

4. SARS-CoV, MERS-CoV Neler Öğrendik? SARS-CoV2 ile Farklılıkları

Doç. Dr. Özlem ERÇEN DİKEN

SBÜ, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Adana

ÖZET

Koronavirüsler (CoV), soğuk algınlığından Şiddetli Akut Solunum Sendromu (SARS)'na kadar çeşitli hastalıklara neden olabilen geniş bir virüs ailesidir. SARS-CoV hava yoluyla bulaşan bir virüstür ve soğuk algınlığı ve influenzaya benzer şekilde küçük tükürük damlacıkları yoluyla yayılabilir. SARS, SARS-CoV virüsü bulaşmış birinin dokunduğu yüzeyler yoluyla da dolaylı olarak yayılabilir. Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) viral pnömoni yapabilen diğer bir viral hastalıktır. Tipik MERS semptomları arasında ateş, öksürük ve nefes darlığı bulunur. Pnömoni yaygındır, ancak her zaman mevcut değildir. İshal dahil gastrointestinal semptomlar da bildirilmiştir. MERS olarak bildirilen hastaların ölüm oranı yaklaşık %35'tir. İnsanlarda MERS vakalarının çoğu sağlık hizmeti ortamlarında insandan insana bulaşla enfeksiyona atfedilmiş olsa da, mevcut bilimsel kanıtlar tek hörgüçlü devederin MERS-CoV için ana rezervuar olduğunu ve insanlarda MERS enfeksiyonunun kaynağı olduğunu göstermektedir. SARS-CoV2, Aralık 2019'un sonunda Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan yeni bir insan koronavirüsüdür. Bu derlemede SARS, MERS ile neler öğrendiğimiz ve COVID-19 ile farklılıklarının aktarılması amaçlanmıştır.

Giriş

Koronavirüsler [Coronaviruses (CoVs)] *Coronaviridae* ailesine (*Coronavirinae* alt ailesi) aittir. Bu virüsler dış yüzeylerinde taç benzeri sivri uçlar (Latince: Corona= Taç) dolayısıyla Koronavirüs olarak adlandırılırlar (1). CoV'ler yaygın olarak insanlar, kuşlar ve diğer memeliler arasında yayılır ve ve solunum, nörolojik hastalıklar ile enterik ve karaciğer hastalıklarına neden olurlar (2). Şu ana kadar, insanları enfekte eden, hafif form veya soğuk algınlığından şiddetli ve/veya ölümcül enfeksiyonlara kadar çeşitlilik gösteren hastalıklara neden olan yedi insan CoV (HCoV) türü tespit edilmiştir. Bunlar arasında dört HCoV (HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-HKU1 ve HCoV-NL63); sporadik olarak soğuk algınlığına benzer enfeksiyonlara neden olur, ancak nadir durumlarda bebeklerde, ergenlerde

ve yaşlı popülasyonlarda ciddi enfeksiyonlara neden olabilir (3). Kalan üç Koronavirüs [Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs (SARS-CoV), Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüs (MERS-CoV) ve Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2 (SARS-CoV-2)] alt solunum yollarını etkileyebilir ve insanlarda ciddi solunum bozukluğu ve pnömoniyeye neden olabilir (4).

CoV'ler, tek sarmallı RNA virüsüdür. Genom uzunluğu 20 ila 32 kb olup, çapı yaklaşık 125 nm olan Nidovirales takımında *Coronaviridae* ailesine (*Coronavirinae* alt ailesi) aittir (5). CoV'ler genomik yapıya göre α -CoV's, β -CoV's, γ -CoV's ve δ -CoV's olmak üzere 4 alt gruba ayrılmıştır. Bunlar arasında, α ve β -CoV'ler yalnızca memelileri enfekte eder ve genellikle insanlarda solunum yolu hastalığına ve diğer hayvan-

larda gastroenterite yol açar (6). Diğer iki alt grup, γ ve δ -CoV'ler, kuşları ve memelileri enfekte eder. HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV ve SARS-CoV-2, β -CoV'lerdir (7). Koronavirüslerin takım, aile, cins ve tür basamaklarında sınıflandırılması Şekil 1'de gösterilmiştir.

CoV'ler, 30 kb'ye yaklaşan nispeten büyük bir genomu sahip olan ve sivri uç (S), nükleokapsid (N) zarf (E) ve membran (M) olmak üzere dört yapısal protein içeren zarflı, pozitif sarmallı RNA virüsleridir. S proteini, reseptöre virüs bağlanmasından ve hücre membranı ile füzyondan sorumludur. N proteini, ribonükleoproteini oluşturmak için viral RNA ile etkileşime girer. E proteini, viryonların birleşmesine yardımcı olur ve iyon kanalı eylemlerini içerir. M proteini, yeni virüs partiküllerinin birleşiminde paylaşır. CoV genomu, 10 açık okuma çerçevesi "Open-Reading Frames (ORF)" halinde düzenlenmiştir. 5', bir dizi yapısal olmayan proteini kodlayan büyük poliproteinler 1a ve 1b'yi (MERS CoV'de poliprotein AB) verecek şekilde çevrilen ORF1a ve ORF1b'yi kodlar. CoV poliproteini, yapısal olmayan proteinleri vermek için ana proteaz ve papain benzeri proteaz tarafından işlenir. Genom yapısının ve bileşiminin analizi, virüs evrimini ve konakçıya adaptasyonu anlama çalışmalarının bir parçasıdır. Bazı amino asitler bir kodon tarafından kodlanırken, diğerleri eşanlı kodonlar olarak bilinen birkaç alternatif kodon tarafından kodlanır. Kodon sapması, protein translasyonu sırasında bir kodonun diğerine tercih edilmesi anlamına gelir ve bir organizmadan diğerine farklılık gösteren translasyon verimliliğini etkiler (8).

SARS, SARS koronavirüs (SARS-CoV)'ünün neden olduğu viral bir solunum hastalığıdır. İlk olarak 2002 yılında Çin'de ortaya çıkmıştır (9, 10). MERS, ilk ola-

rak 2012'de Suudi Arabistan'da tanımlanan MERS koronavirüs (MERS - CoV)'ünün neden olduğu viral bir solunum hastalığıdır (11). Yeni Koronavirüs Hastalığı (COVID-19), SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili klinik sendromdur; hafif bir üst solunum yolu hastalığından şiddetli interstisyel pnömone ve Akut Solunum Sıkıntısı Sendromuna (ARDS) kadar değişen şiddette bir solunum sendromu ile karakterizedir.

SARS ve MERS'in özelliklerini inceleyip, COVID-19 ile farklılıklarını irdeleyeceğiz. Tanı yöntemleri, laboratuvar, radyoloji, tedavi, bulaşma ve korunma yöntemleri gibi başlıklar GHHS- Viral Pnömoni sayısının diğer ilgili bölümlerinde anlatılmıştır.

I. SARS

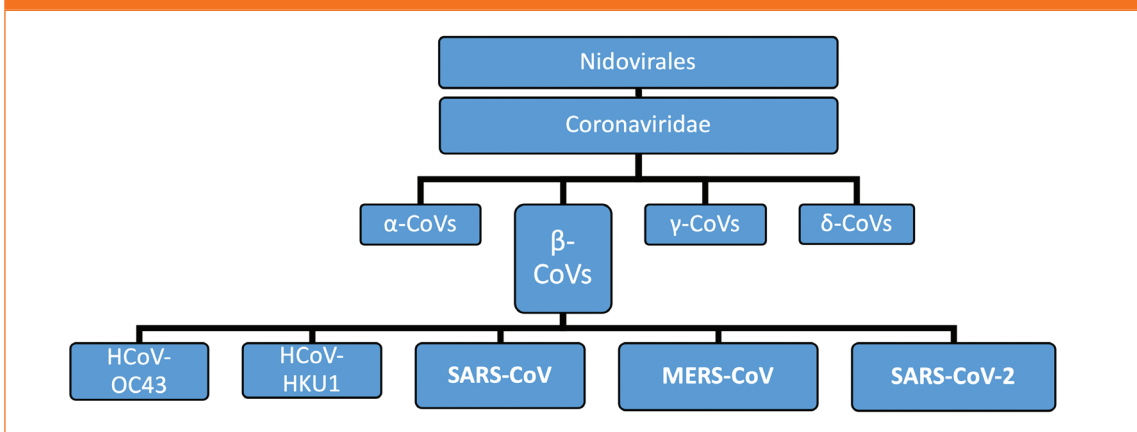
I.1. Tanım

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi [United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC)], SARS için klinik vaka tanımları yayınlamışlardır. Bir kişi enfeksiyonu teyit eden laboratuvar verileri ile birlikte klinik vaka tanımını karşılıyorsa ve canlı SARS-CoV olan bir laboratuvar veya SARS-CoV ile enfekte bir klinik örnek ile çalışmışsa bu vakalar SARS vakası olarak bildirilmelidir (10).

Klinik vaka tanımında; Ateş öyküsü veya dokümente ateş ve bir veya daha fazla alt solunum yolu hastalığı semptomu (öksürük, solunum sıkıntısı, nefes darlığı) ve pnömone veya ARDS ile uyumlu radyolojik akciğer infiltrasyonu veya patolojisi, pnömone veya ARDS ile uyumlu otopsi bulgusu ve hastalığı açıklayacak başka alternatif tanı yokluğu mevcuttur (10).

Laboratuvar tanı kriterlerinde; akut hastalık sırasında veya semptomların başlangıcından itibaren 21.

Şekil 1. Koronavirüslerin sınıflandırılması.



günden sonra alınan örneklerde SARS-CoV'e karşı antikor saptanması, serum, gayta, nazal veya diğer solunum yolu sekresyonlarında SARS-CoV reverse transkriptinazının Polimeraz Zincir Reaksiyonu [Polymerase Chain Reaction (PCR)] ile saptanması, ikinci bir örnekte farklı primerler kullanılarak ilk testin pozitifliğinin doğrulanmış olması veya SARS-CoV'ün izole edilmesi mevcuttur (10).

1.2. Epidemiyoloji

Atipik pnömoniye neden olan son derece bulaşıcı bu solunum yolu enfeksiyonu salgını ilk olarak Kasım 2002'de Çin Guangdong Eyaletinde rapor edilmiştir (12). Enfeksiyon 'vaka kümelerine' veya sağlık personeli arasında gruplar halinde hastalığa neden olarak insandan insana yayılmış ve SARS olarak adlandırılmıştır. SARS-CoV, SARS'a neden olan virüstür ve hızla dünya çapında 29 ülkeye yayılmıştır. Salgın sırasında %9.6 ölüm oranıyla toplamda 8098 hasta ve 774 ölüm bildirilmiştir (13).

DSÖ, SARS'ı küresel bir halk sağlığı uyarısı olarak kamuoyuna 13 Mart 2003'te duyurmuştur. 1 Nisan 2003'te, DSÖ ve CDC hastalığın yayılmasının önlenmesi için seyahat önerileri yayınlamışlardır. Bu önerilerle birlikte özellikle hastanelerde enfeksiyon kontrol önlemleri alınmıştır. Haziran 2003 sonrasında dünyanın herhangi bir bölgesinden yeni vaka bildirmesi olmaması üzerine DSÖ seyahat önerilerini kaldırmıştır. Hastalığın çoğunlukla erişkinlerde ortaya çıktığı bildirilmiştir. Oniki yaş ve üzerindeki çocuklarda erişkinlere benzer klinik bulgular görülmüş, daha genç çocuklarda hastalık daha hafif seyirli olmuştur (9). Çocuklarda ölümcül vaka bildirilmemiştir (10,14).

1.3. Semptomlar ve Bulgular

İlk olarak hafif solunum sıkıntısı ve ateş ile ortaya çıkan enfeksiyon, sonraki günlerde hızla şiddetli pnömoniye ilerlemektedir (15). SARS'ın kuluçka süresi genellikle iki-yedi gündür, ancak 10 güne kadar uzayabilir. Hastalığın ilk semptomu genellikle ateştir (> 38°C), genellikle ateş yüksektir ve titreme eşlik eder. Ayrıca, baş ağrısı, halsizlik ve kas ağrısı gibi başka semptomlar da eşlik edebilir. Hastalığın başlangıcında bazı vakalarda hafif solunum semptomları görülür. Tipik olarak, döküntü ve nörolojik veya gastrointestinal bulgular yoktur, ancak bazı hastalarda erken ateşli evrede ishal bildirilmiştir.

Üç-yedi gün sonra, hipokseminin eşlik edebileceği veya hipoksemiye ilerleyebilen kuru, non produktif öksürük veya dispnenin başlamasıyla alt solunum yolu aşaması başlar. Vakaların %10-20'sinde solunum yolu

hastalığı entübasyon ve mekanik ventilasyon gerektirecek kadar şiddetlidir. Akciğer grafileri, tüm hastalar için olmasa da, hastalığın seyri boyunca normal olabilir. Beyaz kan hücresi sayısı genellikle hastalığın erken döneminde azalır ve birçok hastada hastalığın zirvesinde düşük trombosit sayısı görülür (10).

1.4. Tedavi

SARS'ın tedavisi veya aşısı henüz yoktur. Tedavi destekleyici olmalı ve hastanın semptomlarına dayanmalıdır. Salgınları kontrol etmek, aşağıda belirtilen bazı önlemlere dayanır (10). Bu önlemler şu şekilde sıralanabilir:

1. İyi gözetim ağları aracılığıyla vakaların hızlı tespiti ve erken uyarı sistemi,
2. Şüpheli olası vakaların izolasyonu,
3. Hem enfeksiyonun kaynağını hem de hasta olan ve virüse yakalanma riski taşıyan kişilerin temas noktalarını belirlemek için izleme,
4. Şüpheli temaslıların 10 gün boyunca karantinası,
5. Yakın zamanda hastalığın lokal yayılımının olduğu bölgelerden giden yolcularun sorularla ve ateş ölçümü ile çıkış taraması,
6. Yolculukta SARS vakaları olan uçak ve yolcu gemilerinin, DSÖ yönergeleri kullanılarak dezenfeksiyonu,
7. Virüsün yayılmasını önlemek için kişisel önleyici tedbirler; sabun kullanılarak sık sık el yıkamak veya alkol bazlı dezenfeksiyonu,
8. Sağlık çalışanları gibi hastalığa yakalanma riski yüksek olanlar için maske, gözlük ve önlük dahil kişisel koruyucu ekipman kullanımı gereklidir. Mümkün olduğunca, ev içi temaslılar da maske takmalıdır.

SARS hava yoluyla bulaşan bir virüstür ve soğuk algınlığı ve influenzaya benzer şekilde küçük tükürük damlacıkları yoluyla yayılabilir. SARS laboratuvar, radyoloji ve tedavi ile ilgili ayrıntılar Viral Pnömoni Radyoloji, Laboratuvar ve Tedavi bölümlerinde de anlatılmıştır.

II. MERS:

II.1. Tanım

MERS-CoV, enfekte tek hörgüçlü develerden insanlara geçen bir virüstür. Zoonotik bir virüstür, yani hayvanlar ve insanlar arasında bulaşır ve enfekte hayvanlarla doğrudan veya dolaylı temas yoluyla bu-

laşabilir. Virüsün kökeni tam olarak anlaşılamamıştır, ancak farklı virüs genomlarının analizine göre, yarasalarda ortaya çıktığı ve daha sonra uzak geçmişte bir noktada develere bulaşmış olabileceğine inanılmaktadır (16).

II.2. Epidemiyoloji

MERS'e neden olan virüs ilk olarak yeni bir Human Coronavirus Erasmus Medical Center olarak adlandırılmıştır (HCoV-EMC) (17). Virüs ilk olarak 2012'de Suudi Arabistan, Cidde'de insanlar arasında tespit edilmiştir (18). MERS-CoV, Orta Doğu, Afrika ve Güney Asya'daki birçok ülkede tanımlanmıştır. 2012'den bu yana, Cezayir, Avusturya, Bahreyn, Çin, Mısır, Fransa, Almanya, Yunanistan, İran İslam Cumhuriyeti, İtalya, Ürdün, Kuveyt, Lübnan, Malezya, Hollanda, Umman, Filipinler, Katar, Kore Cumhuriyeti, Suudi Arabistan Krallığı, Tayland, Tunus, Türkiye, Birleşik Arap Emirlikleri, Birleşik Krallık, Amerika Birleşik Devletleri ve Yemen olmak üzere 27 ülkede MERS olgusu raporlanmıştır. İnsan vakalarının yaklaşık %80'i Suudi Arabistan tarafından rapor edilmiştir.

Bildiğimiz şey, insanların enfekte tek hörgüçlü develer veya enfekte insanlarla korunmasız temas yoluyla enfekte olduklarıdır (11). MERS vakalarının çoğu Suudi Arabistan ve Birleşik Arap Emirlikleri'nde meydana gelmesine rağmen, Avrupa, ABD ve Asya'da Orta Doğu'dan veya onların temaslarından seyahat eden kişilerde vakalar bildirilmiştir (19). Suudi Arabistan'dan sonraki en büyük MERS-CoV epidemisi Güney Kore'de 2015'de bildirilmiştir (20). Toplamda 2279 MERS-CoV enfeksiyonu ve 806 MERS-CoV ölümü rapor edilmiştir (ölüm oranı: %35.37).

II.3. Semptomlar

MERS asemptomatik veya hafif solunum semptomlarından şiddetli akut solunum yolu hastalığı ve ölüme kadar uzanır. MERS hastalığının tipik semptomları ateş, öksürük ve nefes darlığıdır. Pnömoni yaygın bir bulgudur, ancak her zaman mevcut değildir. İshal gibi gastrointestinal semptomlar da bildirilmiştir. Ciddi hastalık, yoğun bakım ünitesi takibi ihtiyacı, mekanik ventilasyon ve destek gerektiren solunum yetmezliğine neden olabilir (11).

MERS-CoV virüsü, yaşlılarda, bağışıklık sistemi zayıflamış kişilerde ve böbrek hastalığı, kanser, kronik akciğer hastalığı ve diyabet gibi kronik hastalıkları olanlarda daha şiddetli hastalığa neden olmaktadır. MERS-CoV'li hastaların ölüm oranı yaklaşık %35'tir. Ancak, mevcut süreyans sistemleri tarafından hafif

MERS vakaları gözden kaçırılabileninden gerçek ölüm oranı daha düşük olabilir. Vaka ölüm oranları şu anda sadece laboratuvar onaylı vakalar arasında sayılmaktadır (11).

II.4. Tedavi ve Önleme

MERS-CoV'e özgü birkaç aşı ve tedavi geliştirme aşamasında olmasına rağmen şu anda hiçbir aşı veya spesifik tedavi mevcut değildir. Tedavi destekleyicidir ve hastanın klinik durumuna bağlıdır.

Genel önlem olarak; çiftlikleri, pazarları, ahırları veya tek hörgüçlü develerin ve diğer hayvanların bulunduğu diğer yerleri ziyaret eden herkes, hayvanlara dokunmadan önce ve sonra el yıkama ve hasta hayvanlarla temastan kaçınma gibi genel hijyen önlemlerini uygulamalıdır. Süt ve et gibi hayvansal ürünlerin çiğ veya az pişmiş tüketimi insanlarda hastalığa neden olmak açısından yüksek risk taşır. Pişirme veya pastörizasyon yoluyla uygun şekilde işlenen hayvansal ürünler tüketim için güvenli olmakla birlikte, pişmemiş gıdalarla çapraz bulaşmayı önlemek için dikkatli olunmalıdır. Deve eti ve deve sütü pastörizasyon, pişirme veya diğer ısı işlemlerden sonra tüketilmeye devam edilebilen besleyici ürünlerdir (11).

Virüsün bulaşması, hastalardan sağlık hizmeti sağlayıcılarına bulaşma ve MERS-CoV teşhisi konulmadan önce hastalar arasında bulaşma gibi birçok ülkedeki sağlık tesislerinde gerçekleşmiştir. Semptomlar ve diğer klinik özellikler spesifik olmayabileceğinden, MERS-CoV'ü hastaları erken veya testsiz olarak belirlemek her zaman mümkün değildir (11). MERS-CoV hakkında daha fazla bilgi edilene kadar; diyabet, böbrek yetmezliği, kronik akciğer hastalığı ve bağışıklığı baskılanmış kişiler, MERS-CoV enfeksiyonunda ciddi hastalık görülme riski yüksek olarak kabul edilir. Bu kişiler develerle temastan, çiğ deve sütü veya deve idrarı içmekten veya düzgün pişirilmemiş et yemekten kaçınmalıdır (11).

II.5. Bulaş

Hayvanlardan insanlara bulaşma yolu tam olarak anlaşılmamıştır, ancak tek hörgüçlü develer MERS-CoV için ana rezervuar ve insanlarda enfeksiyon kaynağıdır. Mısır, Umman, Katar ve Suudi Arabistan dahil olmak üzere birçok ülkede insan suşları ile özdeş MERS-CoV suşları tek hörgüçlü develerden izole edilmiştir. İnsandan insana bulaşma: Virüs, enfekte bir hastaya korunmasız bakım sağlamak gibi yakın temas olmadıkça insandan insana kolayca bulaşmaz. Sağlık tesislerinde, özellikle enfeksiyon önleme ve kontrol uygulamalarının yetersiz veya uygunsuz

olduğu durumlarda, insandan insana bulaşma meydana gelmiş olduğu çok sayıda vaka görülmüştür. İnsandan insana bulaşma bugüne kadar sınırlı görülmüştür ve aile üyeleri, hastalar ve sağlık çalışanları arasında tespit edilmiştir. MERS vakalarının çoğu sağlık hizmeti ortamlarında meydana gelse de, şimdiye kadar dünyanın hiçbir yerinde insandan insana bulaşması sürekli belgelenmemiştir (11). DSÖ, MERS-CoV ile ilgili herhangi bir seyahat veya ticaret kısıtlamasının veya giriş taramasının uygulanmasını önermemektedir.

III. COVID-19'UN SARS VE MERS İLE FARKLILIKLARI

Son birkaç dekatta üç büyük CoV salgını gelişmiştir. Bu üç salgından ilki 2003 yılında gelişen SARS-CoV

salgınıdır. Virüsü yarasadan insana taşıyan bir ara konak hayvan tarafından taşındığı kanıtları mevcuttur. Yaklaşık bir dekat sonra MERS CoV ilk defa Arap yarımadasında saptanmıştır. Daha sonra Aralık 2019'da, üçüncü salgın Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkmıştır. SARS ve MERS'den öğrenilen dersler, sağlık hizmeti ortamlarında daha etkili önleyici tedbirlerin uygulanabilmesine katkıda bulunmuştur. SARS ve MERS ile bilgiler COVID-19 ile mücadelede çeşitli basamaklarda yol gösterici olmuştur. COVID-19, SARS ve MERS'in genel özellikleri Tablo 1'de verilmiştir (21,22).

SARS-CoV-2, SARS ve MERS'den sorumlu olan koronavirüslerle (sırasıyla SARS-CoV ve MERS-CoV) aynı

Tablo 1. SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV genel özellikleri.

Özellikler	SARS-CoV-2	SARS-CoV	MERS-CoV
İlk bildirilen olgunun yılı	Aralık 2019	Kasım 2002	Haziran 2012
İlk bildirilen olgunun ülke/bölgesi	Wuhan, <u>Çin</u>	Guangdong, <u>Çin</u>	Jeddah, Saudi Arabia, <u>Orta Doğu</u>
Doğal rezervuar	Belirsiz (muhtemelen yarasalar)	Çin at nalı yarasaları	Develer (muhtemelen yarasalar)
Ara konak	Tartışmalı (muhtemelen pangolinler)	Misk kedileri	Tek hörgüçlü develer
Birincil iletim yolları	Damlacık, aerosol ve temas	Damlacık, aerosol ve temas	Damlacık, aerosol ve temas
İnkübasyon periyodu	1-14 gün	2-10 gün	2-14 gün
Üreme numarası (R0)	2.2	2-3	< 1
Konak reseptörü	ACE2	ACE2	DPP4
Baskın hücre giriş yolu	Belirsiz	Klatrin- ve caveolae -bağımsız endositik yol	Hücre zarı füzyonu
Kan testi sonuçları	Lenfopeni, trombositopeni, lökopeni, lökositoz, monositoz ve düşük CRP	Lenfopeni, trombositopeni, lökopeni	Lökositoz, monositoz, ve düşük CRP
Doğrulanmış Vakalar	62,195,274	8,098	2,279
Mortalite oranı	1,453,355 (2.34%)*	774 (9.56%)	806 (35.37%)
Etkilenen ülke sayısı	216*	29	27
Yayılm bölgesi	Küresel	Küresel	Bölgesel
Pandemi potansiyeli	Evet	Evet	Hayır
Semptomlar	Ateş, miyalji, öksürük, nefes darlığı	Ateş, halsizlik, miyalji, baş ağrısı, ishal, titreme, öksürük, nefes darlığı	Ateş, miyalji, ishal, öksürük, nefes darlığı
Majör komplikasyonlar	Pnömoni, şiddetli akut solunum sıkıntı sendromu, ölüm	Pnömoni, şiddetli akut solunum sıkıntı sendromu, ölüm	Pnömoni, şiddetli akut solunum sıkıntı sendromu, ölüm
Tanı	RT-PCR, rRT-PCR, RT-LAMP, rRT-LAMP, Coronavirüs test kiti	RT-PCR, rRT-PCR, RT-lamba, rRT-lamba, Coronavirüs test kiti	RT-PCR, rRT-PCR, RT-lamba, rRT-lamba, Coronavirüs test kiti

*30 Kasım 2020 tarihi (WHO).

Betacoronavirüs cinsine ait olsa da, bu yeni virüs daha hafif enfeksiyonlarla ilişkilidir. Dahası, SARS ve MERS esas olarak nozokomiyal yayılma ile ilişkilendirilirken, SARS-CoV-2 toplumda çok daha yaygın olarak bulaşmaktadır (23).

III.1. Filogeni

Genom dizisi analizi, SARS-CoV-2'nin, SARS-CoV ve MERS-CoV'u da içeren Betacoronavirus cinsine ait olduğunu göstermiştir. SARS-CoV-2, diğer Betacoronavirusler için tipik olan genomik bir yapıya sahiptir. Diğer koronavirüsler gibi, genomu 27 proteini kodlayan 14 açık okuma çerçevesi (ORF) içerir. Genomun 50 terminal bölgesindeki ORF1 ve ORF2, virüs replikasyonu için önemli olan 15 yapısal olmayan proteini kodlar. Genomun 30 terminal bölgesi yapısal proteinleri, yani spike protein (S), zarf proteini (E), membran proteini (M) ve nükleokapsid (N) ve ayrıca sekiz yardımcı proteini kodlar. Yeni koronavirüsün filogenetik analizi, SARS-CoV-2'nin, SARS-CoV ile birlikte MERS-CoV'den farklı bir sınıfa ait olduğunu göstermiştir ve filogenetik olarak yarasa SARS benzeri koronavirüslerle (Çin'de 2015 ve 2018 arasında at nalı yarasalarından izole edilmiştir) SARS-CoV'den daha ilişkilidir. Bu, yarasaları vahşi bir rezervuar olarak içeren SARS ve MERS'den farklı bir viral evrimi göstermektedir.

SARS-CoV ve SARS-CoV-2 arasındaki genomik karşılaştırma, SARS-CoV-2 ve SARS benzeri koronavirüsler arasında yalnızca 380 amino asit ikamesi olduğunu, çoğunlukla yapısal olmayan protein genlerinde yoğunlaştığını, reseptör bağlanması ve hücre girişinden sorumlu viral spike protein S'yi kodlayan genlerde 27 mutasyon bulunduğunu göstermiştir. Bu mutasyonlar, SARS-CoV ile karşılaştırıldığında SARS-CoV-2'nin belirgin düşük patojenitesini açıklayabilir (24).

III.2. Patojenite

Genomik analize dayalı kanıtlar, SARS-CoV-2'nin SARS-CoV ile aynı insan hücre reseptörü olan Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2'yi (ACE2) paylaştığını, MERS-CoV'ün ise konakçı hücrelere girmek için Dipeptidil Peptidaz 4'ü (DPP4) kullandığını göstermektedir. SARS-CoV'ün, S proteininin reseptör bağlanma alanındaki (RBD), reseptörle afinitesini güçlendirerek patojenitesini artıran olumlu mutasyonlar sayesinde bir insan patojeni olarak ortaya çıktığı iyi bilinmektedir; bu nedenle SARS-CoV-2'nin benzer şekilde davrandığı varsayılmaktadır. Bununla birlikte, SARS-CoV-2'de, SARS-CoV ile karşılaştırıldığında insan reseptörü ACE2 ile doğrudan etkileşime giren

RBD'de hiçbir amino asit ikamesi mevcut değildir, ancak RBD'nin diğer bölgelerinde altı mutasyon meydana gelmiştir. Bu tür ikamelerin SARS-CoV-2'nin patojenitesi üzerindeki rolü daha fazla araştırılmalıdır. Reseptör afinitesi analizi, SARS-CoV-2'nin ACE2'ye 2003 SARS-CoV suşundan daha verimli bir şekilde bağlandığını, ancak 2002 suşundan daha az verimli olduğunu göstermektedir. Dahası, SARS-CoV-2'nin RBD'sindeki tek bir nükleotid mutasyonunun, eğer meydana gelirse, patojenitesini daha da artırabileceği tahmin edilmiştir (24,25).

ACE2, özellikle alt solunum yolu, kalp, böbrek ve gastrointestinal sistem olmak üzere çeşitli dokulardaki hücrelerin plazma zarına tutturulmuş bir ektoenzimdir. SARS-CoV-2'nin in vitro olarak insan hava yolu epitel hücrelerinin yüzey katmanlarına aşılması sitopatik etkilere ve silya hareketlerinin durmasına neden olur. SARS-CoV, tip I ve II pnömositlerde ve enterositlerde yüksek oranda çoğalır ve akciğer epitelinde ACE2 reseptörlerinin SARS ile indüklenen down regülasyonu, akut akciğer hasarı ve ardından ARDS patogeneziye katkıda bulunur. SARS-CoV-2'nin ACE2'ye SARS-CoV'den daha yüksek reseptör afinitesinin, COVID-19'da SARS'dakinden daha şiddetli bir akciğer tutulumuna yol açıp açmayacağı da araştırmacılar tarafından merak edilmektedir (24).

III.3. Klinik Özellikler

Koronavirüslerin klinik seyri, semptomsuz olabileceği gibi, hafif hastalıktan şiddetli solunum sendromu ve ölüme kadar değişmektedir. COVID-19 ateş, kuru öksürük ve nefes darlığı ana semptomları ile MERS ve SARS hastalarıyla yaklaşık olarak benzer bulgular göstermektedir (9). COVID-19 vakalarının medyan yaşı SARS ve MERS'e benzer şekilde 49-57 arasında değişmektedir. YBÜ'e kabul edilenlerde yaş daha yüksektir. MERS ile karşılaştırıldığında biraz daha düşük bir oran olarak %50 oranda komorbid hastalık bildirilmiştir. Ateş en sık görülen semptomdur, bunu öksürük, boğaz ağrısı ve nefes darlığı izler; enfekte hastaların tümü bu semptomlardan en az birine sahiptir. Bununla birlikte, şimdiki kadar olan çalışmalarda vakaların %81'inin hafif semptomlara sahip olduğu ve %1.2'sinin asemptomatik olduğu gösterilmiştir (24). Hastalık şiddeti her üç koronavirüste de yaş arttıkça artmaktadır. Ayrıca, komorbiditeler de hastalık şiddeti ile ilişkilidir (9).

III.4. Laboratuvar Bulguları

Kantitatif Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-qPCR) CoV'lerin tespitinde basitliği ve spesifitesi ile en kabul edilebilir olarak kullanılan

yöntemdir. Yanlış pozitiflik veya negatifliğe neden olabilmektedir (9). COVID-19 teşhisi konan hastalardaki laboratuvar bulguları, diğer koronavirüs enfeksiyonları tanısı alanlardan önemli ölçüde farklı değildir; en yaygın bulgu lenfopeni, düşük trombosit sayısı, azalmış albümin seviyeleri ve artan aminotransferazlar, laktik dehidrojenaz, kreatin kinaz ve C-reaktif protein seviyeleridir (24).

III.5. Radyolojik Bulgular

COVID-19'un radyolojik bulguları, COVID-19 vakalarında bilateral bulguları olan vakaların oranı daha yüksek görünse de diğer iki koronavirüs ile ilişkili pnömoniden çok farklı değildir. COVID19'daki en yaygın akciğer Bilgisayarlı Tomografi (BT) bulguları; bilateral pulmoner parankimal buzlu cam, sıklıkla yuvarlak bir şekle ve periferik bir dağılıma sahip olan konsolidatif veya "crazy paving" pulmoner lezyonlardır (26).

III.6. İletilebilirlik

SARS-CoV-2 üreme sayısının (basic reproduction number: R0) Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2 ile 2.5 arasında olduğu tahmin edilmektedir, bu değer SARS (R0: 2-3) ve MERS (R0: < 1) için olan üreme sayısından daha yüksektir ve bu da SARS-CoV-2'nin daha yüksek bir pandemik potansiyele sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak bazı yayınlanmış çalışmalar SARS için 4 değerine ulaşan bir R0 değeri tahmin etmektedir (27).

COVID-19'da viral yük, en yüksek viral yükün semptom başlangıcından 10 gün sonra kaydedildiği SARS'tan farklı bir paternde, günler içinde giderek azalır. SARS-CoV-2, ilk hafif semptomlar mevcut olduğunda veya hiçbir semptom mevcut olmadığında bile, toplumda SARS'tan daha kolay yayılabilmektedir. Virüslerin virülansındaki farklılıklar, farklı yayılma kapasitesini açıklayabilir. MERS-CoV daha yüksek bir mortaliteye ancak daha düşük bir bulaşıcılığa sahiptir, bunun nedeni muhtemelen COVID-19 ve SARS'tan daha ciddi bir klinik tabloya neden olması, daha sık hastaneye yatış gerektirmesi, dolayısıyla enfeksiyonun toplumda yayılmasını azaltması ve nozokomiyal iletimi arttırmasıdır. Öte yandan, MERS ile ilgili mevcut verilerin çoğunun hastanede yatan hastalardan elde edilmesi, dolayısıyla toplumda edinilen vakalardan daha ciddi bir klinik tablonun ortaya çıkması gerçeği, MERS'in görünürdeki yüksek mortalitesinde önyargıya neden olmuş olabilir. 2015 yılında Suudi Arabistan'da yapılan bir kohort çalışmasında, MERS'li hasta kohortunun hastane salgınlarından değil de toplumdan türettiği zaman ölüm oranının %10'a düştüğü gözlenmiştir (24).

SARS-CoV-2 ve SARS-CoV arasındaki yüksek virolojik benzerliğe rağmen, gastrointestinal semptomlar ve ishal SARS'ta çok daha yaygın görünmektedir. Gastrointestinal semptomları olan SARS hastalarının oranı Toronto salgınında %23, Hong Kong salgınında %70 görülmüştür. Hong Kong salgınının, hatalı bir kanalizasyon sistemi nedeniyle bir yerleşim kompleksindeki dışkı kontaminasyonundan kaynaklanması; Toronto salgınının ise esas olarak nozokomiyal hastane damlacıklarının bulaşmasından kaynaklanması nedeni ile bu fark oluşmuş olabilir. Gastrointestinal bulaşma yolu, enfekte deve sütü tüketimi yoluyla MERS-CoV için düşünülmüştür; ayrıca, hayvan modelinde bağırsak DPP4 reseptörleri yoluyla gastrointestinal geçiş de gösterilmiştir. SARS-CoV, ACE2 reseptörüne bağlanarak enterik epitelde replike olur ve SARS-CoV-2'nin aynı şekilde davranacağı da dikkate alınmalıdır. SARS-CoV ve MERS-CoV'nin fekaoral iletimi kolaylaştırabilecek çevresel koşullarda yaşayabilirliğini koruduğuna dair kanıtlar da vardır (24).

III.7. Prognoz

COVID-19 teşhisi konan hastalar, beş gün içinde dispnenin başlamasıyla olumsuz bir klinik seyir geçirebilmektedir. Vakaların %30' unda sekiz gün içinde ARDS, vakaların %17'sinde invaziv mekanik ventilasyon ve %4'ünde ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) ihtiyacı gelişmiştir (26). Bu bulgular SARS yüzdeleri ile uyumluyken, MERS'in klinik seyri, özellikle yaşlı hastalarda ve sigara içenlerde daha sık ARDS gelişimi ve invaziv yaşam desteği ihtiyacı ile karakterizedir (28). Özellikle SARS ve COVID-19' da nadiren meydana gelen akut böbrek hasarı, MERS'e özgü bir komplikasyon gibi görünmektedir. Bu, virüsün neden olduğu doğrudan renal sitopatik etki ile açıklanabilse de, DPP4 reseptörleri büyük ölçüde tübüllerde ve glomerüllerde bulunması, bildirilen yüksek akut böbrek hasarı yüzdesinin diğer koronavirüs enfeksiyonlarına göre MERS'de daha sık görülen multiorgan yetmezliğinin nedeni olarak açıklanabilir (29).

III.8. Mortalite

COVID-19'da mortalite oranının %2.34 olduğu tahmin edilmektedir ve bu değer SARS'tan (%9.56) daha düşük ve MERS'den (%35.37) çok daha düşük bir değerdir (23). COVID-19 mortalite oranı, sadece hastaneye yatırılan vakalar düşünüldüğünde tahminen %14'e yükselmekte ve %15 civarında olduğu tahmin edilen genel SARS vaka mortalite oranına ulaşmaktadır (30).

III.9. Tedavi

SARS, MERS ve COVID-19 tedavi seçenekleri çoğunlukla destekleyici ve semptomatiktir. Tedavide antiviraller, immünsüpresan içeren çeşitli ilaçlar, steroidler immünplazma ayrıca destekleyici ve semptomatik olarak kullanılan tedaviler yer alır (9). SARS-CoV MERS-CoV ve SARS-CoV-2 antiviral tedaviler Tablo 2'de gösterilmiştir (22).

SONUÇ

COVID-19, klinik özellikleri açısından SARS'tan çok farklı görünmemektedir; hem filogenetik hem de patogenetik özellikler açısından MERS'den daha az ölümcül görünmektedir. COVID-19 genellikle daha az şiddetli bir klinik tabloya sahiptir ve bu nedenle

toplumda, nozokomiyal ortamda sıklıkla bildirilen MERS ve SARS'tan daha kolay yayılabildiği düşünülmektedir. SARS ve MERS ölüm oranları dikkate alınarak yıllar içinde tıbbi hizmet ve tesislerde iyileşme nedeni ile COVID-19'un ölüm oranı daha az olabildiği düşünülmektedir. Sonuç olarak, COVID-19 hakkında, halen devam eden pandemi sebebiyle özellikle de ölüm oranı ve pandemik düzeyde yayılma kapasitesi gibi epidemiyolojik özellikleri hakkında bilgiler zamanla artacaktır. SARS ve MERS salgınlarından öğrendiğimiz dersler, COVID-19 pandemisi ile mücadelede önemlidir.

Tablo 2. SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV'da antiviral ilaçlar.

Virüs	İlaç	İlaç etki mekanizması/yorumlar
SARS-CoV-2	Bevacizumab, Klorokin fosfat, Metilprednizolon, Fingolimod, Favipiravir, Lopinavir ve ritonavir, Remdesivir, mRNA-1273, ChAdOx1 nCoV-19	<p>Bevacizumab: COVID-19 hastalarında sağlıklı kontrollerden daha yüksek olan vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) inhibe eder. VEGF, hipoksiye ve şiddetli inflamasyona neden olan en güçlü vasküler geçirgenlik indükleyicisidir.</p> <p>Klorokin: Virüs füzyonu için gerekli olan endozomal pH'ı arttırmak; SARS-CoV'nin hücrel reseptörlerinin glikosilasyonuna müdahale etmek, tümör nekroz faktörü α ve interlökin 6'nın üretimini veya salınmasını baskılamak için önerilmiştir.</p> <p>Glukokortikoidler: Sitokin fırtınalarını bastırmak için önerilir.</p> <p>Fingolimod: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu gelişimini önlemek için önerilmiştir.</p> <p>Favipiravir: Wuhan ve Shenzhen'de yapılan iki çalışmanın sonuçlarına göre, COVID-19 için bir tedavi yaklaşımı olarak Çin bu ilacı önermiştir.</p> <p>Lopinavir/ritonavir: SARS ve MERS ile enfekte hastalarda viral replikasyonların azaltılması; Ritonavir, Lopinavirin biyoyararlanımını artırmak için ilk geçiş metabolizmasını azaltmak için önerilmiştir.</p> <p>Remdesivir: Virüs enfeksiyonlarını azaltmak, erken sonlandırmaya neden olmak için yeni oluşan viral RNA zincirleriyle birleşerek çalışan çeşitli RNA virüslerine karşı antiviral ilaç olarak önerilir.</p>
SARS-CoV	Ribavirin, Metilprednizolon, Interferonlar, Lopinavir ve Ribavirin, Pentaglobin	<p>Ribavirin: RNA ve DNA virüslerinin çoğalmasını önlemek için önerilmiştir.</p> <p>Metilprednizolon: Hastalıkla ilişkili bozulmuş oksijen saturasyonunu ve radyografik akciğer anormalliklerini azaltmak için interferonlar ile birlikte kortikosteroidleri kullanmak önerilmiştir.</p> <p>İnterferonlar: Viral replikasyonu azaltmak için önerilir.</p> <p>Lopinavir/ritonavir: Virion montajının son aşamasını bloke etmek, en yüksek viral yükü ve buna bağlı immünopatolojik hasarı azaltmak için önerilir.</p>
MERS-CoV	Ribavirin ve interferon- α 2a, Lopinavir/ritonavir, Konvalesan plazma	<p>Ribavirin: İnterferon-α2b ile birleşerek MERS-CoV replikasyonunu azaltmak için önerilmiştir.</p> <p>Lopinavir/ritonavir: MERS-CoV enfeksiyonunun sonuçlarının iyileştirilmesi; pulmoner fonksiyonu iyileştirmek için önerilir fakat virüs replikasyonunu veya şiddetli akciğer patolojisini azaltmak için önerilmez.</p>

KAYNAKLAR

1. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, et al. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens* 2020; 9: 231.
2. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res* 2011; 81: 85-164.
3. Dhama K, Sharun K, Tiwari R, et al. COVID-19, an emerging coronavirus infection: Advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16: 1232-8.
4. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17: 181-92.
5. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, et al. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* 2020; 24: 91-8.
6. Zhou P, Fan H, Lan T, et al. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature* 2018; 556: 255-8.
7. Chen N, Zhou M, Dong X, 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.
8. Kandeel M, Ibrahim A, Fayez M, Al-Nazawi M. From SARS and MERS CoVs to SARS-CoV-2: Moving toward more biased codon usage in viral structural and nonstructural genes. *J Med Virol* 2020; 92: 660-6.
9. Abdelghany TM, Ganash M, Bakri MM, et al. SARS-CoV-2, the other face to SARS-CoV and MERS-CoV: Future predictions. *Biomed J* 2020; 2319-4170: 30179-7.
10. WHO. Severe acute respiratory syndrome (SARS). (<https://www.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome>, erişim tarihi 10.01.2021)
11. WHO. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) (<https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers>, erişim tarihi 10.01.2021)
12. Peng GW, He JF, Lin JY, et al. Epidemiological study on severe acute respiratory syndrome in Guangdong province. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2003; 24: 350-2.
13. Severe acute respiratory syndrome (SARS). *Wkly Epidemiol Rec* 2003; 78: 81-3.
14. Emin MADEN. SARS, MERS-CoV, Hantavirus Pulmonary Syndrome. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2014; 2: 18-26.
15. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*. 2003 May 15; 348: 1977-85.
16. Ganesh B, Rajakumar T, Malathi M, et al. Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: An updated overview of current knowledge and future perspectives. *Clin Epidemiol Glob Health* 2021; 10: 100694.
17. Butler D. Clusters of coronavirus cases put scientists on alert. *Nature* 2012;492:166-7.
18. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012; 367: 1814-20.
19. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet* 2015; 386: 995-1007.
20. Chen X, Chughtai AA, Dyda A, MacIntyre CR. Comparative epidemiology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in Saudi Arabia and South Korea. *Emerg Microbes Infect* 2017; 6: e51.
21. Ganesh B, Rajakumar T, Malathi M, et al. Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: An updated overview of current knowledge and future perspectives. *Clin Epidemiol Glob Health* 2021; 10: 100694.
22. Abdelrahman Z, Li M, Wang X. Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses. *Front Immunol* 2020; 11: 552909.
23. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, et al. A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med* 2020; 382: 692-4.
24. Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, et al. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 729-34.
25. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: An Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020; 94: e00127-20.
26. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020;295:202-207.
27. Bauch CT, Lloyd-Smith JO, Coffee MP, Galvani AP. Dynamically modeling SARS and other newly emerging respiratory illnesses: Past, present, and future. *Epidemiology* 2005; 16: 791-801.
28. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061-9.
29. Cha RH, Joh JS, Jeong I, et al. Critical Care Team of National Medical Center. Renal Complications and Their Prognosis in Korean Patients with Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus from the Central MERS-CoV Designated Hospital. *J Korean Med Sci* 2015; 30: 1807-14.
30. Wu P, Hao X, Lau EHY, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Euro Surveill* 2020; 25: 2000044.