




# Pandemi Nedeni Olan SARS-CoV-2

## SARS-CoV-2 the Cause of the Pandemic

**Enis Taha Özkan<sup>1</sup>** 

### Öz

Koronavirüsler, çok sayıda doğal konakçıya sahip olan RNA virüsleridir ve birden fazla sistemi etkilemektedirler. İnsanlarda soğuk algınlığından SARS ve MERS gibi daha şiddetli solunum yolu hastalıklarına kadar uzanabilen klinik hastalıklara neden olabilirler. Yakın zamanda ortaya çıkan SARS-CoV-2, Çin'de hastalığa yol açmış ve daha sonra dünya çapında bir pandemiye neden olmuştur. Korunma ve tedavi çabaları halen devam etse de tüm dünyada oldukça fazla vaka ve ölüme neden olmaktadır. Virüsün şiddetli akut solunum sendromu ile ilişkili koronavirüs kategorisine ait olduğunu belirleyen Uluslararası Virüs Sınıflandırma Komitesi (ICTV) tarafından bu virüs şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılmıştır ve bu virüsün SARS-CoV'lerle ilişkili olduğu saptanmıştır. COVID-19 salgınının kontrolünü takip eden bir sonraki adım, yaban hayatı türlerinde, özellikle yarasalarda bulunan CoV'lerin taranması, tanımlanması, izolasyonu ve karakterizasyonu üzerine odaklanmalıdır. Gelecekteki salgın riskini değerlendirmek için hem in vitro hem de in vivo çalışmalar uygun hayvan modelleri kullanılarak yapılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, SARS-CoV-2, SARS-CoV, Coronavirus, Pandemi, Bulaş Yolu.

### Abstract

Coronaviruses are RNA viruses that have a large number of natural hosts and they affect more than one system. In humans, they can cause clinical illnesses that range from the common cold to more severe respiratory illnesses such as SARS and MERS. The recently emerged SARS-CoV-2 has caused disease in China and subsequently caused a worldwide pandemic. Although prevention and treatment efforts still continue, it causes critical cases and deaths all over the world. The virus was recognized with severe acute respiratory syndrome coronavirus by International Virus Classification Committee (ICTV) this virus is referred to as acute syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), and as this virus was detected with SARS-CoVs. The next step in pursuing control of the COVID-19 outbreak should focus on screening, identification, isolation and characterization of CoVs found in wildlife species, particularly bats. Animal models suitable for research in vitro as well as in vivo should be presented.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, SARS-CoV, Coronavirus, Pandemic, Transmission Route.

<sup>1</sup> Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilimdalı, Yüksek Lisans Öğrencisi Biyomedikal Mühendisi, e.tahaozkan@gmail.com, e.tahaozkan@gmail.com

## Giriş

Son yirmi yılda, koronavirüsler (CoV'ler) Doğu Asya ve Orta Doğu'daki önemli hastalık salgınlarıyla görülmeye başlanmıştır. Şiddetli akut solunum sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) ve Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS) sırasıyla 2002 ve 2012'de ortaya çıkmaya başlamıştır. 2019'un sonlarında koronavirüs hastalığına (COVID-19) neden olan yeni bir koronavirüs, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) ortaya çıkmış ve küresel bir sağlık tehdidi oluşturmuştur. Halen devam etmekte olan bir pandemiye neden olmuştur(1). Dünya çapında, ilk olarak 12 Aralık 2019'da Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan şehrinde ilk kez tanımlanan yeni CoV'nin (orijinal adı 2019-nCoV) neden olduğu salgını kontrol etmek için çaba gösterilmektedir. 11 Şubat 2020'de, Dünya Sağlık Örgütü (WHO), mevcut CoV ile ilişkili hastalığa SARS-CoV-2'nin neden olduğunu açıklamıştır. Birincil hasta grubunun Wuhan'daki Huanan Güney Çin Deniz Ürünleri Pazarı ile bağlantılı olduğu bulunmuştur (2).

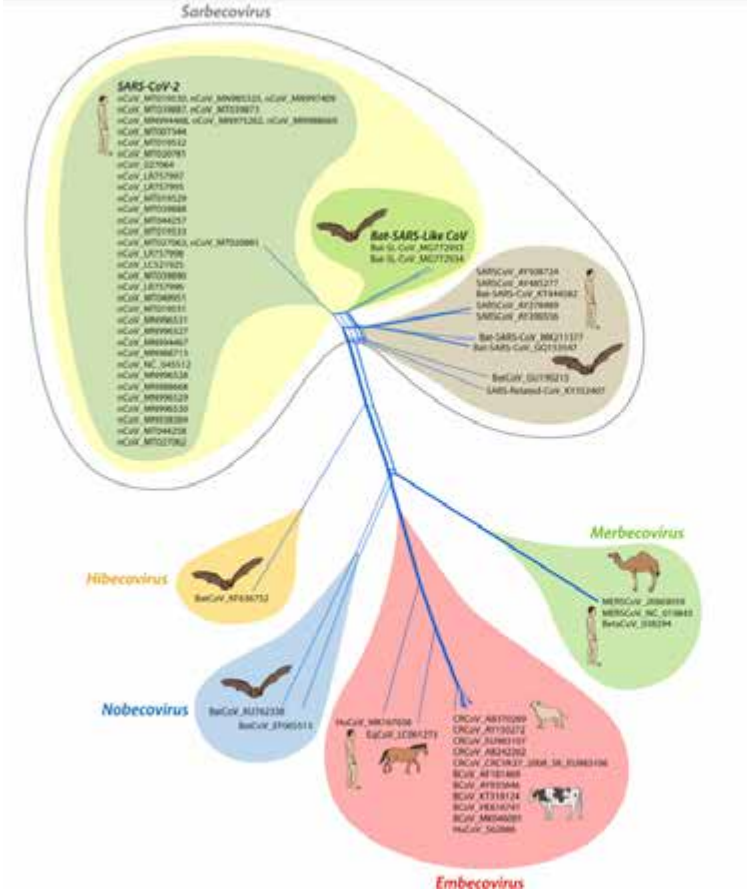
CoV'ler, üyeleri çok çeşitli, enfekte edici, soğuk algınlığından şiddetli ve nihayetinde ölümcül olan SARS, MERS ve şu anda COVID gibi çeşitli semptomlar ve hastalıklar üreten Coronaviridae ailesine aittir. SARS-CoV-2, insanları enfekte eden CoV ailesinin yedi üyesinden biri olarak kabul edilir ve SARS'a neden olan aynı CoV soyuna aittir; ancak bu yeni virüs genetik olarak farklıdır. 2020 yılına kadar, insan CoV 229E (HCoV-229E), HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV ve MERS-CoV dahil olmak üzere altı CoV'nin insanları enfekte ettiği biliniyordu. SARS-CoV ve MERS-CoV yüksek ölüm oranına sahip salgınlara yol açsa da, diğerleri hafif üst solunum yolu hastalıklarıdır (3,4).

COVID-19'un ortaya çıkışı, son yirmi yılda insanlarda görülen üçüncü CoV salgınıdır. Fan ve ark. yarasalardan patojen bulaşmasını takiben Çin'de potansiyel SARS veya MERS benzeri CoV salgınları olacağını tahmin etmişlerdir. COVID-19, Çin'de ortaya çıkmış ve hızla ülke geneline ve ardından diğer ülkelere yayılmıştır. Bu salgının ciddiyeti ve uluslararası ölçekte yayılma potansiyeli nedeniyle, DSÖ 31 Ocak 2020'de "küresel boyutta halk sağlığı acil durumu" ilan etmiş; daha sonra 11 Mart 2020'de bunu bir küresel salgın(pandemi) olarak ilan etmiştir. Şu anda, COVID-19'u etkili bir şekilde tedavi etmek için spesifik ilaçlar mevcut değildir. Çoğu ülke önleyici ve koruyucu stratejileri uygulayarak bu potansiyel ölümcül virüsün daha fazla yayılmasını önlemek için çaba göstermektedir(5).

Evcil hayvanlarda, CoV'li enfeksiyonlar, geniş bir patolojik durum yelpazesi ile ilişkilidir. Enfeksiyöz bronşit virüsü, köpek respiratuar CoV ve fare hepatit virüsünün yanı sıra, CoV'ler ağırlıklı olarak gastrointestinal hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Yeni CoV'lerin ortaya çıkması, genetik rekombinasyon olasılığını destekleyebilecek olan, doğal konaklarında birden fazla CoV'nin tutulmasından dolayı mümkün olduğu düşünülmektedir. Yüksek genetik çeşitlilik ve birden fazla konak türünü enfekte etme yeteneği, daha yüksek homolog RNA rekombinasyonu oranları ile birlikte RNA'ya bağımlı RNA polimerazlarının kararsızlığı nedeniyle ortaya çıkan CoV'lerde yüksek frekanslı mutasyonların bir sonucudur (6,7).

SARS-CoV-2'nin kökenini ve patojenin evrimini belirlemek, hastalığın sürveyansı, hedefe yönelik yeni ilaçların geliştirilmesi ve salgının önlenmesi için yardımcı olacaktır. Son zamanlarda, asemptomatik enfeksiyonları olan bireylerin enfeksiyonları taşıdığından da şüphelenilmekte olup, bu da COVID-19 da hastalık bulaşma dinamiklerinin karmaşıklığını

daha da artırmaktadır (1,8). Filogenetik analizler, SARS-CoV-2'nin yarası SARS benzeri CoV'lerden (yarasa-SL-CoVZC45 ve yarası-SL-CoVZXC21) türeyen iki SARS benzeri CoV ile yakından ilişkili olduğunu (% 88 benzerlik) ortaya koymuştur (Şekil 1). Ayrıca, SARSCoV-2'nin genetik olarak SARS-CoV (% 79 benzerlik) ve MERS-CoV'den (% 50) farklı olduğu bilinmektedir (9).



Şekil 1: S-jeni SplitsTree analizi. SARS-CoV-2 izolatlarının (S) glikoprotein geni bazlı filogenetik analizi (SplitsTree 4.0) gösterilmiştir. SARS-CoV-2 izolatları, önceki insan salgınlarından ve MERS-CoV dahil olmak üzere hayvan kaynaklı ilgili CoV'ler ile analiz edilmiştir. Koronavirüs, köpek koronavirüsü, yarası koronavirüsleri, yarası-SL-SARS-CoV ve at CoV. Analiz, Betacoronavirüslerin tanımlanmış beş alt türünü, yani Sarbecovirus, Embecovirus, Merbecovirus, Nobecovirus ve Hibecovirus'u içerir. Gri alandaki izolatlar mevcut salgındandır. Dünyanın dört bir yanından SARS-CoV-2. SARS-CoV-2'nin en yakın komşuları, sarı ile çevrili yarası-SL-CoV'dur (40).

COVID-19 ile ilişkili en yaygın semptomlar ateş, öksürük, nefes darlığı, balgam çıkarma, baş ağrısı, miyalji ve yorgunluktur. Daha az görülen belirtiler arasında ishal, hemoptizi ve nefes darlığı bulunmaktadır. COVID-19, tüm vakalarda akciğer rahatsızlıkları ile ilişkilidir ve bazen konsolidasyon gölgeleriyle birlikte bulunan yoğun, buzlu cam opak

yapılar olarak görünen akciğer loblarında çoklu lezyonların varlığı gibi karakteristik göğüs bilgisayarlı tomografi bulguları oluşturmuştur (10). COVID-19'u tedavi etmek için bazı terapötik seçenekler, in vitro çalışmalarda etkinlik göstermiştir; ancak bugüne kadar bu tedaviler, mevcut pandemide pratik uygulanabilirliklerini sınırlayan herhangi bir randomize hayvan veya insan klinik denemesinden geçmemiştir. Bu kapsamlı inceleme, SARS-CoV-2 / COVID-19'un mevcut hastalık salgınlarına neden olan çeşitli özelliklerini ve aşı ve terapötiklerin teşhisi ve geliştirilmesindeki ilerlemeleri açıklamaktadır. Ayrıca, daha önceki SARS ve MERS CoV'ler, CoV'lerin veterinerlik perspektifi ve bu yeni ortaya çıkan patojen ile karşılaştırmayı sağlamaktadır. Bu ölümcül virüsün yönetimi için uygulanabilir sağlık stratejileri geliştirmek için benzer CoV'lerin zoonotik potansiyelinin bir değerlendirmesi fayda sağlayacaktır(11,12) .

## **SARS-CoV-2 Virüsü**

SARS-CoV-2, Nidovirales türünün, Coronaviridae ailesinin, Orthocoronavirinae alt ailesinin bir üyesidir; bu, dört cinse, yani Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus ve Deltacoronavirus şeklinde alt gruplara ayrılmıştır. Alphacoronavirus ve Betacoronavirus cinsleri yarasalardan kaynaklanırken, Gammacoronavirus ve Deltacoronavirus kuş ve domuz gen havuzlarından gelişmiştir. Koronavirüsler, 5 = -cap ve 3 = -poly (A) kuyruğu ile çevrelenmiş, yaklaşık 30 kb'lik bölünmemiş, tek sarmallı, pozitif polariteli RNA genomuna sahiptir. SARS-CoV-2 genomu 29.891 bp uzunluğundadır ve GC içeriği % 38'dir. Bu virüsler, viral nükleokapsid içeren bir zarfla çevrelenmiştir. CoV'lerdeki nükleokapsidler, pozitif polariteli RNA virüslerinde atipik bir niteliği yansıtan sarmal simetri içinde düzenlenmiştir. SARS-CoV-2'nin elektron mikrografları, bir dereceye kadar pleomorfizm gösterir, 60 ila 140 nm arasında değişen viryon çapları ve 9 ila 12 nm'lik farklı sivri uçlarla birlikte virüse bir sarı taç görünümü verir. CoV genomu, 5 = - leader -UTR-replikaz-yapısal genler (S-E-M-N) -3 = UTR-poly (A) olarak doğrusal olarak düzenlenmiştir. 3a / b, 4a / b ve hemaglutinin-esteraz geni (HE) gibi aksesuar genlerin de yapısal genlerle iç içe olduğu görülmektedir. SARS-CoV-2'nin de benzer şekilde düzenlendiği ve bazı beta-koronavirüslerin özelliği olan HE'den yoksun olmasına rağmen birkaç yardımcı proteini kodladığı bulunmuştur (3,15,16,17).

CoV'lerin pozitif polariteli genomu, mRNA olarak hizmet eder ve poliprotein 1a / 1ab'ye (pp1a / 1ab) çevrilir. Poliprotein geni tarafından kodlanan yapısal olmayan proteinler (nsps) tarafından çift membranlı veziküllerde (DMV'ler) bir replikasyon-transkripsiyon kompleksi (RTC) oluşturulur. Daha sonra, RTC, süreksiz transkripsiyon yoluyla iç içe geçmiş bir alt genomik RNA (sgRNA) seti sentezlerler. Moleküler karakterizasyona dayalı olarak, SARS-CoV-2, Sarbecovirus alt cinsine ait yeni bir Betacoronavirüs olarak kabul edilir. Birkaç diğer kritik zoonotik virüs (MERS ile ilgili CoV ve SARS ile ilgili CoV) aynı cinse aittir. Bununla birlikte, SARSCoV-2, diğer Betacoronavirüs ile özdeşlik yüzdesine dayalı olarak ayrı bir virüs olarak tanımlanmıştır; korunan açık okuma çerçevesi 1a / b (ORF1a / b)% 90 özdeşliğin altındadır. SARS-CoV-2 ile orijinal SARS-CoV arasında genel olarak % 80 nükleotid kimliği ve yarasaların ZC45 ve ZXC21 SARS ile ilişkili CoV'leriyle % 89 özdeşlik gözlemlenmiştir (18,19). Ek olarak, SARS-CoV-2 ile insan SARS-CoV Tor2 ve insan SARS-CoV BJ01 2003 arasında da % 82 özdeşlik saptanmıştır. MERS ile ilişkili

CoV ve yeni ortaya çıkan SARS-CoV-2 arasında yalnızca % 51,8'lik bir sekans özdeşliği vardır. Yapısal genlerin filogenetik analizi ayrıca SARS-CoV-2'nin yarası SARS ile ilişkili CoV'ye daha yakın olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle, SARS-CoV-2 yarasalardan kaynaklanmış olabilirken, diğer amplifikatör konakları insanlara hastalık bulaşmasında rol oynamış olabileceği düşünülmektedir. Diğer iki zoonotik CoV (MERS ile ilgili CoV ve SARS ile ilgili CoV) de yarasalardan kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, SARS ve MERS için, sırasıyla misk kedisi ve develer, amplifikatör konakları olarak görev yapar. Koronavirüs genomları ve alt genomları altı ORF'yi kodlar. 5 = end'in çoğunluğu, 16 nsps üreten ORF1a / b tarafından işgal edilir. İki polipeptid, pp1a ve pp1ab, başlangıçta ORF1a / b'den ORF1a ve ORF1b arasındaki bir 1 çerçeve kayması ile üretilir (29). Virüs kodlu proteazlar, polipeptidleri ayrı ayrı nsps'ye (ana proteaz [Mpro], kimotripsin benzeri proteaz [3CLpro] ve papain benzeri proteazlara [PLP'ler]) ayırır. SARS-CoV-2 de bu nss'leri kodlamaktadır ve işlevleri yakın zamanda açıklığa kavuşturulmuştur. Dikkat çekici bir şekilde, SARS-CoV-2 ve diğer CoV'ler arasındaki bir fark, ORF3 bandı içinde yeni bir kısa varsayımsal proteinin, bir alfa sarmallı salgılanmış bir proteinin ve ORF8 tarafından kodlanmış altı sarmallı beta yapraklı bir proteinin tanımlanmasıdır (20,21,22). Koronavirüsler, aşağıda ayrıntılı olarak açıklanan spike (S), membrane (M), envelope (E), ve nucleocapsid (N) olmak üzere dört ana yapısal proteini kodlar.

## S Glikoprotein

Koronavirüs S proteini, büyük, çok işlevli sınıf I viral transmembran proteindir. S proteininin boyutu 1,160 amino asitten (kümes hayvanlarında IBV, enfeksiyöz bronşit virüsü) 1,400 amino aside (FCoV, kedi koronavirüsü) kadar değişmektedir. Virion yüzeyinde bir trimer içinde uzanır ve virion'a korona veya taç benzeri bir görünüm verir. Fonksiyonel olarak enfeksiyöz viryon partiküllerinin, çeşitli konakçı hücrel reseptörlerle etkileşim yoluyla hücreye girişi için gereklidir. Ayrıca, doku tropizmi ve konakçı aralığının belirlenmesi için kritik bir faktör görevi de görmektedir. Özellikle, S proteini, konakçı immün tepkilerini indükleyebilen CoV'lerin hayati immünodominant proteinlerinden biridir. Tüm CoV'lerde S proteinlerindeki ektodomainler, S1 ve S2 olmak üzere iki alt birime bölünmüş benzer alan organizasyonlarına sahiptir. İki S1, konak reseptör bağlanmasına yardımcı olurken, ikincisi S2, füzyondan sorumludur. S1 ayrıca iki alt alana bölünür; N-terminal alanı (NTD) ve C-terminal alanı (CTD). Bu alt alanların her ikisi de, çeşitli konakçı reseptörlerle verimli bir şekilde etkileşime girerek reseptör bağlanma alanları olarak işlev görmektedir. S1 CTD, reseptör bağlanma motifini (RBM) içerir. Her bir koronavirüs spike proteininde, trimerik S1 kendisini trimerik S2 sapının tepesine yerleştirir. Son zamanlarda, COVID-19'un S proteinlerinin yapısal analizleri, 1,273 amino asitlik bir streç içinde 27 amino asit yer değiştirmesini ortaya çıkarmıştır. Bu da viral evrimin kişiden kişiye bulaşma sırasında gerçekleştiğini göstermektedir SARS-CoV'deki anjiyotensin dönüştüren enzim-2 (ACE2) reseptörüne doğrudan bağlanan RBM'de hiçbir amino asit değişikliği görülmez. Bu adaptif evrimle ilişkili virüste hiçbir işlevsel değişiklik meydana gelmese de, sonraki insandan insana bulaşma sırasında meydana gelen viral mutasyonların yakından izlenmesi önemlidir(23,24,25).

## **M Protein**

M proteini, viryon partikülünde bulunan en bol viral proteindir ve viral zarfa şekil verir. Nükleokapside bağlanır ve koronavirüs düzeneğinin merkezi bir düzenleyicisi olarak işlev görür. Koronavirüs M proteinleri, amino asit içerikleri bakımından oldukça çeşitlidir, ancak farklı cinsler içinde genel yapısal benzerliği korur. M proteini, viriyonun dışında kısa bir amino terminali ve virion içinde uzun bir karboksit terminali ile çevrili üç transmembran alanına sahiptir. Genel olarak, viral yapı iskelesi, M-M etkileşimi ile korunur. Dikkat çekici bir şekilde, SARS-CoV-2'nin M proteini, SARS-CoV'ye kıyasla bir amino asit yer değiştirmesine sahip değildir (14,26).

## **E Protein**

Koronavirüs E proteini, ana yapısal proteinlerin en gizemli ve en küçüğüdür. Virüsün patogeneğinde, montajında ve salınmasında çok işlevli bir rol oynar. Viroporin (iyon kanalı) gibi davranan küçük bir entegre membran polipeptididir. Bu proteinin inaktivasyonu veya yokluğu, morfoloji ve tropizmdeki değişiklikler nedeniyle koronavirüslerin virülansının değişmesi ile ilgilidir. E proteini, kısa bir hidrofilik amino terminali, büyük bir hidrofobik transmembran alanı ve verimli bir C terminal alanı olmak üzere üç alandan oluşur. SARS-CoV-2 E proteini, herhangi bir yer değiştirme olmaksızın benzer bir amino asit yapısını ortaya çıkarır (14,27).

## **N Protein**

Koronavirüsün N proteini çok amaçlıdır. Çeşitli işlevler arasında viral genom ile karmaşık oluşumda rol oynar, virion montajı sırasında ihtiyaç duyulan M protein etkileşimini kolaylaştırır ve virüsün transkripsiyon etkinliğini artırır. Üç yüksek oranda korunmuş ve farklı alan, yani bir NTD, bir RNA bağlama alanı veya bir bağlayıcı bölge (LKR) ve bir CTD içerir. NTD, viral genomun 3' ucuna, belki de elektrostatik etkileşimler yoluyla bağlanır ve hem uzunluk hem de sekans açısından oldukça farklıdır. Yüklü LKR, serine ve arginine açısından zengindir ve aynı zamanda SR (serine ve arginin) alanı olarak da bilinir. LKR, in vitro RNA etkileşimi ile doğrudan etkileşim yeteneğine sahiptir ve hücre sinyalleşmesinden sorumludur. Ayrıca, interferon (IFN) ve RNA interferansı için bir antagonist olarak çalışarak konağın antiviral tepkisini modüle eder(14,28,29).

## **nsp'ler ve Aksesuar Proteinleri**

Önemli yapısal proteinlerin yanı sıra, SARS-CoV-2 genomu 15 nsp içerir, nsp1 ile nsp10 ve nsp12 ile nsp16 ve 8 yardımcı protein (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b ve ORF14). Tüm bu proteinler viral replikasyonda belirli bir rol oynar. SARS-CoV'nin yardımcı proteinlerinden farklı olarak SARS-CoV-2, 8a proteini içermez ve daha uzun 8b ve daha kısa 3b proteinine sahiptir(14).

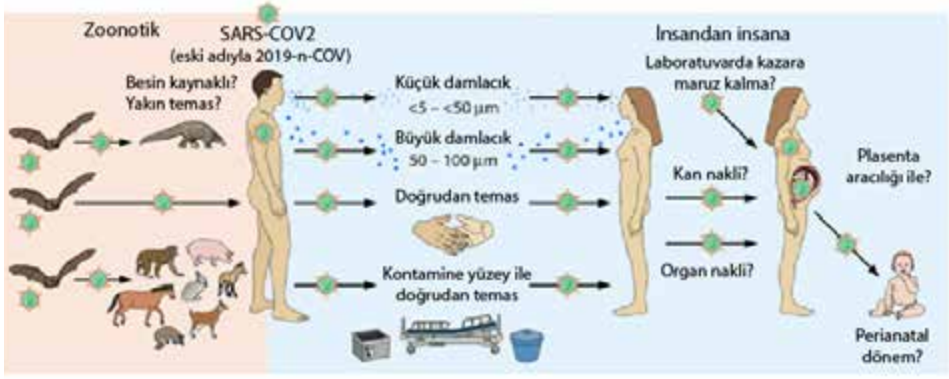
SARS-CoV-2'nin virüs yapısı Şekil 2'de gösterilmektedir(14).



Şekil 2: SARS-CoV-2 virüs yapısı(40).

### SARS-CoV-2 İletimi, Yayılması ve Ortaya Çıkışı Üzerine Genel Bir Bakış

Yeni koronavirüs, salgından sonraki 1 ay (28 gün) içinde tanımlanmıştır. Bu, Çin'in Guangdong Eyaleti, Foshan kentinde (125 gün) bildirilen SARS-CoV'yi belirlemek için geçen süreye kıyasla etkileyici bir şekilde hızlıdır. Viral etiolojinin onaylanmasının hemen ardından Çinli virologlar, bu ortaya çıkan yeni koronavirüsün dünyanın diğer bölgelerine yayılmasını kontrol etmede çok önemli bir rol oynayan SARS-CoV-2'nin genomik dizisini hızla yayınlamışlardır. SARS-CoV-2'nin olası kaynağı ve hastalığın ilk bulaşma şekli henüz belirlenmemiştir. İlk enfeksiyon kümesinin analizi, enfekte bireylerin ortak bir maruziyet noktasına, Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'da bir deniz ürünleri pazarına sahip olduğunu göstermektedir. Bu Pazar, restoranlara insan tüketimi için farklı türde vahşi hayvanlar sağlamasıyla ünlüdür. Huanan Güney Çin Deniz Ürünleri Pazarı ayrıca kümes hayvanları, yarasalar, yılanlar ve dağ sıçanları gibi canlı hayvanlar da satmaktadır. Buranın, zoonotik (hayvandan insana) bulaşmanın gerçekleştiği nokta olabileceği düşünülmektedir. SARS-CoV-2'nin daha fazla insandan insana bulaşan bir hayvan konakçıdan (zoonotik kökenli) kaynaklandığı iddia edilmekle birlikte, gizli bir olasılık olduğu için gıda yoluyla bulaşma olasılığı daha ileri araştırmalarla göz ardı edilmemelidir(30,31). Ek olarak, diğer potansiyel ve beklenen bulaşma yolları, diğer solunum yoluyla bulaşan virüsler de olduğu gibi, kontamine el sıkışmak gibi doğrudan temas veya kontamine yüzeylerle temas yoluyla bulaşma ile ilişkilendirilerek tanımlanmıştır. Yine de, kan transfüzyonu ve organ naklinin yanı sıra transplasental ve perinatal yolların SARS-CoV-2 iletimi için olası yollar olup olmadığının belirlenmesi gerekmektedir (Şekil 3).



Şekil 3: SARS-CoV-2 için potansiyel bulaşma yolları (40)

Ortaya çıkan bilinen virüslerle ilişkili çeşitli salgınlara ilgili deneyimlerden anlaşılmıştır ki, bir virüsün yüksek patojenitesi genellikle düşük bulaşabilirlik ile birlikte görülmektedir. Ebola virüsü, kuş gribi H7N9, SARS-CoV ve MERS-CoV gibi yeni ortaya çıkan virüslerle karşılaştırıldığında SARS-CoV-2, nispeten daha düşük patojeniteye ve orta derecede bulaşıcılığa sahiptir (13). COVID-19 ile enfekte olmuş bireyler arasındaki ölüm riski, enfeksiyon ölüm riski (IFR) kullanılarak hesaplanmıştır. IFR'nin, önceki Asya influenza pandemisine (1957-1958) kıyasla % 0,3 - 0,6 aralığında olduğu bulunmuştur. Özellikle, COVID-19 salgın eğrisinin ilk vaka kümesinden yeniden analizi, önemli ölçüde insandan insana bulaşmayı göstermiştir. Wuhan deniz ürünleri pazarındaki SARS-CoV-2'nin maruziyet geçmişinin hayvandan insana bulaşmadan çok insandan insana bulaşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir; ancak, COVID-19'daki zoonotik yayılma ışığında, bu fikri tam olarak onaylamak için henüz çok erkendir. İlk enfeksiyonu takiben, insandan insana bulaşma, ön-üreme katsayısı (R0) tahmini 1,4 - 2,5 arasında gözlemlenmiş ve son zamanlarda bunun 2,24 ile 3,58 olduğu tahmin edilmektedir. Başka bir çalışmada, COVID-19'un ortalama üreme katsayısının 3,28 olduğu bulunmuş ve bu, ilk DSÖ tahmininden 1,4 ile 2,5 arasındaki önemli ölçüde daha yüksektir. Tam R0 değerini elde etmek için henüz çok erkendir, çünkü yetersiz veri mevcuttur. Daha yüksek R0 değeri, duyarlı bir popülasyonda SARS-CoV-2 bulaşının daha yüksek potansiyelinin göstergesidir(32-35).

Bu salgın, Çin'deki mutfak uygulamalarının insanlarda yeni koronavirüs enfeksiyonunun kökeninden sorumlu tutulduğu ilk olay değildir. Daha önce de, canlı hayvan pazarında bulunan hayvanlar, Çin'deki SARS salgınının ara konakçıları olarak tanımlanmıştı. Çeşitli vahşi yaşam türlerinin, tür engelini aşabilecek potansiyel olarak gelişen koronavirüs suşlarını barındırdığı saptanmıştı. Çin yemek kültürünün temel ilkelerinden biri, canlı kesilen hayvanların daha besleyici kabul edilmesidir(36,37). Aralık 2019'dan Mart 2020'ye kadar süren 4 aylık mücadelenin ardından, COVID-19 durumu artık Çin'de kontrol altına alınmış görünmektedir. Hayvan pazarları yeniden açılmış ve insanlar yarasalar, köpekler, kediler, kuşlar, akrepler, porsuklar, tavşanlar, pangolinler, vizonlar, hurma misk kedisi çorbası, devekuşları, hamsterler, kaplumbağalar, ördekler, balıklar satın almaya başlamıştır. Çin hükümeti insanları normale dönebileceklerini hissetmeye teşvik etmektedir. Bununla birlikte, SARS-CoV-2'nin zoonotik yayılma gösterdiği gibi, insanların canlı-ölü hayvanlarla temastan mümkün olduğunca kaçınmaları gerektiği tavsiyeleri de geçerlidir. Ek olarak,



aynı virüsteki yeni mutasyonların pazardaki hem hayvanlarla hem de insanlarla yakından ilişkili olma olasılığı da göz ardı edilemez(40).

Kanalizasyon ve atık sudaki artan SARS-CoV-2 raporları, fekal-oral bulaşma olasılığı nedeniyle daha fazla araştırma yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Toprak ve su gibi çevresel alanlarda bulunan SARS-CoV-2, nihayet arıtma tesislerinin atık su ve kanalizasyon çamurunu da akla getirmektedir. Bu nedenle, mevcut atık su ve kanalizasyon çamuru arıtma prosedürlerini yeniden değerlendirmeli ve SARS-CoV-2'ye özel ve etkili olan gelişmiş teknikleri uygulamaya koymak gerekecektir. Dışkıda aktif SARS-CoV-2 olduğu için, büyük bir popülasyondaki enfeksiyonların prevalansı, atık su bazlı çevre epidemiyoloji kullanılarak incelenebilir(39).

## Sonuç ve Öneriler

Küresel SARS salgınından birkaç yıl sonra, mevcut COVID-19 salgını, yeni patojenlerin nasıl hızla ortaya çıkıp, nasıl yayılabileceğini ve sonunda ciddi halk sağlığı krizlerine neden olabileceğini hatırlattı. İnsanlarda replikasyonu, bulaşma dinamiklerini ve patogenezi araştırmak için SARS-CoV-2 için hayvan modelleri oluşturmak üzere daha fazla araştırma yapılmalıdır. Bu, zoonotik CoV salgınlarına karşı potansiyel tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ve değerlendirilmesine yardımcı olabilir. İklimdeki değişikliklere bağlı olarak gelecekteki CoV salgınlarının ortaya çıktığını göstermektedir ve ekolojik koşullar insan-hayvan teması ile ilişkilendirilebilir. Yaban hayatın evcil kuşlar, domuzlar ve memelilerle kontrolsüz etkileşimi, CoV enfeksiyonlarının türler arası bulaşma olasılığını önemli ölçüde artırır ayrıca virüslerdeki adaptif genetik rekombinasyon nedeniyle insanlara karşı riski arttırmaktadır.

SARS-CoV-2'nin neden olduğu mevcut salgın gerçekten de bekleniyordu. Önceki salgınlara benzer şekilde, mevcut salgın da kısa süre içinde kontrol altına alınacaktır. COVID-19 salgınının kontrolünü takip eden bir sonraki adım, yaban hayatı türlerinde, özellikle yarasalarda bulunan CoV'lerin taranması, tanımlanması, izolasyonu ve karakterizasyonu üzerine odaklanmalıdır. Gelecekteki salgın riski değerlendirmek için hem in vitro hem de in vivo çalışmalar uygun hayvan modelleri kullanılarak yapılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Rodriguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Sah R, Paniz-Mondolfi A, Pagliano P, Esposito S. 2020. History is repeating itself: probable zoonotic spillover as the cause of the 2019 novel coronavirus epidemic. *Infez Med* 28:3-5.
2. Gralinski LE, Menachery VD. 2020. Return of the coronavirus: 2019- nCoV. *Viruses* 12:135. <https://doi.org/10.3390/v12020135>.
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W, China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382:727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
4. Wei X, Li X, Cui J. 2020. Evolutionary perspectives on novel coronaviruses identified in pneumonia cases in China. *Natl Sci Rev* 7:239-242. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa009>.

5. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, Montgomery SA, Hogg A, Babusis D, Clarke MO, Spahn JE, Bauer L, Sellers S, Porter D, Feng JY, Cihlar T, Jordan R, Denison MR, Baric RS. 2020. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 11:222. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>.
6. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, Liu W, Bi Y, Gao GF. 2016. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 24:490–502. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>
7. Ng OW, Tan YJ. 2017. Understanding bat SARS-like coronaviruses for the preparation of future corona virus outbreaks—implications for coronavirus vaccine development. *Hum Vaccin Immunother* 13:186–189. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1228500>.
8. Zhang L, Shen FM, Chen F, Lin Z. 3 February 2020. Origin and evolution of the 2019 novel coronavirus. *Clin Infect Dis* <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa112>.
9. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu WJ, Wang D, Xu W, Holmes EC, Gao GF, Wu G, Chen W, Shi W, Tan W. 2020. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 395:565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
10. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, Li SB, Wang HY, Zhang S, Gao HN, Sheng JF, Cai HL, Qiu YQ, Li LJ. 2020. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARSCov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 368: m606. <https://doi.org/10.1136/bmj.m606>.
11. Pillaiyar T, Meenakshisundaram S, Manickam M. 2020. Recent discovery and development of inhibitors targeting coronaviruses. *Drug Discov Today* 25:668–688. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.01.015>.
12. Dhama K, Pawaiya RVS, Chakrabort S, Tiwari R, Saminathan M, Verma Dhama et al. *Clinical Microbiology Reviews* October 2020 Volume 33 Issue 4 e00028-20 [cmr.asm.org](https://doi.org/10.1128/cmr.2020.01015) 36 AK. 2014. Coronavirus infection in equines: a review. *Asian J Anim Vet Adv* 9:164–176. <https://doi.org/10.3923/ajava.2014.164.176>.
13. Chen J. 2020. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV-A quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes Infect* 22:69–71. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.01.004>.
14. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, Meng J, Zhu Z, Zhang Z, Wang J, Sheng J, Quan L, Xia Z, Tan W, Cheng G, Jiang T. 2020. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe* 27:325–328. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>.
15. Chen Y, Liu Q, Guo D. 2020. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 92:418–423. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>. 28. Lai MMC, Holmes KV. 2001. Coronaviridae: the viruses and their replication, p 1163–1185. In Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Straus SE (ed), *Fields virology*, 4th ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, PA.
16. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. 2020. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect* 9:221–236. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>.
17. Fehr AR, Perlman S. 2015. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 1282:1–23. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1).
18. Nakagawa K, Lokugamage KG, Makino S. 2016. Viral and cellular mRNA translation in coronavirus-infected cells. *Adv Virus Res* 96:165–192. <https://doi.org/10.1016/bs.avir.2016.08.001>.
19. Malik YS, Sircar S, Bhat S, Sharun K, Dhama K, Dadar M, Tiwari R, Chaicumpa W. 2020. Emerging novel coronavirus (2019-nCoV)—current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *Vet Q* 40:68–76. <https://doi.org/10.1080/01652176.2020.1727993>.
20. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T, Jiang YZ, Xiong Y, Li YJ, Li H, Fan GH, Gu XY, Xiao Y, Gao H, Xu JY, Yang F, Wang XM, Wu C, Chen L, Liu YW, Liu B, Yang J, Wang XR, Dong J, Li L, Huang CL, Zhao JP, Hu Y, Cheng ZS, Liu LL, Qian ZH, Qin C, Jin Q, Cao B, Wang JW. 2020. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J* 133:1015–1024. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000722>.
21. Li B, Si HR, Zhu Y, Yang XL, Anderson DE, Shi ZL, Wang LF, Zhou P. 2020. Discovery of bat coronaviruses through surveillance and probe capture-based next-generation sequencing. *mSphere* 5:e00807-19. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00807-19>.

22. Masters PS. 2006. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res* 66:193–292. [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(06\)66005-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3).
23. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. 2012. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses* 4:1011–1033. <https://doi.org/10.3390/v4061011>.
24. Li F. 2016. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol* 3:237–261. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-110615-042301>.
25. Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, Mazet JK, Hu B, Zhang W, Peng C, Zhang YJ, Luo CM, Tan B, Wang N, Zhu Y, Crameri G, Zhang SY, Wang LF, Daszak P, Shi ZL. 2013. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* 503:535–538. <https://doi.org/10.1038/nature12711>.
26. Arndt AL, Larson BJ, Hogue BG. 2010. A conserved domain in the coronavirus membrane protein tail is important for virus assembly. *J Virol* 84:11418–11428. <https://doi.org/10.1128/JVI.01131-10>.
27. Schoeman D, Fielding BC. 2019. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J* 16:69. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>.
28. Sheikh A, Al-Taher A, Al-Nazawi M, Al-Mubarak AI, Kandeel M. 2020. Analysis of preferred codon usage in the coronavirus N genes and their implications for genome evolution and vaccine design. *J Virol Methods* 277:113806. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2019.113806>.
29. Pervushin K, Tan E, Parthasarathy K, Lin X, Jiang FL, Yu D, Vararattanavech A, Soong TW, Liu DX, Torres J. 2009. Structure and inhibition of the SARS coronavirus envelope protein ion channel. *PLoS Pathog* 5:e1000511. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000511>.
30. Cheng VCC, Wong SC, To KKW, Ho PL, Yuen KY. 2020. Preparedness and proactive infection control measures against the emerging Wuhan coronavirus pneumonia in China. *J Hosp Infect* 104:254–255. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.010>.
31. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, Ippolito G, Mchugh TD, Memish ZA, Drosten C, Zumla A, Petersen E. 2020. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis* 91:264–266. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>.
32. Nishiura H, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Miyama T, Kinoshita R, Linton NM, Jung SM, Yuan B, Suzuki A, Akhmetzhanov AR. 2020. The rate of underascertainment of novel corona virus (2019-nCoV) infection: estimation using Japanese passengers data on evacuation flights. *J Clin Med* 9:419. <https://doi.org/10.3390/jcm9020419>.
33. Parry J. 2020. China coronavirus: cases surge as official admits human to human transmission. *BMJ* 368:m236. <https://doi.org/10.1136/bmj.m236>.
34. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, Lou Y, Gao D, Yang L, He D, Wang MH. 2020. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis* 92:214–217. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.050>.
35. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. 13 February 2020. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* 27:taaa021. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021>.
36. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, Luo SW, Li PH, Zhang LJ, Guan YJ, Butt KM, Wong KL, Chan KW, Lim W, Shortridge KF, Yuen KY, Peiris JS, Poon LL. 2003. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* 302:276–278. <https://doi.org/10.1126/science.1087139>.
37. Monchatre-Leroy E, Boue F, Boucher JM, Renault C, Moutou F, Ar Gouilh M, Umhang G. 2017. Identification of alpha and beta coronavirus in wildlife species in France: bats, rodents, rabbits, and hedgehogs. *Viruses* 9:364. <https://doi.org/10.3390/v9120364>.
38. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, Singh KP, Chaicumpa W, Bonilla-Aldana K, Rodriguez-Morales AJ. 2020. Coronavirus Disease 2019–COVID-19, *Clinical Microbiology Reviews*, Volume 33 Issue 4 e00028-20
39. Núñez-Delgado A. 2020. What do we know about the SARS-CoV-2 coronavirus in the environment? *Sci Total Environ* 727:138647. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138647>.