavirüsleri dört cins olarak sınıflandırmıştır (Şekil 1) (Helmy, vd. 2020: 3; Srivastava – Saxena 2020: 129; Zhou , vd. 2020: 271). Koronavirüsler, dar bir konakçı aralığına sahiptirler ve birçok hayvan türünde ciddi hastalıklara neden olmaktadır. Zarfın yüzeyindeki glikoproteinler virüsün etrafında taç (korona) olarak görünen tokmak benzeri yapıları oluşturmaktadır. Bu nedenle bu virüs ailesi *Coronavirus* olarak isimlendirilmiştir. İnsan koronavirüsü (HCoV) ilk kez 1960 yılında soğuk algınlığı semptomları yaşayan ve B814 olarak adlandırılan hastanede yatan hastalardan izole edilmiştir (Tyrrell, vd. 1965: 1467; Kuru, vd. 2004: 52; Wies, vd. 2005: 639). *Coronaviridae* ailesinde bulunan insan koronavirüsleri 229E, NL63, OC43, HKU1, Orta Doğu solunum sendromu ile ilişkili *koronavirus* (MERSr-CoV) ve ciddi akut solunum sendromu ile ilişkili *koronavirus* (SARS-CoV) üyelerine yeni tip bir *koronavirus* SARS-Cov-2 olarak isimlendirilen yeni bir üye daha eklenmiştir (Şekil 1) (Drosten, vd. 2003:1968; Zaki, vd. 2012: 1818; Gürlevik, vd. 2020: 47).

2019 yılında yeni ortaya çıkan SARS-CoV-2 yarasa SARS ile ilgili CoV'lerle yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (Chan, vd. 2020: 222). Koronavirüsler evcil vahşi memelilerde ve kuşlarda pandemik hastalıklara neden olarak yüksek ölüm oranları ve ciddi ekonomik kayıplara yol açtığı bilinmektedir. SARS-CoV-2'nin yarasa SARS benzeri CoVZXC21 ile yaklaşık %88, SARS-CoV-1 ile %79 ve MERS-CoV ile yaklaşık %50 oranında homoloji gösterdiği belirlenmiştir (Chan, vd. 2020: 231; Anand, vd. 2020: 1).



Şekil 1: SARS-CoV-2 sınıflandırması (Srivastava – Saxena 2020: 129)



### 3. KORONAVİRUS SALGINLARI

İnsan koronavirüsleri ilk olarak 1960'larda solunum yolu enfeksiyonları gözlenen hastalardan izole edilmiştir (Kahn-McIntosh 2005:S223). İlk izole edilen iki koronavirüs B814 ve 229E tipleri olmuştur (Jaiswal- Saxena 2020: 143; Hamre-Procknow 1966;191). Sonraları doku kültürü yaklaşımı kullanılarak diğer birkaç koronavirüs suşu da (OC16 ve OC43) insanlardan izole edilebilmiştir (Tyrrell, vd. 1975: 81; McIntosh, vd. 1967: 2268; Jaiswal –Saxena 2020: 146). Tablo 1'de Covid-19 virüsü ve olgularının SARS ve MERS ile en önemli ana özellikleri listelenmiş ve çalışmalardan elde edilen verilerle karşılaştırılmıştır (Petrosillo, vd. 2020: 731; Lu, vd. 2020: 566; Wang Y, vd. 2020 a: 1577; Xie-Chen 2020: 120 ).

2003 yılının başlarında Hong Kong merkezli olarak 37 ülkeye haftalar içinde SARS etkeni yayılım göstermiştir. Hu ve ark. Çin'in Yunnan eyaletindeki burunlu yarasalarından (*Rhinolophidae*) izole edilen SARS ile ilişkili koronavirüslerin beş yıllık bir gözetim çalışmasını gerçekleştirerek yeni SARS-CoV suşu (Rs4081, Rs4084, Rs4231, Rs4237, Rs4247, Rs4255, Rs4874, Rs7327, Rs9401, Rf4092 ve As65) tanımlamıştır. Karşılaştırmalı genom analizleri açık okuma bölgesi 3 (*Open Reading Frame 3, ORF3*), açık okuma bölgesi 8 (*Open Reading Frame 8, ORF8*) ve S'de dahil olmak üzere çeşitli kodlayan bölgelerde bu suşlar arasında yüksek genetik çeşitliliğin gözlemlendiği ortaya koymuştur (Hu, vd. 2017: 4).

MERS-CoV virüsünün tek **hörgüçlü** develerden insanlara bulaştığı ve Orta Doğu ülkelerinden yayılım gösterdiği de görülmüştür (Omrani, vd. 2015: 355 ). Vakaların çoğunluğu Suudi Arabistan'dan (2121 vaka) rapor edilirken; insan ve deve MERS-CoV suşları arasında S, ORF3 ve ORF4b genlerinde bulunan varyasyonlar %99'dan fazla benzerlik göstermiştir. Filogenetik olarak MERS-CoV yarası koronavirüsleri HKU4 ve HKU5'e çok yakındır (Lau, vd. 2013: 8642; WHO EMRO, 2020: 1 ). Kapsamlı olarak sürdürülen evrimsel ilişki analizleri MERS-CoV'nin ORF1ab ve S genlerindeki rekombinasyon olaylarının bir sonucu olarak yarasalardan yayılım göstermiş olabileceği düşünülmüştür (Wang Y, vd. 2015: 3; Dudas-Rambaut 2016: 4).

Hücreler ile entegrasyonun sağlanmasında MERS-CoV insan dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) reseptörünü kullanmaktadır (Raj, vd. 2013: 253). Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan SARS-CoV-2 ciddi solunum

yolu hastalıklarına ve mortaliteye neden olmuştur. Filogenetik analize dayanarak virüs, yarası koronavirüs RaTG13 ile yüksek derecede (%96.2) ilişkili olup insandan insana bulaşma asemptomatik taşıyıcılardan bile doğrulanmıştır (Zhou, vd. 2020: 271).

Enfekte olan hastalarda en sık görülen semptomlar ateş, öksürük, boğaz ağrısı ve dispnedir. Çin Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CCDC) raporuna göre vakaların büyük kısmı semptomatik ve %1,2'sinde asemptomatik seyreden bir hastalık süreci olduğu bildirilmiştir (Liu, vd. 2020: 3). COVID-19 hastalarının laboratuvar bulguları diğer koronavirüs enfeksiyon tanısı konan hastalarda gözlenen düşük trombosit sayısı, azalmış albümin seviyeleri ve artmış aminotransferaz laktik dehidrojenaz, kreatin kinaz ve C-reaktif protein seviyeleri gibi bulgulardan belirgin farklara sahip olmadığı belirlenmiştir. Lenfosit alt popülasyon düzeyleri hakkında yeterli veri henüz mevcut değildir ancak az sayıda vakada virüsle ilişkili lenfopeninin bakteriyel veya fırsatçı enfeksiyonların olası gelişimine aracılık ettiği bildirilmiştir (Chen, vd. 2020: 510).

COVID-19'un radyolojik prezentasyonu diğer iki koronavirüs ile ilişkili pnömoniden çok farklı değildir. Ancak COVID-19 olgularında bilateral bulguları olan vakaların oranının daha yüksek olduğu gözlenmektedir. COVID-19'da en sık gözlenen BT bulguları genellikle yuvarlak şekli ve periferik dağılımı olan bilateral pulmoner parankimal buzlu cam, konsolidasyon pulmoner lezyonlarıdır (Chung, vd. 2020: 202). COVID-19 tanısı konan hastalarda 5 gün içinde dispne başlangıcı, vakaların %30'unda 8 gün içinde akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve olguların %17'sinde invaziv mekanik ventilasyon ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) ihtiyacı ile olumsuz bir klinik seyir gözlemlenmektedir (Wang D, vd. 2020: 1061). Bu bulgular SARS yüzdelerine uygunken MERS'in klinik seyri ARDS'nin daha sık gelişmesi ve özellikle yaşlı hastalarda ve sigara içenlerde invaziv yaşam desteğine duyulan ihtiyaç ile karakterize gibi görünmektedir (Azhar, vd. 2019: 895). SARS ve COVID-19'da nadiren ortaya çıkan akut böbrek hasarı (AKI) MERS'in kendine özgü bir komplikasyonu gibi görünmektedir. Bu durum virüsün neden olduğu doğrudan renal sitopatik etki ile açıklanabilse de Dipeptidil Peptidaz 4 (DPP4) reseptörleri büyük ölçüde tübüllerde ve glomerulilerde temsil edildiğinden, bildirilen yüksek akut böbrek hasarı yüzdesinin MERS'de daha sık meydana gelen multiorgan yetmezliğinden kaynaklandığı görünmektedir (Cha, vd. 2015: 1807) (Tablo 1).



Tablo 1: SARS, MERS ve COVID-19 özelliklerinin karşılaştırılması (Petrosillo, vd. 2020: 730; Lu, vd. 2020: 567; Wang Y, vd. 2020 a: 1577; Xie-Chen 2020: 120; Rasmussen, vd. 2020: 420).

Özellikler	COVID-19	MERS	SARS
İsim	SARS-CoV-2	MERS CoV	SARS-CoV
Grup	Betacoronavirus	Betacoronavirus	Betacoronavirus
İlk bildiri	Wuhan, Çin, Aralık 2019	Ürdün, Zarga Nisan 2012 ve Suudi Arabistan, Cidde Haziran 2012	Guangdong, Çin, Kasım 2002
Reseptör	Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)	Dipeptidil peptidaz 4 (DPP4)	Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2)
Hayvan konakları	Yarasalar, Wuhan deniz ürünleri pazarında satılan hayvanlar bir ara konak temsil edebilir	Yarasalar (doğal rezervuar), tek hörgüçlü deve (ara konak)	Yarasalar (doğal rezervuar), misk kedisi ve rakun köpekleri ara konaklar olabilir
Toplam vaka sayısı (global)	119,729,485+	2519	8096
Toplam ölümler	2,653,829+	866	774
<b>Vakaların Yüzdesi</b>			
Erkek	40-60	59.5-64	38-42
Kadın	40-55	35-40	64-68
Kalp damar hastalığı	10-46	9.1	8
Kronik akciğer hastalığı	1-2	10-2	1-2
Şeker hastalığı	10	18.8	16
Malignansi	2-4	15.5	6
Ateş	81-91	81.7-98	99-100
Öksürük	48-68	56.9-83	57-75
Solunum güçlüğü	19-31	22-72	40-42
Boğaz ağrısı	29	9.1-14	13-25
Baş dönmesi ve karışıklık	22	5.4	4-43
İshal	16	19.4-26	23-70
Mide bulantısı ve kusma	6	14-21	20-35
Lökopeni	35	14	33.9
Lenfopeni	35-72	32	54-70
Trombositopeni	12	36	44.8
Yüksek aminotransferazlar	28-35	11-40	23
YBÜ kabul	24	53-89	23-34
Akut solunum sıkıntısı sendromu	18-30	20-30	20
Akut böbrek hasarı	3	41-50	6.7
Hastanede yatan hastalarda ölüm	10-11	30-40	3.6-15.7
Bulgu yok	14	4.3-30	13-25

#### 4. EPİDEMİYOLOJİ

COVID-19 güncel durumunun mevcut analizi Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'nin açık kaynaklı verilere dayanmaktadır (Bawazir, vd. 2020: 2; Shuja, vd. 2020:9). Otuz bir Aralık 2019-20 Mart 2021 itibariyle %3'ü ölümlerle sonuçlanan 123,251,713 COVID-19 vakası rapor edilmiştir. Rapor edilen vakaların yaklaşık %2,5'i ve hastaların yaşamını yitirmesi ile sonuçlanan vakaların

%1,9'u pandeminin ana merkezi Çin'den gelmiştir. Türkiye'de ilk vaka 11.03.2020 tarihinde tespit edilmiş ve 20.03.2021 tarihine kadar 2,992,694 vaka ve 29,959 ölüm bildirmiştir. 2003 yılında yaşanan SARS salgınında dünya çapında 774 ölüme neden olmuştur (Smith, vd. 2006: 53). Benzer şekilde 2012 yılında yaşanan bir başka korona sınıfı viral salgını olan MERS-CoV salgınında dünya çapında 2519 vaka görülmüş bunların 866'sı (%34,4) yaşamını yitirmiştir (World health organization, 2019: 207;



Bawazir, vd. 2020: 2). Bildirilen SARS vakalarının %22'sini Çin'deki ve %40'undan fazlasını Kanada'daki sağlık çalışanları oluşturmuştur. (Skowronski, vd. 2005: 359).

Diğer ülkelerdeki salgınların tümü Orta Doğu veya Kuzey Afrika'daki bildirilen vakalardan kaynaklanmış olup uluslararası seyahatler ile gerçekleştirilmiştir. SARS ve MERS halk sağlığını etkileyen ve önemli ekonomik sonuçları olan salgınlara neden olmuştur (Song Z, vd. 2019: 3). COVID-19'un ölümcüllüğü ise önceki korona virüsü ile ilgili salgınlardan daha düşük gibi görünse de genel yük ve hızlı küresel yayılma salgın alarmının nedenidir. Ayrıca Hubei eyaleti dışında COVID-19 ile enfekte birey sayısındaki artışların nedeni nüfus hareketliliği ile ilişkilendirilmiştir (Wang L, vd. 2020: 1). Daha önceki korona virüsü salgınlarının dağılımı, mevsimsel özellikleri, virülans ve bulaşma paternleri incelenerek önemli bilgilere ulaşılmıştır. Şimdiye kadar COVID-19 salgını bütün dünyayı etkilerken SARS ve MERS salgınları sırasıyla 26 ve 27 ülkeyi etkisi altına almıştır (Peeri, vd. 2020: 2; Bawazir, vd. 2020: 2). Bu bulgular artırılmış etkinlikte ve/veya COVID-19'un kişiden kişiye kolay iletimi ile kolaylaştırılan agresif bulaşma yeteneğini açıkça ortaya koymaktadır (Elrashdy, vd. 2020: 2; Bawazir, vd. 2020: 2).

COVID-19 salgınında yaşanan en önemli sorunlardan bir tanesi de asemptomatik kişiler tarafından enfeksiyonun bulaşması ve hastalık kontrol önlemlerinin etkinliğini ve kontrolünü zorlaştırmasıdır. Viral yük sadece semptomatik bireylerde değil aynı zamanda asemptomatik hastalarda da değerlendirilmesi gerekmektedir. Böylece COVID-19 testinin sadece semptomatik bireylerle sınırlı kalmaması aynı zamanda etkilenen bölgelere seyahat edenleri de içermesi önerilmiştir. Çünkü büyük ölçüde testler yapıldığında pozitif vakaların hızlı bir şekilde tanımlanmasına ve gerekli önlemlerin alınmasına olanak tanır. Böylece bilinen vakaları izole etmek başkalarıyla temas etmelerini önler ve bulaşma hızını yavaşlatır (Tatar, 2020: 32; Johansson, 2021: 2). Öte yandan virüsün anne-bebek yoluyla dikey olarak veya anne sütü ile bulaşıp bulaşmayacağı henüz açıklığa kavuşturulmamıştır (Vivanti, vd. 2020: 3; Bhatt, 2021: 72). Ancak ACE2 reseptörü plasentada yaygın olarak ifade edildiğinden SARS-CoV-1 ve SARS-CoV-2 arasında benzer bir reseptör bağlayıcı alan yapısına sahip olduğu için SARS'da olduğu gibi benzer bir dikey geçiş riski teorik olarak vardır. En son, COVID-19 enfekte annelerden iki yenidoğanın doğumdan kısa bir süre sonra SARS-CoV-2 testi pozitif olduğu ve bu da dikey geçiş olasılığı hakkında endişeleri arttırmaktadır (Ovalı, 2020: 3).

## 5. BULAŞMA

SARS-CoV-2'nin inkübasyon süresi boyunca hem semptomatik hem de asemptomatik hastalardan direkt temas sağlanarak aerosol adı verilen damlacıklar yoluyla insanlar arasında bulaştığı bildirilmektedir (Zhou, 2020: 270; Lee, vd. 2020: 1424). SARS-CoV ve MERS-CoV'nin iletim mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Hayvanlardan insanlara taşınımında aracı konakçı ile

doğrudan temasın aktarımında bir yol olduğu düşünülmektedir. MERS-CoV'nin tek hörgüçlü develerden doğrudan insana taşınımının gerçekleştiği düşünülmektedir. Özellikle Arap Yarımadası'nda develerden insanlara taşınım ana bulaşma yolu olarak kabul edilmiştir (Assiri, vd. 2013: 752; Arabi, vd. 2014: 391). İnsandan insana taşınımında özellikle hastane kaynaklı bulaşmanın önemli bir etken olduğu gözlenmiştir. Tanıda yaşanan gecikmeler sağlık çalışanları aile fertleri ya da aynı odayı paylaşan hastalar arasında taşınımın hızla yayılarak hızla ikincil vakaların gelişimine yol açarak yayılmada önemli ölçüde katkı sağlamaktadır [Al-Abdallat, vd. 2014: 1232; Park, vd. 2015: 4; Song, vd. 2019: 7].

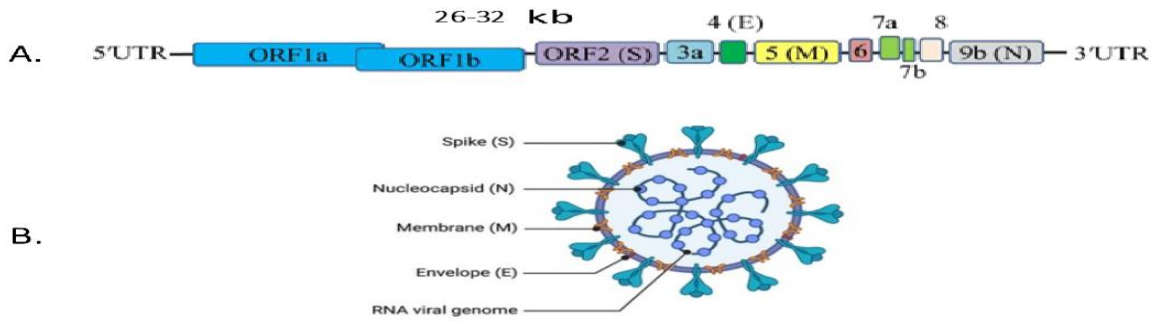
SARS-CoV-2'nin doğal koşullar altında (zaman ve mesafe boyunca havada kalan damlacıklardan daha küçük parçacıklar aracılığıyla) doğal yollarla bulaşma derecesi ve bu iletim tarzının pandemiye ne kadar katkıda bulunduğu tartışmalıdır (Klompas, vd. 2020: 441). Ancak, bazı çalışmalarda COVID-19'u hastaların ventilasyon sistemlerinde ve hastane odalarının hava örneklerinde viral RNA tespit edilmesine rağmen canlı virüs kültürleri negatif saptanmıştır (Ong, vd. 2020: 3). SARS-CoV-2 üst solunum yolu bulguları göstermeyen hastaların %(20-25)'inde ateş, kuru öksürük, nefes darlığı ve ishal ile karakterizedir (Huang, vd. 2020: 503; Chan, vd. 2020: 221). SARS-CoV-2'nin ortalama inkübasyon süresinin 5-14 gün olduğu tahmin edilmektedir. Hastaların %97,5'inde 11,5 gün içinde semptom gelişmekte olup bu bulgular SARS-CoV'ye benzerlik göstermektedir (Lauer, vd. 2020: 1). Çok sayıda çalışma hastalardaki viral yükün semptom başlangıcından kısa bir süre sonra en yüksek noktaya ulaştığı ve sonrasında geçen 21 günlük süre zarfında kademeli olarak azaldığını rapor etmiştir (To, vd. 2020: 566; Yu, vd. 2020: 9; Lee S, 2020: 1426).

## 6. KORONAVİRÜSÜN GENOM VE YAŞAM DÖNGÜSÜ

CoV's genomu, tek sarmallı pozitif duyarlı bir RNA (+ ssRNA) molekülüdür. Genom boyutu, bilinen en büyük RNA virüslerinden biri olan 26-32 kbp arasında değişmekte olup 6'dan 11'e kadar açık okuma çerçevesi (Open Reading Frames-ORF'ler) içermektedir (Şekil 2A) [Song, vd. 2019: 4; Su, vd. 2016: 1]. İlk ORF, genomun yaklaşık %67'sini oluşturan 15 yapısal olmayan proteinleri (nsps) kodlamaktadır (nsp1'den nsp10'a ve nsp12'den nsp16'ya kadar). Diğer bölgeler ise yüzey glikoproteini (S), küçük zarf (E), matris (M) ve nükleokapsid proteinleri (N) olmak üzere dört ana yapısal ve sekiz aksesuar (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b ve orf14) proteinlerini kodlamaktadır. Spike (S) proteini, reseptör bağlanması ve akabinde konakçı hücrelere viral girişten sorumludur ve bu nedenle önemli bir terapötik hedefdir aynı zamanda konak seçimi ve doku tropizminde de rol oynamaktadır (Du, vd. 2017: 2; Baruah, vd. 2020: 1). M ve E proteinleri viral partikül oluşumu için, N proteini ise RNA sentezi için gereklidir (Şekil 2B). MERS-CoV'nin spike proteinleri, farklı reseptör bağlanma alanları (RBD'ler) yoluyla farklı konak reseptörlerine bağlanmaktadır. SARS

CoV, alternatif reseptör olarak CD209L ile ana reseptörlerden biri olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) kullanırken MERS-CoV, birincil reseptör olarak dipeptidil peptidaz 4'ü (CD26 olarak da bilinen DPP4) kullanmaktadır (Jeffers, vd. 2004: 15748; Ge, vd. 2013: 535; Seys, vd. 2018: 45). Coronavirüsler RBD'ler sayesinde konak hücre üzerindeki reseptörlere bağlanmasında önemli rol oynamaktadır. Konakçı hücreye viral giriş RBD'nin kalp, akciğerler, böbrekler ve gastrointestinal sistemde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörüne bağlanması ile gerçekleşir. SARS-CoV-2 S glikoproteini ACE2'ye bağlandığında, trimer S proteininin bölünmesi, hücre yüzeyiyle ilişkili transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) ve katepsin tarafından tetiklenir. S glikoproteini, S1 ve S2 olmak üzere iki alt birim içerir. S1,

konakçı aralığını ve hücre tropizmi belirler ve hedef hücrelere viral bağlanmayı kolaylaştırır. S2, viral ve hücre membranlarının füzyonuna aracılık ederek, endositoz yoluyla viral girişi sağlar (Hoffmann, vd. 2020a: 273 ). Virüsün yüzey proteinleri ve reseptörleri arasındaki afinite, viral giriş için kritik bir adımdır. SARS-CoV-2'nin mekanizmasını anlamak, viral bulaşma hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir ve terapötik hedefleri ortaya çıkarabilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, SARS-CoV-2'nin S glikoproteini ile ACE2 bağlanma etkinliği arasındaki afinitenin SARS-CoV'ninkinden 10-20 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir, bu da SARS-CoV-2'nin oldukça bulaşıcı yeteneğini açıklamaktadır (Guo, vd. 2020: 4; Letko, vd. 2020: 1; Robson, 2020: 5; Wu A,2020; Zhou, vd. 2020: 325).



**Şekil 2:** (A) SARS CoV-2 genomu 5 replikaz (ORF1a / b) yapısal protein [spike (S) zarf (E) membran (M) nükleokapsid (N)] genomun 3 ucunda sırasıyla düzenlenmiştir. (B) Aşağıdaki dört yapısal protein vardır: Spike (S) yüzey glikoproteini (mor); membran (M) proteini (turuncu) nükleokapsid (N) proteini (mavi); ve zarf (E) proteini (yeşil) ve N proteini ile genomik RNA gösterilmiştir (Song , vd. 2019:5; Li H, vd.2020:2; Alanagreh , vd. 2020: 3).

## 7. PATOGENEZ

SARS-CoV ve MERS-CoV dahil olmak üzere diğer bazı solunum virüsleri için benzer uyarıcı faktörlere yanıt olarak ağırlıklı olarak akciğer epitel hücreleri tarafından IL-6, üretilmektedir. IL-6, akciğerlerin yerleşik bağışıklık hücreleri tarafından değil, sadece uyarınlar üzerine kurucu bir şekilde üretilmektedir, böylece solunum mukozasındaki pleotropik ve immüno-düzenleyici rolünü göstermektedir. IL-6, CoV enfeksiyonlarında pnömoninin bir belirteci olarak görülmekle birlikte, IL-1 $\beta$  ve TNF-a'nın aniden salınmasının COVID-19 patogenezinin şiddetine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Akciğerlerde sitokin fırtınasının başlangıcı, özellikle alerjik hastalarda ve diğer komorbiditeleri olan hastalarda, enflamatuar hücrelerin ölüm oranlarında çok büyük bir artışa neden olmaktadır (Mercedes-Charles 2012:1282; Zhang, vd. 2020:2; Jamilloux, vd.2020:2). SARS-CoV ile enfekte hastalarda 18 enflamatuar aracı maddenin salınmasından kaynaklanan ciddi akciğer hasarına yol açan benzer bir sitokin fırtınası gösterilmiştir (Huang, vd. 2005: 189).

Akciğerlere ve diğer organlara immün aracılı hasar ve daha sonra çoklu organ işlev bozukluğunun gelişmesi, büyük ölçüde SARS-CoV ile enfekte olmuş ACE2 ekspres eden hücreler tarafından değil, sitokin salınımından kaynaklanan hipersitokinemi ile açıklanmaktadır (He L, vd.2006: 289). Daha yakın tarihli deneysel araştırmalar, insan akciğer epitel hücrelerinde ve SARS-CoV ile enfekte olmuş farelerin akciğer dokularında önemli ölçüde yüksek seviyelerde CXCL10, CCL5 ve IL-1 $\beta$  bildirmiştir. Pulmoner inflamasyonun NLRP3 yoluyla modüle edildiğini ve potansiyel antiviral hedeflerin gelişimine ilişkin önemli ipuçları sağladığını ortaya koymuştur (Chang YS, vd. 2020: 2 ). Yoğun bakım ünitelerine kabul edilen bireylerin IL-6, IL-10 ve TNF-a düzeylerinde anlamlı düzeyde yüksek ve dolaşımda daha az T hücresi olduğu bildirilmiştir [Moon ,2020: 1). COVID-19 hastalık şiddetinin, SARS-CoV-2'ye özgü CD8 + T hücrelerinin tükenmesine neden olan enflamatuar sitokin seviyelerinde eşzamanlı bir artış ile pozitif korelasyon gösterdiği de bildirilmiştir (Moon ,2020: 1). Ayrıca, dolaşımdaki CD4 +CD8 + T hücrelerinin frekansının azaldığı ve hiperaktivasyon belirtileri, yani yüksek bir HLA-DR ve CD38 ekspresyonu gösterdiği de ortaya çıkmıştır. Hiperaktif CD8 + T hücreleri de potansiyel



olarak bildirilen akciğer hasarına katkıda bulunan perforin ve granülisin ile zenginleştirilmiştir (Xu, vd. 2020: 421 ). Daha yakın tarihli bulgular, sürekli olarak yükselen CXCL10, CCL7 ve IL-1 reseptör antagonisti seviyelerine ve bunların artmış viral yük, alevlenmiş akciğer hasarı ve ölümcül prognoz ile ilişkisine işaret etmektedir (Girija, vd. 2020: 2). Son olarak COVID-19, nöbetlerin başlaması ve uyarılmış zihinsel durum gibi nörolojik belirtilere neden olabildiği, bu nedenle yeni başlangıç nöbetleri olan ve zihinsel durumu değiştirilen hastalarda, COVID-19 ile SARS COV-2 virüsü testi yapılması önerilmektedir (Sohal, vd. 2020: 2).

**8. SARS-COV-1, MERS-COV, SARS-COV-2 VE PIHTILAŞMA** BOZUKLUKLARITrombotik komplikasyonlar COVID-19'lu hastalarda önemli bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır. COVID-19 pandemik sonuçları hakkındaki ön raporlar, enfekte hastaların yaygın olarak trombositopeni (%36,2)geliştirdiğini ve D-dimer (%46.4) yükselmiş olabileceğini göstermiştir (Guan, vd.2020 a:4), bu oranlar ciddi COVID-19 hastalığı olan hastalarda daha da yüksektir ( Sırasıyla % 57.7 ve % 59.6) (Guan, vd.2020 b: 9).

Ortaya çıkan bu veriler, yeni koronavirüs ile enfekte olan hastaların yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) geliştirme riski altında olduğunu desteklemektedir. Ayrıca artan D dimer ve fibrin yıkım ürünleri seviyeleri ve uzamış protrombin süresi yeni koronavirüsün etkilediği hastalarda kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (Tang, vd.2020: 845; İba, vd. 2021: 1)

Tang ve ark. hayatta kalan 21 kişiden 15'inin (toplam kohortun % 8'i) Uluslararası Tromboz ve Hemostaz tanı kriterleri topluluğuna göre açık DIC ( $\geq 5$  puan) geliştirdiğini bildirmiştir (Tang, vd.2020: 845). SARS-CoV-1 virüsünün SARS-CoV-2'ye benzer şekilde, SARS-CoV-1 trombotik komplikasyonlar ve hematolojik belirtilerle ilişkilendirilmiştir (Ng KL, vd. 2005: 2; Rahi, vd. 2021: 310). Yapılan çalışmalarda SARS-CoV-1 ile enfekte olmuş bir hastada pulmoner vaskülatür içindeki ödem ve fibrin trombüsü ile uyumlu histolojik bulgular bildirmişlerdir (Bernard, vd. 2021: 4).

Ek olarak, postmortem SARS-CoV-1 enfekte akciğer otopsisinin pulmoner bronşiyal ve küçük akciğer damarlarında trombüs saptanmıştır, bu da SARS-CoV-1 virüsünün esas olarak pulmoner vaskülatürü etkileyen protrombotik bir etkisi olduğunu göstermektedir (Ng KL, vd. 2005:2; Lang ,vd. 2003:4; Ding; vd. 2003: 288).

Singapur'dan yapılan ve sekiz doğrulanmış SARS-CoV-1 vakasının postmortem otopsisini içeren bir çalışmada, dört hastada pulmoner emboli (PE), üç hastada derin ven trombozu ve iki hastada trombiden dolayı yaygın çok organlı infarktlar tespit edilmiştir (Chong, vd. 2004:3 ; Giannis ,vd. 2020: 2). COVID-19 ve SARS-CoV-1 hastalığına benzer olan MERS-CoV hastalığının da, trombotik komplikasyonlar ve hematolojik belirtilerle ilişkili olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, mevcut veriler SARS-CoV-2'de SARS-CoV-1'e kıyasla azdır. Suudi Arabistan'da onaylanmış 47 laboratuvar MERS-CoV vakasının %36'sında

trombositopeni saptanmıştır (Assiri, vd.2013: 754; Giannis, vd. 2020: 9). Kim ve ark. hafif veya şiddetli hastalığı olan hastalar arasında herhangi bir fark olmaksızın ilk hafta boyunca hafif bir trombositopeni bildirmiştir (Kim, vd. 2016: 1722; Giannis, vd. 2020: 2). Pıhtılaşma düzensizliği ve daha sonra alveoler veya sistemik fibrin pıhtılarının oluşumu ciddi solunum yolu hastalığına bağlı koronavirüs enfeksiyonlarında belirgin bulgulardır ve hem insanlarda hem de hayvan modellerinde gösterilmiştir [Giannis, vd. 2020: 2].

## 9. PATOLOJİK ÖZELLİKLER

SARS-CoV-2 enfeksiyonundan öldüğü bilinen ilk hastanın patolojik özelliklerini bildiren çalışmalarda biyopsi örnekleri hastanın akciğer dokusundan elde edilmiş ve COVID-19'un patolojik özelliklerinin akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca akciğer dokusunda ARDS'yi gösteren pnömositlerin ve hiyalin membran oluşumunun belirgin deskuamasyonu da tespit edilmiştir. Bununla birlikte akciğer dokusunda interstisyel mononükleer inflamatuvar infiltrasyon gözlenmiştir (Xu, vd. 2020: 421; Li H, vd. 2020: 3). COVID-19'un gözlenen patolojik özellikler SARS-CoV-1 ve MERS-CoV enfeksiyonunda görülenlere oldukça benzerdir ( Ng DL, vd. 2014: 653; Ding Y, vd. 2003: 209 ; Li H, vd. 2020: 3 ). Yapılan benzer başka bir çalışmada akciğer ödemi ve belirgin protein eksüdatları, vasküler konjesyon, alveoler fibrinoid materyal ve akut pulmoner hasar paternine karşılık gelen çeşitli organizasyon derecelerinin içerdiği bildirilmiştir ( Pambuccian, vd. 2020: 205).

## 10. TANI

COVID-19 salgınının mikrobiyoloji laboratuvarları üzerinde büyük etkisi olmuştur. COVID-19 tespit yaklaşımları genellikle kişinin etkilenen bölgelerden seyahat geçmişine ve bazı klinik muayenelerle birlikte klinik semptomlarının analizine dayanmaktadır (Kumar , vd.2020: 98).

COVID-19'un hızlı ve doğru moleküler tanısı için doğru solunum yolu örneğinin doğru anatomik bölgeden doğru zamanda toplanması gereklidir. Güvenilir test sonuçları üretilirken laboratuvar personelinin güvende tutmak için uygun önlemlerin alınması gerekmektedir. Semptomların başlamasından itibaren 5- 6 gün içinde COVID-19 hastalarının üst ve alt solunum yollarında yüksek viral yüke sahip oldukları gösterilmiştir (Pan ,vd. 2020: 411). COVID-19 tanısında kullanılacak örnekler balgam, bronkoalveoler lavaj ve trakeal aspirat dahil olmak üzere hastaların alt solunum yolundan toplanacak numuneler olarak önerilmektedir. Bununla birlikte alt solunum yolu numunesinin alınmasının mümkün olmadığı durumlarda üst solunum yolundan alınacak numunelerin üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir. Genel olarak hastalardan kombine nazofaringeal (NP) sürüntü ve orofaringeal (OP) sürüntü toplanması önerilmektedir. Asemptomatik temasların örneklenmesi için üst solunum yolu örnekleri tercih edilmesi



tavsiye edilmektedir (Birmingham, vd. 2004: 1086; Zou , vd.2020: 3).

Günümüzde tek bir nazofarengeal (NP) çubuk, hasta tarafından daha iyi tolere edildiğinden ve operatör için daha güvenli olduğundan tercih edilen çubuk haline gelmiştir. NP çubuklar, genellikle burun boşluğunda test edilecek doğru alana ulaşmaları bakımından doğal bir kalite kontrolüne sahiptir (Wang W, vd. 2020: 1). Çubuklar klinik mikrobiyoloji laboratuvarına hızlı bir şekilde taşınması için ideal olarak soğutulmuş koşullar altında viral nakil besi ortamına (VTM, *Virus Transport Media*) yerleştirilmelidir (Druce, vd. 2012: 1064).

Solunum örnekleri buzdolabında (4-8°C) tutulmalı ve 24-72 saat içinde işleme alınacakları laboratuvara gönderilmelidir. Bu süre içerisinde ulaştırılmayacak olan numuneler -70 ° C'de dondurulması önerilmektedir (World Health Organization, 2020: 2). Spesifik tanı solunum örnekleri üzerinde spesifik moleküler testlerle yapılır. Ancak, mevcut olan multipleks PCR panellerinin COVID-19'u içermediği unutulmamalıdır (Vandenberg, vd. 2021: 175). Ulusal Sağlık ve Sağlık Komisyonu'nun teşhis ve tedavi planı önerisine göre, şüpheli boğaz çubuklarından örnekler elde edildikten sonra nükleik asitlerini tespit etmek için Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR) yöntemini kullanmak tanı koydurucudur (Xiong, vd. 2020: 1; Lee H, vd. 2020: 64). Laboratuvarda moleküler tanı için gerekli eğitimli personel veya donanımın olmadığı düşünüldüğünde; tanı için hızlı ve kullanımı kolay hasta tarafından üretilen antikörlerin serumda saptanması prensipine dayanan seolojik testlere de ihtiyaç duyulmaktadır (Pin Lee, vd. 2020: 4).

## 11. SARSCOV-2'NİN TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

### 11. 1. Genel Tedavi

SARSCoV-2'ye karşı önerilen genel tedavi yeterli kalori ve su alımının sağlanması, sıvı-elektrolit dengesinin ve homeostazının korunması yer almaktadır. Ayrıca hastaların hayati belirtilerin ve oksijen doygunluğunun izlenmesi, kan idrar testlerinin düzenli takibi, C-reaktif proteini, karaciğer, böbrek fonksiyonunun izlenmesi, miyokardiyal enzim spektrumu, pıhtılaşma fonksiyonunu içeren diğer kan biyokimyasal indekslerinin takip edilmesi ve göğüs bölgesinin görüntülenerek izlenmesi ve incelemesi önem arz etmektedir (Li H, vd. 2020: 4; Mishra, vd. 2020: 121 ).

### 11. 2. Semptomatik Tedavi

Yüksek ateş belirtileri taşıyan hastalar aktif olarak kontrol edilmelidir. Özellikle çocuklarda vücut sıcaklığının 38,5°C'yi aştığı durumlarda fiziksel soğutma (ılık su banyosu, antipiretik yama kullanımı vb.) ve/veya antipiretik ilaç tedavisi uygulaması önerilmektedir (Shen K, vd. 2020: 226).

### 11. 3. Oksijen Terapisi

Hipoksik durumun gelişmesi ile birlikte nazal kateter maskesi kullanımı ile etkili oksijen tedavisi uygulanması yapılmaktadır. Nazal yüksek kanatlı oksijen tedavisi ve invaziv olmayan veya invaziv mekanik ventilasyon gerektiğinde yapılmalıdır (Shen-Yue 2020: 176).

### 11. 4. Antiparasitik Tedavi

#### 11.4. 1. Klorokin

Antiviral etkiye sahip olan klorokin antimalariyal bir ajandır. Klorokin'in virüs/hücre füzyonu için gerekli endozomal pH'yı artırarak ve SARS-CoV-2'nin hücre reseptörünün glikosilasyonuna müdahale ederek viral enfeksiyonu inhibe ettiği düşünülmektedir. Klorokin'in SARS-CoV-1'i in vitro olarak 8.8 uM IC50 ile etkili bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir (Vincent, vd. 2005: 2; Keyaerts, vd. 2004: 365). Ayrıca MERS-CoV (4.1 uM IC50) ve SARS-CoV-2'ye (1.13 uM EC50) karşı *in vitro* aktiviteye sahiptir (Wang M,2020: 269; Liang , vd. 2020: 18). Sürdürülen çalışmalarda klorokin'in çeşitli viral hastalıkların enflamatuvar komplikasyonlarına aracılık eden tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin 6 (IL-6) üretimini inhibe ederek ek bir immünomodülatör aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Klorokin'in daha düşük toksisiteye sahip türevi olan hidroksiklorokin'in SARS-CoV-2'ye karşı *in vitro* aktiviteye sahip olup, klorokin'e oranla daha ileri aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Liu J, vd. 2020: 4; Summak, vd. 2020: 90 ). SARS-CoV-2 çalışmalarında kullanılan dozaj rejimi 7-10 gün boyunca günde 500-1.000 mg klorokin ya da 5-10 gün günde 400 mg hidroksiklorokin uygulanması şeklinde bildirilmiştir (Tidwong , vd. 2020: 100). Yapılan çalışmalar, SARS-CoV-2'den en çok etkilenen ve ölüm oranı en yüksek seyreden grubun bilinen kalp ve damar hastalıkları olan yaşlılar olduğunu göstermektedir. Bu nedenle araştırmacılar özellikle kardiyovasküler toksisite endişeleri uzun süre klorokin kullanımını sınırlama eğilimindedirler (Mubagwaa ,vd. 2020: 2 ).

#### 11. 4. 2. İvermektin

İvermektin 1975'te keşfedilmiş ve 1981'de tıbbi kullanıma girmiştir. Bir sağlık sisteminde ihtiyaç duyulan en güvenli ve en etkili ilaçlar olan Dünya Sağlık Örgütü'nün temel ilaçlar listesi'nde de yer almaktadır. İvermektin SARS-CoV-2 *in vitro* büyümesini engellemektedir. Geniş spektrumlu bir anti-viral aktiviteye sahip olduğu FDA onaylı bir anti-parazitik olan ivermektin hücre kültüründe 48 saatte virüs konsantrasyonunda yaklaşık 5000 kat düşüş sağlayacak kadar güçlü bir etkinliğe sahiptir. SARS-CoV-2 proteinleri üzerinde yapılan çalışmalar, SARS-CoV2 nükleokapsid proteininin 16-18'in konakçı hücre bölünmesini etkileyebilecek enfeksiyona bağlı olarak enfeksiyon sırasında IMPa / β1 için potansiyel bir rolü olduğunu göstermiştir (Caly , vd. 2020 a: 1 ; Jans, vd. 2019: 55; Summak, vd. 2020: 97). Mevcut SARS-CoV-2 tedavisinde ivermektin ve diğer kullanılan ilaçların in vitro verilerinin in





vivo kullanımında büyük dikkat gerekir. Çünkü klinik etkinlik farmakokinetik parametreleriyle, dozlamıyla *in vitro* etkinlikten farklılık göstermektedir. Bu sebeple insanlarda iyi tasarlanıp yürütülmüş ve kontrollü randomize çalışmalara acilen gereksinim duyulmaktadır (Caly, vd. 2020 b: 3).

### 11. 5. Antiviral Tedavi

SARS-CoV-1 ve MERS'de karşı geliştirilen tedavilerde kullanılan antiviral ajanlar SARS-CoV-2'ye karşı etkinliklerinin test edilmesi ilk basamak yaklaşımlar arasındadır. SARS-CoV-2'nin tedavisinde kullanılan ilaç adayları hakkındaki bilgiler aşağıda sunulmuş (Dixit, vd. 2020: 2)

#### 11. 5. 1. Oseltamivir

Bir nörominidaz inhibitörü olan oseltamivir uzun süredir influenza A ve B'nin tedavisinde kullanılmaktadır. Oseltamivir seçici olarak nöraminidaz enzimini inhibe eder ve hücre yüzeyinden yeni oluşan virüslerin salınımını engeller. 2003-2006 yılları arasında etkili antibiyotiklerle birlikte oseltamivir MERS-CoV enfeksiyonundan şüphelenilen hastalar için ampirik tedavi olarak kabul edilmiştir (Bleibtreu , vd. 2018: 5). Son yayınlanan raporlar Çin'de SAR-CoV-2 enfeksiyonu doğrulanmış olan hemen hemen tüm hastaların (% 89,9) oseltamivir tedavisi uygulandığı bildirilmiştir (Wang ,2020: 1066). Ancak SARS-CoV'a karşı *in vitro*'daki etkinlikleri göz önüne alındığında zanamivir ve oseltamivirin nöraminidaz inhibitörlerinin 1,000 ve 10,000 uM gibi yüksek dozlarda uygulanmış olsalarda *in vitro* antiviral aktiviteleri saptanmamıştır (Tan ELC, vd.2004: 584 ). Çin'in Wuhan eyaletinde COVID-19 nedeniyle hastaneye yatırılan toplam 138 hastanın 124'üne 12 saatte bir olmak üzere hastalığın şiddetine göre oseltamivir dozu düzenlenmiş olmasına rağmen etkili sonuç gözlenmediği rapor edilmiştir (Wang D, vd. 2020: 1066).

#### 11. 5.2. Lopinavir/ Ritonavir

Lopinavir/Ritonavir güçlendirilmiş bir proteaz inhibitörüdür. İlk olarak insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunun tedavisi için geliştirilmiştir. Sonrasında ise yürütülen *in vitro* denemelerde SARS-CoV 3C benzeri proteazı (3CLpro) inhibe ettiği belirlenmiştir (Wu CY, vd. 2020:10012). Ancak SARS-CoV-2 için etki mekanizmaları doğrulanamamıştır. Çin'deki yaklaşık 200 hasta üzerinde yapılan randomize çalışmalarda kombine ilaç uygulamasının etkin olduğu saptanmamıştır. Buna karşın Amerikan Tabipler Birliği Dergisi'ndeki incelemeye göre Lopinavir/Ritonavir'in özellikle mide bulantısı, ishal ve karaciğer hasarı gibi yan etkileri nedeniyle COVID-19 tedavisindeki kullanımının sınırlı olabileceği ve COVID-19 belirtilerini şiddetlendirebileceği öne sürülmüştür (Cao ,vd. 2020: 10 ).

#### 11. 5. 3. Nafamostat ve Kamostat

Nafamostat ve kamostat, insanlarda pankreasın akut veya kronik hastalığı olan pankreatite karşı kullanım için Japonya'da onaylanan serin proteaz inhibitörüdür. Kamostatın'ın *in vitro* serin proteaz TMPRSS2'ye karşı antagonist aktivite sergilediği bu yol ile SARS-CoV-2 girişini bloke ettiği belirlenmiştir (Hoffmann, vd.2020 a: 273 ). Bir diğer çalışmada nafamostatın'ın SARS-CoV-2 hücrelere girişini kamostatın'ından yaklaşık 15 kat daha verimli bir şekilde inhibe ettiğini rapor edilmiştir (Yamamoto , vd. 2020: 2 ). Araştırmacılar hem nafamostati'nin hem de kamostatın'ın SARS-CoV-2'yi inhibe etmede benzer bir etkiye sahip olabileceğine inanmaktadır (Hoffmann, vd. 2020b:1)

#### 11. 5. 4. Remdesivir

Nükleotid analogları sınıfına ait bir ilaç olan Remdesivir, viral RNA polimeraz enzimini inhibe ederek virüs replikasyonu bozarak etkinlik göstermektedir (Alhazzani, vd. 2019: 23 ;FDA News release, 2019: 1; Tchesnokov, vd. 2019: 2). FDA (Food and Drug Administration) tarafından şiddetli COVID-19'lu hastanede yatan hastalar için acil kullanım izni verdiği bir araştırma ürünüdür (FDA News release, 2019: 2). İlk olarak Ebola virüsüne karşı bir tedavi olarak geliştirilen remdesivir bir klinik çalışmada diğer monoklonal antikor tedavilerinden daha yüksek mortaliteye sahip olduğu belirlenmiştir (Mulangu, vd. 2019: 2). Grein ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada COVID-19 teşhisi ile yatırılan 53 hastanın 36'sında (% 68) remdesivir tedavisi sonrasında klinik iyileşme gözlenmiştir (Grein, vd. 2020: 3). Benzer şekilde Holshue ve arkadaşları COVID-19 hastalarına uygulanan remdesivir tedavisinin iyi yönde sonuç verdiğini bildirmişlerdir.

Ayrıca Xiao ve arkadaşları *in vitro* denemelerde COVID-19'un kontrolünde remdesivir'in etkin olduğunu rapor etmiştir (Holshue, vd. 2020: 934; Xiao, vd. 2020: 6). In vitrodaki denemelerin sonuçları remdesivir'in hem SARS-CoV-1 hem de MERSCoV replikasyonunu etkinli bir şekilde inhibe ettiğini ve fare modelinde akciğer hastalığının ve solunum fonksiyonunun akciğer viral yükünün klinik belirtisini iyileştirebildiğini göstermiştir (Sheahan , vd. 2017: 2). Lopinavir/ritonavir ile kıyaslandığında, remdesivir'in daha etkin bir anti-MERS-CoV aktivitesine sahip olduğu ve daha şiddetli seyreden akciğer patolojisini azalttığı belirlenmiştir (Sheahan, vd. 2020: 7). Her ne kadar remdesivir'in *in vitro* çalışmalar ve hayvan modellerinde COVID-19 ve diğer koronavirüslere (SARS-CoV ve MERS-CoV) karşı etkinliği gösterilmiş olsa da COVID-19 hastaları üzerindeki kullanımına ilişkin veriler oldukça sınırlıdır (Wang Y, vd. 2020a: 1570). Günümüzde COVID-19 ve diğer viral ajanlara karşı etkinlik gösterebilecek olası ilaçların geliştirilmesine ilişkin çalışmalar devam etmektedir. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir ve Tenofovir gibi ilaçların yeni tip koronavirüs suşuna karşı kullanımı umut vadetmektedir (Elfiky , vd. 2020: 8).



### 11. 5. 5. İnterferon

SARS-CoV ile enfekte olmuş hastaların interferon alfacon 1 ile tedavisinin iyi tolere edildiği ve terapötik açıdan etkinlik gösterdiği belirlenmiştir (Paragaz, vd. 2005:99). İnterferonlar hem doğal hem de adaptif immün yanıtı indükleyerek viral enfeksiyonu inhibe edebilir. Rekombinant interferona'nın klinik çalışmalarda SARS hastalarının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. İnterferon alfacon-1 ve kortikosteroid tedavisinin tek başına kortikosteroid tedavisine kıyasla akciğer radyografik anormalliklerinin %50 oranından daha kısa bir sürede tedavi başarısına sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca interferonun MERS-CoV replikasyonunun etkili bir inhibitörü olduğu bulunmuştur (Loutfy,2003: 3224; Mustafa, vd. 2018: 12). Bu bulgular interferonların COVID-19 tedavisinde de kullanılabileceğini düşündürmektedir (Wang L, vd. 2020: 3).

### 12. KORUNMA

COVID-19'un kişiden kişiye bulaşmasını azaltmak için kapsamlı önlemler alınması gerekmektedir. Çocuklar, sağlık personelleri ve yaşlılar dahil olmak üzere duyarlı popülasyonlarda bulaşmayı koruma veya azaltmaya yönelik özel dikkat ve çabagerektiler ( Cirrincione, vd. 2020: 5). Çin ve ABD dahil diğer ülkeler, virüsün daha fazla yayılmasını kontrol etmek için seyahat taramaları da dahil olmak üzere büyük önleme ve kontrol önlemleri uygulamıştır (Girum , vd. 2020: 2; Rothan , vd. 2020: 2).

COVID-19'un çeşitli özellikleri, hastalığın spesifik olmayan özellikleri, asemptomatik insanlardan bulaşma, uzun inkübasyon süresi ve konjonktiva gibi mukozal yüzeyler için tropizm önlenmeyi zorlaştırmaktadır. Bu nedenle evde hafif hastalığı olan doğrulanmış veya şüphelenilen vakaların izolasyonu önerilmektedir. Evde havalandırma, virüsün tahrip olmasını sağlamak için güneş ışığı ile iyi olmalıdır. Hastalardan basit bir cerrahi maske takmaları ve öksürük hijyeni uygulamaları istenmelidir (Chang De, vd.2020:13).

Hastadan sağlık çalışanlarına geçmeyi önlemek için, hastanın hastaneye kabulüyle başlayan tüm süreci kapsayan gerekli önlemler alınmalıdır. Çevresel yüzeylerin ve hasta bakım ekipmanının su ve deterjanla temizlenmesinin ve yaygın olarak kullanılan hastane düzeyinde dezenfektanların uygulanmasının yeterli ve etkili olduğu bildirilmiştir (Ağalar, vd.2020: 581).

COVID-19 izolasyon alanlarındaki standart zemin, duvarlar ve nesnelere dahil tüm yüzeyler 1000 mg / L klor içeren çözeltilerle dezenfekte edilmelidir. Dezenfeksiyon günde 3 kez yapılmalı ve her kontaminasyonda tekrarlanmalıdır (Deckert , vd. 2020: 593; Tan SS, vd.2020: 3). Tüm personel biyolojik ajanların kullanımı ve onlarla birlikte gelen riskler konusunda eğitilmelidir. Çoğu laboratuvar analizi otomasyon sistemleriyle yapılsa da, sistemde bulunan manuel temas noktaları bulaşma ve kontaminasyon riskini artırır. Laboratuvar çalışan tüm personel oluşabilecek riskler hakkında bilgilendirilmelidir.

Analiz aşamasında aerosollerin ve damlacıkların oluşumunu en aza indirmek için prosedürler belirlenmelidir. Kontaminasyon riskini azaltmak için hasta numunesi nakli pnömatik tüp ile yapılmamalı ve numuneyi göndermeden önce laboratuvar bilgilendirilmelidir (Tan, vd. 2020: 2; Ağalar ,vd. 2020: 582).

Dünya çapında COVID-19 ile ilgili en erken önlem alan Türkiye olmuştur. Özellikle hastalığın bildirilmesi, kesin tanı, hastaların tedavisi, izolasyon, taşıyıcı araması, şüphelilerin surveyansı, sağlık eğitimi, kişisel temizlik, koruyucu ekipman kullanımı ve nüfus hareketlerini kısıtlamak gibi önlemler almıştır ve almaya devam etmektedir (Khan -Karataş 2020: 1).

SARS-CoV-2 virüsünün ve genomunun tanımlanmasından bu yana geçen süre içinde, araştırmacıların olağanüstü çabası 300'den fazla aşı projesinin geliştirilmesine yol açmıştır. Şu anda 0'ın üzerinde klinik değerlendirme yapılmakta ve bunlardan on tanesi Faz III klinik denemelerdedir, üçü Faz III'ü olumlu sonuçlarla bitirmiştir. Bu yeni aşılarından birkaçı acil kullanım için onaylanmıştır. Mevcut veriler, yeni aşı adaylarının bireylerin korunmasında ve pandemilerin yayılmasının azaltılmasında etkili olabileceğini göstermektedir. Yararlanılan kavramsal ve teknolojik platformlar çok çeşitlidir ve farklı aşuların insan popülasyonunun farklı gruplarına daha uygun olduğunu göstermesi muhtemeldir (Forni –Mantovani 2020: 627).

COVID-19 için onaylanmış aşular şunları içerir:

zayıflatılmış virüs aşuları: inaktive edilmiş veya zayıflatılmış virüs hastalığa neden olamaz, ancak koruyucu bir bağışıklık tepkisine neden (Bharat Biotech'ten CoVaxin, % 70.4 etkinlik, Hindistan ve Çin'den Sinovac Biotech aşısı % 50'den fazla etkinlik) olmaktadır (Belete, 2021: 152).

Protein bazlı aşular: Rusya'dan Epivac Corona aşısındaki COVID-19 virüsünü spike proteinlerinin veya zararsız parçalarını içerir bu virüs benzeri parçacıklar (VLP'ler) genellikle güvenlidir ve bir bağışıklık tepkisi oluşturmaktadır. Viral vektör aşuları: bu aşılarda Covid-19 spike proteinleri için bir vektör olarak Adenovirüs (%92 etkinliğe sahip Rusya'dan GamCovid-Vac veya Sputnik V, AstraZeneca Oxford Covisheild ile % 90 etkinlik) kullanılmaktadır (Chilamakur –Agarwal 2021: 10 ).

RNA ve DNA aşuları: Bir protein üretmek için genetik olarak tasarlanmış mRNA veya DNA kullanan, bağışıklık sistemini koruyucu bir yanıt oluşturmaya teşvik etmek için genellikle güçlü bir iletim sistemi ve adjuvan gerektiren son teknoloji bir yaklaşım [Moderna (mRNA 1273) ve Pfizer (BNT162b2) aşuları, % 94-95 etkinlik] (Singh, vd. 2021: 3).

Ayrıca, bilim adamları spesifik olmayan, tüberkülozu önlemek için kullanılan Bacille Calmette Guérin (BCG) aşısı gibi mevcut bazı aşuların da COVID-19 için kullanılabileceği ve etkili olup olmadığı araştırılmaktadır (O'Connor, vd. 2020: 1). COVID-19 aşularının uzun süreli koruma sağlayıp sağlamayacağını bilmek için henüz çok erken olup, mevcut aşuların 6-8 ay korduğu iddia



edilmektedir. Bu bir varsayımdır ve COVID19'dan iyileşen kişilerin çoğunun koruyucu antikor titreleri ve yeniden enfeksiyondan koruma sağlayan hücrel bağışıklık tepkisi geliştirdiğini gösteren mevcut verilere dayanmaktadır. COVID-19 aşılı yavaş yavaş dünya çapında yaygınlaşırken, daha birçok aşı adayı hala klinik denemelerden geçiyor. Önümüzdeki birkaç ay, daha fazla aşının kullanım için izin alması muhtemeldir. Bilim adamlarının klinik araştırma verilerine dayanarak bildirdikleri aşılarda etkinlik açısından farklılıklar olsa da, tüm yetkili aşılarda sıkı güvenlik testlerinden geçirilmiştir (Singh, vd. 2021: 4).

Sonuç olarak, SARS-CoV-2 oluşumu ve gelişimi, virüs ile bireyin bağışıklık sistemi arasındaki etkileşime bağlıdır. Viral faktörler arasında virüs tipi, mutasyon, viral yük, viral titre ve virüsün in vitro canlılığı bulunmaktadır. Bireyin bağışıklık sistemi faktörleri arasında ise genetik, yaş, cinsiyet, beslenme durumu, nöroendokrin-bağışıklık regülasyonu ve fiziksel durum bulunmaktadır. Bu faktörlerin hepsi bir bireye virüs bulaşımını bulaşmadığını, hastalığın süresini ve şiddetini belirlemektedir. Salgının erken aşamalarında, doğru tanı, hastalığın yayılmasını kontrol etmeye yardımcı olmaktadır. SARS-CoV-2'yi tespit etmek için yeni, güvenli, doğru, hızlı ve basit yeni teknolojiler geliştirilmelidir (Li X, vd. 2020: 105). Son zamanlarda mutasyona uğrayan virüs öncekinden daha zayıf ancak hızlı yayılması endişe uyandırdı. Bu endişe verebilecek yayılmanın önünü kesecek olan tek şey tedbiri elden bırakmamasıdır.

## KAYNAKLAR

Ağalar C, Öztürk Engin D. Protective measures for COVID-19 for healthcare providers and laboratory personnel. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2020; 50: 578-584. doi:10.3906/sag-2004-132

Al-Abdallat MM, Payne DC, Alqasrawi S, Rha B, et al. Hospital-associated outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus: A serologic, epidemiologic, and clinical description. *Clin. Infect. Dis*, 2014; 59, 1225–1233 .

Alanagreh L, Alzoughool F, Atoum M. The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. *Pathogens* 2020; 9: 331. doi:10.3390/pathogens9050331

Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>

Anand KB, Karade S, Sen S, Gupta R.M.. SARS-CoV-2: Camazotz'un Laneti. *Medical Journal Silahlı Kuvvetler Hindistan* 2020;76(2):136-141 <https://doi.org/10.1016/j.mjafi>.

Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann.*

*Intern. Med*, 2014; 160, 389–397. <http://annals.org/> on 11/01/2016

Artika M, Dewantari AK, Wiyatno A. Molecular biology of coronaviruses: current knowledge. *Heliyon*, 2020; 6: e04743. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04743>

Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeah AA, Al-Rabiah FA, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: A descriptive study. *Lancet Infect. Dis*. 2013; 13, 752–761. <http://dx.doi.org/10.1016/>

Ayoğlu H. Intensive Care Approach in COVID-19 Patients. *Turkish Journal of Diabetes and Obesity*, 2020; 2: 183-193. DOI: 10.25048/tudod.767999

Azhar EI, Hui DSC, Memish ZA, Drosten C, Zumla A. The Middle East respiratory syndrome (MERS). *Infect Dis Clin North Am*, 2019;33:891-905. doi: 10.1016 / j.idc.2019.08.001

Baruah Ch, Devi P, Sharma DK. Sequence Analysis and Structure Prediction of SARS-CoV-2 Accessory Proteins 9b and ORF14: Evolutionary Analysis Indicates Close Relatedness to Bat Coronavirus. *BioMed Research International*, 2020; 13: 7234961. <https://doi.org/10.1155/2020/7234961>

Bawazir A, Yenugadhathi N, Da'ar O, Jradi H. Epidemiological Trends, Characteristics, and Distribution of COVID-19: Lessons from SARS and MERS Outbreaks and Way Forward. *Journal of Infectious Diseases and Epidemiology*, 2020; 6(3): 2474-3658. DOI: 10.23937/2474-3658/1510127

Belete TM. Review on Up-to-Date Status of Candidate Vaccines for COVID-19 Disease. *Infection and Drug Resistance*, 2021; 14: 151-161. DOI <https://doi.org/10.2147/IDR.S288877>

Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittake GR. Mechanisms of Coronavirus Cell Entry Mediated by the Viral Spike Protein. *Viruses*, 2012; 4: 1011-1033. ;doi:10.3390/v4061011.

Birmingham A, Heinen P, Go'mara MI, Appleton GH, et al. To WK, Ng KC, Lam RK, et al. Laboratory diagnosis of SARS. *Emerg Infect Dis*, 2004; 10: 825-831. DOI 10.1098/rstb.2004.1493

Bernard İ, Limonta D, Mahal LK, Hobman TC. Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19. *Viruses*, 2021; 13: 29. <https://doi.org/10.3390/v13010029>

Bhatt H. Should COVID-19 Mother Breastfeed her Newborn Child? A Literature Review on the Safety of Breastfeeding for Pregnant Women with COVID-19. *Current Nutrition Reports* (2021) 10:71–75. <https://doi.org/10.1007/s13668-020-00343-z>

Bleibtreu A, Jaureguierry S, Houhou N, Boutolleau D, et al. Clinical management of respiratory syndrome in patients



- hospitalized for suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Paris area from 2013 to 2016. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):331. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3223-5>
- Caly L., Druce CD., Catton MG., Jans Dv., et al. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro, *J. Pre-Proof*, 2020;104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *n engl j med* 2020; 328(19): 1787-1798. doi: 10.1056/nejmoa2001282
- Cha RH, Joh JS, Jeong I, Lee JY, Shin HS, Kim G, et al. Renal complications and their prognosis in Korean patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus from the central MERS-CoV designated hospital. *J Kor Med Sci*, 2015;30:1807-14. <http://dx.doi.org/10.3346/20jkms.2015.30.12.1807>
- Chan JF, Kok K.H, Zhu Z, Chu H, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg. Microbes Infect.*, 2020; 9:221–236. <https://doi.org/10.1080/22221751>.
- Chang De, Xu Huiwen, Rebaza Andre, Sharma Lokesh, Dela Cruz Charles S. Protecting health-care workers from subclinical coronavirus infection. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(3):e13. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9
- Chang YS, Ko BH, Ju JC, Chang HH, Huang SH, Lin CW. SARS unique domain (SUD) of severe acute respiratory syndrome coronavirus induces NLRP3 inflammasome-dependent CXCL10-mediated pulmonary inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020; 21:E3179. doi: 10.3390/ijms21093179
- Chen H, Guo J, Wang Ch, Luo F, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*, 2020; 395(7): 809-815.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020;395:507-13. <https://doi.org/10.1016/>
- Chilamakur R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*, 2021; 206(10): 1-26. doi:10.206 <https://doi.org/10.3390/cells10020206>
- Chong PY, Chui P, Ling AE, Franks TJ, et al. Analysis of Deaths During the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Epidemic in Singapore: Challenges in Determining a SARS Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*, 2004; 128: 195-204. DOI: 10.1043/1543-2165(2004)128
- Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*, 2020; 295:202–207 <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230>
- Cirriuncione L, Plescia F, Ledda C, Rapisarda V, et al. COVID-19 Pandemic: Prevention and Protection Measures to Be Adopted at the Workplace. *Sustainability*, 2020; 3603(12): 1-18. doi:10.3390/su12093603
- Deckert A, Bärnighausen T, Kyei NNA. Simulation of pooled-sample analysis strategies for COVID-19 mass testing. *Bull World Health Organ*, 2020;98:590–598 | doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.20.257188>.
- Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China, *J Pathol*, 2003; 200, 282–289. DOI: 10.1002/path.1440.
- Dixit SB, Zirpe KG, Mhatre U. Current Approaches to COVID-19: Therapy and Prevention. *Indian J Crit Care Med*. 2020; 24(9): 838-846. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23470
- Drosten C, Günther S, Preiser W, Van Der Werf S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med*, 2003; 348, 1967–1976.
- Druce J, Garcia K, Tran T, Papadakis G, Birch C. Evaluation of swabs, transport media, and specimen transport conditions for optimal detection of viruses by PCR. *J Clin Microbiol*, 2012; 50:1064–1065. doi:10.1128/JCM.06551-11
- Du L, Yang Y, Zhou Y, Lu L, et al. Jiang, S. MERS-CoV spike protein: a key target for antivirals. *Expert Opin Ther Targets*, 2017; 21(2): 131–143. doi:10.1080/14728222.2017.1271415.
- Dudas G, Rambaut A. MERS-CoV recombination: Implications about the reservoir and potential for adaptation. *Virus Evolution*, 2016, 2(1): vev023 doi: 10.1093/ve/vev023
- Elfiky A, Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. *Life Sciences*, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117592>
- Elrashdy F, Redwan EM, Uversky VN. Why COVID-19 Transmission is More Efficient and Aggressive than Viral Transmission in Previous Coronavirus Epidemics? *Biomolecules* 2020; 10: 1312: 2-32. doi:10.3390/biom10091312.
- FDA News release. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment>
- Forni G, Mantovani A, COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. *Cell Death & Differentiation*, 2021; 28:626-639. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-00720-9>
- Gao Z, Xu Y, Sun CH, Wang X, et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021; 54: 12-16.



- Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, et al. Isolation and characterization of a bat SARS- like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*, 2013; 503,533-538. doi:10.1038/nature12711
- Giannis D, Ziogaz İ A, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARSCoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of Clinical Virology*, 2020; 127: 104362. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362
- Girija S, Shankar EM, Lasson M. Could SARS-CoV-2-Induced Hyperinflammation Magnify The Severity Of Coronavirus Disease (COVID-19) Leading To Acute Respiratory Distress Syndrome? *Front.Immunol*, 2020; 11: 1206. doi: 10.3389/fimmu.2020.01206
- Girum T, Lentiro K, Geremew M, Migora B, Shewamare S, et al. Global strategies and effectiveness for COVID-19 prevention through contact tracing, screening, quarantine, and isolation: a systematic review. *Tropical Medicine and Health*, 2020;48:91. https://doi.org/10.1186/s41182-020-00285-w
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *n engl j med*, 2020; 382( 24): 2327-2336. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China, *N Engl J Med*, 2020; 32109013 DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—An update on the status. *Mil. Med Res*. 2020; 7: 1-10. https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0
- Gürlevik SL. Coronaviruses and New Coronavirus SARS-CoV-2. *J Pediatr Inf*, 2020;14(1):46-48. DOI: 10.5578/ced.202017
- Hamre D, Procknow J. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 1966, 121, 190–193.
- He L, Ding Y, Zhang Q, Che X, He Y, Shen H, et al. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. *J Pathol*, 2006; 210:288–97. DOI: 10.1002/path.2067
- Helmy YA, Fawzy M, Elasad A, Sobieh A, et al. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med* . 2020; 24;9(4):1225. doi:10.3390/jcm9041225
- Heshui Sh, Xiaoyu H, Nanchuan J, Yukun C, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *J of Infect. Dis* 2020; 20(4): 425-434.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271-280. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052
- Hoffmann M, Schroeder S, Weber HK, Müller MA, et al. Nafamostat Mesylate Blocks Activation of SARS-CoV-2: New Treatment Option for COVID-19. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2020; 24(6): e00754-20. https://doi.org/10.1128/AAC.00754-20
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*, 2020; 382 (10): pp. 929-936. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191
- Hu B, Zeng L..P, Yang X.L, Ge, XY, et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathog*, 2017; 13, e1006698. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006698
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395, 497–506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Huang KJ, Su IJ, Theron M, Wu YC, Lai SK, Liu CC, et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol*, 2005; 75:185–94. doi: 10.1002/jmv.20255
- İba T, Warkentin TE, Thachil J, Levi M, et al. Proposal of the Definition for COVID-19-Associated Coagulopathy. *J. Clin. Med*, 2021; 10: 191. https://doi.org/10.3390/jcm10020191
- Jaiswal NK, Saxena SK. Classical Coronaviruses. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. 2020; 141–150. doi: 10.1007/978-981-15-4814-7\_12.
- Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmunity Reviews* 19 (2020) 102567. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102567
- Jans DA, Martin AJ and Wagstaff KM. Inhibitors of nuclear transport. *Current opinion in cell biology* 2019; 58: 50-60. https://doi.org/10.1016/j.ceb.2019.01.001
- Jeffers SA, Tusell SM, Gillim-Ross L, Hemmila EM, et al. CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus, *Proc. Natl. Sci.* 2004; USA 101,15784-15753. doi:10.1073/pnas.0403812101
- Johansson MA. Quandelacy TM, Kada S, Prasad PV, Steele M, et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA*. 2021;4(1):e2035057 doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.35057



- Kahn J.S, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; 24, S223–S227.
- Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2004; 323: 264–268. doi:10.1016/j.bbrc.2004.08.085
- Khan Z, Karataş Y. COVID-19 in Turkey: An urgent need for the implementation of preparedness and response strategies. *Health Science Reports* 2020; 3(2):e153. DOI: 10.1002/hsr2.153
- Kim ES, Choe PG, Park WB, Oh HS, et al. Clinical Progression and Cytokine Profiles of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *J Korean Med Sci*, 2016; 31: 1717–1725. https://dx.org/10.3346/jkms.2016.31.11.1717
- Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA*, 2020; 12458. doi:10.1001/jama.2020.12458
- Kumar R, Nagpal S, Kaushik S, Mendiratta S, et al. COVID-19 diagnostic approaches: different roads to the same destination. *VirusDis*, 2020; 31(2):97-105. https://doi.org/10.1007/s13337-020-00599-7
- Kuru T, Asrat D. Update on virological, epidemiological and diagnostic aspects of SARS-Corona Virus (SARS-CoV): A newly emerging virüs. *Ethiopian Journal of Health Development*, 2004; 18(1): 52-54.
- Lang Z, Zhang L, Zhang S, Meng X, et al. Pathological study on severe acute respiratory syndrome, *Chin Med J Eng*, 2003; 16, 976-980.
- Lau S.K, Li K.S, Tsang A.K, Lam C.S, et al. Genetic characterization of Betacoronavirus lineage C viruses in bats reveals marked sequence divergence in the spike protein of pipistrellus bat coronavirus HKU5 in Japanese pipistrelle: Implications for the origin of the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J. Virol*, 2013; 87, 8638–8650. doi:10.1128/JVI.01055-13
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med*, 2020; DOI: 10.7326/M20-0504.
- Lee H, Ki CS, Sung H, Kim S, at al. Guidelines for the Laboratory Diagnosis of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus in Korea. *Infect Chemother* 2016;48(1):61-69 http://dx.doi.org/10.3947/ic.2016.48.1.61
- Lee S, Meyler P, Mozel M, Tauh T, et al. Asymptomatic carriage and transmission of SARS-CoV-2: What do we know? *Can J Anaesth.* 2020 ;(2): 1-7. https://doi.org/10.1007/s12630-020-01729-x
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat. Microbiol.* 2020; 5: 562-569. https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y
- Li H, Liu S, Hua Yu X, Tang SL Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020; 55, 105951. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105951
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199-207
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2020; 10(2): 102-108. https://doi.org/10.1016/j.jppha.2020.03.001.
- Liang R, Wang L, Zhang N, Deng X, et al. Development of Small-Molecule MERS- CoV Inhibitors. *Viruses*. 2018;10(12):721. doi:10.3390/v10120721
- Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner LV, et al. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. *ACS Cent Sci.*2020;256(3):315-331.
- Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS- CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020; 6(1):16. https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0
- Liu Z, Bing X, Zhi X.Z. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *China CDC Wkly*, 2020; 10,41(2):145-151. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
- Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitch KA, Ward S, et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study. *JAMA*, 2003; 290, pp. 3222-3228. DOI: 10.1001/jama.290.24.3222
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*,2020; 395(10224) 565-574.
- McIntosh K, Becker, W.B.; Chanock, R.M. Growth in suckling-mouse brain of “IBV-like” viruses from patients with upper respiratory tract disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1967, 58, 2268–2273.
- Mercedes R, Charles G. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int J Biol Sci*, 2012; 8:1281-90. doi: 10.7150/ijbs.4874. doi: 10.7150/ijbs.4874
- Mishra SH, Hafeez A, Ahmad SH. A Review of COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) Diagnosis, Treatments and Prevention. *Eurasian Journal of Medicine*, 2020; 4(2):116-125. DOI: 10.14744/ejmo.2020.90853
- Moon C. Fighting COVID-19 exhausts T cells. *Nat Rev Immunol*, 2020; 20:277. doi: 10.1038/s41577-020-0304-7
- Mubagwaa K. Cardiac effects and toxicity of chloroquine: a short update. *International Journal of Antimicrobial Agents*



- 2020; 28: 12:56.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106057>
- Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr., Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *NEJM*, 2019;381(24):2293-303. DOI: 10.1056/NEJMoa1910993
- Mustafa S, Balkhy H, Gabere MN. Current treatment options and the role of peptides as potential therapeutic components for Middle East respiratory syndrome (MERS): a review. *J Infect Public Health*, 2018; 11, pp. 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2017.08.0091>
- Ng DL, Al Hosani F, Keating MK, Gerber SI, Jones TL, Metcalfe MG, et al. Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Ultrastructural Findings of a Fatal Case of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection in the United Arab Emirates, April 2014. *Am J Pathol*, 2016;186:652–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.10.024>
- Ng KL, Wu AK, Cheng VC, Tang BS, et al. Pulmonary artery thrombosis in a patient with severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J*, 2005; 81 (3): 15937197. doi: 10.1136/pgmj.2004.030049
- Nim YX, Ng YL, Tam JP, Liu DX. Human Coronaviruses: A Review of Virus–Host Interactions. *Diseases* 2016; 4: 26, 2-28.
- O'Connor E, Teh J, Kamat A M, Lawrentschuk N. Bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccination ' use in the fight against COVID-19 – what's old is new again? *Future Oncol*, 2020; 0381: 1479-6694. doi:10.1016/j.euo.2020.04.001.
- Omran AS, Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): animal to human interaction. *Pathogens and Global Health*, 2015; 109(8): 354-361. DOI 10.1080/20477724.2015.1122852
- Ong SWX, Tan YK, Chia PY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*, 2020; 4;323(16):1610-1612.
- Ovalı F. SARS-CoV-2 Infection and the Newborn. *Front Pediatr*. 2020; 8: 294. doi: 10.3389/fped.2020.00294
- Pambuccian SE. The COVID-19 pandemic: implications for the cytology laboratory. *J Am Soc Cytopathol*. 2020;9(3):202–11. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2020.03.001>
- Pan X, Chen D, Xia Y, Wu X, et al.. 2020. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis* 24:30113–30114. <https://doi.org/10.1016/>
- Paragaz J, Blatt LM, Hartmann Ch, Huggins JW, et al. Interferon alfacon 1 is an inhibitor of SARS-Corona virüs in cell-based models. *Antiviral. Res*, 2005;66(2-3):99-102. doi:10.1016/j.antiviral.2005.01.002
- Park HY, Lee EJ, Ryu YW, Kim Y, et al. Epidemiological investigation of MERS-CoV spread in a single hospital in South Korea, May to June 2015. *Eurosurveillance* 2015; 20: 21169. doi: 10.2807 / 1560-7917.es2015.20.25.21169.
- Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, Zeki R, Tan Z, Bibi S, et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *International Journal of Epidemiology*, 2020; 1–10. doi: 10.1093/ije/dyaa033
- Petrosillo N, Viceconte G, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clinical Microbiology and Infection*, 2020; (26): 729-734. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.026>
- Pin Lee Ch, Lin R, Renia L, Ng L. Serological Approaches for COVID-19: Epidemiologic Perspective on Surveillance and Control. *Frontiers In Immunology*, 2020; 11:879. doi: 10.3389/fimmu.2020.00879
- Rahi MS, Jindal V, Reyes SP, Gunasekaran K, et al. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. *Annals of Hematology*, 2021; 100:309–320. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04366-y>
- Raj V.S, Mou H, Smits S.L, Dekkers D.H, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013, 495, 251–254. <http://dx.doi.org/10.1126/JVI.03368-12> (2013).
- Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2020; 415. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017>
- Robson B. COVID-19 Coronavirus spike protein analysis for synthetic vaccines, a peptidomimetic antagonist, and therapeutic drugs, and analysis of a proposed achilles' heel conserved region to minimize probability of escape mutations and drug resistance. *Comput Biol Med*, 2020; 121: 103749. <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2020.103749>
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity*, 2020; 102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
- Seys LJM, Widagdo W, Verhamme FM, Kleinjan A, Janssens W, et al. DPP4, the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Receptor, is Upregulated in Lungs of Smokers and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Clinical Infectious Diseases*, 2018;66(1):45-53. DOI: 10.1093/cid/cix741
- Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, et al. Broad- spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 2017;9(396): eaal3653. doi:10.1126/scitranslmed.aal3653
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS- CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):222. doi:10.1126/scitranslmed.aal3653



- Shen CH, Yue X, Nocturnal oxygen therapy as an option for early COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*, 2020; 98: 176–177. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.080>
- Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World Journal of Pediatrics*, 2020; 16:223–231. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>
- Shi H, Han X, Zheng C. Evolution of CT manifestations in a patient recovered from 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia in Wuhan, China. *Radiology* 2020;295:20.
- Shuja J, Alanazi E, Alasmay W, Alashaikh A. COVID-19 open source data sets: a comprehensive survey. *Applied Intelligence* 2021; 51:1296-1325. <https://doi.org/10.1007/s10489-020-01862-6>
- Singh BR, Gandharava S, Gandharva R. Covid-19 vaccines and Community Immunity. *Infectious Diseases Research*, 2021, 2 (1): 5. doi: 10.12032/IDR2021B0207001
- Skowronski DM, Astell C, Brunham RC, Low DE, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS): A year in review. *Annu. Rev. Med.*, 2005; 56, 357–381. doi: 10.1146/annurev.med
- Smith AW. The severe acute respiratory syndrome: Impact on travel and tourism. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2006; 4(2): 53-60. doi:10.1016/j.tmaid.2005.04.004
- Sohal S, Mansur M. *COVID-19 Presenting with Seizures*. *DCases* 2020; 20: e00782. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00782>
- Song Z, Xu Y, Bao L, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019;11(1):59. doi:10.3390/v11010059
- Srivastava N, Saxena SK. Prevention and Control Strategies for SARS-CoV-2 Infection. *Pathogenesis to Disease Control*, 2020; 13: pp 127-140. [https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7\\_11](https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7_11).
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in Microbiology*, 2016; 13: 1813. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>
- Summak Gy, Kul O, Filazi A. Covid-19 Farmakoterapisi. *Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association* 2020; 11 (2): 80-114. DOI: 10.38137/vetfarmatoksbulen.769889
- Tan ELC, Ooi EE, Lin C-Y, Tan HC, et al. Inhibition of SARS coronavirus infection in vitro with clinically approved antiviral drugs. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(4): 581-6.
- Tan SS, Yan B, Saw S, Lee CK, Chong AT et al. Practical laboratory considerations amidst the COVID-19 outbreak: early experience from Singapore. *Journal of Clinical Pathology* 2020; 01-4. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206563.
- Tang ND, Li X, Wang Z, Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia, *J Thromb Haemost JTH*, 2020; 18 (4): 844–847. <https://doi.org/10.1001/>
- Tatar B, Adar P, SARS-CoV-2: Mikrobiyoloji and Epidemiology. *Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi* 2020;(30):27-35. doi:10.5222/terh.2020.34392
- Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. Mechanism of Inhibition of Ebola Virus RNA- Dependent RNA Polymerase by Remdesivir. *Viruses*. 2019;11(4):326. doi:10.3390/v11040326
- Tidwong N, Montakantikul P, Manosuthi W. Pharmacological treatment for the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19 Infection. *Pharm Sci Asia* 2020; 47(2), 97-103. DOI:10.29090/psa.2020.02.020.0026
- To KK, Tsang OT, Leung W, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2020; doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
- Tyrrell D, Almeida J, Cunningham C, Dowdle W, et al. Coronaviridae. *Intervirology* 1975, 5, 76–82. DOI:10.1159/000149883
- Tyrrell D, Bynoe M. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures. *Br. Med. J*, 1965; 1, 1467–1470.
- Vandenberg O, Martiny D, Rochas O, Belkum AV, et al. Considerations for diagnostic COVID-19 tests. *Nature Reviews| Microbiology* 2012; 19: 171-183. <https://doi.org/10.1038/>
- Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2:69. doi:10.1186/1743-422X-2-69
- Vivanti AJ, Fellous Ch, Prevot S, Zupan V, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature Communication*, 2020; 11:3572. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585
- Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q, Review of the 2019 novel Coronavirus( SARS-CoV-2) based on current evidence. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020; 55(6): 105948. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105948>
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3): 269-71. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*, 2020; 323(18): 1843-1844. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>.





- Wang Y, Liu D, Shi W, Lu R, et al. Origin and possible genetic recombination of the Middle East respiratory syndrome coronavirus from the first imported case in China: Phylogenetics and coalescence analysis. *mBio*, 2015; 6, e01280-15. doi:10.1128/mBio.01280-15
- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020. Doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
- Weiss S.R, Navas-Martin S, Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2005, 69, 635–664.
- WHO EMRO, MERS situation update. Laboratory-confirmed cases of MERS reported in the Eastern Mediterranean Region, 2012-2020.
- Wies S, Martin SN. Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Microbiology And Molecular Biology Reviews*, 2005; 69(4): p. 635-664. doi:10.1128/MMBR.69.
- World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, Geneva, 2020; 202.5.
- World health organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *Saudi Med J* 2019; 40 (2): 207.
- Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host & Microbe*, 2020; 27(3):02.001. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>
- Wu CY, Jan JT, Ma SH, Kuo CJ, Juan HF, Cheng YS, et al. Small molecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(27):10012-7. doi:10.1073/pnas.0403596101
- Xiao F, Tang M, Zheng X, Li C, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *medRxiv*, 2020, 20023721. <https://doi.org/10.1101/2020.02.17.20023721>
- Xie M, Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus -An updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *International Journal of Infectious Diseases* ,2020; 94: 119–124. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.071>.
- Xiong Z., Fu L., Liu JK., Wang AM. Construction and Evaluation of a Novel Diagnosis Process for 2019-Corona Virus Disease. *Pmid*,2020; 100 (0), E019. doi: 10.3760 / cma.j.cn112137-20200228-00499.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, 2020; 8:420–2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
- Yamamoto M, Kiso M, Tagawa YS, Horimoto KI, et al. The anticoagulant nafamostat potently inhibits SARS-Cov-2 infection in vitro: an existing drug with multiple possible therapeutic effects. *Institute of Medical Science, University of Tokyo*, 2020; 108-863955. doi:10.3390/v12060629
- Yu F, Yan L, Wang N, et al. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients. *Clin Infect Dis*. 2020; doi: 10.1093/cid/ciaa345.
- Zaki A.M, Van Boheemen S, Bestebroer T.M, Osterhaus A.D, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med*, 2012; 367, 1814–1820. DOI: 10.1056/NEJMoal211721
- Zhang CH, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Pathogens*, 2020; 9: 331. doi:10.3390/pathogens9050331
- Zhou P, Yang X.L, Wang X.G, Hu B, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579: 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*, 2020; 382:1177–1179.