

12. Solunum Virüsleri: Bulaşma Yolları ve Korunma

Uzm. Dr. Melike YAŞAR DUMAN¹, Prof. Dr. Rüchan SERTÖZ²

¹ Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kastamonu

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Solunum virüsleri, dünya genelinde insanlarda başlıca hastalık nedenidir. Çok sayıda çeşitli virüs aileleri, solunum yolunda hastalığa neden olabilir ve genellikle destekleyici bakım dışında çok az tedavi seçeneği mevcuttur. Viral etkenlere bağlı solunum yolu enfeksiyonları asemptomatikten yaşamı tehdit eden akut hastalığa kadar değişebilen klinik tablolara neden olabilir. Bu nedenle solunum virüsleri küçük çocuklar, yaşlılar ve immün sistemi zayıf kişiler için ciddi sağlık tehdidi oluşturabilir. Damlacıklar ve aerosoller yoluyla havadan bulaşma, bu virüslerin bazılarının insanlar arasında hızlı bir şekilde yayılmasına neden olarak kontrol edilmesi zor salgınlara neden olur. Bu yazı, solunum virüsleri hakkındaki mevcut bilgilerin bir özetidir.

Solunum yolu viral enfeksiyonları, çok sayıda farklı virüs türünün neden olduğu küresel bir sağlık sorunudur. Bu viral enfeksiyonlardan kaynaklanan solunum yolu hastalıkları, gelişmekte olan ülkelerde başlıca ölüm nedenlerindedir (1). Dünya genelinde morbidite ve mortalite üzerinde önemli etkiye sahiptirler. Dünyada tüm yaş gruplarında en sık görülen hastalıktır. Hastalık çoğunlukla üst solunum yollarında görülür ve genellikle kendi kendini sınırlar, ancak küçük bir yüzde bronşiyolit ve pnömoni gibi alt solunum yolu enfeksiyonlarına (ASYE) ilerleyebilir (2). Bu nedenle küçük çocuklarda, yaşlılarda ve bağışıklık sistemi zayıflamış kişilerde ciddi sağlık tehdidi oluşturabilirler. Tüm kıtalar da endemik veya epidemik ajanlar olarak en yaygın şekilde dolaşan solunum virüsleri; influenza virüsü, respiratuar sinsitiyal virüs, parainfluenza virüsleri, metapnömovirüs, rinovirüs, koronavirüsler, adenovirüsler ve bokavirüslerdir.

Ülkemizde 2019-2020 influenza sezonunda birinci basamak sağlık kurumlarına grip benzeri hastalık nedeni ile başvuran bireylerin %33.8'inde influenza virüsü tespit edilmiştir. 1044 influenza virüsünün %48.8'ini influenza B, %46.7'sini influenza A (H1N1) virüsü, %2.9'unu birden fazla influenza virüsü, %1.6'sını influenza A (H3N2) virüsü oluşturmaktadır. Ağır akut solunum yolu enfeksiyonu (SARI) nedeniyle hastaneye yatan hastaların %27.5'inde influenza virüsü tespit edilmiştir. Dörtüzyaltmışbeş influenza virüsünün %70.3'ünü influenza A (H1N1), %23.2'sini influenza B, %5.6'sını influenza A ve B ko-infeksiyonu oluşturmaktadır. Sezon geneli dikkate alındığında ülkemizde dolaşımdaki baskın virüsler açısından bölgeler arasında farklılıklar mevcuttur. SARI örneklerinde diğer solunum virüsleri arasında en sık saptanan virüsler; rinovirüs %30.2, RSV %23, koronavirüsler (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1- CoV) %9.1'dir (3).

Solunum yolu virüsleri genellikle üç farklı bulaşma yolu ile yayılır; temas (doğrudan veya dolaylı), damlacık ve aerosol iletimi. Temas ile bulaş, enfekte bir kişiden duyarlı kişiye doğrudan virüs aktarımı (örneğin; kontamine eller yoluyla) veya ara nesnelere (fomitler) aracılığıyla dolaylı olarak virüs aktarımıdır. Virüsün hava yoluyla bulaşması damlacıklar veya aerosoller yoluyla gerçekleşebilir. Büyük damlacıklar ve küçük aerosoller arasında yaygın olarak sınır kabul edilen boyut 5 µm'dir, ancak bu çalışmalar arasında farklılık göstermektedir ve bu fark 12 µm'ye kadar değişir. Öksürme, hapşırma veya konuşma sırasında oluşan damlacıklar havada asılı kalmaz, yakın temaslıların mukozasına veya çevresel yüzeylere yerleşmeden önce 1 m'den daha kısa alanda hareket eder. Aerosoller yavaş çökme hızına sahiptir, bu nedenle havada daha uzun süre asılı kalırlar ve daha fazla hareket edebilirler (4,5). Böylece uzun mesafede yayılım gösterebilirler.

Bu üç yolun her birinden iletim, çevresel faktörler (örneğin; nem ve sıcaklık), insanların kalabalıklaşması gibi birçok değişkene ve aynı zamanda solunum yolu boyunca reseptör dağılımı gibi konağa ait faktörlere bağlıdır. Bireyler arasında virüs atılımındaki farklılıklar, özellikle süper yayıcılar söz konusu olduğunda bulaşıcılık oranına katkıda bulunabilir (6).

İNFLUENZA VİRÜSLERİ

İnfluenza virüsleri, negatif polariteli, tek sarmallı, parçalı RNA genomuna sahip *Orthomyxoviridae* virüs ailesi içerisinde yer alır (7). Dört tip influenza virüsü bulunmaktadır: A-D. Mevsimsel grip çoğunlukla İnfluenza A ve B ile ilişkilidir (influenza C'de insanlarda enfeksiyona neden olur, ancak daha az şiddetlidir) (8). İnsanlarda influenza A virüsleri kuşlardan ve domuzlardan kaynaklanır. İnsanlarda ilk kez enfeksiyon oluşturması ve insanlara adapte olmalarından sonra, 1918 "İspanyol gribi" ve 2009 "Domuz gribi" gibi küresel salgınlara neden oldu. Sonrasında insanlarda mevsimsel grip virüsleri olarak dolaşmalarına devam ettiler.

İnfluenza A virüsleri, yüzeylerinde bulunan hemaglutinin (HA) ve nöraminidaz (NA) glikoproteinlerine göre alt tiplere ayrılmıştır. 18 farklı hemaglutinin alt tipi ve 11 farklı nöraminidaz alt tipi vardır (sırasıyla H1'den H18'e ve N1'den N11'e) (9). Çoğu yabancı kanatlılarda bulunur ancak insanlarda yaygın olarak dolaşan yalnızca üç kombinasyon vardır: A/H1N1, A/H2N2 ve A/H3N2. Bunlardan A/H1N1 ve A/H3N2 alt tipleri mevsimsel grip virüsü salgınlara neden olmaktadır (8).

İnfluenza B virüslerinin bilinen bir hayvan rezervuarı yoktur ve insanlarda ilk kez izole edildikleri 1940 yılından beri dolaşmaktadır, ancak muhtemelen çok daha uzun bir süredir dolaşmaktaydı. İnfluenza B virüsleri, 1970'lerde birbirinden ayrılan iki ana soydan (B/Victoria ve B/Yamagata) oluşur (8,10).

İnfluenza C virüsü daha seyrek tespit edilir ve genellikle hafif enfeksiyonlara neden olur, bu nedenle halk sağlığı açısından önemi yoktur. İnfluenza D virüsleri esas olarak sığırları etkiler ve insanlara bulaştığı veya hastalığa neden olduğu bilinmemektedir (11).

İnfluenza virüslerinin yüksek genomik değişkenliği sayesinde viral proteinlerde küçük değişiklikler (antijenik drift) meydana gelir. Viral polimerazın proof-reading aktivitesinin olmaması nedeniyle HA ve NA proteinlerinin antijenik epitoplarında aminoasit değişimlerine neden olabilecek viral RNA nokta mutasyonları oluşur. Böylece, influenza virüsleri konakçının bağışıklık sisteminin oluşturduğu antikorlar tarafından tanınmasını ve nötralizasyonunu olumsuz etkiler. Bu nedenle, bağışıklıktan kaçan virüs varyantlarının oluşmasına yol açabilir. Antijenik drift, aşılama ya da enfeksiyon sonrası gelişen antikorlar ve antijen arasındaki bağı zayıflatarak, influenza salgınlara neden olabilir. Antijenik shift, yeni bir influenza alt tipi ile sonuçlanan en az iki influenza alt tipi arasında genetik yeniden sınıflandırmadan kaynaklanır. Bunun sonucunda immün sistem tarafından tanınmayan ve nüfusun çoğunluğunu enfekte edebilen yeni bir virüs oluşturarak, yüksek enfeksiyon oranlarına ve pandemik yayılımlara neden olabilir (12). Her iki mekanizma, nokta mutasyonları ve yeniden sınıflandırma, influenza tedavisinde kullanılan ilaçlarının etkinliğini etkileyebilir (13).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün güncel influenza verilerine göre küresel olarak, influenza aktivitesi yılın bu zamanında beklenenden daha düşük seviyelerde kalmıştır. Bunun nedeni olarak 2019 yılının sonlarında Çin'de tespit edilmesinin ardından tüm dünyaya yayılarak pandemi haline gelen SARS-CoV-2 salgının etkileri ile artan hijyen ve fiziksel mesafe önlemleri, influenza virüs bulaşımının azaltılmasında büyük rol oynadı. Güney yarımkürenin ılıman bölgelerinde, grip mevsimi genel olarak düşük veya taban çizgisinin altında kaldı. Ülkeler arasında çok az grip rapor edilmiştir. Dünya çapında, bildirilen çok düşük sayıdaki tespit içinde, mevsimsel influenza A (H3N2) virüsleri, tespitlerin çoğunu oluşturmaktadır (14). Ülkemizde 2019-2020 grip sezonunda influenza A (H3N2) sporadik olarak saptanmıştır (3).

Bulaş ve Korunma

Bulaşma açısından, mevsimsel grip okullar ve huzurevleri dahil kalabalık alanlarda hızla bulaşarak kolayca yayılır. Enfekte bir kişi öksürdüğünde veya hapşırduğunda, virüs içeren damlacıklar (bulaşıcı damlacıklar) havaya yayılır ve bir metre çevreye kadar yayılabilir ve bu damlacıkları soluyan yakın çevredeki kişilere bulaşabilir. Virüs, kontamine ellerle de yayılabilir. Bulaşmayı önlemek için insanlar öksürürken ağız ve burunlarını bir mendille kapatmalı ve düzenli olarak ellerini yıkamalıdır.

Aşılar, mevsimsel influenza virüsü enfeksiyonlarını önlemek ve kontrol altına almak için birincil araçtır. Aşılamadan sonra bağışıklık zamanla azalır, bu nedenle gripden korunmak için yıllık aşılama önerilir. Etkisizleştirilmiş influenza aşıları olarak dünya çapında yaygın olarak kullanılmaktadır. 1968 salgınından başlayarak, DSÖ, bir sonraki sezon için hangi influenza virüslerinin aşıya dahil edilmesi gerektiğine dair önerilerde bulunmak için uzmanlarla yıllık olarak toplantı düzenlemektedir. İlk birkaç sene, aşı içerisinde bir influenza A (H3N2) virüsü ve bir influenza B virüsü bulunmaktaydı (15,16). Daha sonra uzun yıllar boyunca, dolaşımda yer alan temsili üç virüs tipini (influenza A virüsünün iki alt tipi ve bir influenza B virüsü) hedefleyen trivalan aşılar tavsiye edilmiştir. 2013-2014 kuzey yarımküre influenza sezonundan itibaren quadrivalent aşı gelişimine katkı sağlamak için dördüncü bileşen olarak ikinci bir influenza B virüsü eklenmiştir ve influenza B virüsü enfeksiyonlarına karşı daha geniş koruma sağlaması beklenmektedir (11).

Grip aşısı sağlıklı yetişkinler arasında, dolaşımdaki virüsler ve aşı virüsleri tam olarak eşleşme bile koruma sağlar. Grip aşısı yaşlılar arasında hastalığı önlemede çeşitli nedenlere bağlı olarak daha az etkili olabilir, ancak hastalığın şiddetini, komplikasyon ve ölüm oranlarını azaltır. Aşı, özellikle grip komplikasyonları açısından yüksek risk altında olan kişiler ve yüksek risk altındaki kişilerle yaşayan veya onlara bakan kişiler için önemlidir (11). Almanya'da, Standing Committee on Vaccination (STIKO), 60 yaş ve üzeri tüm kişilere ve belirli kişilere belirtilen durumlarda örneğin altta yatan hastalığa bağlı artmış riski olan çocuklar, ergenler ve yetişkinler, tüm hamilelere, yüksek risk altındaki kişiler örneğin sağlık personeli, halkla yoğun bir şekilde ilgilenen kuruluşlardaki kişiler ve ayrıca belirli risk altındaki kişilere bakım vererek olası enfeksiyon kaynağı olabilecek kişilere standart olarak sonbaharda yıllık aşı yapılmasını önermektedir (17).

DSÖ'ye göre aşılama ve antiviral tedavinin yanı sıra aşağıdaki gibi kişisel koruyucu önlemleri içerir:

- Düzenli el yıkama ve uygun şekilde kurulama,
- Öksürürken veya hapşırırken ağız ve burnu örtmek, mendil kullanmak ve bunları doğru şekilde atmak,
- Kendini iyi hissetmeyen, ateşli ve diğer influenza semptomlarına sahip olanların en erken sürede kendi kendilerini tecrit etmesi,
- Hasta insanlarla yakın temastan kaçınmak,
- Gözlerine, burnuna veya ağızına dokunmaktan kaçınmak (11).

RESPIRATUAR SİNSİTYAL VİRÜS (RSV)

RSV tek zincirli bir RNA virüsüdür, *Paramyxoviridae* ailesinde yer alır. İki alt tipi (subtip) vardır: A ve B. RSV'nin dünya çapında çocuklarda akut alt solunum yolu enfeksiyonunun tüm ataklarının %22'sini oluşturduğu gösterilmiştir. İki yaş altı çocuklarda akut solunum yolu enfeksiyonlarının en sık nedeni olarak tanımlanan çok yaygın ve bulaşıcı bir virüstür (18-20). RSV enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonları, bronşiyolit, pnömoni, astım alevlenmeleri ve viral kaynaklı hırıltı dahil çeşitli klinik sendromlar olarak ortaya çıkabilir. Hastaneye yatış gerektiren ağır hastalıkların en büyük yükü bir yaşın altındaki bebeklerdedir (20). Yaşamın ilk yılında RSV enfeksiyonu ile hastaneye yatırılması gereken bebeklerin %2-6'sının pediatrik yoğun bakım ünitesine yatışı gerekmektedir (21). Öncelikle bebeklerde ciddi hastalığa neden olduğu bilinmesine rağmen, RSV yaşlılarda da ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. 2015 yılında dünya genelinde, yaşlılarda RSV kaynaklı akut solunum yolu enfeksiyonundan hastanede tahmini olarak 14.000 kişinin öldüğü ve muhtemelen hastane ortamı dışında çok daha fazlasına neden olduğu tahmin edilmektedir (22). Amerika Birleşik Devletleri'nde akut RSV ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonu ile hastaneye yatırılan yaşlılar arasında %7-8'lik ölüm oranı görülmektedir (23). Ülkemizde 2019-2020 grip sezonunda influenza dışı solunum yolu virüsleri arasında ikinci sıklıkta (%23) saptanmıştır (3).

Bulaş ve Korunma

RSV tipik olarak eller, fomitler (virüslerin yayılmasına neden olan eşyalar) ve aerosol yoluyla yayılım gösterir (24). RSV'nin temel vaka üreme sayısının (Ro) 1,2 ile 3,0 arasında olduğu tahmin edilmektedir (influenzaya benzer) (25). Bu bilgi, hem toplumda hem de hastane ortamında RSV yayılımını önlemek için

önemlidir. Çocuklar genellikle okul veya çocuk bakım merkezleri gibi ev dışı ortamlarda RSV'ye maruz kalır ve bu hastalığa yakalanır. Daha sonra virüsü ailenin diğer üyelerine bulaştırabilirler (26). Aile içi RSV bulaşımı araştıran bir çalışmada, RSV nedeniyle hastaneye yatırılan çocuğu olan 52 ailenin incelendiği bir çalışmada, ailelerin %77'sinde en az farklı bir aile üyesinde RSV pozitif olduğu bulunmuştur (23).

RSV için kullanılabilir rutin bir aşı bulunmamaktadır. İlk olarak, 1960'larda formalinle inaktive edilmiş RSV aşılı ile aşılanmanın ardından aşı uygulanan bebeklerde enfeksiyon gelişmiş ve iki bebek ölmüştür (27). Bununla birlikte, canlı zayıflatılmış RSV aşı adaylarının geliştirilmesi ve insan testleri üzerinde çalışmalar devam etti. Takip eden 60 yıllık süreç içinde, RSV'yi önlemek için yalnızca iki ürün lisans aldı: RSV intravenöz immüno globulin (RSV-IVIG) ve monoklonal antikor olan palivizumab.

Antikoron RSV bağışıklığında önemli bir rol oynadığına dair en iyi kanıt, pasif olarak uygulanan antikorun (poliklonal veya monoklonal) bebekleri ciddi hastalıklardan koruyabildiğini gösteren çalışmalardır (28). Çok küçük preterm, bronkopulmoner displazi (BPD) tanısı olan preterm, konjenital kalp hastalığı olan ve ciddi immun eksikliği olan bebekler en yüksek riski taşımaktadır. Palivizumab, RSV sezonunda risk gruplarında hastaneye yatış sıklığını düşürmekte ancak mortaliteyi etkilememektedir (29). Palivizumab, Amerikan Pediatri Akademisi tarafından gebelik yaşına ve altta yatan belirli tıbbi koşullara bağlı olarak immüno profilaksiden fayda sağlama olasılığı yüksek bebeklere ve küçük çocuklara uygulanması için önerilen bir monoklonal antikordur (30). Türk neonatoloji derneği risk grubunda olan preterm bebeklerde, Bronkopulmoner Displazi tanımlı preterm bebeklerde, hemodinamik olarak anlamlı konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde palivizumab profilaksi önerilmektedir (29). Yalnızca yüksek riskli bebeklerde kullanılan kısmen etkili ve çok pahalı bir monoklonal antikor olan palivizumab dışında, şu anda RSV hastalığının önlenmesi ve tedavisi için hiçbir aşı veya spesifik antiviral bulunmamaktadır.

RSV bulaşımı ve hastalık riskini azaltan en basit, etkili ve ucuz yöntem iyi el hijyeni ve temasın önlenmesidir. Kalabalıktan kaçınmak, pasif sigara içişini önlemek, kreş, yuva gibi ortamlarda hijyene dikkat etmek, el yıkama alışkanlıklarını sağlık çalışanlarına ve ailelere yerleştirmek önemlidir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde salgınları önlemek amacı ile, RSV sezonu döneminde hijyen önlemlerinin güçlendirilmesi ve

epidemik dönemde ziyaretçi kontrolü gerekmektedir (29). Anne sütünün desteklenmesi, sigara maruziyetinin engellenmesi, standart enfeksiyon kontrol önlemleri, risk gruplarının belirlenmesi, kalabalık ortamlardan uzak durulması, rutin aşılama programına uyulması ve yıllık influenza aşılanmasının önerilmesi, hastanede yeni olguların hızla saptanması ve temas izolasyonu RSV'den korunmada esastır (31).

HUMAN METAPNÖMOVİRÜS (HMPV)

Human Metapnömovirus, ilk olarak 2001 yılında bildirilen bir solunum virüsüdür. Bu virüsler, zarflı, segmentsiz, negatif polariteli, tek sarmallı RNA virüsleridir, *Paramyxoviridae* ailesinde, *Metapneumovirus* cinsinde yer alır (32,33). HMPV, diğer solunum yolu virüslerine benzer mevsimsel bir dağılıma sahiptir (34). RSV ve influenza ile karşılaştırıldığında daha sonraki aylarda zirve yapma eğilimindedir. HMPV, özellikle küçük çocuklarda, yaşlılarda ve bağışıklık sistemi zayıflamış kişilerde olmak üzere her yaşta insanda üst ve alt solunum hastalığına neden olabilir (34). Genellikle beş yaşına kadar primer HMPV enfeksiyonu geçirilir, ancak yetişkinlik döneminde de re-enfeksiyonlar görülür (35). HMPV enfeksiyonu, sağlıklı genç yetişkinlerde tipik olarak hafif seyrederken, yaşlılarda hastalık şiddetinde artışa ve yüksek morbidite ve mortalite oranlarına neden olabilir. Genellikle HMPV ile ilişkili semptomlar arasında öksürük, ateş, burun tıkanıklığı ve nefes darlığı bulunur. HMPV enfeksiyonunun klinik semptomları üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan diğer virüslere benzer şekilde bronşite veya pnömoniye ilerleyebilir (36).

Bulaş ve Korunma

HMPV büyük olasılıkla enfekte bir kişiden diğerlerine; öksürme ve hapşırma sırasında oluşan salgılarıyla, tokalaşma gibi yakın kişisel temasla ve fomitler veya yüzeylere dokunduktan sonra ağza, buruna veya gözlelere dokunmayla bulaşabilir (34,37).

Günümüzde, HMPV'yi tedavi etmek için spesifik bir antiviral tedavi ve HMPV'yi önlemek için aşı yoktur. Tıbbi bakım destekleyicidir. Bununla birlikte, basit birkaç önlem ile HMPV ve diğer solunum yolu virüslerinin yayılmasını önlemeye yardımcı olabilir (34). Bunlar; ellerini sık sık en az 20 saniye boyunca sabun ve suyla yıkanması, kontamine ellerle ağız, burun ve gözlelere dokunmaktan kaçınılması, hasta olan insanlarla yakın temastan kaçınılması gibi. Ek olarak, olası kontamine yüzeylerin (kapı kolları ve paylaşılan oyuncaklar gibi) temizlenmesi, potansiyel olarak HMPV'nin yayılmasını durdurmaya yardımcı olabilir.

PARAİNFLUENZA VİRÜS

Tek sarmallı bir negatif polariteli RNA virüsü olan insan parainfluenza virüsü (HPIV), Paramyxoviridae ailesinde yer alırlar. İlk olarak 1950'lerde tespit edilen bu virüsün dört ana serotipi vardır: HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 ve HPIV-4. Parainfluenza virüsü, serotiplere bağlı olarak farklı mevsimsellik ve piklerle genellikle ilkbahardan kışa kadar dolaşır (38). Bağışıklık sistemi normal olan bireylerde, HPIV enfeksiyonları genellikle asemptomatiktir veya diğer yaygın solunum virüslerinden ayırt edilemeyen hafif solunum semptomlarına neden olur. Mevsimsel HPIV virüsü salgınları, çocuklarda önemli bir hastalık yükü ile sonuçlanır ve alt solunum yolu hastalıkları (ASYE) nedeniyle pediatrik hastaneye yatışların %40'ını ve krup vakalarının %75'ine neden olurlar (38,39).

Bulaş ve Korunma

Parainfluenza virüs, insanlar arasında büyük parçacıklı aerosoller yoluyla bulaşır. Sağlık hizmeti verilen ortamlarda nozokomiyal yayılmayı önlemek için damlacık izolasyonu yeterlidir çünkü küçük partikül aerosoller bulaşma için önemli bir mekanizma değildir (38). İmmünoyetersiz kişilerin bulunduğu ortamlarda salgınlar meydana gelirse ciddi önlemler alınması gerekebilir. Bunlar arasında; ziyaretçilere ve hastadan hastaya temasla ilişkili katı sınırlamaları, fiziksel mesafeyi, HPIV hastalarıyla temas halindeki kişilerin maske kullanması, çevresel yüzeylerin hijyenik ve temizlik önlemlerinin alınması yer alır.

KORONAVİRÜSLER

Koronavirüsler (CoV), 80-120 nm çapında, zarflı, tek sarmallı, pozitif polariteli RNA virüsleridir. Genetik ve antijenik ilişkilerine dayanarak, Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi "International Committee for Taxonomy of Viruses (ICTV)" CoV'leri dört cinse ayırdı: Alfa-, Beta-, Gama- ve Delta-CoV'ler (40). İnsan koronavirüsleri, insanlarda hem üst hem de alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. Günümüzde tanımlanmış yedi insan solunum koronavirüsü vardır: HCoV-229E (Alfa-koronavirus), HCoV-OC43 (Beta-koronavirus), HCoV-NL63 (Alfa-koronavirus) ve HKU1 (Beta-koronavirus), genellikle hafif solunum yolu enfeksiyonuna neden olur; Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü (SARS-CoV), Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü (MERS-CoV) ve SARS-CoV-2 (Beta-koronavirus) şiddetli ve hatta ölümcül alt solunum yolu hastalığına yol açabilir (41). Koronavirüslerin balıklar, kuşlar, memeliler ve insanlar dahil olmak

üzere çeşitli hayvan konakçılarında solunum, enterik ve sistemik enfeksiyonlara neden olduğu bilinmektedir (42,43).

21. yüzyıldan önce koronavirüsler insanlar için yüksek derecede patojen olarak görülüyordu. Ancak ilk olarak 2003 yılında hayvan rezervuarlarından ortaya çıkan SARS-CoV ve 2012 yılında ortaya çıkan MERS-CoV ve 2019 yılında ortaya çıkan ve etkileri günümüzde de devam eden SARS-CoV2 dahil olmak üzere oldukça patojen üç HCoV, insanlarda yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan küresel ölümcül pnömöni salgınlarına neden olmuştur (44-46).

SARS-CoV

2002 yılında Güney Çin'in Guangdong eyaletinde, SARS-CoV'un henüz belirsiz bir hayvan rezervuarından, belki de yarasalardan, diğer hayvanlara (misk kedileri) ve ilk enfekte insanlara yayılan bir hayvan virüsü olduğu düşünülmektedir. SARS epidemisi 26 ülkeyi etkiledi 8000'den fazla vakayla sonuçlandı (47). Bunlardan 774'ü ölüm ile sonuçlandı (Vaka ölüm oranı %9.8) (48). O zamandan beri, laboratuvar kazalarının bir sonucu olarak veya muhtemelen hayvandan insana bulaşma yoluyla (Guangdong, Çin) az sayıda vaka meydana geldi. Bulaş öncelikle insandan insana olmaktadır. İnsandan insana bulaş vakalarının çoğu, yeterli enfeksiyon kontrol önlemlerinin olmadığı sağlık hizmeti ortamında meydana geldi. Uygun enfeksiyon kontrol uygulamalarının uygulanması küresel salgını sona erdirdi (47). Kasım 2002'den itibaren Çin'de, yüksek ölüm oranlarının eşlik ettiği, SARS-CoV'da insandan insana eşi görülmemiş nozokomiyal bulaşmalar olmuştur (49). SARS hava yoluyla bulaşan bir virüsdür ve soğuk algınlığı ve grip gibi damlacık yoluyla yayılabilir. SARS, virüs bulaşmış birinin dokunduğu yüzeyler aracılığıyla dolaylı olarak da yayılabilir (50).

MERS-CoV

Eylül 2012'de, Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsü Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) olarak bilinen yeni bir insan koronavirüsü tanımlandı (46,51). MERS-CoV, SARS koronavirüsünden farklı ancak genetik olarak ilişkili bir beta-koronavirüsdür (52). Eylül 2012'den bu yana, DSÖ'ye 27 ülkede, 2562 laboratuvar onaylı MERS-CoV enfeksiyon vakası ve 881 MERS-CoV bağlantılı ölüm bildirilmiştir (53). Ocak 2020'de yayınlanan durum raporunda dünya genelinde vaka ölüm oranı %34 olarak bildirilmiştir ve vakaların büyük çoğunluğu Suudi Arabistan'da saptanmıştır (54). Uluslararası seyahatler, MERS-CoV'nin Arap Yarımadası dışında

ki ülkelere bulaşmasına ve küresel bulaşa dönüşmesine neden oldu. Mayıs 2015'te, Orta Doğu'dan dönen bir kişi nedeniyle Güney Kore'de MERS salgını meydana geldi (55). Son on yılda SARS-CoV prevalansını yönetmekten öğrenilen dersler sayesinde, MERS-CoV'nin biyolojik özelliklerini ortaya çıkarmaya yönelik ilerleme eşi görülmemiş bir hızla ilerledi. MERS-CoV'un olası doğal kaynağı yarasalar, olası ara konak tek hörgüçlü develerdir. MERS-CoV, enfekte tek hörgüçlü deve veya deve ile ilgili ürünlerle doğrudan veya dolaylı temas yoluyla insanlarda zoonotik enfeksiyonlara neden olur, ancak bu tür birincil enfeksiyonlar vakaların az bir kısmını oluşturur. Çoğu, enfeksiyon koruma ve kontrol uygulamalarındaki ihlaller yüzünden insan-insan arası temastan kaynaklanmaktadır (56).

SARS-CoV-2

Aralık 2019'da, MERS salgınından yedi yıl sonra, yeni bir patojenik HCoV, Çin'in Hubei eyaletinin başkenti Wuhan'da ortaya çıktı ve şiddetli pnömöniye neden oldu (57,58). 11 Şubat 2020'de DSÖ Genel Direktörü Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, bu yeni CoV'nin neden olduğu hastalığın "2019 koronavirüs hastalığı"nın kısaltması olan "COVID-19" olduğunu duyurdu (59). 11 Mart 2020'de, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) resmi olarak koronavirüs hastalığı 19'u (COVID-19) pandemi olarak ilan etti. SARS ve MERS'ten farklı olarak, SARS-CoV-2 önemli ölçüde daha fazla morbidite ve mortalite ile sonuçlandı. Salgının başlangıcından 24.11.2020 tarihine kadar 58.712.326 vaka tespit edildi, hastalığa bağlı 1.388.528 ölüm gerçekleşti (60). Filogenetik analizler, SARS-CoV-2'nin yarasaya kaynaklı SARS benzeri koronavirüslerle, bat-SL-CoVZC45 ve bat-SL-CoVZXC21 yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (61). Bu virüs de SARS ve MERS'de olduğu gibi muhtemelen yarasalardan kaynaklanmış ve daha sonra insanlara geçmeden önce diğer memeli konakçılara geçmiştir (59).

Hastalığın dünya çapındaki yüküne rağmen, hala lisanslı bir aşı veya SARS-CoV-2'ye karşı herhangi bir spesifik ilaç bulunmamaktadır. Çeşitli aşı çalışmalarının faz I ve faz III çalışmaları devam etmektedir (62-66). Ayrıca, sağlık çalışanlarında BCG'nin koruyucu etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla çeşitli klinik çalışmalar yapılmaktadır. Batı Avustralya'daki çeşitli çocuk hastanelerinde (NCT04327206), BCG aşısının COVID-19 insidansını azaltmadaki etkinliğini değerlendirmek için birkaç faz III çalışması devam etmektedir. UMC Utrecht ve Radboud Üniversitesi,

Hollanda'dan araştırmacılar, COVID-19 hasta bakımında (NCT04328441) yer alan sağlık çalışanları arasında devamsızlığı azaltmada BCG aşısının etkinliğini araştırıyorlar. Bu iki çalışmanın sonuçları 2020 yılı sonuna kadar bekleniyor.

KAYNAKLAR

1. Ferkol T, Schraufnagel D. The global burden of respiratory disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(3):404-6.
2. van Doorn HR, Yu H. *Viral Respiratory Infections. Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases.* 2020;284-8. doi:10.1016/B978-0-323-55512-8.00033-8.
3. https://grip.gov.tr/depo/influenza-raporu/2019/Haftalik_InfluenzaGrip_Surveyans_Raporu_2019_40_hafta.pdf Ulaşılabilir:24.11.2020
4. Bonvehi PE, Temporiti ER. Transmission and Control of Respiratory Viral Infections in the Healthcare Setting. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2018;10(2):182-196. doi:10.1007/s40506-018-0163-y
5. Kutter JS, Spronken MI, Fraaij PL, et al. Transmission routes of respiratory viruses among humans. *Curr Opin Virol.* 2018;28:142-151. doi:10.1016/j.coviro.2018.01.001.
6. Wong G. MERS, SARS, and Ebola: the role of super-spreaders in infectious disease. *Cell Host Microbe.* 2015;18:398-401.
7. Te Velthuis AJ, Fodor E. Influenza virus RNA polymerase: insights into the mechanisms of viral RNA synthesis. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):479-93. doi: 10.1038/nrmicro.2016.87.
8. Petrova VN, Russell CA. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(1):47-60. doi: 10.1038/nrmicro.2017.118.
9. CDC. <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm> Ulaşılabilir:20.11.2020
10. Arvia R, Corcioli F, Pierucci F, et al. Molecular markers of influenza B lineages and clades. *Viruses.* 2014;6(11):4437-4446. doi: 10.3390/v6114437.
11. WHO. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). Ulaşılabilir: 15.11.2020
12. Earn DJD, Dushoff J, Levin SA. Ecology and evolution of the flu. *Trends Ecol Evol.* 2002;17(7):334-340. doi: 10.1016/S0169-5347(02)02502-8.
13. Duwe S. Influenza viruses - antiviral therapy and resistance. *GMS Infect Dis.* 2017;5:Doc04. doi:10.3205/id000030.
14. WHO. https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/2020_10_26_surveillance_update_379.pdf?ua=1. Ulaşılabilir: 05.11.2020
15. Bright RA, Medina MJ, Xu X, et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet.* 2005;366:1175-1181.
16. Bright RA, Shay DK, Shu B, et al. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States. *JAMA.* 2006;295:891-894.

17. Robert Koch Institut (RKI)/German Standing Committee on Vaccination. Recommendations of the Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute/Effective: August 2015. *Epidemiol Bull* 2015;(34):327–362. doi: 10.17886/EpiBull-20.
18. Chanock R, Roizman B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization. *Am J Hyg* 1957;66:281–290.
19. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009;360(6):588-598. doi:10.1056/NEJ-Moa0804877.
20. Bont L, Checchia PA, Fauroux B, et al. Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries. *Infect Dis Ther.* 2016;5(3):271-298. doi:10.1007/s40121-016-0123-0
21. Green CA, Yeates D, Goldacre A, et al. Admission to hospital for bronchiolitis in England: trends over five decades, geographical variation and association with perinatal characteristics and subsequent asthma. *Arch Dis Child* 2016; 101: 140–146.
22. Shi T, Denouel A, Tietjen AK, et al; RESCEU Investigators. Global Disease Burden Estimates of Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Respiratory Infection in Older Adults in 2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis.* 2020 Oct 7;222 (Supplement_7): 577-5583. doi: 10.1093/infdis/jiz059. PMID: 30880339.
23. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, et al. Respiratory Syncytial Virus Infection in Elderly and High-Risk Adults. *N Engl J Med.* Massachusetts Medical Society ; 2005;352(17):1749–59.
24. Smith C, Hirst R, Baker N, et al. Airborne transmission of respiratory syncytial virus (RSV) infection. *Euro Res J* 2011; 38: 1722.
25. Reis J, Shaman JL. Retrospective parameter estimation and forecast of respiratory syncytial virus in the United States. 2016; 12: 1–15.
26. CDC. <https://www.cdc.gov/rsv/about/transmission.html#:~:text=RSV%20can%20spread%20when%20an,Ulařilabilir:10.11.2020>
27. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol.* 1969;89(4):422–34.
28. O'Brien KL, Chandran A, Weatherholtz R, et al; Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention study group. Efficacy of motavizumab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in healthy Native American infants: a phase 3 randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(12):1398-408. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00247-9. Epub 2015 Nov 4. PMID: 26511956.
29. Türk Neonatoloji Derneği Palivizumab ile RSV Profilaksisi Çalıřma Grubu. Türk Neonatoloji Derneği palivizumab profilaksisi önerileri. <https://www.neonatology.org.tr/storage/2020/04/TND-PalivizumabileRSVProfilaksisiOnerileri-2018.pdf>. Ulařilabilir: 10.11.2020
30. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2014;134(2):e620-38. doi: 10.1542/peds.2014-1666. PMID: 25070304.
31. Mazur NI, Higgins D, Nunes MC, et al; Respiratory Syncytial Virus Network (ReSViNET) Foundation. The respiratory syncytial virus vaccine landscape: lessons from the graveyard and promising candidates. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(10):e295-e311. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30292-5.
32. Afonso CL, Amarasinghe GK, Bányai K, et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2016. *Arch Virol.* 2016;161(8):2351–60. doi:10.1007/s00705-016-2880-1.
33. van den Hoogen BG, Bestebroer TM, Osterhaus AD, et al. Analysis of the genomic sequence of a human metapneumovirus. *Virology.* 2002;295(1):119-32. doi: 10.1006/viro.2001.1355. PMID: 12033771.
34. CDC. <https://www.cdc.gov/surveillance/nrevss/hmpv/clinical.html> Ulařilabilir: 07.11.2020
35. Uddin S, Thomas M. Human Metapneumovirus. [Updated 2020 Jul 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560910/>.
36. van den Hoogen BG, van Doornum GJ, Fockens JC, et al. : Prevalence and clinical symptoms of human metapneumovirus infection in hospitalized patients. *J Infect Dis.* 2003;188(10):1571–7. doi:10.1086/379200.
37. Shafagati N, Williams J. Human metapneumovirus - what we know now. *F1000Res.* 2018;7:135. Published 2018 Feb 1. doi:10.12688/f1000research.12625.1.
38. Elboukari H, Ashraf M. Parainfluenza Virus. [Updated 2020 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560719/>
39. Branche AR, Falsey AR. Parainfluenza Virus Infection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2016;37(4):538-554. doi:10.1055/s-0036-1584798.
40. ICTV 9th Report. https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/222/coronaviridae Ulařilabilir: 02.11.2020
41. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-943.
42. Totura AL, Bavari S. Broad-spectrum coronavirus antiviral drug discovery. *Expert Opin Drug Discov.* 2019;14:397–412.
43. Al-Omari A, Rabaan AA, Salih S, et al. MERS coronavirus outbreak: Implications for emerging viral infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;93:265–85.
44. Drosten C, Günther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:1967–1976.
45. 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;367:1814–1820.

46. Baloch S, Baloch MA, Zheng T, et al. The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Tohoku J Exp Med.* 2020;250(4):271-278. doi: 10.1620/tjem.250.271. PMID: 32321874.
47. WHO. <https://www.who.int/ith/diseases/sars/en/>. Ulaşılabilir: 10.11.2020.
48. WHO. <https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003>.
49. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet.* 2003; 362: 1353-8. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14630-2. PMID: 14585636; PMCID: PMC7112415.
50. CDC. <https://www.cdc.gov/sars/about/fs-SARS.html>. Ulaşılabilir: 09.11.2020
51. de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol.* 2013;87(14):7790-7792. doi:10.1128/JVI.01244-13.
52. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, et al. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14:523-534.
53. WHO. <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/> Ulaşılabilir: 06.11.2020
54. WHO. https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab_1 Ulaşılabilir: 06.11.2020
55. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, et al. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016;14:523-534. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.
56. WHO. <https://www.who.int/emergencies/what-we-do/prevention-readiness/disease-commodity-packages/dcp-mers.pdf?ua=1>. Ulaşılabilir: 13.11.2020
57. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020;38:727-733.
58. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J. Med. Virol.* 2020;92:401-402. doi: 10.1002/jmv.25678.
59. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. 2020 Oct 4. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 32150360.
60. WHO. <https://covid19.who.int/>. Ulaşılabilir: 24.11.2020
61. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395:565-74.
62. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461>. Ulaşılabilir: 20.11.2020
63. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04313127>. Ulaşılabilir: 20.11.2020
64. Couture A, Garnier A, Drocagne F, et al.: HLA-class II Antigen presenting cells in CD4+ T cell-based immunotherapy. *Front Immunol.* 2019, 10:1081. 10.3389/fimmu.2019.01081.
65. Oxford COVID-19 vaccine programme opens for clinical trial recruitment . (2020). Ulaşılabilir: 15.11.2020: <https://www.ox.ac.uk/news/2020-03-27-oxford-covid-19-vaccine-programme-opens-clinical-trial-recruitment>
66. Immunity and safety of COVID-19 synthetic minigene vaccine. (2020). Ulaşılabilir: 15.11.2020: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04276896>